



**التعدد الجيني (أر أس ٧٣٥ ٢٤٣٠; جي ٧٩ أيه) و (أر أس  
٣٠٢٤٧١٩; جي -١٠٣ أيه) لبروتين Z في المرضى  
المصريين المصابين بمرض بهجت**

رسالة مقدمة من

**الطبيبة / مروه ممدوح أحمد عبد الحفيظ  
بكالوريوس الطب والجراحة**

توطئة للحصول على درجة الدكتوراة في  
الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية

تحت اشراف

**أ.د/ هبه محمود عبد الملك جوده**  
أستاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب- جامعة القاهرة

**أ.د / منال نيازي محمد السعيد**  
أستاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب- جامعة الفيوم

**أ.د/ سماح محمد عبد الحميد**  
أستاذ الباثولوجيا الاكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب- جامعة القاهرة

**د/ بسمه رمضان صقر**  
مدرس أمراض الروماتيزم والتأهيل  
كلية الطب- جامعة القاهرة

كلية الطب  
جامعة القاهرة

٢٠٢١

## المخلص العربي

مرض بهجت (BD) هو اضطراب التهابي متعدد الأجهزة ، يمكن أن يؤثر على جميع أنواع الأوعية الدموية. العوامل المتسببة في حدوث مرض بهجت وتطوره ليست واضحة تمامًا ، ولكن عديد من الدراسات أفادت أن الخلفية الجينية تلعب دورًا حاسمًا في تطور هذا المرض. كما ان المضاعفات المرتبطة بالتجلط لمرض بهجت خطيرة جدا و مهددة للحياة وهناك كمية كبيرة من البيانات تدعم حالة فرط التجلط في مرض بهجت. دعمت العديد من الدراسات دور تعدد الأشكال الوراثة لبروتين Z في التسبب في مجموعة متنوعة من الأمراض التي يصاحبها زياده في احتماليه حدوث الجلطات الدموية ولكن لم يتم توضيح دورهم في مرض بهجت بصوره كافيه. البروتين Z هو بروتين يوجد في البلازما و يعتمد على فيتامين K في تركيبه ويلعب دورًا مهمًا في تنظيم تسلسل عوامل التجلط الدموية. وهو ايضا عامل مساعد يسبب تشبيطًا سريعًا للعامل Xa بواسطة مثبط الأنزيم البروتيني المعتمد على PZ.

كان الهدف من الدراسة هو التحقيق من وجود ارتباط بين تعدد الأشكال الوراثة لبروتين Z G79A (rs3024735) و G-103A (rs3024719) ومرض بهجت في المرضى المصريين المصابين بهذا المرض وإمكانية استخدام هذه المتغيرات في كشف خطر حدوث جلطات الأوعية الدموية وغيرها من الأعراض المرضية المصاحبة لمرض بهجت.

لقد اجري هذا البحث علي ٢٠٠ شخصا مقسمين الي مجموعتين المجموعة الأولى تضم ١٠٠ مريضا استوفوا معايير لجنة الدراسات الدولية لمرض بهجت والمجموعة الثانية تضم ١٠٠ شخص سليم في نفس المرحلة العمرية والتوزيع الجنسي للمجموعة الأولى. و قد تم إخضاعهم جميعا للتقييم السريري الكامل والفحوصات المعملية و ايضا تم عمل تفاعل البلمرة المتسلسل (TaqMan PCR) لتحديد أشكال التعدد الجيني المطلوبة في الجين الخاص ببروتين Z.

قد اثبتت النتائج الأولية وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين حاملي التعدد الجيني AA و GA للنمط الجيني PZ G79A (rs3024735) و معدل الإصابة بمرض بهجت و أيضا كانت هناك نسبة مرتفعة في أنتشار A allele بين مرضي بهجت ، لذلك يعتبر وجود هذا allele احدى علامات الخطر التي تزيد من احتماليه

الأصابه بهذا المرض . من ناحية أخرى ، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين الحالات والضوابط فيما يتعلق بالتعدد الجيني PZ G-103A (rs3024719) .

في دراستنا ، تم إجراء محاولة أخرى لتقييم ما إذا كان التعدد الأشكال الجينية ل PZ G79A (rs3024735) و PZ G-103A (rs3024719) مرتبط بعلامات سريرية ،نتائج مختبرية و علامات نشاط المرض و ذلك من خلال مقارنة انتشار الأنماط الجينية الخاصة بهم بين المرضى. أثبت النتائج ان هناك ارتباط كبير بين الأنماط الجينية GA و AA للتعدد الجيني PZ G79A (rs3024735) واصابات الأوعية الدموية خاصة تجلط الأوردة العميقة و أيضًا أصابات العين خاصة انسداد الأوعية الدموية في شبكية العين لدى مرضى بهجت. ولقد استنتجت هذه الدراسة ايضا ان وجود A allele عند مرضى بهجت يعد علامه وراثيه مميزه لتحديد المرضى الأكثر خطورة لحدوث الجلطات الوريدية العميقة و انسداد الأوعية الدموية في شبكية العين .من ناحية أخرى ، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين هذه الأنماط و نشاط المرض من خلال استخدام تقييم BDCAF .

علاوة على ذلك ، كشفت بياناتنا عن وجود ارتباط كبير بين الأنماط الجينية GA و AA للتعدد الجيني PZ G79A (rs3024735) وزياده عدد كرات الدم البيضاء خاصه الخلايا الحبيبية المتعادلة (Neutrophils) ، ونقص الخلايا الليمفاوية وزيادة في نسبة الخلايا الحبيبية المتعادلة إلى الخلايا الليمفاوية (NLR) ، وارتفاع سرعه ترسيب الدم ESR ومعدل CRP. مما يدل ذلك علي احتماليه وجود دور تنظيمي مباشر للتعدد الشكل الجيني PZ G79A في تطور هذا المرض.

من ناحية أخرى ، لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين الأنماط الجينية المختلفة ل PZ G-103A (rs3024719) فيما يتعلق بالمظاهر السريرية الموجودة أو النتائج المختبرية أو نشاط المرض.

في الختام ،تشير نتائجنا بقوة أن A allele للتعدد الجيني PZ (rs3024735) G79A قد يرتبط بزيادة القابلية للإصابة بمرض بهجت وأضراره السلبية علي الأوعية الدموية وعلي التوازي ايضا ،أثبتت نتائجنا عدم وجود ارتباط بين التعدد الجيني PZ G-103A (rs3024719) و الإصابة بمرض بهجت .

من المتوقع أن تؤدي المزيد من الأبحاث في مناطق جغرافية أكثر تنوعًا مع  
تضمن الدراسة لعدد أكبر من المشاركين إلى مزيد من التحقق من هذه النتائج في  
المستقبل. وهناك أيضًا حاجة إلى دراسات أكبر تتضمن المزيد من تعدد الأشكال  
الجينية لبروتين Z مثل (rs3024718 و rs3024731 و rs3024778 و  
rs3024772) للتحقيق في دورها في قابلية الإصابة بمرض بهجت باستخدام تقنيات  
أكثر تقدمًا مثل التقنية الخاصة بقرأه تسلسل القواعد النيروجينية في الحمض النووي  
(DNA sequencing).