



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



## تقييم الدور المناعي للبين الابيضاضي 18 وعامل نخر الورم الفا وعامل استحثاث الموت الخلوي المبرمج sFas، sFasl وعلاقتها بالجلطة القلبية

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم - جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

من قبل الطالبة

### فرح مزهر زيدان الطائي

بكلوريوس علوم حياة (2013-2014)

بإشراف

أ.د. محمد عبد الدايم صالح

أ.د. ابراهيم هادي محمد

2020 م

1441 هـ

**1. المقدمة Introduction**

تعد امراض القلب والاعوية الدموية (CVD) Cardiovascular disease من اكثر اسباب الوفاة شيوعاً، فقد سجلت اعلى نسب الوفاة في عام 2013 بما يقدر بـ 17.3 مليون من مجموع 54 مليون حالة وفاة على مستوى العالم (Benjamin واخرون، 2017).

ان مصطلح احتشاء العضلة القلبية (الجلطة القلبية) (Myocardial Infraction (MI) الحاد والمزمن يندرج ضمن امراض القلب التاجية (Coronary Heart disease (GO واخرون، 2014)، ويُعرف على انه نقص حاد او اعاقا للتجهيز الدموي عبر الشريان التاجي والذي يسبب نقص التروية الدموية الحاد والمزمن للقلب (Smukowska-Gorynia واخرون، 2015).

تتشترك العديد من العوامل على مستوى الخلية خلال اصابة العضلة القلبية بالاحتشاء بوقوع استجابة مناعية التهابية في العضلة المحتشية والانسجة المجاورة، اذ تظهر هذه الاستجابة كتنخر (Necrosis) حاد او زيادة في حجم الخلايا (Hypertrophy) وكذلك موت خلايا العضلة القلبية الذي يتبعه اعادة هيكلة او تنظيم للبطين الايسر (Left Vertical Remolding) لذلك تعتبر التفاعلات الالتهابية التي تحدث بفعل عوامل الالتهاب البيولوجية نتيجة تضرر القلب عاملاً مهماً في وقوع وتطور امراض القلب التاجية (Pappa و Zakynthions، 2009). اظهرت العديد من الابحاث ان عامل النخر الورمي الفا (Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) لا يعمل فقط مع الروابط الاخرى كوسيط في الاستجابة المناعية للالتهاب وانما كعامل تنظيم مفتاحي في التفاعلات الالتهابية بعد حدوث احتشاء العضلة القلبية (Tian واخرون، 2015)، حيث يزداد التعبير عن مستقبلات TNF- $\alpha$  طردياً مع زيادة حجم الاحتشاء وخطر تضرر وظيفه القلب (Nilsson واخرون، 2013).

يعتبر البين الابيضاضي الاول (IL-1) Interlukin-1 الحركي الخلوي Cytokine المحرض على بدء الالتهاب والذي ينتج كاستجابة لتحفيز موقعي او جهازي (Dinarello، 2011)، فقد بينت الدراسات التجريبية داخل الجسم الحي اعتلال الوظيفة الانقباضية للقلب بعد ساعات قليلة من التعرض لهذا الحركي الخلوي في حين تتاغم ذلك الوقت مع انتاج وسيط حركي اخر هو البين الابيضاضي الثامن عشر (IL-18) Interlukin-18 (Van Tassel واخرون، 2013)، الذي يلعب دورا كبيرا في استحثاث تضخم العضلة القلبية واعتلال وظيفتها واخيرا اصابتها بالتليف نتيجة فرط التعبير عنه في خلايا العضلة القلبية للمرضى الذين يعانون من الجلطة وفشل القلب (Mallat واخرون، 2004).

وجد ان خسارة خلايا العضلة القلبية يسهم بشكل مباشر في اختلال الوظيفة الانقباضية للعضلة، كما يعتبر موت الخلايا المبرمج Apoptosis سبباً لميكانيكية فشل القلب، فقد وجدت الابحاث ان الجزئيات المرتبطة بموت الخلايا المبرمج التي تعرف بنظام Fas\Fas-ligand تلعب دورا حساسا في موت الخلايا الحبيبية نتيجة وجودها بمستويات مرتفعة في منطقة الاحتشاء (Fujiwara و Takemura، 2004)، كما وجد ان الارتباط بين Fas و Fasl ينتج عنه تنشيط لسلسلة الكاسبيز Caspase cascade المسؤولة عن بدء موت الخلايا المبرمج (Volpe واخرون، 2016).

يعد التحري عن ارتفاع مستويات التروبونين القلبي Cardiac Troponin احد الطرائق الدقيقة في تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد والذي ترافقه احد اعراض نقص تروية القلب الدموية، حيث يعتمد مستوى التروبونين القلبي على حجم منطقة الاحتشاء وبذلك يعطي فكرة للتشخيص السريري والعلاج بعد الاحتشاء (Chan و Ng، 2010).

يتضح مما سبق ان المؤشرات الحيوية Biomarkers هي عوامل قابلة للقياس والقياس الكمي (مثل تركيز انزيم او هورمون معين، وجود مادة بيولوجية، توزيع الطراز المظهري لجين معين بين السكان وغيرها) وتكون بمثابة دلائل للتقييم الفسيولوجي وللصحة بشكل عام (NCBI، 2016).

### 1.1 اهداف الدراسة Aims of the study:

تهدف الدراسة الحالية الى :

1. تقييم دور البين الابيضاضي الثامن عشر IL-18 وعامل النخر الورمي الفا TNF- $\alpha$  كوسائط موالية لبدء عمليات التهابية في المرضى الذين يعانون من احتشاء العضلة القلبية الحاد والمزمن.
2. دراسة دور عاملي استحثاث بدء موت الخلايا المبرمج Fas و Fas ligand في احتشاء العضلة القلبية الحاد والمزمن.
3. مقارنة دور ومستويات هذه المؤشرات مع التروبونين القلبي وامكانية استخدامها كمؤشرات بيولوجية تشخيصية لهذا المرض.
4. دراسة عوامل الخطر المحتملة للإصابة بالمرض وعلاقتها مع المؤشرات الاخرى في الدراسة.

## الخلاصة

يعد مرض احتشاء العضلة القلبية الحاد والمزمن مشكلة طبية واحد اسباب الوفاة الرئيسية على مستوى العالم؛ كونه ينتج عن نقصٍ حاد او اعاقا للتجهيز الدموي عبر الشريان التاجي، والذي يكون سببا في معاناة الخلايا القلبية من نقص الاوكسجين وبالتالي تلفها واختلال وظيفتها والتي ربما تؤدي بالمريض الى الوفاة؛ لذلك هدفنا الى اجراء هذه الدراسة لتقييم دور المؤشرات الحيوية IL-18، TNF- $\alpha$ ، sFasl، sFas، و Troponin I وعلاقتها بحدوث الجلطة القلبية ومضاعفاتها.

تم جمع عينات هذه الدراسة من وحدة انعاش القلب في مستشفى بغداد التعليمي/ مدينة الطب في محافظة بغداد خلال الفترة الممتدة من 2019\1\2 ولغاية 2019\5\1، حيث تم جمع 60 عينة دم قسمت الى 30 عينة من الذكور و 30 عينة من الاناث من مرضى احتشاء العضلة القلبية ضمن المدى العمري 16-76، كما تم جمع 28 عينة دم لأشخاص اصحاء ظاهريا تم اعتمادهم كمجموعة سيطرة حيث كان عدد الذكور 14 عينة و 14 عينة اخرى من الاناث ضمن المدى العمري 16-65 سنة. استخدمت طريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم (ELISA) في قياس مستوى المؤشرات الحيوية IL-18، TNF- $\alpha$ ، sFasl، sFas وكذلك تقنية التحري المناعي عن الاجسام المضادة في قياس مستوى التروبونين القلبي I في كل من مجموعتي الدراسة.

بينت النتائج ارتفاع مستويات المؤشرات IL-18 و sFas ارتفاعا معنويا في مجموعة المرضى ( $P<0.05$ )،  $143.71\pm 5.67$  و  $380.27\pm 14.96$  بيكوغرام/امل على التوالي، مقارنة بمجموعة السيطرة  $101.27\pm 3.51$  و  $267.52\pm 23.71$  بيكوغرام/امل على التوالي. كما سجلت النتائج انخفاضا غير معنوي في مستوى sFasl في مجموعة المرضى  $247.75\pm 16.04$  بيكوغرام/امل مقارنة بمجموعة السيطرة  $262.88\pm 15.74$  بيكوغرام/امل وارتفاعا غير معنوي في مستوى TNF- $\alpha$  في مجموعة المرضى  $283.43\pm 25.47$  بيكوغرام/امل مقارنة بمجموعة السيطرة  $252.41\pm 28.9$  بيكوغرام/امل ( $P>0.05$ ). بينت النتائج وجود فرق معنوي عالي جدا في مستوى التروبونين I في مجموعة المرضى  $34.75\pm 2.59$  نانوغرام/امل مقارنة بمجموعة السيطرة  $0.1\pm 0$  نانوغرام/امل ( $P<0.05$ )، كما تبين وجود علاقة موجبة

(طردية) بين IL-18 و Troponin I ( $R=0.291$ )، وان المؤشرين cTnI و sFas كانا اعلى حساسية للمرض من باقي المؤشرات وبنسبة 70% و 65% على التوالي.

ان ارتفاع مستويات المؤشرات الحيوية المدروسة والارتباط الموجب (العلاقة طردية) بين مستوى التروبونين القلبي I والبيين الالبيضاوي الثامن عشر، دلّ على ان له دوراً قوياً في تطور المرض وحدوث المضاعفات لدى المرضى المصابين بالاحتشاء وهذا يعطي فكرة عن الدور السيء الذي تقوم به هذه المؤشرات مع ارتفاع مستوى التروبونين القلبي I بعد الاصابة بالاحتشاء مما يجعلها هدفاً علاجياً جذاباً فضلاً عن كونها عوامل خطر اضافية لتفاقم المرض.