

Hemodiyaliz Uygulanan Kronik Hepatit C Hastalarında Doğrudan Etkili Antiviral Tedavisi Sonuçları

Results of Direct-Acting Antiviral Therapy in Chronic Hepatitis C Patients Undergoing Hemodialysis

Nagehan Didem Sarı¹ , Şennur Köse² , Ayşe İnci¹ 

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hemodiyaliz Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %10-16'sında böbrek hastalığı gelişir ve böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda HCV enfeksiyonu prevalansı genel popülasyondan yüksektir. Hemodiyaliz (HD) uygulanan HCV-pozitif hastalar, sadece karaciğer komplikasyonları nedeniyle değil, aynı zamanda bu durumun ateroskleroz katkısı ve kronik inflamasyona yol açması nedeniyle de HCV-negatif hastalardan yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Kronik HCV enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı, HCV RNA'yı yok etmek, kalıcı virolojik yanıt (KVY), yani tedavi sonu 3. ayda HCV RNA negatifliği elde etmek ve karaciğer komplikasyonlarını önlemektir. HCV enfeksiyonunun tedavisinde doğrudan etkili antiviral (DEA)'ler genel popülasyonda %90'ın üzerinde KVY sağlamıştır. Bu çalışmamızda amacımız DEA ile tedavi edilen HCV ile enfekte HD hastalarımızın demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Bu retrospektif, tek merkezli, gözlemsel çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde HD uygulanan hastalar değerlendirilmeye alındı. Anti-HCV-pozitif, HCV RNA >15 İÜ/ml olan hastalar, DEA tedavisi kullananlar ve kullanmayanlar olarak ayrıldı. Hastaların, yaş, cinsiyet, HD uygulanma süreleri, laboratuvar değerleri ve uygulanan tedavi protokolleri kaydedildi.

Bulgular: HD ünitesinde takip edilen 289 hastadan %11.4 (33/289)'inin anti-HCV-pozitif olduğu, bu hastaların %63.6 (21/33)'ünün erkek, yaş ortalamasının 50.87±7.18 yıl olduğu ve 84.58±43.44 ay HD tedavisi uygulandığı görüldü. Anti-HCV-pozitif 33 hastanın HCV RNA >15 İÜ/ml olan 18'inden sadece 13'ünün DEA kullandığı görüldü. DEA protokolü olarak paritaprevir/ritonavir-ombitasvir/dasabuvir (PrOD) standard doz tedavisi uygulandığı ve HCV genotip 1a'da tedavi protokolü-

Abstract

Objective: Approximately 10-16% of patients with hepatitis C virus (HCV) infection develop kidney disease and the prevalence of HCV infection in patients with impaired renal function is higher than the general population. HCV-positive patients undergoing hemodialysis (HD) have a higher mortality rate compared to HCV-negative patients, not only because of liver-related complications, but also because this contributes to atherogenesis and chronic inflammation. The purpose of antiviral treatment in chronic HCV infection is to eliminate HCV RNA, to obtain a sustained virologic response (SVR), i.e. negative HCV RNA at the end of the 3-month treatment, and to prevent liver complications. Introduction of direct-acting antivirals (DAAs), for the treatment of HCV infection has provided over 90% SVR in the general population. In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, laboratory values and treatment results of HCV-infected hemodialysis patients treated with DAA.

Methods: In this retrospective, single-center observational study, patients undergoing HD in İstanbul Training and Research Hospital Hemodialysis Unit were evaluated. Anti-HCV-positive patients with HCV RNA >15 IU/ml were divided into 2 groups as patients receiving and not receiving DAA treatment. Age, gender, duration of hemodialysis, laboratory values and treatment protocols were recorded.

Results: Of the 289 patients followed in the HD unit, 11.4% (33/289) were anti-HCV-positive and 63.6% (21/33) were male, with a mean age of 50.87±7.18 years and HD treatment was given for 84.58±43.44 months. Only 13 patients were using DAA among 18 patients with HCV RNA >15 IU/ml. Standard dose of paritaprevir/ritonavir-ombitasvir/dasabuvir (PrOD) therapy was applied as the DAA protocol and ribavirin was added to the treatment protocol in HCV genotype 1a. All patients were found

ORCID iDs of the authors: N.D.S. 0000-0002-9400-0997; Ş.K. 0000-0002-1920-5159; A.İ. 0000-0001-8431-3343

Cite this article as: Sarı ND, Köse Ş, İnci A. [Results of direct-acting antiviral therapy in chronic hepatitis C patients undergoing hemodialysis]. *Klinik Derg.* 2020; 33(1): 39-43. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Nagehan Didem Sarı, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samatya, Fatih, İstanbul, Türkiye
E-posta/E-mail: drdidemsari@hotmail.com

(Geliş / Received: 23 Ağustos / August 2019; Kabul / Accepted: 28 Aralık / December 2019)

DOI: 10.5152/kd.2020.08

ne ribavirin eklendiği görüldü. Hastaların tümünde KVV sağlandığı tespit edildi. En sık rastlanan yan etki halsizlik ve iştahsızlık; ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki görülmedi. Tedavi almayan beş hastanın dördünün yabancı uyruklu oldukları için DEA tedavileri Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından karşılanamamıştı.

Sonuçlar: HD hastalarında HCV enfeksiyonunun taranmasıyla ve tespit edildiğinde düşük yan etkili ve yüksek KVV'lı tedavi protokollerinin uygulanmasıyla, HCV enfeksiyonun kaynak kontrolü ve bu enfeksiyona bağlı mortalite ve morbitenin azalması sağlanacaktır.

Klimik Dergisi 2020; 33(1): 39-43.

Anahtar Sözcükler: Hemodiyaliz, hepacivirus, doğrudan etkili antiviraller.

Giriş

Karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HCC)'un en önemli sebeplerinden olan hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu dünya genelinde 170 milyondan fazla insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (1-3). HCV enfeksiyonunun immünolojik etkisi nedeniyle hastaların yaklaşık %10-16'sında böbrek hastalığı gelişirken, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalardaki HCV prevalansı da genel popülasyondan (%9.5 ve %1.6) yüksektir (4,5). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda uygulanan renal replasman tedavisi pratik uygulamada hemodiyaliz (HD) olarak tanımlanmaktadır. HD uygulanan hastalarda metabolik ve vasküler kaynaklı problemlere sık rastlanmakla birlikte, HCV enfeksiyonu ile birlikteliğinde, enfeksiyonun gerek kronik inflamasyona yol açması gerekse ateroskleroz ve metabolik sendrom faktörlerini kötüleştirilmesi nedeniyle HCV enfeksiyonu olmayan hastalara kıyasla, ölüm oranı yüksektir (6,7). Vasküler girişimlerin sık uygulanması ve immün sistemin zayıf olması nedeniyle bu hasta grubunda nozokomiyal HCV enfeksiyonu riski de artar (8-10).

Kronik HCV enfeksiyonunda antiviral tedavinin amacı, HCV RNA'yı yok etmek, kalıcı virolojik yanıt (KVV), yani tedavi sonu 3. ayda HCV RNA negatifliği elde etmek ve karaciğer komplikasyonlarını önlemektir (11,12).

Doğrudan etkili antiviral (DEA) döneminden önce uygulanan pegile interferon (Peg-IFN) ve ribavirin, tedavi rejiminin suboptimal tedavi başarısı ve yüksek toksisite potansiyeli nedeniyle böbrek yetmezlikli hasta grubunda etkin bir biçimde kullanılamamıştır (13-16). Bu çalışmamızda amacımız DEA ile tedavi edilen HCV ile enfekte HD hastalarımızın demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Yöntemler

Retrospektif, tek merkezli gözlemsel olan bu çalışmada İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde HD uygulanan hastalar değerlendirmeye alındı. Tüm hastalar dosyalardan ve hastane bilgi sistemi üzerinden taranarak HCV ile enfekte (anti-HCV-pozitif) hastalar tespit edildi. HCV RNA >15 İÜ/ml olanlar, DEA tedavisi kullananlar ve kullanmayanlar olarak ayrıldı. Hastaların, yaş, cinsiyet, HD uygulanma süreleri ve hemoglobin, trombosit, "international normalized ratio" (INR), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), γ -glutamil transferaz (GGT) ve bilirübin gibi laboratuvar değerleri kaydedildi. Anti-HCV, Architect i 4000 SR (Abbott, Abbott Park, IL, ABD) otoanalizöründe kemilüminesan mikropartikül immünoessey (CMIA) yöntemiyle araştırıldı. Has-

ta have SVR. The most common side effects were fatigue and loss of appetite, and none of the patients had any side effects requiring discontinuation of the drug. Four of the five patients who did not receive treatment were foreign nationals and their DAA treatments could not be provided by Social Security Institution.

Conclusions: In HD patients, detection of HCV infection after its screening, and started treatment protocols with low side effects and high SVR will provide source control of HCV infection and decrease mortality and morbidity related to this infection.

Klimik Dergisi 2020; 33(1): 39-43.

Key Words: Hemodialysis, hepacivirus, direct-acting antivirals.

taların gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HCV RNA viral yük değerlendirmesi, COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) sistemi kullanılarak (kantitatif aralığı $15-7 \times 10^7$ İÜ/ml) yapıldı. HCV genotipleme cobas® 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) sistemi kullanılarak cobas® HCV GT (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ile yapıldı.

Bulgular

Ocak 2016-Aralık 2018 tarihleri arasında HD ünitesinde takip edilen 289 hastadan %11.4 (33/289)'ü anti-HCV-pozitif. Bu hastaların %63.6 (21/33)'ünün erkek; yaş ortalamasının 50.87 ± 7.18 yıl ve HD tedavisi uygulama süresinin ortalama 84.58 ± 43.44 ay olduğu görüldü. HCV RNA-pozitif olanların yaş ortalaması ve HD süresi sırasıyla 55.5 ± 3.2 yıl ve 87 ± 4.7 ayken, HCV RNA-negatif olanlarda bu süre sırasıyla 50.87 ± 8.5 yıl, 70.8 ± 4.6 ay olarak tespit edildi. Anti-HCV-pozitif olan tüm hastalarda HCV RNA'nın tetkik edildiği ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı tarafından değerlendirildiği belirlendi.

Anti-HCV-pozitif hastalardan 18'inin HCV RNA >15 İÜ/ml idi. Genotip 1, 14 hastada; genotip 4 dört hastada tespit edildi. Genotip 1a/1b oranı 4/10 iken, sadece 13'ü DEA ile tedavi edilmişti.

DEA kullanan hastaların yaş ortalaması 55.5 ± 12.7 yıl, HCV RNA ortalaması $5.421.510$ İÜ/ml ($177.567-17.700.000$ İÜ/ml) ve HD süresi ortalama 84.58 ± 43.44 ay olarak saptandı. Hastaların tümüne 12 haftalık paritaprevir/ritonavir/veombitasvir (PrOD) (Viekirax®, 75 mg/50 mg/12.5 mg film tablet, Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Almanya) 2x1 ve dasabuvir (Exviera®, 250 mg film tablet, Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Almanya) 1x2 uygulandı ve genotip 1a'da tedavi protokolüne ribavirin 1×200 mg PO/gün eklendiği görüldü. PrOD uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonu 3. ay laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalarda %100 KVV sağlandığı tespit edildi. Tedavi esnasında en sık rastlanan yan etki halsizlik (%2) ve iştahsızlık (%1.2); ribavirin kullanan dört hastada hemoglobin >10 mg/dl olarak seyretti ve hastaların hiçbirinde ilacın kesilmesini gerektirecek yan etki görülmedi. HCV RNA >15 İÜ/ml olan, DEA kullanan ve kullanmayan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Tedavi kullanmayan beş hastanın dördü kaybedilmişti ve ölüm nedeni karaciğer kaynaklı değildi. Bu hastaların tedavi kullanmama sebebi irdelendiğinde yabancı uyruklu oldukları ve Sosyal Güvenlik Kurumu'nun prosedürü gereği DEA tedavilerinin karşılanmadığı görüldü.

Tablo 1. Doğrudan Etkili Antiviral Tedavisi Kullanan ve Kullanmayan Hastaların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırma Tablosu

Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri	Doğrudan Etkili Antiviral	
	Kullanan (n=13)	Kullanmayan (n=5)
Yaş (yıl)	55.1	51.2±23.77
Erkek/Kadın	7/6	15/5
Hemodiyaliz uygulama süresi (ay)	84.58±43.44	72.4±61.56
Viral yük (log ₁₀ ×10 ⁶ İÜ/ml)	5.3±1.6	1.3±1.6
ALT (Ü/lt)	16.16±4.48	23.6±12.50
AST (Ü/lt)	12.15±5.4	14.13±12.8
GGT (Ü/lt)	44.83±37.12	84.8±18.45
Bilirubin (mg/dl)	0.635±0.21	0.86±0.7
Hemoglobin (gr/dl)	12.49±2.26	11.7±2.3
Trombosit (/mm ³)	172 750±47 665	150 850±42 230
"International normalized ratio"	1.11±0.37	1.2±0.7
Genotip 1a/1b	4/9	0/1
Genotip 4	0	4

AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

Tablo 2. Doğrudan Etkili Antiviralle Tedavi Edilen Hastaların Tedavi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Değerleri

Hastaların Laboratuvar Verileri	Tedavi	
	Öncesi	Sonrası
ALT (Ü/lt)	16.16 (±4.48)	17.25 (±4.1)
GGT (Ü/lt)	44.83 (±37.12)	26.66 (±21.18)
Bilirubin (mg/dl)	0.635 (±0.21)	0.583 (±0.33)
Hemoglobin (gr/dl)	12.49 (±2.26)	11.55 (±2.51)
Trombosit (/mm ³)	172 750 (±47 665)	186 000 (±42 471)
"International normalized ratio"	1.11 (±0.37)	0.97 (±0.09)
Total protein (gr/dl)	7.01 (±0.83)	7.04 (±0.63)
Albümin (gr/dl)	3.83 (±0.56)	3.97 (±0.29)

ALT: alanin aminotransferaz, GGT: γ -glutamil transferaz.

İrdeleme

HD uygulanan hastalarda HCV enfeksiyonunun sıklığı bölgeden bölgeye değişmektedir. Amerika'da Centers for Disease Control and Prevention'ın 2000'li yıllardaki verilerine göre Mısır'da %80, Suudi Arabistan'da %57, Fransa'da %16.3 ve Atlanta'da %8.9 iken Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study verilerine göre dünya ortalaması %2.6-22.9 olarak bildirilmiştir (17,18). Ülkemizde de dünyada olduğu gibi sıklığı yıllar içinde azalmıştır. Köksal ve arkadaşları (16)'nın 2006 yılındaki çalışmasında bu oran %51 bulunurken, 2016 yılında Süleymanlar ve arkadaşları (19)'nın çalışmasında %5.2'ye gerilemiştir, bölgesel farklılığın olduğu

çalışmalarla oranlar %1-51 olarak bildirilmiştir (20-25). Çalışmamızda %11.4 oranla Türkiye'nin güncel çalışmalarından yüksek bir sıklığının görülmesi HD ünitemizde yabancı uyruklu hastalarında kabul edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Hastanın yaşı, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) süresi, daha önce geçirilmiş böbrek nakli öyküsü, önceden yapılan kan transfüzyonlarının sayısı ve HD ünitesindeki HCV prevalansı HD hastalarında HCV enfeksiyonu riskini artırmaktadır (25). Çalışmamız retrospektif olduğundan hastaların transfüzyon sayıları belirlenememekle birlikte HCV RNA-pozitif olanların yaş ortalaması ve HD süresi sırasıyla 55.5 yıl ve 7.25 yıl iken negatif olanlardan (50.87 yıl, 5.9 yıl) belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

DEA'ların rutin uygulamaya geçmesinden önce kullanılan Peg-IFN±ribavirin tedavisi üzerine yapılan birçok çalışmada KVV'nin %30-40 arasında olduğu, toksisite ve tedavi süresinin uzun olmasının hasta uyumsuzluğuna yol açtığı gösterilmiştir (14,15,26-29). Uluslararası birçok karaciğer ve böbrek hastalıkları kuruluşu tarafından HCV enfeksiyonunun karaciğer fibroz düzeyinden bağımsız olarak tedavisinin yapılması önerilmiştir (30,31).

DEA tedavisi genel popülasyonda %95'in üzerinde KVV sağlamıştır (32-35). Son yapılan birçok klinik çalışmada DEA tedavi protokollerinin %92-95 arasında KVV sağladığı, güvenliğinin ve terapötik etkinliğinin iyi olduğu görülmüştür (36,37).

HCV enfeksiyonunda PrOD kombinasyonundaki ilaçlar karaciğerden metabolize edilmekte ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmemektedir. Ancak sofosbuvir böbrekten atıldığından glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30 ml/dakika veya HD hastalarında önerilmemektedir (36-38). Genotip 1a'da ribavirin 1×200 mg/gün, hemoglobin >10 gr/dl'de tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Omnitaspvir "non-structural" (NS) 5A protein inhibitörü, paritaprevir NS 3/4A serin proteaz inhibitörü ve dasabuvir non-nükleozid NS5B polimeraz inhibitörüdür. Bu maddelerin hepsi HCV GT1 a/b'ye doğrudan etkilidir. HCV'ye doğrudan etkisi olmayan ritonavir ise paritaprevirin güçlendiricisi ve karaciğerde ilaç metabolizmasında rol oynayan sitokrom P450 3A4 enzimlerinin inhibitörü olarak kombinasyona eklenmiştir (39).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzunda siroz olmayan GFR <30 ml/dakika olan tüm hastalara PrOD±ribavirin önerilmiştir (40).

HCV enfeksiyonlu HD uygulanan hasta grubunda PrOD ile tedavi sonuçlarıyla ilgili veriler küçük hasta serileriyle yayımlanmıştır. Bu serilerde de başarı %90 olarak bildirilmiştir (38-40).

Çalışmamızda 13 hastaya PrOD tedavisi, tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki olmadan başarıyla tamamlanmış ve %100 KVV sağlanmıştır.

PrOD güvenilirliğinin değerlendirildiği başka bir çalışmada da HD hastalarında belirtilen doz ve sürede yan etki görülmediği ve ribavirinin yan etki sıklığını artırmadığı bildirilmiştir (41-43).

Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü'nün 11/11/2016 tarih ve 2016/20 sayılı Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyon Kontrolüne Yönelik Tedbirler Genelgesi'nde, ilk defa

HD uygulanacak hastalarda HCV, HBV ve HIV serolojilerinin araştırılması, pozitif sonuçlananlara kendilerine ayrılmış cihazlarda HD uygulanması, sonrasında da üç ayda bir tekrar edilmesi önerilmiştir (44). Sonraki 2017/06 sayılı genelgede ise anti-HCV-pozitif ancak HCV RNA-negatif olan hastaların izolasyonunun kaldırılması önerilmiştir.

Merkezimizde HCV taraması önerilen şekilde uygulanmaktadır. Ayrıca, DEA ile tedavi edilmiş ve KVV sağlanan 13 hastanın izolasyonu kaldırılmıştır. Altı aylık periyodlar halinde HCV RNA takipleri yapılmaktadır.

Anti-HCV-pozitif olan HD hastalarında HCV RNA pozitiflik oranı farklı çalışmalarda %33-93 tespit edilmiştir. Bu durum HCV vireminin dalgalanma göstermesiyle ilişkilendirilmiştir (31,45-47).

Çalışmamızda anti-HCV-pozitif, tek değerlendirmede HCV RNA-negatif tespit edilen hastalara mükerrer takip yapılmadığı görülmüştür. Dalgalı viremi oranı göz önüne alınarak tedavi almamış anti-HCV-pozitif hastalarda RNA takiplerinin yapılması için HD birimiyle çalışma başlatılmıştır.

Her HD hastasının potansiyel böbrek nakli adayı olması göz önüne alındığında, HCV enfeksiyonunun bu hastalarda nakil öncesi tedavi edilerek KVV sağlanması gerekmektedir. Böbrek nakli yapılmış, anti-HCV-pozitif hastalarda negatif olanlara göre hem karaciğer sirozu ve HCC gelişiminin, hem de mortalitenin belirgin olarak yüksek olduğu görülmüştür (48). Antiviral tedaviyle HCV ilişkili *de novo* glomerülofrit ve kronik greft nefropatisi oluşma riski de azalacak, nakil sonrası dönemde uygulanacak immünosüpresif tedavi nedeniyle gelişebilecek reaktivasyon hepatiti önlenilecektir (48).

Sonuç olarak, HD hastalarında HCV enfeksiyonunun taranması, tespit edildiğinde düşük yan etki ve yüksek KVV'lı tedavi protokollerinin uygulanmasıyla HCV enfeksiyonunun kaynak kontrolü ve bu enfeksiyona bağlı mortalite ve morbitenin azalması sağlanacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5(9): 558-67. [CrossRef]
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436-41. [CrossRef]
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*. 2009; 49(4): 1335-74. [CrossRef]
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-42. [CrossRef]
- Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159(5): 349-57. [CrossRef]
- Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: A community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*. 2012; 206(4): 469-77. [CrossRef]
- Goodkin DA, Bieber B, Gillespie B, Robinson BM, Jadoul M. Hepatitis C infection is very rarely treated among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2013; 38(5): 405-12. [CrossRef]
- Huang CC. Hepatitis in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997; 12(9-10): S236-41. [CrossRef]
- Pereira BJ. Hepatitis C virus infection in dialysis: A continuing problem. *Artif Organs*. 1999; 23(1): 51-60. [CrossRef]
- Yenice N, Mehtap O, Gümrah M, Arican N. The efficacy of pegylated interferon alpha2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Turk J Gastroenterol*. 2006; 17(2): 94-8.
- Vallet-Pichard A, Pol S. Hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013; 37(4): 340-6. [CrossRef]
- Okuda K, Yokosuka O. Natural history of chronic hepatitis C in patients on hemodialysis: Case control study with 4-23 years of follow-up. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(15): 2209-12. [CrossRef]
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 975-82. [CrossRef]
- Espinosa M, Hernández J, Arenas MD, Carnicer F, Caramelo C, Fabrizi F. Pegylated interferon (alone or with ribavirin) for chronic hepatitis C in haemodialysis population. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40(3): 258-65. [CrossRef]
- Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: An analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(7): 1610-5. [CrossRef]
- Köksal I. Pegylated interferon for treatment in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21(3): 491-4. [CrossRef]
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep*. 2001; 50(RR-5): 1-43.
- Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: The DOPPS. *Kidney Int*. 2004; 65(6): 2335-42. [CrossRef]
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. *Türkiye'de Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon*. Ankara: Türk Nefroloji Derneği, 2017.
- Türkoğlu S. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve serolojisi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007: 208-19.
- Aygen B. Hepatit C. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*. 2006; 2(16): 21-33.
- Aygen B. Kronik hepatit C'de tedavi ve izlem. In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds. *Kronik Hepatitlerin Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009: 223-33.
- Bozkurt İ, Aygen B, Yıldız O, Gökahmetoğlu S. Bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarında hepatit C virusu enfeksiyonunun sıklığı ve epidemiyolojik özellikleri. *Klimik Derg*. 2011; 24(3): 167-72. [CrossRef]
- Çelik N, Çelik O, Sevinç C, Ünal O. Hepatitis C prevalence in hemodialysis patients and the results of new antiviral therapy. *Turk J Nephrol*. 2019; 28(2): 103-8. [CrossRef]
- Mbaeyi C, Thompson ND. Hepatitis C virus screening and management of seroconversions in hemodialysis facilities. *Semin Dial*. 2013; 26(4): 439-46. [CrossRef]
- Sporea I, Popescu A, Sirlu R, et al. Pegylated-interferon alpha 2a treatment for chronic hepatitis C in patients on chronic haemodialysis. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(26): 4191-4. [CrossRef]
- Rocha CM, Perez RM, Ferreira AP, et al. Efficacy and tolerance of interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis C in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Liver Int*. 2006; 26(3): 305-10. [CrossRef]

28. Degos F, Pol S, Chaix ML, *et al.* The tolerance and efficacy of interferon-alpha in haemodialysis patients with HCV infection: A multicentre, prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(5): 1017-23. [\[CrossRef\]](#)
29. Kokoglu OF, Uçmak H, Hosoglu S, *et al.* Efficacy and tolerability of pegylated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21(3): 575-80. [\[CrossRef\]](#)
30. European Association for Study of Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236. [\[CrossRef\]](#)
31. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int [Suppl.].* 2008; 109: S1-99.
32. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014; 370(21): 1983-92. [\[CrossRef\]](#)
33. Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370(17): 1604-14. [\[CrossRef\]](#)
34. Rustgi V, Wedemeyer H, Pockros P. Sustained virologic response rate of 96% in HCV genotype 1a infected patients treated with ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with ribavirin [Abstract]. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(Suppl.): S862. [\[CrossRef\]](#)
35. Jacobson IM, Dufour JF, Wedemeyer H. 99.7% sustained virologic response rate in 369 HCV genotype 1b-infected patients treated with label-recommended regimen of ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir with or without ribavirin [Abstract]. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110(Suppl.): S850-1. [\[CrossRef\]](#)
36. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, *et al.* Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370(17): 1594-603. [\[CrossRef\]](#)
37. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L Jr, *et al.* Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology.* 2015; 62(4): 1037-46. [\[CrossRef\]](#)
38. Omata M, Kanda T, Wei L, *et al.* APASL consensus statements and recommendations for hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int.* 2016; 10(5): 681-701. [\[CrossRef\]](#)
39. Kohli A, Alshati A, Georgie F, Manch R, Gish RG. Direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(6): 887-97. [\[CrossRef\]](#)
40. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3): 932-54. [\[CrossRef\]](#)
41. 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. [\[CrossRef\]](#)
42. Oruç A, Ersoy A. Kronik böbrek hastalığında hepatit C virüs enfeksiyonunun tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 2016; 25(Suppl.1): 31-40. [\[CrossRef\]](#)
43. Gómez RM, Rincón D, AE. Hernández, *et al.* Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir are safety and efficacy for treating HCV GT1 and 4 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: a multicenter experience. *J Hepatol.* 2016; 64(2): 631-832. [\[CrossRef\]](#)
44. Organ Doku Nakli ve Diyaliz Hizmetleri Daire Başkanlığı. *Diyaliz Merkezlerinde Enfeksiyon Kontrolüne Yönelik Tedbirler Genelgesi.* 11.11.2016 Tarih ve 56733164-010.06.02-E02.2994 Sayı. Ankara: Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, 2016.
45. Carvalho-Filho RJ, Feldner AC, Silva AE, Ferraz ML. Management of hepatitis C in patients with chronic kidney disease. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(2): 408-22. [\[CrossRef\]](#)
46. Dentico P, Sacco R, Buongiorno R, *et al.* Hepatitis C virus-RNA, immunoglobulin M anti-HCV and risk factors in haemodialysis patients. *Microbios.* 1999; 99(392): 55-62.
47. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy Ş, Artan C, Özbal Y, Patiroğlu T. Anti-HCV pozitif hastalarda HCV-RNA varlığının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg.* 2002; 8(1): 444-6.
48. Morales JM, Marcén R, Andres A, *et al.* Renal transplantation in patients with hepatitis C virus antibody. A long national experience. *NDT Plus.* 2010; 3(Suppl. 2): ii41-6. [\[CrossRef\]](#)