

# Kronik Hepatit C Olgularında Doğrudan Etkili Antiviral Tedavi Öncesi ve Sonrası Non-invaziv Skorların Değerlendirilmesi

Aziz Ahmad Hamidi 

Cüneyt Kuru 

## Evaluation of Non-invasive Scores Before and After Direct-acting Antiviral Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C

### Öz

Doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavi kullanan kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda kalıcı virolojik yanıt sağlanmaktadır. Ancak karaciğer fibrozu düzeyinde gerileme olup olmadığı bilinmemektedir. Non-invaziv serum skorları, tedavi öncesi karaciğer fibrozu düzeyini saptamada başarılıdır. Bu skorların tedavi sonrası kullanımı konusunda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma, non-invaziv skorları kullanarak tedavi sonrası inflamasyon ve fibroz düzeyindeki değişimi belirlemeyi amaçlamıştır.

Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne, Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında başvurup DEA tedavi kullanan erişkin hastalar çalışmaya alınmıştır. Olgularının klinik ve laboratuvar bulguları, hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası (24. hafta) Fibrosis-4 (FIB-4), aspartat aminotransferaz (AST) - trombosit oranı indeksinin (APRI),  $\gamma$  glutamat peptidaz-trombosit oranı (GPR) ve AST/ALT oranı skorları hesaplanmıştır.

Yaş ortalaması 56,4 olan 42 hasta incelenmiştir. Bu hastaların % 52'si kadın idi. Tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt gelişmiştir. En sık (% 67) genotip 1b saptanmıştır. En çok kullanılan tedavi rejiminin (% 60) paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir olduğu belirlenmiştir. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası, ortalama AST değeri 24,69'dan 20,67'ye, ortalama ALT değeri 20,57'den 15,31'e ve APRI 0,33'den 0,29'a azalmıştır (sırasıyla  $p=0,01$ ;  $p=0,03$ ;  $p=0,01$ ). İstatistiksel açıdan anlamlı olmasa da FIB-4 de tedavi sonrası düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, DEA tedavi kullanan kronik hepatit C olguların takibinde, non-invaziv serum biyobelirteç skorlarının kullanımı yararlı olabilir.

**Anahtar kelimeler:** doğrudan etkili antiviral, genotip, kronik hepatit C, non-invaziv skorlar

### ABSTRACT

The sustained virological response is achieved in patients with chronic hepatitis C infection using direct-acting antiviral (DAA) therapy. However, it is not known whether there is a decrease in liver fibrosis level. Non-invasive serum scores are successful in determining the level of liver fibrosis before treatment. There are no adequate studies in the literature about the use of these scores after treatment. This study aimed to determine the change in inflammation and fibrosis levels after treatment by using non-invasive scores.

Adult patients who applied to the Karabük University Training and Research Hospital between January 2019 and January 2020 and used DAA treatment were included in the study. Clinical and laboratory findings of the cases were recorded retrospectively from the hospital information system. Fibrosis-4 (FIB-4), aspartate aminotransferase (AST)-platelet ratio index (APRI),  $\gamma$  glutamate transpeptidase-platelet ratio (GPR) and AST / ALT ratio scores were calculated before and after (24th week) treatment.

Forty-two patients with a mean age of 56.4 were evaluated. 52% of these patients were women. All patients developed a sustained virological response. Genotype 1b was the most common (67 %). The most commonly used treatment regimen (60 %) was paritaprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir. After treatment compared to pretreatment, mean AST value decreased from 24.69 to 20.67, mean ALT value decreased from 20.57 to 15.31 and APRI from 0.33 to 0.29 ( $p=0.01$ ;  $p=0.03$ ;  $p=0.01$ , respectively). Although not statistically significant, FIB-4 was low after treatment.

In conclusion, the use of non-invasive serum biomarker scores may be useful in the follow-up of chronic hepatitis C cases using DAA treatment.

**Keywords:** chronic hepatitis C, direct-acting antiviral, genotype, non-invasive scores

Received/Geliş: 12.06.2020

Accepted/Kabul: 30.09.2020

Published Online/Online Yayın: 31.12.2020

**Atf/Cite as:** Hamidi AA, Kuru C. Kronik hepatit C olgularında doğrudan etkili antiviral tedavi öncesi ve sonrası non-invaziv skorların değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2020;34(3):86-90.

**Aziz Ahmad Hamidi**

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KBÜ

Karabük EAH

Karabük - Türkiye

✉ azizahmadhamidi@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4108-0847

**C. Kuru** 0000-0002-8055-0891

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

KBÜ Karabük EAH

Karabük - Türkiye

## GİRİŞ

Hepatiti C virüsü (HCV) *Flaviviridea* ailesinden tek sarmallı RNA virüsüdür. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinomaya neden olmaktadır<sup>(21)</sup>. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, ülkemiz düşük endemik bölgeler arasında olup, 1b genotipi en yaygın olan genotiptir<sup>(19)</sup>. Kronik HCV enfeksiyonunun tedavisinde, daha etkili olan ve daha kısa süreli kullanımı olan doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçların devreye girmesiyle önemli bir mesafe katedilmiştir. DEA ilaçlarla hemen hemen tüm hastalarda kalıcı virolojik yanıt sağlanmaktadır<sup>(12)</sup>. Ülkemizde 2016 yılından beri sosyal güvenlik kurumu tarafında DEA ilaçlar geri ödeme kapsamına alınmıştır. Tedavi öncesi yüksek olan HCV-RNA tedaviden sonraki 24 haftada negatif saptandığında kalıcı virolojik yanıt olarak değerlendirilmektedir<sup>(6)</sup>. Non-invaziv serum skorları fibroz düzeyini öngörmeye başarılı bulunmuş ve Fibrozis-4 (FIB-4) ile aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksinin (APRI) kullanımı kılavuzlar tarafından da salık verilmiştir<sup>(8)</sup>. Antiviral tedavi sonucunda hepatik inflamasyon inhibe edilmektedir. Yani sıra ekstraselüler matriksin hücresel kaynaklarının modülasyonu, ekstraselüler matriksteki azalmanın uyarılması ve çapraz kolajen bağların oluşumunun önlenmesi gerçekleşmektedir. Bu anti-fibrotik etki DEA tedavilerle de gösterilmiştir<sup>(7)</sup>. Tedavi sonrası fibroz düzeyini saptamak için biyopsiye göre daha kolay ve invaziv olmayan yöntemlere gereksinim vardır. Non-invaziv skorların bu amaçla bazı çalışmalarda kullanılmışsa da literatürde konuyla ilgili çalışmalar kısıtlıdır<sup>(1,9)</sup>.

Bu çalışmada, DEA ilaçlarla tedavi olan kronik HCV enfeksiyonu olan olguların laboratuvar değerlerinin incelenmesi ve tedavi öncesi ve sonrası dönemde FIB-4, APRI,  $\gamma$  glutamil transpeptidaz-trombosit oranı (GPR) ve AST/ALT oranı skorların karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında Karabük

Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran kronik HCV enfeksiyonu olan erişkin (> 18 yaş) olguların kayıtları hastane bilgi sisteminden geriye dönük olarak incelenmiştir. Olguların yaşı, cinsiyeti, aldığı tedavi, ultrasonografi bulguları ve laboratuvar değerleri not edilmiştir. Anti-HCV tayini için kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik yöntemi (Architect i2000sr, Abbott, A.B.D.) kullanılmıştır. HCV-RNA ve HCV genotip tayini gerçek zamanlı PCR yöntemiyle (Montania 4896 analyzer, Anatolia Geneworks, Türkiye) yapılmıştır. FIB-4 [(Yaş $\times$ AST)/Trombosit  $\times$ (ALT)<sup>1/2</sup>] formülüyle, APRI [(AST/AST normalin üst sınırı)/Trombosit $\times$ 100] formülüyle, GPR skoru ise GGT/trombosit oranından ve AST/ALT oranından hesaplanmıştır. Olguların tedavi öncesi non-invaziv skorları, tedaviye başlanmadan hemen önceki kan tetkiklerinden hesaplanırken 24. haftada bakılan kan tetkiklerinden tedavi sonrası non-invaziv skorları hesaplanmıştır. Görüntüleme veya karaciğer biyopsisi sonucunda siroz tanısı konulan; ancak asit, hiperbilirubinemi, portal hipertansiyon ve özofagus varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları olmayan olgular kompanse siroz olarak tanımlanmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi için, SPSS for Windows, Version 15.0. (SPSS Inc., Chicago, ABD) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi kullanılmıştır. Dağılımı normal olmayan sürekli varyasyon gösteren değişkenlerde Mann Whitney U istatistiksel analizleri yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 olgunun ortalama yaşının 56,4 (ortanca 64,5) ve % 52'sinin kadın olduğu gözlenmiştir. Yirmi sekiz (% 67) olgunun 60 yaşın üstünde olduğu belirlenmiştir. Olguların % 67'sinde genotip 1b saptanmıştır. En çok kullanılan tedavi rejiminin % 60 ile paritaprevir + ritonavir + ombitasvir

**Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri.**

Hasta özellikleri	
Cinsiyet n (%)	
Kadın	22 (52)
Erkek	20 (48)
Yaş (Ortalama±Standart sapma)	56,4±21,6
Laboratuvar bulguları (Ortalama±Standart sapma)	
AST(IU/L)	24,69±7,93
ALT(IU/L)	20,57 ±19,97
ALP(IU/L)	98,86±25,39
GGT(IU/L)	28,26±26,08
PLT(10 <sup>3</sup> /L)	204,571±59,674
INR	1,09±0,22
Genotip: n (%)	
1a	5 (12)
1b	28 (67)
3	3 (7)
4	6 (14)
Ortanca HCV-RNA (IU/ml)	574200
*Tedavi n (%)	
PROD	25 (60)
PROD+R	4 (9)
SO+LD	7 (17)
SO+R	2 (5)
GL+PIB	4 (9)
Histopatoloji (n=12) (Ortanca)	
Fibroz evresi	2
Histopatolojik aktivite indeksi	8,5
USG (Hepatosteatoz): n (%)	
Evre 0	27 (64)
Evre 1	13 (31)
Evre 2	2 (5)
**Non-invaziv testler	
FIB-4 (Ortalama±Standart sapma)	1,93±1,34
APRI (Ortalama±Standart sapma)	0,33±0,17
GPR (Ortalama±Standart sapma)	0,16±0,21
AST/ALT oranı (Ortalama±Standart sapma)	1,46±0,51

\*PROD: Paritaprevir/Ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, PROD-R: Paritaprevir/Ritonavir/ombitasvir/dasabuvir+ribavirin, SO+LD: Sofobuvir+ledipasvir, So+R: Sofobuvir+ribavirin, GL+PIB: Glekaprevir+pibrentasvir \*\*: FIB-4: Fibrosis-4, APRI: Age-platelet ratio index, GPR: GGT-platelet ratio

ve dasabuvir (PROD) rejimi olduğu görülmüştür. Karaciğer biyopsisi yapılan 12 olguda ortalama fibroz düzeyi 2, ortalama histolojik aktivite indeksi 8,5 olarak saptanmıştır. En yüksek fibroz düzeyi (düzey 5) iki olguda, en düşük (düzey 2) dört hastada belirlenmiştir. İki olguda evre 2 düzeyinde hepatosteatoz saptanmıştır. Olguların laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan olgulardan dördünde kompense siroz görülmüştür.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ortalama AST değeri 24,69'den 20,67'ye ve ortalama ALT değeri 20,57'den 15,31'e düştüğü saptanmıştır (sırasıyla p=0,01; p=0,03). Ayrıca APRI değeri 0,33'den 0,29'a azalmıştır (p=0,01). Tedavi öncesi ve sonrası dönemdeki farklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, DEA kullanan kronik HCV olgularında, 24 haftalık kalıcı virolojik yanıtın sonra APRI skorunun tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da FIB-4 skorunda da azalma saptanmıştır. İnvaziv bir işlem olan karaciğer biyopsisi ve erişim imkanı görece zor olan transiyent elastografi testi ile kıyaslandığında, serum non-invaziv skorların kronik HCV olgularında fibroz düzeyini belirlemede iyi bir performans göstermiştir<sup>(16,22)</sup>. Non-invaziv serum testleri arasında FIB-4 ve APRI en yaygın olarak kullanılan skorlardır. İnterferon tedavisiyle kalıcı viroloji yanıt sağlanmış hastalarda yapılan bir çalışmada, non-invaziv serum

**Tablo 2. Kronik HCV olgularında tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar non-invaziv testler.**

Laboratuvar testi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Aspartat aminotransferaz (IU/L) (ortalama)	24,69	20,67	0,01
Alanin aminotransferaz (IU/L) (ortalama)	20,57	15,31	0,03
Gama glutamil transpeptidaz (IU/L) (ortalama)	28,26	28,65	0,60
Platelet (10 <sup>3</sup> /L) (ortalama)	203	204	0,89
*FIB-4 (Ortalama)	1,93	1,75	0,08
**APRI (Ortalama)	0,33	0,29	0,01
***GPR (Ortalama)	0,16	0,17	0,70
AST/ALT oranı (Ortalama)	1,46	1,40	0,56

\*: Fibrosis-4, \*\*: Age-platelet rate index, \*\*\*: GGT-platelet rate

skorları biyopsiyle karşılaştırıldığında fibrozu saptamada başarılı bulunmamıştır<sup>(4)</sup>. Lu ve ark.<sup>(15)</sup> tarafından yapılan bir çalışmada DEA tedavi öncesine göre tedavi sonrası FIB-4 değeri belirgin olarak azalmıştır. Yine son yıllarda yapılan başka bir çalışmada, DEA tedavi sonrası hem FIB-4 hem APRI skorlarında belirgin düşme saptanmıştır<sup>(14)</sup>. Bu açıdan çalışma bulgularımız literatürle kısmen benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda, FIB-4 ve AST/ALT oranında tedavi öncesine göre tedavi sonrasında bir azalma saptandığı halde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda hasta sayısının görece az olması bunun nedeni olabilir. DEA tedaviden önce ve bir yıl sonraki skorların karşılaştırıldığı bir çalışmada, FIB-4 indeksinin karaciğer fibrozunun gerilemesini izlemede önemli bir yöntem olduğu gösterilmiştir<sup>(5)</sup>. DEA tedavinin sonunda FIB-4 ve APRI skorunun belirgin olarak düşmesi, gerçekten fibrozun gerilediğini göstermesi açısından kesin bir gösterge olmayabilir. Bunun için seri takiplerde bu düşmenin devam edip etmediğinin izlenmesi önerilmektedir<sup>(3)</sup>.

Çalışmamızda DEA tedavisi sonrası trombosit sayısında artış anlamlı bulunmazken AST ve ALT değerinde belirgin azalma saptanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak Tada ve ark.'nın<sup>(18)</sup> yaptığı çalışmada tedavisinden sonra ALT değerinde belirgin azalma saptandığı halde trombositteki artış istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Farklı olarak Sayyar ve ark.<sup>(17)</sup> tarafından yapılan çalışmada tedavi sonrası trombosit sayısında belirgin artış saptanmıştır. Karaciğer nakilli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise tedavi sonrası trombosit sayısındaki artma, AST ve ALT değerlerindeki azalma anlamlı bulunmuştur<sup>(2)</sup>. Çalışmamızdaki trombosit artışının (tedavi öncesi: 203, tedavi sonrası: 204) anlamlı olmamasının sebeplerinden biri hasta sayımızın görece düşük olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık sağlanamaması olabilir. Olgularımızda tedavi öncesinde trombositopeninin (ortalama 204,571±59,674) belirgin olmaması diğer bir nedenin olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda, tedavi sonrası APRI skoru belirgin azalmış ancak trombosit

sayısında anlamlı artış olmamıştır. Bunun nedeni, tedavi öncesinde olgularımızın ortalama trombosit değerlerinin düşük olmaması ve APRI skorundaki düşüşün daha çok APRI formülünde bulunan AST/ALT normalin üst sınırı komponentinin değişimidir.

Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda insülin direncinin yüksek oranda bulunduğu ve hepatositlerde yağ depolanmasına neden olarak hepatosteatoza sebebiyet verdiği saptanmıştır<sup>(10,11)</sup>. Kronik HCV enfeksiyonu olanlarda ileri derecede hepatosteatozun eşlik etmesi ALT değerinde ve ALT/AST oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Çalışma olgularımızda, ileri derecede hepatosteatoz saptanmazken sadece olguların % 5'inde orta derecede (evre 2) hepatosteatoz saptanmıştır. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda, genotip 1b'nin en yaygın genotip olduğunu göstermiştir<sup>(20)</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak en sık genotip 1b saptanmıştır.

Olgu sayısının görece az olması, olgularının hepsinde karaciğer biyopsisi yapılmamış olması ve çalışmanın retrospektif karakterde olması çalışmamızın kısıtlayıcılarından.

Sonuç olarak; çalışmamız, DEA kullanan kronik HCV olgularında APRI skoru, AST ve ALT değerinin tedavi sonrası 24. haftada belirgin olarak düştüğünü göstermiştir. Non-invaziv skorların DEA tedavisi sonrasında hastaların takibinde kullanılmasının yararlı olabileceğini düşünmekteyiz.

**Etik Kurulu Onayı:** 29.05.2020 tarihli ve 2020/233 no'lu Karabük Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı alınmıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Ethics Committee Approval:** The approval of the Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee of Karabük University dated 29.05.2020 and numbered 2020/233 was obtained.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

## KAYNAKLAR

1. Abdel Alem S, Elsharkawy A, El Akel W, et al. Liver stiffness measurements and FIB-4 are predictors of response to sofosbuvir-based treatment regimens in 7256 chronic HCV patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(10):1009-16. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1653183>
2. Alem SA, Said M, Anwar I, et al. Improvement of liver stiffness measurement, acoustic radiation force impulse measurements, and noninvasive fibrosis markers after direct-acting antivirals for hepatitis C virus G4 recurrence post living donor liver transplantation: Egyptian cohort. *J Med Virol*. 2018;90(9):1508-15. <https://doi.org/10.1002/jmv.25210>
3. Bachofner JA, Valli PV, Kroger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int*. 2017;37(3):369-76. <https://doi.org/10.1111/liv.13256>
4. D'Ambrosio R, Degasperis E, Aghemo A, et al. Serological tests do not predict residual fibrosis in hepatitis C cirrhotics with a sustained virological response to interferon. *PLoS One*. 2016 ;11(6):e0155967. doi: 10.1371/journal.pone.0155967. PMID: 27304619; PMCID: PMC4909284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155967>
5. Ghoneim S, Butt MU, Trujillo S, Asaad I. FIB-4 Regression with direct-acting antiviral therapy in patients with hepatitis C infection: a safety-net hospital experience. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:359. PMID: 32793612; PMCID: PMC7387643. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00359>
6. Gutierrez JA, Lawitz EJ, Poordad F. Interferon-free, direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2015;22(11):861-70. <https://doi.org/10.1111/jvh.12422>
7. Jaroszewicz J, Flisiak-Jackiewicz M, Lebensztejn D, Flisiak R. Current drugs in early development for treating hepatitis C virus-related hepatic fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(9):1229-39. <https://doi.org/10.1517/13543784.2015.1057568>
8. European Association for Study of L and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
9. Holmberg SD, Lu M, Rupp LB, et al. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):240-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cit245>
10. Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1695-704. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.08.032>
11. Kotronen A and Yki-Jarvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(1):27-38. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.147538>
12. Lam BP, Jeffers T, Younoszai Z, Fazel Y and Younossi ZM. The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015;8(5):298-312. <https://doi.org/10.1177/1756283X15587481>
13. Lin MS, Lin HS, Chung CM, et al. Serum aminotransferase ratio is independently correlated with hepatosteatosis in patients with HCV: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2015;5:e008797. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008797>
14. Lledo GM, Carrasco I, Benitez-Gutierrez LM, et al. Regression of liver fibrosis after curing chronic hepatitis C with oral antivirals in patients with and without HIV coinfection. *AIDS*. 2018;32(16):2347-52. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001966>
15. Lu M, Li J, Zhang T, et al. Serum biomarkers indicate long-term reduction in liver fibrosis in patients with sustained virological response to treatment for HCV infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(7):1044-55 e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.009>
16. Preveden T, Veres B, Ruzic M, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis in HCV patients compared to liver biopsy: the experience of tertiary level Hospital in Serbia. *Minerva Med*. 2019. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06109-3>
17. Sayyar M, Saidi M, Zapatka S, Deng Y, Ciarleglio M and Garcia-Tsao G. Platelet count increases after viral elimination in chronic HCV, independent of the presence or absence of cirrhosis. *Liver Int*. 2019;39(11):2061-5. <https://doi.org/10.1111/liv.14203>
18. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Improvement of liver stiffness in patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(12):1982-8. <https://doi.org/10.1111/jgh.13788>
19. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
20. Tuzuner U GB, Ozdemir M, Feyzioglu B, Baykan M. Seven-year genotype distribution among hepatitis C patients in a city in the central Anatolia region of Turkey. *Viral Hepatitis Journal*. 2018;24(1):12-7. <https://doi.org/10.4274/vhd.0013>
21. Wang LS, D'Souza LS and Jacobson IM. Hepatitis C-a clinical review. *J Med Virol*. 2016;88(11):1844-55. <https://doi.org/10.1002/jmv.24554>
22. Zhao Y, Thurairajah PH, Kumar R, Tan J, Teo EK and Hsiang JC. Novel non-invasive score to predict cirrhosis in the era of hepatitis C elimination: a population study of ex-substance users in Singapore. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2019;18(2):143-8. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.12.002>