







# Hepatit C Hastalarında Doğrudan Etkili Antiviral İlaçların Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## *Evaluation of the Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Agents in Patients With Hepatitis C*

Hatun Öztürk-Çerik<sup>1</sup> , Şaban Esen<sup>2</sup> , Betül Altıntaş-Öner<sup>3</sup> , Merve Çelik<sup>2</sup> , Tuğba Özdemir<sup>4</sup> , Esra Tanyel<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ordu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

<sup>2</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>3</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>4</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu kişisel, toplumsal ve ekonomik etkisi olan küresel bir sorundur. HCV ile enfekte hastaların %85'e varan kısmında virus klirensi sağlanamamakta ve gelişen kronik enfeksiyon sonucu hastalarda siroz, hepatoselüler karsinom ve ölüm gelişebilmektedir. Yan etkilerin fazla, tedavi yanıtlarının düşük ve relapsların olması nedeniyle, kronik hepatit C tedavilerinin kullanımında zorluklar vardı. Doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçlar HCV replikasyonunu durdurmaktadır ve etkinliği %90'ın üzerindedir. Bu çalışmada bu tedavilerin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya, hepatit C nedeniyle bir DEA tedavi rejimi, yani sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ± ribavirin (RBV) veya paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PrOD) ± RBV başlanacak 50 hasta dahil edilmiştir. Tedavi öncesindeki ve tedavinin 12. ve 24. haftasındaki (24 hafta tedavi alanlar için 36. haftasındaki) laboratuvar değerleri ve HCV RNA sonuçları değerlendirilmiş; aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı indeksi (APRI), "Fibrosis-4" (FIB4), "model for end-stage liver disease" (MELD) skorları hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 50 hastanın 47'sinde 12. haftada kalıcı viral yanıt (KVY-12) değerlendirilebilmiş ve değerlendirilen bütün hastalarda HCV RNA negatif olarak saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki izlenmemiş, en sık görülen yan etki kilo alımı olmuştur. Başlangıçtaki değerlere göre AST ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde anlamlı düşüş izlenmiştir. Hastaların hesaplanan FIB-4 ve APRI skorları tedavi sonunda ve KVY-12 döneminde anlamlı olarak gerilemiştir.

### Abstract

**Objective:** Hepatitis C virus (HCV) infection is a global problem with personal, social and economic impacts. Approximately 85% of patients infected with HCV cannot achieve virus clearance. Cirrhosis, hepatocellular carcinoma and death may develop in patients with chronic infection. Until recently, treatments for chronic hepatitis C were difficult to use with many side effects, low treatment responses, and relapses. Direct-acting antivirals (DAAs) prevent HCV replication, and their effectiveness is over 90%. In this study, we aimed to evaluate the achievement of these treatments.

**Methods:** Fifty patients who would receive a DAA treatment regimen, i.e. sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ± ribavirin (RBV) or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PrOD) ± RBV were included in the study. Laboratory values and HCV RNA results of all patients were evaluated before, at the 12<sup>th</sup> week and 24<sup>th</sup> week of treatment (at the 36<sup>th</sup> week for those who received 24 weeks of treatment), and aspartate aminotransferase (AST) to platelet ratio index (APRI), Fibrosis-4 (FIB-4), model for end-stage liver disease (MELD) scores were calculated.

**Results:** In 47 of 50 patients included in the study, who sustained viral response (SVR-12) could be evaluated at week 12, and HCV RNA was found negative in all patients evaluated. None of the patients had any side effects requiring discontinuation, and the most common side effect was weight gain. There was a significant decrease in AST and alanin aminotransferase (ALT) compared to their initial values. The calculated FIB-4 and APRI scores of the patients decreased significantly at the end of the treatment and in the SVR-12 period.

**ORCID iDs of the authors:** H.Ö.Ç. 0000-0003-0277-5443; Ş.E. 0000-0002-7947-4692; B.A.Ö. 0000-0003-0955-3923; M.Ç. 0000-0001-5420-6299; T.Ö. 0000-0002-3448-0239; E.T. 0000-0002-3151-371X

**Cite this article as:** Öztürk-Çerik H, Esen Ş, Altıntaş-Öner B, Çelik M, Özdemir T, Tanyel E. [Evaluation of the effectiveness of direct-acting antiviral agents in patients with hepatitis C]. *Klinik Derg.* 2020; 33(3): 297-306. Turkish.

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Hatun Öztürk-Çerik, Ordu Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

E-posta / E-mail: hatunozturkerik@gmail.com

(Geliş / Received: 13 Ağustos / August 2020; Kabul / Accepted: 8 Kasım / November 2020)

DOI: 10.5152/kd.2020.60

**Sonuçlar:** HCV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan DEA ilaçlar önemli bir yan etki olmadan yüksek oranda KVV sağlamaktadır. *Klimik Dergisi* 2020; 33(3): 297-306.

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit C, sofosbuvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir.

**Conclusions:** DAAs used in the treatment of HCV infection provide a high rate of SVR without any significant side effects. *Klimik Dergisi* 2020; 33(3): 297-306.

**Key Words:** Hepatitis C, sofosbuvir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir.

## Giriş

Hepatit C virusu (HCV) dünyada yaklaşık 71 milyon kişiye kronik enfeksiyon oluşturan geniş çapta kişisel, toplumsal ve ekonomik etkileri olan küresel bir sorundur (1). Türkiye’de hepatit C prevalansı %0.5-1 arasındadır (2). HCV ile enfekte hastaların %85’e varan kısmı virus klirensi sağlayamamakta ve kronik enfeksiyon geliştirmektedir. Kronik enfeksiyon sonucu hastalarda karaciğer fibrozu, siroz, ekstrahepatik bulgular ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir. Doğrudan etkili antiviral (DEA) ilaçlar, HCV genomundaki NS3/4A, NS5A, NS5B bölgelerini inhibe ederek virus replikasyonunu durdurmaktadır (3).

Çalışmamızda DEA tedavi rejimi olan hepatit C hastalarında, tedavinin etkinliğinin belirlenmesi, tedavi öncesinde ve sonrasında HCV RNA sonuçlarının ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi, tedavi öncesinde ve sonrasında aspartat aminotransferaz (AST) trombosit oranı indeksi (“AST to platelet ratio index”, APRI), “Fibrosis-4” (FIB-4), “model for end-stage liver disease” (MELD) skorlarının hesaplanması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Temmuz 2016-Temmuz 2017 tarihleri arasında Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniklerinde kronik hepatit C nedeniyle herhangi bir DEA tedavi rejimi, yani sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LDV) ± ribavirin (RBV) veya paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir (PrOD) ± RBV başlanmış olan 18 yaş üstü, kadın veya erkek, tedavi-naif veya deneyimli, sirotik veya non-sirotik hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma için 2016/282 sayılı kararlar etik kurulu onayı alınmıştır.

**Çalışma protokolü:** Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onamı alındı. Tedavi öncesinde hastalardan kapsamlı tıbbi öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların genotipi, siroz durumu, sirotik hastaların Child skoru, tedavi deneyimi olup olmaması değerlendirilerek hastalara güncel rehberler ve ulusal uzlaşma raporu önerilerine göre DEA rejimi seçimi yapıldı (4,5). Başlanması planlanan tedavilerle hastanın kullanmakta olduğu ilaç etkileşimleri tek tek değerlendirildi. Tedavi sırasında gelişen tüm yan etki, hastalık ve farklı bir ilaç kullanma gerekliliği durumlarında hasta tarafımıza bilgi verdi. Hastaların farklı bir ilaç kullanması gerektiğinde ilaç etkileşimleri göz önüne alınarak tedavileri düzenlendi. Tedavi öncesi, takibi ve tedavi bitimi sonrasında hastaların klinik bulguları, istenmiş olan laboratuvar testleri kaydedildi. Bu kapsamda tedavi protokollerinde yer alan zamanlarda, tedavinin başlangıcında 12. ve 24.haftasında, 24 hafta tedavi alanlarda ise 36. haftada bakılan laboratuvar değerleri, HCV RNA sonuçları değerlendirildi. Bu haftalarda ayrıca hastaların APRI, FIB-4 ve MELD skorları hesaplandı. Tedaviyle ilişkili yan etkiler tedavi sırasında 4 haftada bir sorgulandı ve kaydedildi.

**İstatistiksel analiz:** Veriler IBM SPSS Statistics for Windows. Version 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences,

IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Normal dağılım göstermeyen nicel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise  $\chi^2$ , McNemar ve iki oran testi kullanıldı. Nitel veriler frekans (yüzde) şeklinde, nicel veriler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmamızda toplam 50 hasta değerlendirmeye alınmış ve DEA rejimi başlanmıştır. Bu hastaların 24’ü SOF/LDV tedavisi (grup 1), 4 hasta SOF/LDV + RBV (grup 2), 21 hasta PrOD (grup 3), 1 hasta ise PrOD + RBV (grup 4) almıştır. Hastaların ortanca yaşı 57 (25-81 arası) olup, tedavi grupları arasında yaş dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu. Tüm hastalar arasında 70 yaş üstü 8 (%16) hasta mevcut olup, bu hastalar grup 1 ve grup 3’te 4’er hasta şeklinde dağılmaktaydı. Hastaların %54’ü erkek cinsiyette olup tedavi grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu. Tedavi edilen hastaların hepsi HCV genotip 1 ile infekteydi. Genotip 1b ile enfekte olan hasta sayısı 44 (%88), genotip1a ile enfekte olan hasta sayısı 2 (%4), subgrubu bilinmeyen hasta sayısı ise 4 (%8) idi. Hepatit C tanı süresi ortalama 9.9 yıl (minimum 1-maksimum 29) olarak hesaplanmıştır. Otuz üç (%66) hasta non-sirotik, 16 hasta kompanse sirotikti ve 1 hastada ise dekompanse siroz mevcuttu. Ultrasonografik incelemede 4 hastada asit (3’ü grup 1, 1’i grup 3) mevcuttu. Hiçbir hastada alkol kullanımı ve intravenöz ilaç bağımlılığı yoktu. Altı (%12) hastada sigara kullanımı vardı. Hastaların 34 (%68)’ünde ek hastalık mevcuttu ve 33 (%66) hasta bu hastalıklar nedeniyle ilaç kullanıyordu. Hastaların ortalama kilosu 78 kg (38 kg-110 kg arası) olup, tedavi gruplarında kilo dağılımı arasında fark bulunmuyordu. Tablo 1’de çalışmamızdaki alınan hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Çalışmamıza alınan 39 (%78) hasta tedavi deneyimli olup bu hastaların %75’i öncesinde 1 kür tedavi almışken, %15 hasta 2 kür, %10 hasta ise 3 kür tedavi almıştı. En sık olarak 37 (%94.9) hastada pegile interferon- (PegIFN) + RBV tedavi deneyimi mevcuttu; boseprevir ve teleprevir deneyimi olan 1’er hasta vardı. Tedavi deneyimli hastaların daha önce aldıkları tedavilerin dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

SOF/LDV tabanlı rejim alanlarda (grup 1 + 2) tedavi deneyimli hasta sayısı 26 (%92.9) iken, PrOD alanlarda (grup 3 + 4) ise 13 idi. SOF/LDV tabanlı tedavi alanlardaki tedavi deneyimli hasta sayısı diğer rejime göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0.004$ ).

İncelenen hastalarda hepatit C olası bulaşma kaynakları arasında en sık (%75) diş tedavisi öyküsü mevcuttu. Kesin bulaşma kaynağı bilinmeyen hastaların bazılarında birden fazla olası temas öyküsü bulunuyordu. Damar içi ilaç kullanımı öyküsü hiçbir hastada yoktu. Hastalarda olası bulaşma kaynakları Tablo 3’te özetlenmiştir.

**Tablo 1. Demografik Verilerin Tedavi Rejimlerine Göre Karşılaştırılması**

Veriler	Toplam (n=50)		Grup 1 SOF/LDV (n=24)		Grup 2 SOF/LDV+RBV (n=4)		Grup 3 PrOD (n=21)		Grup 4 PrOD+RBV (n=1)		p
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)	
<b>Yaş*</b>	57	(25-81)	56.5	(41-81)	56	(25-57)	60	(46-80)	34	(34-34)	>0.05
<b>Kadın</b>	27	(54)	14	(51.9)	3	(11.1)	9	(33.3)	1	(3.7)	>0.05
<b>Genotip</b>											
1b	44	(88)	19	(79.2)	4	(100)	21	(100)	-	-	-
1a	2	(4)	1	(4.2)	-	-	-	-	1	(100)	-
1†	4	(8)	4	(16.7)	-	-	-	-	-	-	-
<b>Siroz durumu</b>											
Kompanse	16	(32)	8	(33.3)	2	(50)	6	(28.6)	-	-	-
Non-sirotik	33	(66)	15	(62.5)	2	(50)	15	(71.4)	1	(100)	-
Dekompanse	1	(2)	1	(4.2)	-	-	-	-	-	-	-
Asit	4	(8)	3	(12.5)	-	-	1	(4.8)	-	-	-
Tedavi deneyimi	39	(78)	23	(95.8)	3	(75)	12	(57.1)	1	(100)	-
<b>Daha önceki tedavi kürü sayısı</b>											
1	30	(75)	16	(69.6)	3	(75)	11	(91.7)	-	-	-
2	6	(15)	6	(26.1)	-	-	-	-	-	-	-
3	4	(10)	1	(4.3)	1	(25)	1	(8.3)	1	(100)	-
<b>Sigara</b>	6	(12)	4	(16.7)	-	-	2	(9.5)	-	-	-
<b>Ek hastalık</b>	34	(68)	17	(70.8)	1	(25)	15	(71.4)	1	(100)	-
<b>Ek ilaç kullanımı</b>	33	(66)	17	(70.8)	-	-	15	(71.4)	1	(100)	-
<b>Kilo</b>	78	(38-110)	83.5	(47-110)	70.5	(59-86)	75	(59-107)	38	(38-38)	>0.05

SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, RBV: ribavirin, PrOD: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir,

\*Yaş (minimum-maksimum). †Genotip subtipi tanımlanmayan hastalar.

**Tablo 2. Tedavi Deneyimli Hastaların Daha Önce Aldıkları Tedavilerin Dağılımı**

Tedavi Deneyimi	Sayı	(%)
Klasik IFN	4	(10.3)
PegIFN	6	(15.4)
PegIFN + RBV	37	(94.9)
Boseprevir + IFN + RBV	1	(2.6)
Teleprevir + IFN + RBV	1	(2.6)

IFN: interferon, PegIFN: pegile interferon.

Hastalarda en çok görülen komorbidite olarak hipertansiyon 13 (%39.4) hastada saptandı. Diyabet 8 (%24.2), hipotiroidi 5 (%15.2) ve kalp yetmezliği 4 (%12.1) hastada saptandı. Üç hastada ise kronik böbrek yetmezliği mevcuttu.

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin dağılımı analiz edilirken grup 4'te 1 hasta olduğu için bu grup istatistiksel analize dahil edilmemiş, analiz grup 1, 2 ve 3 arasında yapılmıştır. Hastaların tedavi öncesi HCV RNA değeri ortalama 1220 (6.380-10800) × 10<sup>3</sup> IU/ml olarak saptanmış olup tedavi grupları arasında HCV RNA dağılımı açısın-

**Tablo 3. Hastaların Hepatit C Virusunun Olası Bulaşma Kaynakları Dağılımı**

Olası Kaynak	Sayı	(%)
Kan transfüzyonu	14	(29.2)
Ameliyat	26	(54.2)
Diş tedavisi	36	(75.0)
Eşinde/ailede hastalık	4	(8.3)
İV ilaç kullanımı	0	-
Diğer	8	(16.7)

dan bir fark saptanmamıştır. AST değeri ortalaması grup 3'te 58.4 (11.9-168) Ü/lt olarak saptanmış olup bu değer grup 1 ve 2'ye oranla anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.014). Ancak AST/trombosit oranının hesaplandığı APRI skorunun tedavi başlangıcındaki değerlerinin gruplar arasında dağılımında anlamlı bir fark görülmedi. APRI skoru ortalama 0.5 (0.1-3.2) olup, skorun >1.5 olduğu hasta sayısı 5 (%10) idi. FIB-4 ortalama 2.2 (0.5-12.9) hesaplanmış olup bu skorun >3.25 olduğu hasta sayısı 13 (%26) idi. MELD skoru ise tedavi başlangıcında ortalama 6.9 (6.4-20.4) olarak hesaplanmıştır. FIB-4 ve MELD

**Tablo 4. Tedavi Başlangıcındaki Laboratuvar Değerlerinin Tedavi Gruplarına Göre Dağılımı\***

Parametre	Toplam (n=50)	Grup 1 SOF/LDV (n=24)	Grup 2 SOF/LDV+RBV (n=4)	Grup 3 PrOD (n=21)	Grup 4 PrOD+RBV (n=1)	p
HCV RNA ( $\times 10^3$ İÜ/ml)	1220 (6.38-10 800)	1225 (7.28-7710)	3600 (78.5-10 800)	1140 (6.38-7030)	1190 (1190-1190)	>0.05
Lökosit (/ $\mu$ l)	5930 (1670-9480)	5880 (2140-9480)	5875 (5710-6880)	6580 (1670-9480)	8130 (8130-8130)	>0.05
Hemoglobin (gr/dl)	13.1 (6.9-16.6)	12.9 (6.9-16.6)	14.1 (11.1-15.2)	13.2 (10.6-16.6)	12.3 (12.3-12.3)	>0.05
Trombosit ( $\times 10^3$ / $\mu$ l)	179 (47-389)	195 (79-379)	175 (149-180)	178 (47-389)	350 (350-350)	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.8 (0.4-6.2)	0.7 (0.4-6.2)	0.8 (0.5-0.9)	0.8 (0.5-1)	3.6 (3.6-3.6)	>0.05
Total bilirubin (mg/dl)	0.6 (0.3-3.1)	0.6 (0.3-3.1)	0.6 (0.5-0.9)	0.7 (0.3-2.4)	0.4 (0.4-0.4)	>0.05
Albümin (gr/dl)	4.2 (2-4.9)	4.3 (2-4.8)	4.3 (4.1-4.6)	4.2 (3.2-4.9)	3.8 (3.8-3.8)	>0.05
Glukoz (mg/dl)	93 (52-268)	94 (52-268)	84 (72-87)	95 (58-176)	88 (88-88)	>0.05
AST (Ü/lt)	38.6 (11.9-168)	35.6 (18.8-72.4)	37.2 (24.3-48.2)	58.4 (11.9-168)	26.2 (26.2-26.2)	<b>0.014</b>
ALT (Ü/lt)	42.4 (11.1-192)	39.5 (11.8-65.8)	39 (22.8-70.1)	49.5 (11.1-192)	22.6 (22.6-22.6)	>0.05
AFP (İÜ/ml)	5.8 (0.6-39.2)	6.7 (1.4-21.7)	8.2 (3-11.7)	5 (0.6-39.2)	2.6 (2.6-2.6)	>0.05
PT (saniye)	12.7 (10.7-20.8)	12.6 (10.7-16.08)	12.6 (11.9-13.8)	12.9 (11.5-20.8)	13.3 (13.3-13.3)	>0.05
PTT (saniye)	26.3 (11.2-39.9)	26.4 (21.9-30.7)	26.4 (24.6-26.7)	25.7 (11.2-39.9)	28.5 (28.5-28.5)	>0.05
INR	1 (0.8-1.3)	1.1 (0.8-1.3)	1 (0.9-1.2)	1 (0.8-1.3)	1.1 (1.1-1.1)	>0.05

SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, RBV: ribavirin, PrOD: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, AFP: alfa-fetoprotein, PT: protrombin zamanı, PTT: parsiyel tromboplastin zamanı, INR: "international normalized ratio".

\*Parantez içindeki rakamlar, ilgili parametrenin minimum ve maksimum değerlerini göstermektedir.

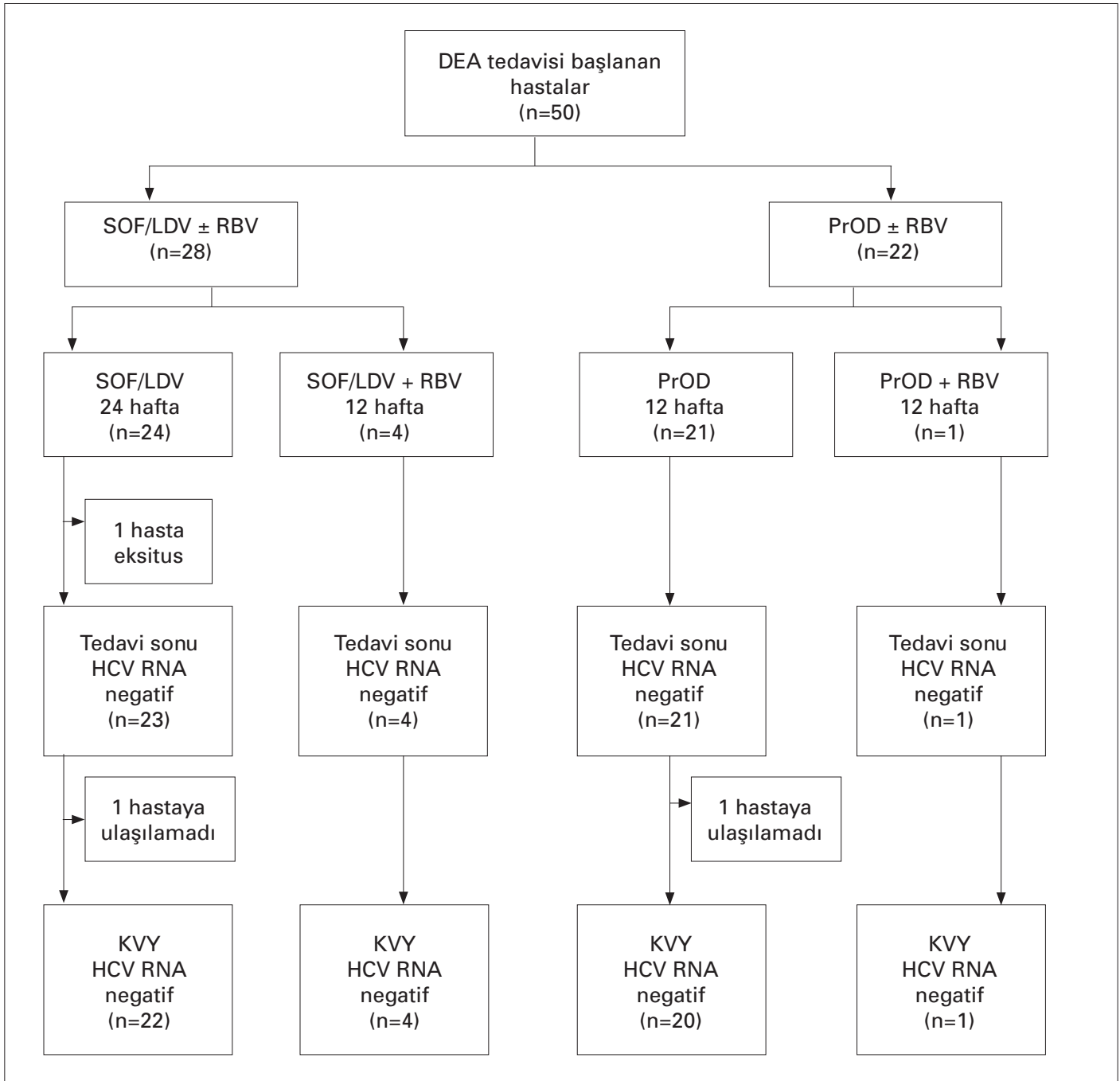
skoru dağılımı da gruplar arasında benzer özellikteydi. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcındaki laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4'te verilmiştir.

Çalışmamızda 22 hastaya PrOD ( $\pm$  RBV) içeren tedavi rejimi verilmiştir. PrOD içeren tedavi rejimi alan bütün hastaların tedavi sonu (12. hafta) HCV RNA sonucu negatif saptandı. 24. hafta HCV RNA sonucu (KVY-12) 21 hastada değerlendirilebildi. Bir hastanın 24. haftadaki HCV RNA sonucuna bakılmadı. Sonucu değerlendirilen 21 hastanın hepsinde KVY-12 sağlandı. Hastaların 28'ine ise SOF/LDV ( $\pm$  RBV) içeren tedavi rejimi verildi. Bu hastalardan 4'ü 12 hafta, 24'ü ise 24 hafta tedavi aldı. Bu grupta 12 hafta tedavi alan bütün hastaların tedavi sonu ve 24. haftadaki HCV RNA sonuçları negatif saptandı. 24 hafta tedavi alan hasta grubunda tedavinin 12. haftasında bütün hastalarda HCV RNA negatif saptandı. Bir hasta mezenter iskemisi nedeniyle kaybedildi ve bu hastanın KVY'si değerlendirilemedi. 24 hafta tedavi verilen hastalardan 23 hastanın 36. hafta HCV RNA sonucu değerlendirildi ve bu hastalarda

da KVY sağlandı. Tedavi yanıtıyla ilgili değerlendirme Şekil 1'de verilmiştir.

Tedavi takibinde ALT, bilirubin, albümin, "international normalized ratio" (INR), kreatinin ve trombosit değerlerinin tedavi gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, bu laboratuvar parametrelerinin 0., 12., 24. ve 36. haftadaki sonuçlarının tedavi gruplarına göre dağılımında fark görülmedi. ALT ve AST ortanca değerlerinin tedavinin 12. haftasında anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p \leq 0.001$ ). Tedavi takibinde gruplara göre AST, ALT ve albümin değişim grafikleri Şekil 2'de verilmiştir.

APRI skoru tedavinin 12., 24. ve 36. haftasında başlangıca göre anlamlı olarak azalmıştır ( $p < 0.001$ ). FIB-4 skorunda ise 12., 24. ve 36. haftalarda başlangıç değerlerine göre azalma mevcut olup bu azalma 12. ve 24. haftalar için anlamlıdır ( $p = 0.006$ ). MELD skorunda ise tedavi takibinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. APRI, FIB-4 ve MELD skorlarının tedavi gruplarına göre dağılımında 0., 12., 24. ve 36. haftalarda anlamlı bir fark görülmemiştir. APRI, FIB-4, MELD skorlarının



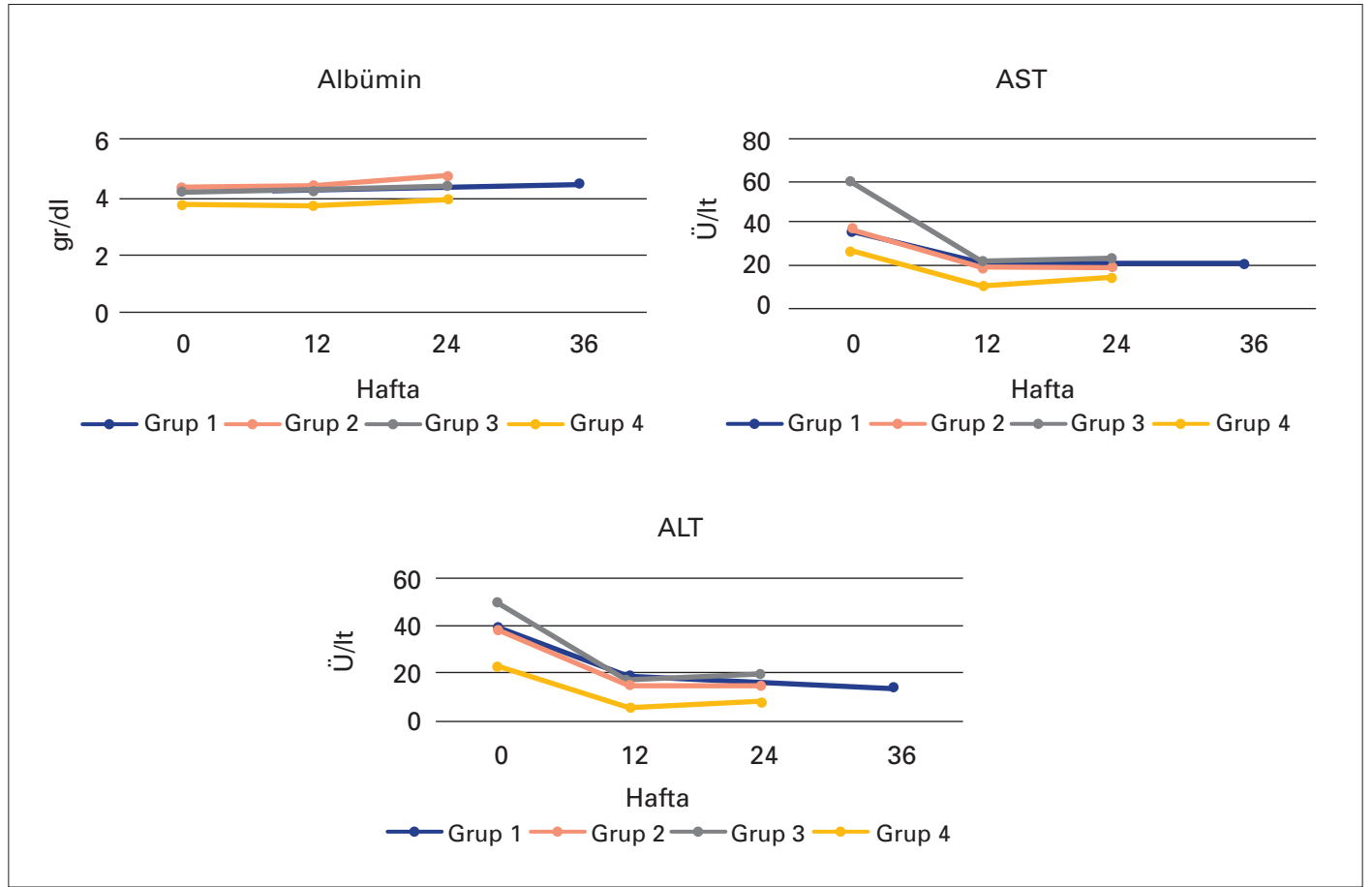
**Şekil 1.** Doğrudan etkili antiviral (DEA) tedavisi alan hastaların kalıcı viral yanıt değerlendirilmesi.

SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir, RBV: ribavirin, PrOD: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir, HCV: hepatit C virusu, KVY: kalıcı viral yanıt.

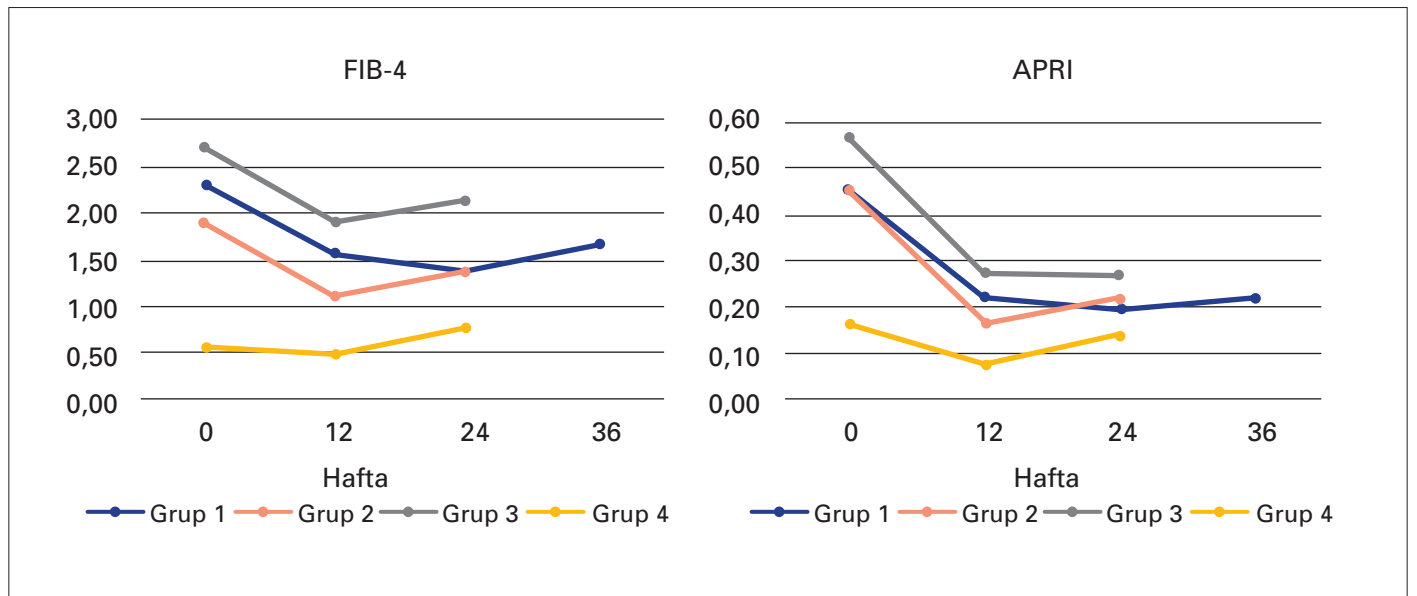
hastaların takibindeki değişimi Tablo 5'te, APRI ve FIB-4 değişim grafiği Şekil 3'te verilmiştir.

Yan etkiler açısından değerlendirme yapıldığında tedavinin 1. haftasında hafif şiddette bulantı, dispepsi gibi şikayetler bildirildi; ancak bu şikayetler tedavinin devamında kesildi. Yan etkiler genellikle hafif şiddette olup hastalarda en sık saptanan semptomlar tedavinin 12. haftasında halsizlik (n=20, %44.4), yorgunluk (n=20, %44.4), uykusuzluk (n=17, %37.8) ve üst solunum yolu semptomları (n=17, %37.8) iken tedavinin 24. haftasında en sık kilo alımı (n=21, %58.3), halsizlik (n=14, %38.9) ve yorgunluk (n=13, %36.1) olmuştur. Ancak tedavi başlama-

dan öncesinde de hastalarda halsizlik (n=26, %64.4), yorgunluk (n=31, %68.9), güçsüzlük (n=28, %62.2), uykusuzluk (n=18, %40) şikayetleri mevcuttu. Tedavi seyrinde bu şikayetlerin oranının azaldığı görülmüştür. Tedavinin 12. ve 24. haftaları arasında yorgunluk, güçsüzlük, uykusuzluk, kaşıntı ve öksürük semptomları sıklığında anlamlı olarak azalma saptanmıştır. SOF/LDV tedavi grubunda tedavi öncesindeki yorgunluk, halsizlik ve güçsüzlük yakınmalarının tedavi sonunda anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir (*p* değerleri sırasıyla 0.039; 0.021; 0.006). SOF/LDV tedavi grubunda ayrıca hastaların tedavi öncesinde var olan kas ağrısı şikayeti de tedavi sonunda anlamlı



Şekil 2. Tedavi takibinde gruplara göre albümin, aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değişim grafikleri.



Şekil 3. Tedavi gruplarına göre iki skorun değişim grafiği.

FIB-4: "Fibrosis-4", APRI: "aspartate aminotransferase to platelet ratio index".

olarak azalmıştır ( $p=0.031$ ). Hastaların takibinde 12. haftada 15 (%31.9) hastada, 24. haftada 21 (%46.7) hastada ve 36. haftada ise 9 (%42.9) hastada kilo almı olmuştur. Tedavi grupları arasında kilo alan hasta sayısı bakımından fark görülmemiş olup

PrOD ve SOF/LDV tedavi gruplarının her ikisinde de anlamlı bir kilo artışı olmuştur (sırasıyla  $p=0.039$  ve  $p=0.004$ ). PrOD ve SOF/LDV tedavi gruplarında yakınmaların tedavi başlangıç ve sonundaki dağılımı Tablo 6 ve 7'de görülmektedir.

**Tablo 5. APRI, FIB-4, MELD Skorlarının Hastaların Takibindeki Değişimi\***

Haftalar	APRI	FIB-4	MELD
0 (n=50)	0.5 (0.1-3.2)	2.2 (0.5-12.9)	6.9 (6.4-20.4)
12 (n=50)	0.2 (0.1-1.8)	1.6 (0.4-10.2)	7 (6.4-20.8)
24 (n=47)	0.2 (0.1-0.9)	1.6 (0.5-7.5)	7 (6.4-26.8)
36 (n=21)	0.2 (0.1-0.6)	1.7 (0.5-3.7)	6.9 (6.4-20.7)
<i>p</i>	<0.001	0.006	0.05

APRI: "aspartate aminotransferase to platelet ratio index", FIB-4: "Fibrosis-4", MELD: "model for end-stage liver disease".

\*Parantez içindeki rakamlar, ilgili skorun minimum ve maksimum değerlerini göstermektedir.

**Tablo 6. PrOD Tedavisi Alan Hastalarda Yakınmaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı**

Semptom	Tedavi Öncesi Sayı	Tedavi Öncesi (%)	Tedavi Sonrası Sayı	Tedavi Sonrası (%)	<i>p</i>
Halsizlik	13	(62)	10	(48)	>0.05
Yorgunluk	15	(71)	9	(43)	>0.05
Güçsüzlük	12	(57)	6	(29)	>0.05
Ateş	2	(10)	0	(0)	>0.05
İştahsızlık	5	(24)	1	(5)	>0.05
Kilo kaybı	3	(14)	1	(5)	>0.05
Kilo alımı	1	(5)	8	(38)	<b>0.039</b>
Baş ağrısı	6	(29)	3	(14)	>0.05
Baş dönmesi	7	(34)	3	(14)	>0.05
Bulantı	5	(24)	1	(5)	>0.05
Diyare	2	(10)	0	(0)	>0.05
Kabızlık	6	(29)	4	(19)	>0.05
Uykusuzluk	9	(43)	5	(24)	>0.05
Döküntü	4	(19)	0	(0)	>0.05
Deride kuruluk	1	(5)	2	(10)	>0.05
Kaşıntı	9	(43)	7	(33)	>0.05
Öksürük	2	(10)	2	(10)	>0.05
Üst solunum yolu semptomları	2	(10)	4	(19)	>0.05
Dispne	4	(19)	5	(24)	>0.05
Kas spazmı	8	(38)	6	(29)	>0.05
Kas ağrısı	9	(43)	7	(33)	>0.05
Herpesvirus reaktivasyonu	0	(0)	2	(10)	>0.05

PrOD: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir.

Çalışmamızda DEA tedavinin 12. haftasında herpesvirus reaktivasyonu 15 (%31.9) hastada saptanmış olup tedavi başlangıcına göre anlamlı şekilde artmıştır ( $p=0.012$ ). Bu anlamlı artış tedavinin ilerleyen haftalarında anlamını kaybetmiştir. Tedavi grupları arasında ise herpesvirus reaktivasyonu açısından fark görülmemiştir.

**Tablo 7. SOF/LDV Tedavisi Alan Hastalarda Yakınmaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Dağılımı**

Semptom	Tedavi Öncesi Sayı	Tedavi Öncesi (%)	Tedavi Sonrası Sayı	Tedavi Sonrası (%)	<i>p</i>
Halsizlik	13	(54)	6	(25)	<b>0.039</b>
Yorgunluk	13	(54)	5	(21)	<b>0.021</b>
Güçsüzlük	14	(58)	4	(17)	<b>0.006</b>
Ateş	4	(17)	0	(0)	>0.05
İştahsızlık	6	(25)	3	(13)	>0.05
Kilo kaybı	4	(17)	1	(4)	>0.05
Kilo alımı	0	(0)	9	(38)	<b>0.004</b>
Baş ağrısı	5	(21)	3	(13)	>0.05
Baş dönmesi	8	(33)	3	(13)	>0.05
Bulantı	3	(13)	1	(4)	>0.05
Diyare	1	(4)	0	(0)	>0.05
Kabızlık	7	(29)	4	(17)	>0.05
Uykusuzluk	8	(33)	5	(21)	>0.05
Döküntü	2	(8)	2	(8)	>0.05
Deride kuruluk	4	(17)	3	(13)	>0.05
Kaşıntı	7	(29)	4	(17)	>0.05
Öksürük	6	(25)	3	(13)	>0.05
Üst solunum yolu semptomları	2	(8)	1	(4)	>0.05
Dispne	2	(8)	0	(0)	>0.05
Kas spazmı	10	(42)	5	(21)	>0.05
Kas ağrısı	11	(46)	5	(21)	<b>0.031</b>
Herpesvirus reaktivasyonu	0	(0)	5	(21)	>0.05

SOF: sofosbuvir, LDV: ledipasvir.

Antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 2 kişide hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastalardan birine ilaç etkileşimi nedeniyle PrOD verilemedi. SOF/LDV'nin klinik çalışmaları değerlendirilerek hastaya 24 hafta SOF/LDV verildi. Bu hastamızda tedavinin 4. haftasında konuşma bozukluğu gelişti. Bu durum beyin parankimindeki kanamaya bağlı olup sonrasında nörolojik sekel kalmadı. Hastamızın 2 yıl öncesinde de intrakraniyal kanama öyküsü mevcuttu ve bu kanamanın tedaviyle ilişkisi değerlendirilemedi. Kronik böbrek yetmezliği olan diğer hastamız genotip a olduğu için hastaya PrOD + RBV 12 hafta verildi ve hastada herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. İki hastada da KVV sağlandı.

RBV alan hasta grubunda anemi, kollarda uyuşma, baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlendi. RBV kullanan hastalardan birinde tedavinin 2. ayında derin anemi, halsizlik nedeniyle hastaneye yatışı oldu. RBV tedavisi kesilerek SOF/LDV tedavisi 24 haftaya tamamlandı. RBV alan diğer bir hastada ise tedavinin 1. ayında kollarda uyuşma ve baş dönmesi nedeniyle RBV dozu düşürüldü.

Tedavi sürelerinin hastalarda görülen semptom ve şikayetlere etkisini karşılaştırdığımızda; 12 hafta ve 24 hafta tedavi alan hasta grupları arasında tedavi sonunda görülen semptom ve şikayetler açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

## İrdeleme

Kronik hepatit C tedavisinde öncesinde kullanılan PegIFN ve RBV, düşük etkinlikte ve yan etkileri yüksek tedavilerdi. Ancak yeni tedavi rejimleri daha yüksek etkinlik ve daha iyi bir güvenlik profiline sahiptir (5). DEA tedavisi alan kronik hepatit C hastalarında KVV oranları %90'ın üzerinde bildirilmiştir (6). Çalışmamızda KVV oranı %100 saptamıştır.

SOF/LDV ve PrOD'un HCV ile enfekte olmuş yetişkinlerde etkinliğini tek tek değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. SOF/LDV çalışmalarında genotip 1, sirotik veya non-sirotik hastalarda kalıcı viral yanıt oranları %94-99, PrOD çalışmalarında ise KVV oranları %89-99 arasında değişmektedir (7,8). Ioannou ve arkadaşları (9) SOF/LDV veya PrOD tedavileri verilen genotip 1 kronik hepatit C'li 13 974 hastada KVV oranını %92.8 olarak saptamışlardır. Bu çalışmada da tedavi rejimleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda toplam 50 hastaya SOF/LDV (n=24), SOF/LDV + RBV (n=4), PrOD (n=21), PrOD + RBV (n=1) tedavileri verildi. Tedavisi tamamlanan 49 hastanın tamamında tedavi sonu HCV RNA negatif saptandı. PrOD ± RBV alan hasta grubunda sonucu değerlendirilen 21 hastada ve SOF/LDV ± RBV alan 28 hastanın 27'sinde KVV sağlandı. Tedaviden 12 hafta sonrasında bakılan KVV-12 oranı bütün tedavi gruplarında %100 olarak saptandı.

PrOD ± RBV verilen 5158 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde KVV oranları genotip1a hastalarda %94-97 oranında, genotip 1b hastalarında ise %98-99 oranında saptanmış, bu tedavinin yüksek etkinlik ve güvenlik profili ortaya konulmuştur (10). Çalışmaya aldığımız bütün hastalar HCV genotip 1 idi. HCV subtipi araştırılan 46 hastanın %88'i genotip 1b, %4'ü ise genotip1a idi. Çalışmamıza alınan hastaların %66'sı non-sirotik, %32'si kompense sirotik idi. Hastalarımız İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip edilen hastalar olduğu için sirotik hasta sayısı düşüktü. Değerlendirilen bütün hastalarda KVV-12 elde edildiği için genotip/subtip dağılımı ve siroz durumunun tedavi yanıtında etkisi gösterilememiştir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında hepatit C prevalansı yüksektir. HCV'nin direkt olarak membranoproliferatif glomerülonefrit veya kriyoglobülinemiye neden olarak kronik böbrek hastalığına yol açabilmesi ve böbrek hastalarına kan transfüzyonu, diyaliz, böbrek nakliyle bulaşma olabilmesi bu hasta grubunda HCV prevalansının yüksek olmasının nedenleri arasında sayılabilir(11). Kronik böbrek hastalığı olan kronik hepatit C hastalarında IFN'siz tedavi rejimlerinin genotip, viral yük, siroz durumu, RBV kullanılıp kullanılmamasından bağımsız olarak etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (12,13). İleri kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir DEA tedavi rejimleri arasında elbasvir-grazoprevir, PrOD yer almaktadır (14). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda PrOD tedavisinin değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada genotip 1, non-sirotik kronik hepatit C hastalarında 12 haftalık tedaviyle %90 oranında KVV-

12sağlanmıştır. Tedavi sırasında önemli bir yan etki gözlemlenmeyen araştırmacılar, bu verilerle, PrOD tedavisinin evre 4 ve 5 kronik böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlaması gerektirmeden güvenle kullanılabilirliğini sonucuna varmışlardır (12). SOF/LDV hafif-orta şiddette böbrek yetmezliği hastalarında doz ayarlamasına gerek olmadan kullanılabilir. Ancak son evre böbrek hastalığı olan hastalarda güvenlik ve etkinliğine ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında SOF/LDV ile PrOD tedavi rejimlerinin karşılaştırıldığı çalışmada SOF/LDV alan hastalarda daha yüksek oranda glomerüler filtrasyon hızında düşüş gözlenmiştir (15). Antiviral tedavi verdiğimiz hastalar arasında 2 kişide hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Hastalardan birine 24 hafta SOF/LDV, diğerine 12 hafta PrOD + RBV verildi. Çalışmamızda hasta sayımız az olmakla beraber literatürle benzer olarak DEA tedavisi verilen her iki hemodiyaliz hastasında da KVV sağlandı.

DEA tedavisi sonrası kısa sürede karaciğerde fibroz ve inflamasyonun azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir(16). Huang ve arkadaşları (16) DEA sonrasında karaciğerdeki fibroz regresyonunu öngörmek için noninvazif olarak APRI ve FIB-4 indekslerinin kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Yine başka bir çalışmada APRI ve FIB-4 indekslerinin tedavi sonunda ve tedaviden sonraki 12. haftada hızlı ve sürekli bir düşüş sergilediği gösterilmiştir (17). Bu çalışmalara benzer bir şekilde, bizim çalışmamızda da bütün tedavi gruplarında APRI ve FIB-4 değerlerinde anlamlı bir azalma görülmüştür. İndekslerdeki bu azalma tedavi sonunda nekroinflamasyondaki iyileşmeye bağlı olarak AST ve ALT seviyelerindeki hızlı düşüşten kaynaklanabilir.

Yeni nesil DEA ajanların yan etkisi eski rejimlere göre belirgin olarak daha azdır. Wedemeyer ve arkadaşları (10) tarafından yapılan meta-analizde PrOD kullanan hastalarda yan etkiler nedeniyle ilaç kesilme oranı %2.5, mortalite oranı ise %0.5 olarak saptanmıştır. SOF/LDV±RBV alan 2567 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde ise yan etki nedeniyle ilaç kesilme oranı %1 olarak görülmüştür (18). Tedavi verdiğimiz 50 hasta arasında, yan etki veya başka nedenlerden dolayı tedavisi kesilen hasta olmadı. SOF/LDV verilen, dekompanse siroz olan bir hastada, tedavinin 10. haftasında mezenter iskemisi nedeniyle mortalite gelişti. Bu hastada, tedavinin 4. ve 8. haftasında serumda HCV RNA negatif saptanmıştı.

SOF/LDV tedavisinin çalışmalarında en sık bildirilen yan etkiler yorgunluk, baş ağrısı, uykusuzluk ve mide bulantısı, PrOD rejiminde de yan etki olarak en sık asteni, yorgunluk, mide bulantısı ve baş ağrısı bildirilmiştir (7,10). Çalışmalarda her iki tedavi grubunda da tedaviye RBV eklendiğinde yan etkilerin daha da arttığı izlenmiştir. Bizim çalışmamızda hastalar genellikle tedaviyi iyi tolere ettiler ve hastalarda tedavi kesilmesine neden olan ciddi bir yan etki gözlemlenmedi. Ancak tedavi başlamadan öncesinde de hastalarda halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, uykusuzluk şikayetlerinin tedavi sırasında önemli oranda azaldığı görüldü. Bu tedavilerle viral replikasyonun durdurulması yanında hastalarda tedavi olmuş olmanın mutluluğu da psikolojik olarak kendilerini iyi hissetmelerine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda DEA tedavi sırasında 15 hastada labiyal herpesvirus reaktivasyonu izlenmiştir. Literatüre baktığımızda İspanya'da 576 DEA tedavisi verilen hastanın 10'unda (7



kutanöz, 2 oküler, 1 labiyal) herpesvirus reaktivasyonu gözlemlenmiştir. Herpesvirus reaktivasyonu gelişen hastaların 7’sine SOF/LDV ± RBV, 2’sine PrOD ± RBV, 1 hastaya ise SOF + simeprevir tedavileri verilmiş. Çalışmada bu yan etkilerin nedeni olarak kronik hepatit C hastalarında bozulmuş olan immün sistemin DEA tedavileriyle onarımının paradoksal olarak reaktivasyonlara neden olması olarak belirtilmiştir. Diğer yandan bu tedavilerle hızlı HCV klirensi sonucu IFN-stimüle genlerin “down” regülasyona uğraması da diğer viral infeksiyonların reaktivasyonuna neden olabilir (19).

PegIFN/RBV tedavisiyle hastalarda belirgin kilo kaybı gözlemleniyordu. Ancak çalışmamızda DEA tedavileriyle kilo kaybı görülmedi. Aksine tedavinin 12. haftasında 15 (%31.9) hastada ortalama 4 (2-18) kg kilo alımı, tedavinin 24. haftasında ise 21 (%46.7) hastada ortalama 4 (1-15) kg kilo alımı görülmüştür. Kilo alımıyla tedavi grupları arasında anlamlı bir fark görülmedi. DEA tedavileriyle ilgili daha önce kilo alımı bildirilmemiş olmakla birlikte, yapılan çok merkezli gözlemsel bir gerçek yaşam çalışmasında PrOD’un kilo alımını da içeren kombine yan etki profili bildirilmiştir (20). Hepatit C mide bulantısı ve iştahsızlık nedeniyle kilo kaybına neden olabilir (21). Çalışmamızda tedavi sonunda hastaların iştahsızlık ve bulantı şikayetleri her iki tedavi rejiminde de sayısal olarak azalmıştır. Bu tedavilerle semptomların kaybolması hastaların kendinin iyi hissetmesi ve iştahının yerine gelmesi nedeniyle kilo alımı olmuş olabilir.

Çalışmamızda RBV alan hasta grubunda anemi, kollarda uyuşma, baş dönmesi gibi yan etkiler gözlemlendi. Literatürde de tedaviye RBV eklendiğinde yan etki oranının arttığı bildirilmiştir. SOF/LDV ± RBV tedavilerinin değerlendirildiği meta-analizlerde RBV eklenen gruplarda yan etki oranının daha fazla olduğu, halsizlik yorgunluk bulantı uykusuzluk ve aneminin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (18,22).

Hasta grubumuzun 39 (%78)’unu tedavi deneyimli hastalar oluşturuyordu. Çalışmaya alınan hastalar senelerdir hepatit C tedavisi (ortalama 4 yıl, 1-15 arası) olmayı bekledikleri için tedaviye çok hevesli ve istekliydiler. Bu tedaviler Türkiye’de sağlık uygulama tebliğine göre hastalara bir defaya mahsus ödeniyordu. Hastalarda genel olarak tedaviyi eksik/yanlış kullandığında ikinci kez temin edememe korkusu da vardı. Bu nedenle hastalarımızın yaş ortalaması yüksek olmasında rağmen tedavi uyumu genellikle çok iyiydi.

Bütün hastalarda KVV sağlanmasında hastaların tedaviye çok istekli olmaları nedeniyle ilaçları çoğunlukla düzenli kullanmaları, doktordan habersiz ek bir ilaç ve bitkisel tedavi kullanmamış olmaları ve tedavi planlanırken ilaç etkileşiminin minimize edilmesi de etkili olmuş olabilir.

Sonuç olarak hepatit C tedavisinde kullanılan DEA ilaçlar kullanımı kolay tedaviler olup önemli bir yan etki oluşturmadan 12-24 hafta gibi kısa süreli kullanımda çok yüksek oranda KVV sağlamaktadır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization [erişim 13 Ağustos 2020]. <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
2. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: A fieldwork TUR-HEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1020-6. [Crossref]
3. Koff RS. Review article: The efficacy and safety of sofosbuvir, a novel, oral nucleotide NS5B polymerase inhibitor, in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(5): 478-87. [Crossref]
4. Aygen B, Demirtürk N, Türker N, et al. Kronik hepatit C virüsü infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2017 Güncellemesi. *Klinik Derg.* 2017; 30(Suppl. 1): 2-36.
5. Chopra S, Muir AJ. Treatment regimens for chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in adults. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 8 Kasım 2020]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-chronic-hepatitis-c-virus-genotype-1-infection-in-adults>.
6. Chopra S, Pockros PJ. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 8 Kasım 2020]. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection>.
7. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(20): 1889-98. [Crossref]
8. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology.* 2014;147(2):359-365.e1. [Crossref]
9. Ioannou GN, Beste LA, Chang MF, et al. Effectiveness of sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir, or paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir regimens for treatment of patients with hepatitis C in the veterans affairs national health care system. *Gastroenterology.* 2016; 151(3): 457-71.e5. [Crossref]
10. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, et al. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2017; 24(11): 936-43. [Crossref]
11. Azmi AN, Tan SS, Mohamed R. Hepatitis C and kidney disease: An overview and approach to management. *World J Hepatol.* 2015; 7(1): 78-92. [Crossref]
12. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease. *Gastroenterology.* 2016; 150(7): 1590-8. [Crossref]
13. Lawitz E, Gane E, Cohen E, et al. Efficacy and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection and advanced kidney disease. *Kidney Int Rep.* 2018; 4(2): 257-66. [Crossref]
14. Leise MD RL. Treatment of chronic hepatitis C infection in adults with renal impairment. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 8 Kasım 2020]. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-hepatitis-c-infection-in-adults-with-renal-impairment>.
15. Butt AA, Ren Y, Puenpatom A, Arduino JM, Kumar R, Abou-Samra AB. Effectiveness, treatment completion and safety of sofosbuvir/ledipasvir and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir in patients with chronic kidney disease: An ERCHIVES study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(1): 35-43. [Crossref]
16. Huang R, Rao H, Yang M, et al. Noninvasive measurements predict liver fibrosis well in hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral therapy. *Dig Dis Sci.* 2020; 65(5): 1491-500. [Crossref]
17. Hsu WF, Lai HC, Su WP, et al. Rapid decline of noninvasive fibrosis index values in patients with hepatitis C receiving treatment with direct-acting antiviral agents. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1): 63. [Crossref]

18. Ferreira VL, Assis Jarek NA, Tonin FS, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: A pairwise meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32(4): 749-55. [\[Crossref\]](#)
19. Perelló M C, Fernández-Carrillo C, Londoño MC, *et al.* Reactivation of herpesvirus in patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14(11): 1662-6.e1. [\[Crossref\]](#)
20. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, *et al.* Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: The Turkey experience experience. *Turk J Gastroenterol.* 2020; 31(4): 305-17. [\[Crossref\]](#)
21. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, *et al.* Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut.* 2002; 51(1): 89-94. [\[Crossref\]](#)
22. Tao T, Jiang X, Chen Y, Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2017; 55: 56-71. [\[Crossref\]](#)