وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ديالى
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

تقييم دور الاندوثيلين-1 وكوببتين في نظام الرنين – انجيوتنسين – الدوستيرون لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن في محافظة ديالى

اطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة اجامعة ديالى

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة

من قبل

لمياء سعود عبود حسين العنبكي

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى (2005)

ماجستير علم الحيوان / كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى(2012)

بأشراف

الاستاذ الدكتور حميد محمود مجيد

ربيع الاول ١٤٤٢ هـ **تشرين الأول ٢٠٢٠ م**

1 المقدمة Introduction

نظام الرينين أنجيوتنسين الدوستيرون renin–angiotensin–aldosterone system ، هو نظام هرموني يقوم بتنظيم ضغط الدم وتوازن السوائل والشوارد (Nishiyama و Kobori, 2018) حيث تشارك في هذا النظام العديد من الاعضاء مثل الكبد الذي يقوم بإنتاج angiotensinogen (AGT) والذي يتحول الى (AngI)angiotensin I بواسطة الرنين وهو انزيم بروتيني ينتج عن طريق الخلايا المجاورة للكبيبات Juxtaglomerular apparatus والذي يتحول بعد ذلك الى انجيوتنسن −2 بواسطة انزيم المحول للانجيوتنسن Angiotensin converting enzyme (ACE) والذي يقع على سطح الخلايا الطلائية الوعائية للرئة (Yang & Xu, 2017). ويعد AngII الناتج الحيوي الفعال لنظام RAAS والذي يؤثر بشكل مباشر على تقلص الخلايا العضلية الملساء الوعائية ، اذ يرتبط الى مستقبل AngII النوع الاول (AT1) على سطوح هذه الخلايا ليرفع من اعادة امتصاص الصوديوم من انيبيبات الكلية عن طريق تحفيز انتاج الالدوستيرون من خلال تنشيط المستقبل القشري المعدني (MR) Mineralcorticoiel receptor عند النفرون البعيد وتحرير Catecholamine's من لب الغدة الكظرية ونهايات الاعصاب السمبثاوية ، ورفع اداء الجهاز العصبي السمبثاوي ، واثارة العطش والرغبة في تناول الملح ، وتنظيم نقل الصوديوم عن طريق الخلايا الطلائية للأمعاء والكلى . هناك اليات عديدة مستقله تسيطر على انتاج AngII في الكلية الذي يتواجد في السائل البيني الكلوي بتراكيز عالية مقارنة بتركيزه في جهاز الدوران وان تنشيطه بطريقة غير صحيحة يؤدي الى نشوء إمراضيه زيادة الضغط والاذى النسجي . وينظم مستويات انجيوتنسن−2 AngII في السائل البيني الكلوي بالدرجة الاولى بواسطة مولد الانجيوتنسنوجين (Angiotensinogen(AGT ولهذا فان وجود

الانجيوتنسنوجين AGT فـي االبـول يعـد علامـة حيويـة Biomarker لتوليـد انجيوتنسـن -2 (AngII) في السائل البيني الكلوي (Kobori واخرون2007). واشارت الدراسات الى ان الالدوستيرون يساهم في تطور الضرر الكلوي عن طريق التأثير المباشر على الخلايا الكبيبية Podocytes و mesangial cells وخلايا النبيب الداني ومولدات الخلايا الليفية البينية للنبيبات tubule–interstitial fibroblasts من خلال التنشيط الموضعي للمستقبل القشري المعدني . (Nishiyama & Kobori, 2018). Copeptin يُعرف أيضًا باسم الهرمون المضاد لإدرار البول (ADH) ، ويشارك في العديد من مسارات القلب والأوعية الدموية والكلى ، ويرتبط المستوى غير الطبيعي من الكوببتن بأمراض مختلفة. لوحظت ارتباطات إيجابية لل Copeptin مع انخفاض وظائف الكلى في الاشخاص الذين يعانون من مرض الكلى المزمن أو المعرضين لخطر الإصابة بمرض الكلى المزمن ، مثل الأشخاص الذين يعانون من مرض السـكري ، والمرضـى الـذين يعـانون مـن مـرض الكلـى المتعـدد الكيسـات المهيمنـة السـائد autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) (Pikkemaat واخرون 2015) ، والمتلقين لزرع الكلى (Boertien واخرون 2013) . اما الإندوثيلين (Eendotheline – ET) لـه نطـاق واسـع فـي الفيسيولوجيا المرضية لمرض الكلـى. موقـع الاندوثيلين الرئيسي لإنتاج الأوعية الدموية هو الخلية البطانية ، ولكن يتم إنتاجه أيضا من قبل أنواع الخلايا الأخرى بما فـي ذلك خلايا العضـلات الملساء الوعائية والخلايا النخابية . يعد الإنـدوثيلين -١ منظمًـا مهمًـا لاسـتقرار الحجـم فـي الظـروف الفسـيولوجية الطبيعيـة ، وعلـى المستويات المرضية ، مضيق للأوعية قوي. هذا الببتيد الذي فرز من الخلايا البطانية ويمارس عملـه من خـلال الربط لمستقبلات الإندوثيلين A أو مستقبلات الإندوثيلين B . (Pollock, 2000)

1-2 الهدف من الدراسة

تقييم دور الاندوثيلين-1 والكوبتن في نظام رنين – انجيوتنسن – الدوسترون من خلال الخطوات التالية :-

1-التعرف على القيم الطبيعية لنظام RAAS ومدى تأثير هذه القيم بمرض الكلى المزمن

2- معرفة العلاقة بين نظام RAAS وارتفاع ضغط الدم والسكر التراكمي HbA1C

3- دراسة علاقة نظام RAAS بالالتهابية والتليف

4- دراسة العلاقة بين نظام RAAS وكل من Eendothelial-1 و هرمون Copeptin

الخلاصة

يرجـع الاهتمـام بـــ دور نظـام رنـين – انجيوتنسـن الدوسـترون (RAAS) – Renin Angiotensin – Aldosterone System في الفسلجة المرضية الى دوره في ارتفاع ضغط الدم وضرر الاعضاء ، وحديثا تم التركيز على دوره في العديد من الانسجة ، ففي الكلى تتواجد جميع مكونات RAS حيث يتكون (AngiotensinII AngII) داخل الكلى باليات عديدة مستقلة . ولغرض معرفة دور RAAS في مرض الفشل الكلوي جاءت هذه الدراسة التي شملت (160) مريض من المصابين بالفشل الكلوي المزمن بمراحل مختلفة، تراوحت اعمارهم ما بين (33–70) سنة من محافظة ديالى/ مركز ابن سينا لغسيل الكلى في مستشفى بعقوبة التعليمي للفترة من 18 ديسمبر 2018 لغاية 3 مايو 2019 . تضمنت مراحل الكلى المزمن ، المرحلة الأولى: 20 مريضَا (7 ذكور ، 13 إناث) ، المرحلة الثانية: 32 مريضَا (21 ذكور ، 11 إناث) ،المرحلة الثالثة: 32 مريضاً (20 ذكور ، 12 إناث) ، المرحلة الرابعة: 32 مريضاً (20 ذكور ، 12 إناث) ،الغسل الدموي: 44 مريضاً (30 ذكور ، 14 إناث) . وقورنت مجاميع مرضى الكلى المزمنة مع مجموعة الاشخاص الاصحاء (السيطرة) والبالغ عددهم(16) شخصا (عدد الذكور 10 وعدد الاناث 6) .

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود ارتفاع عالي المعنوية $P<0.01$ في مستويات اليوريا والكرياتنين لدى مرضى الغسيل الدموي ومراحل مرض الكلى المزمن الاخرى مقارنة بمجموعة السيطرة ، كما اشارت النتائج الى وجود انخفاض عالي المعنوية $P<0.01$ في مستويات معدل الترشيح الكبيبي GFR لدى مرضى الغسيل الدموي ومراحل مرضى الكلى المزمنة مقارنة مع مجموعة السيطرة . سجلت النتائج ارتفاعا معنويا في مستويات السكر التراكمي HbA1C في مرحلة الغسيل الدموي مقارنة مع مراحل المرض الاخرى اذبلغت (9.05+1.71 %) مقارنة مع