

Role of S-Iron and Ferritin to Predict the Response to Recent New Antiviral Treatment in Chronic Hepatitis C Patients

Thesis

Submitted For Partial Fulfillment of Master Degree in Internal Medicine

By

Amr Mahmoud Abdel Wahab
M.B.B, Ch Ain Shams University

Supervised By

Prof. Dr. Khaled Hassan Hemaida

Professor of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

Prof. Dr. Hany Haroun Kayser

Assistant Professor of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

Dr. Rasha Samir Mohamed

Lecturer of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

Faculty of Medicine
Ain Shams University
2017

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قالوا

لَسْبِقَانِكَ لَا نَعْلَمُ لَنَا
إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدقة الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢

**Role of S-Iron and Ferritin to Predict the
Response to Recent New Antiviral Treatment
in Chronic Hepatitis C Patients**

Protocol

*Submitted For Partial Fulfillment of Master Degree in
Internal Medicine*

By

Amr Mahmoud Abdel Wahab
M.B.B, Ch Ain Shams University

Supervised By

Prof. Dr. Khaled Hemaida

Professor of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

Prof. Dr. Hany Haroun

Assistant Professor of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

Dr. Rasha Samir

Lecturer of Internal Medicine
Ain Shams University- Faculty of Medicine

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2016**

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) infection which affects nearly 2% of the human population is a major cause of liver disease world wide. Following acute HCV infection chronicity is 80%. Although many individuals carrying the virus remain asymptomatic, chronicity is accompanied by altered liver function and progressive liver disease ending in cirrhosis or hepatocellular carcinoma in up to 20% of infected subjects (*Mustapha et al., 2009*).

Mild - to - moderate iron overload is a common finding among patients with chronic HCV infection where up to 30-40% of them may show increased serum transferrin-iron saturation and serum ferritin or increased hepatic iron concentration (*Bitar and Dbaiibo, 2005*). Elevated iron indices is correlated with progression of liver disease and a decreased response to antiviral therapy (*Gion et al., 1998; Yoshiji et al., 1998; Atrashi et al., 1998*).

Excess iron increases the formation of reactive oxygen species (hydroxyl radicals) leading to lipid peroxidation and damage to protein and DNA resulting in cell membrane and genomic damage and hepatic stellate cell activation and

proliferation and upregulate synthesis of smooth muscle actine and collagen thus leading to hepatic fibrogenesis (*Okada, 1998; Gruix et al., 1998; Liovet et al., 1998*).

Moreover iron deposition in hepatocytes enhances HCV replication thus facilitating the viral infection in the liver (*Ikeda et al., 1998*).

These hydroxyl radicals generate promutagenic substances such as 8-hydroxyl-2`-deoxy-gusuosine (8-OHDG) which have been implicated in spontaneous DNA mutagenesis and carcinogenesis (*Mandishona et al., 1998*). Therefore, there is need to configurate the distribution of iron and ferritin levels in patients with chronic HCV.

AIM OF THE STUDY

The aim of this study is to configurate the distribution of iron and ferritin levels in patients with chronic hepatitis C virus infection and to conduct a comparative study between the pretreatment and the post treatment iron profile after direct acting antiviral therapies in chronic HCV patients.

SUBJECTS AND METHODS

This study will be conducted on 100 patients (Naïve HCV patients) aged from 18 to 60 years selected from the gastroenterology and hepatology department at Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt, they will be invited to participate in the study after taking a written consent .

These subjects of both sex, will be divided into two groups :

Group1 : includes 50 patients who are positive for HCV antibodies and positive for HCV RNA , (diseased group) , they are classified as diseased group to be divided into :

Group 2 : includes 50 subjects with age and sex matched control who are negative for HCV antibodies (control group)

Group 1 a	Group 1 b
Includes 25 patients will receive treatment for 12 weeks consists of (Sofosbuvir 400 mg orally once daily + Daclatasvir 60 mg orally once daily) .	Includes 25 patients will receive treatment for 12 weeks consists of (Sofosbuvir 400 mg orally once daily + Ledipasvir 90 mg orally once daily) .

All candidates will be subjected for :

- 1- Full detailed medical history .
- 2- Clinical examination .
- 3- Routine investigations (CBC , PT , PTT , Albumin , AST , ALT . Bilirubin , Urea , Creatinine , and RBS) .
- 4- Serum iron and ferritin to be estimated before and after the complete treatment as above .

Exclusion Criteriae

1. Iron deficiency anaemia or iron therapy .
2. Chronic hemolytic anaemia .
3. Haemochromatosis and Haemosiderosis .
4. Chronic Renal Failure .
5. History of multiple blood transfusions .
6. Chronic Alcohol consumption .
7. Immunosuppression .
8. HBV or HIV Coinfection .

STATISTICAL ANALYSIS

Data will be collected and revised and subjected to appropriate statistical tests .

REFERENCES

Atarashi Y, et al., A novel human tumor necrosis factor alpha mutein, F4614, inhibits in vitro and in vivo growth of murine and human hepatoma: implication for immunotherapy of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1998. **28**(1): p. 57-67.

Bitar MA and Dbaibo GS, Neonatal neck mass in identical twins: an unusual presentation. *Am J Perinatol*, 2005. **22**(6): p. 311-5.

Bruix J, et al., Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1578-83.

Flaker GC, et al., Superiority of biphasic shocks in the defibrillation of dogs by epicardial patches and catheter electrodes. *Am Heart J*, 1989. **118**(2): p. 288-91.

Fried MW, et al., Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*, 2002. **347**(13): p. 975-982.

Gion T, et al., Perioperative change in albumin messenger RNA levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1998. **28**(6): p. 1663-8.

Ikeda Y, et al., Prognosis of hepatocellular carcinoma with diabetes mellitus after hepatic resection. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1567-71.

Jacobs BP, et al., Milk thistle for the treatment of liver disease: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine*, 2002. **113**(6): p. 506-515.

Kattakuzhy S, Levy R and Kottlilil S, Sofosbuvir for treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology international*, 2015. **9**(2): p. 161-173.

Llovet JM, et al., Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1572-7.

Mandishona E, et al., Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Black Africans. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1563-6.

Manns MP, et al., Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 2001. **358**(9286): p. 958-965.

Mustapha O, et al., Genital ulceration associated with typhoid fever. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(5): p. e6-7.

Okada S, Transcatheter arterial embolization for advanced hepatocellular carcinoma: the controversy continues. *Hepatology*, 1998. **27**(6): p. 1743-4.

Voller A, The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)(theory, technique and applications). *La Ricerca in clinica e in laboratorio*, 1977. **8**(4): p. 289-298.

Yoshiji H, et al., Vascular endothelial growth factor tightly regulates in vivo development of murine hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology*, 1998. **28**(6): p. 1489-96.

دور إس أيرون (الحديد) والفريتين في التنبؤ بالإستجابة
لعلاج مضاد الفيروسات الجديد الحديث لدى مرضى
□ التهاب الكبد سي المزمنة

بروتوكول

في أمراض الباطنة العامة توطئة للحصول علي درجة الماجستير

مقدمة من

الطبيب / عمرو محمود عبد الوهاب

تحت إشراف

أ.د/ خالد حميدة

أستاذ الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة عين شمس

□ د/ هانى هارون

أستاذ م الباطنة العامة

كلية الطب - جامعة عين شمس

د/رشا سمير

مدرس الباطنه العامه

كلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١٦

مقدمة

تعد عدوى الالتهاب الكبدي الوبائي سي (اتش سي في) والتي تؤثر تقريبا على ٢% من السكان هي السبب الرئيسي لمرض الكبد على مستوى العالم وتبلغ نسبة تتبع إزمانيه المرض المزمّن حوالي ٨٠%، وعلى الرغم من أن العديد من الأفراد يحملون هذا الفيروس إلا أنه ما زال غير مكتشف، كما أن هذا الإزمان قد يكون مصحوباً بتغير في وظائف الكبد وينتهي مرض الكبد المتقدم بتليف الكبد أو الورم السرطاني الكبدي في حوالي ٢٠% من الحالات المصابة بالعدوى.

إن اكتناز الحديد (داء الصباغ الدموي) من المعدل اللطيف إلى المعدل المتوسط يعد دليلاً شائعاً بين المرضى المصابين بعدوى الالتهاب الكبدي الوبائي المزمّن حيث تصل من ٣٠-٤٠% منهم كما قد تظهر تشعب زائد في مصّل الحديد ترانسفيرين. وترتبط مؤشرات الحديد المرتفعة بتقدم مرض الكبد والاستجابة المنخفضة لعلاج مضاد الفيروسات.

وتؤدي زيادة الحديد إلى زيادة تكوين أنواع الأوكسجين التفاعلي(جذريات الهيدروكسيل) مما تؤدي إلى زيادة أكسدة الشحوم وحدوث ضرر في البروتين والحمض النووي في غشاء الخلية وحدوث ضرر جيني وتنشيط الخلية النجمية للكبد وتكاثرها وتنظيم أكتين العضلة الملساء والكولاجين وبالتالي فإنها تؤدي إلى تليف الكبد.

كما أن ترسيب الحديد في الهيپاتوسيتيس يعزز من استتساخ مرض الالتهاب الكبدي الوبائي وبالتالي يسهل من الإصابة بالفيروس في الكبد.

وتشير جذريات الهيدروكسيل إلى مواد جينية متحولة مثل ٨- هيدروكسيل-٢- ديوكسي- جيو سوسين (٨-٠ اتش دي جي) والتي تضمنت تطهير الحمض النووي التلقائي وتسربته، وبالتالي لا توجد ضرورة لتوزيع مستويات الحديد والفريتين لدى المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبدى الوبائي الزمن.

الهدف من هذه الدراسة

تهدف هذه الدراسة إلى توزيع مستويات الحديد والفريتين لدى المرضى المصابين بعدوى فيروس التهاب الكبدى الوبائي وإجراء دراسة مقارنة بين المعالجة السابقة والمعالجة البعدية للحديد بعد تطبيق علاج مضاد الفيروسات المباشر على المرضى المصابين بالالتهاب الكبدى الوبائي.

المرضى وطرق البحث:

سوف تجرى هذه الدراسة على حوالي ١٠٠ شخص يتراوح اعمارهم من ١٨ الى ٦٠ سنة تم اختيارهم من عنابر التطبيب الداخلية بقسم الجهاز الهضمي و الكبد بمستشفى جامعة عين شمس , القاهرة , مصر , و سوف يتم دعوتهم للمشاركة في هذه الدراسة بعد اخذ موافقة كتابية منهم .

هؤلاء الاشخاص من كلا الجنسين و تم تقسيمهم الى مجموعتين :

المجموعة ١ (مجموعة المرض) : مكونة من ٥٠ فرد الذين كانت لديهم اجسام مضادة ايجابية لفيروس الكبدى الوبائي سي و ايجابية للحمض الريبى نووى لفيروس التهاب الكبدى الوبائي سي .

المجموعة ٢ (مجموعة التحكم) : مكونة من ٥٠ فرد الذين كانت ليست لديهم اجسام مضادة ايجابية لفيروس الكبدى الوبائي سي .
و سوف يتم تقسيم هذه المجموعة الى مجموعتين فرعيتين :

مجموعة (١ أ)	مجموعة (١ ب)
تتكون من ٢٥ مريض سوف يتلقون العلاج لمدة ١٢ اسبوع المكون من) سوفوسبوفير ٤٠٠ مجم مرة واحدة يوميا بالفم + داكلاتاسفير ٦٠ مجم مرة واحدة يوميا بالفم (تتكون من ٢٥ مريض سوف يتلقون العلاج لمدة ١٢ اسبوع المكون من) سوفوسبوفير ٤٠٠ مجم مرة واحدة يوميا بالفم + ليديباسفير ٩٠ مجم مرة واحدة يوميا بالفم (

كل الاشخاص المشاركين في الدراسة سوف يخضعون الي :

- ١- اخذ التاريخ الطبي الكامل لهم بكل تفاصيله الدقيقة .
- ٢- الفحص العيادي الكامل .
- ٣- الفحوصات الاساسية (صورة الدم , وظائف الكبد , عوامل التجلط)
- ٤- قياس مستوى الحديد و الفريتين في الدم قبل العلاج و بعد نهايته .

معايير خاصة مستثناه

١. انيميا نقص الحديد المزمنة او العلاج بالحديد .
٢. الانيميا المتكسرة التخثرية .
٣. الفشل الكلوي المزمن .
٤. التعاطي المزمن للكحوليات .