

مستوى فيتامين د في مصل الدم و التعدد الجيني للنقطة  
CYP27B1-1260 في مرضى الالتهاب الكبدي الوبائي سي  
المعالجين بالانترفيرون.

رسالة

مقدمة توطئة للحصول الجزئي على درجة الدكتوراه في الكيمياء الحيوية الطبية  
والبيولوجيا الجزيئية

من

**الطبيب/ عصام علي محمد علي**

مدرس مساعد الكيمياء الحيوية الطبية و البيولوجيا الجزيئية  
كلية الطب- جامعة الفيوم

**تحت إشراف**

**ا.د/ ألفت جميل شاكر**

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية و البيولوجيا الجزيئية  
كلية الطب- جامعة القاهرة

**ا.د/ سمر علي مرزوق**

أستاذ الكيمياء الحيوية الطبية و البيولوجيا الجزيئية  
كلية الطب- جامعة القاهرة

**ا.د/ جمال عصمت**

أستاذ الامراض المتوطنة و طب المناطق الحارة  
كلية الطب- جامعته القاهرة

**د. عمرو علي زهره**

أستاذ مساعد الكيمياء الحيوية الطبية و البيولوجيا

الجزيئية

كلية الطب- جامعة الفيوم

**كلية الطب**

**جامعة القاهرة**

**٢٠١٤**

## الملخص العربي

إن مرض التهاب الكبد المزمن الناتج عن التهاب الكبد الوبائي (سي) هو مشكلة صحية كبيرة و قضية أساسية في مجال البحوث المتعلقة بمضادات الفيروسات . يصاب به ما يقرب من ١٧٠ مليون شخص في جميع أنحاء العالم . التهاب الكبد الوبائي الفيروسي المزمن يؤدي عادة الى التهاب رد الفعل المناعي ، والذي يؤدي الى استمرار الضرر بأنسجة الكبد و تليف الكبد. ويتعلق جزء من المشكلة إلى أن العلاج الحالي لفيروس (سي) ، وهو عبارة عن الجمع بين مضاد الفيروسات الانترفيرون ألفا ( PegIFN $\alpha$ ) والريبافيرين ، مكلف ، ويصاحبها آثار جانبية كبيرة ، ويؤدي الى الاستجابة الفيروسيية المستمرة ( SVR ) في ٥٠ ٪ فقط من المرضى. ولذلك فان توقع احتمال الاستجابة للعلاج قبل بدء العلاج ( أو في أقرب وقت بعد بدء العلاج ) قد تكون مفيدة جدا .

يعتبر ١ ، ٢٥ ثنائي هيدروكسي فيتامين د ، الشكل الهرموني النشط من فيتامين د ، هو المغير المناعي المهم الذي له تأثير على مسارات المناعية الفطرية والتكيفية . في دراسة أجريت مؤخرا ، ارتبط نقص فيتامين (د) مع ضعف الاستجابة للانترفيرون الفا مضاد للفيروسات والريبافيرين في فيروس سي ذو التركيب الوراثي ١ .

تهدف هذه الدراسة الى تحديد مستوى فيتامين (د) في مصل الدم في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد المزمن C . وبالإضافة إلى ذلك ، قمنا بتقييم ارتباط مستويات فيتامين د في مصل الدم فضلا عن التعدد الجيني للنقطة CYP27B1-1260 في الجين الذي يكود انزيم ١ الفا - هيدروكسيلاز مع الاستجابة الفيروسيية من العلاج القائم على الانترفيرون الفا في مرضى الالتهاب الكبدي الفيروسي المزمن ذو التركيب الوراثي ٤ (HCV 4) .

وقد أجريت هذه الدراسة على ١٣٣ حالة مقسمة إلى مجموعتين: المجموعة الأولى التي شملت ١٠٣ مريضا  
بالتهاب الكبدي المزمن C تلقوا الانترفيرون الفا بالإضافة إلى الريبافيرين لمدة ٢٤ أسبوع، و المجموعة الثانية  
( الضابطة) التي شملت ٣٠ شخصا سليما .

تم القيام بما يلي :اخذ التاريخ المرضي ، الفحص العام ، اختبارات وظائف الكبد ، علامات التهاب الكبد، و  
قياس كميات الفيروس باستخدام ال PCR، واستخراج الحمض النووي ( DNA ) من الدم الكامل للكشف عن  
التحور في جين الانزيم ١ الفا - هيدروكسيلاز و كذلك قياس مستوى فيتامين د في مصل الدم بواسطة  
ELISA .

أظهر التحليل الإحصائي أن هناك اختلافات كبيرة في معدل انتشار نقص فيتامين (د) بين المستجيبين و غير  
المستجيبين لعلاج الانترفيرون من مرضى التهاب الكبد المزمن C ( $P= 0.003$ ).

أيضا كان هناك اختلاف كبير فيما يتعلق بالعلاقة بين مستوى فيتامين د في مصل الدم والتعدد الجيني للنقطة  
في منطقة البروموتور 1260 - CYP27B1 في انزيم ١ الفا - هيدروكسيلاز في المرضى الذين يعانون  
التهاب الكبد الوبائي المزمن ( AA ، CA ، CC ) ( $P = 0.000$ ).

أيضا كان هناك فرق ذو دلالة إحصائية عالية بين المستجيبين و غير المستجيبين لعلاج الانترفيرون من  
مرضى التهاب الكبد المزمن C قبل العلاج فيما يتعلق بمستوى انزيم الكبد AST،البليروبين المباشر ، الفا-  
فيتو بروتين، تركيز البروثرومبين ، فيتامين د، ودرجة التليف .

وبتحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات وجد ان عوامل التنبؤ بكفاءة العلاج كانت : انزيم الكبد ALT ،  
انزيم الكبد AST ، البليروبين المباشر ، الألبومين ، الفا فيتو بروتين، تركيز البروثرومبين، فيتامين د ،  
والتعدد الجيني عند النقطة CYP27B1 -1260 genotype AA في منطقة البروموتر لجين الانزيم ١ الفا  
هيدروكسيلاز .

من ذلك نستخلص أن:

مستويات فيتامين د في مصل الدم والتعددالجيني في منطقة البروموتر عند النقطة CYP27B1-1260 في النزيم ١ الفا هيدروكسيلاز هما من عوامل التنبؤ بكفاءة للاستجابة لعلاج الانترفيرون في مرضى التهاب الكبد الوبائي .