تقدير تركيز هرمون اللبتين في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي

نادية احمد صالح

قسم الكيمياء ، كلية التربية ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(**تاريخ الاستلام** : 1 / 4 / 2012 ---- **تاريخ القبول** : 16 / 9 / 2012)

الملخص:

يهدف هذا البحث إلى تقدير تركيز هرمون اللبتين والكلوتاثايون ،المالونداياليديهايد و الكولسيترول والكلسريدات الثلاثية في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي .أنجز العمل في مستشفى تكريت التعليمي ، إذ تم جمع 40 عينة من نساء مصابات بسرطان الثدي (25 مريضة غير مدخنة و15 مريضة مدخنة) و15 عينة لمجموعة السيطرة . أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي لهرمون اللبتين عند مستوى احتمال $P<0.05$ للنساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة مع النساء المدخنات حيث كان هناك انخفاض معنوي في مستوى تركيز هرمون اللبتين. بينت نتائج الدراسة ارتفاع معنوي المالونداياليديهايد وانخفاض مستوى الكلوتاثيون في مصل دم النساء المصابات بسرطان الثدي . كذلك أظهرت نتائج البحث وجود انخفاض معنوي في مستوى كلوتاثيون وارتفاع معنوي المالونداياليديهايد في مصل دم نساء المدخنات المصابات سرطان الثدي . كذلك أظهرت الدراسة وجود ارتفاع معنوي في مستوى الكلوسيترول والكلسريدات الثلاثية في مصل دم نساء مصابات بسرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة .

المقدمة:

يعد سرطان الثدي من الأمراض الشائعة الخطيرة في العالم التي تصيب النساء ويمثل 18% من مجموع الأورام التي تصيب النساء ويعد المرض الثالث من حيث الانتشار عالمياً [1]. ويكون سبباً للوفاة بين سن 35-55 سنة فمثلاً في المملكة المتحدة هنالك 150 ألف حالة وفاة سنوياً بسبب سرطان الثدي وحوالي 25000 إصابة تشخص سنوياً، تحدث أكثر من 50% من الإصابات في سن 50-64 سنة، وتختلف الإصابة عالمياً حسب الموقع الجغرافيّ فالبلدان الغربية لها أعلى المعدلات بالإصابة لكنها تقل في آسيا وأفريقيا وقد ترجع إلى خطورة العوامل البيئية[2] ، يبدأ سرطان الثدي Breast Carcinoma من خلايا الثدي ويصيب النساء في الغالب، إذ كل 150 إصابة تقابلها إصابة واحدة في الرجال، يتكون الثدي أساساً من فصوص أو غدد lobules وهي مسؤولة عن تصنيع الحليب و قنوات ducts أيضاً التي تربط الفصوص مع الحلمة nipple، وكذلك الأنسجة الدهنية والضامة fatty and connective tissues والأوعية الدموية واللمفية[3]. يمكن أن يظهر سرطان الثدي من الطبقة الظهارية لنظام القنوات وفي أي مكان منها مبتدئاً من حلمة الثدي nipple إلى آخر منطقة متصلة بالفصوص، يعد سرطان القناة ductal carcinoma هو الأكثر شيوعاً من الذي يصيب الغدد lobular carcinoma إذ يعد الأخير أقل شيوعاً وقد يصل إلى أعلى من 10% قليلاً من مجموع حالات سرطان الثدي، على العموم تكون درجات التمايز لهذا الورم على ثلاثة مستويات three grades هي التمايز الجيد well differentiated والتمايز المعتدل moderately differentiated والتمايز الفقير poorly differentiated، ولما كان الثدي حاوياً على الكثير من الأوعية اللمفية lymph vessels التي تكون حاوية على الخلايا المناعيّة والنواتج الأيضية فأنها تنتهي بعقد لمفاوية تكون في الإبط axillary lymph nodes وعند وصول الخلايا السرطانيّة إليها عن طريق اللمف تتورم swell ومن هنا يمكن للمرض أن ينتشر في الثدي[1] ، ويفسر علماء الوراثة genetists حصول الأورام بحدوث حدثين طفريين Two-mutation hits يؤديان الى حل الفعل المثبط لجين تثبيط الجين المسرطن، في جينوم الإنسان مما يؤدي إلى حصول تغييرات حيوية اذ تبدو الخلية المتحولة وكأنها جنينية، تفتقد لخصائصها المناعية وتتغير وظائفها الفسلجية الأخرى إضافة إلى التغييرات الوراثية التي تنعكس بالتغيير على الشكل والحجم والسلوك الاجتماعي والمناعي [4].

اللبتين هرمون بروتيني يقوم بعملية تنظيم وزن الجسم ، ويفرز الهرمون من الخلايا الدهنيه بتناسب مع محتوى الجسم من الدهون وتوازن الطاقة الآني من حيث زيادة الطاقة واستهلاكها في وقت محدد ، وكذلك تفرز كمية منه من منطقة تحت المهاد والمعدة والمشيمة والعضلات الهيكلية ،ولقد اكشف العلماء ان اللبتين له دور كبير في الإمراض الخبيثة حيث يزيد من سرطان الغدة الدرقية وسرطان البروستات ، إن آليات تأثير اللبتين تبدأ بارتباطه بمُستقبِله الخاص، وقد تم العثور على هذا المُستقبِل في العديد من الأورام التي تصيب مختلف الأعضاء مثل الرئة والمعدة والبروستات وخلايا الدم السرطانية الثدي، حيث أظهرت هذه الدراسات تواجده ومُستقبِلاته في الخلايا السرطانية الثديية، وذلك في الأورام التي تصيب الغدد المفرزة للحليب أو تلك التي تصيب القنوات الناقلة للحليب في حين لم يتم إيجاده في خلايا الثدي السليم [5] .

ولقد أجريت دراسات على الإنسان والقوارض مصابين بسرطان الثدي وعلاقته بهرمون اللبتين حيث يتم التوصل ان سحب هرمون اللبتين يؤدي إلى تقليل من نسبة الإصابة بسرطان الثدي ونفس الدراسة وضحت العلاقة الايجابية بين نسبة الإصابة بسرطان الثدي وهرمون اللبتين ومستلماته في نسيج الورم ، وهذه المعلومات تزودنا بمعلومات أساسية عن أهمية اللبتين تجاه الخلايا الطبيعية والسرطانية للثدي في داخل الجسم [6].

تؤدي الجذور الحرة دورا مهما في أحداث الطفرات المتسببة عن حدوث الأورام السرطانية، إذ ان ما يقارب 98% من الأوكسجين الجزيئي

يختزل في الحالات الطبيعية إلى الماء في توليد الطاقة الضرورية للعمليات الايضية أثناء عملية التنفس بوساطة إنزيم السايتوكروم اوكسديز Cytochrome oxidase، إما النسبة المتبقية من الأوكسجين الجزيئي 2%، فأنها تنحرف عن المسار الاختزالي الطبيعي وتتعرض إلى تفاعلات اختزالية غير تامة مكونة الجذور الحرة للأوكسجين مؤدية إلى حدوث اضطرابات كيمياوية في الجسم، وان هذه النسبة تزداد في الحالات المرضية لتصبح سببا في أتلاف الجزيئات الحيوية في الجسم مثل الحامض النووي منقوص الأوكسجين DNA Deoxyribonucleic acid، ثم حدوث الطفرات الوراثية المسببة للمشكلات الصحية المعقدة، منها السرطان الذي يهدد صحة الإنسان وكذلك تحطيم الأغشية الخلوية بعملية فوق أكسدة الدهن[7] .

يعد دخان السكائر من العوامل المهمة في توليد الجذور الحرة، إذ يحتوي دخان السكائر على العديد من المؤكسدات القوية التي تؤدي إلى تكوين الجذور الحرة، وتكون أصناف الأوكسجين الفعالة والتي تعد جذورا حرة وجزيئاتها ذات طاقة تفاعلية عالية موازنة بجزيئات الأوكسجين المستقرة. تؤدي هذه الجزيئات دورا كبيرا فيحدث مرض السرطان وتطوره خصوصا في مرحلتي البدء والتحفيز، وتمتلك القدرة على ألحاق الأذى بالأغشية الخلوية ويتضمن هذا الأذى حدوث عملية بيروكسدة الدهن[8].

الكلوتاثايون هو ببتيد متكون من ثلاثة أحماض امينية وهي glycine ، cysteine ، glutamate ، وهو مضاد أكسدة فعال يتواجد في الأنسجة الحيوانية والنباتية الحية [9] . كما يشكل الكلوتاثايون أثر في إزالة السمية للعديد من العمليات الايضية المرتبطة بالجذور الحرة Peroxidase flotation التي تنظم وظيفة الجهاز المناعي ، ويتكون الكلوتاثايون من خطوتين من L –كلوتاميت و L-سيستين وكلايسين مع تحطيم جزئية ATP وتحويلها إلىADP وفوسفات لكل أصرة ببتيد متكونة ، أن أهم مجموعة فعالة في الكلوتاثايون هي مجموعة الحامض الأمينيي إل Cysteine الحاوية على مجموعة الثايول (SH-) [10] ، ويدخل ال GSH في تفاعلات ايضية متعددة تشمل البروتين(تكوينه وتحليله) وتخليق الرايبوز منقوص الأوكسجين وكذلك يعمل منظماً (أكسدة واختزال) الذي يعيد دور التوكوفيرول[9]. ويشترك في عملية نقل الأحماض الامينية خلال غشاء الخلية وعاملاً مساعد لبعض التفاعلات الإنزيمية ويهدف إلى إعادة الآصرة ثنائية الكبريت وكذلك يكون مختزلا مهماً جداً في الحفاظ على توازن غشاء الكريه الحمراء [10] .

أن تأثير الكلوتاثايون يتداخل مع مضادات الأكسدة الأخرى مثل فيتامين C اذ تحفز وتعزز تأثر احدهما للآخر إن وظيفة GSH هو تنظيم عمليات الأكسدة[9].

المالونداليديهايد Malondialdehyde (MDA) وهو مركب ناتج من عملية الأكسدة الفوقية للدهون التي تحدث بصورة تلقائية في خلايا الجسم[11] يعد (MDA) واحدا من أهم الدلائل التي تستعمل للبحث عن وجود فرط الأكسدة في أنسجة الجسم اذ تنتج من خلال أكسدة الدهون غير المشبعة وبالأخص التي تحتوي على اصرتين أو ثلاثة ويؤدي المالونداليديهايد دورا كبيرا في حدوث الطفرات نتيجة لتفاعله مع الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين Deoxyribonucleic acid ومن ثم حدوث الأورام السرطانية[12]، وهناك دراسة أشارت إلى ارتفاع مستوى المالونداليديهايد MDA في المصابين بسرطان البنكرياس، وهو الناتج النهائي للأكسدة الفوقية للدهون بوساطة الجذور الحرة بذلك فانه يعد مقياساً للأكسدة الفوقية للدهون[11]. وتهاجم الجذور الحرة أغشية الخلايا والأحماض الدهنية غير المشبعة وتؤدي إلى تكوين بيروكسدة الدهون التي تحدث عادة بعملية التأكسد الذاتي للأحماض الدهنية في الخلية[13].

ويكون التأثير السمي لمركبات الالديهايدات ناشئا من قابليتها على التفاعل مع الجزئيات الخلوية الحية مكونة مركبات تسبب فقدان الخلية لوظيفتها الفسلجية ، ويوجد (MDA) في النظام الغذائي الحيوي على شكلين هما الشكل الحر والشكل المرتبط بالبروتين وينشأ قسم منه خلال عملية أكسدة الدهون في جسم الإنسان وهي الناتج النهائي لبيروكسدة الدهون والناتجة عن تفاعل حامض الثايوباربيوتريك مع المحاليل الحاوية على بيروكسيدات الدهون. تعد جزيئات الدهن من الجزيئات الخلوية المهمة التي تدخل في تركيب الأغشية البايولوجية وتقسم الدهون الى ثلاث مجاميع أساسية هي الدهون الفوسفاتية Phospholipids والكليسريدات الثلاثية Triglycerides والحوامض الدهنية Fatty acids، وتقسم الحوامض الدهنية الى حوامض دهنية مشبعة Saturated fatty acids، وحوامض دهنية غير مشبعة أحادية Mono unsaturated fatty acids ، وحوامض دهنية غير مشبعة متعددة Polyunsaturated fatty acids [14].

إن عملية بيروكسدة الدهن تحدث بثلاث طرائق وهي الأكسدة الذاتية Autooxidation والأكسدة الضوئية Photooxidation والأكسدة الإنزيمية Enzyme oxidation، وتحدث الأكسدة الذاتية بصورة تلقائية في الخلية الحية، وان التعرض المتزايد للضوء يؤدي إلى زيادة أكسدة الأحماض الدهنية وتوليد الجذور الحرة ويطلق على هذه العملية بالأكسدة الضوئية[15]، اما الأكسدة الأنزيمية فتحدث تحت نشاط أنزيمات الأكسدة مثل أنزيم Lipoxygenase (Lox)، الذي يسيطر على تفاعل بيروكسدة الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة مكونة الهيدروبيروكسيدات Hydroperoxid، التي تتفاعل مع الاوكسجين لتعطي جذر البيروكسيل Peroxylradical الذي يمتلك ألفة شديدة للتفاعل مع الجزيئات الحيوية في الخلية[16] . الهدف من البحث هو قياس تركيز هرمون اللبتين ومضادات الأكسدة وبيروكسيد الدهن في مصل دم مرضى سرطان الثدي.

المواد وطرق العمل :

تم جمع العينات من مستشفى تكريت التعليمي للمدة من 1-5-2010 الى 18-2-2011 .وقد تم جمع 55 عينة قسمت إلى مجموعتي 40 للنساء المصابات بمرض سرطان الثدي وقسمت الى مجموعتين 25 عينة نساء مصابات بسرطان الثدي غير مدخنات و15 عينة من

النساء المصابات بسرطان الثدي ومدخنات و15 عينة لمجموعة السيطرة . تم تقدير هرمون اللبتين في مصل الدم بطريقة الاليزا ELISA عن طريق التنافس بين الأجسام المضادة للهرمون الموجودة في حفر شريحة التخافيف الدقيقة والأجسام المضادة المرتبطة بإنزيم horseradish peroxidase (HRP) على مواقع الارتباط بمستضدات اللبتين الموجودة في مصل الدم وبعد عمليات الغسل بمحلول الغسل Washing buffer لإزالة الأجسام المضادة غير المرتبطة تم إضافة محلول المادة الأساس للإنزيم التي ترتبط بالإنزيم لتكون محلولا ازرق اللون يتحول إلى اللون الأصفر بعد إضافة محلول حامض الكبريتيك ليوقف التفاعل ، وتتناسب شدة اللون طرديا مع تراكيز مستضدات الهرمون الموجودة في مصل الدم التي تقاس الامتصاصية لها عند الطول الموجي 450 نانوميتر تم تحديد تراكيز اللبتين في نماذج مصل الدم من خلال المنحني القياسي له الذي تتناسب من خلاله تراكيز اللبتين للمحاليل القياسية له طرديا مع الامتصاصية[17]. تم تقدير الكلوتاثايون في المصل باستخدام الطريقة المحورة التي يتبعها الباحثون [18] . وتعتمد الطريقة على استخدام كاشف إلمان (5,5- dithio bis (2-Nitrobenzoic acid)] DTNB Ellman's reagent ، إذ يتفاعل بسرعة مع الكلوتاثايون ويختزل بواسطة مجموعة السلفاهيدرال (SH group) للكلوتاثايون مكونا ناتجاً ملوناً يتم قراءة الامتصاص له عند 412nm. وان تركيز الناتج المتكون يعتمد على تركيز الكلوتاثايون الموجود في المصل .

تم تقدير مستوى المالونداياليديهايد في المصل باستخدام الطريقة المحورة التي يتبعها الباحثون[19] واعتمادا على هذه الطريقة تم تقدير مستوى بيروكسيد الدهن في المصل من خلال قياس كمية المالونداياليديهايد وهو يمثل احد النواتج الرئيسة لبيروكسيدة الدهن وتعتمد الطريقة على التفاعل بين بيروكسيدات الدهن وبشكل رئيس المالونداياليديهايد وبين حامض ثايوباربيوتريك (TBA) Thiobarbituric acid في وسط حامضي بتركيز 0.6 %ويكون ناتجاً ملوناً يتم قياس شدة الامتصاص له عند 532nm . تم تقدير تركيز الكوليسترول في مصل الدم بالاعتماد على الطريقة الأنزيمية Enzymatic method وذلك باستخدام عدة التحليل الجاهزة من شركة Biolabo المصنع في فرنسا [20]. قدر تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم عن طريق استخدام الطريقة الإنزيمية Enzymatic method وذلك باستخدام عدة التحليل الخاصة والمجهزة من شركة Bio labo الفرنسية[21] .

حللت النتائج إحصائيا باستعمال البرنامج (SPSS) Statistical Package for Social Sciences وكان من نوع (Version10)، اذ تم حساب مستويات المعنوية للمتغيرات باستخدام اختبار (T-test) للمقارنة بين متغيرين وإيجاد الاختلاف بين القيم التي ظهرت من خلال قيم الاحتمالية P value.

النتائج والمناقشة :

اظهر شكل (A) وجدول (1) إن هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى تركيز هرمون اللبتين في مصل دم النساء المصابات بمرض السرطان مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وهذا مطابق لما توصل أليه إلى إن نسبة اللبتين تتناسب طرديا مع حجم الورم[4]. او يعزى الارتفاع إلى إن خلايا MCF-7 توجد فيها مستقبلات اللبتين وبذلك يساعد على نمو الخلايا السرطانية ويحدث ذلك بواسطة التقييم لمضاعفة وقت الخلايا ، تمثيل وتصنيع DNA ومستوى دوره بخلايا المتعلقة بالبروتين وإنزيم البروتين كاينيز فاللبتين يزيد من نمو الخلايا السرطانية الثدية بواسطة تعجيل وزيادة عمر الخلية[22].

وقد يعزى سبب ارتفاع الهرمون إلى عدة ميكانيكيات منها (1) هرمون اللبتين قادر على حث نمو خلايا سرطان الثدي من خلال تفعيل MAPK-ERK1/2 (mitogen – activated protein kinase)، JAK/STAT3 (Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription) (2) اللبتين يستطيع توسيع الأوعية الدموية بواسطة حث عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)،(3)يحث اللبتين النقل الفعال لعامل نمو خلايا البشرة ويتفاعل مع الأنسولين مثل عامل النمو (IGF-1) في الخلايا ثلاثية السلبية لسرطان الثدي الناقل الحيوي لمستقبل عامل النمو لخلايا البشرة (EGFR)وتعزيز عملية الانتقال (4)اللبتين يحفز الاورماتيز aromatase على زيادة مستوى الاستروجين ويؤثر على نمو مستقبل الاستروجين الايجابي (ER) في خلايا سرطان الثدي ،(5)يحفز اللبتين بروتين الانقسام الخلوي والذي يعزز غزو الخلايا السرطانية (6) اللبتين يحث MAPK معتمد على فعالية ER[23]، إن اللبتين يزيد من قابلية انتشار الورم إلى الأوعية الدموية ويزداد اللبتين كلما زادت مرحلة الورم وانتشاره في اللمفTNM) (high أكثر من (low TNM) وهذا يعتمد على نوع الورم واختلاف عرق البشر[22]. أو يعزى هذا الارتفاع إلى أن هرمون اللبتين ينظم إفراز الكولاجين وعوامل النمو الأخرى التي لها دور في نمو الورم ،با لإضافة إلى تفعيل الخلايا كذلك يقوم اللبتين بتحفيز نمو خلايا الثدي بواسطة تحويره لمواد خارج الخلية وينظم إفراز عوامل النمو وهذا كله يزودنا بمعلومات حول دور اللبتين في زيادة سرطان الثدي [6].

أظهرت نتائج جدول (1) ان هناك انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثايون عند مستوى $P<0.05$ في مصل دم النساء المصابات بمرض سرطان الثدي اذ كان (3.11 ± 1.01 umol/L) مقارنة مع مجموعة السيطرة اذ وصل الى (16.3 ± 2.75 umol/L)، ولكن وجد هناك انخفاض في تركيز الكلوتاثايون لدى النساء المصابات المدخنات ، قد يعزى سبب خفض مستوى الكلوتاثيون في الجسم إلى حدوث نقص في المواد الأولية الضرورية لبنائه أثناء الجهد التاكسدي، ومنها NADPH الناتجة عن مسار السكر خماسي الفوسفات والتي تعد المادة المحفزة لعمل أنزيم Glutathione reductase، الذي يعمل على أعادة الشكل الفعال للكلوتاثايون من شكله الغير الفعال (ثنائي الكبريت) يرافق انخفاض مستوى الكلوتاثيون انخفاضا في

مستوى مضادات الأكسدة الأخرى بصورة عامة وزيادة حساسية الخلايا للأذى التاكسدي ومن ثم حدوث بيروكسدة الدهن. اذ أشارت دراسة حديثة الى انخفاض في مستوى مضادات الأكسدة الأنزيمية مثل أنزيمات Glutathione peroxidase و Superoxide dismutase[24] . وقد يعزى سبب الانخفاض لدى النساء المصابات المدخنات الى خفض مستوى مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية نتيجة زيادة الأذى المحدث بالجذور الحرة وزيادة الأذى ألتأكسدي المحدث بالتدخين، المؤدي الى زيادة استهلاك مضادات الأكسدة وخفض مستواها، اذ يلعب دخان السكائر دورا كبيرا بإحداث تبدلات على الخلايا الطلائية خاصة، وهذا التغير يعد مرحلة قبل سرطانية ولا يحتاج الا خطوة واحدة ليتحول إلى حالة سرطانية[25]. اظهر شكل (B) العلاقة الترابطية بين هرمون و تركيز الكلوتاثايون لدى مرضى سرطان الثدي المدخنات فقد كان معنويا ($P<0.05$) وهذا متفق مع[8].

أظهرت نتائج البحث ان هناك زيادة معنوية في تركيز المالونداياالديهايد ($P<0.05$) لدى النساء المصابات بمرض سرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ولكن لوحظ ان الارتفاع المالونداياالديهايد في مصل النساء المصابات المدخانات كان أعلى اذ ما قورن بالنساء المصابات الغير مدخنات حيث وصل (1.82 ± 6.97 umol/L) ، وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسات سابقة، اذ أشارت إحدى الدراسات الى ارتفاع مستوى المالونداياالديهايد في مصل دم المرضى المصابين بالأورام السرطانية، وقد عزي سبب هذه الزيادة الى تأثير الأذى الناتج عن أكسدة الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الأغشية الخلوية[26]. وتتفق هذه الدراسة مع ما تم التوصل إليه من قبل الباحث[27] الى زيادة عملية بيروكسدة الدهن في النساء المصابات بسرطان الثدي وزيادة تكوين نواتجها مثل المالونداياالديهايد .

كما أشارت دراسة أخرى الى ارتفاع مستوى المالونداياالديهايد نتيجة لأكسدة الكوليستيرول لدى مرضى السرطان ، يعد المالونداياالديهايد من أهم النواتج النهائية لبيروكسدة الدهن المتسببة عن تفاعلات الجذور الحرة مع جزيئات المركبات الحيوية، وتعد الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة للأغشية الخلوية الهدف الأكثر تعرضا لتفاعلات الجذور الحرة بسبب امتلاكها أواصر مزدوجة تمثل الهدف الرئيس للجذور الحرة، وبأكسدة هذه الحوامض الدهنية من خلال تفاعلات الجذور الحرة تنتج المالونداياالديهايد بعملية بيروكسدة الدهن Lipid peroxidation والتي تزداد في الكثير من الحالات المرضية[28].

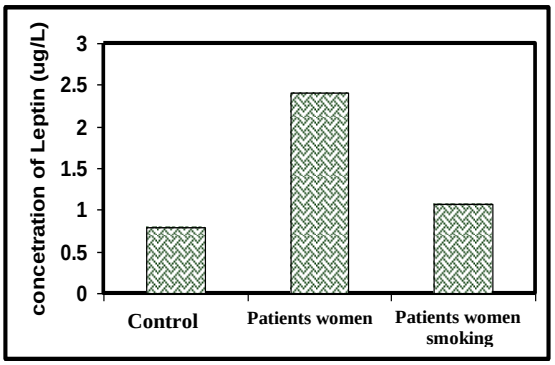
أظهرت نتائج الكلوسيترول والكلسيريدات الثلاثية زيادة معنوية في مصل دم النساء المصابات بمرض سرطان الثدي مقارنة مع مجموعة السيطرة اذ كان تركيزه في الكلوسيترول 30.9 ± 276 mg/100ml ، بينما في الدهون الثلاثية 27.11 mg/100ml ± 180 كما في جدول (1) ، ولكن كان ارتفاع غير طبيعي لدى النساء المصابات المدخنات مقارنة مع النساء المصابات الغير مدخنات ، وربما يعزى هذا الارتفاع الملحوظ هو ان دخان السكائر يولد الجذور الحرة وبالتالي يزيد من الكرب التاكسدي او يعزى إلى وجود العديد من المواد الكيمياوية الموجودة في دخان السكائر والتي يطلق عليها Polyunclear aromatic hydrocarbone (PAH)، تعمل بوصفها محفزات لبدء حدوث الأورام السرطانية[29] ، اذ تتحول هذه المواد إلى محدثات سرطانية ترتبط مع الحوامض النووية مؤدية إلى حدوث الطفرات، كذلك تعمل على أكسدة الكترون واحد في الجزيئات الحيوية ومن ثم توليد جذور حرة وسطية ذات فعالية عالية وتؤدي مضادات الأكسدة مثل أنزيم SOD دوراً مهما في منع عمل هذه المواد وتثبيطها وخفض معدل حدوث السرطان الناتج عنها . ومن الجدير بالذكر فان هذه المواد التي توجد في دخان السكائر والتي تعد مواد مؤكسدة قوية، تسهم أسهاما فعالا في حدوث بيروكسدة الدهن [30] ان أكسدة الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة PUFA تعتمد على عدة مواقع ذرات الهيدروجين التي يطلق عليها bis-allylic methylenen، وان أكسدة الأواصر المزدوجة فيها تؤدي الى زيادة الكرب التاكسدي وتكوين العديد من المواد الفعالة منها β-unsaturated aldehyde. وتعد هذه المواد نواتج بيروكسدة الدهن مثل المالونداياالديهايد و Trans-4-hydroxy-2-nonenal، اذ يتأكسد الأخير بسهوله ليكون مركباً أخر هو 4- -2-3-epoxy hydroxy –2- nonenal، الذي يمتلك قدرة عالية للتفاعل مع جزيئات الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين والذي يؤدي دورا كبيرا في تحفيز الجينات السرطانية بوساطة عدد من الطفرات[8].

إما عن معامل الترابط فقد اظهر شكل (B) العلاقة الترابطية لهرمون اللبتين مع المالونداياالديهايد كانت معنوية ($P<0.01$) لدى النساء المصابات بسرطان الثدي ومدخنات وهذه النتيجة متفقة مع ما توصل آلية العالم[25].

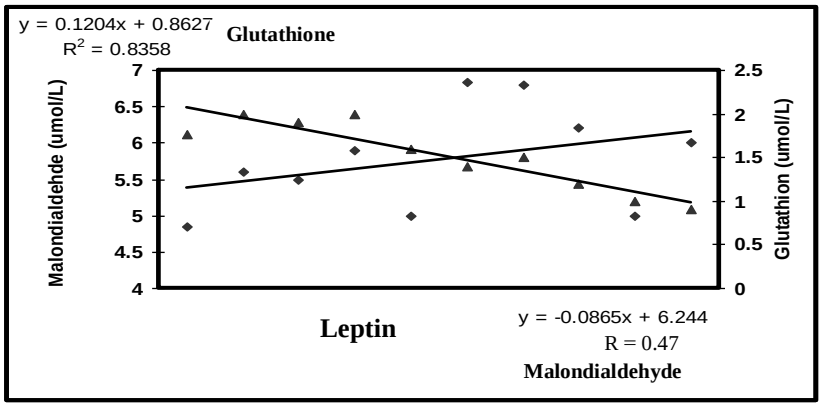
ان زيادة الحوامض الدهنية المتعددة غير المشبعة في الغذاء تعمل على تحفيز فعالية أنزيم Protein kinase في غدد الثدي، والذي يؤدي إلى زيادة في فعالية مستقبلات الاستروجين والذي يعد من مسببات سرطان الثدي، ونظرا لكون المواد الغذائية الدهنية هي الأكثر عرضة لتفاعلات الجذور الحرة و تحولها الى أشكال تعرف بالدهون الانتقالية والتي تلعب دورا مهما في أثارة التغيرات السرطانية في أنسجة الجسم ، اذ أكدت دراسة سابقة دور الدهون في حدوث السرطان فأظهرت ان النساء اللواتي تناولن غذاءا ذا محتوى دهني قليل يكن اقل عرضة للإصابة بأورام الثدي موازنة بالنساء اللواتي تناولن كميات كبيرة من الدهن مع الغذاء [31].

جدول (1) يوضح فية تركيز هرمون اللبتين والكلوتاثايون و المالونداياليديهايد وتركيز الكولسيترول والدهون الثلاثية في مصل دم النساء المصابات بمرض سرطان الثدي ومجموعة السيطرة .

Parameters	Control group N= 15 Mean ± SD	Patients women N=25 Mean ± SD	Patients women smoking N=15 Mean ± SD	P Value P<0.05
Serum Leptin ug/L	0.97± 0.05	2.41± 0.73	1.07 ± 0.36	0.006
Glutathione(umol/L)	16.3 ± 2.75	3.11 ± 1.01	1.95 ± 0.07	0.04
Malondialdehyde (umol/L)	1.32 ±0.09	4.61 ±1.0 3	5.97 ± 1.82	0.009
Cholesterol (mg/100ml)	145 ± 21.6	276 ± 30.9	290 ± 47.1	0.08
Triglycerides (mg/100ml)	69 ±6.42	180 ± 27.11	200 ± 21.4	0.05



شكل (A) يمثل تركيز هرمون اللبتين في مصل دم المجاميع الثلاث.



شكل (B) يمثل معامل الارتباط هرمون اللبتين مع الكلوتاثايون و المالونداياليديهايد لدى النساء المرضى المدخنات

المصادر :

1-Clinton, S.K.; Beason, R.L.; Bryant, S. & Johson, J.T. (2003). Comparative study of four serological tumor markers for the detection of breast cancer. J. Bio. Med. Sci. Instrum. 39: 14-408.

2- Pamela, N.M (2004). Cancer control. J. of moffitt B.C center, 11:4.

3-Michael, P.C. (2004). Breast anatomy and development In: Harris, J.Y.R.; Marc, L.; Monica, M. & Osborne, C.K. Disease of the breast thirded. Published. Lippincott William & Wilk Inc.

4- Marc, E.L. (2005). Breast cancer In: Denni, S.L.; Kasper, E.; Braunwald, A.S.; Fauci, D.L. & Lovgo, S.L. principles of internal medicine 15th ed., McGraw-Hill Inc. USA., 516-524.

5- AMITABHA RAY, KATAI J. NKHATA and MARGOT P.2008. Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status. INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY 30: 1499-1509.

6- Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. (2006). Leptin receptor expression and cell signaling in breast cancer. Int J. Oncol, 28:985-993.

7- 62.Buser K . 1997. Breast cancer pretreatment drug resistance parameters (GSH system) in tumor

tissues and their correlation with clinical and prognostic characterstics. Ann Oncol.;8:335-341.
8-.Abou-Ghalia A . 2000. Estimation of glutathione s-transferase and its Pi isoenzyme in tumor tissues and sera of patients with ovarian cancers. Anticancer Res.; 20: 1229-1236.
9- 12-Shechan ,D.; Meade,G.; Foley,VM. And Dowd, CA. (2001). Structure, function and evolution of glutathione S-transferases implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily.biochem.J.360,PP:1-16.
10-Arrick , B. A. and Nathan , C. F. (1984). Can Res. 44- 4224.
11-Laura,J.N;J.Scott,D.; Carol, A.R.; Rachel ,E. G&Lawrence Interrelationship between lipid peroxidation, ascorbic acid. Current Sci. J. 83 (4) : ,J.M.(2003).
12- Wood, L. G.; Gibson, P.G.; Gary,M.L. (2003). "Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma". Eur. Respire. J., 12:177-186.
13- Backan , E. ; Tayesis , S. ; Polat , F. and Dalgo , S. (2002). "Nitric Oxide levels and Lipid peroxidation in plasma of patient" .
14- Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. (2003) . Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril;80:123–127.
15- Jin, S. (2006) .Autophagy, Mitiochondrial Quality control , and Oncogenesis . Autophagy , 2 (2)pp: 80-84.
16- Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. 2006. Effect of obesity on presentation of breast cancer. Ann Surg Oncol, 13: 327-332.
17- Guillaume M. Bjorntorp P. (1996). Obesity in children , Environmental and Genetic Aspects, Horm Metab. Res., 28(2). 573-581.
18- Sedlak, J. and Lindsay, R.H. (2001). "Analytical biochemistry". Cited by Al-Zamyle, p. 192.
19- Muslih,R.K.;AL Nimer ,M.S. and Zamely ,O.M.(2002). Preparation of phosphatizing Agents. 1st Scientific conference /Chemistry Dept.,Fertilizer and phosphatic , National J. of chemistry,P: 139.
20-Tietz, N.V. (1999). " Textbook of clinical chemistry: W.B. Saunders company, Philadelphia, pp. 490-491, 1000-1025.
21- Tietz, N. W. (1994). Text book of clinical chemistry ,2nd Ed C. A .Burtis , E R . Ashwood , W. B. Saunders . P : 1030-1058.
22- Garofalo C, Surmacz E. 2006. Leptin and cancer. J Cell Physiol, 207:12-22.
23- Frankenberry KA, Skinner H, Somasundar P, McFadden DW.(2007). Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer. J Natl Cancer, 94: 1704-1711.
24- Bagchi K, Puri S, Free radicals and antioxidants in health and disease , Eastern Mediterranean Health J. 4, 2 : 350-359, 1998 .
25- Filiz K,Tur Y. 2001. Erythrocytes GST activities in smokers and patients with sq. cell laryngeal cancer . Journal of Toxicology and Environmental Health.; 64:447-452.
26- Das, S., Yadav, D., Narang,R. and Das, N. (2002). Interrelationship between lipid peroxidation, ascorbic acid. Current Sci. J. 83 (4) : 488- 491.
27-Harvie M, Hooper L, Howell AH. (2003). Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obes Rev; 4: 157-173.
28- Kampa, M., Nistikaki, A., Tsaousis V., Votas, G., Nistikaki A., Hatzoglou A., and Blekas, G. (2003). Antiproliferative and apoptotic effect of selective phenolic acids on T47D human breast cancer cells: potential of mechanism of action. Breast Cancer Research. 6 (2): 63-74 .
29- Gonenc, A. Enter, D. 2009. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of maglignant breast tumor and benign breast disease . Cell Biol. Int.30:376-80.
30- Hristozov, F. Pope, G. 2004. Evaluation of oxidative stress in patients with cancer . Arch Physiol Bioch. 109:331-8.
31- Al-Kanhal, M.A., Ahmad, F., Aothman, A.A. and Murshed, K.S. (2002). Effects of pure and oxidized cholesterol-rich diets on some biochemical parameters in rats. Int. J. of F. Sci. and Nutr. 53- 381-388.

Estimation of Concentration Leptin hormone in Blood Serum of suffering breast cancer women

Nadia Ahmed Salih
Dept.of Chemistry , College of Education ,Tikrit University
(**Received:** 1 / 4 / 2012 ---- **Accepted:** 16 / 9 / 2012)

Abstract:
The aim of this study is to estimate the concentration of Leptin hormone and glutathione , Malondialdehyde and cholesterol, triglycerides in blood serum of breast cancer women. This work is performed in Tikrit teaching Hospital by collecting 40 samples of breast cancer women(25 non smoking patients and 15 smoking) and 15 samples of control group. The results showed increase in Leptin hormone in $P<0.05$ of breast cancer women compared with breast cancer smoking women there was a significant decrease in the concentration leptin hormone. The results showed increase in Malondialdehyde level and decrease in glutathione level of blood serum in breast cancer . Also results showed a significant decrease in glutathione level and significant increase in malondialdehyde level in females smokers with cancer . There was a significant increase ($P<0.05$) concentration of cholesterol and triglycerides level in blood serum of breast cancer women compared to control group .