

## علاقة مستويات الخارصين والنحاس والمنغنيز على تكوين العظام والتي تزيد من احتمالية الإصابة بسرطان الرحم

زينب محفوظ النعيمي

زينة عبدالمنعم الجوادي

قسم الكيمياء - كلية العلوم - جامعة الموصل

### ABSTRACT:

Due to the lack of previous studies on the impact of osteoporosis on the incidence of uterine cancer, and the rapid spread of uterine cancer in recent years all over the world, and the exact mechanism of its occurrence is not entirely clear. The study focused on the possibility of consideration of osteoporosis as a marker to uterine cancer by study the relationship between osteoporosis and uterine cancer through the measurement of both Zinc (Zn), Copper (Cu) and Manganese (Mn) which operate inside the body as antioxidation when its linked with enzymes, which affect the bone density and their impact on the incidence of uterine cancer. The study involved collecting samples from hospitals in Mosul , women without uterine cancer as the control group and divided into two groups (44 women with good health and 38 women diagnosed as osteoporosis only). And patients women also divided to the two groups did not receive any treatment (43 with uterine cancer only and 58 women with osteoporosis and uterine cancer). Each patient was evaluated clinically and then was estimated Zinc, Copper and Manganese in serum using atomic absorption spectroscopy technique as well as appreciation of both estrogen and progesterone in the serum. The results showed that osteoporosis may increase the incidence of uterine cancer through hormonal changes and the concentration of antioxidants and their impact on the bone-building and thus its impact on the amount of free radicals in the body which cause increase the likelihood of uterine cancer before and after menopause. Accordingly, the study showed that osteoporosis is a new risk factors increase the likelihood of uterine cancer. Accordingly, women should pay attention to bone health by maintaining the concentration of antioxidant mineral , which includes all of the Zinc, Copper and Manganese, which has a role in bone health and prevent fragility and early diagnosis and treatment of osteoporosis to reduce the risk of uterine cancer.

*Presented at the second conference on Chemistry, University of  
Mosul, college of Education, 17-18 Novamber-2013.*

## الخلاصة

نظرا لعدم وجود دراسات سابقة عن تأثير هشاشة العظام على نسبة الإصابة بسرطان الرحم والانتشار السريع لسرطان الرحم في السنوات الأخيرة في جميع أنحاء العالم ، و الآلية الدقيقة لحدوثه ليست واضحة تماما. فقد ركزت هذه الدراسة على إمكانية اعتبار الإصابة بهشاشة العظام كعلامة دالة للإصابة بسرطان الرحم بدراسة العلاقة بين مرض هشاشة العظام وسرطان الرحم من خلال قياس كل من الخارصين (Zn) والنحاس (Cu) والمنغنيز (Mn) والتي تعمل داخل الجسم كمضادات أكسدة عند اتحادهما مع الأنزيمات، التي تؤثر على كثافة العظام وصلابتها ومدى تأثيرها على الإصابة بسرطان الرحم. وشملت الدراسة جمع عينات من مستشفيات الموصل، لنساء سليماً من مرض سرطان الرحم مثلن مجموعة السيطرة وقسمن إلى مجموعتين (44 امرأة يتمتعن بصحة جيدة و 38 امرأة شخصت لديهن هشاشة العظام فقط) . و نساء مصابات بسرطان الرحم أيضا قسمن إلى مجموعتين لم تتلق أي علاج (43 مصابة بسرطان الرحم فقط و 58 امرأة مصابة بهشاشة العظام مع سرطان الرحم). تم تقييم كل مريضة سريريا ومن ثم تقدير الخارصين والنحاس والمنغنيز في نموذج مصل الدم باستخدام تقنية طيف الامتصاص الذري بالإضافة إلى تقدير هرمون الاستروجين و البروجسترون في الدم. أظهرت النتائج أن مرض هشاشة العظام قد يزيد من نسبة الإصابة بسرطان الرحم من خلال التغيرات الهرمونية ومستوى مضادات الأكسدة وتأثيرها على بناء العظم وبالتالي تأثيرها على كمية الجذور الحرة بالجسم والتي تسبب زيادة احتمالية الإصابة بالسرطان قبل وبعد سن اليأس. وعليه أظهرت الدراسة أن هشاشة العظام هو أحد عوامل الخطر الجديدة لزيادة احتمالية الإصابة بسرطان الرحم. وبناء عليه، يجب على النساء الانتباه لصحة العظام من خلال المحافظة على مستوى مضادات الأكسدة المعدنية والتي تشمل كل من الخارصين والنحاس والمنغنيز والتي لها دور في صحة العظام ومنع هشاشتها والتشخيص المبكر والعلاج من هشاشة العظام لمنع و الحد من خطر الإصابة بسرطان الرحم.

## المقدمة

سرطان الرحم هو ثالث أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً في النساء و معدل الإصابة بسرطان الرحم تضاعف خلال السنوات الستة الأخيرة (2,1). حيث أن أكثر من 40% من الأورام الخبيثة في النساء هو سرطان الرحم. وهو واحد من مشاكل الصحة العامة الأكثر خطورة في العالم بالإضافة إلى سرطان الثدي وسرطان المبيض، مما يتسبب في معاناة شديدة مع المرض و ارتفاع نسبة الوفيات (3). على الرغم من أن عدد كبير من النساء متضررات من هذا المرض، إلا أن الآليات الجزيئية المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية لهذا النوع من سرطان الجهاز التناسلي للنساء لا تزال غير معروفة إلى حد

كبير<sup>(4)</sup>. و يجب دراسة وفهم دور وميكانيكية الأنظمة المضادة للأكسدة والمركبات الكيميائية لمرضى سرطان الرحم حيث يؤدي إلى فهم العوامل التي تسبب المرض وبالتالي تزداد احتمالية التوصل إلى علاج لمرض السرطان وخصوصاً عند المرضى الذين يعانون من تزايد خطر انتشار المرض<sup>(5,6,7)</sup>. و تظهر الدراسات الوبائية الأخيرة أن مضادات الأكسدة قد تقلل من خطر الإصابة بهشاشة العظام، ولكن لا يعرف إلا القليل عن الأنماط الغذائية لمضادات الأكسدة والفيتامينات وعلاقتها مع كثافة المعادن (BMD) في العظام<sup>(8)</sup>. النساء المتقدمات بالعمر المصابات بهشاشة العظام يكون مستوى مضادات الأكسدة منخفض لديهن<sup>(9,10)</sup>. حيث إن النساء مع تقدم السن يصبحن أكثر عرضة للإصابة بالأمراض حيث ينخفض مستوى الاستروجين<sup>(11)</sup>. وان نقص الخارصين والنحاس والمنغنيز والتي تعمل كمضادات أكسدة غالباً عند اتحادها مع الأنزيمات وتسمى مضادات الأكسدة المعدنية ينتج عنه فقر الدم، وانخفاض درجة حرارة الجسم، وهشاشة العظام وكسور العظام، وانخفاض عدد خلايا الدم البيضاء، عدم انتظام ضربات القلب، ومشاكل الغدة الدرقية<sup>(12)</sup>. وأن تناول مزيج من الكالسيوم، الزنك، والنحاس، والمنغنيز ساعد على تقليل هشاشة العظام في العمود الفقري في مجموعة من النساء بعد انقطاع الدورة الشهرية<sup>(13)</sup>.

الهدف من الدراسة هو دراسة تأثير بعض مضادات الأكسدة (ال خارصين Zn والنحاس Cu و المنغنيز Mn)، التي تؤثر على كثافة العظام ومدى تأثيرها على الإصابة بسرطان الرحم.

### المواد وطريقة العمل

تم جمع (82) نموذج دم من النساء مثلن مجموعة السيطرة وتضمنت مجموعتين فرعيتين الأولى مكونة من (44) عينة مثلن نساء سليماً ظاهرياً كمجموعة سيطرة و الثانية مكونة من (38) عينة مثلن مصابات فقط بهشاشة العظام دون السرطان أو أي مرض ثانٍ كمجموعة سيطرة أيضاً، و تراوحت أعمارهن بين (30-82) سنة. وكذلك تم جمع (101) نموذج دم لنساء مصابات، وتضمنت مجموعتين فرعيتين الأولى مكونة من (43) عينة لنساء مصابات بسرطان الرحم فقط و الثانية مكونة من (58) عينة لنساء مصابات بسرطان الرحم وهشاشة العظام بالتعاون مع مستشفى الأورام والطب النووي التخصصي بالموصل، وقد شخصت حالة المرضى من قبل أطباء مختصين و تراوحت أعمارهن بين (30-82) سنة. ومن ثم تم تقدير تركيز مضادات الأكسدة (الخارصين والنحاس والمنغنيز) في نموذج مصل الدم باستخدام تقنية طيف الامتصاص الذري نظراً لما تمتاز به هذه التقنية من خصوصية وحساسية في تقدير الكميات الضئيلة للعناصر في النماذج البيولوجية بعد تخفيف نماذج مصل الدم 5-10 مرات بالماء المقطر الخالي من الأيونات<sup>(14)</sup>. وتم تحضير المنحني القياسي للخارصين بتركيز (1000µg/ml)، ثم تم تحضير محاليل قياسية بتركيز مختلفة وقيست امتصاصية

النماذج عند طول موجي قدره (213.9nm). وتم تحضير المنحني القياسي للنحاس بتركيز (1000µg/ml) ، ثم تم تحضير محاليل قياسية بتركيز مختلفة وقيست امتصاصية النماذج عند طول موجي قدره (324.8nm). و لتحضير محلول المنغيز القياسي بتركيز (1000µg/ml)، ثم تم تحضير محاليل قياسية بتركيز مختلفة وقيست امتصاصية النماذج عند طول موجي قدره (279.5nm).

تم إجراء التحليل الإحصائي لإيجاد قيمة المعدل mean والانحراف القياسي للمعدل (SD) وتم إجراء كل من اختبار T (T-test) و اختبار دنكن Duncan Test للمقارنة بين المتغيرات وإيجاد الاختلاف بين القيم التي ظهرت من خلال قيمة P (P-Value) التي اعتبرت ( $P \leq 0.05$ ) اختلافاً معنوياً Significant و ( $P > 0.05$ ) اختلافاً غير معنوياً Non Significant<sup>(15)</sup>.

### النتائج والمناقشة

أوضحت النتائج في الجدول (1) وجود ارتفاع في مستوى هرمون الاستروجين عند احتمالية ( $P < 0.001$ ) بالنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم والنساء المصابات بسرطان الرحم والنساء المصابات بهشاشة العظام مقارنة مع النساء السليمات حيث وجد هرمون الاستروجين بالنساء المصابات بسرطان الرحم مرتفع معنوياً مقارنة مع النساء السليمات. وربما يعود السبب كون هرمون الاستروجين يحفز النمو السريع لخلايا بطانة الرحم وان ارتفاع هرمون الاستروجين يؤدي إلى النمو السريع والغير طبيعي لخلايا بطانة الرحم وبذلك قد يؤدي إلى خطر الإصابة بسرطان الرحم<sup>(16,17,18,19)</sup>. كما انه يعمل على توازن الخلايا البانية والأكلة للعظم وأي خلل فيه ربما تؤدي إلى حدوث فتحات صغيرة بالعظم تسبب زيادة الخلايا الأكلة للعظم مقارنة مع الخلايا البانية وكذلك احتمالية تأثير الكالسيوم على هرمون الاستروجين لذلك ارتفاع هرمون الاستروجين يزيد من خطر الإصابة بهشاشة العظام وهذا يتفق مع ما وجدته باحثون آخرون<sup>(20,21)</sup>. وان الارتفاع في مستوى هرمون الاستروجين في النساء المصابات بسرطان الرحم والنساء المصابات بهشاشة العظام يؤكد وجود علاقة بين مستوى هرمون الاستروجين مع النساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم. كما أظهرت النتائج انخفاض في مستوى هرمون البروجستيرون عند احتمالية ( $P = 0.002$ ) بالنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم والنساء المصابات بسرطان الرحم مقارنة مع النساء المصابات بهشاشة العظام وذلك للعلاقة بين البروجسترون و الجهاز المناعي من خلال بناء العظم و تفاعلات الخلايا الجذعية في نخاع العظام وأي خلل في هرمون البروجستيرون سوف يؤدي إلى خطر الإصابة بهشاشة العظام وهذا يتفق مع ما وجدته الباحث Orenzo وجماعته<sup>(22)</sup>. وأخيراً أظهرت النتائج انخفاض في مستوى مضادات الأكسدة المعدنية الخارصين والنحاس والمنغيز بالنساء المصابات بسرطان الرحم و المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم مقارنة مع النساء السليمات

والنساء المصابات بهشاشة العظام عند احتمالية ( $P < 0.0001$ ) و ( $P = 0.011$ ) و ( $P = 0.004$ ) على التوالي وذلك بسبب زيادة الجذور الحرة وقلة مضادات الأكسدة وبذلك سوف تؤدي إلى انخفاض كثافة المعادن في العظام وبالتالي زيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام وهذا يتفق مع ما وجده آخرون (25,24,23). كما أن انخفاضها يؤدي إلى حدوث سرطان الرحم وزيادة الأكسدة، والأكسدة هو اضطراب في حالة التوازن للنظام Proxidant على مضادات الأكسدة في الخلايا السليمة مع ضرر يترتب على ذلك الدهون والبروتينات والكاربوهيدرات و الأحماض النووية مما يؤدي إلى موت الخلايا وهذا يتفق مع ما وجده باحثون آخرون (28,27,26).

جدول (1): المتغيرات الكيموحيوية لمجموعة السيطرة (النساء المصابات بهشاشة العظام) والنساء المصابات بسرطان الرحم والنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم

المتغيرات الكيموحيوية	النساء السليمات Mean $\pm$ S.D	المصابات بالهشاشة Mean $\pm$ S.D	المصابات بسرطان الرحم Mean $\pm$ S.D	المصابات بالهشاشة و سرطان الرحم Mean $\pm$ S.D
الاستروجين pg/ml	18.11 $\pm$ 10.4	23.50 $\pm$ 10.3 ***	24.59 $\pm$ 12.2 ***	30.83 $\pm$ 14.2 ***
البروجستيرون ng/ml	1.25 $\pm$ 0.12	2.41 $\pm$ 0.5	0.75 $\pm$ 0.3 ***	0.92 $\pm$ 0.2 ***
Zn $\mu$ g/ml	1.01 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.17 **	0.053 $\pm$ 0.02 ***	0.14 $\pm$ 0.14 ***
Cu $\mu$ g/ml	1.91 $\pm$ 0.8	2.12 $\pm$ 1.44 **	1.55 $\pm$ 0.28 ***	1.59 $\pm$ 0.43 ***
Mn mg/L	48.35 $\pm$ 4.71	49.22 $\pm$ 4.0	45.39 $\pm$ 4.3 ***	46.09 $\pm$ 4.61 ***

\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية  $P=0.05$  ، \*\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية  $P=0.01$  ،  
\*\*\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية  $P < 0.001$ .

الانخفاض والارتفاع قبل وبعد سن اليأس في مستوى مضادات الأكسدة في النساء المصابات بهشاشة العظام والنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم موضح بالجدول (2).

جدول (2): علاقة العمر مع مضادات الأكسدة لمجموعة السيطرة (النساء المصابات بهشاشة العظام) والنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم.

≥70		69-60		59-50		49-40		39-30		المتغيرات الكيموحيوية
هشاشة عظام	هشاشة عظام وسرطان الرحم	هشاشة عظام	هشاشة عظام وسرطان الرحم	هشاشة عظام	هشاشة عظام وسرطان الرحم	هشاشة عظام	هشاشة عظام وسرطان الرحم	هشاشة عظام	هشاشة عظام وسرطان الرحم	
0.56 <sup>c</sup> ± 0.54	***0.8 <sup>cd</sup> ± 0.05	1.10 <sup>b</sup> ± 0.12	***0.0 <sup>d</sup> ± 0.008	0.87 <sup>cd</sup> ± 0.1	***0.0 <sup>d</sup> ± 0.04	0.77 <sup>d</sup> ± 0.15	***0.0 <sup>d</sup> ± 0.015	0.84 <sup>cd</sup> ± 0.15	***0.0 <sup>d</sup> ± 0.03	الكارصين µg/ml
1.82 <sup>b</sup> ± 0.42	2.09 <sup>c</sup> ± 0.53	5.14 <sup>a</sup> ± 0.5	**1.64 <sup>b</sup> ± 0.35	1.83 <sup>cd</sup> ± 0.01	*1.51 <sup>b</sup> ± 0.17	1.81 <sup>cd</sup> ± 0.36	1.47 <sup>b</sup> ± 0.51	1.22 <sup>de</sup> ± 1.6	**1.64 <sup>b</sup> ± 0.62	النحاس µg/ml
39.0 <sup>a</sup> ± 1.5	**40.0 <sup>bc</sup> ± 4.34	43.0 <sup>a</sup> ± 1.5	42.08 <sup>bc</sup> ± 2.84	39.0 <sup>ab</sup> ± 4.22	*43.1 <sup>ab</sup> ± 5.86	49.0 <sup>ab</sup> ± 1.58	*44.1 <sup>c</sup> ± 1.9	47.0 <sup>abc</sup> ± 0.5	*43.2 <sup>c</sup> ± 0.45	المنغنيز mg/L

\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية P=0.05 ، \*\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية P=0.01 ، \*\*\* فرق معنوي عند مستوى احتمالية P<0.001

وقد أوضحت النتائج أعلاه ظهور فرق معنوي في مضادات الأكسدة بالنساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم والمصابات بهشاشة قبل وبعد سن اليأس مقارنة مع النساء السليمات حيث ظهر الفرق المعنوي أكثر وضوحاً بعد سن اليأس، فالانخفاض قبل وبعد سن اليأس ربما يعود إلى زيادة الجذور الحرة وزيادة الأكسدة بالجسم وبالتالي قلة مضادات الأكسدة نتيجة التغيرات الهرمونية. أما الارتفاع بعد سن السبعين ربما يعود إلى تحرر المعادن من العظم وتحفيز الأنزيمات المعدنية Metallo enzymes تتضمن أنزيمات بناء البروتين واستنساخ ال DNA وبالتالي تعمل على زيادة مستواها في الدم وهذه تتفق مع ما وجده آخرون (30,29,11).

وأخيراً يتضح من هذه الدراسة أن الانخفاض في مستوى مضادات الأكسدة المعدنية الضرورية لبناء عظام سليمة وهي كل من الكارصين والنحاس والمنغنيز في النساء المصابات بسرطان الرحم والنساء المصابات بهشاشة العظام يؤكد وجود علاقة بين مضادات الأكسدة مع النساء المصابات بهشاشة العظام وسرطان الرحم، مما يعطي دلالة على أن هشاشة العظام يعتبر عامل خطر للإصابة بسرطان الرحم.

### المصادر

- 1) Yang, S., Thiel, K. W. and Leslie, K. K., Trends in Endocrinology & Metabolism Progesterone 22(4): 145-152, (2011).
- 2) Haughian, J. M., Reno, E. M., Thorne, A. M., and Bradford, A. P., Int J Cancer.125(11): 2556-2564, (2009).
- 3) Colombo, N., Preti, E., Landoni, F., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C. and Sessa, C., Ann Oncol. 22(6): 35-39, (2011).
- 4) Haughian, J. M., Jackson, T. A., Koterwas, D. M. and Bradford, A. P., Endocrine-Related Cancer. 13: 1251-1267, (2006).
- 5) 5-Demirci, S., Ozsaran, Z., Celik, H. A., Aras, A. B. and Aydin, H. H., Tumori. 97: 290-295, (2011).
- 6) Badjatia, N., Satyam, A., Singh, P., Seth, A. and Sharma, A., Urol Oncol. 28: 360-367, (2010).
- 7) Gokul, S., Patil, V. S., Jailkhani, R., Hallikeri, K. and Kattappagari, K.K., Oral Dis. 16: 29-33, (2010).
- 8) Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Ando, F., Shimokata, H., and Yano, M., International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 22: 143-152, (2010).
- 9) Sendur, O. S., Turan, Y., Tastaban, E. and Serter, M., Joint bone spine. 76(5): 514 – 518, (2009).
- 10) Chuin, A., Labonté, M., Tessier, D., Khalil, A., Bobeuf, F., Doyon, C. Y., Rieth, N. and Dionne, I. J., International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 20(7): 1253-1258, (2009).
- 11) Sahni, S., Hannan, M. T., Gagnon, D., Blumberg, J., Cupples, L.A., Kiel, D.P., and Tucker, K.L., International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. 20(11): 1853-1861, (2009).
- 12) Richmond, S. J., Brown, S. R., Champion, P. D., Porter, A. J., Moffett, J. A., Jackson, D. A., Featherstone, V. A. and Taylor, A. J., Complement Ther Med. 17(5-6): 249-256, (2009).
- 13) Kazi, T. G., Afridi, H. I., Kazi, N., Jamali, M. K., Biol Trace Elem Res. 122(1): 1-18, (2008).
- 14) Antanasopoulos N., Flame methods manual for atomic absorption, published by GBC scientific equipment PTY Ltd, 2010.
- 15) عنتر, سالم حمادي, التحليل الإحصائي في البحث العلمي وبرنامج SAS ، دار ابن الأثير للطباعة والنشر، موصل/العراق. (2010).
- 16) Kim, H. J., Kim, T. J. and Lee, Y. Y., J Gynecol Oncol. 24(2): 120-127, (2013).

- 17) Llaurado, M., Ruiz, A., Majem, B., Ertekin, T., Colas, E., Pedrola, N. and Reventos, J., *Molecular and cellular endocrinology*. 358(2): 244-255, (2012).
- 18) Lee, W. L., Lee, F. K., Su, W. H., Tsui, K. H., Kuo, C. D., Hsieh, S. L. and Wang, P. H., *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 51(4): 495-505, (2012).
- 19) McTiernan, A., Irwin, M. and Vongruenigen, V., *Journal of clinical oncology*. 28(26): 4074-4080, (2010).
- 20) Wehrli, F. W., *J Bone Miner Res*. 23(5): 730-740, (2008).
- 21) Raisz, L. G., *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects*. *J Clin Invest*. 115: 3318-3325, (2005).
- 22) Orenzo, J., Horowitz, M. and Choi, Y., *Endocrine Reviews*. 29(4): 403-440, (2008).
- 23) Mackinnon, E. S., Rao, A. V. and Rao, L. G., *The Journal of Nutrition, Health & Aging*. 15(2): 133-138, (2011).
- 24) Baek, K. H., Oh, K. W., Lee, W. Y., Lee, S. S., Kim, M. K. and Kwon, H. S., *Calcified Tissue International*. 87(3): 226-235, (2010).
- 25) Zhang, J., Munger, R.G., West, N. A., Cutler, D. R., *Am. J. Epidemiol*. 163 (1): 9-17, (2006).
- 26) Medeiros Pinheiro, M., Ciconelli, R. M., Chaves, G. V., Aquino, L., Juzwiak, C. R., Genaro, P. D. S. and Ferraz, M. B., *Nutrition Journal*. 10(39): 1-8, (2011).
- 27) Berger, M.M., *Clin Nutr*. 24: 172-83, (2005).
- 28) Clark, S. F., *Nutr Clin Pract*. 17: 5-17, (2002).
- 29) Oveisi, M. R., Sadeghi, N., Jannat, B., Hajimahmoodi, M., Hadjibabaie, M. and Behfar, A., *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 14(2): 158-166, (2011).
- 30) Chavan, S. N., More, U., Mulgund, S., Saxena, V. and Sontakke, A. N., *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22 (2): 101-105, (2007).