

**تحديد عيارية بروتين (C) المنشط لدى المرضى
المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي نمط (B)
الحاد والمزمن**

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية- جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات
نيل درجة الماجستير في علوم الحياة/ الأحياء المجهرية

من قبل

تمارا عامر طه الزبيدي

بإشراف

م.د.

عبد الرزاق شفيق حسن الجميلي

أيلول 2005م

أ.د.

عباس عبود فرحان الدليمي

شعبان 1426هـ

1. المقدمة

بروتين (C) المنشط C-Reactive protein (CRP) هو أحد بروتينات الطور الحاد Acute phase proteins ينتمي إلى عائلة Pentraxin ينتج في خلايا الكبد خلال استجابة الطور الحاد لحالات الالتهابات Inflammations والاصحاح Infections و تلف الأنسجة في الجسم Tissue damage ويشكل مع بروتينات المتمم Complements والسائتوكينات Cytokines عناصر المناعة الخلطية الذاتية (Parkin and Cohen, 2001) بروتين (C) المنشط له القابلية على الارتباط بمتعدد السكريد C-polysaccharide (C) في الجدار الخلوي لمكورات ذات الرئة *Streptococcus pneumoniae* ، اكتشف عام 1930 وتمت تسميته عام 1941 (Wilkins et al., 1998;)
(Burtis and Ashwood, 1999; Ford et al., 2003(a).

تتكون جزيئة البروتين من خمس وحدات ثانوية متعددة الببتيد Polypeptides متماثلة خالية من السكر ترتبط بصورة غير تساهمية بشكل قرص حلقي متناظر، وتدعى كل وحدة ثانوية بالجزء الأول Protomere الذي يتميز بطية اللكتين Lectin fold (1998) (Pepys,

ينتج بروتين (C) المنشط بواسطة الخلايا الكبدية وينظم تركيزه بواسطة الوسيط الخلوي السادس Interleukin-6 (IL-6) كاستجابة لمنبهات الطور الحاد ، حيث ترتفع التراكيز المصلية إلى أكثر من 5 ملغرامات / لتر خلال 6 ساعات وتصل إلى ذروتها خلال 48 ساعة متخطيا 500 ملغرام/ لتر (Pradhan et al., 2001). يبلغ نصف العمر البلازمي للبروتين 19 ساعة وهو ثابت تحت مختلف الظروف المرضية والصحية ولذلك يعد معدل البناء هو المحدد الوحيد لتركيز البروتين البلازمي (Pepys and Hirschfield, 2003).

لبروتين (C) المنشط أدوار بايولوجية متعددة فضلا عن أهميته في حالات الخمج من خلال قيامه بتنشيط المتمم وبدا عمليات الطهارة والبلعمة وتحطيم الخلايا الغازية ومن ثم إزالة الحطام الخلوي الناتج من تلف الأنسجة، فهو يحفز على إنتاج عامل النسيج tissue factor بواسطة الخلايا البلعمية احادية النواة (Cermak et al., 1993;)
(Pepys, 1998) مما يجعل له تأثيرات على حدوث التجلط. وله دور في تكوين الافة Lesion

formation من خلال تنشيط كريات الدم البيضاء والمساهمة في الخلل الوظيفي البطاني وتحفيز التعبير للجزيئات اللاصقة الخلوية (Dibra et al., 2003). ويزيد من تعبير وفعالية Plasminogen activator inhibitor-1 في الخلايا المبطنة للشريان الابهر مما له دور أساسي في المتلازمة الايضية والخثار العصيدي (Atherothrombosis, Devaraj et al., 2003). زيادة تنظيم Angiotensin Typ1 Receptors المتوسط لاحداث التصلب في العضلة الوعائية المساء Atherosclerotic events. يعمل البروتين على تنشيط بقائية وتمايز الخلايا السلفية البطانية Endothelial progenitor cell المشتقة من نخاع العظم (Wang et al., 2003).

استخدم بروتين (C) المنشط كفحص لأول مرة عام 1930 من قبل العالمين Tillet and Francis وسمي باختبار الترسيب البسيط (Gambino, 1997). ومع بداية عام 1980 أصبحت الفحوص المناعية متيسرة تجاريا واكثر حساسية ونوعية لتشخيص ومتابعة الكثير من حالات الالتهاب والحمج والأورام (Hitchison et al., 2000). فقد استخدم بروتين (C) المنشط كمنتبى فعال في تشخيص ومتابعة العديد من أمراض القلب الوعائية (Koening, 2001) وفي تشخيص السكري وارتفاع شحوم الدم Hyperlipidemia وارتفاع ضغط الدم والمتلازمة الايضية (Ridker et al., 2004) وفي تشخيص التهابات المفاصل وامراض اللثة (Saito et al., 2003). وكمعلم مساعد في تشخيص التهاب الزائدة الدودية الحاد (Wu et al., 2003). وكذلك تشخيص ومتابعة الأورام السرطانية (Zakrzewsk et al., 2003). وكمعلم التهابى للتنبؤ بالانحلال البقي للعين (Seddon et al., 2004).

استخدم بروتين (C) المشط كذلك في تشخيص ومتابعة العديد من الاخماج الجرثومية والفيروسية (Gambino, 1997; Saribas et al., 2004). وفي التفريق بينهما (Rajs et al., 2002; Matesanz et al., 2003) وبينت الدراسات وجود بروتين (C) المنشط في السطوح المخاطية للقنوات التنفسية وبكميات جيدة في الإنسان وعن قابلية الخلايا الطلائية المبطنة لتلك القنوات للتعبير expression عن بروتين (C) المنشط وكذلك عن اثر هذا البروتين في إزالة الجراثيم bacterial clearance من القنوات التنفسية في الإنسان (Gould and Weiser, 2001).

التهاب الكبد الفيروسي نمط (B) من الالتهابات الفيروسية واسعة الانتشار عالميا، فبحسب منظمة الصحة العالمية هناك اكثر من 2 بليون (40 % من مجموع سكان العالم) من الأشخاص الإيجابيين للواسمات المصلية لالتهاب الكبد الفيروسي نمط (B) ،
بضمنهم 350 مليون حامل مزمن للفيروس chronic carriers والذين قد يتوفى 65 مليون منهم بسبب أمراض الكبد الناتجة من الإصابة بهذا الفيروس (Kane, 1996) ينتقل هذا الفيروس بصورة أساسية، عن طريق الدم ومشتقاته الملوثة، عن طريق المخالطة الجنسية بكافة أنواعها وكذلك ينتقل الفيروس من الأم الحامل المصابة إلى الجنين أو الرضيع وغالبا ما تكون الإصابة حوالي الولادة Perinatal (Hollinger, 1996). يظهر التهاب الكبد الفيروسي نمط (B) سريريا بطوره الحاد مصحوبا بارتفاع صبغة البليروبين في الدم وارتفاع فعالية أنزيمات الكبد Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), إن تطور الحالة الحادة إلى الحالة المزمنة يعتمد بشكل كبير على عمر المصاب، ففي مرحلة الرضاعة تتطور الإصابة في (90 %) من الحالات إلى الطور المزمن، إما إذا حدثت الإصابة في مرحلة الطفولة فان (30-40 %) من المصابين يتحولون إلى الطور المزمن ، في حين (5-10 %) من البالغين يتحولون إلى الطور المزمن بعد شفائهم من الطور الحاد (Juszczyk,2000) هذه الإصابات المزمنة قد تؤدي إلى اختلاطات خطيرة منها تليف الكبد، الفشل الكبدي وسرطان الكبدHepatocellular carcinoma (Yang et al., 2002).

1.1. أهداف الدراسة:

1. تحديد عيارية بروتين (C) المنشط بين مرضى التهاب الكبد الفيروسي نمط (B) الحاد والمزمن مقارنة مع الأشخاص الأصحاء في محافظة ديالى.
2. معرفة الترابط correlation بين عيارية بروتين (C) المنشط ونتائج فحوصات وظائف الكبد في مجاميع الدراسة الثلاث.
3. معرفة صلاحية استخدام عيارية بروتين (C) المنشط باعتباره دليلا لمتابعة تطور مرض التهاب الكبد الفيروسي نمط (B) الحاد والمزمن.

Summary

This study was conducted from 1st. October 2003 to 30 August 2004, in the Public Health Laboratory and Baquba General Hospital, to determine the C-reactive protein titers among patients with acute and chronic hepatitis B virus (HBV) infection in relation to healthy subjects. The study also aimed to correlate these titers with liver function test parameters, and also to find out the validity of C-reactive protein titer as a diagnostic or monitoring marker in these patients.

Three groups were included; 105 patients with laboratory confirmed acute HBV infection, 37(35.2%) were females with mean age (27.2 ± 17.6) years, and 68 (64.8%) were males with mean age (26.2 ± 15.4) years. 105 patients with laboratory confirmed chronic HBV infection, 36(34.3%) were females with mean age (35.2 ± 12.2) years, and 69(65.7%) were males with mean age (32.4 ± 11.8) years. Additionally, 117 apparently healthy individuals were enrolled as a control group, of those 57(48.7%) were females with mean age (23.2 ± 5.9) years, and 60(51.3%) were males with mean age (28.7 ± 5.9) years.

Patients with laboratory confirmed acute HBV infection, beside the clinical and biochemical evidence, they were HBsAg and anti-HBcIgM antibody positive. While patients with chronic HBV infection were HBsAg positive. Titration of C-reactive protein was determined using Tube -agglutination tube dilution method. Liver function tests were assessed by enzymatic biochemical procedures.

The results showed that the median of CRP titer in healthy controls, patients with acute HBV infection and patients with chronic HBV infection were 1:2, 1:64 and 1:16 respectively. The difference in the median of CRP titers among these three study groups was statistically significant P (Kruskal-Wallis) < 0.001 . Additionally, paired comparison of the median CRP titer between each two groups was also statistically significant P (Mann-Whitney) < 0.001 .