



Kronik Hepatit C Hastalarında Uygulanan Direkt Etkili Antiviral Tedavinin Yaşam Kalitesi Üzerine Uzun Dönem Etkisinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Long-Term Effect of Direct-Acting Antiviral Treatment on Quality of Life in Chronic Hepatitis C Patients

Zeynep GÖK SARGIN¹ , Doğançan YILMAZ² , İbrahimhalil DÜŞÜNCELİ¹ , Yucel USTUNDAG² 

¹Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

²Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

ORCID ID: Zeynep Gök Sargın 0000-0001-9193-4105, Doğançan Yılmaz 0000-0001-6328-1979, İbrahimhalil Düşünceli 0000 0001 5381 0275, Yucel Ustundag 0000 0002 6442 1619

Bu makaleye yapılacak atf: Gök Sargın Z ve ark. Kronik hepatit C hastalarında uygulanan direkt etkili antiviral tedavinin yaşam kalitesi üzerine uzun dönem etkisinin değerlendirilmesi. Med J West Black Sea. 2022;6(3):329-337.

Sorumlu Yazar

Zeynep Gök Sargın

E-posta

drzeynepgok@yahoo.com

Geliş Tarihi

29.05.2022

Revizyon Tarihi

28.07.2022

Kabul Tarihi

10.08.2022

ÖZ

Amaç: Kronik hepatit C (KHC) hastalarında, küratif etkinliği yüksek, direkt etkili antiviraller (DAA) ile tedavi sonrası uzun dönemde öz bakım, günlük aktiviteler, ağrı ve emosyonel açıdan hayat kalitesindeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: KHC nedeniyle Ocak 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında DAA tedavisi tamamlanmış olan hastalara günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım yeterlilikleri, ağrı seviyeleri, anksiyete ve depresyon varlığını ölçen EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırma yapmak amacıyla yöneltildi. DAA tedavisi ile kalıcı viral yanıt sonrası en az 12 ay geçmiş hastalar çalışmaya alındı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 90 hastanın ortalama takip süresi 40 ±17.3 aydı. DAA tedavisi sonrası en az bir yıl sonra tüm hastaların yaşam kalitesi indekslerinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış izlenmiştir (p<0.001). Her parametre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hastaların %17'sinde hareket kapasitesinde (p=0.010), %10'unda öz bakım kapasitesinde (p=0.013), %12'sinde günlük olağan aktiviteleri yapma kapasitelerinde (p<0.002), %27'sinde ağrı/rahatsızlıklarında (p<0.001), %43'ünde anksiyete/depresyonlarında (p<0.001) anlamlı iyileşme izlenmiştir. Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta beş parametrenin dördünde, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir alan grupta beş parametrenin üçünde ve Ledipasvir/sofosbuvir alan grupta ise beş parametrenin ikisinde tedavi sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir. Karaciğer sirozu olmayan hastaların tüm parametrelerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, p=0.007, p=0.020, p=0.008, p<0.001 p<0.001). Sirozu olan hastalarda ise yalnızca anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir (p=0.005).

Sonuç: KHC hastalarında DAA tedavisi ile kalıcı viral yanıtın en az bir yıl sonra uzun vadede hayat kalitesinde iyileşme olduğu gösterildi. Bu sonuçlar glecaprevir/pibrentasvir alan ve sirozu olmayan hastalarda daha belirgindi.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, Direkt etkili antiviral tedavi, Kalıcı viral yanıt, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

Aim: It was aimed to evaluate the long-term changes in self-care, daily activities, pain, and emotional quality of life after treatment with direct-acting antivirals (DAA) in chronic hepatitis C (CHC) patients.

Material and Methods: EQ-5D-3L General Quality of Life Scale questions measuring activities of daily, self-care efficacy, pain levels, anxiety, and depression in patients who completed DAA treatment for



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

CHC between January 2017 and June 2021 was used to compare before and after treatment. Patients at least 12 months after sustained viral response with DAA treatment were included in the study.

Results: The mean follow-up period of 90 patients was 40 ±17.3 months. A significant increase was observed in all patients' quality of life indices at least one year after DAA treatment (p<0.001). Mobility in 17% (p=0.010), self-care in 10% (p=0.013), usual activities in 12% (p=0.002), pain/discomfort in 27% (p<0.001), anxiety/discomfort in 43% of patients depression (p<0.001) showed a significant improvement. Significant improvement was observed in four of the five parameters in the glecaprevir/pibrentasvir group, in three of these parameters in the Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir group, and two in the Ledipasvir/sofosbuvir group. A significant improvement was observed in all parameters of patients without liver cirrhosis (respectively p=0.007, p=0.020, p=0.008, p<0.001, p<0.001), while a significant improvement was observed only in anxiety/depression states in patients with cirrhosis (p =0.005).

Conclusion: DAA therapy in patients with CHC demonstrated long-term improvement in quality of life at least one year after sustained viral response. These results were more pronounced in patients without cirrhosis who received glecaprevir/pibrentasvir.

Keywords: Chronic hepatitis C, Direct-acting antiviral therapy, Sustained viral response, Quality of life

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), siroz ve hepatosellüler kanserin en yaygın nedenlerinden biridir ve önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur (1). Mevcut antiviral tedaviler ile, kronik C hepatitli kişilerin yüzde 95'inden fazlası tedavi edilebilir (2). HCV ile enfekte olmuş birçok kişi, virüsü vücuttan yok etmek ve karaciğer hastalığının ilerleme riskini azaltmak için küratif tedavi görmeye isteklidir. HCV'li hastalar tarafından bildirilen en yaygın semptomlar depresyon, anksiyete, sinirlilik, yorgunluk, bilişsel işlev bozukluğu, uyku bozukluğu ve ağrıdır (3). Ayrıca enfeksiyon durumunun toplum tarafından bilinmesi ve hastaların damgalanması hastaların yaşam kalitesini ve ruh halini etkilemesi için sebep olabilir (4,5). Sonuç olarak, HCV'li hastalar genellikle genel popülasyona kıyasla daha kötü yaşam kalitesine sahiptir (6). İnterferon bazlı HCV tedavilerinin, hastalarda uyku kalitesini kötüleştirdiği ve bu durumun, direkt etkili antivirallerin (DAA) kullanıma girmesinden sonra azaldığı bildirilmiştir (7). Şu anda tedavi edilenlerin %95'inden fazlasını iyileştiren DAA rejimleri ile hastaların, viral eradikasyondan sonra yaşamın birçok alanında iyileşme yaşadıkları gösterilmiştir (5,8-11). Yaşam kalitesi ölçümü, sağlık uzmanlarına hastalık sürecinin etkisini veya tedavinin hastaların refahı üzerindeki etkisini anlamada yardımcı olmak için geliştirilmiştir. Tıbbi müdahalelerden önce ve sonra hasta perspektifinden yaşam kalitesindeki değişiklikler EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği gibi araçlarla izlenebilir (12). Literatürde bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar genellikle prospektif özellikte olup tedavi sonrası 6. aya kadar hastaların yaşam kalitesi değerlendirilmiştir. Yüksek oranda küratif olan DAA tedavinin kronik C hepatiti hastalarında uzun dönem sonuçları ile ilgili çalışma sayısı oldukça sınırlı olup (13), daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (14).

Biz bu çalışma ile kısa süreli, yüksek oranda kür sağlayan DAA tedavisi sonrası kronik C hepatiti hastalarının uzun dönemde öz bakım, günlük aktiviteler, ağrı ve emosyonel açıdan hayat kalitesindeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Kronik C hepatiti nedeniyle Ocak 2017 ile Haziran 2021 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğinde DAA tedavisi tamamlanmış olan hastalara EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırma yapmak amacıyla yüz yüze ve telefon aracılığıyla yöneltildi (Ek 1). Bu ölçek günlük yaşam aktiviteleri, öz bakım yeterlilikleri, ağrı seviyeleri, anksiyete ve depresyon varlığını ölçen beş ana parametreden oluşan ve 1'den 3'e kadar skorlanmış olarak tedricen kötüleşmeyi ifade eden yaşam kalitesi göstergesidir. Bu beş parametreden alınan skorlar ile yaşam kalitesi indeksi (YKİ) hesaplanarak tedavi öncesi ve tedaviden en az bir yıl sonraki değerleri karşılaştırıldı (12). YKİ, EuroQOL tarafından belirlenmiş olan skalaya göre verilen her cevabın ağırlık değeri üzerinden hesaplanır. Bu skalaya göre tüm cevapların skor 1 olması durumunda YKİ 1 olarak hesaplanırken, cevaplar skor 2 veya 3 olarak değiştiğinde YKİ 0'a yaklaşır. YKİ'nin 1 olması tam iyilik halini tarifler iken, 0'a yaklaşması hayat kalitesinin kötüleşmesi anlamını taşır (15).

Kronik C hepatiti nedeniyle DAA tedavi alan ve tedavisi tamamlandıktan sonra en az 12 ay geçmiş, 18 yaş üstü hastalar çalışmaya alındı. Ankete katılmak istemeyenler, tedavi yanıtı alınamayanlar, HIV veya HBV koenfeksiyonu olanlar hepatosellüler kanser dahil malignitesi olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların tedavi yanıtları, karaciğer sirozu olup olmadığı hasta dosyalarından kaydedildi.

Veri analizi için SPSS 22.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel yöntemler olarak sayı, yüzde, ortalama, standart sapma kullanıldı. Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçüklerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası dikotom verilerin karşılaştırılmasında Mc-Nemar testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi p<0,05 alındı.

Çalışma için Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol No:2022/09, Onay tarihi:11/05/2022). Çalışma protokolü, 1964 Helsinki Deklarasyonu'nun etik kurallarına uygundur.

BULGULAR

Çalışmaya katılım kriterlerine uygun 201 hastaya EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği soruları yöneltildi bu hastaların 90'ı çalışmaya katılmayı kabul etti (%44.7). Çalışmaya alınan 90 hastanın ortanca yaşının 67 olduğu izlendi. Bu hastaların 39'u erkek (%43.3), 51'i kadındı (%56.7) ve 23 hastanın karaciğer sirozu bulunmaktaydı (%25.6). Ortalama takip süresi 40 ± 17.3 aydı (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışmaya katılan kronik C hepatiti hastalarının demografik özellikleri.

Demografik özellikler ve antivaller	Sonuç, n (%)	
Yaş	≤67	46 (51.1)
	>67	44 (48.9)
Cinsiyet	Kadın	51 (56.7)
	Erkek	39 (43.3)
Siroz	Var	23 (25.6)
	Yok	67 (74.4)
Kullanılan direkt etkili antiviral	Glekaprevir/Pibrentasvir	22 (24.4)
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	43 (47.8)
	Ledipasvir/Sofosbuvir	25 (27.8)

DAA tedavisi sonrası en az bir yıl sonra tüm hastaların YKİ değerlendirildiğinde tedavi öncesine göre anlamlı olarak artış izlenmiştir ($p<0.001$). Tablo 2'de gösterildiği gibi hastalar alt gruplara ayrıldığında her iki cinsiyette, tüm DAA tiplerinde, sirozu olan ve olmayan hastalarda ve ortanca yaş olan 67 yaşın üzerinde ve altındaki hastalarda anlamlı olarak YKİ'de iyileşme izlenmiştir.

Çalışmamızda yaşam kalitesi ölçeğini oluşturan beş parametre ayrı ayrı değerlendirildi. Tüm hastalara tedavi öncesi ve sonrası hareket kapasitesi sorulduğunda, 16 hasta (%17.7) tedavi sonrasında hareket kapasitesinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile hareket kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.010$). Tedavi öncesi ve sonrası öz bakım kapasitesi sorulduğunda, dokuz hasta (%10.0) tedavi sonrasında öz bakım kapasitesinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile öz bakım kapasitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.013$). Tedavi öncesi ve sonrası günlük olağan aktiviteleri sorulduğunda, 11 hasta (%12.2) tedavi sonrasında olağan aktiviteleri yapma kapasitelerinin tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile günlük olağan aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.002$). Tedavi öncesi ve sonrası ağrı veya rahatsızlık varlığı sorgulandığında, 24 hasta (%26.6) tedavi sonrasında ağrı veya rahatsızlıklarının tedavi öncesi döneme göre daha iyi olduğunu belirtmiştir. DAA tedavi ile hastaların ağrı veya rahatsızlık hissinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p<0.001$). Tedavi öncesi ve sonrası anksiyete veya depresyon durumu sorgulandığında, 39 hasta (%43.3) tedavi sonrasında yaşadıkları ank-

Tablo 2: DAA Tedavisi öncesi ve tedaviden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi indeksi değişimi.

	Tedavi öncesi YKİ median&IQR	Tedavi sonrası YKİ median&IQR	p
Tüm Hastalar	0.704 (0.549-1)	1 (0.721-1)	<0.001
Cinsiyet			
Kadın	0.641 (0.535-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Erkek	0.704 (0.624-1)	1 (1-1)	<0.001
İlaç			
Glekaprevir/Pibrentasvir	0.664 (0.539-1)	1 (0.716-1)	0.005
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir	0.704 (0.549-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Ledipasvir/Sofosbuvir	0.704 (0.624-1)	1 (1-1)	<0.001
Siroz			
Var	0.716 (0.629-1)	1 (1-1)	0.002
Yok	0.704 (0.549-1)	1 (0.716-1)	<0.001
Yaş			
≤67	0.641 (0.523-1)	1 (0.719-1)	<0.001
>67	0.716 (0.573-1)	1 (0.717-1)	<0.001

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası YKİ karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı.

IQR: Interquartile Ranges, **YKİ:** Yaşam Kalitesi İndeksi

Tablo 3: DAA tedavisinden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi parametrelerinin tedavi öncesine göre değişimi.

Hasta grubu	Kalite ölçeği	Negative Ranks		Positive Ranks		p*
		n	Mean Rank	n	Mean Rank	
Tüm Hastalar	Hareket	16	9.59	3	12.17	0.010
	Öz-Bakım	9	5.56	1	5	0.013
	Olağan aktiviteler	11	6	0	0	0.002
	Ağrı/Rahatsızlık	24	14.06	3	13.5	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	39	21.21	2	17	<0.001
Siroz Var	Hareket	1	1.5	1	1.5	1.000
	Öz-Bakım	3	2.5	1	2.5	0.317
	Olağan aktiviteler	3	1	0	0	0.083
	Ağrı/Rahatsızlık	6	4.5	2	4.5	0.157
	Anksiyete/Depresyon	9	5	0	0	0.005
Siroz Yok	Hareket	15	8.57	2	12.25	0.007
	Öz-Bakım	6	3.5	0	0	0.020
	Olağan aktiviteler	8	4.5	0	0	0.008
	Ağrı/Rahatsızlık	18	10.03	1	9.5	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	30	16.7	2	13.5	<0.001
≤67 Yaş	Hareket	10	5.55	1	10.5	0.033
	Öz-Bakım	3	2	0	0	0.102
	Olağan aktiviteler	6	3.5	0	0	0.020
	Ağrı/Rahatsızlık	15	8	0	0	<0.001
	Anksiyete/Depresyon	23	13.17	2	11	<0.001
>67 Yaş	Hareket	6	4.5	2	4.5	0.157
	Öz-Bakım	6	4	1	4	0.059
	Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
	Ağrı/Rahatsızlık	9	6.67	3	6	0.071
	Anksiyete/Depresyon	16	8.5	0	0	<0.001
Kadın	Hareket	9	5.56	1	5	0.013
	Öz-Bakım	6	3.5	0	0	0.020
	Olağan aktiviteler	6	3.5	0	0	0.020
	Ağrı/Rahatsızlık	15	9.07	2	8.5	0.002
	Anksiyete/Depresyon	23	12	0	0	<0.001
Erkek	Hareket	7	4.5	2	6.75	0.248
	Öz-Bakım	3	2.5	1	2.5	0.317
	Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
	Ağrı/Rahatsızlık	9	5.5	1	5.5	0.011
	Anksiyete/Depresyon	16	9.69	2	8	0.001

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı. **DAA:** Direkt etkili antiviral tedavi.

siyete veya depresyonlarının tedavi öncesi döneme göre iyileştiğini belirtmiştir. DAA tedavi ile hastaların anksiyete veya depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (p<0.001) (Tablo 3).

EQ-5D-3L'nin beş parametresinden her biri için DAA tedavi öncesine göre tedaviden en az bir yıl sonra problem bildirilen kronik C hepatitli hasta sayısının anlamlı olarak azaldığı izlendi (Şekil 1).

Hastalar ortanca yaş olan 67'e göre iki gruba ayrıldığında 67 yaş üstü hastaların günlük olağan aktivitelerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.034$, $p<0.001$), 67 yaş altı hastaların ise hareket kabiliyetlerinde, günlük olağan aktivitelerinde, ağrı/rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.033$, $p=0.020$, $p=0.001$, $p=0.001$) (Tablo 3).

Hastalar cinsiyete göre ayrıldıklarında kadın hastaların tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.013$, $p=0.020$, $p=0.020$, $p=0.002$, $p<0.001$), erkek hastalarda ise günlük olağan aktivitelerinde, ağrı/rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.034$, $p=0.011$, $p=0.001$) (Tablo 3).

Hastalar karaciğer sirozu bulunup bulunmamasına göre ayrıldığında karaciğer sirozu olmayan 67 hastada tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların tüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.007$, $p=0.020$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.001$). Sirozu olan 23 hastada ise yalnızca anksiyete/depresyon durumlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p=0.005$) (Tablo 3).

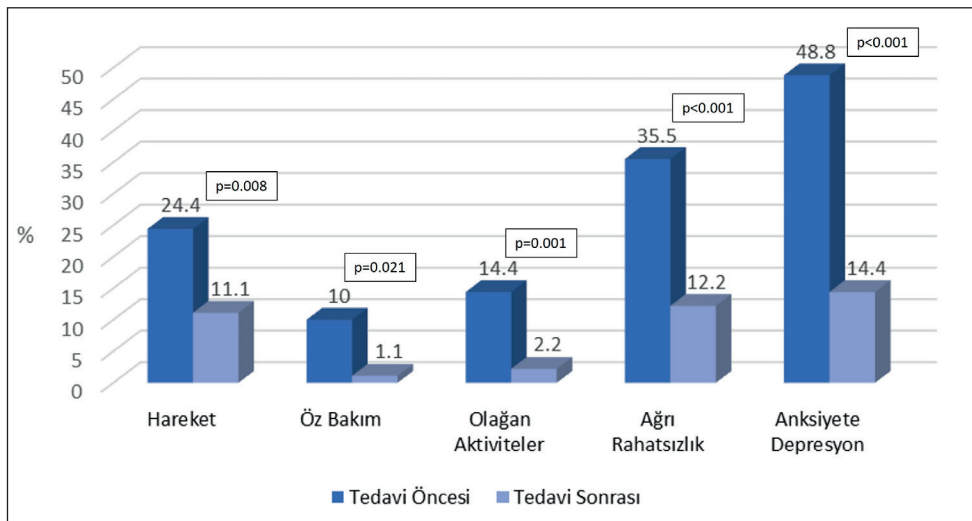
Hastalar aldıkları DAA tedavi tipine göre gruplara ayrıldığında Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların öz bakım kapasitelerinde, günlük olağan aktiviteleri yapabilme kabiliyetlerinde, ağrı veya rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.034$, $p=0.034$, $p=0.014$, $p=0.013$). Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların günlük olağan aktiviteleri yapabilme kabiliyetlerinde, ağrı veya rahatsızlık

hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.034$, $p=0.020$, $p<0.001$). Ledipasvir/sofosbuvir alan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrasında hastaların ağrı veya rahatsızlık hislerinde ve anksiyete/depresyon durumlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlenmiştir (sırasıyla, $p=0.020$, $p=0.003$) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu gerçek yaşam çalışmasında, DAA ile HCV klirensinden sonra yaşam kalitesinde uzun vadeli bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Kronik C hepatiti ile ilgili mevcut yaşam kalitesindeki artış DAA tedavisi ile kronik C hepatitinde hızlı bir iyileşmenin sonucu olduğu düşünülmektedir. Kalıcı viral yanıt sağlanan kronik hepatit C hastalarında DAA tedavisinin tamamlanmasından en az bir yıl sonra EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'nin tüm parametrelerinde genel olarak hastalarda anlamlı iyileşme tespit ettik. Bizim çalışmamıza benzer olarak kronik C hepatiti hastalarında DAA tedavisi ile tedaviden bir yıl sonra EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'ni kullanan Goñi-Esarte ve ark.'nın çalışmasında beş parametrenin dördünde (hareketlilik, olağan aktivite, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyon) anlamlı iyileşme tespit edilmiştir bu iyileşmenin hastalar 48. haftaya ulaştığında daha belirgin olduğu vurgulanmıştır (13). Kalıcı viral yanıtın sürekliliği, yaşam kalitesindeki iyileşmenin devamlılığı için şarttır (16). Uzun süreli bir takipte farklı boyutlardaki belirgin iyileşme, HCV enfeksiyonunun salt karaciğer hastalığı olmadığı fikrini desteklemektedir. Ağrı, anksiyete veya depresyon gibi klasik olarak kronik hepatit C enfeksiyonu ile ilgili semptomlar, virüsün ortadan kaldırılmasından sonra hızlı bir iyileşme gösterir (17).

Çalışmamızda ortanca yaş olan 67 yaşa göre hastalar ayrıldıklarında, 67 yaş üstü hastalarda yalnızca günlük olağan aktivitelerde ve anksiyete/depresyon durumunda tedavi



Şekil 1: EQ-5D-3L'nin beş parametresinin her biri için direkt etkili antiviral tedavisi öncesi ve tedaviden en az 1 yıl sonra problem bildiren kronik C hepatitli hastaların oranı.

Tablo 4: DAA tedavi tipine göre tedaviden en az 1 yıl sonra yaşam kalitesi parametrelerinin değişimi.

Kalite Ölçeği	Negative Ranks		Positive Ranks		p*
	n	Mean Rank	n	Mean Rank	
Glekaprevir/Pibrentasvir					
Hareket	5	3.1	1	5.5	0.279
Öz-Bakım	5	3	0	0	0.034
Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
Ağrı/Rahatsızlık	6	3.5	0	0	0.014
Anksiyete/Depresyon	9	5.56	1	5	0.013
Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir/Dasabuvir					
Hareket	6	4	1	4	0.059
Öz-Bakım	2	2	1	2	0.564
Olağan aktiviteler	5	3	0	0	0.034
Ağrı/Rahatsızlık	10	6.6	2	6	0.020
Anksiyete/Depresyon	20	11.13	1	8.5	<0.001
Ledipasvir/Sofosbuvir					
Hareket	5	3.5	1	3.5	0.102
Öz-Bakım	2	1.5	0	0	0.157
Olağan aktiviteler	1	1	0	0	0.317
Ağrı/Rahatsızlık	8	5	1	5	0.020
Anksiyete/Depresyon	10	5.5	0	0	0.003

*p-değeri, grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçeklerinin karşılaştırılmasında kullanılan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile saptandı. **DAA:** Direkt etkili antiviral tedavi.

sonrası anlamlı iyileşme izlenmiştir. Bu yaş grubunda hareket kabiliyeti, ağrı rahatsızlık hissi ve kişisel bakım ile ilgili parametrelerde değişiklik olmaması yaşla birlikte azalan kapasite ve artan komorbiditeler ile ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada, kadın hastaların tüm parametrelerinde iyileşme izlenmiştir. Erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre az olması, erkek hastalarda bu parametrelerde istatistiki anlamlılığı yakalayamamızın nedeni olabilir. Goñi-Esarte ve ark.'nın çalışmasında kadın ve erkek cinsiyet arasında hayat kalitesindeki değişimin farklı olmadığı izlenmiştir (13).

Çalışmamızda karaciğer sirozu olmayan hastalarda tedavi sonrasında tüm parametrelerde anlamlı iyileşme izlenirken, sirozu olan hastalarda ise günlük olağan aktivitelerde, kendi kendine bakımda ve ağrı/rahatsızlık durumlarında tedavi sonrasında anlamlı iyileşme izlenmemiştir. Bu sonuç bize karaciğer sirozunun kronik C hepatitinden bağımsız olarak hayat kalitesini kötüleştirdiğini ve karaciğer sirozu gelişmiş olan hastalarda DAA'nın hastaların en azından duygu durumlarını iyileştirdiğini düşündürmektedir. Juanbeltz ve ark.'nın çalışmasında da benzer olarak sirotik hastalarda DAA tedavi ile öz bakım ve olağan aktivite gibi parametrelerde hayat kalitesinde anlamlı değişim izlenmemiştir (8). Younossi ve ark. ise erken ve ileri evre fibrozisli hastalarda benzer şekilde hayat kalitesinde iyileşme bildirmişlerdir (18).

Çalışmamızda hastalar aldıkları DAA tedavi tipine göre gruplara ayrıldığında Glekaprevir/pibrentasvir alan grupta diğer gruplara göre tedavi ile daha fazla parametrede iyileşme izlenmiştir. Bu Glekaprevir/pibrentasvir etken maddeli DAA'nın pangenotipik etkili olması ve siroz hastalarında da kullanılabilmesi ile ilişkili olabilir. Younossi ve ark. ile Karimi-Sari ve ark. ledipasvir/sofosbuvir tedavisi ile kronik HCV hastalarında hayat kalitesinde anlamlı iyileşme bildirmişken (11,18), Glekaprevir/pibrentasvir ile hayat kalitesi değişimini gösteren gerçek yaşam verisi oldukça sınırlıdır (19).

Çalışmamızda tüm alt gruplarda hastalar en az öz bakım kabiliyetinde değişim, en çok anksiyete ve depresyon parametrelerinde DAA tedavi ile iyileşme göstermişlerdir. HCV hastalarında tedaviye başlamadan önce depresyon ve anksiyetenin yüksek prevalansı, bu hastalarda kalıcı viral yanıt sonrası daha fazla bir hayat kalitesi iyileşmesi olabileceği düşünüldüğünde, psikososyal tarama ihtiyacını daha da güçlendirecektir (20). Hepatit C tedavisinden sonra hayat kalitesi iyileşmesinin prediktörlerini bilmek, hasta uyumunu ve motivasyonunu güçlendirmeye yardımcı olabilir. Nöropsikolojik semptomlar, HCV hastalarında yaşam kalitesini güçlü bir şekilde etkilediği gösterilmiş ve DAA tedaviden sonra nöropsikolojik testler ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (21). Ancak Gallach ve ark. DAA

tedavisinin, majör psikiyatrik bozuklukları olan yüksek riskli hastalarda, kronik HCV tedavisi sırasında veya sonrasında anksiyete veya depresyon üzerinde hiçbir etkisi olmadığını göstermiştir (4). Bununla birlikte, önceden var olan psikiyatrik sorunlar DAA tedavinin tolere edilebilirliğini etkileyebilir ve merkezi sinir sistemi ilaçları (başlıca antipsikotikler ve antidepresanlar) da DAA tedavisi ile etkileşime girebilir (22). Kronik hepatit C hastalarının yaşam kalitesi, viral klirense rağmen genel popülasyondan daha düşük olmaya devam etmekte olup, primer problemler olağan aktiviteler ve anksiyete/depresyondur. Tedaviye rağmen devam eden bu sorunların bilgisi, hasta takibine rehberlik eder (8). Evon ve ark.'nın prospektif açık uçlu sorulardan oluşan anket çalışmasında, DAA tedavisi ile artan enerji ve daha az bulaşma korkusu, hastalarda daha iyi yaşam kalitesine giden yollar olduğu, psikolojik ve duygusal iyileşmelerin, fiziksel, sosyal ve mesleki işlevselliği olumlu yönde etkilediği vurgulanmıştır. Daha iyi bir ruh hali ve motivasyonun, daha az semptom, daha az damgalanma ve bulaşma korkusundan kaynaklandığı ve azaltılmış damgalanma korkusunun tedaviden sonra tüm hayat kalitesi üzerinde yaygın bir etkiye sahip olduğu hastalar tarafından özellikle belirtildi. Ayrıca bu çalışmada siroz veya psikiyatrik sorunların varlığı gibi hasta özelliklerinin tedavi motivasyonlarını etkilediği sonucuna varıldı (5).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tedavi öncesi parametrelerin retrospektif değerlendirmeye dayanmasıdır. Bu kısıtlılık sonuçları etkileyebilir. Ayrıca biz sadece EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği'ni kullandık, çoğu klinik çalışmada ise birden fazla hayat kalitesi ölçeği kullanılmıştır. EQ-5D-3L, basit, hızlı ve diğer çalışmaların bildirdiği gibi hastaların sağlığındaki değişiklikleri belirleme yeteneğine sahiptir (23). Küçük örneklem boyutumuz, kalıcı viral yanıtın uzun dönemde önemli hayat kalitesi değişikliklerini tanımlayacak kadar büyük olmasına rağmen, başka bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir.

Bu çalışma ile kronik C hepatiti hastalarında DAA tedavi ile kalıcı viral yanıt sağlandıktan en az bir yıl sonra uzun dönemde, tüm hastaların yaşam kalitesi indeksinde tedavi öncesine göre iyileşme izlendi. Bu yaşam kalitesini oluşturan parametreler özelinde de hareket kabiliyeti, öz bakım, olağan günlük aktivite, ağrı/rahatsızlık hissi ve anksiyete/depresyon durumunda tüm hastalarda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç sirozu olmayan hasta grubunda ve Glekaprevir/pibrentasvir alan hastalarda daha belirgindir.

Teşekkür

Yazarlar, Dr. Fatih Sargin ve Dr. Dilek Çeliker'e istatistikî analizlere katkılarından dolayı teşekkür eder.

Yazar Katkı Beyanı

Fikir: **Yücel Üstündağ**, Tasarım: **Zeynep Gök Sargin**, Veri toplama veya işleme: **Doğancan Yılmaz**, **İbrahimhalil Düşünceli**, Analiz veya Yorumlama: **Zeynep Gök Sargin**, **Doğancan Yılmaz**,

İbrahimhalil Düşünceli, Literatür taraması: **Zeynep Gök Sargin**, Yazma: **Zeynep Gök Sargin**, Onay: **Zeynep Gök Sargin**, **Doğancan Yılmaz**, **İbrahimhalil Düşünceli**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Kurumsal ve finansal destek alınmamıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021;45(3):101596.
2. Hepatitis C. Accessed May 1, 2022. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'Italien G, Revicki D. Review of patient-reported outcome measures in chronic hepatitis C. Health Qual Life Outcomes 2012;10:92.
4. Gallach M, Vergara M, da Costa JP, Miquel M, Casas M, Sanchez-Delgado J, Dalmau B, Rudi N, Parra I, Monllor T, Sanchez-Lloansí M, Dosal A, Valero O, Calvet X. Impact of treatment with direct-acting antivirals on anxiety and depression in chronic hepatitis C. PLoS One 2018;13(12):e0208112.
5. Evon DM, Kim HP, Edwards A, Carda-Auten J, Reeve BB, Golin CE, Fried MW. "If I get cured, my whole quality of life will change": Patients' anticipated and actualized benefits following cure from chronic hepatitis C. Dig Dis Sci 2022;67(1):100-120.
6. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: A systematic review and quantitative assessment. Hepatology 2005;41(4):790-800.
7. Yoh K, Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, Nakano C, Takata R, Nishimura T, Aizawa N, Sakai Y, Ikeda N, Takashima T, Ishii A, Iijima H, Matsunaga H, Nakamura H, Nishiguchi S. Comparison of sleep disorders in chronic hepatitis C patients treated with interferon-based therapy and direct acting antivirals using actigraphy. Hepatol Res 2016;46(13):1358-1366.
8. Juanbelta R, Castilla J, Martínez-Baz I, O'Leary A, Sarobe M, San Miguel R. Health-related quality of life in hepatitis C patients who achieve sustained virological response to direct-acting antivirals: A comparison with the general population. Qual Life Res 2019;28(6):1477-1484.
9. Mura G, Chessa L, Manca A, Preti A, Balestrieri C, Onali S, Carta MG. Impact of direct-acting antiviral drugs for chronic hepatitis C on mood: Preliminary results from a longitudinal study. Gen Hosp Psychiatry 2019;56:50-51.
10. Ikeda H, Watanabe T, Matsumoto N, Hiraishi T, Nakano H, Noguchi Y, Hattori N, Shigefuku R, Yamashita M, Nakahara K, Matsunaga K, Okuse C, Yotsuyanagi H, Tanaka A, Suzuki M, Itoh F. Daclatasvir and asunaprevir improves health-related quality of life in Japanese patients infected with hepatitis C virus. JGH Open 2018;2(3):87-92.

11. Karimi-Sari H, Hosseini MA, Nikjoo N, Bagheri Baghdasht MS, Alavian SM. Patient-reported outcomes of sleep, mood and quality of life after treatment of chronic hepatitis C infection using direct-acting antiviral agents. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(8):1093.e5-1093.e8.
12. Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burström K, Cavrini G, Devlin N, Egmar AC, Gusi N, Herdman M, Jelsma J, Kind P, Olivares PR, Scalone L, Greiner W. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: Results from a multinational study. *Qual Life Res* 2010;19(6):887-897.
13. Goñi Esarte S, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Castilla J, San Miguel R, Herrero JI, Zozaya JM. Long-term changes on health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C after viral clearance with direct-acting antiviral agents. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(6):445-452.
14. Marcellin F, Roux P, Protopopescu C, Duracinsky M, Spire B, Carrieri MP. Patient-reported outcomes with direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: Current knowledge and outstanding issues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(3):259-268.
15. EQ-5D-3L - EQ-5D. Accessed May 1, 2022. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-3l/about/>
16. Younossi ZM, Stepanova M, Reddy R, Manns MP, Bourliere M, Gordon SC, Schiff E, Tran T, Younossi I, Racila A. Viral eradication is required for sustained improvement of patient-reported outcomes in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2019;39(1):54-59.
17. Juanbeltz R, Martínez-Baz I, San Miguel R, Goñi-Esarte S, Cabasés JM, Castilla J. Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One* 2018;13(10):e0205277.
18. Younossi ZM, Stepanova M, Afdhal N, Kowdley KV, Zeuzem S, Henry L, Hunt SL, Marcellin P. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *J Hepatol* 2015;63(2):337-345.
19. Aghemo A, Alberti A, Andreone P, Angelico M, Brunetto MR, Chessa L, Ciancio A, Craxi A, Gaeta GB, Galli M, Gasbarrini A, Giorgini A, Grilli E, Lampertico P, Lichtner M, Milella M, Morisco F, Persico M, Pirisi M, Puoti M, Raimondo G, Romano A, Russello M, Sangiovanni V, Schiavini M, Serviddio G, Villa E, Vinci M, De Michina A, Gallinaro V, Gualberti G, Roscini AS, Zignego AL; MARS Study Group. Effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients: Results of the Italian cohort of a post-marketing observational study. *Dig Liver Dis* 2021;53(5):612-619.
20. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology* 2016;150(7):1599-1608.
21. Nardelli S, Riggio O, Rosati D, Gioia S, Farcomeni A, Ridola L. Hepatitis C virus eradication with directly acting antivirals improves health-related quality of life and psychological symptoms. *World J Gastroenterol* 2019;25(48):6928-6938.
22. Chasser Y, Kim AY, Freudenreich O. Hepatitis C treatment: Clinical issues for psychiatrists in the post-interferon era. *Psychosomatics* 2017;58(1):1-10.
23. Ragusa R, Bertino G, Bruno A, Frazzetto E, Cicciu F, Giorgianni G, Lupo L. Evaluation of health status in patients with hepatitis c treated with and without interferon. *Health Qual Life Outcomes* 2018;16(1): 17.

Ek 1: ANKET SORULARI

Aşağıdaki günlük yaşamınızı etkileyen kalite derecelendirmelerinden kendinize en yakın olanı işaretleyiniz.

EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Tedavi Öncesi Dönem İçin)**A-Hareket**

1. Yürürken hiçbir güçlük çekmiyordum.
2. Yürürken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Yatağa bağımlıydım.

B- Öz-Bakım

1. Kendime bakmakta güçlük çekmiyordum.
2. Kendi kendime yıkanırken ve giyinirken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Kendi kendime yıkanacak ve giyinecek durumda değildim.

C- Olağan aktiviteler (örneğin iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

1. Olağan işlerimi yaparken herhangi bir güçlük çekmiyordum.
2. Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyordu.
3. Olağan işlerimi yapabilecek durumda değildim.

D- Ağrı/Rahatsızlık

1. Ağrı veya rahatsızlığım yoktu.
2. Orta derece ağrı veya rahatsızlıklarım vardı.
3. Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlıklarım vardı.

E- Anksiyete/Depresyon

1. Endişeli veya moral bozukluğu içinde değildim
2. Orta derecede endişeliydim veya moralim bozuktu
3. Aşırı derecede endişeliydim veya moralim çok bozuktu

EQ-5D-3L Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Tedavi Sonrası Mevcut Dönemde)**A-Hareket**

1. Yürürken hiçbir güçlük çekmiyorum.
2. Yürürken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Yatağa bağımlıydım.

B- Öz-Bakım

1. Kendime bakmakta güçlük çekmiyorum.
2. Kendi kendime yıkanırken ve giyinirken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Kendi kendime yıkanacak ve giyinecek durumda değilim.

C- Olağan aktiviteler (örneğin iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

1. Olağan işlerimi yaparken herhangi bir güçlük çekmiyorum.
2. Olağan işlerimi yaparken bazı güçlüklerim oluyor.
3. Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim.

D- Ağrı/Rahatsızlık

1. Ağrı veya rahatsızlığım yok
2. Orta derece ağrı veya rahatsızlıklarım var
3. Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlıklarım var

E- Anksiyete/Depresyon

1. Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim
2. Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk
3. Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk