مجلة أبحاث كلية التربية الأساسية ، المجلد ١٧، العدد (١)، لسنة ٢٠٢١

College of Basic Education Researchers Journal
ISSN: 7452-1992 *Vol. (17), No.(1), (2021)*

دراسة بعض المتغيرات الكيموحيوية في مصل دم مرضى سرطان البروستات

وسن نافع صالح
وزارة الصحة / دائرة صحة نينوى

أ.م.د. ليلى عبد الله مصطفى
جامعة الموصل / كلية العلوم / قسم الكيمياء

(قدم للنشر في ٢٠٢٠/١٢/١ ، قبل للنشر في ٢٠٢١/١/٤)

ملخص البحث:

تهدف الدراسة الى قياس فعالية انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مصل دم مرضى سرطان البروستات باعتباره مؤشرا لتشخيص هذه الحالة المرضية وقياس تركيز المستضد البروستاتي النوعي وقياس الاجهاد التأكسدي من خلال قياس بيروكسيدة الدهن المالونداليديهايد والكلوتاثايون. إذ بينت النتائج وجود زيادة معنوية في فعالية انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات وانخفاض معنوي في مستوى الانتجين الخاص بالبروستات، كما اظهرت نتائج التحليل الاحصائي انخفاضاً معنوياً في مستوى الكلوتاثايون بينما اظهر المالوندايهالديهايد ارتفاعاً معنوياً في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات مقارنة بالاصحاء.

الكلمات الدالة: سرطان البروستات، المستضد النوعي البروستاتي، الفوسفاتيز الحامضي الفوسفاتي.

Study of some Biochemical Variables in Serum of Patients with Prostate Cancer

Wasan N. Salih **Asst. Ph. Layla A. Mustafa, PH.D**
University of Mosul / College of Science/ Dept. of Chemistry

Abstract:

The study aims to measure the effectiveness of the prostatic acid phosphatase in the blood serum of patients with prostate cancer as a predictor for diagnosing this pathology, measuring the concentration of the prostatic specific antigen and measuring oxidative stress by measuring the lipid peroxidation of malondialdehyde and clutathione. Results indicated that there was a statistically significant increase in the effectiveness of the prostatic acid phosphatese in the blood serum of the persons infected with prostate cancer compared to the healthy persons.

المقدمة

سرطان البروستات

اكثر الانواع شيوعاً بعد سن الخمسين يصيب الذكور ويؤثر على غدة البروستات التي تحمي وظيفة الحيوانات المنوية بإنتاجها السائل المنوي [١].

ان سرطان البروستات بشكل عام مرض بطيء النمو ومعظم الرجال المصابين بسرطان البروستات يكون من الدرجة الأولى او الثانية ويعيشون لسنوات عديدة من دون اعراض او انتشار للمرض حيث يشكل خطراً على الحياة ويكون قاتلاً وينتشر بسرعة وان علاجه في مراحله المبكرة هو الاساس في العلاج [٢].

تعاني الانسجة من اعادة تشكيل نتيجة الاصابة مما يعزز التغيرات الهيكلية التي ترتبط بشكل عام مع الامراض الخبيثة والحميدة حيث يظهر نسيج البروستات الذي تم جمعهُ من الخزعة الى وجود سرطان [٣].

تنشأ الاورام في تجويف الغدة بحوالي ٧٠% حيث ينتشر الورم بفعل المسارات العصبية عن طريق المسارات اللمفاوية وعبر الدم الى العظم حيث يؤثر انقسام الخلايا غير الطبيعي على النسيج البورستاتي وينتشر الى الغدد اللمفاوية ثم الى الحرقفة والعجز وهو اكثر انواع الاورام الخبيثة شيوعاً لدى الرجال في المملكة المتحدة يبلغ معدل انتشاره ١٠٥ لكل ١٠٠٠٠٠ وفي شمال اوروبا والولايات المتحدة وخاصة في السكان السود وتكون نادرة في الصين واليابان.

المرض نادراً ما يحدث قبل سن الخمسين حيث أن ذروة الاصابة تحدث في سن ٧٠ سنة ليس كل المظاهر السريرية تكون واضحة عند المرضى وحتى عند التعرف عليها فإنها لا تعبر عن نفس حركية المرض [٤].

المستضد النوعي البروستاتي Prostatic Specific Antigen

المستضد النوعي البروستاتي (PSA) هو بروتين سكري ينتمي الى عائلة الكاليكرين Kallikrein family ذو وزن جزيئي ٣٣٠٠٠ دالتون، التركيب الكيميائي له يحتوي على (٢٧٣) حامض اميني، يتم تصنيعهُ وافرازهُ في الخلايا الطلائية لغدة البروستات، يتراوح تركيزه في مصل الدم (0.1-4.0 ng/mL) يعمل PSA على زيادة حركة الحيوانات المنوية ويرتفع مستواه عند الإصابة بسرطان البروستات، يعد اختبار PSA مفيداً في مراقبة فعالية العلاج المستخدم لسرطان البروستات والتحكم به من خلال اكتشاف استمرار المرض بعد العلاج او مستواه المرتفع اثناء العلاج
[٥].

حيث يعتبر اختباراً مهماً للكشف عن سرطان البروستات [٦] يقيس اختبار المستضد النوعي البروستاتي مستوى المستضد النوعي البروستاتي في الدم ولا يختبر السرطان على وجه التحديد لأن مستواه في الدم يعتمد على العمر ولهذا لا يعتبر كمؤشر لسرطان البروستات [٧] ، وإن ثلثي حالات ارتفاع المستضد النوعي البروستاتي ناتجة من حالات غير سرطانية مثل التهاب البروستات وتضخم البروستات الحميد حيث يستخدم كاختبار روتيني للتحقق من وجود اي تغيرات في البروستات قبل اجراء الخزعة [٨].

يفيد اختبار قياس المستضد النوعي البروستاتي في متابعة مسار المرض المتقدم ويفقد حساسيتهُ او تحديدهُ للتشخيص في المراحل المبكرة للسرطان البروستاتي [٩] .

تم دراسة انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي كدليل لتشخيص سرطان البروستات في مصل الدم قبل اكتشاف مستضد البروستات النوعي، بالإضافة الى ان مستويات انزيم الفوسفاتيز الحامضي في مصل الدم تفيد في حالة تكرار حدوث الورم البروستاتي حتى بعد استئصال البروستات جذرياً.

مستوى انزيم الفوسفاتيز الحامضي في غدة البروستات ضئيل جداً قبل سن المراهقة وفي الاشخاص البالغين حوالي (٥-١٠ mg/gm) ضمن انسجة البروستات وتركيزه في مصل الدم يتراوح ما بين (١-٣ mg/ml) حيث ان المستوى المرتفع لأنزيم الفوسفاتيز يساعد في تحديد الحالة المرضية وتقييم مرحلة سرطان البروستات في الشخص

المصاب، والدراسات الحديثة بينت ان انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي (PAP) عامل تشخيصي مهم للمرضى الذين يعانون من سرطان البروستات المتوسط والعالي الخطورة حيث انه ذا قيمة خاصة في التنبؤ البعيد للمرضى المعرضين لخطر كبير للإصابة بالسرطان، حالياً يعتبر قياس PAP كهدف للعلاج المناعي [١٠]).

١-١٠-١ الكلوتاثايون

ببتيد وزنه الجزيئي صغير ثلاثي يتألف من (الكلوتاميت، السستين، الكلاسين)، ويرمز له GSSG عندما يكون بالحالة المؤكسدة وGSH بالحالة المختزلة حيث مجموعة SH- تعمل على حماية المكونات الخلوية من الأكسدة الشديدة من خلال ازالة الجذور الحرة بكونه مانحاً للالكترونات [١١].

١-١٠-٢ المالونداياليديهايد

أن التعرف على درجة تضرر الانسجة من خلال قياس المالونداياليديهايد حيث يعطي تصوراً عن مستوى حصول عملية الأكسدة للاحماض النسجية غير المشبعة نتيجة زيادة الكرب التأكسدي وبالتالي زيادة انتاج الجذور الحرة حيث أن المالونداياليديهايد ناتج نهائي لبيروكسيدة الدهن [١٢][١٣].

المواد وطرائق العمل

تم جمع خلال هذه الدراسة ١٠٠ عينة دم من الذكور نصفها كمجموعة سيطرة أصحاء والنصف الاخر مصابين بمرض سرطان البروستات تتراوح اعمارهم (٥٠ سنة فما فوق) خلال شهر تشرين الاول ولغاية شهر اذار من عام ٢٠١٩.

تقدير فعالية الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مصل الدم

استخدمت طريقة لونية في تقدير فعالية الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مصل الدم باستخدام محاليل جاهزة من شركة Biolabo الفرنسية. المعتمدة على طريقة [14 Fishman and Lerner] والمعدلة من قبل Richterich الباحث [١٥].

قياس تركيز المستضد الخاص بالبروستات في مصل الدم

قُدِر تركيز المستضد الخاص بالبروستات Prostatic specific antigen (PSA) باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة Biomerieux الفرنسية وبجهاز الـ mini VIDAS حيث ان المستوى الطبيعي (٤ng/L)

تقدير تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم

تم تقدير الكلوتاتيون في مصل الدم باستخدام الطريقة المحورة والمتبعة من قبل الباحثين Sedlak and Lindsay [16].

تقدير المالونداياليديهايد في مصل الدم

تم تقدير مستوى بيروكسيدة الدهن في المصل من خلال قياس كمية المالونداياليديهايد وهو يمثل احد النواتج الرئيسية لبيروكسيدة الدهن، تعتمد الطريقة على التفاعل في وسط حامضي بين المالونداياليديهايد حامض ثايوباربتيوريك Thiobarbituric acid (TBA) ويكون ناتجاً ملوناً يتم قياس شدة الامتصاص له عند ٥٣٢ nm [17][18].

التحليل الاحصائي

تم تحليل النتائج باستخدام الطرق الاحصائية الاتية:

١-ايجاد المعدل ± الخطأ القياسي (Standard error SE).

٢-اختبار T-Test (T) للمقارنة بين متغيرين وايجاد الاختلاف بين القيم التي ظهرت من خلال قيمة P-Value (P) التي عدت اختلافا معنويا significant عند ($P\leq0.05$) وباستخدام النظام الاحصائي SPSS [19].

النتائج والمناقشة

عند حدوث اختلال او تغير في اي نسيج من انسجة الجسم ومن ضمنها نسيج غدة البروستات يعطي تغير في تراكيز المتغيرات الكيموحيوية المسؤول عنها ذلك النسيج، وبصورة مقاربة للاختلال او التغير الذي حصل للمتغيرات الموجودة في مصل الدم تساعد في الحصول على معلومات لمدى التغير [٢٠].

فعالية انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي PAP المقاس في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات والاصحاء:

تبين وجود زيادة معنوية في فعالية انزيم PAP في مصل دم المرضى (٢.٢٥±٣١.٤١) وحدة دولية / لتر مقارنة بالاصحاء (٠.٢٤±٥.٥٥) وحدة دولية/ لتر وعند مستوى احتمالية P≤0.05 كما مبين في الجدول (١) وهذا يتفق لما جاء به الباحث Manafa [21] ، ولما جاء به Sarwar [22].

الجدول (١) فعالية انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مصل المرضى المصابين بسرطان البروستات مقارنة بالاصحاء عند مستوى احتمالية P≤0.05.

انزيم PAP IU/L	العدد	المعدل ∓ الخطأ القياسي	النسبة المئوية للارتفاع
المرضى	٥٠	٣١.٤١ ±٢.٢٥	% ٤٦٥.٩
الاصحاء	٥٠	٥.٥٥ ± ٠.٢٤	

مستوى المستضد البروستاتي النوعي PSA المقاس في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات والاصحاء:

تبين وجود انخفاض معنوي في مستوى PSA في مصل دم المرضى (٠.١٥ □ ١.٤٤) نانوغرام/ مليلتر مقارنة بالاصحاء (٠.١٢ □ ٢.٢٩) نانوغرام/ مليلتر وعند مستوى احتمالية P≤0.05 كما مبين في الجدول (٢) وهذا يتفق لما جاء به الباحثان Gutman و Sproul [23].

الجدول (٢) فعالية المستضد البروستاتي النوعي في مصل المرضى المصابين بسرطان البروستات مقارنة بالاصحاء عند مستوى احتمالية P≤0.05.

PSA ng/ml	العدد	المعدل ∓ الخطأ القياسي	النسبة المئوية للانخفاض
المرضى	٥٠	١.٤٤ □ ٠.١٥	% ٣٧.١
الاصحاء	٥٠	٢.٢٩ □ ٠.١٢	

مستوى الكلوتاثايون المقاس في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات والاصحاء:

تبين وجود انخفاض معنوي في مستوى اللكلوتاثايون في مصل دم المرضى (٠.٤١ ± ٠.٩٧) ملي مولر/ لتر مقارنة بالاصحاء (٠.١٨ ± ٤.٢٢) ملي مولر/ لتر وعند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.05$ كما مبين في الجدول (٣) وهذه النتيجة تتفق لما جاء به الباحث Bhuvarahamurth [24] والباحث Saroja [25].

الجدول (٣) مستوى الكلوتاثايون في مصل المرضى المصابين بسرطان البروستات مقارنة بالاصحاء عند مستوى احتمالية $P \leq 0.05$.

GSH mmol/L	العدد	المعدل ∓ الخطأ القياسي	النسبة المئوية للانخفاض
المرضى	٥٠	٠.٩٧ ± ٠.٤١	% ٧٧.٠١
الاصحاء	٥٠	٤.٢٢ ± ٠.١٨	

مستوى المالونداياليديهايد المقاس في مصل دم المرضى المصابين بسرطان البروستات والاصحاء:

تبين وجود زيادة معنوية في مستوى المالونداياليديهايد في مصل دم المرضى (٠.٦٤ ± ٣٥.٦) ملي مولر/ لتر مقارنة بالاصحاء (٠.١٣ ± ٢.٠٨) ملي مولر/ لتر عند مستوى احتمالية $P \leq 0.05$ كما مبين في الجدول (٤)، وهذا يتفق مع ما جاء به الباحث Polat [26]، وكذلك الباحث Merendino [27].

الجدول (٤) مستوى المالونداياليديهايد في مصل المرضى المصابين بسرطان البروستات مقارنة بالاصحاء عند مستوى احتمالية $P \leq 0.05$.

MDA mmol/L	العدد	المعدل ∓ الخطأ القياسي	النسبة المئوية للارتفاع
المرضى	٥٠	٣٥.٦ ± ٠.٦٤	% ١٦١١.٥
الاصحاء	٥٠	٢.٠٨ ± ٠.١٣	

الاستنتاجات

من خلال الدراسة الحالية تم التوصل للاستنتاجات الآتية:

١. وجد ارتفاع معنوي في فعالية انزيم الفوسفاتيز الحامضي البروستاتي في مرضى سرطان البروستات اذ يعد انزيم PAP مؤشر للإصابة بالمرض.

٢. يعد قياس PAP مؤشرا واضحا للإصابة يعتمد عليه في تشخيص الحالة المرضية أكثر من PSA.

المصادر

[1] Miyahira, A. K., Sharp, A., Eillis, L., Jones, J., Kaochar, S., Larman, H. B., and Soule H. R. (2020). " Prostate cancer research: the next generation; report from the 2019 Coffey- Holden Prostate Cancer Academy Meeting". Prostate, 80 (2), 113- 132.

[2] Yeon, A., Wang, Y., Su, S., Lo, E. M., and Kim, H. L. (2020). Syngeneic murine modle for prostate cancer using RM1 cells transfected with gp 100. Prostate. 80(5), 424-431.

[3] Scott, L. J. (2017). " Abiraterone acetate: Areview in metastatic castration- resistant prostate cancer. 77, 1565, 1576. [Cross Ref] [pub Med].

[4] Wise, H. M., Hemida, M. A., and Leslie, N. R. (2017). "Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis". Clin. Sci, 131, 197- 210.

[5] Salman, W. A. (2016). The physiological Influerce of prostate size and prostate specific Antigen (PSA) on the Concen trations of some Hormones and Biochemical com pound for male in salah Alden Governorate. Journal of university of Anbar for pure science, 10 (3), 1-7.

[6] Kato, M., Hirakawa, A., Kobayashi, Y., Yamamoto, A., Ishida, R., Kamihira, O., and Tsuzuki, T. (2020). " Response of intraductal carcinoma of the prostate to androgen deprivation therapy predicts prostate cancer prognosis in radical prostatectomy patients". Prostate, 80 (3), 284- 290.

[7] Leu, W., J., Wang, C. T., Hsu, J. L., Chen, I. S., Chang, H. S., and Guh, J. H. (2020). "Ascleposide, a natural cardenolide, induces anticancer signaling in human

castration- resistant prostatic cancer through Na(+) / K(+) – ATPase internalization and tubulin acetylation". Prostate, 80 (4), 305- 318.

[8] Li, X., Huang, H., Zhang, J., Jiang, F., Guo, Y., Shi Y., and Ao, L. (2020). " A qualitative transcriptional signature for predicting the biochemical recurrence risk of prostate cancer patients after radical prostatectomy". Prostate. 80(5), 376-387

[9] Liwin, M. S., and Tan, H. J. (2017). The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. In JAMA- Journal of the American Medical Association. 317(24), 2532-2542

[10] James, N. D., De Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., Ritchie, A. W. S., Amos, C. L., Gilson, C., Jones, R. J., Mathosen, D., Millman, R., Attard, G., Chowdhury, S., Cross, W. R., Gillessen, S., Parker, C. C., Russell, J. M., Berthold, D. R., and Sydes, M. R. (2017). "Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy". *New England Journal of Medicine*. 377(4), 338-351

[11] Stephanie, H. (2017). "Glutathione: the cellular function- Maintaining Tripeptede" Oxidative Medicine and Cellular Longevity.

[12] Kucukdurmaz, F., Efe, E., Ce like., Dagli, H., Kilinc, M., and Resim, S. (2017). "Evaluation of serum prolidase activity and oxidative stress markers in men with BPH and prostate cancer " BMC urology 17: 116.

[13] Manju, V., Kalaivani, S. J., Nalini, N. (2002). "Circulating lipid peroxidation and antioxidant status in cervical cancer patients. A case control study". Clin Biochem: 35: 621- 625.

[14] Fishman, W. H., and Lerner, F. (1952). J. Biol. Chem. 200: 89.

[15] Richterich, R., Colombo, J. P., and Weber, H. (1962). " Schweizerich medizinischce Wochen scrift, 92, P. 1496- 1500.

[16] Sedlak, J. and Lindsay, R., H. (1968)". Analytical biochemistry". P. 192. Cited by Al- Zamyle (2001).

[17] Wysocka, R. W., Wysocki. H, Buks H, Zozulinskay D, Wykretowicz A., and Kazmierezak, M. (1995). Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients " Diabikes. and clin. Prac., 27: 193- 197.

[18] Beuge, J. A., and Aust., J. D. (1978). Estimation of serum malondial dehyde level " Methods in Enzymology, A cademic press, London, 51: 302.

[20] Alford, A.V., Brito, J. M., Yadav, S. S., Tewari, A. K., and Renzulli, J. (2017). " the Vse of Biomarkers in prostate cancer Screening and Treatment. "[Rev Urol. 19(4): 221- 234.

[21] Manafa, P. O., Chukwuma, G. O., Eze, V. O., Onyenekwe, C. C., Chukwuanukwu, R. C., Ogenyi, S. I., Oluboyo, A. O., Ochiabuto, O. M. T. B., Akulue, J. C., and Odiegwu C. N. C. (2014). The comparative study of prostatic specific antigen levels and acid phosphatase activity in patients with prostate hypertrophy. Arch. Bas. App. Med. (2): 59-61.

[22] Sarwar, S., Adil, M. A. M., Nyamaht, P., and Ishaq, M. (2017). " Biomarkers of prostatic cancer: An Attempt to categorize patients in to prostatic carcinoma, Benign prostatic Hyperplasia, or prostatitis Based oon Serum prostate specific

Antigen, prostatic Acid phosphatase, Calcium, and phosphorus". Hindawi-prostate cancer, Article ID 5687212, 7 pages.

[23] Gutman, E. B., and Sproul, E. F. (2008). Of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland". Am. J. Cancer. 38: 485-495.

[24] Bhuvarahamurthy, V., Balasubramainan, N.., and Govindasamy, S. (1996). "Effect of radiotherapy and chemo radiotherapy on circulating ontioxidant system of human uterine cervical car carcinoma". Mol cell Biochem; 158: 17- 23.

[25] Saroja, M., Balasenthil, S., and Nagini, S. (1999). "Tissue lipid peroxidation and glutathione dependent enzyme status in patients with oral squamous cell carcinoma". Cell Biochem funct; 17: 213- 216.

[26] Polat, M.F., Taysi, S., Gul, M., Yilmax, I., Bakan, E. and Erdogan, F., (2002). Oxidant-antioxidant status in blood of patiens with malignant breast tumor and benign breast disease. Cel. Biochem. Funct., 20: 327-331.

[27] Merendino, R. A., Salvo, F., Saija, A., Pasquale, G. D., Tomaino, A., Minciullo, P. L., Fraccica, G., and Gangemi, S. (2003). " Malondialdehgde in benign prostate hypertrophy: auseful marker?" Mediators of Inflammation, 12(2), 127- 128.