



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى / كلية العلوم
قسم علوم الحياة



الدور المناعي لمستقبل شبيه التول 7 وبعض الحركات الخلوية
في امراضية الفشل الكلوي المزمن في محافظة ديالى

رسالة مقدمة الى
مجلس كلية العلوم / جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في قسم علوم الحياة

من قبل

أصال عبد الغني شياح
بكالوريوس علوم حياة (2015-2016)
كلية العلوم/جامعة ديالى

بإشراف

أ.د. محمد عبد الدايم صالح

2020 م
كانون الثاني

1441 هـ
جمادي الاول

1-1 المقدمة Introduction

الكليتان Kidneys هما عضوان حيويان ذوا وظائف عديدة ، اذ تكون الكليتان قادرتين على الحفاظ على السوائل Fluids ، الكهارل Electrolytes ، وتنظيم معدل ضغط الدم Blood pressure (Wingerd , 2013) . الفشل الكلوي Renal failure (RF) هي الحالة التي تكون فيها الكلية غير قادرة على ازالة النواتج الايضية النهائية من الدم وتنظيم السوائل ، الكهارل ، والتوازن الحامضي في السوائل خارج الخلوية (Ricci *et al.*, 2012). ان الفشل الكلوي المزمن Chronic Renal Failure (CRF) يظهر عند تحطم الكلى او تتناقص وظائفها لمدة زمنية تتراوح على الاقل 3 اشهر معدل الترشيح الكبيبي (GFR) Glomerular Filtration Rate > 60 مل /دقيقة / 1.73 م² (Levin *et al.*, 2008). يتناسب شدة مرض الفشل الكلوي المزمن طرديا مع مرض السكر Diabetic disease وارتفاع الضغط Hypertension ، ومن أخطر مضاعفات الفشل الكلوي المزمن هو خطر الاصابة بأمراض القلب الوعائية Cardiovascular Diseases (CVD) كانسداد الشرايين اذ يكون ذا تأثير سلبي على الكلية فيؤدي الى زيادة تدهور وظيفتها (Hsu -Jung *et al.*, 2014) .

هناك علاقة بين الفشل الكلوي المزمن زيادة فرصة ظهور امراض القلب الوعائي، حتى في المراحل المبكرة من الفشل الكلوي ، نسبة الاصابة بامراض القلب الوعائية تزداد 10 مرات في الاشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالاشخاص الاصحاء (Foley *et al.*,1998) . ان مرضى المرحلة النهائية للفشل الكلوي End stage Renal Diseases (ESRD) يعانون من التهابات مختلفة ، تبعاً لطبيعة النواتج الايضية المتراكمة في الدم وسوء التغذية، لذا فان طبيعة هذه النواتج في مرضى ESRD لها علاقة قوية باستمرار الالتهابات الجهازية وفشل القلب الوعائي والموت المبكر (Stenvikel *et al.*,2004).

يعبر عن جهاز المناعة في صورتين : المناعة الخلوية Cellular immunity والمناعة الخلطية Humoral immunity ، تتوسط المناعة الخلوية اساسا عن طريق الخلايا للمفاوية التائية T lymphocyte (T cell) والحريات الخلوية Cytokines التي تنتجها في حين تتوسط المناعة الخلطية الخلايا للمفاوية البائية B lymphocyte (B cell) التي تقوم بإنتاج الاجسام المضادة والتي تعرف بالغلوبيولينات المناعية Immunoglobulins (Abbas *et al.*, 2010) .

يؤدي الفشل الكلوي الى زيادة الاستجابة الالتهابية من خلال عدد من الاليات التي تشمل رد الفعل المناعي الذي يتضمن زيادة تركيز الحريات الخلوية الممهدة للعملية الالتهابية Pro-inflammatory وانخفاض مستويات الحريات الخلوية المضادة للالتهاب Anti-inflammatory وكذلك مضادات الاكسدة وزيادة بروتينات الطور الحاد (Pecoits-Filho *et al.*,2003) كما يلاحظ إرتفاع عدد من الحريات الخلوية عند المصابين بالمراحل النهائية من الفشل الكلوي مثل (IL-10) حيث ان البين الابيضاضي (IL-10) الذي يعد أحد الحريات الخلوية المضادة للالتهابات يلاحظ انه يكون مرتفع في مرضى المرحلة النهائية لغسيل الكلى ESRD وكذلك يعد كعامل تنبؤي قوي لملاحظة نتيجة المرض كما يؤدي دورا مهما لدى المرضى الخاضعين للديليزة الدموية Hemodialysis (HD) الذين يعانون من امراض قلبية (Demikhova,2013) .

البين الابيضاضي (IL - 17) ربما له دور في تطور امراضية الفشل الكلوي بصفته احد الحريات الخلوية الممهدة للعمليات الالتهابية Pro-inflammatory ،حيث وجد إرتفاع مستويات هذا الحركي الخلوي في مصل مرضى المرحلة الاخيرة من الفشل الكلوي ESRD والذين يجرون عمليات الديليزة بنوعها الدموي HD أوالصفاقي Peritoneal dialysis (Zhu *et al.*,2018) .كذلك المؤشرات الكيميائية الحيوية مثل Uric acid ، Urea و Creatinine تكون مرتفعة بخلاف الـ Albumin و

Total protein التي تكون منخفضة لدى مرضى الفشل الكلوي (Farhan , 2013) . يؤدي مستقبل شبيه التول TLR7 دوراً كعنصر رئيسي في الجهاز المناعي الذاتي الذي يكتشف العدوى الجرثومية ويؤدي إلى استجابات دفاعية مضادة للميكروبات، TLRs تنشط خطوات متعددة في ردود الفعل الالتهابية Inflammatory reactions التي تساعد في القضاء على مسببات الأمراض الغازية وتنسيق دفاعات الجهاز المناعي اضافة إلى انها تتحكم في وظائف الخلايا الشجرية Dendritic cells وتنشط الإشارات التي تشارك بشكل حاسم في بدء الاستجابات المناعية التكيفية (Iwasaki and Medzhitov,2004) . عند تفعيل مستقبل شبيه التول TLR تتولد اشارات تؤدي الى توليد عوامل استنساخ Transcription factors التي بدورها تحفز التعبير للجينات التي تشفر للحركيات الخلوية والانزيمات ومضادات الميكروبات وتنشيط الخلايا البلعمية Phagocytes (Abbas *et al.*,2014) . يؤدي مستقبل شبيه التول السابع والتاسع TLR7 and TLR9 دوراً في زيادة شدة الاصابة بالفشل الكلوي الحاد ويعتقد انه يؤدي تدريجياً الانتقال الى المرحلة المزمنة من الفشل الكلوي (Zager , 2013) CRF

2-1 أهداف الدراسة Aims of study

استكمالاً للبحوث السابقة التي تم اجرائها في محافظة ديالى حول الفشل الكلوي المزمن ، تهدف الدراسة الحالية الى التحري عن بعض المؤشرات المناعية الحديثة والفلسجية التي يعتقد ان لها دوراً في تطور هذا المرض ، عن طريق :-

- 1- تقييم بعض المؤشرات المناعية ومنها TLR7 وبعض المؤشرات الالتهابية منها IL-10 و IL-17A لمجموعتي المرضى والسيطرة .

2- تقييم الحالة الفسلجية للمرضى المصابين بالفشل الكلوي المزمن ومقارنتها بمجموعة السيطرة من

خلال قياس بعض من المؤشرات الكيميائية الحيوية Albumin, Urea , Creatinine

Total Protein و Fasting Blood Sugar وبعض المؤشرات الدموية منها Packed cell

و (PCV) volume و (Hb) Hemoglobin.

الخلاصة Summary

هدفت الدراسة الحالية الى تقييم الدور المناعي لمستقبل شبيه التول السابع Toll Like Receptor (TLR7) وبعض الحركيات الخلوية لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن . تم اجراء هذه الدراسة في مركز ابن سينا للغسيل الكلوي التابع لمستشفى بعقوبة التعليمي / محافظة ديالى، والتي استمرت لفترة الزمنية من بداية شهر تشرين الأول 2018 الى نهاية شهر اذار 2019 و التي تضمنت تقييم الحالة المناعية لمرضى الفشل الكلوي المزمن عن طريق قياس بعض الواسمات المناعية وكذلك تقييم عدد من المؤشرات الكيميائية الحيوية والفسلجية. شملت المؤشرات المناعية قياس مستويات مستقبل شبيه التول السابع (TLR7) وقياس مستويات البين الايبضاضي (IL-17 A ، IL-10) بواسطة تقنية الممتز المناعي المرتبط بالانزيم Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) .

تضمنت المؤشرات الكيميائية الحيوية (سكرالدم الصائم ، اليوريا ، الكرياتينين ، الالبومين و البروتين الكلي) ، أما المؤشرات الدموية شملت (الهيموغلوبين Hb و مكداس الدم PCV) وقد تضمنت هذه الدراسة (88) عينة ، منها (66) عينة تعود لمرضى الفشل الكلوي المزمن (42 ذكور و 24 اناث) بمدى عمري يتراوح (من 20 الى 72) سنة و الذين يجرون الديليزة الدموية بصورة مستمرة ، و(22) عينة تم جمعها من أشخاص أصحاء (11 ذكور و 11 اناث) ضمن مدى عمري ما بين (20 الى 63) سنة ، تم استخدامهم كمجموعة سيطرة واطافة الى ذلك فأُن عينات مرضى الفشل الكلوي المزمن تم جمعها بعد تشخيصها من قبل الطبيب المختص في مركز ابن سينا للغسيل الكلوي / محافظة ديالى .

اظهرت الدراسة الحالية أن نسبة اصابة الذكور بالفشل الكلوي بلغت (63.64%) وهي أعلى من الأناث بنسبة (36.36%). وقد بينت الدراسة بأن معدل عمر الاشخاص المصابين بالفشل الكلوي المزمن كان (48.1±14.3) سنة مع وجود فرق معنوي (P<0.05) ، سجلت الفئة العمرية (60 سنة فما فوق) و(50-59 سنة) أعلى نسبة من حيث الاصابة بلغت (26%) و(23%) على التوالي ، في حين سجلت الفئة (20-29 سنة) اقل نسبة للاصابة بواقع (12%) مع عدم وجود فرق معنوي (P>0.05) .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع مستويات مستقبل شبيه التول السابع (TLR7) لدى المرضى (0.05±0.24) ng/ml مقارنة بمجموعة السيطرة (0.02±0.08) ng/ml وبوجود فرق معنوي عال جدا (p<0.001).

اظهرت نتائج الدراسة انخفاض مستويات البين الابيضاضي العاشر المضاد للالتهاب (IL-10) لمرضى الفشل الكلوي (5.16±26.20) pg/ml مقارنة بمجموعة السيطرة (23.44±79.27) pg/ml مع وجود فرق معنوي عالي بين المجموعتين (p<0.001). كما اظهرت النتائج ارتفاع مستويات البين الابيضاضي السابع عشر النوع أ (IL-17 A) الممهد للالتهاب لدى المرضى (1.37±6.50) pg/ml مقارنة بمجموعة السيطرة (0.32±2.19) pg/ml وبوجود فرق معنوي (p<0.05) .

أظهرت المؤشرات الكيميائية الحيوية ارتفاع مستويات (سكر الدم الصائم ، اليوريا ، والكرياتينين في المصل) لمرضى الفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة مع عدم وجود فرق معنوي احصائي بين المجموعتين (p>0.05) ، اما مستويات (البروتين الكلي و الالبومين) فلو حظ انخفاض مستوى الالبومين لدى المرضى مقارنة بالأصحاء وبوجود فروق معنوية (

p<0.05). اما مستوى البروتين الكلي ف لوحظ ارتفاعه في المرضى مع وجود فرق معنوي بين مجموعتي الدراسة (P<0.05). اما بالنسبة للمؤشرات الدموية ف لوحظ انخفاض مستويات المؤشرات الدموية (الهيموغلوبين Hb و مكداس الدم PCV) بالنسبة لمرضى الفشل الكلوي مقارنة بالأصحاء وعدم وجود فروقات معنوية (p>0.05).

نستنتج من الدراسة الحالية ارتفاع مستويات مستقبل شبيه التول السابع (TLR7) لدى المرضى المصابين بالفشل الكلوي المزمن وكذلك ارتفاع بعض مؤشرات المناعة الخلوية (IL-17A) مع انخفاض (IL-10) للمرضى مقارنة بالأصحاء، وهذا يدل على ان (TLR7, IL-10) تكون مرتبطة بالأحداث الالتهابية المرافقة لمرض الفشل الكلوي المزمن وبالإمكان استخدامها كمؤشرات للتنبؤ بتطور هذا المرض .