Rafidain Journal of Science
https://rsci.mosuljournals.com

Vol. 33, No. 2, pp.1-11, 2024

تقدير بعض المتغيرات الكيموحيوية في النساء المصابات بسرطان الثدي بعد العلاج الكيميائي للعلاج الكيمياوي في محافظة نينوى

مها منديل عجاج **محمد حسين ميكائيل**
قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة الموصل

p-ISSN: 1608-9391
e -ISSN: 2664-2786

Article information

Received: 1/ 11/ 2022
Revised: 28/ 1/ 2023
Accepted: 8/ 2/ 2023

DOI: 10.33899/rjs.2024.183431

corresponding author:
مها منديل عجاج
Maha.20scp67@student.unomosul.edu.iq
محمد حسين ميكائيل
mohsbio16@uomosul.edu.iq

الملخص

يأتي سرطان الثدي في المرتبة الاولى من بين السرطانات التي تصيب النساء عالمياً ويتسبب بحدوث الوفاة بنسبة تصل الى ما يقارب (28.6%) من المصابات به. يعد انزيم الثايمديليت سنثيتيز Thymidylate synthetase (TS) الانزيم الوحيد المسؤول عن صنع الثايمدين أحادي الفوسفات منقوص الاوكسجين deoxythymidine monophosphate (dTMP) في مسار الدي نوفو de novo. ويعد dTMP من اللبنات الاساسية لصنع الحامض النووي DNA وتضاعفه وبذلك يؤدي انزيم TS دورا مهمًا في انقسام وتكاثر الخلايا cellular proliferation. وقد يعد نشاطه كمؤشر حيوي للورم لرصد الأمراض الخبيثة مثل سرطان الثدي. تم تقدير فعالية انزيم TS في المصل بتقنية المقايسة المناعية الانزيمية المزدوجة Sandwich ELISA، كما تم تقدير المالونداليديهايد malondialdehyde و الكرياتين creatinine في (30) من الإناث السليمات كمجموعة سيطرة و (60) مريضة مصابة بسرطان الثدي اللاتي يخضعن للعلاج الكيمياوي الإندوكسان endoxan والإبيروبيسين epirubicin و باكليتاكسل paclitaxel. تم تقسيم مجموعتي المريضات والسيطرة حسب العمر إلى ثلاث مجموعات، وتم تقسيم المريضات حسب مراحل المرض وجرع العلاج إلى أربع وثلاث فئات على التوالي. فقد هدفت الدراسة الحالية الى تقدير فعالية هذا الانزيم لمعرفة مدى امكانية استخدامه كأداة تشخيصية وللوقوف على فعالية العلاج ومتابعة المرض في مراحله المختلفة. وقد اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي $p \leq 0.01$ بنسبة (30.68 %) في فعالية انزيم TS في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة، في حين لم يظهر المالونداليديهايد والكرياتين فرقا معنويا يذكر، كما لم يظهر العمر ومرحلة المرض أي تأثير ملموس على قيم هذه االمتغيرات، بينما اظهرت الجرع الدوائية تأثيرا متفاوتا.

الكلمات الدالة: الثايمديليت سنثيتيز، سرطان الثدي، العلاج الكيمياوي.

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

المقدمة

السرطان Cancer هو مصطلح طبّي يشير الى عدد كبير من الأمراض التي تتميز بنمو وانقسام خلايا شاذة بطريقة لا يمكن السيطرة عليها ولديها القدرة على الانتشار الى أنسجة الجسم الاخرى وتدميرها (Motofei, 2018). يعد مرض السرطان بشكل عام السبب الرئيس الثاني للوفاة في العالم، وتأثيره آخذ في الازدياد. وبحسب منظمة الصحة العالمية، تجاوز العالم عتبة جديدة في عام (2020) حيث تم تشخيصٌ ما يقُدّر بنحو20 مليون شخص مصاب بالسرطان فيمّا توفي 10 ملايين شخص بسببه. وفي العراق بلغ عدد المصابين بالسرطانات المختلفة 33873 اصابة و19786 حالة وفاة. وحسب الاحصائية ذاتها يأتي سرطان الثدي في المرتبة الاولى من بين السرطانات التي تصيب النساء عالمياً ويُلاحظ ارتفاع معدلات هذا السرطان نتيجة لازدياد متوسط العمر المتوقع للإنسان واعتماد أنماط الحياة العصرية، ففي عام 2020 حيث بلغ عدد المصابات بسرطان الثدي 7515 حالة اي بنسبة اصابة 22.2% من مجموع السرطانات الكلية وتسبب سرطان الثدي بحدوث وفاة 3019 امرأة اي بنسبة وفاة تصل الى ما يقارب 28.6% من المصابات بهذا المرض (WHO, 2021).

صنفت اللجنة المشتركة الامريكية للسرطان American Joint Committee on Cancer (AJCC) سرطان الثدي الى اربعة مراحل استنادا الى عدة انظمة منها Tumor Node metastasis (TNM)اعتمادا على حجم الورم الموجود Tumor size، واصابته للعقد اللمفاويةlymph node involvement القريبة من الثدي، وانتقال الورم الى انحاء الجسم الاخرى (النقائل distant metastasis) (Gabriel *et al.*, 2017).

إن نسبة بقاء المرضى على قيد الحياة تنخفض مع تقدم مراحل المرض، حيث تكون نسبة الشفاء عالية جدا لتصل ما يقارب 98 % في حال تم اكتشاف المرض في المرحلة الأولى المبكرة وتنخفض إلى ما يقارب 16% في حال تم الكشف عنه في مراحله المتأخرة، لذلك كان من المهم جدا الكشف المبكر للمرض من اجل علاج أفضل (WHO, 2021).

من خلال مراجعة الادبيات العلمية لوحظ دراسة العديد من الانزيمات والهورمونات والمتغيرات الكيموحيوية الاخرى في العديد من حالات السرطان ومنها سرطان الثدي، حيث يمكن للحالات السرطانية المختلفة التأثير على مسارات العمليات الايضية المختلفة، فضلا عن ذلك فان الادوية المستخدمة لعلاج السرطان لها العديد من التأثيرات الجانبية على وظيفة اجهزة الجسم المختلفة (Ali, 2014; Valko-Rokytovská *et al.*, 2021; AbdulAL-Abass *et al.*, 2022; Bel'skaya *et al.*, 2022).

يعد انزيم الثايمديليت سنثيتيز Thymidylate synthetase (TS) هو الانزيم الوحيد المسؤول عن صنع الثايمدين منقوص الاوكسجين احادي الفوسفات deoxythymidine monophosphate (dTMP) او حامض الثايمديليك thymidylate في مسار الدي نوفو de novo، حيث يقوم هذا الانزيم بالمثيلة الاختزالية reductive methylation لليوريدين منقوص الاوكسجين احادي الفوسفات deoxyuridine monophosphate (dUMP) ويحوله الى dTMP مستخدما رباعي هيدروفولات الميثيلين methylene tetrahydrofolate (CH2THF) كمساعد انزيمي باعتباره واهبا لمجموعة المثيل (Carreras and Santi, 1995). ويعد dTMP من اللبنات الاساسية لصنع الحامض النووي DNA وتضاعفه وبذلك يؤدي انزيم TS دورا مهمًا في انقسام وتكاثر الخلايا cellular proliferation (Chen *et al.*, 2017).

تم تناول انزيم TS في العديد من الابحاث التي تهتم بالأمراض السرطانية وعلاجها، وقد تم إثبات مستويات مرتفعة من فعاليته في حالات سرطانية عديدة تصيب مواقع مختلفة من الجسم. حيث ان زيادة هذا الانزيم تعني سرعة تطور السرطان وزيادة مقاومته للأدوية السرطانية، لذلك من الضروري معرفة العوامل والاليات التي تحد من توافر المتطلبات اللازمة لتكاثر الخلايا غير الطبيعي منها وعلى وجه التحديد فرط إنتاج TS (Wilson *et al.*, 2014; Siddiqui *et al.*, 2019). يعد المالونداياليديهايد malondialdehyde من المركبات الكيمياوية المهمة ذات العلاقة بالإجهاد التأكسدي والتي من شأنها التأثر بسير العمليات الايضية في الجسم لاسيما في الحالات المرضية ومنها السرطانات (Jelic *et al.*, 2021).

كما يعد الكرياتينين من المركبات غير المرغوب بها ويجب طرحها خارج الجسم والذي ينتج عن هدم المركبات الحيوية الحاوية على النتروجين مثل البروتينات والببتيدات والاحماض الامينية، والكرياتينين له علاقة مباشرة بوظائف الكلية ويعد أحد المؤشرات المهمة على كفاءة عملها (Kazak and Cohen, 2020).

من ذلك يتضح ان انزيم TS يعد مؤشرا حيويا لتطور السرطان وكذلك هدفا علاجيا مهما، وعليه تتمحور استراتيجيات معالجة سرطان الثدي حول اعتماد أدوية تستهدف جزيئات في الخلية السرطانية مسؤولة عن آلية التسرطن، وأصبح عدد من هذه الادوية متوفرا والبعض الاخر مازال قيد التجريب والتطوير، ويُعد مجال الأدوية الهدفية target drugs من المجالات الحديثة فعلى سبيل المثال تعد العقاقير التي تستهدف هذا الانزيم مثل 5- فلورو يوراسيل fluorouracil -5 وغيره الدعامة الأساسية في علاج هذا المرض وغيره من السرطان (Eroglu *et al*., 2019) .

يهدف بحثنا دراسة هذا الانزيم وبعض المتغيرات الكيموحيوية الاخرى في النساء المصابات بسرطان الثدي اللاتي يخضعن للعلاج الكيمياوي في محافظة نينوى.

المواد وطرائق العمل

تم تقدير المتغيرات الكيموحيوية السابقة في 60 مريضة مصابة بسرطان الثدي المراجعات لمستشفى الاورام والطب النووي في محافظة نينوى للفترة من كانون الثاني الى ايار 2022 والخاضعات للعلاج الكيمياوي و30 امرأة سليمة تراوحت اعمارهن بين 20-68 سنة كمجموعة سيطرة. تم تقسيم المريضات واللاتي تراوح اعمارهن بين 32-70 سنة الى ثلاث مجاميع (اقل من 45 سنة وعددهن 20) و(45-55 سنة وعددهن 22) و(أكبر من 55 سنة وعددهن 18) وكذلك تم تقسيم هذه المريضات الى اربع مجاميع اعتمادا على مرحلة المرض (المرحلة الاولى وعددهن 14) و(المرحلة الثانية وعددهن 19) و(المرحلة الثالثة وعددهن 13) و(المرحلة الرابعة وعددهن 14).

تقسيم هذه المريضات الى ثلاث مجاميع اعتمادا على جرعة العلاج الكيمياوي (الجرعة الاولى وعددهن 17) و(الجرعة الثانية وعددهن 21) و(الجرعة الثالثة وعددهن 22).

وتم اعتماد العلاج الكيمياوي على الاندوكسين (الاميد الفوسفاتي الحلقي) (endoxan cyclophosphamide) بجرعة 600 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم والابيروبسين epirubicin بجرعة 90 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم والباكليتاكسل paclitaxel بجرعة 175 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم، ومدة الدورة العلاجية كانت 21 يوما.

تم اخذ 5 مليليتر من الدم الوريدي من المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي يخضعن للعلاج الكيمياوي وكذلك من النساء السليمات واللاتي تم اعتبارهن مجموعة سيطرة، وتم وضع الدم في انبوبة خالية من اية مواد كيمياوية plain tube وتركت بدرجة حرارة 37 مئوية لمدة 20 دقيقة، ثم الحصول على المصل بواسطة اجراء الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة بعد ذلك تم نقل المصل الى انبوبة ثانية بواسطة ماصة دقيقة micropipette وتم حفظه في درجة حرارة -20 مئوية.

تم تقدير فعالية انزيم الثايميديليت سنثيتيز و المالونداياليهايد بتقنية المقايسة المناعية الإنزيمية Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay (ELISA) من النوع المزدوج Sandwich المجهزة من شركة SunLong Biotech Co., LTD., الصينية، وتم تقدير الكرياتنين بعدة التحليل kit المجهزة من شركة Bio Lab الفرنسية.

التحليل الاحصائي

تم تحليل نتائج بيانات الدراسة الحالية إحصائياً باستخدام البرنامج الإحصائي (SPSS) الإصدار (23) وباستخدام اختبار T-test. وتم التعبير عن القيم في مجموعتي المريضات المصابات بسرطان الثدي والسيطرة بالمتوسط ± الانحراف المعياري (SD). ولتحديد الفروقات المعنوية تم الاعتماد على مستوى الاحتمالية $P\leq 0.05$ * و $P\leq 0,01$ **

النتائج والمناقشة

يلاحظ من نتائج الدراسة الحالية هناك انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$ في مستوى فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي اذ بلغت فعالية الانزيم (27.90 ± 7.22) وحدة دولية/ لترمقارنة بمجموعة السيطرة التي بلغت ($40,25\pm12,83$) وحدة دولية/ لتر اي بنسبة انخفاض بلغت 30.68 %، في حين اظهر المركبان المالونداياالديهايد والكرياتنين فروقات غير معنوية،اذ اظهر المالونداياالديهايد انخفاضا بنسبة 9.59 % واظهر الكرياتنين ارتفاعا بنسبة 1.63 % في المريضات المصابات بسرطان الرئة مقارنة بمجموعة السيطرة كما هو موضح في (الجدول 1).

الجدول 1: مستويات المتغيرات الكيموحيوية في المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة.

المتغيرات	السيطرة الانحراف المعياري±المعدل n=30	المرضى الانحراف المعياري ± المعدل n=60	مستوى المعنوية
Thymidylate Synthetase (TS)IU/L	a12,83 ±40,25	b7.22 ±27.90	* *
Malondialdehyde (MDA) ng/ml	a16.68 ± 63.64	a14.00 ±57.54	n.s
Creatinine mmol/L	a 8.07 ± 87.07	a10.22 ± 88.49	n.s

- الاحرف المتشابهة افقيا تشير الى عدم وجود فرق معنوي والاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي.
- * * تشير الى وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$.
- n.s not significant: عدم وجود فرق معنوي

ويلاحظ من نتائج دراستنا ان العلاج الكيمياوي المستخدم في علاج المريضات المصابات بسرطان الثدي سبب تثبيطا في فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز في مصل المريضات وجاءت هذه النتائج متوافقة مع العديد من الدراسات السابقة (Davison *et al.*,2021). وذكر (Wińska *et al.*, 2018) حدوث انخفاض في فعالية الانزيم في حالتي سرطان الثدي وكذلك سرطان الدم leukemia. هناك دراسات اتفقت مع قلة نشاط انزيم الثايمديليت سنثيتيز في سرطانات اخرى مثل سرطان المعدة المعالج ب5 فلورو يوراسيل (Yeh *et al.*, 2010).

ان هذه الأدوية المضادة للسرطان anti-cancer medications سببت تثبيط فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز الذي يؤدي دورا مهما في التخليق الحيوي للثايمدين thymidine، مما يتسبب في حدوث انسداد استقلابي metabolic blockage a مما يتسبب في استنفاد مادة الثايمدليت thymidylate وبالتالي deoxy thymidine triphosohate (dTTP)، وهو أمر ضروري لتخليق وإصلاح الحمض النووي منقوص الاوكسجين DNA. ان تثبيط انزيم الثايمديليت سنثيتيز يؤدي الى تراكم مادته الاساس substrate (dUMP)، مما قد يتسبب في زيادة الديوكسيوريدين ثلاثي الفوسفات (dUTP) بسرعة وبشكل غير طبيعي. والمسؤولة عن بلمرة الحامض النووي تكون غير قادرة على التمييز بين dUTP و.dTTP ان التراكيز العالية وغير المعتادة لل dUTP يؤدي إلى دمجها عن طريق الخطأ في الحمض النووي DNA المصنوع حديثًا واخيرا يسبب موت خلايا (Hagenkort *et al.*, 2017; Yokogawa *et al.*, 2021).

وتبين من نتائج هذه الدراسة ان الادوية المستخدمة في العلاج لم تسبب تغيرا معنويا في المالونداياالديهايد واتفقت هذه النتيجة مع ما ذكروه Gomes (Gomes *et al.*, 2021)

ويتبين من هذه الدراسة وجود انخفاض في مستوى المالونداياالديهايد لكنه غير معنوي وقاربت هذه النتائج مع النتائج التي توصل اليها Omar (Omar *et al.*, 2011)، اذ اشاروا ان المالونداياالديهايد انخفض بنسبة 20.7% في مرضى سرطان الثدي تحت العلاج الكيمياوي مقارنة بمجموعة السيطرة، بينما بحوث اخرى اشارت الى ان هناك زيادة المالونداياالديهايد في مرضى

سرطان الثدي (Kasapović *et al.*, 2010; Yerizel *et al.*, 2019; Kondhalkar *et al.*, 2021). وربما يعود السبب في ذلك الى تضرر النسيج tissue injury والذي بدوره يسبب توليد الجذور الحرة free radicals نتيجة تنشيط الخلايا البلعمية او تحرر الايونات المعدنية من الخلايا المتضررة (Luo *et al.*, 2018) .

تتوافق نتائج دراستنا مع ما ذكره (Said, 2019) بعدم وجود فرق معنوي في تركيز الكرياتينين، وذكر Paz (Paz *et al.*, 2018) حدوث تغير طفيف في تركيز الكرياتينين. في حين دراسة اخرى ذكرت زيادة الكراتين بشكل معنوي في سرطان الثدي (Maeda *et al.*, 2021) .

كما يلاحظ من (الجدول 2) والشكل (1) ان مستويات فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي في الفئات العمرية الثلاثة اظهرت انخفاضا معنويا عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$ مقارنة بمجموعة السيطرة التابعة لكل فئة عمرية، في حين لم نلاحظ فرقا معنويا في مستوى فعالية الانزيم بين الفئات العمرية الثلاثة ذاتها لكل من للمريضات المصابات بسرطان الثدي وكذلك مجموعة السيطرة، وكما يلاحظ ايضا من (الجدول 2) والشكل (1) ان المركبين المالونداياالديهايد والكرياتينين لم يظهرا اي فرقا معنويا سواء بين المريضات المصابات بسرطان الثدي ومجموعة السيطرة ككل او بين الفئات العمرية الثلاثة.

الجدول 2: مستويات المتغيرات الكيموحيوية في المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة اعتمادا على الفئات العمرية

الاعمار / المتغيرات	اقل من 45 سنة الانحراف المعياري±المعدل		45-55 سنة الانحراف المعياري±المعدل		اكبر من 55 سنة الانحراف المعياري±المعدل	
	المرضى N= 20	السيطرة N=10	المرضى N= 22	السيطرة N=11	المرضى N= 18	السيطرة N=9
Thymidylate Synthetase (TS)U/L	b** 5.94 ± 8.30	a 5.09 ±41.28	b** 8.58± 26.66	a38.74 ±11.11	b** 6.82 .748±2	a22,77 ±40, 73
Malondialdehyde (MDA) ng/ml	a 11.21 ±56. 81	a 17.60± 67.41	a 15.88 ±56.42	a 16.20 ±65.44	a 15.12 0.556±	a 16.39 ±54.63
Creatinine mmol/L	a 12.07 ±89.30	a 7.45 ±84.64	a9.18 ±88.4 1	a 5.13 ±90.17	a 9.46 ±87.38	a 11.90 ±85.57

– الاحرف المتشابهة افقيا تشيرالى عدم وجود فرق معنوي والاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي مقارنة بمجموعة السيطرة.

– * * تشير الى وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$

الجدول (2) يوضح عدم وجود دور مهم للعمر في تأثير العلاج الكيمياوي على المتغيرات المدروسة في المريضات المصابات بسرطان الثدي. تتوافق نتائج دراستنا مع ما ذكره (2022) Ezzat *et al.*، حيث اشاروا بعدم وجود فرق معنوي في فعالية الانزيم بين الاعمار المختلفة وكذلك عدم وجود فرق بين الذكور والاناث في المرضى المعالجين ب 5 فلورويوراسيل، كما اشارت دراسة اخرى تناولت تقدير فعالية الانزيم في مرضى سرطان المعدة انه ليس لعامل العمر والجنس تأثير على فعالية الانزيم (Aznab *et al.*, 2020)، في حين اشارت دراسة اخرى الى وجود علاقة ايجابية بين مستوى المالونداياالديهايد والعمر في مريضات سرطان الثدي (Gubaljevic *et al.*, 2018). وزيادة المالونداياالديهايد في سرطان الثدي مقارنة بالسيطرة (Yerizel *et al.*, 2019).

وأثبتت دراسة أخرى ان سبب زيادة الكرياتينين مع العمر ويعود ذلك الى قلة في وظائف الكلية مع تقدم العمر حيث يحدث قلة في عدد الوحدات الوظيفية للكلية (النفرونات) (Kozłowska *et al.*, 2019).

الجدول (3) يوضح مستويات فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي في المراحل المرضية الاربعة واظهرت وجود انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$ مقارنة بمجموعة السيطرة، في حين لم يلاحظ

وجود فرق معنوي في مستوى فعالية الانزيم ضمن المراحل المرضية الاربعة ذاتها، وكذلك يوضح ان المالوندايالديهايد والكرياتنين لم يظهرا فرقا معنويا بين المريضات المصابات بسرطان الثدي في المراحل المرضية الاربعة ومجموعة السيطرة.

الجدول 3: مستويات المتغيرات الكيموحيوية في المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة اعتمادا على المراحل المرضية الأربعة

المراحل المرضية / المتغيرات	السيطرة الانحراف المعياري±المعدل n=30	المرحلة الاولى الانحراف المعياري±المعدل n=14	المرحلة الثانية الانحراف المعياري±المعدل n=19	المرحلة الثالثة الانحراف المعياري±المعدل n=13	المرحلة الرابعة الانحراف المعياري±المعدل n=14
Thymidylate Synthetase (TS)U/L	±40.25 12.83 a	±25.73 38b ** 7.	b * * 6.63 ± .25 30	64.28 ±78.7b **	± 95.5b ** 00.42
Malondialdehyde (MDA) ng/ml	64.63 ±8.616 a	±58.9077.15 a	a12.34 ± 55.61	02.61±47.6a 1	29.1±113.57 a
Creatinine mmol/L	07.87±07.8 a	a11.99 ± 92.72	a 10.05 ± 87.11	31.88±44.8 a	17.89±61.0a 1

- الاحرف المتشابهة افقيا تشير الى عدم وجود فرق معنوي والاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي مقارنة بمجموعة السيطرة.
- * * تشير الى وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$

وجاءت نتائج هذه الدراسة متوافقة مع نتائج Shan *et al.*, (2018) اذ أشاروا الى انخفاض في فعالية الانزيم في مراحل المرض المتقدمة للمرض المعالجين كيمياويا بعقار .pemetrexed واشارت دراسة اخرى الى زيادة فعالية الانزيم في مرضى سرطان الثدي غير المعالجين (Song *et al.*, 2021).

ويلاحظ من (الجدول3) انخفاض في فعالية الانزيم في جميع مراحل المرض وكان أشدها في المرحلة الرابعة ومن ذلك يتضح تأثر فعالية الانزيم في حالة الاصابة بالمرض بغض النظر عن مدة الاصابة، وان تأثره في المرحلة الاولى تعد نقطة ايجابية لأغراض تشخيص ومتابعة العلاج الكيمياوي.

وبالنسبة للمالوندايالديهايد اختلفت المصادر من ناحية قلتها او زيادتها فقد ذكرت عدة دراسات حدوث انخفاض في تركيز المالوندالديهايد في سرطان الثدي (Abdel-Salam *et al.*, 2011; Gupta *et al.*, 2012)، في حين ذكر Zhumakayeva *et al.*, (2021) ان هناك زيادة في المالونالديهايد مع تقدم مراحل المرض وذلك بسبب زيادة الاجهاد التأكسدي مع تقدم مراحل المرض نتيجة زيادة اكسدة الدهون وغيرها من المركبات الحيوية في مرضى السرطان غير المعالجين.

يتبين من (الجدول 4) ان مستويات فعالية انزيم الثايمديليت سنثيتيز في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي خضعن للجرعة الاولى والثانية من العلاج الكيمياوي اظهرت انخفاضا معنويا عند مستوى احتمالية $p\leq 0.01$، في حين اولئك اللاتي خضعن للجرعة الثالثة اظهر فعالية الانزيم لديهن انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية $p\leq 0.05$ مقارنة بمجموعة السيطرة.

من (الجدول 4) والشكل (1) يلاحظ عدم وجود فرق معنوي في مستوى المالوندايالديهايد بين المريضات اللاتي خضعن للجرعة الاولى ومجموعة السيطرة، في حين اولئك اللاتي خضعن للجرعة الثانية والثالثة اظهرن انخفاضا معنويا عند مستوى الاحتمالية $p\leq 0.01$ و $p\leq 0.05$ على التوالي.

وكذلك يلاحظ ايضا من (الجدول 4) ان الكرياتينين لم يظهر فرقا معنويا بين المريضات المصابات بسرطان الثدي في الجرع العلاجية الثلاثة ومجموعة السيطرة.

الجدول 4: مستويات المتغيرات الكيموحيوية في المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة اعتمادا على الجرع الدوائية الثلاثة

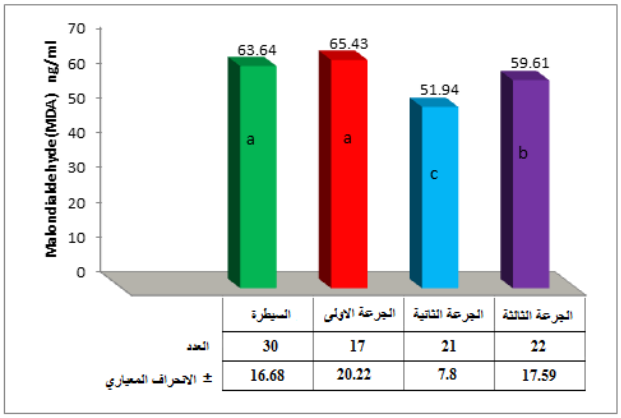
الجرع الدوائية / المتغيرات	السيطرة الانحراف المعياري±المعدل n=30	الجرعة الأولى الدورة العلاجية خلال (21) يوما الانحراف المعياري±المعدل n=17	الجرعة الثانية الدورة العلاجية خلال (42) يوما الانحراف المعياري±المعدل n=21	الجرعة الثالثة الدورة العلاجية خلال (63) يوم الانحراف المعياري±المعدل n=22
Thymidylate Synthetase (TS)U/L	40.25±12.83 a	28.35±7.59 b **	** 27.83 ±5.88 b	* b6.18.47 ±83
Malondialdehyde (MDA) ng/ml	63.64±16.68 a	65.43±20.22 a	51.94±7.80 c **	9.61±17.59 b *5
Creatinine mmol/L	±8.07 a77.08	88.20±9.73 a	90.74±11.66 a	88.67±9.23 a

- الاحرف المتشابهة افقيا تشير الى عدم وجود فرق معنوي والاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي مقارنة بمجموعة السيطرة.
- * تشير الى وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية $p \leq 0.05$
- * * تشير الى وجود فرق معنوي عند مستوى احتمالية $p \leq 0.01$

الجرعة الأولى تمثل الدورة الأولى من العلاج الكيميائي (الاندوكسين,endoxan بتركيز 600 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم، والابيروبسين epirubicin بتركيز 90 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم والباكليتاكسل paclitaxel بتركيز 175 مليغرام لكل متر مربع من مساحة الجسم)، ومدة الدورة العلاجية كانت 21 يوما.

الجرعة الثانية تمثل الدورة الثانية من العلاج الكيميائي (الاندوكسين,endoxan والابيروبسين epirubicin والباكليتاكسل paclitaxel) وبنفس التركيز ولمدة 42 يوما.

الجرعة الثالثة تمثل الدورة الثالثة من العلاج الكيميائي (الاندوكسين,endoxan والابيروبسين epirubicin والباكليتاكسل paclitaxel) وبنفس التركيز ولمدة63 يوما.



الشكل 1: مستوى المالونداياليديهايد في المريضات المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة اعتمادا على الجرع الدوائية الثلاثة

وجاءت نتائج الدراسة الحالية متوافقة مع نتائج العديد من الدراسات التي اكدت العلاقة بين انخفاض فعالية الانزيم والجرع الكيمياوية المستخدمة في معالجة سرطان الثدي.(Kato *et al.*, 2022; Alam *et al.*, 2021; El-Leithy *et al.*, 2019) ويلاحظ ان في الجرعة الثالثة كان تأثر الانزيم اقل وربما يعود السبب في ذلك الى تحسن العمليات الايضية في الجسم نحو التشافي بسبب العلاج.

كما ذكرت دراسة اخرى زيادة مستوى المالوندالديهايد خلال المراحل المختلفة للجرع المعطاة للمريضات المصابات بسرطان الثدي (Lilo and Ali, 2020) وان زيادة المالوندالديهايد بعد العلاج الكيمياوي ربما يعود الى ان العلاج الكيمياوي يسبب زيادة في الجذور الحرة مما يسبب سمية الخلايا او بسبب انخفاض مضادات الاكسدة (Abbas and Alsamarai, 2022) وتوصل Gasmi *et al*., (2021) الى زيادة في مستوى الكرياتينين وكذلك اليوريا في مرضى سرطان الثدي تحت العلاج الكيمياوي، كما ذكرت دراسة اخرى قلة الكرياتينين في المعالجين بسرطان الثدي (Liu *et al*., 2019).

الاستنتاجات

من نتائج الدراسة الحالية، يتضح ان تقدير فعالية انزيم TS في مصل النساء المصابات بسرطان الثدي اللاتي يخضعن للعلاج الكيمياوي يعد وسيلة تشخيصية مهمة للمرض، فضلا عن امكانية استخدامه في متابعة المريضات ومعرفة مدى تأثير تلك العلاجات خلال مراحل المرض.

المصادر

Abbas, M. H.; Alsamarai, A. T. S. (2022). Evaluation of serum fibronectin, glutathione and malondialdehyde in breast cancer women. *Int. J. Health Sci.*, **6**(S3), 6393–6403.

Abdel-Salam, O.; Youness, E.; Hafez, H. (2011) The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J. Molec. and Integrat. Physiol.*, **1**(3), 29-35.

Abdul AL-Abass, R. O.; Abdulabbas, H. S.; Al-Mawlah, Y. H.; Jebor, M. A. (2022). Effects of chemotherapy on antioxidant enzymes activities and lipid peroxide levels in the blood of women with breast cancer. *Breast Cancer*, **6**(S7), 896-904.

Alam, M. M.; Malebari, A. M.; Syed, N.; Neamatallah, T.; Almalki, A. S.; Elhenawy, A. A.; Alsharif, M. A. (2021). Design, synthesis and molecular docking studies of thymol based 1, 2, 3-triazole hybrids as thymidylate synthase inhibitors and apoptosis inducers against breast cancer cells. *Bioorganic and Med. Chem.*, **38**, 116136.

Ali, L. O. (2014). Study effect of breast cancer on some hematological and biochemical parameters in Babylon Province, Iraq. *J. Pharma. Biol. Sci.*, **9**(3), 20-24.

Aznab, M.; Ahmadi, S. M.; Khazaei, S.; Ahmadi, S. M.; Khazaei, M.; Hamdi, H. (2020). Relationship between the expression of the thymidylate synthase and the prognosis of gastric cancer patients treated with combinational chemotherapy regimen including fluorouracil, docetaxel and cisplatin. *Int. J. Hematology-oncology and Stem Cell Res.*, **14**(3), 181.

Bel'skaya, L. V.; Sarf, E. A.; Solomatin, D. V.; Kosenok, V. K. (2022). Metabolic features of saliva in breast cancer patients. *Metabolites*, **12**(2), 166.

Carreras, C. W.; Santi, D. V. (1995). The catalytic mechanism and structure of thymidylate synthase. *Annual Rev. Biochem.*, **64**(1), 721-762.

Chen, D.; Jansson, A.; Sim, D.; Larsson, A.; Nordlund, P. (2017). Structural analyses of human thymidylate synthase reveal a site that may control conformational switching between active and inactive states. *J. Biol. Chem.*, **292**(32), 13449-13458.

Davison, C.; Morelli, R.; Knowlson, C.; McKechnie, M.; Carson, R.; Stachtea, X.; LaBonte, M. J. (2021). Targeting nucleotide metabolism enhances the efficacy of anthracyclines and anti-metabolites in triple-negative breast cancer. *N.P. J. Breast Cancer*, **7**(1), 1-13.

El-Leithy, E. S.; Hassan, S. A.; Abdel-Rashid, R. S. (2019). Tamoxifen citrate/coenzyme Q10 as smart nanocarriers 8 biotherapy for breast cancer: cytotoxicity, genotoxicity, and antioxidant activity. *J. Drug Delivery Sci. Technol.*, **51**, 36-44.

Eroglu, O.; Kaya, H.; Celik, E. G.; Celen, M.; Korkut, E.; Nizam, N. (2019). Triple effect of doxorubicin, 5-fluorouracil, propranolol on cell survival on MCF-7 breast cancer cell line. *J. Biosciences Med.*, **7**(2), 74-85.

Ezzat, M., N.; Abd El Raheem, T. A.; Mahmoud, R. H.; Osama, H. N. (2022). Evaluating serum level of thymidylate synthase in post burn keloid patients before and after intralesional injection of 5-fluorouracil. *Scars, Burns and Healing*, **8**, 20595131211049043.

Gabriel, N.H.; James, L.C.; Carl, J.D.; Stephen, B.E.; Elizabeth, A.M.; Hope, S.R. (2017). Breast. In: Mahul BA, editor. "American Joint Committee on Cancer (AJCC)". AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer. pp. 589–628.

Gasmi, S.; Benaicha, B.; Rouabhi, R.; Kebieche, M. (2021). Hepatotoxicity resulting from chemotherapy in patients with breast cancer in eastern Algeria. *Ann. Romanian Soc. Cell Biol.*, **25**(6), 20308-20319.

Gomes, S. L.; Bobby, Z.; Ganesan, P.; Saroja, K. (2021). Metabolic syndrome and its related biochemical derangements in breast cancer patients who received neoadjuvant chemotherapy: A study from a tertiary care oncology center from Puducherry, South India. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clin. Res. Rev.*, **15**(3), 975-980.

Gubaljevic, J.; Srabović, N.; Jevrić-Čaušević, A.; Softić, A.; Rifatbegović, A.; Mujanović-Mustedanagić, J.; Mujagić, Z. (2018). Serum levels of oxidative stress marker malondialdehyde in breast cancer patients in relation to pathohistological factors, estrogen receptors, menopausal status, and age. *J. Health Sci.*, **8**(3), 154-161.

Gupta, R. K.; Patel, A. K.; Kumari, R.; Chugh, S.; Shrivastav, C.; Mehra, S.; Sharma, A. N. (2012). Interactions between oxidative stress, lipid profile and antioxidants in breast cancer: a case control study. *Asian Pacific J. Cancer Preven.*, **13**(12), 6295-6298.

Hagenkort, A.; Paulin, C. B.; Desroses, M.; Sarno, A.; Wiita, E.; Mortusewicz, O.; Helleday, T. (2017). dUTPase inhibition augments replication defects of 5-Fluorouracil. *Oncotarget.*, **8**(14), 23713.

Jelic, M. D.; Mandic, A. D.; Maricic, S. M.; Srdjenovic, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *J. Cancer Res. Therap.*, **17**(1), 22.

Kasapović, J.; Pejić, S.; Stojiljković, V.; Todorović, A.; Radošević-Jelić, L.; Saičić, Z.S.; Pajović, S.B. (2010). Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemother-apy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophos-phamide. *Clin. Biochem.*, **43**, 1287-1293.

Kato, K.; Nguyen, K. T.; Decker, C. W.; Silkwood, K. H.; Eck, S. M.; Hernandez, J. B.; Han, D. (2022). Tunneling nanotube formation promotes survival against 5- fluorouracil in MCF-7 breast cancer cells. *FEBS open bio.*, **12**(1), 203-210.

Kazak, L.; Cohen, P. (2020). Creatine metabolism: energy homeostasis, immunity and cancer biology. *Nature Rev. Endocrino.*, **16**(8), 421-436.

Kondhalkar, A. A.; Hawale, D. V.; Bhadarge, G. L.; Jain, P. (2021). Study of biochemical markers in breast cancer patients in vidarbha region. *Biosc. Biotech. Res. Comm.*,**14**(7).

Kozłowska, K.; Kozłowski, L.; Małyszko, J. (2019). Hypertension prevalence in early breast cancer patients undergoing primary surgery. *Advances Med. Sci.*, **64**(1), 32-36.

Lilo, R. A.; Ali, R. N. (2020). Evaluation of the oxidative state of women with breast cancer in AL-Hilla city. *Basic Edu. Coll. Magazine Edu. Human. Sci.*, (48).

Liu, H.; Lee, J. I.; Ahn, T. G. (2019). Effect of quercetin on the anti-tumor activity of cisplatin in EMT6 breast tumor-bearing mice. *Obstetr. and Gynecol. Sci.*, **62**(4), 242-248.

Luo, C. Q.; Zhou, Y. X.; Zhou, T. J.; Xing, L.; Cui, P. F.; Sun, M.; Jiang, H. L. (2018). Reactive oxygen species-responsive nano prodrug with quinone methides-mediated GSH depletion for improved chlorambucil breast cancers therapy. *J. Control. Release*, **274**, 56-68.

Maeda, A.; Irie, K.; Hashimoto, N.; Fukushima, S.; Ando, H.; Okada, A.; Sawaki, M. (2021). Serum concentration of the CKD4/6 inhibitor abemaciclib, but not of creatinine, strongly predicts hematological adverse events in patients with breast cancer: a preliminary report. *Invest. New Drugs*, **39**(1), 272-277.

Motofei, I. G. (2018). Biology of cancer; from cellular cancer genesis to supracellular evolution of malignant phenotype. *Cancer Invest.*, **36**(5), 309-317.

Omar, A. S.; Eman, R. Y.; Hafez, F. H. (2011). The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J. Mol. Integrative Physiol.*, **1**, 29-35.

Paz, M. F.; Gomes, A. L.; Islam, M. T.; Tabrez, S.; Jabir, N. R.; Alam, M. Z.; da Silva, J. (2018). Assessment of chemotherapy on various biochemical markers in breast cancer patients. *J. Cellular Biochem.*, **119**(3), 2923-2928.

Said, N. M. (2019). Three gold indicators for breast cancer prognosis: a case–control study with ROC analysis for novel ratios related to CBC with (ALP and LDH). *Mol. Biol. Rep.*, **46**(2), 2013-2027.

Shan, F.; Liu, Y. L.; Wang, Q.; Shi, Y. L. (2018). Thymidylate synthase predicts poor response to pemetrexed chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *Oncol. Lett.*, **16**(3), 3274-3280.

Siddiqui, A.; Gollavilli, P. N.; Schwab, A.; Vazakidou, M. E.; Ersan, P. G.; Ramakrishnan, M.; Ceppi, P. (2019). Thymidylate synthase maintains the de-differentiated state of triple negative breast cancers. *Cell Death and Differentiation*, **26**(11), 2223-2236.

Song, S.; Tian, B.; Zhang, M.; Gao, X.; Jie, L.; Liu, P.; Li, J. (2021). Diagnostic and prognostic value of thymidylate synthase expression in breast cancer. *Clin. Experiment. Pharmacol. Physiol.*, **48**(2), 279-287.

Valko-Rokytovská, M.; Očenáš, P.; Salayová, A.; Kostecká, Z. (2021). Breast Cancer: targeting of steroid hormones in Cancerogenesis and diagnostics. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(11), 5878.

Wilson, P. M.; Danenberg, P. V.; Johnston, P. G.; Lenz, H. J.; Ladner, R. D. (2014). Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nature Rev. Clin. Oncol.*, **11**(5), 282-298.

Wińska, P.; Skierka, K.; Łukowska-Chojnacka, E.; Koronkiewicz, M.; Cieśla, J.; Bretner, M. (2018). Effect of simultaneous inhibition of protein kinase CK2 and thymidylate synthase in leukemia and breast cancer cells. *Anticancer Res.*, **38**(8), 4617-4627.

World Health Organization (2021). "International Agency for Research on Cancer". Breast Source: Globo can. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf

Yeh, C. N.; Jung, S. M.; Chen, T. W.; Hwang, T. L.; Jan, Y. Y.; Chen, M. F. (2010). Expression of thymidylate synthase determines the response of gastric cancer patients undergoing gastrectomy to 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. *Langenbeck's Archives of Surgery*, **395**(3), 217-225.

Yerizel, E.; Astria, N.; Khambri, D. (2019). Role of malondialdehyde (MDA) in patients with breast cancer diseases. *Acta Biochim. Indonesiana*, **2**(2), 68-74.

Yokogawa, T.; Yano, W.; Tsukioka, S.; Osada, A.; Wakasa, T.; Ueno, H.; Matsuo, K. (2021). dUTPase inhibition confers susceptibility to a thymidylate synthase inhibitor in DNA-repair- defective human cancer cells. *Cancer Sci.*, **112**(1), 422-432.

Zhumakayeva, S.; Muravlyova, L.; Sirota, V.; Molotov-Luchansky, V.; Bakirova, R.; Kabildina, N.; Zhumakayeva, A. (2021). The reactive carbonyl derivatives of proteins, methylglyoxal, and malondialdehyde in blood of women with breast cancer. *Open Access Macedonian J. Med. Sci.*, **9**(B), 509-514.

Estimation of some Biochemical Variables in Women with Breast Cancer after Chemotherapy Treatment in Nineveh Governorate

Maha M. Ajaj **Mohammad H. Mikael**
Department of Biology/ College of Science/ University of Mosul

ABSTRACT

Breast cancer ranks first among the cancers that affect women globally and causes death in approximately 28.6% of women affected by it. Thymidylate synthetase (TS) is the only enzyme responsible for the synthesis of deoxythymidine monophosphate (dTMP) in the de novo pathway. dTMP is one of the basic building blocks for synthesis and duplicating DNA, and thus the TS enzyme plays an important role in cell division and proliferation. Its activity may be considered as a tumor biomarker for monitoring malignant diseases such as breast cancer. TS activity was evaluated in serum using the sandwich (ELISA) technique, as well as malondialdehyde and creatinine in (30) healthy females as a control group and 60 female patients with breast cancer undergoing endoxan, epirubicin and paclitaxel chemotherapy. The patient and control groups were divided according to age into three groups, and the patients were parted according to disease stages and treatment doses into four and three categories, respectively. The current study aimed to estimate the activity of this enzyme to find out the extent to which it can be used as a diagnostic tool and to determine the effectiveness of treatment and follow-up of the disease in its various stages. The results showed a significant decrease $p \leq 0.01$ by 30.68% in serum TS activity in patients with breast cancer compared to the control group, while malondialdehyde and creatinine did not. Also, age and disease stage factors did not show any significant effect on these parameters, while drug doses showed a different effect.

Keywords: thymidylate synthetase, breast cancer, chemotherapy.