الارتقاء بالبحوث العلمية طريقنا لخدمة المجتمع

مستوى مستضد البروستات النوعي في مصل النساء المصابات بسرطان الثدي في مرحلتي قبل وبعد سن اليأس وعلاقته ببعض متغيرات الاجهاد التأكسدي في مدينة كركوك

أسماء جمال محمد ، صالح محمد رحيم العبيدي

قسم علوم الحياة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

معلومات البحث

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الكلوتاثايون، مستضد البروستات النوعي ، ثنائي مالون الديهايد، العلاج الجراحي والكيميائي.

الاسم: أسماء جمال محمد

البريد الاليكتروني: asmaa.jamal.m@gmail.com

رقم الهاتف:

الملخص

هدفت الدراسة الحالية إلى تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي PSA وبعض متغيرات الإجهاد التأكسدي لدى النساء المصابات بسرطان الثدي حديثا والمصابات اللواتي تم علاجهن جراحيا وكيميائيا في مرحلتي قبل وبعد سن اليأس والتعرف على دور العلاج الجراحي والكيميائي في تحسين هذه المتغيرات. أجريت هذه الدراسة في مركز الأورام في مدينة كركوك وتضمنت60 عينة من النساء المصابات بسرطان الثدي والمراجعات لهذا المركز، تراوحت اعمارهن بين 20– 80 سنة وقسمت الى ثلاث مجاميع لكل منها 20 أمرأة من المصابات بسرطان الثدي. المجموعة الاولى وتضم المصابات بسرطان الثدي حديثاً والثانية تضم المصابات بسرطان الثدي والمعالجات جراحياً والثالثة تضم مجموعة المعالجات كيميائياً وضمت الدراسة ايضا 20 عينة من النساء السليمات وعدن كمجموعة سيطرة. كما وزعت كل مجموعة إلى مجموعتين حسب العمر لتحديد مرحلتي قبل وبعد سن اليأس. أظهرت النتائج أرتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز PSA لدى النساء المصابات بسرطان الثدي حديثا مقارنة بمجموعة السيطرة في مرحلتي قبل وبعد سن اليأس، فضلا عن ذلك لوحظ انخفاض تركيزه في مجموعتي المعالجات جراحياً وكيميائياً مقارنة بمجموعة المصابات بسرطان الثدي وأنخفاض تركيزه معنويا ($P\leq0.05$) لدى النساء في مرحلة بعد سن اليأس مقارنةً بمرحلة قبل سن اليأس. كذلك أظهرت النتائج أرتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز Malondialdehyde (MDA) لدى النساء المصابات والمعالجات جراحياً و كيميائياً مقارنة بمجموعة السيطرة وأرتفاع معنوي ($P\leq0.05$) لدى النساء في مرحلة بعد سن اليأس مقارنة مع مرحلة قبل سن اليأس. وأشارت النتائج ايضا إلى انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز (GSH) Glutathione لدى النساء المصابات والمعالجات جراحياً وكيميائياً مقارنة بمجموعة السيطرة وأيضاً انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) لدى النساء في مرحلة قبل سن اليأس مقارنة مع مرحلة بعد سن اليأس. تشير نتائج الدراسة الحالية بأن ارتباط مستوى مستضد البروستات النوعي PSA بالإصابة بسرطان الثدي وعلاجه قد يعد مؤشر للكشف عن الإصابة بسرطان الثدي وأن للعلاج الجراحي والكيمياوي دور مهم في تحسين المتغيرات المدروسة.

المقدمة

يُعد سرطان الثدي أكثر أنواع السرطان شيوعًا بين النساء في العالم، حيث يبلغ معدل الإصابة به أكثر من ضعف معدل الإصابة بسرطان القولون والمستقيم وسرطان عنق الرحم وحوالي ثلاثة أضعاف سرطان الرئة [1]. في العراق فأن سرطان الثدي في النساء هو الاكثر انتشارا ويشكل 16% من بين الانواع الاخرى من السرطان [2].

مستضد البروستات النوعي (PSA) 33 كيلو دالتون هو بروتين سكري يحتوي على 237 حامض اميني و 4 سلاسل جانبية كاربوهيدراتية وعدة اواصر ثنائية الكبريت وهو يتشابه مع Protease من عائلة kallikrein وبذلك يدعى kallikrein-3 الغدي البشري، ويرمز له ب (hk-3). مستضد البروستات النوعي هو Serine

protease يشطر بروتينات الحويصلة المنوية Seminogelin I and II مما يسبب تمييع liquefaction خثرة السائل المنوي [3-4]. يفرز مستضد البروستات النوعي PSA من غدة البروستات في الذكور ويعد افضل مؤشر متاح حاليا لفحص وتشخيص وأدارة سرطان البروستات في الذكور [5-6]. لقد بات واضحا بأن PSA ليس محددا بالبروستات، فهو موجود في العديد من انسجة الاناث المنظمة هرمونيا ولاسيما الثدي والمبايض وبطانة الرحم ويبلغ تركيزه في الاناث (0.004mg/L) اقل ب 1000 مما في الذكور[7]. ويبدو بأن انتاجه ينظم up-regulated بواسطة الهرمونات الستيرويدية [8].

يُعرف الإجهاد التأكسدي بالحالة الفسيولوجية التي يتم فيها توليد مستويات عالية من أنواع الأكسجين الفعالة (ROS) والجذور الحرة بسبب ايض مضادات الأكسدة . حيثُ ينتج التمثيل الغذائي الخلوي العادي أصناف الأكسجين الفعالة ROS والجذور الحرة Free Radicals ويلعب دورا اساسيا في مسارات إشارات الخلايا Cell signaling pathways [9]. تولد الميتوكوندريا ROS عند بناء الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP)، حيث تتفاعل الإلكترونات مع الأكسجين (O2) وتشكل فيما بعد السوبر أوكسايد السالب (SOD). هناك العديد من الدراسات التي تؤكد أن الإجهاد التأكسدي قد يكون له علاقة جوهرية بالأمراض الفسيولوجية المرضية البشرية. فمن المعروف أن الإجهاد التأكسدي يُلحق الضرر بجزيء الحمض النووي (DNA)، ويغير مسارات الإشارات الخلوية ، له دور في العديد من الامراض السرطانية بما في ذلك سرطان الثدي والرئة والكبد والقولون والبروستات والمبيض والدماغ [10-11-12]. كما أن الإجهاد التأكسدي يشارك ايضاً في التغيرات التركيبية لمستقبلات هرمونات الاستروجين والبروجستيرون مؤديا الى احداث العديد من التغيرات في التطور السريري للمريض بسرطان الثدي المستجيب للهرمونات. فضلا عن ذلك فأن دخول المرأة المصابة بسرطان الثدي في سن اليأس و تلقيها العلاج الكيمياوي قد ينجم عنه ايضا انخفاض النشاط الهرموني للمبيض [13-14]. تتضمن الدراسة الحالية تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي ودوره المحتمل كمؤشر للإصابة بسرطان الثدي وتقييم متغيرات الاجهاد التأكسدي عند النساء المصابات بسرطان الثدي في مرحلتي قبل وبعد سن اليأس وأهمية العلاج الجراحي والكيميائي في تحسين هذه المتغيرات.

المواد وطرائق العمل

مجاميع الدراسة:

أُجريت هذه الدراسة في مركز الأورام في مدينة كركوك للفترة (من 2 كانون الأول 2017 إلى 26 شباط 2018) وشملت الدراسة 60 امرأة من النساء المصابات بسرطان الثدي فضلا عن 20 امرأة من النساء السليمات وتراوحت أعمارهن بين (20–80)سنة، وتم التأكد من النساء المصابات بالاعتماد على التشخيص السريري والمختبري من قبل الكادر الصحي وكذلك تم التأكد من عدم اصابتهن بأي ورم خبيث اخر وعدم معالجتهن بالعلاج الكيميائي او العلاج الاشعاعي قبل العلاج الجراحي وقد وزعت مجاميع الدراسة كالتالي :-

1_ مجموعة السيطرة وتشمل 20 عينة من النساء السليمات.

2_ مجموعة المصابات بسرطان الثدي حديثاً وتشمل 20 عينة من النساء المصابات واللواتي تم اكتشاف المرض لديهن حديثاً.

3_ مجموعة المصابات بسرطان الثدي والمعالجات جراحياً وتشمل 20 عينة من المصابات بسرطان الثدي ولم يخضعن للعلاج الكيميائي.

4_ مجموعة المصابات بسرطان الثدي والمعالجات كيميائياً وتشمل 20 عينة من المصابات بسرطان الثدي وخضعن للعلاج الكيميائي.

وتم توزيع كل مجموعة إلى مجموعتين حسب العمر وشملت مجموعة قبل سن اليأس (25–49 سنة) و مجموعة بعد سن اليأس (50–80 سنة).

جمع عينات الدم Collection of Blood Samples :

جمعت خلال هذه الدراسة (80) عينة دم من النساء المصابات بسرطان الثدي والسليمات وتم ذلك بسحب (5ml) من الدم الوريدي في أنابيب الهلام (Gel tubes) بوساطة المحاقن البلاستيكية النبيذة. وترك النموذج في درجة حرارة الغرفة (25°C) ولمدة (20min) لغرض التخثر، وبعدها تم فصله للحصول على مصل الدم بأستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة (3000 xg) و لمدة (15 min)، وحفظ المصل بدرجة (20 °C -) لحين أجراء الأختبارات الكيميائية السريرية والمتمثلة بـ :-

* تقدير تركيز Prostatic Specific Antigen (PSA) في مصل الدم وذلك بأستخدام تقنية القياس الانزيمي المناعي التي تم تنفيذها بأستخدام TOSOH AIA System (TOSOH, Japan) [15] Analyzer.

* تقدير مستوى Malondialdehyde (MDA) في مصل الدم وذلك حسب الطريقة المحورة التي ذكرها الباحث Stenman وجماعته [16].

*تقدير تركيز الكلوتاثايون Glutathione(GSH) في مصل الدم وذلك حسب الطريقة المحورة التي ذكرها الباحثان Beuge و Aust [17].

التحليل الأحصائي Statistical Analysis :

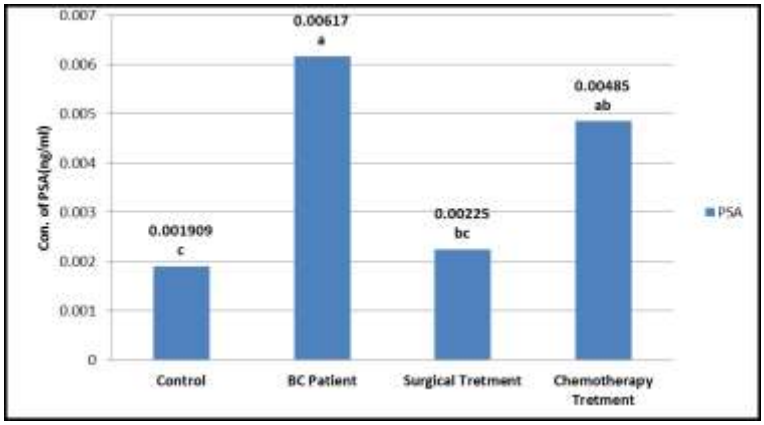
حللت النتائج إحصائياً باستعمال اختبار تحليل التباين (ANOVA) وبوساطة اختبار T.test لمجموعتين وتم مقارنة المتوسطات الحسابية باستعمال اختبار Duncan متعدد الحدود وبمستوى احتمالية ($P\leq0.05$) [18].

النتائج و المناقشة

1– تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي PSA في مصل الدم:

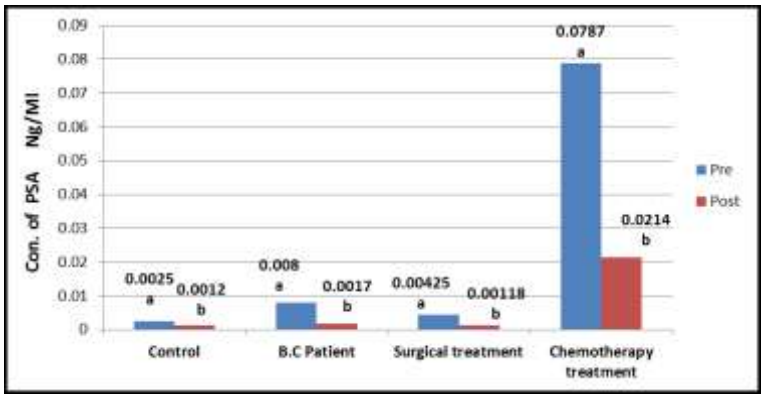
أظهرت نتائج الدراسة الحالية في شكل (1) وجود أرتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز مستضد البروستات النوعي Prostate-Specific Antigen لدى النساء المصابات بسرطان الثدي

(0.00617±0.00833) ng/mL مقارنةً مع مجموعة السيطرة السليمة (0.001909±0.001571) ng/mL .



شكل (1): تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي PSA في مجاميع الدراسة الحالية

تتفق هذه النتائج مع الباحث Denial [19] وقد يُعزى هذا الأرتفاع في تركيز PSA لدى النساء المصابات بسرطان الثدي إلى وجود خلل في التوازن الهرموني لهؤلاء النساء مما أدى إلى حصول تعبير شاذ للجينات المعتمدة على تلك الهرمونات مثل مستضد البروستات النوعي PSA وهذه الجينات عادةً ما يكون تنظيمها تحت سيطرة الهرمونات الأندروجينية والبروجستيرون [20]. لقد أدى الأستئصال الجراحي لسرطان الثدي إلى أنخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز PSA بالمقارنة مع النساء المصابات بسرطان الثدي وتتفق هذه النتائج مع الباحث Hautmann وجماعته [21] الذي أشار إلى أن هذا الأنخفاض في تركيز PSA هو بسبب كون أنسجة الثدي هي مصدر رئيسي لإفراز البروتين السكري PSA في الدورة الدموية ويشير ايضا بأن هذه الأنسجة هي واحدة من الأنسجة الرئيسية التي تستجيب للهرمونات في جسم الانثى [22]. و يعزى أيضاً هذا الأنخفاض في تركيز مستضد البروستات النوعي PSA إلى أن المكون الرئيسي لهذا البروتين PSA-ACT لا يتم إنتاجه من قبل الخلايا السرطانية في النسيج ولكن يتم إنتاجه من خلال تأثير الخلايا السرطانية وأورام الثدي على أنسجة الثدي الطبيعية [23]. كما أظهرت الدراسة الحالية في شكل (2) وجود أنخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز مستضد البروستات النوعي PSA لدى النساء السليمات والمصابات و المعالجات كيميائياً وجراحياً في مرحلة بعد سن اليأس عند مقارنتهم مع النساء السليمات و المصابات والمعالجات كيميائياً وجراحياً في مرحلة قبل سن اليأس.

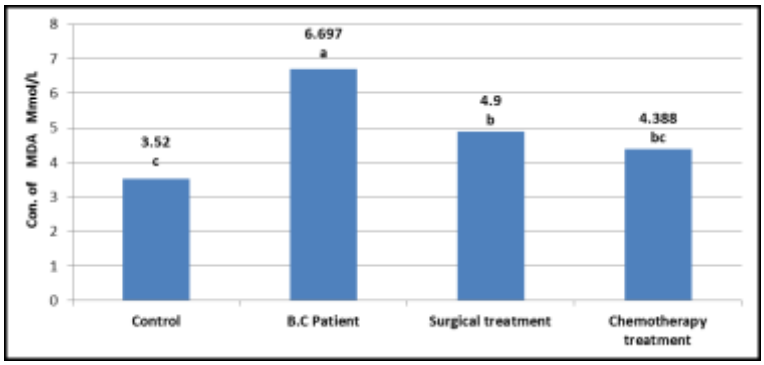


شكل (2) : تقدير تركيز مستضد البروستات النوعي PSA في النساء السليمات و المصابات و المعالجات كيميائياً وجراحياً قبل وبعد مرحلة سن اليأس

تشير هذه الدراسة أن تركيز PSA يختلف مع اختلاف العمر لدى النساء وحالة أنقطاع الطمث حيث ينخفض تركيز PSA في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي كلما تقدم العمر، واتفقت هذه الدراسة مع نتائج الباحث Romppanen وجماعته والباحث Mashkoor وجماعته [24و7]. وقد تكون هذه النتيجة مؤشر بأن مستضد البروستات النوعي PSA هو علامة واضحة على عمل الهرمونات الستيرويدية في أنسجة الثدي الطبيعي ودورها في انتاج مستضد البروستات النوعي PSA [25]. ويعتقد أن التعبير المتغير بمستويات PSA في أورام الثدي هو تحت سيطرة مستقبلات الهرمونات الستيرويدية [26]. ولكن ليس كل الأورام الموجبة للمستقبلات الهرمونية الستيرويدية منتجة لمستضد البروستات النوعي PSA [27]

2 – تقدير تركيز Malondialdehyde (MDA) في مصل الدم:

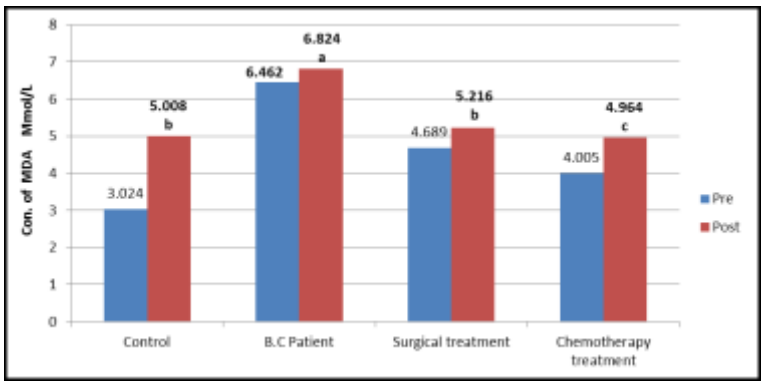
أظهرت نتائج الدراسة الحالية في شكل (3) وجود أرتفاع معنوي (P≤0.05) في تركيز المالونالديهايد MDA في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي (6.697±1.365) mmol/L مقارنةً مع مجموعة السيطرة (3.520±1.508) mmol/L .



شكل (3): تقدير تركيز MDA في مجاميع الدراسة الحالية

وتتفق هذه النتائج مع الباحث Mohamad وجماعته [28]. الذين بينوا أن سبب أرتفاع تركيز MDA لدى النساء المصابات بسرطان الثدي هو نتيجةً لتثبيط مضادات الأكسدة وزيادة أكسدة الدهون وكذلك زيادة أنواع الأوكسجين الفعالة (ROS) حيث أن الأرتفاع في تركيز المالونالديهايد يُعد مؤشر واضح على أكسدة الدهون. وكذلك يُعزى سبب أرتفاع المالونالديهايد MDA في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي هو نتيجةُ لزيادة في مستوى الجذور الحرة Free Radicals وبالتالي زيادة مستوى أكسدة الدهون والبروتينات وأخطرها أكسدة الدهون لأنها تؤدي الى زيادة الضرر في الخلية وأرتفاع معدل حدوث الطفرات الوراثية وبالتالي زيادة نشؤ الأورام السرطانية [29]. لقد اشارت الدراسات الحديثة أن الأرتفاع الحاصل في تركيز MDA لدى النساء المصابات بسرطان الثدي ناجم عن الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تكون أكثر عرضة لأنواع الأوكسجين الفعالة من المركبات الأخرى مثل الحامض النووي و البروتينات في مرضى سرطان الثدي [30]. ووجد الباحث Arjmandi وجماعته [31] أن الأرتفاع الملحوظ في تركيز المالونالديهايد لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة يسبب تغيرً واسع في ميزان الاكسدة_ مضادات الأكسدة ، اذ اظهرت بعض الدراسات انخفاض مستوى هرمون الاستروجين الذي يعد كمضاد للأكسدة في الجسم لدى النساء المصابات بسرطان الثدي ولاسيما في مرحلة بعد سن اليأس[15]، فضلا عن ما اوضحته الدراسة الحالية بانخفاض تركيز الكلوتاثايون لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة. لقد اشارت النتائج في شكل (3) ايضا الى أنخفاض تركيز المالونالديهايد لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد تلقيهن العلاج الجراحي والكيميائي وقد يرجع ذلك الى انخفاض مستوى أكسدة الدهون وأنتاج البيروكسيدات وتحسن حالة المريض نتيجةً لفعل مضادات الأكسدة بعد تلقي العلاج الكيميائي [32] الذي قد يسبب القضاء على خلايا الورم وموتها وأنخفاض اعدادها كمصدر لأنواع الاوكسجين الفعالة.

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية في شكل (4) وجود أنخفاض معنوي (P≤0.05) في تركيز المالونالديهايد لدى النساء السليمات والمصابات بسرطان الثدي والمعالجات جراحيا وكيميائيا قبل سن اليأس (3.024±1.507)، (6.462±1.507) ، (4.689±1.730)، (4.005±1.468) mmol/L على التوالي مقارنة بمصل دم النساء السليمات والمصابات والمعالجات جراحيا وكيميائيا بعد السن اليأس (5.008±0.582)، (6.824±1.121)، (5.216±1.495)، (4.964±1.863) mmol/L على التوالي.

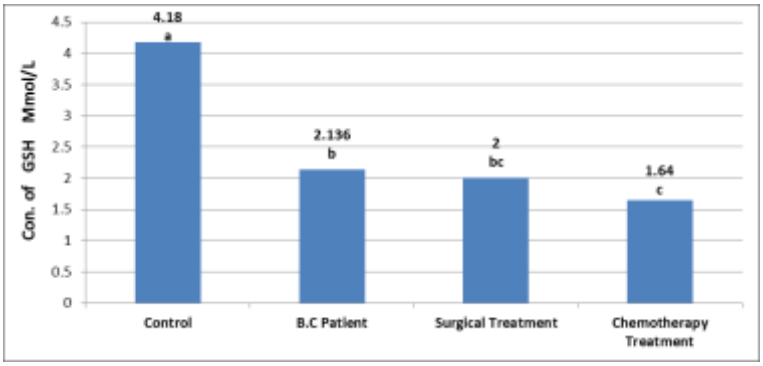


شكل (4) : تركيز MDA في النساء السليمات و المصابات و المعالجات كيميائياً وجراحياً قبل وبعد مرحلة سن اليأس

وقد يعزى سبب هذا الانخفاض في تركيز MDA قبل سن اليأس إلى أن هرمون الأستروجين يمتلك خصائص مضاد للأكسدة نتيجة لتركيبته الهيدروكسوفينولينية العضوية hydroxyphenol structure [33] و التي تمارس تأثير وقائي على الجسم [34]. وتصف هذه الدراسة أن الأجهاد التأكسدي أعلى لدى النساء بعد السن اليأس مما يشير الى أن حالة مضادات الأكسدة قد تكون ذات صلة مع نقص هرمون الاستروجين [35]. حيث أكدت عدة دراسات أن أرتفاع تركيز MDA يزيد لدى النساء بعد أنقطاع الطمث لنقصان مستويات هرمون الأستروجين [36]. وتؤكد الدراسات أن حالة الأكسدة المتداولة لدى النساء يتم تشكيلها بشكل وثيق ومترابط بمستوى هرمون الأستروجين و أن أستنزاف الأستروجين يُعرض النساء لخطر زيادة الإجهاد التأكسدي [37]. لقد أكدت دراسة أخرى الى أن الأرتفاع الملحوظ في MDA لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بعد أنقطاع الطمث هو على الارجح يكون كتعويض عن غياب نشاط مضاد الأكسدة في هرمون الأستروجين مما يؤدي إلى زيادة مستويات مضادات الأكسدة في الخلايا وذلك للقيام بوظائف الحماية و الدفاع عن الجسم [38]. حيث يعمل هرمون الأستروجين كإشارة إيجابية في التحكم الجيني لتعبير أنزيم mRNA المضاد للأكسدة والذي بدوره ينظم توازن الأكسدة [39]. وأكدت دراسات أخرى على أن أرتفاع تركيز MDA عند المرضى المصابات بسرطان الثدي هو علامة واضحة على زيادة مستوى الإجهاد التأكسدي وزيادة بيروكسدة الدهون [40].

3 – تقدير تركيز الكلوتاثايونGlutathione GSH في مصل الدم:

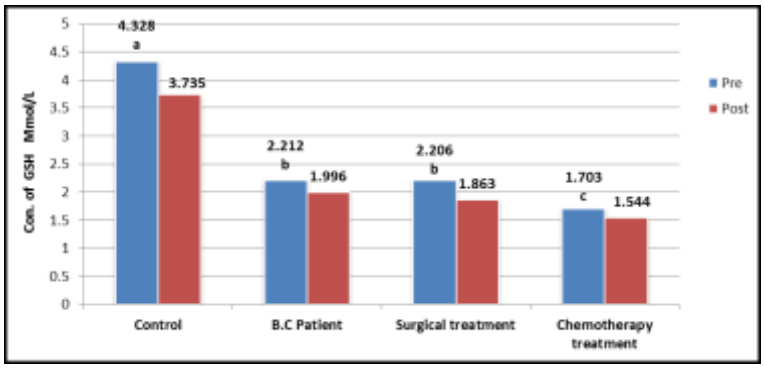
أظهرت نتائج الدراسة الحالية في شكل (5) وجود أنخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز الكلوتاثايون في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي (2.136±0.815) mmol/l عند مقارنتهم مع مجموعة السيطرة (4.180±0.818) mmol/l .



شكل (5): تركيز GSH في مجاميع الدراسة الحالية

وقد يعزى سبب الانخفاض في تركيز الكلوتاثايون (GSH) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي لحدوث نقص في المواد الضرورية الاولية لبنائه أثناء الاجهاد التأكسدي (OxidaitveStrees) ومن هذه المواد NADPH الناتجة عن مسار سكر خماسي الفوسفات والتي تُعد المادة المحفزة للأنزيم والذي يعمل على أعادة الشكل الفعال للكلوتاثايون من شكله غير الفعال ويرافق انخفاض تركيز الكلوتاثايون أيضاً انخفاض في مستوى مضادات الاكسدة بصوره عامه [41]. وقد لاحظ الباحث Charushila وجماعته (2015) أن ألانخفاض في تركيز الكلوتاثايون لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنةً مع مجموعة السيطرة ناجم عن إستجابة زيادة الانتاج الأيضي للاوكسجين الفعال [42]. وكذلك أظهرت نتائجنا أنخفاض ملحوظ في تركيز الكلوتاثايون في المجاميع المعالجة جراحياً وكيميائياً مقارنةً مع مجموعة السيطرة ويعزى هذا الانخفاض كما أكد الباحث حمد وجماعته [43] الى أن للعلاج الكيميائي أثر كبير في خفض تركيز الكلوتاثايون في مصل دم النساء المصابات سرطان الثدي مقارنة مع النساء المصابات قبل تلقيهن العلاج الكيميائي ويعزى أن حالة النقصان في تركيز الكلوتاثايون بعد تلقي العلاج هو أن العلاج يخفض من قدرة مضادات الأكسدة وخاصة الكلوتاثايون للتخلص من آيونات بيروكسيد الهيدروجين (H2O2) الذي يسبب الإجهاد التأكسدي [43]. فالخلايا السرطانية تنتج كميات متزايدة من (H2O2) والتي تبقي الجسم تحت تأثير الإجهاد التأكسدي [44].

أوضحت نتائج الدراسة الحالية في شكل (6) وجود أنخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز الكلوتاثايون لدى النساء السليمات والمصابات والمعالجات جراحيا وكيميائياً بعد سن اليأس (3.735± 0.821) (1.996±0.879) (1.863±0.604) (1.544±0.429) Mmol/L على التوالي مقارنةً مع النساء السليمات والمصابات والمعالجات جراحيا وكيميائيا قبل سن اليأس (4.328±0.788) (2.212± 0.806) (2.206±0.324) (1.703±0.470) Mmol/L على التوالي.



شكل (6) : تركيز GSH في النساء السليمات والمصابات والمعالجات كيميائياً وجراحياً قبل وبعد مرحلة سن اليأس

ويُعزى سبب أنخفاض تركيز الكلوتاثايون لدى النساء السليمات والمصابات والمعالجات جراحيا وكيميائياً نتيجةً لزيادة الإجهاد التأكسدي كلما تقدم المصاب بالعمر وذلك لأن هرمون الأستروجين يقل مستواه في الدم مع تقدم العمر كما يزيد من تكوين الجذور الحرة و بيروكسدة الدهون وبالتالي يؤدي إلى أنخفاض مستوى مضادات الاكسدة [45] وتتفق هذه الدراسة مع الباحث Ramirez-Exposito وجماعته [37] الذين أشاروا إلى فقدان دور هرمون الأستروجين كمضاد للأكسدة و كذلك زيادة مستوى الإجهاد التأكسدي و أستنفاذ مستوى الكلوتاثايون كونه يُعد مضاد للأكسدة ويعمل على تقليل من مستوى بيروكسدة الدهون.

يستنتج من نتائج الدراسة الحالية بارتباط مستضد البروستات النوعي مع الاصابة بسرطان الثدي الا ان دوره المحتمل كمؤشر للإصابة بحاجه الى المزيد من الابحاث ذات العلاقة بالمتغيرات البيولوجية والمرضية والوراثية، يضاف الى ذلك تظهر النتائج بأن للعلاج الجراحي والكيميائي دور في تحسين حالة الاجهاد التأكسدي للمصابات.

المصادر

1. (WHO) World Health Organization.(2007). Cancer Fact sheet No.**297**. February 2006.
2. Al Hasnawi, S.M.; Al Mosawi, A.J.; AlKhzaie, A.; Unan, O.F.; Fadhil, H.M.; and Sami, S. (2009). Cancer in Iraq: Distribution by primary tumor site. *New Iraqi J Med*, **5(1)**:5-8.
3. Diamandis, E.P.; Yousef, G.M.; Luo, L-Y.; Magklara, A. and Obiezu, C.V. (2000). The New Human Kallikrein Gene Family: Implications in Carcinogenesis. *TEM*, **11(2)**:54-60.
4. Dash, P.(2015). Reconnoitring the status of prostate specific antigen and its role in women. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **30(2)**:124-133.
5. Friedlander, F.D.; Meyer, P.CH.; Choi, K.; Cole, P. A.; Hanske, J.; Zavaski, M.; Reznor, G.; Sun, M.; Kibel, S.A.; Lipsitz, R.S. and Trinh, Q.D. (2017). A nationwide Survey of Prostate Specific Antigen Based Screening and Counseling for Prostate Cancer. *Urology Practice*, **4(3)**:210–217.
6. Tijani, K.H.; Anunobi, C.C.; Adeyomoye, A.O.; Alabi, T.O.; Lawal, A.O.; Akanmu, N.O.; and Soriyan, O.O. (2017). The role of the percentage free PSA in the diagnosis of prostate cancer in Blacks: Findings in indigenous West African men using TRUS guided biopsy.*African Journal of Urology*, **23(1)**:14–19.
7. Mashkoor, F.C.; Al-Asadi, J.N.; and Al-Naama, L.M. (2013). Serum level of prostate-specific antigen (PSA) in women with breast cancer. *Cancer epidemiology*, **37(5)**: 613-618.
8. Mardanian, F. and Hiedar, N. (2011) . Diagnostic value of prostate-spesific antigen in women with polycystic ovary syndrome .*J Res Med Sci*,**16(8)**:999-1005.
9. Alpay, M. Backman, L.R.; Cheng, X.; Dukel, M.; Kim, W.J.; Ai,L.; and Brown, K.D. (2015). Oxidative stress shapes breast cancer phenotype through chronic activation of ATM-dependent signaling. *Breast cancer research and treatment*, **151(1)**, 75-87.
10. Wang, Z.; Li, Z.; Ye, Y.; Xie, L.; and Li, W. (2016). Oxidative stress and liver cancer: Etiology and therapeutic targets. *Oxidative medicine and cellular longevity*, **2016**: 1-10.
11. Lee, J.D.; Cai, Q.;Shu, X.O.; and Nechuta, S.J. (2017). The role of biomarkers of oxidative stress in breast cancer risk and prognosis: A systematic review of the epidemiologic literature. *Journal of Women's Health*, **26(5)**:467-482.
12. Saed, G.M.; Diamond, M.P.; and Fletcher, N.M. (2017). Updates of the role of oxidative stress in the pathogenesis of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, **145(3)**:595-602.
13. Chai, J.; Howie, A.F.; Cameron, D.A.; and Anderson, R.A. (2014). A highly-sensitive anti-Mullerian hormone assay improves analysis of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *European journal of cancer*, **50(14)**: 2367-2374.
14. Munhoz, R.R.; Pereira, A.A.; Sasse, A.D.; Hoff, P.M.; Traina, T.A.; Hudis, C.A.; and Marques, R.J. (2016). Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA oncology*, **2(1)**;65-73.

15. Zhao, X.Y.; Ly, L.H.; Peehl, D.M.; and Feldman, D. (1997). 1α, 25-Dihydroxyvitamin D3 actions in LNCaP human prostate cancer cells are androgen dependent . *Endocrinology,* **138(8)**:3290-3298.
16. Stenman, U.H.; Leinonen, J.; Alfthan, H.; Rannikko, S.; Tuhkanen, K.; and Alfthan, O. (1991). A complex between prostate-specific antigen and α1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer research*, **51(1)**:222-226.
17. Beuge, J.A. and Aust, S.D. (1978). Estimation of serum malondialdehyde level. Methods in Enzymology. *Academic Press, London*, **51**:302.
18. Sedlak, J. and Lindsay, R.H. (1968). Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, **25(1)**:192-205.
19. Denial, W. (1987). Hypothesis testing In: Biostatistics, A Foundation for analysis in the Health Sciences, *London*. 161-205.
20. Narita, D.; Raica, M.; Suciu, C.; Cazmpean, A.; and Anghel, A. (2006). Immunohistochemical expression of androgen receptor and prostate-specific antigen in breast cancer. *Folia histochemica et cytobiologica*, **44(3)**:165-172.
21. Hautmann, S.; Huland, E.; Grupp, C.; Haese, A.; and Huland, H. (2000). Super-sensitive prostate-specific antigen (PSA) in serum of women with benign breast disease or breast cancer. *Anticancer research*, **20(3B)**:2151-2154
22. Al-Shaibani, H.; Bu-Alayyan, S.; Habiba, S.; Sorkhou, E.; Al-Shamali, N.; and Al-Qallaf, B. (2015). Risk Factors of Breast Cancer in Kuwait: Case-Control Study. *Iranian Journal of Medical Sciences*, **31(2)**:61-64.
23. Melegos, D.N.; and Diamandis, E.P. (1996). Diagnostic value of molecular forms of prostate-specific antigen for female breast cancer. *Clinical biochemistry*, **29(3)**:193-200.
24. Romppanen, J.; Keskikuru, R.; Kataja, V.; Eskelinen, M.; Kosma, V.M.; Savolainen, K.; and Mononen, I. (1999). Measurement of prostate-specific antigen in detection of benign or malignant breast disease in women. *British journal of cancer*, **79(9-10)**:1583.
25. Zarghami, N.; Grass, L.; and Diamandis, E.P. (1997). Steroid hormone regulation of prostate-specific antigen gene expression in breast cancer. *British journal of cancer*, **75(4)**:579.
26. Mohajeri, A.; Zarghami, N.; Pourhasan Moghadam, M.; Alani, B.; Montazeri, V.; Baiat, A.; and Fekhrjou, A. (2011). Prostate-specific antigen gene expression and telomerase activity in breast cancer patients: possible relationship to steroid hormone receptors. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*, **19(8-9)**:375-380.
27. Mannello, F.; and Gazzanelli, G. (2001). Prostate-specific antigen (PSA/hK3): a further player in the field of breast cancer diagnostics?. *Breast Cancer Research*, **3(4)**:238.
28. Mohamad, A.; Sevil, T.; and Arif, M. (2009) . Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Breast Cancer Patients before and after Therapy. *Med. J. Cairo Univ*, **77(3)**:37-42.
29. Arslan M, Demir H, Arslan H, et al. (2011). Trace elements, heavy metals and other biochemical parameters in malignant glioma patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, **12(2)**: 447-451.
30. Swetha, N.; Arul Senghor, K.A.; and Ramachandran, k. (2013). Serum Lactate Dehydrogenase and Lipid Profile in Breast Cancer. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, **3(2)**:423-432.
31. Arjmandi, M.K.; Moslemi, D.; and Zarrini, A.S. (2016). Pre and post radiotherapy serum oxidant/antioxidant status in breast cancer patients: Impact of age, BMI and clinical stage of the disease. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, **21(3)**: 141–148.
32. Soheila, M. ; Farid, A.; and Iraj, M. (2015). Alteration of Lipid Peroxidation and Total Antioxidant Capacity in Patients With Head and Neck Cancers Following Radiotherapy. *J Arch Mil Med*, **3(4)**:30431-30439.
33. Borras, C.; Gambini, J.; Lopez-Grueso, R.; Pallardo, F.V.; Vina, J. (2010) . Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1802(1)**:205-211.
34. Okoh, V.; Deoraj, A.; and Roy, D. (2011). Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA)-Reviews on Cancer*, **1815 (1):** 115-133.
35. Sanchez-Rodriguez, M.A.; Zacarías-Flores, M.; Arronte-Rosales, A.; Correa - Munoz, E.; and Mendoza-Nunez, V.M.(2012). Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*, **19(3)**:361-367.
36. Bednarek-Tupikowska, G.; Bohdanowicz Pawlak, A.; Bidzińska, B.; Milewicz, A.; Antonowicz-Juchniewicz, J.; and Andrzejak, R. (2001). Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, **15(4)**:298-303.
37. Ramírez - Expósito, M.J.; Sánchez-López, E.; Cueto - Ureña, C.; Dueñas, B.; Carrera-Gonzalez, P.; Navarro-Cecilia, J.; Martinez-Martos, J.M. (2014). Circulating oxidative stress parameters in pre-and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy. *Experimental gerontology*, **58,** 34-42.
38. Victorino, V.J.; Panis, C.; Campos, F.C.; Cayres, R.C.; Colado-Simão, A.N.; Oliveira, S.R.; and

Cecchini, R. (2013). Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age*, **35(4)**:1411-1421.

39. Delfosse, V.; Grimaldi, M.; Cavailles, V.; Balaguer, P.; and Bourguet, W. (2014). Structural and functional profiling of environmental ligands for estrogen receptors. *Environmental health perspectives*, **122(12)**: 1306.

40. Panis, C.; Victorino, V.J.; Herrera, A.C.S.A.; Freitas, L.F.; De Rossi, T.; Campos, F.C.; and Cecchini, A.L . (2012). Differential oxidative status and immune characterization of the early and advanced stages of human breast cancer. *Breast cancer research and treatment*, **133(3)**:881-888.

41.صالح، نادية احمد .(2013). تقدير تركيز هرمون اللبتين في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي . مجلة تكريت للعلوم الصرفة ، **8(1)**:177-182 .

42. Charushila, K.Y.; and Subodhini, A.A. (2015). Evaluation of serum antioxidants during adjuvant chemotherapy of breast cancer-A prospective observational study. *Biochemistry and Analytical Biochemistry*, **4(2)**, 1.

43.حمد، هاجر شهاب، رشيد، رشيد محمد، علي، حميد حسين. (2015). دراسة مستويات بعض مضادات الأكسدة في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي في محافظة الانبار . مجلة جامعة الانبار للعلوم الصرفة، **9(1)**: 32-37.

44. Shacter, E.; Williams, J.A.; Hinson, R.M.; Sentürker, S.; and Lee, Y.J. (2000). Oxidative stress interferes with cancer chemotherapy: inhibition of lymphoma cell apoptosis and phagocytosis. *Blood*, **96(1)**: 307-313.

45. Kasapovic, J.; Pejic, S.; Stojiljkovic, V.; Todorovic, A.; Radosevic - Jelic, L.; Saicic, Z.S.; and Pajovic, S.B. (2010). Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Clinical biochemistry*, **43(16-17)**:1287-1293.

The level of serum prostate specific antigen in pre- and post-menopausal women with breast cancer and its correlation with some oxidative stress parameters in Kirkuk city

Asmaa Jamal Mohammed , Saleh M.Rahim Al-Obaidy

Department of Biology , College of Education for Pure Sciences , University of Tikrit , Tikrit , Iraq

Abstract

The current study aimed to estimate the concentration of prostate specific antigen (PSA) and some oxidative stress variables in women with newly diagnosed breast cancer and those who were treated surgically and chemically in both pre and postmenopausal stages and to identify the role of surgical and chemical treatment in improving these variables. The study was conducted at the Oncology Center in the city of Kirkuk and included 60 samples of women with breast cancer and reviews of this center, ranging in age from 20 to 80 years and was divided into three groups, each of which 20 women with breast cancer. The first group includes women with newly diagnosed breast cancer and the second includes breast cancer and surgical treatments. The third group includes chemotherapy treatments. The study also included 20 samples of healthy women and Aden as a control group. Each group was divided into two groups by age to determine the stages before and after menopause. The results showed a significant increase ($P\leq0.05$) in PSA concentration in women with newly diagnosed breast cancer compared to control group in both pre and postmenopausal stages, In addition, its concentration in both treatment groups was decreased surgically and chemically compared to those with breast cancer and significantly lower concentration ($P\leq0.05$) in postmenopausal women compared to menopause. The results showed a significant increase ($P\leq0.05$) in the concentration of MDA in women who were infected and treated surgically and chemically compared to control group and a significant increase ($P\leq0.05$) in postmenopausal women compared to menopause. The results also showed a significant decrease ($P\leq0.05$) in the concentration of GSH in women who were infected and treated surgically and chemically compared to control group and also a significant decrease ($P\leq0.05$) in women in the premenopausal stage compared to menopausal. The results of the present study suggest that the PSA level associated with breast cancer and treatment may be a marker for breast cancer detection and that surgical and chemical treatment plays an important role in improving the studied variables.