Study of the Effect of Hepatitis C Infection on Anemia in Hemodialysis Patients

Thesis

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree
In Internal Medicine

By
Mustapha Muhammed Mustapha Dawood
M.B.B.Ch
Faculty of Medicine-Ain Shams University

under Supervision of

Prof.Dr.Adel Mohamed Afifi
Professor Of Internal Medicine
Faculty Of Medicine-Ain Shams University

Dr.Mona Hosny Abd El-Salam
Assistant Professor of Internal Medicine
Faculty Of Medicine-Ain Shams University

Faculty of Medicine
Ain Shams University
٢٠١١

List of Abbreviations

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACE	Angiotensin-converting enzyme
ALT	alanine aminotranferase
ARF	acute renal failure
ARFPs	Alternate reading frame proteins
AST	Aspartate aminotransferase
ATP	Adenosine tri phosphate
BUN	blood urea nitrogen
Ca	calcium
CD	Cluster of differentiation
CHC	chronic hepatitis C
CI	confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CREs	cis-acting replication elements
CRF	Chronic renal failure
CRP	C-reactive protein
CryoEM	cryoelectron microscopy
CVD	Cardio vascular disease
D٢	domain ٢
DII	Domains II
DOPPS	Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study
E١	Envelope glycoprotein ١
E٢	envelope glycoprotein ٢
EBPG	European Best Practice Guidelines
EPO	erythropoietin
ER	endoplasmic reticulum
ESAM	European Survey on Anaemia Management
ESRD	end-stage renal disease
EVR	Early virological response
GFR	Glomerular filtration rate
GH	Growth hormone

List of Abbreviations (Cont.)

Hb	Haemoglobin
HBV	Hepatitis B virus
HCC	hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
HCVcc	HCV grown in cell culture
HCVLPs	HCV-like particles
HDL	High density lipoprotein
HIV	Human immune deficiency virus
HRQOL	Health-related quality of life
HVR-١	hypervariable domain
IDU	injecting drug use
IFN	interferon
IGF-١	insulin-like growth factor-١
IL	Inter leukin
IRES	internal ribosomal entry site
ISGs	IFN-stimulated genes
JFH١	Japanese patient with fulminant hepatitis
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	low density lipoprotein
LDs	Lipid droplets
LVH	left ventricular hypertrophy
MA	microarray
miR	microRNAs
mRNA	Messenger Ribo nucleic acid
MU	million units
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
NIs	nucleoside inhibitors
NKF	National Kidney Foundation
NNIs	Non-nucleoside inhibitors
NS	non structural proteins
NSAIDs	nonsteroidal anti inflammatory drugs
NTRs	non translated RNA segments

List of Abbreviations (Cont.)

OPTA	Optimal Treatment of Renal Anaemia
ORF	open reading frame
PAT	parenteral antischistosomal therapy
PBMCs	peripheral blood-mononuclear cells
PCR	Polymerase chain reaction
PEG-IFN	Pegylated Interferon
PKR	protein kinase R
PO_4	Phosphorus
PRR	pathogen recognition receptor
PTFE	polytetrafluoroethylene
PTH	parathyroid hormone
RBV	ribavirin
RDRP	RNA dependent RNA polymerase
RIG-I	Retinoic acid inducible gene
RNA	Ribo nucleic acid
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction
RVR	Rapid virological response
SAD	Systemic autoimmune diseases
SL	stem-loops
SNPs	single nucleotide polymorphisms
SVR	sustained virological response
TM_1	Transmembrane region ١
TM_2	Transmembrane region ٢
TMA	transcription mediated amplification test
TSAT	Transferrin saturation
UK	United kingdom
USA	United states of america
USRDS	United States Renal Data System
UTR	untranslated region
VLDL	very low density lipoprotein
WHO	World health organization

List of Tables

Table No	*Subjects*	*Page*
١	Factors established to predict the presence of advanced fibrosis on first liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection	٨٥
٢	Target levels of iron parameters	٨٦
٣	Drugs that may affect haemoglobin levels in haemodialysis Patients	٨٦
٤	Descriptive statistics of ages(in years) of all groups	٩٤
٥	Descriptive statistics of sex distributions in all groups	٩٤
٦	Descriptive statistics of Dry weight (Kg) of all groups	٩٥
٧	Descriptive statistics of EPO and Iron doses of all groups	٩٥
٨	Descriptive statistics of RBC size of all groups	٩٦
٩	Descriptive statistics of RBC color of all groups	٩٦
١٠	Descriptive statistics of Complete blood count (CBC) of all groups	٩٧
١١	Descriptive statistics of Blood chemistry of all groups	٩٨
١٢	Comparison between group A and group B as regards to age	٩٨
١٣	Comparison between group A and group B as regards to Sex	٩٩
١٤	Comparison between group A and group B as regards to Dry weight	٩٩
١٥	Comparison between group A and group B as regards to doses of EPO and Iron	٩٩
١٦	Comparison between group A and group B as regards to complete blood count (CBC)	١٠٠
١٧	Comparison between group A and group B as regards to RBC size &color	١٠٠

List of Tables (Cont.)

Table No	*Subjects*	*Page*
١٨	Comparison between group A and group B as regards to blood chemistry	١٠١
١٩	Comparison between group C and group D as regards to age	١٠١
٢٠	Comparison between group C and group D as regards to sex	١٠١
٢١	Comparison between group C and group D as regards to Dry weight	١٠٢
٢٢	Comparison between group C and group D as regards to doses of EPO and Iron	١٠٢
٢٣	Comparison between group C and group D as regards to complete blood count (CBC)	١٠٢
٢٤	Comparison between group C and group D as regards to RBC size &color	١٠٣
٢٥	Comparison between group C and group D as regards to blood chemistry	١٠٣
٢٦	Comparison between group A and group C as regards to age	١٠٤
٢٧	Comparison between group A and group C as regards to sex	١٠٤
٢٨	Comparison between group A and group C as regards to Dry weight	١٠٥
٢٩	Comparison between group A and group C as regards to doses of EPO and Iron	١٠٥
٣٠	Comparison between group A and group C as regards to complete blood count (CBC)	١٠٦
٣١	Comparison between group A and group C as regards to RBC size &color	١٠٦
٣٢	Comparison between group A and group C as regards to blood chemistry	١٠٧
٣٣	Comparison between group B and group D as regards to age	١٠٧

List of Tables (Cont.)

Table No	*Subjects*	*Page*
٣٤	Comparison between group B and group D as regards to sex	١٠٧
٣٥	Comparison between group B and group D as regards to Dry weight	١٠٨
٣٦	Comparison between group B and group D as regards to doses of EPO and Iron	١٠٨
٣٧	Comparison between group B and group D as regards to complete blood count (CBC)	١٠٩
٣٨	Comparison between group B and group D as regards to RBC size&color	١٠٩
٣٩	Comparison between group B and group D as regards to blood chemistry	١١٠
٤٠	Correlation between CBC and ALT in group A	١١٠
٤١	Correlation between CBC and iron profile in group A	١١١
٤٢	Correlation between CBC and dry weight in group A	١١١
٤٣	Correlation between CBC and EPO& Iron doses in group A	١١٢
٤٤	Correlation between CBC and ALT in group B	١١٢
٤٥	Correlation between CBC and Iron profile in group B	١١٣
٤٦	Correlation between CBC and dry weight in group B	١١٣
٤٧	Correlation between CBC and EPO& Iron doses in group B	١١٤
٤٨	Correlation between CBC and ALT in group C	١١٤
٤٩	Correlation between CBC and Iron profile in group C	١١٥
٥٠	Correlation between CBC and dry weight in group C	١١٥

List of Tables (Cont.)

Table No	*Subjects*	*Page*
٥١	Correlation between CBC and EPO& Iron doses in group C	١١٦
٥٢	Correlation between CBC and ALT in group D	١١٦
٥٣	Correlation between CBC and Iron profile in group D	١١٧
٥٤	Correlation between CBC and dry weight in group D	١١٧
٥٥	Correlation between CBC and EPO& Iron doses in group D	١١٨

List of Figures

Table No	*Subjects*	*Page*
١	Hepatitis C virus particle structure	٨٢
٢	A schematic representation of HCV genome, structural and nonstructural proteins	٨٣
٣	A diagrammatic representation of HCV NS٣ protein (Non structural protein ٣)	٨٤
٤	Comparison of the TIBC measurments in the four studied groups	١١٩
٥	Comparison of the S.Ferritin measurments in the four studied groups	١١٩
٦	Comparison of the S.Iron measurments in the four studied groups	١٢٠
٧	Comparison of the ALT measurments in the four studied groups	١٢٠
٨	Comparison of the Reticulocytic count measurments in the four studied groups	١٢١
٩	Comparison of the Platelets measurements in the four studied groups	١٢١
١٠	Comparison of the Mean Corpuscular Haemoglobin Concentration in the four studied groups	١٢٢
١١	Comparison of the Mean Corpuscular Haemoglobin in the four studied groups	١٢٢
١٢	Comparison of the Mean Corpuscular Volume of red cells in the four studied groups	١٢٣
١٣	Comparison of the Haematocrit in the four studied groups	١٢٣
١٤	Comparison of the Haemoglobin in the four studied groups	١٢٤
١٥	Comparison of the Red Blood Cells in the four studied groups	١٢٤
١٦	Comparison of the White Blood Count in the four studied groups	١٢٥

List of Figures (Cont.)

Table No	*Subjects*	*Page*
١٧	Comparison of the Dry Weight in the four studied groups	١٢٥
١٨	Comparison of the different RBC sizes (Normocytic, Microcytic and Macrocytic) in the four studied groups	١٢٦
١٩	Comparison of the different RBC colors (Normochromic, Hypochromic and Hyperchromic) in the four studied groups	١٢٦

الملخص العربي

إن الإصابة بالفيروس الكبدي سى تعتبر مشكلة عالمية، حيث أنة وفقا لإحصائيات منظمة الصحة العالمية تصل معدلات الإصابة العالمية بالمرض لحوالى ٣% وتتفاوت هذه النسبة بين مختلف الأنحاء.

إن معدلات الإصابة بالفيروس الكبدي سى فى مصر تعد أعلى المعدلات العالمية حيث تصل وفقا لبعض الدراسات إلى حوالى ١٠-٢٠ % من تعداد السكان هذا وتعتبر الإصابة بالفيروس الكبدي سى من الأسباب الرئيسية لحدوث سرطان الكبد وانتشار أمراض الكبد الأخرى فى هذا البلد.

ولكننا إذا تساءلنا عن سبب ارتفاع نسبة الإصابة بالفيروس الكبدي سى فى بلدنا فسنجد أن بعض الدراسات قد أرجعت هذا إلى انتشار حملات علاج البلهارسيا بالحقن العضلى دون مراعاة التعقيم الجيد للأدوات المستخدمة وقد انتشرت هذه الحملات فى الفترة من عشرينيات إلى ثمانينيات القرن العشرين حتى إحلال الاقراص الدوائية بدلا منها فى السبعينيات من نفس القرن.

رغم التقدم فى تقديم الرعاية الطبية للمرضى المصابين بالقصور المزمن فى وظائف الكلى فإنهم ما زالوا يعانون من الازدياد المتواصل لحالة القصور لوظائف الكلى لديهم،مما يعنى أنهم سيحتاجون فى نهاية المطاف للعلاج الاستعاضى ،و نرى أن حوالى ٥% ممن يعانون من مرحلة نهائية للفشل الكلوى يستعيضون بعملية زرع الكلى دون الحاجة للأستصفاء الدموى أو البريتونى ،و لكن الغالبية العظمى من المرضى الذين يعانون من مرحلة نهائية للفشل الكلوى – والذين يصل عددهم لأكثر من ١٠٠,٠٠٠ مريض سنويا فى الولايات المتحدة الأمريكية- يلجون للأستصفاء الدموى.

إن معدلات الإصابة بالفيروس الكبدي سى بين مرضى الاستصفاء الدموي تصل وفقا لبعض الدراسات إلى حوالى ٩١%.

إن الاهتمام بعلاج فقر الدم الناتج عن قصور وظائف الكلى كان موضع اهتمام أطباء الكلى فى العقود الأخيرة الذين أدركوا أهمية استخدام محفزات تكوين الكريات الحمراء فى العلاج.

إن الهدف من هذه الدراسة هو بحث تأثير الإصابة بالفيروس الكبدي سى على معدل الأنيميا لمرضى الاستصفاء الدموي،وقد قامت هذه الدراسة على ٤٠ مريض يعانون من فشل كلوى مزمن و يقومون بالاستصفاء الدموي الذين يتلقون العلاج بوحدات الاستصفاء الدموي بمستشفيات عين شمس الجامعية، [المجموعة الأولي : تتكون من ١٠ مرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن و مصابون بالفيروس الكبدي سى (وجود أجسام مضادة) و يقومون بعملية الاستصفاء الدموي منذ اقل من ٦ اشهر، المجموعة الثانية : تتكون من ١٠ مرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن و مصابون بالفيروس الكبدي سى (وجود أجسام مضادة) ويقومون بعملية الاستصفاء الدموي منذ اكثر من ٦ اشهر، المجموعة الثالثة : وهى مجموعة التحكم الأولي و تتكون من ١٠ مرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن و يقومون بعملية الاستصفاء الدموي منذ اقل من ٦ اشهر و لا يعانون من الإصابة بفيروس الالتهاب الكبدي سى (وجود أجسام مضادة) ، المجموعة الرابعة : وهى مجموعة التحكم الثانية و تتكون من ١٠ مرضى يعانون من الفشل الكلوي المزمن و يقومون بعملية الاستصفاء الدموي منذ اكثر من ٦ اشهر و لا يعانون من الإصابة بفيروس الالتهاب الكبدي سى (وجود أجسام مضادة)].

وقد تعرضت كل الحالات لعمل الآتي : قياس الوزن الجاف، صورة دم كاملة، عد الخلايا الشبكية،قياس نسبة الحديد في الدم ، اجمالى طاقة ارتباط الحديد ، مخزون الحديد، خمائر الترانس امينيز، تسجيل جرعة حقنة الارثروبيوتين و جرعة امبول الحديد الوريدي.

إن نتائج هذه الدراسة تتيح لنا أن نستنتج أن نوع فقر الدم الغالب فى الأربع مجموعات التى خضعت للدراسة هو من النوع المسمى"سوى الكريات،سوى الصباغ" سواء كانوا يعانون من الإصابة بالفيروس الكبدي سى أم لا ،كذلك لم يكن لمدة العلاج بالاستصفاء الدموي اى تأثير على نوع الأنيميا.

طبقا لنتائج هذه الدراسة لم نجد أى اختلاف فى معدل خمائر الترانس امينيز بين المجموعات المصابة بالفيروس الكبدي سى و نظائرها الغير مصابة بالفيروس الكبدي سى،و كذلك لم يكن لمدة العلاج بالاستصفاء الدموي اى تأثير على معدل خمائر الترانس امينيز.

طبقا لنتائج هذه الدراسة قد وجدنا أن المرضى المصابين بالفيروس الكبدي سى و يقومون بعملية الأستصفاء الدموى لمدة أكثر من ستة أشهر كان لديهم معدل الهيموجلوبين والهيماتوكريت أعلى من نظائرهم الذين لا يعانون من الإصابة بالفيروس الكبدي سى و يقومون بعملية الأستصفاء الدموى لمدة أكثر من ستة أشهر.

لكننا و جدنا أن هذا التأثير للفيروس الكبدي سى على معدل الهيموجلوبين لم يكن واضحا بالنسبة للمرضى الذين قاموا بعملية الأستصفاء الدموى لمدة أقل من ستة أشهر.

دراسة تأثير الإصابة بالفيروس الكبدي سى على الأنيميا لمرضى الاستصفاء الدموي

توطئة للحصول على درجة الماجستير في أمراض الباطنة العامة

مقدمة من

الطبيب/مصطفى محمد مصطفى داود

بكالوريوس الطب والجراحة

كلية الطب . جامعة عين شمس

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/ عادل محمد عفيفي

أستاذ الباطنة العامة

كلية الطب – جامعة عين شمس

دكتور/ منى حسنى عبدالسلام

أستاذ مساعد الباطنة العامة

كلية الطب – جامعة عين شمس

كليــة الطب

جامعة عين شمس

٢٠١١

Acknowledgment

First and foremost, I thank Allah, who gave me the strength to accomplish this work.

I have the greatest pleasure to express my deepest gratitude to ***Prof. Dr. Adel Mohamed Afifi*** *Professor of Internal Medicine and Nephrology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for suggesting, planning the point of research and providing research facilities and I pray to Allah to give him health (ameen).*

Words cannot express my sincere gratitude and appreciation to ***Dr. Mona Hosny Abd El-Salam,*** *Assistant Professor of Internal Medicine and Nephrology, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her generous encouragement, supervision, reading and critical discussions during the writing and preparation of the manuscript of this thesis.*

I would like also to express my thanks to ***Dr. Sahar Mahmoud Shawky,*** *Lecturer of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ain Shams University, for her support and valuable cooperation.*

Many thanks for the patients who cooperate with me to complete the work.

Last but not least I would like to thank ***my dear mother, sisters and wife*** *for their greet support to me and their patience on me and I hope to be able to give them some happiness.*