عشت مناقشة الرسالة علنيا في مدرج معهد البحوث الطبية في تمام
الساعة الواحدة ظهرا وقد قبلت الرسالة

Alexandria University
Medical Research Institute
Department of Chemical Pathology

Study of Dickkopf-1(DKK-1) in Patients with Chronic Viral Hepatitis C Related Liver Cirrhosis with and without Hepatocellular Carcinoma

Thesis Submitted to Department of Chemical Pathology
Medical Research Institute- Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree of

Master of Science

In

Chemical Pathology

By

Mennatallah Abdel Fattah Hammouda
Bachelor of Pharmaceutical Sciences, 2012
Faculty of Pharmacy
University of Pharos

Medical Research Institute
Alexandria University

2017

P.U.A. Library
Lib. No. C
Faculty of: Ph.D.M
Serial No. 219
Classification 616

الملخص العربي

سرطان الكبد يمثل السبب الخامس للسرطان في جميع أنحاء العالم.و هو مرض معقد يرجع حدوثه الى مجموعة متنوعة من العوامل الخطره . يعتبر التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي هو السبب الرئيسي لحدوث تليف الكبد وسرطان الكبد في مصر. تحدث عملية السرطان في الكبد من خلال عملية متعددة الخطوات تحتوي على الخطوات التالية : تاكيد حدوث العدوى المزمنة للفيروس الكبدي سي، ثم التهاب الكبد المزمن، ثم التليف الكبدي التدريجي، ثم بدء استنساخ الخلايا السرطانية و من ثم تطورها الي الاورام الخبيثة.

ان أنظمة الفحص الفعالة قد تؤدي الى الكشف المبكر عن سرطان الكبد مما يؤدي إلى فاعلية اكبر للعلاج مع اطالة العمر للمرضى . ان طرق التشخيص الحالية لاورام الكبد غير كافية لاكتشاف ومسح مبدئي للمراحل المبكرة من سرطان الكبد، لذا فمن المهم تحديد دالة أورام جديدة في مصل الدم ذات أداء تشخيصي عالي الدقة . كما انه يعتبر البروتين الجنيني الفا دالة الأورام الأساسية لسرطان الكبد لعدة سنوات. ومع ذلك، قد تكون مستويات بروتين الجنيني الفا مرتفعة في البداية في المراحل المبكرة من سرطان الكبد ثم تنخفض أو قد تصل الى مستويات عادية قبل أن ترتفع مرة أخرى مع تقدم المرض.

يمنع ديكوبف-١ مسار ونت وينتج عن ذلك تكسير البيتا كاتينين. وقد تبين أن ديكوبف-١ يفرز من بعض الأورام في مجرى الدم، مما يشير إلى أنه قد يكون دالة أورام جديدة مفيدة للعديد من السرطانات منهم سرطان الكبد.

لذا كان الهدف من هذه الرسالة هو تقييم مستوى ديكوبف-١ في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد ومقارنته مع مستواه في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد. و قد قورن الأداء التشخيصي لكل من للديكوبف-١ و البروتين الجنيني الفا مع الاشعة المقطعية ثلاثية الابعاد و ذلك تمهيدا لاستخدامه كدالة للأورام.

لقد أجريت الرسالة علي ثمانين شخصا مقسمين الي ثلاث مجموعات. تضمنت المجموعة الأولى علي عشرين متطوعا من الأصحاء (١١من الذكور و ٩ من الإناث). تضمنت المجموعة الثانية علي ثلاثين مريضا يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (٢١ من الذكور و ٩ من الإناث).). تضمنت المجموعة الثالثة علي ثلاثين مريضا يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (٢٣ من الذكور و ٧ من الإناث).

و لقد تم فحص جميع الأشخاص فحص بدني شامل و تم إجراء التصوير بالموجات فوق الصوتية والمقطعية على البطن و كذلك تم حساب معدل التليف (تشيلد بف) لمجموعتي المرضي. و لقد شملت الفحوصات المعملية علي قياس نشاط البروثرومبين، قياس مستوي الجلوكوز الصائم، مستوي الكرياتينين، البيليروبين (الكلي والمباشر)، البروتين الكلي، الألبومين، نشاط كل من أنزيمات المحولات الأمينية، أنزيم محول الجاما جلوتاميل، و أنزيم الفوسفاتيز. كما تم الكشف عن الفيروسات بي و سي في مصل دم المرضي لتأكيد الأصابة بفيروس سي و نفي الأصابة بفيروس بي. و تم قياس البروتين الجنيني ألفا باستخدام تقنية الوميض الضوئي الكيميائي، كما تم قياس مستوي ديكوبف-١ باستخدام تقنية الاليزا (الانزيم المرتبط بالمناعة).

في هذه الدراسة كان مستوى كل من الهيموجلوبين والصفائح الدموية و نشاط البروثرومبين والبروتين الكلي والألبومين أقل بكثير في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي غير المصابين بسرطان الكبد (المجموعة الثانية) و ايضا اقل في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمجموعة الضابطة (المجموعة الأولى).

وكانت هناك زيادة في مستوى الجلوكوز في مصل الدم في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمجموعة الضابطة (المجموعة الأولى).

أيضا في هذه الدراسة كان مستوي كل من الكرياتينين و البيليروبين (الكلي والمباشر) و البروتين الكلي و الألبومين و نشاط كل من أنزيمات المحولات الأمينية و أنزيم محول الجاما جلوتاميل و أنزيم الفوسفاتيز و البروتين الجنيني ألفا أعلى بكثير في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (المجموعة الثانية) و في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمجموعة الضابطة (المجموعة الأولى). و كان نشاط كل من أنزيمات المحولات الأمينية و

أنزيم محول الجاما جلوتاميل و أنزيم الفوسفاتيز و البروتين الجنيني ألفا أعلى بكثير في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (المجموعة الثانية).

اظهرت هذه الدراسة ان مستوي ديكوبف-١ أقل بكثير في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (المجموعة الثانية) و ايضا في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمجموعة الضابطة (المجموعة الأولى). بينما كان مستوي ديكوبف-١ أعلي في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) عندما قورنوا بالمرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (المجموعة الثانية).

تم إنشاء منحنى معامل الاستقبال (روك) لتقييم ومقارنة الأداء التشخيصي لكلا من ديكوبف-١ و البروتين الجنيني ألفا كدالات أورام لتشخيص سرطان الكبد. و قد أظهر ديكوبف-١ حساسية اقل و لكن خصوصية اعلى عند مقارنة المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد (المجموعة الثالثة) مع المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد (المجموعة الثانية).

الاستنتاجات:

من واقع هذه الدراسة يمكن استنتاج ما يلي:

١- أظهر ديكوبف-١ مستويات أقل في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد و في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد عندما قورنوا بالمجموعة الضابطة.

٢- أظهر ديكوبف-١ مستويات أعلي في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد و في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي مع سرطان الكبد عن المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي المزمن سي دون سرطان الكبد.

٣- أظهر البروتين الجنيني ألفا قدرة تشخيصية اعلى و اكثر فاعلية عند استخدامه كدالة أورام لسرطان الكبد عن ديكوبف-١.

التوصيات:

١- زيادة المسح عن اورام الكبد في المرضى الاكثر توقعا للتعرض لاورام الكبد

٢- الحاجة الى تقييم التمثيل الجيني ل ديكوف-١ في الدم الطرفي لمرضى سرطان الكبد المصريين مما قد يساعد في الكشف المبكر عن المرض.

٣- قد يساعد استهداف العلاج لديكوبف-١ في الحد من شدة حدوث كلا من تليف و تلف الكبد .

٣- ان الاستخدام المركب لكل من ديكوبف-١ و البروتين الجنيني ألفا معا يمكن أن يزيد من تحسين دقة تشخيص مرض سرطان الكبد.