

## التأثير الفسلجي لسرطان الثدي في فعالية انزيم الاروماتيز وتراكيز بعض الهرمونات والمتغيرات الكيموحيوية في النساء في مدينة بغداد

وهبي عبد القادر سلمان الحمداني<sup>1</sup> ، نادية محمد نجيب<sup>2</sup> ، جودة عبد الكاظم حسن<sup>2</sup>

<sup>1</sup> قسم علوم الحياة ، كلية التربية للبنات ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

<sup>2</sup> مستشفى بلد ، مديرية صحة صلاح الدين ، وزارة الصحة ، بلد ، العراق

### الملخص

هدفت هذه الدراسة الى معرفة تأثير الاصابة بمرض سرطان الثدي لدى النساء في تراكيز بعض الهرمونات (الاستروجين، التستوستيرون، البرولاكتين) وبعض المركبات الكيموحيوية (انزيم الاروماتيز، الكولستيرول، سكر الدم). جرت هذه الدراسة في مستشفى مدينة الطب في مدينة بغداد. لمعرفة تأثير عوامل العمر و كتلة الجسم الحي ونوع الرضاعة على 58 مريضة مصابة بسرطان الثدي و 21 من النساء السليمات للمقارنة كمجموعة سيطرة. تراوحت اعمار المريضات و السليمات (24 - 70) سنة و وكانت النتائج تفوق المريضات بسرطان الثدي على السليمات معنويا في جميع تراكيز الصفات التي شملتها الدراسة، كذلك ازدادت جميع تراكيز الصفات المدروسة معنويا مع التقدم في العمر والزيادة في السمنة ، كما ان الرضاعة الصناعية عملت على زيادة احتمال الاصابة بسرطان الثدي لدى النساء خلال فترة الرضاعة. ونستنتج ان زيادة تراكيز هرمونات الاستروجين ، التستوستيرون، البرولاكتين وتراكيز انزيم الاروماتيز، الكولستيرول، سكر الدم من الاسباب المهمة في احتمال الاصابة بسرطان الثدي مع تقدم العمر وزيادة الوزن و الرضاعة الصناعية.

### المقدمة

إن الهرمونات تلعب دورا كبيرا في الإصابة بهذا المرض وبشكل خاص هرمون الاستروجين الذي له الدور الكبير في نمو وتطور الثدي و الفصوص والقنوات اللبنية لدى النساء<sup>(6)</sup> ويتطلب لنمو و تطور غدة الثدي لدى النساء عمل منسق وتعاون بين بعض الهرمونات أهمها هرمون البرولاكتين وهرمون الاستروجين بالتعاون مع هرمونات أخرى مثل الأنسولين و هرمون النمو اضافة الى هرمونات الغدة الدرقية T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> لغرض نمو وتطور الغدة اللبنية وقنواتها وتوفير الخزين الدهني والعناصر التي تدخل في تركيب وتصنيع و إفراز الحليب<sup>(7, 8)</sup>. كذلك وجد إن لدور هرمون الاستروجين الأكثر تأثيرا في انتشار هذا المرض وذلك لدوره في نمو وتطور الثدي وانتشار الخلايا الظهارية وان التعرض لتراكيز عالية من الاستروجين يزيد من احتمالات الإصابة بهذا المرض<sup>(9)</sup> وقد وجد إن زيادة تراكيز هذا الهرمون تحدث تحت تأثير عوامل عديدة منها العلاج بالاستروجين، الحيض المبكر، تأخر انقطاع الطمث، استخدام وسائل منع الحمل، تقدم عمر الحمل الأول، الإجهاض المتعمد، الرضاعة لفترات طويلة او لفترات قصيرة، الرضاعة الطبيعية ، قلة عدد الولادات السابقة وان جميع هذه العوامل لها علاقة بزيادة تراكيز الاستروجين مما ينجم عن هذه الزيادة الإصابة بسرطان الثدي<sup>(10)</sup>. ونظرا لما يسببه هذا المرض من خطورة على صحة وسلامة النساء وما ينجم عنه من خسائر بشرية و اقتصادية وتدمير في النظام الأسري وتفكك في بناء النسيج الاجتماعي بسبب تعرض النساء له جرى اقتراح هذه الدراسة والتي نطمح فيها إلى إيجاد علاقة بين هذا المرض وتراكيز بعض المركبات الكيموحيوية والهرمونات لعل هذه العلاقة نستنتج منها تنبيه مبكر للكشف عن هذا المرض الخطير وبهذا تهدف دراستنا الى دراسة مقارنة بين النساء المصابات بسرطان الثدي وبين السليمات في تراكيز بعض الهرمونات

يعد سرطان الثدي من أكثر أنواع الأمراض السرطانية التي تصاب بها النساء شيوعا في جميع دول العالم<sup>(1)</sup> إذ تشكل نسبة الإصابة به 29% من مجموع حالات السرطان بين النساء تقريبا<sup>(2)</sup>. وهذا يعني إن 10% من نساء العالم يحتمل أصابتهن بسرطان الثدي في إحدى مراحل حياتهن. وان 30-40% من النساء المصابات بهذا المرض تحدث لهن حالة الوفاة، بسبب تطور المرض لديهن ولا تزال الأسباب الرئيسية لهذا المرض غير معروفة لكن الدراسات السابقة حددت بعض العوامل المهمة التي تساهم في خطر الإصابة به منها العمر ، إذ يزداد معدل الإصابة بهذا المرض مع تقدم العمر و نادرا ما يحدث قبل سن العشرين ووجد انه في بلدان القوقاز إن معدل عمر الإصابة بالمرض (50-59) سنة وغالبا ما تحدث الإصابة بعد انقطاع الدورة الطمثية لدى النساء أما في دول أفريقيا والأمريكيتين فتحدث الإصابة في معدل أعمار (40-49) سنة وغالبا ما تحدث في هذه الدول قبل انقطاع عملية الطمث، وقد اعزوا السبب إلى الاختلافات في عوامل عديدة منها عمر سن الحيض والعوامل الاجتماعية والسكانية ومؤشرات كتلة الجسم الحي والتأثيرات البيئية ونوع الرضاعة طبيعية او اصطناعية<sup>(3)</sup>. ينشأ سرطان الثدي في الغدة اللبنية بسبب حدوث انقسام خلوي غير مسيطر عليه في خلايا النسيج أطلائي للثدي وان مرض السرطان هو الأكثر شيوعا لدى النساء. و انه مرض خطير يهدد حياة النساء في جميع البلدان المتقدمة والبلدان النامية. فقد وجد في دول أوروبا إن امرأة واحدة من كل (7-10) نساء معرضة للإصابة به و إن امرأة واحدة من كل (11-33) امرأة مصابة يحدث لها الوفاة<sup>(4)</sup>. وفسر الباحثون أسباب الانتشار السريع لهذا المرض إلى التغيرات في نمط الحياة وامتناع بعض النساء عن القيام بالرضاعة الطبيعية وعامل الوراثة إضافة إلى سوء التغذية<sup>(5)</sup>. كما ذكرت الدراسات السابقة أيضا

تأثير كتلة الجسم الحي وصنفت المجموعة إلى ثلاث فئات كتلوييه، كما جرى تقسيم عينات الدراسة حسب نوع الرضاعة إلى مجموعتين (رضاعة طبيعية) و(رضاعة صناعية) وتم جمع المعلومات الخاصة للنساء المصابات والسليمات عن طريق استمارة المعلومات الاستبائية والتي تتعلق بموضوع الدراسة. جمعت خلال هذه الدراسة (90) عينة دم من النساء المصابات والسليمات وتم ذلك بسحب (10) مل من الدم الوريدي باستخدام محقنة نبيذه بحجم (10) مل وتم وضعه في أنابيب اختبار بلاستيكية ذات أغشية محكمة وخالية من المواد المضادة للتخثر بعدها ترك الدم بدرجة حرارة الغرفة (20-27) درجة مئوية لحين تخثره ثم فصله بواسطة جهاز الطرد المركزي وبسرعة (3500) دورة/دقيقة ولمدة (15) دقيقة ثم سحب المصل باستخدام ماصة دقيقة Micro Pipette وتم حفظه في أنابيب اختبار بلاستيكية خالية من موانع التخثر وتم حفظها بدرجة حرارة (-65) درجة مئوية لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية والهرمونية والتي شملت دراستنا الحالية بحسب الجدول (1).

جدول (1) يبين عدد القياس المستخدمة في الدراسة

اسم عدة القياس	رقمها	المنشأ	الشركة المصنعة
Glucose Kit	FT An 21	U.S.A	Biomaghreb
Cholesterol Kit	BXC0261	U.K	Biorex
Aromatease (Kit)	CSB-006394HU	Germany	Cusabio-uman
Esterogen Kit	4925 - 300	U.S.A	Bio ChecK - Monobind
Testosterone Kit	3725 - 300	U.S.A	Bio ChecK - Monobind
Prolactin(Kit)	725 - 300	U.S.A	Bio ChecK - Monobind

على زيادة مقاومة الأنسولين وضعف تحمل الكلوكوز مما يسبب زيادة تركيزه في الدم. أما تفوق المريضات على السليمات في تراكيز الكولسترول Cholesterol معنويا ( $P \leq 0.05$ ) فقد جاء متوافقا مع ما حصل عليه الباحث<sup>(14)</sup>. وكذلك تفوقت المريضات على السليمات معنويا ( $P \leq 0.01$ ) في تراكيز انزيم الاروماتيز Aromatease واتفقت هذه النتائج مع نتائج الباحثين<sup>(15, 16)</sup> حيث وجدوا إن الزيادة في تراكيز الاندروجينات (التستسترون) يؤدي إلى تحفيز إفراز انزيم الاروماتيز الذي يعمل على تحويل التستسترون إلى استروجين في الأنسجة الدهنية.

جدول (2) مقارنة بين مريضات سرطان الثدي وبين السليمات في تراكيز بعض الهرمونات و المركبات الكيموحيوية

الصفات	المريضات (58)	السليمات (21)
Glucose (mg/dl)	$133.8 \pm 54.8^*$	$90.8 \pm 10.6$
Cholesterol (mg/dl)	$197.4 \pm 44.9^*$	$152.4 \pm 30.2$
Aromatease (pg/ml)	$1.47 \pm 0.29^{**}$	$0.30 \pm 0.24$
Estrogen (pg/ml)	$1.57 \pm 0.42^*$	$0.88 \pm 0.12$
Testosterone (ng/ml)	$1.36 \pm 0.37^{**}$	$0.67 \pm 0.34$
Prolactin(ng/ml)	$58.1 \pm 29.2^*$	$23.6 \pm 6.6$

\*تعني وجود فروق معنوية بمستوى ( $P < 0.01$ ) ، \*\*تعني وجود تفوق معنوي بمستوى ( $P < 0.05$ )

والمركبات الكيموحيوية وتأثير عوامل العمر وكتلة الجسم الحي ومقارنة ذلك مع النساء السليمات.

### المواد وطرائق العمل

أجريت هذه الدراسة في مختبرات مدينة الطب في محافظة بغداد وتحديدا في مستشفى الأورام التخصصي وللفترة من شهر شباط (2014) ولغاية تموز (2014) على 58 امرأة من النساء المصابات بسرطان الثدي Breast Cancer بالمقارنة مع 21 امرأة من النساء السليمات وتراوحت اعمار المصابات والسليمات بين (24 - 78) سنة، وتم التأكد من النساء المصابات بالاعتماد على اختبارات الكادر الصحي و المتمثلة بفحص الأشعة فوق الصوتية UltraSound و كذلك جهاز الماموغراف Mammograph إضافة إلى فحص الخزعة النسيجية للثدي Fine Needle Aspiration (FNA) وركزت الدراسة على معرفة مدى تأثير التغيرات الحاصلة في تراكيز بعض الهرمونات والمركبات الكيموحيوية على النساء المصابات بسرطان الثدي في مدينة بغداد إذ جرى توزيع النساء المصابات والسليمات حسب العمر إلى ثلاث فئات عمرية، كما شملت الدراسة على معرفة

### التحليل الاحصائي

تم جمع البيانات الخاصة بعينات الدراسة وتحليلها إحصائيا باستخدام البرنامج (SPSS) كما جرى تقدير المتوسطات الحسابية Mean والانحرافات المعيارية Stander Deviation واختبار دنكن للمقارنة بين المتوسطات الحسابية وإيجاد الدلالات المعنوية<sup>(11)</sup>.

### النتائج و المناقشة

مقارنة بين المريضات والسليمات:

يتبين من الجدول (2) تفوق المريضات سرطان الثدي مقارنة مع السليمات معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في تراكيزسكر الدم Glucose واتفق ذلك مع ما وجدته الباحثين<sup>(13,12)</sup> ويرجع سبب ذلك إلى تأثير سرطان الثدي

تقدم العمر وبمستوى ( $P \leq 0.01$ ) اذا اتفقت نتائجنا مع (26, 25) وكان سبب ذلك يعود الى ان ارتفاع سكر الدم لدى النساء يزداد بعد انقطاع الدورة الطمثية وكذلك الزيادة في تراكيز IGF-1 المرافقة لزيادة سكر الدم وهذا يعمل على زيادة افراز هرمون الأنسولين ويحدث ما يسمى بفرط الأنسولين Hyperinsulinemia الذي يعمل على تنشيط نمو الخلايا وزيادة عملية فسفرة مستقبلات الاستروجين وتنشيطها (27) كما وجد إن زيادة سكر الدم يسرع من نمو الخلايا في الغدد الثديية وانتشار السرطان. ومن نفس الجدوي لوحظ تفوق المريضات على السليمات معنويا ( $P \leq 0.01$ ) في تراكيز الكولسترول وفي جميع الفئات العمرية ولم يلاحظ أية فروق معنوية بين المريضات في الفئات العمرية قيد الدراسة وارتبطت زيادة الكولسترول لدى المصابات مع هرمون الاديبونكتين Adiponectin حيث وجد إن انخفاض تراكيز الاديبونكتين تعمل على اضطراب تراكيز الدهون وزيادتها في الدم بأنواعها (CHO, TG, LDL) كما يعمل على تغييرات في عملية التمثيل الغذائي للدهون في خلايا الكبد (29, 28) ويعمل ايضا على اضطراب فعالية الانزيمات المسؤولة عن تصنيع اللايبوبروتينات في خلايا الكبد Lipase, Hepatic Lipase, Lipoprotien (30) كما ان انزيم الاروماتيز هو الاخر ارتفعت تراكيزه معنويا لدى مريضات سرطان الثدي مقارنة مع السليمات وفي جميع الفئات العمرية كما تفوقت المريضات في الفئتين (41-60), (61 فأكثر) سنة معنويا ( $P \leq 0.05$ ) مقارنة بالفئة العمرية للمريضات (24-40) سنة وهذا يدل إن داء السرطان يحفز إفراز الإنزيم بتأثير العمر وأيدت نتائجنا من قبل (31) وكذلك علل سبب الارتفاع نتيجة لارتفاع مستوى الاندروجينات حيث يعمل هذا الإنزيم على تحويل C19 إلى C18 في هرمون التيستستيرون قبل أو بعد سن اليأس كما إن 95% من نشاط الإنزيم يكون في الأنسجة الدهنية أي إن ارتفاع الكولسترول يحفز على إفراز هذا الإنزيم.

ويتبين ايضا ارتفاع تراكيز هرمون الاستروجين Estrogen لدى مريضات سرطان الثدي معنويا ( $P \leq 0.05$ ) مقارنة مع السليمات ويعزى ذلك الى اسباب عديدة اهمها ارتفاع تراكيز هرمون الشحمون الخصوي Testosterone لدى المريضات وتزامن ذلك مع زيادة تراكيز انزيم الاروماتيز الذي اثر على الهرمون الذكري وحوله الى هرمون الالاستروجين (17). كذلك وجدت دراسة قام بها (18, 19) الى ارتفاع سكر الدم بسبب مقاومة هرمون الأنسولين و زيادة عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF-1 -1 Insulin Like Growth Factor من قبل خلايا الكبد لدى مريضات السرطان وتعمل هذه الأسباب مجتمعة في زيادة هذا الهرمون. أما زيادة تراكيز هرمون الشحمون الخصوي Testosterone لدى المريضات معنويا ( $P \leq 0.01$ ) مقارنة مع السليمات فقد اتفقت هذه النتائج مع نتائج كلاً من (20, 21) وقد اعزوا السبب إلى الارتفاع في تراكيز الكولسترول وكذلك نتيجة الاصابة بداء السكري من النوع الثاني Type<sub>2</sub> والذي ينجم عن تحوله دهون حرة نتيجة للعمليات الايضية ويوفر هذا التحول مصدر جيد لتصنيع الهرمون و بشكل خاص لدى النساء بعد سن اليأس (22) كذلك تبين نتائجنا الحالية تفوق مريضات سرطان الثدي مقارنة بالسليمات معنويا ( $P \leq 0.01$ ) في تراكيز هرمون البرولاكتين (P Prolactin) قد يعزى السبب إلى حدوث تغييرات في تراكيز الهرمون اللوتيني LH في مصل دم المصابات وكذلك حدوث اضطرابات في إفراز محفز الغدد الجنسية GnRH الذي يفرز من تحت المهاد (23) كما يزداد تركيز هرمون البرولاكتين لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بسبب عوامل وراثية وهذا ما أكدته (24).

## تأثير العمر

أظهرت نتائجنا الحالية في جدول (3) تفوقا معنويا ( $P \leq 0.01$ ) لمريضات سرطان الثدي في تراكيز سكر الدم مقارنة بالسليمات وفي جميع الفئات العمرية وكذلك كانت زيادة سكر الدم لدى المريضات مع

جدول (3) مقارنة تأثير العمر بين مريضات سرطان الثدي والسليمات في تراكيز بعض الهرمونات و المركبات الكيموحيوية

المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري Mean ± Stander div.						الصفات
(61 فأكثر) سنة		(41-60) سنة		(24-40) سنة		
السليمات 5	المريضات 11	السليمات 9	المريضات 19	السليمات 7	المريضات 28	
cd 97.3±5.7	a 162.8±87.6	d 93.1±10.3	ab 136.9±40.6	d 84.5±10.7	bc 120.3±43.2	Glucose mg/dl
b 158.4±33.5	a 188.8±21.2	b 163.5±31.5	a 198.8±50.9	c 133.8±18.6	a 199.8±48.1	Cholesterol mg/dl
c 0.5±0.3	a 1.6±0.3	d 0.3±0.2	a 1.6±0.4	d 0.2±0.1	b 1.4±0.2	Aromatease pg/ml
c 0.8±0.2	b 1.4±0.3	c 0.9±0.1	b 1.5±0.5	c 0.9±0.1	a 1.7±0.4	Esterogen pg/ml
b 0.8±0.2	a 1.4±0.4	b 0.6±0.4	a 1.3±0.4	b 0.7±0.4	a 1.4±0.4	Testosterone ng/ml
b 26.3±4.6	a 53.4±18.9	b 22.6±6.6	a 54.0±24.5	b 22.9±8.1	a 62.5±34.9	Prolactin ng/ml

ملاحظة الحروف المختلفة افقيا تعني وجود فروق معنوية ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P < 0.01$ )

كذلك الحال مع تراكيز الكولسترول التي ازدادت معنويا ( $P \leq 0.05$ ) لدى المريضات بالمقارنة مع السليمات في جميع الفئات الكتولية واعزوا سبب ذلك إن سرطان الثدي يحفز على زيادة الكولسترول لأنه يساعد على الانتشار ونمو خلايا الورم<sup>(36,35,14)</sup> وكذلك زيادة الكولسترول تعمل على تنشيط عامل النخر ألفا TNF- $\beta$  كما أشار الباحث<sup>(37)</sup> إلى أن ارتفاع الكولسترول الضار LDL-C يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي. كذلك أظهر انزيم الاروماتيز زيادة عالية المعنوية ( $P \leq 0.01$ ) للمريضات بالمقارنة مع السليمات وفي جميع الفئات الكتولية الإنزيم وقد أيدت نتائجنا من قبل الباحث<sup>(38)</sup> وكان سبب ذلك إن الأنسجة الظهارية الخبيثة المصابة تعمل على منع تمايز الخلايا إلى خلايا ليفية وتحولها مباشرة إلى خلايا شحمية من خلال إفراز TNF-IL-11 بواسطة مسارات ايضية التي تساهم بها البروستوكلاندينات PGE2 فتنتج الخلايا الشحمية ثم يقوم الإنزيم بتحويل الاندروجينات في هذه الخلايا مباشرة إلى استروجينات بتحفيز من الأنسجة الخبيثة<sup>(39)</sup>. وهذا السبب الذي عمل على رفع تراكيز هرمون الاستروجين لدى المريضات بالمقارنة مع السليمات جدول (4) في جميع الفئات الكتولية قيد الدراسة. أما الهرمون الذكري Testosterone فقد ازداد هو الآخر معنويا ( $P \leq 0.01$ ) لدى المريضات بالمقارنة مع السليمات في جميع الفئات العمرية كذلك انخفض هذا الهرمون معنويا مع الزيادة في كتلة الجسم الحي خاصة الفئة (29- فأكثر) كغم/ م<sup>2</sup>.

ويتبين من نفس الجدول (3) تفوق المريضات على السليمات معنويا في جميع الفئات العمرية في تراكيز هرموني الاستروجين والتستوستيرون معنويا ( $P \leq 0.05$ ) وقد اتفقت هذه النتائج مع الدراسات السابقة<sup>(32)</sup> وقد اعزوا سبب ذلك لارتباط الاستروجين مع هرمون الحمل البروجستيرون قبل سن اليأس وارتباطه أيضا مع الهرمون الذكري التستوستيرون بعد سن اليأس مما يؤدي إلى تحوله إلى هرمون الاستروجين بسبب زيادة تراكيز انزيم الاروماتيز. كذلك ارتفعت تراكيز هرمون البرولاكتين لدى المريضات معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في جميع الفئات العمرية لدى المريضات مقارنة بالسليمات وأيدت نتائجنا من قبل الباحث<sup>(33)</sup> الذين وجدوا إن ارتفاع البرولاكتين يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي كما ذكروا إن تركيزه يزداد مع تقدم العم.

**تأثير كتلة الجسم الحي BMI:** أظهرت دراستنا الحالية جدول (4) تفوق مريضات سرطان الثدي على السليمات في تراكيز سكر الدم Glucose وفي جميع الفئات الكتولية كذلك تفوقت الفئة الكتولية للمريضات (29- فأكثر) كغم/ م<sup>2</sup> معنويا بالمقارنة مع الفئتين الكتوليتين (18-24) و (25-29) كغم/ م<sup>2</sup> وقد اتفقت هذه النتائج مع النتائج التي حصل عليها<sup>(34)</sup> ويعود سبب ذلك إلى تأثير الزيادة في كتلة الجسم والتي توافقت مع زيادة مقاومة الأنسولين كما إن الزيادة في الكتلة عملت على زيادة الأحماض الدهنية والسايبوكايتينات الالتهابية أمثال TNF- $\beta$  عامل النخر ألفا والانتروكين (IL-6) وجميعها عملت على زيادة مستوى سكر الدم لدى مريضات سرطان الثدي من خلال تثبيط مستقبلات الأنسولين على الخلايا.

#### جدول (4) مقارنة تأثير كتلة الجسم الحي BMI بين مريضات سرطان الثدي والسليمات في تراكيز بعض الهرمونات و المركبات الكيموجيوية

المتوسط الحسابي $\pm$ الانحراف المعياري Mean $\pm$ Stander div.						الصفات
(29- فأكثر) كغم / م <sup>2</sup>		(29-25) كغم / م <sup>2</sup>		(24-18) كغم / م <sup>2</sup>		
سليمات (9)	مريضات (25)	سليمات (7)	مريضات (21)	سليمات (5)	مريضات (12)	
c	a	c	b	c	b	Glucose mg/dl
83.3 $\pm$ 6.3	146.2 $\pm$ 69.6	96.4 $\pm$ 7.9	123.3 $\pm$ 34.4	87.2 $\pm$ 12.7	110.1 $\pm$ 15.7	
b	a	b	a	b	a	Cholesterol mg/dl
152.4 $\pm$ 20.4	202.1 $\pm$ 55.0	154.2 $\pm$ 34.1	192.4 $\pm$ 34.2	149.2 $\pm$ 32.4	201.5 $\pm$ 4.9	
b	a	b	a	b	a	Aromatease pg/ml
0.2 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.1	
b	a	b	a	b	a	Esterogen pg/ml
0.9 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.2	
d	b	c	b	c	a	Testosterone ng/ml
0.4 $\pm$ 0.5	1.3 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3	1.8 $\pm$ 0.1	
c	b	c	a	c	b	Prolactin ng/ml
23.2 $\pm$ 6.0	51.6 $\pm$ 26.7	24.1 $\pm$ 5.7	65.0 $\pm$ 31.1	22.9 $\pm$ 9.3	49.2 $\pm$ 19.9	

ملاحظة الحروف المختلفة افقيا تعني وجود فروق معنوية ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P < 0.01$ )

الفئات الكتولية قيد الدراسة ويعزى السبب الى ارتباط ارتفاع هرمون البرولاكتين ومع ارتفاع هرمون التستوستيرون<sup>(42,41)</sup>.

#### تأثير نوع الرصاعة

يتبين من الجدول (5) تفوق المريضات على السليمات معنويا ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P < 0.01$ ) في تراكيز جميع الصفات قيد الدراسة (سكر الدم , الكولسترول, انزيم الاروماتيز, وتراكيز هرمونات الاستروجين,

ويعود ذلك إلى تأثير السمعة على فعالية واعداد حوامل الهرمون في الدورة الدموية sex hormon bending globulin (SHBG) حيث تنخفض نسبة تصنيعها مع زيادة الوزن مما يؤدي إلى ارتفاع الاستروجينات والاندروجينات والتي زيادتها تعمل على استهداف الخلايا وتنشيط نموها وانقسامها<sup>(40)</sup>. كما ان هرمون البرولاكتين هو الاخر ازداة تراكيزه لدى المريضات بالمقارنة مع السليمات في جميع

دراستنا وجدنا ان اعداد المريضات اللاتي يرضعن رضاعة طبيعية اقل عدد بالمقارنة مع أعداد المريضات اللاتي يرضعن رضاعة صناعية وقد اتفقت هذه مع<sup>(43)</sup> الذين وجدوا ان الرضاعة الطبيعية لأكثر من سنة تعطي حماية ضد تطور مرض سرطان الثدي.

هرمون الشحمون الخصوي Testosterone وأخيرا البرولاكتين وفي جميع مجاميع الفئات التي تخص نوع الرضاعة ويعزى السبب الى الاسباب التي سبق ذكرها. ولم نلاحظ اية تأثير معنوي بين مريضات الرضاعة الطبيعية وبين مريضات الرضاعة الصناعية لكن من خلال

جدول (5) مقارنة تأثير نوع الرضاعة بين مريضات سرطان الثدي و السليمات في تراكيز بعض الهرمونات و المركبات الكيموحوية

المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري				الصفات
رضاعة صناعية		رضاعة طبيعية		
7 سليمات	38 المصابات	14 السليمات	20 المصابات	
b 86.6 ±13.1	a 134.6±57.0	b 93.6 ±8.5	a 132.5±51.8	Glucose (mg/dl)
b 143.8 ±20.2	a 195.4±41.5	b 156.7±33.9	a 201.3±51.6	Cholesterol (mg/dl)
b 0.4 ±0.3	a 1.4 ±0.2	b 0.3 ±0.2	a 1.6 ±0.4	Aromatease (pg/ml)
b 0.90±0.08	a 1.55±0.41	b 0.87±0.14	a 1.61±0.45	Esterogen (pg/ml)
b 0.8 ±0.3	a 1.3 ±0.4	b 0.6 ±0.4	a 1.4±0.4	Testosterone(ng/ml)
b 27.0±6.3	a 55.7±27.2	b 21.9±6.3	a 62.3±32.9	Prolactin ng/ml

ملاحظة الحروف المختلفة افقيا تعني وجود فروق معنوية ( $P \leq 0.05$ ) و ( $P < 0.01$ )

وصناعية. ونعتقد ان سبب الزيادة تعود لزيادة الاندروجينات بشكل عام في كلا نوعي الرضاعة التي تنشط إفراز الإنزيم لتحويلها إلى استروجينات لدى النساء المصابات. أما تأثير الرضاعة على تراكيز هرمون البرولاكتين فقد لوحظ ان ارتفاعه لدى النساء اللاتي يرضعن رضاعة صناعية يرتبط مع حدوث المرض حيث تساعد الرضاعة الصناعية على حفظ تراكيز هذا الهرمون لدى النساء في مرحلة الرضاعة وهذا يعمل على تنشيط مستقبلات البرولاكتين على أسطح الخلايا مما يؤدي الى زيادة تركيزه وزيادة خطر الاصابة لان البرولاكتين يساعد على نمو الغدد اللبنية وتنشيط نموها اما ارتفاعه لدى النساء اللاتي يرضعن رضاعة طبيعية فزيادته طبيعية نتيجة لعملية الرضاعة<sup>(51,50)</sup>.

أما تأثير الرضاعة على الهرمونات الجنسية الستيرويدية فقد وجدنا ان الارتفاع في تراكيز هرمون التيستستيرون يعود إلى علاقته بهرمون الكورتيزول الذي يرتفع مع الرضاعة وبذلك يحفز على ارتفاع تراكيز التيستستيرون من خلال تأثير ACTH على الغدة الكظرية التي تعتبر مصدر الهرمونات الستيرويدية، كما ارتبط ارتفاع الكورتيزول مع ارتفاع سكر الدم لدى المصابات<sup>(45,44)</sup> كما اعتبر ان الإجهاد النفسي احد أسباب ارتفاع الاستروجين والتيستستيرون بسبب تأثير هرمون ACTH على قشرة الغدة الكظرية الذي يقوم بتصنيع وافراز هذا الهرمون وكذلك من خلال زيادة هرمون (OT) Oxytocin الذي يعمل على تنشيط مستقبلات الاستروجين<sup>(46)</sup> باعتبار ان OT ينظم الفلق والإجهاد<sup>(49,48,47)</sup> كما تم ملاحظة زيادة في تراكيز إنزيم الاروماتاز لدى النساء المصابات اللاتي يرضعن رضاعة طبيعية

#### المصادر

1- Peter B, Bernard L. (2008). editors. World Cancer Report 2008 [online]. WHO press. (2008). The International Agency for Research on Cancer (IARC). Available rompdfs\_online/wrc/2008/wcr\_.pdf. [cited 17 June 2011].  
2- Siegel R, Naishadham MA, Jemal A. (2013). Cancer statistics. .Ca Cancer J Clin2013;63:11-30.  
3- Cleries, R. et al. (2006). The trends of breast cancer mortality in Spain during the period 1977-2001 and Bagesian approach for progection during 2002-2016 . Ann. Oncol. 17(2): 1783-1791 .  
4- Smith, IE. And Dowsett, M. (2003). Aromatase inhibitors in breast cancer. N. Engl. J. Med. 348: 2431-2442.

5- Madigan, MP.; Ziegler, RG.; Benichou, J.; Byrne, C. and Hoover RN. (1995). Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. J Natl Cancer Inst, 87, 1681-1685.  
6- Lai, LC. (2002). Role of steroid hormones and growth factors in breast cancer. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 10: 969-974.  
7- Neville, MC.; McFadden, TB. and Forsyth, I. (2002). Hormonal regulation of mammary differentiation and milk secretion. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 1: 49-66.  
8- Casellas-Grau, A.; Font, A. and Vives, J. (2014). Positive psychology interventions in breast cancer.A systematic review. Psycho-Oncology, 23:9-19.

- 9- Basu, A.; Rowan, BG.; Basu, A.; Rowan, BG. (2005). Genes related to estrogen action in reproduction and breast cancer. [Review] [277 refs]. *Frontiers in Bioscience* .10:2346-72.
- 10-Darbre, PD. and Darbre PD. (2006). Environmental oestrogens, cosmetics and breast cancer. [Review] [159 refs]. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 20 (1):121-43.
- 11- بشير، بسعد زغلول (2003) دليلك الى البرنامج الاحصائي العربي للبحوث الاحصائية .
- 12-Grundy, SM. (2007). Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 92 (2):399-404.
- 13-Esposito, K.; Chiodini, P.; Colao, A.; Lenzi, A. and Giugliano D. (2012). Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 35 (11):2402-2411.
- 14-de Azambuja, E.; Cardoso, F.; de Castro, G. Jr.; Colozza, M.; Mano, MS.; Durbecq, V.; Sotiriou, C.; Larsimont, D.; Piccart-Gebhart, MJ. and Paesmans, M. (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *British Journal of Cancer* 96 1504–1513.
- 15-Ma, X.; Qi, X.; Chen, C.; Lin, H.; Xiong, H.; Li, Y.; Jiang, J. (2010). Association between CYP1 polymorphisms and breast cancer risk: Results from 10,592 cases and 11,720 controls. *Breast Cancer Res. Treat.* 122, 495-501 Kagawa N, Hori H, Waterman MR, Yoshioka S. Characterization of stable human aromata expressed in *E. coli*. *Steroids*. 69(4):235 - 243. [PubMed: 15183689].
- 16-Germain, D.R.; Graham, K.; Glubrecht, D.D.; Hugh, J.C.; Mackey, J.R. and Godbout, R. (2011). "DEAD box 1: a novel and independent prognostic marker for early recurrence in breast cancer." *Breast Cancer Res Treat.*, 127(1):53-63.
- 17-Trentham-Dietz, A.; Newcomb, PA.; Egan, K. M. (2000). Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, Stampfer M, Willett WC: Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 11:533- 542.
- 18-McTiernan, A. (2005). Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology*. 19: 871? 881.
- 19-Yakar, S.; Leroith, D.; Brodt, P. (2005). The role of the growth hormone/insulin-like growth factor axis in tumor growth and progression: lessons from animal models. *Cytokine Growth Factor Rev* 16:407-420.
- 20-Mai, K.; Bobbert, T.; Kullmann, V.; Andres, J.; Rochlitz, H.; Osterhoff, M.; Weickert, MO.; Bahr, V.; Mohling, M.; Pfeiffer, AF.; Diederich, S. and Spranger, J. (2006). Free fatty acids increase androg precursors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1501-1507.
- 21- Tang, X.; Ma, H.; Zou, S. and Chen, W. (2007). Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on hepatic lipid metabolis parameters and lipogenic mRNA expression in broiler chickens. *Lipids* 42: 1025-1033.
- 22- Lasco, A.; Frisina, N.; Morabito, N.; Gaudio, A.; Morini, E.; Trifiletti, A; Basile, NICITA-MAURO V. and Cucinotta, D. (2001). Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 145: 457-461.
- 23-Abdulrazak, H. and Al-Tae'e, N. K. (2007). Polycystic overian syndrome : The correlation between the LH/FSH ratio and disease manifestation. *Middle Est Fertility Society Journal*. 12(1):35-40.
- 24- Hankinson, SE.; Manson, JE.; Spiegelman, D.; Willett, WC.; Longcope, C. and Speizer, FE. (1996). Reproducibility of plasma hormone levels in postmenopausal women over a 2-3-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;4:649-54.
- 25-Michels, KB.; Solomon, CG.; Hu, FB.; et al. (2003). Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses? Health Study. *Diabetes Care*, 26, 1752-8.
- 26-Liao, SS.; Li, J.; Wei, W.; et al. (2011). Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12, 1061-1065.
- 27-Hamelers, IH. and Steenbergh. PH. (2003). Interactions between estrogen and insulin-like growth factor signaling pathways in Alvaro L Ronco, et al., human breast tumor cells. *Endocr Relat Cancer*, 10, 331? 45.
- 28-Cnop, M.; Havel, PJ.; Utzschneider, KM.; Carr, DB.; Sinha, MK.; Boyko, EJ.; Retzlaff, BM.; Knopp, RH.; Brunzell, JD. and Kahn, SE. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 46(4):459-469.
- 29-Abbasi, F.; Chu, JW.; Lamendola, C.; McLaughlin, T.; Hayden, J.; Reaven, GM. and Reaven, (2004). Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes*. 53(3):585-590.
- 30-Lara-Castro, C.; Fu, Y.; Chung, BH. and Garvey, W. (2007). Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2007; 18(3):263-270.
- 31-Dunning AM, Dowsett M, Healey CS, Tee L, Luben RN, et al. (2004) Polymorphisms associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute* 96: 936-945.
- 32-Thomas, HV.; Reeves, GK. and Key, TJ. (1997). Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*. 1997;8:922-8.
- 33-Eliassen, AH.; Tworoger, SS. and Hankinson, SE. (2007). Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma prolactin levels in

- premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer* 120:1536 - 1541.
- 34-Ewertz, M.; Jensen, MB.; Gunnarsdo, KA.; Hōjris, I.; Jakobsen, EH.; Nielsen, D.; Stenbygaard, LE.; Tange, UB. and Cold, S. (2011). Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 29: 25–31.
- 35-Renehan, AG.; Tyson, M.; Egger, M.; Heller, RF. and Zwahlen M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371: 569–578.
- 36-Pollheimer, MJ.; Kornprat, P.; Lindtner, RA.; Harbaum, L.; Schlemmer, A.; Rehak, P. ;et al. (2010). Tumor necrosis is a new promising prognostic factor in colorectal cancer. *Hum Pathol.* 41:1749?57.
- 37-De Gonzalo-Calvo, et al. (2015) . *BMC Cancer* 15:460 DOI 10.1186/s12885-015-1469-5.
- 38-Kagawa, N.; Hori, H.; Waterman, MR.; Yoshioka, S. (2004). Characterization of stable human Aromatase expressed in *E. coli*. *Steroids.* 69(4):235-243. [PubMed: 15183689.
- 39-Kao, YC.; Korzekwa, KR.; Laughton, CA. and Chen, S. (2001). Evaluation of the mechanism of aromatase cytochrome P450. A site-directed mutagenesis study. *Eur J Biochem.* 268(2):243?251. [PubMed: 11168357.
- 40-Fuhrman, C.; Fleury, B.; Nguy<sup>^</sup>en, X. L. and Delmas, M.-C. (2011). Symptoms of sleep apnoea syndrome: high prevalence and under-diagnosis in the French population. *Sleep Med.*, 2012, 13: 852–858.
- Fuller, J. M., Wong, K. K., Krass, I., Grunstein, R. and Saini, B. Sleep disorders screening, sleep health awareness, and patient follow-up by community pharmacists in Australia. *Patient Educ. Couns.*, 2011, 83: 325–335
- 41-Muggerud, A. A.; Hallett, M.; Johnsen, H.; Kleivi, K. and Zhou, W. (2010). Tahmasebpoor S,et al. Molecular diversity in ductal carcinoma in situ (DCIS) and early invasive breast cancer. *Mol Oncol.* 2010;4:357?68.
- 42-Tikk, K.; Sookthai, D.; Johnson, T.; Rinaldi, S.; Romieu. I.; Tjnneland, A.; et al. (2014). Circulating prolactin and breast cancer risk among pre- and postmenopausalwomen in the EPIC cohort. *Ann Oncol.* 25:1422- 8 .
- 43- Lipworth, L. ; Bailey, L. R. and Trichopoulos, D. (2000). History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: A review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute,* 92(4), 302-312.
- 44- Ryan, CP.; Anderson, WG.; Berkvens, CN. and Hare, JF.(2014). Maternal Gestational Cortisol and Testosterone Are Associated with Trade-Offs in Offspring Sex and Number in a Free-Living Rodent (*Urocite llusrichard sonii*).*PLoS.ONE*9(10):e111052. oi:10.1371/journal.pone.0111052.
- 45-Schwanz, LE. and Robert, KA. (2014). Proximate and ultimate explanations of mammalian sex allocation in a marsupial model. *Behav Ecol Sociobiol.* 68:1085-1096.
- 46- Ochedalski, T.; Subburaju, S.; Wynn, PC.; Aguilera, G. (2007). Interaction between oestrogen and oxytocin on hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Neuroendocrinol* 19:189 - 97.
- 47-Champagne, F., Diorio, J.; Sharma, S. and Meaney, MJ. (2001). Naturally occurring variationsnin maternal behavior in the rat are associated with differences in estro-gen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001)98:12736-41.
- 48-Serova, LI.; Harris, HA.; Maharjan, S. and Sabban, EL.(2010). Modulation of responses to stress by estradiol benzoate and selective estrogen receptor agonists.*J. of Endocrinol.* (2010) 205:253-62.
- 49-Liu, J. ; Bisschop, PH.; Eggels, L.; Foppen, E.; Fliers, E.; Zhou, JN.; et al. (2011). Intrahypothalamic estradiol modulates hypothalamus-pituitary-adrenal-axis activity in female rats. *Endocrinology* (2012) 153:3337- 44.
- 50-Lee, HJ. and Ormandy, CJ. (2012). Interplay between progesterone and prolactin in mammary development and implications for breast cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 357:101-107.
- 51-Tworoger, SS.; Eliassen, AH.; Zhang, X.; Qian, J.; Sluss, PM.; Rosner, BA.; et al. (2013). A 20-year prospective study of plasma prolactin as a risk marker of breast cancer development. *Cancer Res.* 73:4810-9.

## The physiological effect of breast cancer on activity of aromatase enzyme and some concentrations of hormones and biochemical in the women in Baghdad city

Wahbi Abdulqader Salman<sup>1</sup>, Nadia Mohamed Najeeb<sup>1</sup>, jawad abdukkadum Hassan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Depatment of Biology , College of Education for Women , Uneversity of Tikrit , Tikrit , Iraq

<sup>2</sup> Balad Hospital , Salah-Alden health , Ministry of Healthy , Balad , Iraq

### Abstract

This study was conducted to investigate the effect of women breast cancer on some hormones (Estrogen, Testosterone, prolactin) and biochemical parameters (Glucose, Cholesterol, Aromatase). The study is done in Medical City Teaching Hospital in Baghdad to show the effect of age, body weight and type of feeding for women with breast cancer and compared with healthy women. Their age ranged between (24-70) years for both groups. The results showing high significant effects of all parameters study in cancer disease women compared with healthy. All Study parameters increased with the advance of age and with the increased in body mass index. The breast cancer was spread in women artificial infant feeding compared with natural feeding .The conclusion suggested that the increase in estrogen, testosterone, prolactin, aromatase, cholesterol and glucose when the women have breast cancer.