



جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تعدد الأشكال الوراثي لجينات *GSTM1* و *GSTT1* و *P53codon72* في مرضى

سرطان البروستات

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان

كتبت بواسطة

علي جبار عبدالله

بإشراف

أ.م.د. زينب نزار جواد

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

( وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ )

صدق الله العلي العظيم

(سورة الشعراء - الآية :80)

## إقرار المشرف على الرسالة

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة (تعدد الأشكال الوراثي لجينات *GSTT1* و *GSTM1* و *P53codon72* في مرضى سرطان البروستات) قد جرت تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع: 

الاسم : أ.م.د. زينب نزار جواد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2022

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع: 

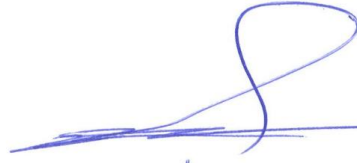
الاسم : ا.م.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ : / / 2022

## إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (تعدد الأشكال الوراثي لجينات *GSTM1* و *GSTT1* و *P53codon72* في مرضى سرطان البروستات) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.



التوقيع:

الاسم: د. سالم مالك العبد

المرتبة العلمية: أستاذ

الكلية والجامعة: العلوم الإسلامية / جامعة زيلار

التاريخ: 2022 / /

(إقرار لجنة المناقشة)

نشهد نحن رئيس وأعضاء لجنة المناقشة قد اطلعنا على الرسالة الموسومة ب(تعدد الأشكال الوراثي لجينات *GSTM1* و *GSTT1* و *P53codon72* في مرضى سرطان البروستات) والمقدمة من قبل الطالب (علي جبار عبدالله) وقد ناقشنا الطالب في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا أنها جديرة بالقبول بتقدير (إمتياز) لنيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان - علم الأحياء الجزيئي .

رئيس اللجنة

التوقيع:

الاسم : أ.د. ظافر حسن غالي

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة واسط

التاريخ : / / 2022

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم : أ.م. د. حيدر علي محمد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية الطب البيطري - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2022

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ما جاء بقرار اللجنة أعلاه

التوقيع:

الاسم : أ.د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : 22 / 9 / 2022

عضو اللجنة

التوقيع:

اسم : أ.د. ياسمين خضير خلف

مرتبة العلمية: أستاذ

عنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

تاريخ : / / 2022

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع:

الاسم : أ.م. د. زينب نزار جواد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2022

## الإهداء

إلى شهداء العراق اخص منهم الشهيدين الصدرين قدس .

إلى قائد الإصلاح حجة الإسلام والمسلمين السيد مقتدى الصدر اعزاه الله ...

إلى سبب وجودي ومن ربياني صغيراً ، والذي رحمه الله ووالدتي أطال الله بقاءها .

إلى أخي المرحوم الدكتور محمد عبد الرضا ماهود الزبيدي تغمده الله برحمته ...

إلى سندي وانسي بعد الله في كل أحوالي إخوتي وأخواتي وأصدقائي وزملاء درسي ...

إلى الذين كانوا دائماً عوناً لي وزوجتي الفاضلة وأولادي جزاهم الله خيراً ...

أهدي جهدي ...

علي جبار العتيبي



## شكر وتقدير

الحمد لله على نعمه كلها بمحامده كلها والحمد لله كما يحب ربنا أن يحمده ، اللهم ما بنا من نعمة أو عافية من دين أو دنيا فمفك وحدك لا شريك لك، لك الحمد ولك الشكر بها علي حتى ترضى وبعد الرضا ، شكرا لك يا رب إذ سلكت بي طريقا التمسست به علما وصل يا رب على القائل أنا مدينة العلم وعلي بابها وعلي اله الهداة الميامين .

أما بعد :

أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى أستاذتي ومشرفتي الأستاذة المساعد الدكتورة زينب نزار جواد لاقتراحها موضوع البحث، ولما بذلته من جهد في المتابعة والإرشاد ولتوجيهاتها السديدة طيلة مدة البحث فجزاها الله خيرا ووفقها لخدمة العلم .

كما أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ومنتسبيها وأساتذة ومنتسبي قسم علوم الحياة لمساندتهم لي وتذليلهم الصعوبات سائلا الله عز وجل أن يوفقهم جميعاً وخص بالذكر منهم الأستاذ المساعد الدكتور نصير مرزا حمزة رئيس قسم علوم الحياة لما أولاه من رعاية خاصة لطلبة الدراسات العليا جزاه الله خيرا ووفقه لخدمة المسيرة العلمية.

واقدم شكري وامتناني إلى منتسبي مركز الأمام الحسين (ع) للأورام وأمراض الدم في مستشفى الأمام الحسين (ع) التعليمي في كربلاء، وخص بالذكر طبيبة الكيمياء السريرية زينب عبد الحسين الإبراهيمي و الأخ المختبري كرار ناشي، وأقدم شكري الجزيل لجميع المرضى والمتطوعين من الأصحاء الذين وافقوا على سحب الدم منهم وقدموا المعلومات الشخصية اللازمة لإنجاز الرسالة وأسأل الله أن يمن على الجميع بالصحة والعافية ، كما اشكر عائلتي لما تجشموه من عناء طيلة مدة الدراسة ولما قدموه من دعم معنوي ومادي اخص بالذكر والدتي حفظها الله وزوجتي وأولادي وفقهم الله واشكر كل من ساعد في إتمام هذا البحث وقدم لي العون ومد لي يد المساعدة وزودني بالمعلومات اللازمة لإتمام هذا البحث وفقهم الله جميعا وسدد خطاهم اخص بالذكر الأخ مصطفى نعيم عبد الواحد وفقه الله .

علي جبار العقيلي

## Summary : الخلاصة

تهتم الدراسة الحالية بالكشف عن التعددات الشكلية Polymorphisms في جينات *GSTM1* و *GSTT1* و *P53codon72* وهي جينات لها تعددات شكلية ولها دور مهم في حدوث الإصابة بالأمراض وخصوصا السرطانات كسرطان البروستات ، جُمعت العينات الخاصة بالدراسة من 50 مصاباً بسرطان البروستات من مراجعي مركز الأمام الحسين (ع) للأورام السرطانية وأمراض الدم في مستشفى الحسين (ع) التعليمي في محافظة كربلاء المقدسة بعد التشخيص من قبل الجراح المختص و 50 فرداً من الأصحاء مظهرياً كمجموعة سيطرة، تُرس تأثير بعض عوامل الخطورة كالعمر ومحل السكن والتدخين والتاريخ العائلي للإصابة بالمرض بغية التعرف على تأثيرها على الإصابة بسرطان البروستات ، أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود علاقات مختلفة بين عوامل الخطورة المدروسة والإصابة بسرطان البروستات إذ ظهرت فروقات ذات دلالة إحصائية عالية عند مستوى معنوية  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  للتاريخ العائلي للإصابة بالمرض والتدخين والعمر مع الإصابة بسرطان البروستات بينما لم تظهر علاقة معنوية بين الإصابة بالمرض ومحل السكن (ريف - حضر) ، تناولت الدراسة أيضاً تحليل مستضد البروستات النوعي الـ PSA لمجموعتي المرضى والسيطرة لبيان أهميته في تشخيص المرض كونه أحد طرق التشخيص الشائعة في الكشف عن سرطان البروستات إذ تبين ارتفاع كبير لمستويات الـ PSA في المرضى مقارنة مع مجموعة الأصحاء وبمعنوية عالية عند مستوى معنوية  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  ، تم استخلاص الـ (DNA) من الدم لمجموعتي الدراسة (المرضى والأصحاء) ، وأجريَ الكشف الجزيئي عن التعدد الشكلي للنيوكليوتيدات في جينات الدراسة باستخدام تقنيتي (Multiplex-PCR) و (PCR-RFLP) أظهرت نتائج الكشف الجزيئي في جين *GSTT1* ارتباط عالي المعنوية عند مستوى معنوية  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين طرزهِ الجينية وبين المصابين بسرطان البروستات والأصحاء منه، بينما لم تظهر النتائج فروقات معنوية بين الطرز الجينية للجين *GSTM1* وبين المصابين بسرطان البروستات والأصحاء من المرضى وكذلك لم تظهر النتائج فروقات معنوية بين الطرز الجينية للجينين *GSTM1, GSTT1* مجتمعين مع المصابين بسرطان البروستات والأصحاء، أما فيما يتعلق في الجين *P53codon72* فأظهرت النتائج وجود فروقات عالية المعنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) وبين مجموعتي المصابين والأصحاء وكذلك الطراز الجيني (Arg-Arg) بينما لم تظهر علاقة معنوية بين الطراز الجيني (Arg-Pro) وبين مجموعتي المصابين والأصحاء كما أظهرت النتائج فروقات عالية المعنوية بين الطرز الجينية الثلاثة (Arg-Pro, Arg-Pro, Pro-Pro) وبين مجموعتي المصابين والأصحاء ، كذلك أظهرت النتائج تبايناً كبيراً بين علاقة عوامل الخطورة المدروسة مع التعددات الشكلية لجينات الدراسة إذ أظهرت النتائج ارتباطاً



كبيراً بين التعدد الشكلي لأغلب جينات الدراسة مع كل من التاريخ العائلي والتدخين والعمر ، بينما لم يظهر ارتباطاً للتعدد الشكلي مع محل السكن لأغلب الطرز الجينية لجينات الدراسة.

## قائمة المحتويات

رقم الصفحة	اسم الموضوع
V	الآية
V	الإهداء
V	شكر وتقدير
V-V	الخلاصة
V-V	قائمة المحتويات
V -V	قائمة الجداول
V-V	قائمة الأشكال
V-V	قائمة المختصرات
4 – 1	<b>الفصل الأول : المقدمة : Introduction</b>
30 – 5	<b>الفصل الثاني : استعراض المراجع Literature review</b>
6	1-2 الأورام : Tumors
7 – 6	2-2 منشأ السرطان Cancer Initiation
8-7	3-2 تركيب البروستات : Prostate structure
8	4-2 وظيفة غدة البروستات: prostate gland function
9-8	5-2 سرطان البروستات : Prostate cancer
9-10	6-2 أنواع سرطان البروستات: Types of prostate cancer
9	1-6-2 سرطان البروستات الغدي: prostate adenocarcinoma
9	2-6-2 سرطان قنوات البروستات: Prostate duct cancer
9	3-6-2 سرطان الخلايا الانتقالية Transitional cell carcinoma
9	4-6-2 سرطان الخلايا الحرشفي Squamous cell carcinoma
10	5-6-2 سرطان الخلايا الصغيرة لغدة البروستات Small cell carcinoma of the prostate
10	6-6-2 سرطان الأنسجة الرخوة (ساركوما الأنسجة الرخوة) Soft Tissue Sarcoma
10-11	7-2 درجات سرطان البروستات: Prostate cancer grades

11-12	8-2 مراحل سرطان البروستات: Prostate cancer stages
12-18	9-2 وبائية سرطان البروستات: Prostate cancer epidemiology
19-21	10-2 عوامل الخطورة لسرطان البروستات Prostate cancer risk factors
19	1-10-2 العمر: Age
19	2-10-2 العرق: Race
20	3-10-2 البيئة: The environment
20	4-10-2 التدخين: Smoking
20	5-10-2 السمنة: Obesity
21	6-10-2 التاريخ العائلي: Family history
21	7-10-2 التهاب غدة البروستات Inflammation prostate gland
21	8-10-2 الأمراض المنقولة جنسيا: Sexually transmitted diseases
22	11-2 أعراض سرطان البروستات: Prostate cancer symptoms
33-30	12-2 جينات سرطان البروستات Prostate cancer genes
22	1-12-2 جين <i>BRCA1</i> وجين <i>BRCA2</i> Breast cancer gene1 & Breast cancer gene 2
23	2-12-2 جين <i>IL-10</i> Interleukin 10 gene
23	3-12-2 جين <i>CYP17</i> Steroid 17-alpha-hydroxylase gene
24-23	4-12-2 جين <i>RAD51</i> <i>RAD51</i> Recombinase gene
24-26	5-12-2 جينات <i>(GSTs)</i> : Glutathione S-transferase gene
27-26	6-12-2 جين <i>p53</i> : <i>P53</i> Codon72
27-29	13-2 تشخيص سرطان البروستات: Prostate cancer diagnosis
30-29	1-13-2 مستضد البروستات النوعي (PSA) Prostate-specific antigen
31-32	2-13-2 فحص المستقيم الإصبعي: Digital rectal examination (DRE)
32	3-13-2 الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) Transrectal ultrasound
30-29	14-2 علاج سرطان البروستات: Prostate cancer treatment
29	1-14-2 استئصال البروستات عبر الإحليل (TURP) Transurethral resection of the prostate

30-29	Radiotherapy 2-14-2 العلاج الإشعاعي:
30	Hormonal therapy 3-14-2 العلاج الهرموني :
42-31	<b>الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل: Materials and Methods</b>
32-31	1-3 المواد Materials
31	3-1-1 الأجهزة المختبرية والمستلزمات المستخدمة في الدراسة
32	3-1-2 المواد الكيميائية و الأحيائية Chemical and Biological materials
42-33	2-3 طرائق العمل Methods
33	3-2-1 جمع المعلومات
34	3-2-2 جمع عينات الدم Blood sample collection
35-34	3-2-3 اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) Prostate Specific Antigen Test
34	3-2-3-1 مكونات اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA)
35-34	3-2-3-2 طريقة عمل اختبار PSA
42-35	3-2-4 الكشف الجزيئي Molecular detection
37-36	3-2-4-1 طريقة استخلاص الحامض الـ DNA DNA Isolation Protocol
38-37	3-2-4-2 الترحيل الكهربائي على هلام الأكاروز Agarose Gel Electrophoresis
38	3-2-4-3 الكشف الجزيئي عن الطفرات الجينية وتعدد اشكال النيوكليدات المفردة SNPs المدروسة
41-39	3-2-4-4 تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل (PCR) Polymerase Chain Reaction
41	3-2-4-5 الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعل البلمرة المتسلسل Electrophoresis of PCR products
42	3-2-4-6 الكشف الجزيئي بتقنية الـ Restriction Fragment length (polymorphisms RFLP)
42	3-2-4-7 الترحيل الكهربائي لنواتج الكشف الجزيئي باستخدام تقنية RFLP
42	3-2-5 التحليل الإحصائي

76-43	الفصل الرابع النتائج والمناقشة <b>Results and Discussion</b>
47-44	1-4 توزيع العينات بالاعتماد على عوامل الخطورة
45-44	1-1-4 محل السكن Living region
45	2-1-4 التاريخ العائلي للمرض Family history of the disease
46-45	3-1-4 التدخين Smoking
46	4-1-4 العمر Age
48	2-4 تحليل مستضد البروستات النوعي (PSA) Prostate-specific (PSA)
53-49	3-4 الكشف الجزيئي Molecular detection
49	1-3-4 الاستخلاص والترحيل الكهربائي لل DNA الكروموسومي المستخلص: Electrophoresis of the extracted chromosomal DNA:
49-50	2-3-4 التشخيص الجزيئي باستخدام تقنية: Multiplex PCR
52-53	3-3-4 التشخيص الجزيئي عن التعدد الشكلي في جين P53 باستخدام RFLP
53-57	4-4 الطرز الجينية للتعدد الشكلي لجينات الدراسة Genotypes of genes polymorphisms
57-72	5-4 علاقة عوامل الخطورة بالتعددات الشكلية The relationship of risk factors to polymorphism
57-62	1-5-4 العمر Age
62-66	2-5-4 محل السكن Living region
66-70	3-5-4 التدخين Smoking
70-74	4-5-4 التاريخ العائلي للمرض Family history of the disease
75-76	الاستنتاجات و التوصيات <b>Recommendations and Conclusions</b>
78-103	المصادر <b>References</b>
A – B	<b>Summary</b>
C	ملحق رقم 1 استمارة الاستبيان المعتمدة في دراسة سرطان البروستات

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجداول
15	جدول رقم (1-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية في العراق لعام 2017 لدى الذكور حسب إحصائيات الجهاز المركزي للإحصاء - وزارة التخطيط العراقية
16	جدول رقم (2-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية في العراق لعام 2018 لدى الذكور حسب إحصائيات الجهاز المركزي للإحصاء - وزارة التخطيط العراقية
18	جدول رقم (3-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية لعام 2020 في محافظة كربلاء حسب إحصائيات مركز الأمام الحسين عليه السلام للأورام السرطانية وأمراض الدم
19	جدول رقم (4-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية لعام 2021 في محافظة كربلاء حسب إحصائيات مركز الأمام الحسين عليه السلام للأورام السرطانية وأمراض الدم
32	جدول (1-3) الأجهزة والمستلزمات المختبرية المستخدمة و شركة التصنيع والمنشأ
33	جدول (2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة
35	جدول (3-3) يوضح مكونات عدة استخلاص الـ DNA الكروسومي Isolation Kit Components
39	جدول ( 3 - 4 ) البودئ المستخدمة في الكشف الجزيئي عن الطفرات وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs في جينات الدراسة
40	جدول ( 3 - 5 ) المواد المستخدمة في تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل PCR
41	جدول (6-3) البرنامج المستخدم لتضخيم الجينات ( - $\beta$ , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> بتقنية <i>globulin</i> Multiplex PCR
41	جدول (7-3) البرنامج المستخدم للكشف عن التعدد الشكلي في جين <i>P53 codon</i> 72 polymorphism
47	جدول (1-4) تأثير عوامل الخطورة (محل السكن ،التاريخ العائلي ،التدخين والعمر) على الإصابة بسرطان البروستات

48	جدول (2-4) تقسيم العينات (الأصحاء والمصابين) حسب مستويات الـ PSA
55	جدول (3-4) يوضح توزيع الطرز الجينية في عينات المرضى والأصحاء
57	جدول (4-4) توزيع العينات (المرضى - الأصحاء) حسب الطرز الجينية للتعدد الشكلي للجين P53 Codon 72
62-61	جدول (5-4) العلاقة بين مجموعتي المرضى والأصحاء مع العمر بالاعتماد على التعدادات الشكلية الجينية
66	جدول (6-4) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالسكن حسب التعدد الشكلي الجيني
70	جدول (7-4) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالتدخين حسب التعدد الشكلي الجيني
74	جدول (8-4) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالتاريخ العائلي حسب التعدد الشكلي الجيني

### قائمة الاشكال

رقم الصفحة	الاشكال
8	شكل (1-2) تركيب غدة البروستات
11	شكل (2-2) مخطط درجات جليسون لتصنيف درجات الإصابة بسرطان البروستات
12	شكل (3-2) مراحل سرطان البروستا
49	شكل (1-4) حزم الـ DNA بعد ترحيلها على هلام الاكاروز وبتركيز (0.8 %) عند 60 فولت لمدة 50 دقيقة.
51	شكل (2-4) نتائج تقنية Multiplex PCR للجينات <i>GSTM1</i> & <i>GSTT1</i> بعد ترحيلها كهربائيا على هلام الاكاروز وبتركيز (2 %) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة
52	4-3-4 التشخيص الجزيئي عن التعدد الشكلي في جين P53 Codon 72 باستخدام تقنية RFLP

53	الشكل (4-4) ترحيل العينات كهربائياً لجين <i>P53 Codon 72</i> باستخدام إنزيم القطع <i>BstUI</i> على هلام الاكاروز وبتركيز (2 %) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة.
----	--

### قائمة المختصرات

الرمز	المصطلح
Arg	Arginine
Bp	Base pair
<i>BRCA2</i>	Breast cancer gene 2
<i>BRCA1</i>	Breast cancer gene1
DNA	Deoxyribose Nucleic acid
DRE	Digital rectal examination
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetate
Exon	Expression region
F	Forward
<i>RAD51</i>	gene RAD51 Recombinase
<i>CYP17</i>	gene Steroid 17-alpha-hydroxylase
<i>GSTs</i>	Glutathione S-transferase gene
<i>IL-10</i>	Interleukin 10 gene
$\mu$ l	Microliter
Multiplex-PCR	Multiplex Polymerase chain Reaction
NCBI	National Center for Biotechnology Information
PARP1	Poly ARP-ribose polymerase1
PCR	Polymerase chain Reaction
PCR - RFLP	Polymerase chain reaction – Restriction Fragment

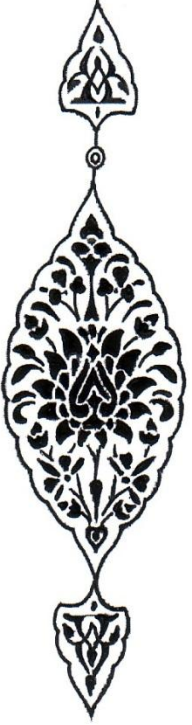


	length polymorphisms
Pro	Proline
PSA	Prostate-specific antigen
<i>p53</i>	Protein 53 Kilo Dalton
R	Revers
SNPs	Single-nucleotide polymorphism
SPSS	Special Packages of Social Science
Q	The long arm of chromosome
P	The short arm of chromosome
TURP	Transurethral resection of the prostate
TBE	Tris – Borate – EDTA
UV	ultra violet rays
WHO	World Health Organization



# الفصل الأول

## المقدمة : Introduction



## الفصل الأول

## المقدمة : Introduction

يعد مرض السرطان تحدياً خطراً وسبباً رئيساً للوفاة في العالم ، والذي يصيب أي جزء من الجسم، إذ يظهرُ بشكل نموٍ غير طبيعيٍ للخلايا في الجسم بسبب حدوث خللٍ في الأنظمة الطبيعية الخلوية التي تتحكم بانقسام الخلايا وتكاثرها، مما يؤدي لاستمرارها بالنمو خارج سيطرة الجسم وتكوين خلايا غير طبيعية مما ينتج كتل من الأنسجة التي تعرف بالأورام Tumors التي تكون إما أوراما حميدة Benign tumor والتي تكون أوراماً غير خطيرة مشابهة للخلايا النسيجية التي نشأت منها وغير منتشرة لمناطق الجسم القريبة، أو تكون أوراما سرطانية خبيثة Malignant tumor والتي تكون أوراماً أكثر خطورة لانتشارها وغزوها الأنسجة وأعضاء الجسم وانتقالها إلى مناطق أخرى بعيدة في الجسم (De et al., 2021).

يختص كل نوع سرطان حسب العضو الذي يصيبه ولهذا يعد سرطان البروستات أحد أنواع السرطانات المختصة بإصابة غدة البروستات لدى الذكور وهو من أكثر الأنواع انتشاراً بين الرجال في العالم خصوصاً لدى الذين تجاوزوا سن الخمسين منهم (Kohestani 2021) ولا يسبب سرطان البروستات عادةً أي أعراض في مراحله الأولية وتشبه أعراضه أعراض تضخم البروستات الحميد إذ تشمل هذه الأعراض كثرة التبول خصوصاً أثناء الليل وصعوبة في التبول وعدم الحفاظ على التدفق المستمر للبول، بينما يعاني المصاب من ظهور البول الدموي مع الألم في مراحله المتقدمة فضلاً عن مشاكل جنسية ترافقها كضعف الانتصاب أو فقدان القدرات الجنسية (Galvin, Garland, and Wibowo 2021) وتختلف نسب اكتشافه حول العالم، إذ أنها أقل في جنوب وشرق آسيا عنها في أوروبا وأمريكا وهو أكثر شيوعاً في البلدان المتقدمة إذ يعد سادس نوع من أنواع السرطانات المسببة للوفاة عالمياً والثاني في الولايات المتحدة الأمريكية (Jemal et al. 2021) وفي العراق وبالتحديد في العام 2018 احتل المرتبة الرابعة بين العشرة أنواع السرطانية المنتشرة ، فقد سجلت (1023) إصابة جديدة بسرطان البروستات وبنسبة (7.52%) من مجموع إصابات الأنواع السرطانية للذكور وبمعدل (5.31) لكل (100,000) نسمة (وزارة التخطيط العراقية 2019).

تعد العديد من عوامل الخطر مسبباً أساسياً للإصابة بسرطان البروستات مثل العمر والعرق والتاريخ العائلي والسمنة والنظام الغذائي والتدخين واختلال هورمونات الذكورة ونمط الحياة ومحل السكن والالتهابات المزمنة لغدة البروستات (Golubnitschaja et al. 2022).

يظهر سرطان البروستات بعدة أنواع من أهمها وأكثرها شيوعا سرطان البروستات الغدي الذي يشكل حوالي 95% من الإصابات وأما بقية الأنواع فتشكل 5% فقط من الإصابات كسرطان الخلايا الصغيرة الذي يشكل 1% منها وسرطان الخلايا الحشوية الذي يشكل من 1% إلى 0.5% والنوع الآخر هو أورام الغدد الصم العصبية وهو نادر جدا في البروستات ومن الأنواع الأخرى النادرة أيضا في سرطان البروستات هو ساركوما أو سرطان الأنسجة الرخوة (Lennartz *et al.* 2021).

إن دراسة التعدد الشكلي Polymorphisms تساعد على تشخيص الطرز الوراثية المختلفة للجينات إذ تمتلك جينات الإنسان تعددا شكليا كبيرا في قطع مختلفة من الجين في الـ DNA ويمكن تحديد علاقة عوامل الخطورة مع الاستعدادات الوراثية لكثير من الأمراض مثل أنواع السرطان وأمراض القلب والسكري عن طريق التعدد الشكلي ، ومن الجينات المهمة ذات التعدد الشكلي المرتبطة مع خطر الإصابة بسرطان البروستات (P53 codons 72 polymorphism) إذ يعد جين P53 codons 72 من جينات كبح الورم (Tumor Suppressor genes) إذ يمتلك هذا الجين تعددا شكليا يقع في كودون 72 والمرتبط مع تشفير الاليلين (proline and arginine) واللذان لهما علاقة كبيرة مع الزيادة في خطر الإصابة لعدد من السرطانات كسرطان المثانة و سرطان الرئة وسرطان الثدي وسرطان الرحم وسرطان البروستات إذ وجد أكثر من تعدد نيوكليدي مفرد Single-nucleotide polymorphism (SNPs) مرتبط مع عدد من السرطانات منها سرطان البروستات (Kaya *et al.* 2021) ، أما المجموعة الجينية GSTs وخصوصا الجينين GSTM1 و GSTT1 اللذين يشفرا لأنزيم الكلوتاثيون النشط في إزالة السمية والمواد المسرطنة من الخلية فقد دُرسا على نطاق واسع كون التعدد الشكلي الخاص بهما يرافق زيادة القابلية للإصابة بأمراض مختلفة كأمراض القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي فضلا عن عدة أنواع من السرطان كسرطان المبيض والقولون والثدي والرئة و البروستات (Salh, and Obaid, 2020).

يمتلك الجين GSTM1 طرازين جينيين هما الطراز GSTM1-null أو (GSTM1<sup>-</sup>) هو الطراز الجيني الأكثر شيوعا والذي يعد غير فعال بخلاف الطراز الجيني GSTM1 Wild أو (GSTM1<sup>+</sup>) الذي يعد طرازا جينيا فعالا في التشفير لأنزيم الكلوتاثيون النشط ، أما جين GSTT1 فهو أيضا جين متعدد الأشكال في الإنسان وله طرازان جينيان الطراز الجيني GSTT1-null أو يرمز له أحيانا (GSTT1<sup>-</sup>) الذي يؤدي إلى إنتاج أنزيم كلوتاثيون فاقده لوظيفة إزالة السمية والمواد المسرطنة مما يسبب زيادة الاحتمالية للإصابة بعدة أنواع من السرطان من أهمها سرطان البروستات والطراز

الثاني هو *GSTT1 Wild* أو (*GSTT1+*) والذي يشفر لأنزيم الكلوتاثيون النشط في إزالة السمية والمواد المسببة للسرطان (Benabdelkrim, and Berredjem, 2018).

نظراً للأهمية الكبيرة لدراسة مرض سرطان البروستات كونه من السرطانات المنتشرة حالياً لدى الرجال ولعدم وجود دراسات على المستوى الجزيئي للمرض في محافظة كربلاء المقدسة حسب المعلومات المتوفرة لدينا كما إن الدراسات عن سرطان البروستات قليلة في العراق لذا تهدف هذه الدراسة إلى بحث العلاقة بين تعدد الأشكال الجيني للجينات (*GSTM1, GSTT1, P53 codons72*) وسرطان البروستات فضلاً عن تقييم مستويات مستضد البروستات النوعي (PSA) في مصل دم المرضى .

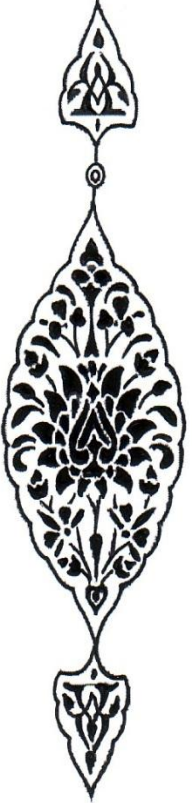
### اهداف الدراسة :- Objectives of the study

1. تحديد تأثير بعض عوامل الخطورة في حصول الإصابة بسرطان البروستات مثل (العمر، محل السكن، التدخين ، التاريخ العائلي للإصابة بسرطان البروستات) .
2. تقييم مستويات مستضد البروستات النوعي (PSA) في مصل المرضى بسرطان البروستات مجموعة السيطرة .
3. تحديد تعدد الأشكال في الجينات (*GSTM1, GSTT1, P53 codons 72*) باعتبارها من الجينات المهمة للإصابة بسرطان البروستات ومقارنة التعدادات الشكلية والطرز الجينية في تلك الجينات مع ما تم دراسته عالمياً ومحلياً.
4. ربط العلاقة بين بعض عوامل الخطورة للإصابة بسرطان البروستات مثل (العمر، محل السكن، التدخين ، التاريخ العائلي للإصابة بسرطان البروستات) مع الطرز الجينية في الجينات قيد الدراسة .

الفصل الثاني :

استعراض المراجع

**Literature review**



**1-2 الأورام : Tumors**

تعرف الأورام بانها نمو غير منتظم نتيجة اختلال خلوي أدى إلى نمو الأنسجة بصورة ليس للجسم قدرة على التحكم بها والسيطرة عليها، وينتج عن ذلك تعرض خلية أو أكثر إلى تغيير يجعل منها مختلفة عن الخلايا الطبيعية التي تنشأت منها ، و لا يمكن عودتها إلى أصلها غالبا حتى بعد زوال المسبب واثره (Breton et al. 2021).

بصورة عامة تنقسم الأورام إلى:

1- الأورام الحميدة Benign tumors: تكون الخلايا فيها مشابهة لخلايا نسيجها الأصلي الذي تكونت منه ، ويكون انتشارها في منطقة محددة ولا تملك القدرة على غزو الأنسجة المجاورة ، كما أنها تنمو ببطيء قد يستمر لسنوات عدة ، لذلك لا تعد خطرة على حياة الشخص ( Moradi and Shokri, 2021).

2- الأورام الخبيثة Malignant tumor أو ما يسمى بالسرطان (Cancer) هو مجموعة من الأمراض التي تتميز بالنمو غير المنضبط وانتشار غير طبيعي للخلايا التي يمكن أن تؤدي إلى الوفاة إذا لم يتم علاجها (American Cancer Society 2021) ، فهذا القسم من الأورام هو شديد الخطورة على حياة المريض كونه سريع النمو، فإنه خلال مدة قصيرة ينمو ويكُون كتل ورمية خبيثة لا تشابه الخلية الأصلية التي نشأت منها لا شكلاً ولا وظيفةً وله القدرة على الانتقال (Metastasis) إلى أنسجة الجسم الأخرى، إذ إن الخلايا السرطانية ممكن أن تنفصل عن الورم الأولي وتنتشر عبر مجرى الدم أو اللف إلى أنسجة الجسم الأخرى ، فضلاً عن قابليتها للتكيف مع البيئة الجديدة (Fontanella et al. 2021).

**2-2 منشأ السرطان Cancer Initiation**

اهتم العلماء بدراسة السرطان منذ أن أكتشِفَ وإلى وقتنا الحاضر و بجوانبه كافة، نظرا لما يشكله من خطورة كبيرة على حياة الإنسان ، يتضمن نشوء السرطان عدم قدرة الجسم على اكتشاف الضرر في DNA ولذا تستمر الخلايا السرطانية في تكوين خلايا جديدة وعدم الاستجابة لإشارات تثبيط النمو بالإضافة لما تتحلى به خلايا السرطان من نشاط خلوي غير منتظم وإمكانية الاختباء من الجهاز المناعي (Naing et al. 2020).

يتكون السرطان في بدايته من خلية واحدة طبيعية بعد أن تتعرض لعوامل كيميائية أو فيزيائية أو بايولوجية يطلق عليها المسرطنات (Park and Hauschild, 2021) فهذه العوامل تؤثر على الجينات



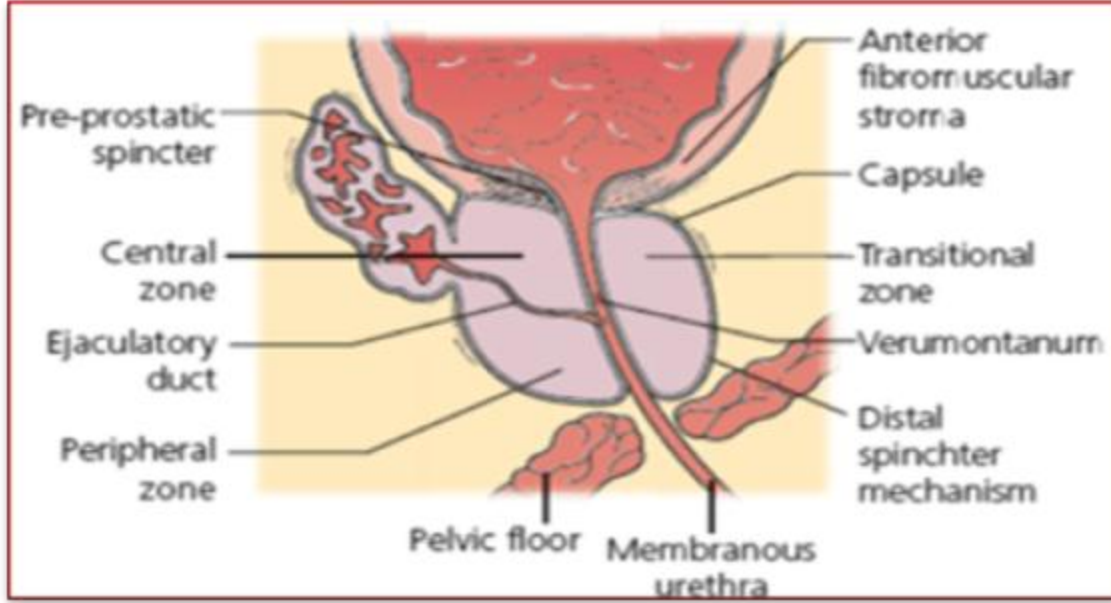
لتلك الخلية مكونة طفرات (Mutations) ولا ينشأ الورم السرطاني إلا بعد تراكم طفرات تتعرض لها الجينات ذات العلاقة بالنمو أو تثبيط النمو (Bertoli and de Bruin, 2022).

## 3-2 تركيب البروستات : Prostate structure

البروستات هي أكبر غدة ملحقة في الجهاز التناسلي الذكري إذ إن البروستات البشرية السليمة عادة ما تكون أكبر بقليل من حبة الجوز (Benabdelkrim and Berredjem, 2018)، وهي عبارة عن غدة إفرازية مركبة تقع أسفل المثانة وأمام المستقيم ويمر من خلالها مجرى البول وقنوات القذف ، تفصل البروستات والحوصلات المنوية عن المستقيم الخلفي طبقة رقيقة من النسيج الضام (Faculty 2018) تزن حوالي من 20 إلى 30 جرام وقياس  $4 \times 3 \times 2$  سم، تقع في تجويف الحوض أسفل الجزء السفلي من ارتفاع العانة ، فوق اللفافة العلوية للحجاب الحاجز البولي التناسلي ، تحيط بجزء من مجرى البول أسفل المثانة البولية مباشرة ، ومقدمتها إلى المستقيم ، والتي يمكن الاعتماد عليها في فحص البروستات باستخدام فحص المستقيم الأصبغي (Digital rectal examination (DRE) إذ يبعد السطح الخلفي للبروستات عن حافة الشرج بحوالي 4 سم (Petrelli et al. 2019).

تتكون غدة البروستات كما في الشكل (1-2) من المناطق التالية:

1. المنطقة المحيطة: Peripheral zone وهي المنطقة الأكثر شيوعًا للإصابة بالسرطان و التهاب البروستات المزمن والتي تمثل حوالي 70 ٪ من البروستات والتي تقع في الجزء الخلفي من غدة البروستات (Nketiah et al. 2021).
2. المنطقة الانتقالية: Transition zone تشكل حوالي 5% من حجم غدة البروستات وتحيط بالإحليل.
3. المنطقة المركزية: Central zone تشكل نسبة 25% من غدة البروستات تكون مخروطية الشكل وتقع في قاعدة البروستات ومجاورة للحوصلات المنوية ، تحتوي على ما يقرب من ثلث القنوات التي تفرز السائل الذي يشارك في تكوين السائل المنوي (Bhatta and Hirachan 2018) .



شكل (1-2) تركيب غدة البروستات (Bhavsar and Verma 2014)

## 4-2 وظيفة غدة البروستات: prostate gland function

إن الوظيفة الرئيسية لغدة البروستات المنظمة من قبل هورمون التستوستيرون هو إفراز سائل أبيض قلوي قليل (الرقم الهيدروجيني) = 7.29 والذي يشكل 17 ٪ من السائل المنوي يحافظ على الحيوانات المنوية ويغذيها ، كونه غني بالدهون والألبومين والإنزيمات المحللة للبروتين وحامض الستريك (Meropi 2021) ولإفرازات البروستات مهمة أخرى هي تسهيل حركة الحيوانات المنوية وبقائها على قيد الحياة وتوفير وسط وقائي سائل لمرورها في عملية الإخصاب (Ibrahim et al., 2019).

## 5-2 سرطان البروستات : Prostate cancer

يعد السرطان مشكلة صحية خطيرة في العالم، ولا يزال سرطان البروستات أحد أكثر أنواع السرطانات التي تصيب الرجال (Lopez et al. 2021) إذ يسجل العالم 1,276,106 حالة إصابة جديدة سنويا بسرطان البروستات و 358,989 حالة وفاة بسببه (Sugiura et al. 2021) يأتي سرطان البروستات في المرتبة الثانية بعد سرطان الرئة كمسبب للوفاة بين الرجال في الولايات المتحدة والاتحاد الأوروبي ، ويمثل السبب الرئيسي السادس لجميع وفيات السرطان في الرجال في جميع أنحاء العالم (Van et al., 2021) ، يزداد سرطان البروستات في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاما (Louis et al. 2021) ، بالنظر للتباين الكبير في الإصابة للمصابين بسرطان البروستات، من ناحية معدل سرعة النمو وإمكانية الانتقال أو الانتشار مقارنة مع الأنواع الأخرى من السرطان ، تتضح أهمية التعرف على المرضى المعرضين لمخاطر عالية بالإصابة في وقت التشخيص الأول مقارنة بأولئك الذين

يمكن إبقاءهم تحت المراقبة السريرية عن طريق الفحص الدوري والمتابعة الدقيقة لحالة المريض (Grossman *et al.* 2018).

## 6-2 أنواع سرطان البروستات: Types of prostate cancer

ينقسم سرطان البروستات إلى عدة أنواع حسب المنطقة التي يصيبها من الجسم وحسب سرعة انتشاره من تلك الأنواع (S. Liu *et al.* 2020):

### 1-6-2 سرطان البروستات الغدي: Prostate adenocarcinoma

هو أكثر أنواع سرطان البروستات شيوعاً إذ تبلغ نسبة الإصابة به 95-99% من جميع الأنواع السرطانية التي تصيب غدة البروستات إذ يصيب الخلايا التي تبطن الغدة ويكون بطيء النمو ويستمر لعدة سنوات دون أن يشعر به المريض كون مراحل الأولى دون أعراض (S. Liu *et al.* 2020).

### 2-6-2 سرطان قنوات البروستات: Prostate duct cancer

هذا النوع من سرطان البروستات يصيب في البداية الخلايا المبطنة لقنوات غدة البروستات و يتميز بسرعة نموه وانتشاره مقارنة مع النوع الغدي من سرطان البروستات (G. Wang *et al.* 2018).

### 3-6-2 سرطان الخلايا الانتقالية: Transitional cell carcinoma

يصيب هذا النوع خلايا الأعضاء الجسمية القريبة من غدة البروستات كالخلايا المبطنة لمجرى البول أو للمثانة، ثم ينتشر إليها و من الممكن أن يبدأ في غدة البروستات ثم ينتشر إلى المثانة وغالباً ما يرافقه ظهور دم في البول أو صعوبة التبول ويعد نوعاً نادراً إلا أنه سريع الانتشار (Alnajjar *et al.* 2022).

### 4-6-2 سرطان الخلايا الحرشفية: Squamous cell carcinoma

يعد من الأنواع النادرة من أنواع سرطان البروستات والذي يكون سريع النمو والانتشار ويبدأ في الخلايا المسطحة المغطية لغدة البروستات و يعد أكثر أنواع السرطانات تسبباً للوفاة وأسرعها انتشاراً (Gakis *et al.* 2020).

**5-6-2 سرطان الخلايا الصغيرة لغدة البروستات Small cell carcinoma of the prostate**

يتكون من خلايا صغيرة مستديرة من خلايا الغدد الصماء العصبية المنتشرة في غدة البروستات وهو يشكل 1% من الأنواع السرطانية التي تصيب غدة البروستات ، ويعد أكثر أنواع السرطانات عدوانية فإنه ينتشر بسرعة إذ يكون معدل العمر المتوقع بعد الإصابة بهذا النوع أقل من سنة غالباً (Kawai *et al.* 2022).

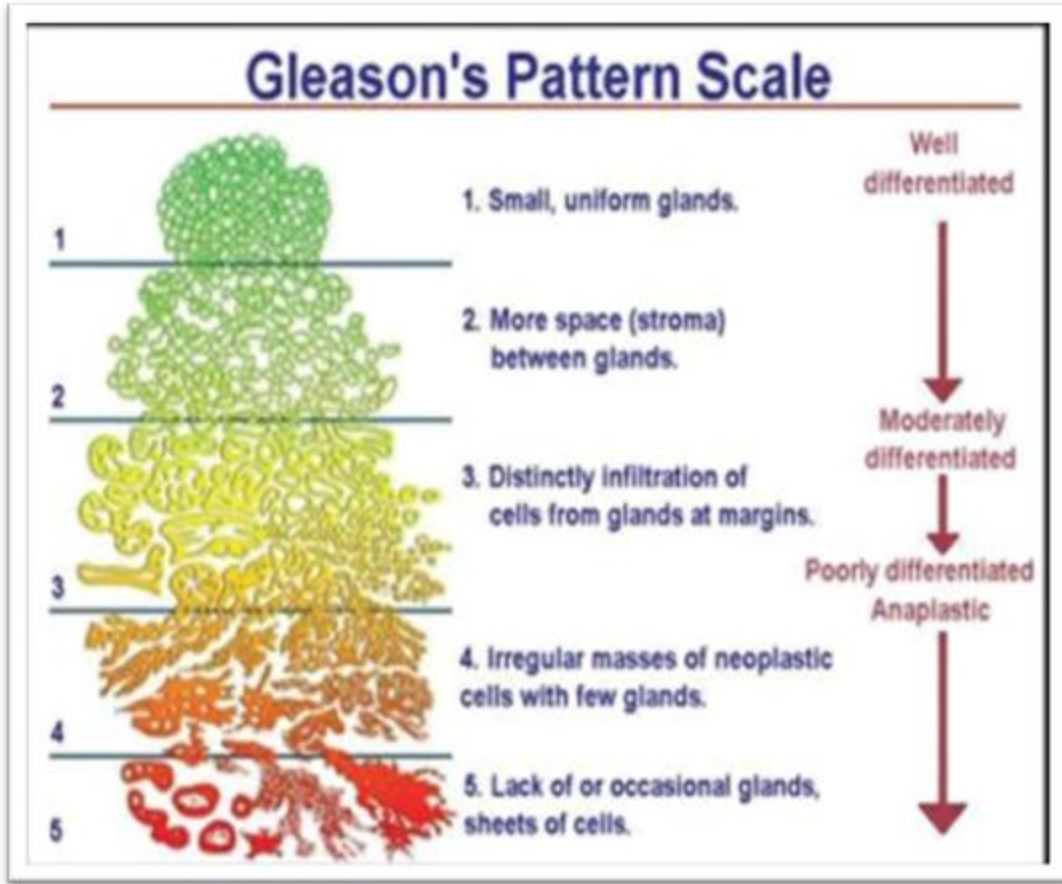
**6-6-2 سرطان الأنسجة الرخوة (ساركوما الأنسجة الرخوة) Soft Tissue Sarcoma :**

هي سرطانات تصيب الأنسجة الضامة في غدة البروستات مثل العضلات والأعصاب والدهون والأنسجة الليفية والأوعية الدموية (Andersen *et al.* 2021).

**7-2 درجات سرطان البروستات: Prostate cancer grades**

مخطط الدرجات المستخدم في تصنيف درجات سرطان البروستات هو نظام Gleason وفقاً لهذا النظام ، يتم تقسيم سرطان البروستات إلى خمس درجات على أساس أنماط التمايز الغدية كما هو موضح في الشكل (2-2) إذ إن الدرجة الأولى تمثل الأورام الأكثر تمايزاً ، والتي يكون فيها الورم الغدي موحداً ومستدير الشكل وعلى النقيض من ذلك لا تظهر أورام الدرجة الخامسة أي تمايز في الغدة أما الدرجات الأخرى فتقع بينهما (Colomer and Naranjo, 2021).

معظم الأورام تحتوي على أكثر من نمط واحد من أنماط التمايز للخلايا الورمية إذ حددت أنماط التمايز بالدرجات من (3 إلى 5) و يقوم المختص في التشخيص بتعيين درجة أساسية إلى النمط السائد والدرجة الثانوية إلى النمط الثاني الأقل شيوعاً ثم يتم جمع الدرجتين الرقمتين للحصول على درجة جليسون أو النتيجة التي ستكون إما 6 وهي أقل درجة لنظام جليسون إذ يكون ظهور سرطان البروستات منخفض جداً (lower-grade) أو درجة 7 سرطان متوسط الدرجة (medium-grade) أو الدرجات (8,9,10) التي تعد سرطانات عالية الدرجة (High-grade) (Deng *et al.* 2021) يعد تقدير درجة Gleason مهماً جداً خاصة في سرطان البروستات لأن الدرجة والمرحلة أفضل إنذاراً للتنبؤ كما يعد مهماً أيضاً لاختيار الطريقة المناسبة للعلاج (Salmi *et al.* 2021).



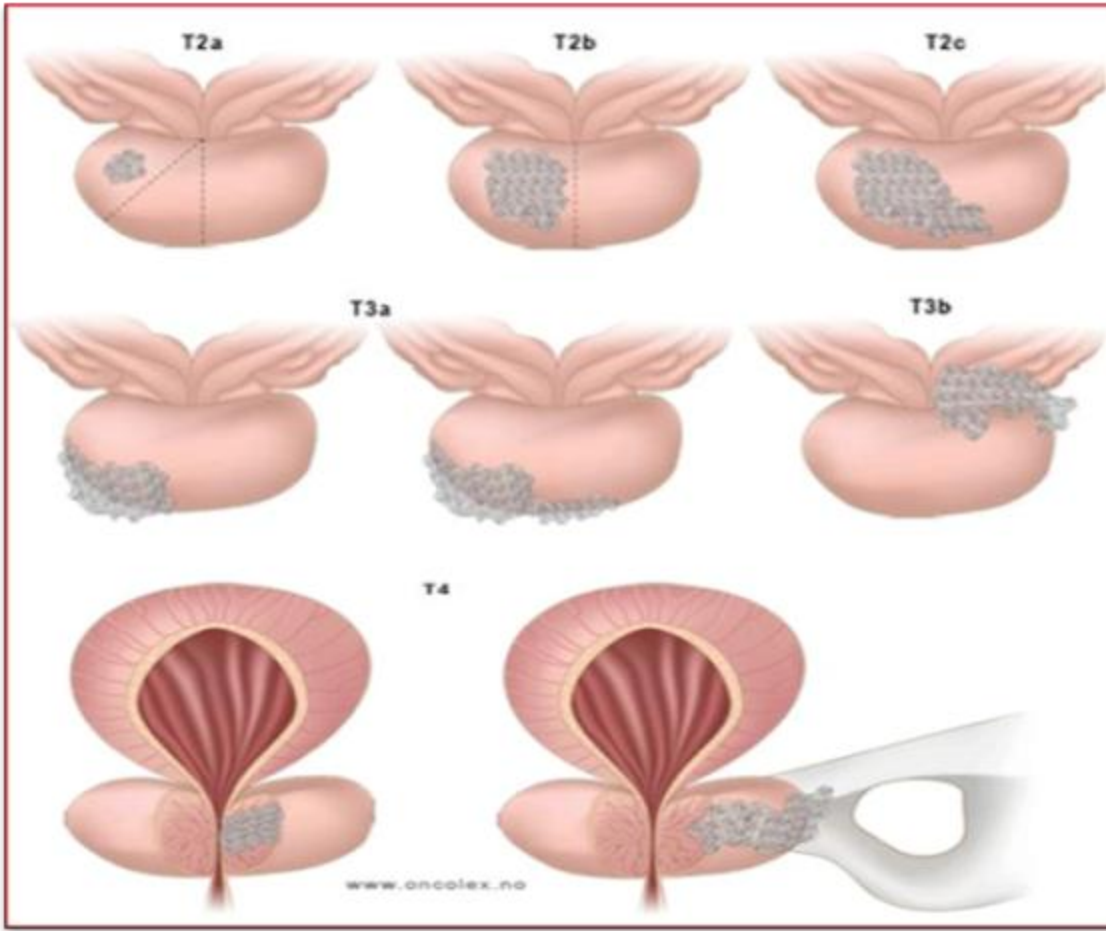
شكل (2-2) مخطط درجات جليسون لتصنيف درجات الإصابة بسرطان البروستات (Leão and Hamilton, 2018)

## 8-2 مراحل سرطان البروستات: Prostate cancer stages

يعتمد الأطباء في تحديد مرحلة السرطان على درجة تصنيف Gleason وعلى نسبة مستضد البروستات النوعي (PSA) فضلاً عن حجم الورم والتي تقسم فيها مراحل سرطان البروستات كما موضح بالشكل (2-3) إلى أربعة مراحل هي:-

المرحلة الأولى (**Stage I**): يكون فيها انتشار السرطان فقط في غدة البروستات وعادة ما ينمو ببطء .  
 المرحلة الثانية (**Stage II**): لم ينتشر السرطان خارج غدة البروستات ، ولكنه يشمل أكثر من جزء من البروستات ، وقد يميل إلى النمو بسرعة أكبر .  
 المرحلة الثالثة (**Stage III**): يكون السرطان قد انتشر خارج الطبقة الخارجية من البروستات إلى الأنسجة القريبة أو الحويصلات المنوية ، والغدد التي تساعد على إنتاج السائل المنوي .

المرحلة الرابعة (Stage IV): ينتشر فيها السرطان إلى مناطق أخرى من الجسم مثل المثانة أو المستقيم أو العظام أو الكبد أو الرئتين أو العقد الليمفاوية (Porcaro et al. 2021).



شكل(2-3) مراحل سرطان البروستات (Spandonaro et al. 2021)

## 9-2 وبائية سرطان البروستات: Prostate cancer epidemiology

ارتفعت حالات الإصابة بسرطان البروستات بشكل ملحوظ في البلدان النامية بما في ذلك العراق حسب البيانات التي نشرتها منظمة الصحة العالمية (WHO) في الأعوام الأخيرة (M. Z. Taha and Ali 2020) إذ سجل الجهاز المركزي للإحصاء في وزارة التخطيط العراقية في آخر إحصائية له في العام 2019 والخاصة للعام 2017 إصابة (853) شخص بسرطان البروستات أي بنسبة (6.82%) من بين الأنواع السرطانية التي تصيب الذكور وبمعدل (4.55) لكل (100,000) نسمة وبذلك احتل المرتبة الخامسة بين العشرة مواقع الأكثر انتشاراً من السرطان بين الذكور في العراق كما موضح في الجدول (1-2)، وأما في العام 2018 وكما موضح في الجدول (2-2) فقد ارتفع عدد الإصابات إلى (1023)

إصابة جديدة بسرطان البروستات وبنسبة (7.52%) من مجموع إصابات الأنواع السرطانية للذكور وبمعدل (5.31) لكل (100,000) نسمة وبذلك احتل المرتبة الرابعة بين العشرة مواقع الأكثر انتشارا من السرطان بين الذكور في العراق وهذا الأمر يؤثر لتزايد ملحوظ في عدد الإصابات بسرطان البروستات في عموم العراق .

و في دراسة مسحية إحصائية شاملة حول وبائية سرطان البروستات في العراق لتحديد المناطق الأكثر والمناطق الأقل لانتشار سرطان البروستات مقارنته مع بقية أنواع السرطان ، اتضح عن طريقها إن سرطان البروستات أكثر أنواع السرطان انتشارا بين الرجال كما سُجلت محافظة كربلاء وقضاء الهندية بالذات ضمن الأحد عشر منطقةً منتشرة فيها سرطان البروستات (Al-hashimi 2020)

سجلت محافظة كربلاء وبحسب إحصائية رسمية صادرة عن مركز الأمام الحسين عليه السلام للأورام السرطانية و أمراض الدم / مستشفى الأمام الحسين التعليمي في محافظة كربلاء المقدسة لعام 2020 (43) حالة إصابة بسرطان البروستات من مجموع (1294) حالة إصابة سرطانية لمختلف أنواع السرطان أي ما يعادل 3.3% من جميع حالات السرطان لتلك السنة كما هو موضح في جدول رقم (2-3) و أما في العام 2021 فقد سجلت ارتفاعا يسيرا في عدد الإصابات إذ بلغت (46) إصابة من مجموع (1427) حالة إصابة سرطانية للأنواع الأخرى وبمعدل 3.2% من جميع الحالات السرطانية في المحافظة وبذلك سجل التسلسل التاسع ضمن المواقع العشرة الأولى للإصابات السرطانية في كربلاء كما موضح في الجدول (2-4).

إن تغير نمط الحياة لدى السكان العرب أثر سلباً بزيادة معدل الإصابة بالمرض لديهم (Jayalekshmi and Ramachandran 2021) ، ففي العام 2003 ، احتل سرطان البروستات المرتبة الرابعة بين أكثر أنواع السرطان تشخيصا في تونس (Albawardi et al. 2021) ، وفي العام 1991 إلى العام 2006 احتل سرطان البروستات المرتبة الأولى بين السرطانات في الذكور القطريين بعمر 65 عام (Chantziantoniou et al. 2021).

يعد سرطان البروستات أكثر أنواع السرطان التي يتم تشخيصها بين الرجال في أكثر من نصف بلدان العالم (Sung et al. 2021) إذ يكون ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في العالم والسبب الثاني للوفاة بالسرطان لدى الرجال في الدول الغربية (Junqueira et al., 2021) وفي بعض الدول الآسيوية والأوروبية تتزايد سنويا معدلات الإصابة والوفيات بسرطان البروستات (Abashidze et al. 2021) و تختلف معدلات الكشف عن سرطانات البروستات بشكل كبير في مناطق العالم المختلفة ، إذ يكون قليل الاكتشاف في آسيا بالمقارنة عما يتم اكتشافه في أوروبا وفي الولايات المتحدة بسبب التباين في إجراء

الفحوصات الطبية دورياً بين بلدان العالم (Nakatsuka and Koike, 2021)، نادراً ما يظهر هذا السرطان قبل سن الخمسين ، وأكثر من نصف المرضى في وقت التشخيص لا يقل عمرهم عن 70 عاماً (Holeckova et al. 2020) ، كما تتباين نسب الإصابة بسرطان البروستات حسب البيئة والعرق فهي على سبيل المثال أقل شيوعاً بين الآسيويين وأكثر شيوعاً بين الرجال السود (Kimura and Egawa 2018) .



جدول رقم (1-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية في العراق لعام 2017 لدى الذكور حسب إحصائيات الجهاز المركزي للإحصاء - وزارة التخطيط العراقية

ت	نوع السرطان	عدد الإصابات	النسبة المئوية %	معدل الإصابات لكل (100) الف نسمة من الذكور
1	الرئة والقصبات الهوائية	1,579	%12.63	8.42
2	الدم	1,159	%9.27	6.18
3	المثانة	1,123	%8.98	5.98
4	القولون - المستقيم	927	%7.41	4.94
5	البروستات	853	%6.82	4.55
6	ورم الغدد اللمفاوية غير هودجكيني	775	%6.20	4.13
7	الدماغ وبقية اجزاء الجهاز العصبي	718	%5.74	3.83
8	الجلد	513	%4.10	2.73
9	المعدة	477	%3.82	2.54
10	الكلية	411	%3.29	2.19
	إجمالي إصابات المواقع العشرة الأولى للذكور	8,535	%68.27	45.49
	إجمالي إصابات المواقع الأخرى للذكور	3,967	%31.73	21.14
	إجمالي إصابات الأورام الكلي للذكور	12,502	%100	66.63

\*المصدر: وزارة التخطيط - جمهورية العراق - الجهاز المركزي للإحصاء- الإحصاءات البيئية للعراق

والمؤشرات الصحية لسنة 2019.

جدول رقم (2-2) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية في العراق لعام 2018 لدى الذكور حسب إحصائيات الجهاز المركزي للإحصاء - وزارة التخطيط العراقية

ت	نوع السرطان	عدد الإصابات	النسبة المئوية %	معدل الإصابات لكل (100) ألف نسمة من الذكور
1	الرئة والقصبات الهوائية	1830	% 13.44	9.50
2	المثانة	1173	% 8.62	6.09
3	الدم	1061	% 7.79	5.51
4	البروستات	1023	% 7.52	5.31
5	القولون - المستقيم	1018	% 7.48	5.29
6	الدماغ وبقية أجزاء الجهاز العصبي	820	% 6.02	4.26
7	ورم الغدد للمفاوية غير هودجكيني	680	% 5.00	3.53
8	الجلد ومناطق أخرى	584	% 4.29	3.03
9	المعدة	524	% 3.85	2.72
10	البنكرياس	413	% 3.03	2.14
	إجمالي إصابات المواقع العشرة الأولى للذكور	9,126	% 67.04	47.38
	إجمالي إصابات المواقع الأخرى للذكور	4,486	% 32.96	23.29
	إجمالي إصابات الأورام الكلي للذكور	13,612	%100	70.67

\*المصدر: وزارة التخطيط - جمهورية العراق - الجهاز المركزي للإحصاء- الإحصاءات البيئية للعراق والمؤشرات الصحية لسنة 2019.

جدول رقم (2-3) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية لعام 2020 في محافظة كربلاء حسب إحصائيات مركز الأمام الحسين عليه السلام للأورام السرطانية وأمراض الدم

سرطان الرحم	سرطان البروستات	سرطان الدماغ	سرطان الأنسجة الرخوة	سرطان ابيضاض الدم الليمفاوي	سرطان البنكرياس	سرطان القولون	سرطان المثانة	سرطان الرئة	سرطان الثدي	أشهر الإصابة لعام 2020
3	3	3	5	6	3	3	12	10	28	كانون الثاني
1	3	1	3	3	3	4	6	8	16	شباط
4	1	1	4	6	5	11	3	11	19	آذار
1	3	2	4	4	6	7	4	10	10	نيسان
0	8	7	2	6	5	5	4	8	15	أيار
2	3	8	1	1	3	5	6	4	28	حزيران
5	4	3	4	7	7	5	5	7	30	تموز
2	2	3	3	3	3	1	5	10	17	أب
3	2	3	5	5	4	6	6	5	19	أيلول
0	5	2	2	3	4	1	9	0	31	تشرين الأول
0	6	6	9	3	4	2	9	4	28	تشرين الثاني
3	3	4	4	3	5	3	2	13	31	كانون الأول
24	43	43	46	50	52	53	71	90	272	المجموع

جدول رقم (2-4) العدد الكلي لحالات الإصابة بالأورام السرطانية لعام 2021 في محافظة كربلاء حسب إحصائيات مركز الأمام الحسين عليه السلام للأورام السرطانية وأمراض الدم

سرطان ابيضاض الدم الليمفاوي	سرطان الرحم	سرطان البروستات	سرطان المثانة	سرطان القولون	سرطان الانسجة الرخوة	سرطان البنكرياس	سرطان الرئة	سرطان الدماغ	سرطان الثدي	اشهر الاصابة لعام 2021
3	4	3	7	2	7	5	10	0	22	كانون الثاني
2	5	4	6	5	6	6	6	5	22	شباط
2	6	5	4	5	3	2	6	3	32	اذار
2	4	2	7	1	3	4	8	3	26	نيسان
6	4	0	12	7	4	2	9	5	17	أيار
6	1	6	12	5	3	4	13	2	22	حزيران
5	2	3	6	4	4	3	3	4	27	تموز
4	1	1	5	7	0	3	9	5	28	اب
2	3	5	3	2	6	1	8	4	23	أيلول
4	2	4	2	3	1	2	6	1	32	تشرين الأول
4	4	5	7	6	4	5	9	4	35	تشرين الثاني
3	4	8	2	3	4	2	9	0	27	كانون الأول
43	40	46	73	50	45	39	96	36	313	المجموع

**10-2 عوامل الخطورة لسرطان البروستات: Prostate cancer risk factors**

تلعب العديد من العوامل دوراً هاماً في حدوث سرطان البروستات والتي تزيد من نسب الإصابة به ومن هذه العوامل :-

**1-10-2 العمر: Age**

يعد العمر من أهم العوامل التي تساهم بخطر الإصابة بسرطان البروستات ، إذ يرتفع معدل حدوث سرطان البروستات بسرعة بعد سن الخمسين (Ha et al. 2021) ، وإن حوالي 75% من المرضى المشخصين بالإصابة بسرطان البروستات تتراوح أعمارهم بين 60 و 80 سنة ، ويمكن أن تحدث الإصابة بسرطان البروستات لدى الشباب وحتى عند الأطفال والمراهقين (Cunningham et al. 2021) ويتقدم العمر يرتفع مستوى الأستروجين عند الرجال الأمر الذي له علاقة وثيقة بنمو غدة البروستات وتعرضها للإصابة بالسرطان (Xu et al. 2021).

**2-10-2 العرق: Race**

تظهر معدلات انتشار سرطان البروستات بنسبة أعلى بين الرجال الأمريكيين من أصل أفريقي مقارنة بالرجال البيض ، في حين أن الإصابة بين الرجال ذوي الأصول الإسبانية مشابهة للإصابة عند الرجال البيض و انتشار المرض بين الرجال من أصل آسيوي أقل من البيض ، وعلى الرغم من إن معدلات الوفيات مستمرة في الانخفاض بين الرجال البيض والأمريكيين من أصل أفريقي ، إلا أن معدلات الوفيات في الرجال الأمريكيين من أصل أفريقي تبقى أكثر من ضعف ما هو عليه في أي مجموعة عرقية أخرى (Zawisza et al., 2019) .

إن الرجال الأمريكيين من أصل أفريقي لديهم زيادة في إفراز هرمون التستوستيرون بنسبة 15% بالمقارنة مع نسبته في الرجال البيض، علاوة على ذلك تشير الأدلة إلى أن أنزيم alpha-5 الإنزيم المختزل قد يكون أكثر نشاطاً في الأمريكيين من أصل أفريقي منه في البيض وبما أن أحد النشاطات الأيضية لذلك الأنزيم تحفيز نمو الأعضاء التناسلية الذكرية وإنتاج هورمون الأندروجين والأستروجين ، فهذا يعني ضمناً أن الاختلافات الهرمونية المتباينة بين الأعراق قد تلعب دوراً مهماً في الإصابة بسرطان البروستات (Tcheandjieu et al. 2020).

**2-10-3 البيئة : The environment**

يلعب العامل البيئي دورًا مهمًا في حدوث الإصابة بسرطان البروستات ، فقد لوحظ أن اليابانيين المهاجرين إلى الولايات المتحدة الأمريكية يرتفع لديهم معدل الإصابة بسرطان البروستات عن أقرانهم في اليابان ، وهذا يعزى إلى اختلاف الظروف البيئية في أمريكا عن اليابان، كما قد يعزى ذلك إلى اختلاف النظام الغذائي في آسيا عما هو عليه في الولايات المتحدة الأمريكية (Arnesen et al., 2021).

إن تلوث البيئة بالمواد المسرطنة والملوثة مثل نواتج الصناعة ووسائل النقل مثل الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات خصوصًا في المدن الكبرى أو المدن الصناعية له أثره الواضح في ارتفاع الإصابات بجميع أنواع السرطان (W. Wang et al. 2021).

**2-10-4 التدخين : Smoking**

تدخين السجائر سبب رئيسي للإصابة بأنواع سرطانية مختلفة (Bartzatt 2020) ومع ذلك فإن نتائج الدراسات التي حللت العلاقة بين التدخين وسرطان البروستات متباينة (Sasaki et al. 2021) للتدخين علاقة مع الإصابة بسرطان البروستات و قد يستمر تأثير التدخين حتى بعد الإقلاع عنه لعدة سنوات ففي دراسة نمساوية أجريت على 6538 رجلاً ذكرت أن المدخنين السابقين الذين ألقوا عن التدخين قبل أكثر من 10 سنوات كان لديهم خطر الإصابة بسرطان البروستات مماثل لأولئك المستمرين على التدخين (Goldfarb et al. 2021).

**2-10-5 السمنة : Obesity**

أظهرت الأدلة المتراكمة أن السمنة هي عامل خطر له ارتباط مع العديد من أنواع الأورام الخبيثة ، بما في ذلك سرطان البروستات المتقدم (Fragkoulis et al. 2021) إن الزيادة المفرطة في الأنسجة الدهنية في كثير من الأحيان كان موضع اهتمام المختصين في أبحاث السرطان على نطاق واسع كسبب رئيسي لسرطان البروستات (Marín et al., 2021) إذ تحيط الأنسجة الدهنية بغدة البروستات و في اغلب حالات الإصابة بالسرطان تساعد الخلايا الدهنية خلايا البروستات السرطانية على الانتقال إلى النسيج الدهني إذ يسهل النسيج الدهني انتشار الخلايا السرطانية إلى المناطق القريبة ، كما ان الأغذية الغنية بالدهون أيضا تساهم في نمو سرطان البروستات وزيادة انتشاره (Álvarez-artime et al. 2021) وقد يرتبط ارتفاع استهلاك اللحوم بزيادة مخاطر الإصابة بسرطان البروستات (Tiwari and Fleshner 2021) ، وقد يزيد أيضًا انخفاض مستويات فيتامين (د) في الدم وحمض الفوليك من خطر الإصابة بسرطان البروستات (Bartkowiak et al., 2015).

**6-10-2 التاريخ العائلي : Family history**

يلعب التاريخ العائلي للإصابة بسرطان البروستات دورا مهما في حدوثه ، إذ تقدر الدراسات أن 57% من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان البروستات يمكن أن ننسبها إلى العوامل الوراثية (Price and Hamilton, 2018).

إن الرجال الذين لديهم مصابين بسرطان البروستات من الدرجة الأولى كالأب أو الأخ لديهم خطر أكبر من 2 إلى 4 أضعاف للإصابة بسرطان البروستات من الذين ليس لديهم تاريخ عائلي للإصابة بذلك المرض (Langlais et al. 2021)، علاوة على ذلك تزداد مخاطر الإصابة بسرطان البروستات مع زيادة توارثه عند الأقارب و يلاحظ إن نسبة الإصابة بسرطان البروستات ترتفع بوجود تاريخ عائلي خصوصا بسرطان البروستات الانتقالي ذو الدرجة العالية (Cardwell et al. 2021).

**7-10-2 التهاب غدة البروستات : Inflammation prostate gland**

يرتبط التهاب غدة البروستات بزيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات كون الالتهاب يستفز جهاز المناعة والذي ينشط كمية كبيرة من السيتوكينات و مجموعة الأوكسجين التفاعلي Reactive (ROS) oxygen group التي تسهل القضاء على المايكروبات ولكنها من المتوقع أن تكون من مسببات السرطان فيما لو تراكت في الخلية (Hanson et al. 2021).

و قد يتحول التهاب البروستات إلى التهاب البروستات المزمن المرتبط بتعزيز الورم وتطوره عن طريق عدة آليات ، مثل زيادة تكاثر الخلايا و تعزيز الأوعية الدموية و التهرب من موت الخلايا المبرمج واستمرار السيتوكينات و الأوكسجين التفاعلي Reactive oxygen group (ROS) الذي قد يؤدي بمرور الوقت إلى عدم الاستقرار الجيني و تطور الورم لاحقا (Hanson et al. 2021).

**8-10-2 الأمراض المنقولة جنسيا (STDs) : Sexually transmitted diseases**

تناولت العديد من الدراسات الوبائية العلاقة بين الأمراض المنقولة جنسيا (STDs) وزيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات وثبت علميا وجود علاقة إيجابية بين بعض تلك الأمراض مع زيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات، إذ تسبب الأمراض المنقولة جنسيا التهاب البروستات الذي قد يؤدي إلى بدأ التسرطن (Vaillant et al. 2021) أو قد تؤدي إلى الضرر في الجينات او حصول طفرات مؤدية إلى الإصابة بسرطان البروستات خصوصا الأمراض الفيروسية منها و من تلك الأمراض السيلان ، الزهري ، فيروس الورم الحليمي (HPV) Human papillomavirus و الهربس (Yadav et al. 2021).

**11-2 أعراض سرطان البروستات : Prostate cancer symptoms**

يخلو سرطان البروستات ذو الدرجة المنخفضة من الأعراض المرضية (Cumberbatch *et al.* 2019) و يمكن القول أن أعراض سرطان البروستات تشبه إلى حد كبير أعراض أورام البروستات الحميدة (غير السرطانية) مثل الحاجة إلى التبول و أخذ وقت أطول في إفراغ المثانة ، و إذا أصبح ورم البروستات كبير جداً فقد تضغط البروستات على مجرى البول وتعيق تدفق البول مما يجعل التبول صعباً ومؤلماً (Lerner *et al.* 2021).

إن الحالات المتقدمة من الورم قد يكون التبول مستحيل تماماً ، كما قد يمكن أن يسبب سرطان البروستات ظهور دم أو سائل منوي في البول في بعض الأحيان (Reider *et al.* 2021)، وفي حالات أكثر تقدماً قد ينتشر سرطان البروستات إلى مواقع أخرى من الجسم مثل العقد الليمفاوية في الحوض و العظام مما يسبب ألماً في مناطق انتشاره، وقد يسبب أيضاً فقدان الشهية للطعام و خسارة الوزن (Pilot *et al.* 2019).

**12-2 جينات سرطان البروستات : Prostate cancer genes****1-12-2 جين *BRCA1* وجين *BRCA2*****Breast cancer gene1 & Breast cancer gene 2**

يعمل جيني *BRCA1* و *BRCA2* على الحفاظ على سلامة الجينوم (Liontos *et al.* 2021) يقع جين *BRCA1* على الكروموسوم 17q 21 ويتكون من 22 من الإكسونات والتي تشفر ل 1683 من الأحماض الأمينية (Bethencourt and Sampedro, 2018).

بينما يقع جين *BRCA2* على الكروموسوم 13q32 سُجلت أكثر من 2000 و 2400 طفرة مميزة في جيني *BRCA1* و *BRCA2* على التوالي ، وبما أن الجينين *BRCA1* و *BRCA2* من الجينات الكابحة للأورام فإن الطفرات في أيهما زادت من الخطر النسبي للإصابة بسرطان البروستات للمرضى الذين عمرهم 65 سنة من 2.5 إلى 8.6 ضعفاً كون الطفرات أفقدت الجينين قدرتهما في كبح أورام البروستات (Elia *et al.* 2022).



**2-12-2 جين IL-10 : Interleukin 10 gene**

يقع جين *IL-10* على الكروموسوم 32-31q1 وهو يمتلك خمسة إكسونات تقع على الكروموسوم 1 ، إن تعدد الأشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) في المنطقة rs1800896 من *IL-10-1082A>G* له دورا مهما في حدوث عدة أورام من أهمها سرطان البروستات (Altynova et al. 2021) .

وكون جين *IL-10* يشفر لأنزيم السيتوكاينين المثبط للمناعة والمضاد للالتهابات التي هي احد عوامل الخطورة بالإصابة بسرطان البروستات فان حدوث الطفرات في جين *IL-10* احد الأسباب المؤدية لحدوث الالتهابات المزمنة في غدة البروستات التي قد تتطور إلى أورام سرطانية في تلك الغدة، كما يقوم جين *IL-10* بالعديد من الأدوار المنظمة للمناعة فهو واحد من العديد من الإنترلوكينات التي تلعب دورا مهما في منع الإصابة بسرطان البروستات (Pairo-Castineira et al. 2021).

**3-12-2 جين CYP17 Steroid 17-alpha-hydroxylase gene**

يقع جين (*CYP17*) على الكروموسوم 10q24.3 ، يحتوي على 6569 قاعدة نيتروجينية ويتم تقسيمها إلى ثمانية إكسونات ، يشفر المادة الكيميائية السيتوكروم P-450C17 و التي تشترك في تركيب هرمون الستيرويد في العضو الكظري والمبيض و الغدد التناسلية (Alta'ee and Hadwan, 2018) يرتبط جين *CYP17* بمرض سرطان البروستات كونه يشفر لإنزيم يتحكم في تحديد معدل تخليق هورمون الأندروجين الذي يتحكم بنمو غدة البروستات وزيادة إنتاج الأندروجين يسبب نموا مفرطا لغدة البروستات يتطور لاحقا إلى أورام سرطانية (Ezzi et al., 2017) ، أن التعدادات الشكلية في هذا الجين مثل -34 *T>CCYP17* تعمل على الإصابة بتضخم البروستات الحميد وسرطان البروستات (Shkaaer and Utba 2019) .

**4-12-2 جين RAD51 : RAD51 Recombinase gene**

يقع الجين *RAD51* على الكروموسوم 15q15.1 وهو من جينات الإصلاح إذ يلعب دورا هاما في إعادة التركيب المتماثل للخييط النووي المزدوج فيما لو تعرض للقطع (Balkan et al. 2020) ويتميز كونه جين متعدد الأشكال للغاية إذ تم التعرف على خمسة أشكال منه في الجينوم البشري هي (*RAD51B* و *RAD51C* و *RAD51D* و *XRCC2* و *XRCC3*) (Toh and Ngeow 2021).

يلعب التعداد الشكلي في جين *RAD51* دورا مهما في تطور سرطان البروستات وكذلك سرطان الثدي والمبيض وبطانة الرحم والقولون والمستقيم والرأس وسرطان العنق وسرطان الدم الحاد (Balkan et

al. 2020) إذ انه هناك ارتباط بين تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNPs) في جين *RAD51* وخطر الإصابة بسرطان البروستات (Nowacka-Zawisza *et al.* 2019).

## 5-12-2 جينات (GSTs): Glutathione S-transferase gene

مجموعة جينية تشفر لإنزيمات (Glutathione-S-transferase) المزيلة للسموم لذا تعد ضرورية لحماية الخلايا من الأكسدة والضرر فضلاً عن أيض المركبات المسببة للسرطانات كالمواد الهيدروكاربونية العطرية متعددة الحلقات الناتجة عن تدخين السجائر أو الناتجة عن احتراق اللحوم ونواتج عوادم سيارات الديزل (Rögner *et al.* 2021)، ينتج الكلوتاثيون Glutathione بصورة طبيعية بالجسم بوساطة الكبد، ومن الممكن الحصول عليه عن طريق الغذاء فهو يوجد في مشتقات الحليب والحبوب والخبز بنسبة قليلة، لكن الفواكه والخضروات تحتوي على نسبة متوسطة أما اللحوم الطازجة فتحتوي على نسبة عالية من الكلوتاثيون فضلاً عن تواجده في الكثير من المكملات الغذائية (Ráduly *et al.* 2020)، ولأهمية الكلوتاثيون كمضاد للأكسدة فمن الضروري المحافظة على مستوياته الطبيعية في الجسم إذ يؤدي النقص فيها إلى الإصابة في العديد من الأمراض والمشاكل الصحية كمرض الزهايمر، والشلل الارتعاشي وأمراض الكبد والتليف الكيسي والنوبات القلبية والسكتات الدماغية وأمراض السكري وزيادة خطر الإصابة بأنواع السرطان كسرطان البروستات والثدي والقولون والدماع (Matuz-Mares *et al.* 2021)، وللضرر الصحي الكبير المترتب على نقص الكلوتاثيون تم تصنيعه كعقار بأشكال مختلفة لكل منها استخداماتها الخاصة إذ يوصف الجلوتاثيون طبيًا عن طريق الحقن العضلي لتخفيف أو إزالة الآثار الجانبية السامة للعلاجات الكيميائية التي تستخدم لعلاج المصابين بالسرطان، ويوصف بالحقن العضلي أيضاً لعلاج العقم عند الرجال (Allocati *et al.* 2018; Y. Liu 2018) ويساهم الجلوتاثيون في بناء الأنسجة الحيوية وإصلاح التلف منها وله القدرة على تحفيز الجهاز المناعي ومن استخداماته الوقائية استخدامه لمنع الإدمان على الكحول، ولمنع إعتام عدسة العين وارتفاع ضغطها، ولمنع التهاب القولون، والإحالة دون ارتفاع الكوليسترول، ومنع هشاشة العظام، كما يستخدم كعلاج وقائي عن طريق الاستنشاق لعلاج أمراض الرئة كالتليف الرئوي المرافق للإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية (Evans *et al.* 2021) ويمكن للجلوتاثيون المساعدة في معالجة أنيميا فقر الدم لذلك يحقن ويريداً لمرضى الفشل الكلوي الخاضعين لعمليات غسيل الكلى وكونه مهماً في تحسين تدفق الدم وتقليل تخثره يعطى أيضاً ويريداً أو ينصح بتناوله ضمن المكملات الغذائية للأشخاص المصابين بتصلب الشرايين *Atherosclerosis*، كما يستخدم الجلوتاثيون كمستحضر للعناية بالبشرة كصوابين أو كريمات بسبب قدرته على تبييض وتوحيد لون البشرة أو يؤخذ ضمن المكملات الغذائية لنفس الغرض (Asworowati and Ismawati, 2020).

تعد GSTs عائلة جينية متعددة (Multigene family) تضم تحتها عوائل جينية ثانوية منها Alpha و Mu و Omega و Pi و Sigma و Theta و Zeta وفي البشر تنقسم جينات الـ GSTs إلى أربعة مجموعات فرعية رئيسية تسمى Alpha (GSTA) و Mu (GSTM) و Pi و Mu (GSTP)، وتضم كل مجموعة منها عدة جينات مثلا Alpha (GSTA) تضم GSTA1 و GSTA2 و GSTA3 و GSTA4 أما GSTM فتضم خمس جينات GSTM1 و GSTM2 و GSTM3 و GSTM4 و GSTM5 و أما GSTT فتضم جينين هما GSTT1 و GSTT2 وأما GSTP فيضم جينا واحدا ، تشفر جميع تلك الجينات إلى أنزيمات الجلوتاثيون S- ترانسفيراز GSTs المرحلة الثانية التي لها دورا هاما في عمليات الأيض والتخلص من المواد السمية والمواد المسرطنة (Medjani et al., 2020) إذ تحت تلك الأنزيمات الكلوتاثيون الذي هو عبارة عن ببتيد قصير مكون من ثلاثة أحماض أمينية هي: الكلوتاميك Glutamic والسيستين Cysteine والكلايسين Glycine على الارتباط بالمواد السامة والمسرطنة مما يحولها إلى مواد أكثر ذوبانا بالتالي يسهل التخلص منها عن طريق غشاء الخلية (Teodoro et al. 2019).

اثنان من تلك الجينات وهي GSTM1 و GSTT1 درست على نطاق واسع كون تعدد الأشكال الجينية الخاص بها يرافق زيادة القابلية للإصابة بأمراض مختلفة كأمراض القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي فضلا عن عدة أنواع من السرطان كسرطان المبيض والقولون والثدي والرئة والبروستات (Khan et al. 2014).

ينتمي جين GSTM1 إلى العائلة الثانوية Mu التي تضم خمسة جينات مرتبطة على الذراع القصير للكروموسوم الأول في الإنسان إذ يقع على الكروموسوم 1q13.3 ويتكون من 8 إكسونات وأربعة متغيرات البلية هي (A,B,C and - or null) والشكل GSTM1-null أو (GSTM1<sup>-</sup>) هو الشكل الأكثر شيوعا لتعدد الأشكال الذي يشفر لإنزيم كلوتاثيون فاقد لوظيفة إزالة السمية بخلاف الطراز الجيني GSTM1 Wild أو (GSTM1<sup>+</sup>) الذي يشفر لإنزيم كلوتاثيون نشط في إزالة السمية من الخلايا (Hasan 2018)، أما جين GSTT1 ويعود إلى العائلة الثانوية Theta ويقع على الذراع الطويل لكروموسوم 22 البشري في الموقع (22q11.2) وهذا الجين متعدد الأشكال في الإنسان يؤدي الطراز الجيني (null genotype) GSTT1-null أو يرمز له أحيانا (GSTT1<sup>-</sup>) إلى إنتاج أنزيم فاقد لوظيفة إزالة السمية والمواد المسرطنة مما يسبب زيادة الاحتمالية للإصابة بسرطان البروستات (Drozd et al., 2020).

إن عمليات الحذف في الطرز الجينية المتماثلة الزيجة للجينات GSTM1 و GSTT1 والتي يشار إليها باسم الأنماط الجينية المحذوفة (GSTM1-null و GSTT1-null) وهي احد

أنماط التعدد الشكلي الشائعة جدا لتلك الجينات (Masselli *et al.* 2020) والتي تؤدي إلى فقدان كامل للنشاط الإنزيمي وإن الأشخاص الحاملين لتلك الطرز الجينية أكثر عرضة للإصابة بالأورام الخبيثة في أماكن متعددة من الجسم من أهمها سرطان البروستات (Sugiura *et al.* 2021)، إذ ترتبط عمليات الحذف في الطرز الجينية متماثلة الزيجة *GSTM1* و *GSTT1* بانخفاض وظيفة إزالة السموم والمواد الغريبة، وزيادة التعرض للضرر الخلوي ، وفقدان القدرة على إزالة السموم من المواد المسرطنة المتعلقة بتدخين السجائر والمواد المسرطنة الأخرى مثل نواتج احتراق الهيدروكربونات مما يؤدي إلى تراكم تلك المواد في الخلية الذي قد يسبب طفرات جسدية ينتج عنها زيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات (Hireche *et al.* 2018).

### 6-12-2 جين *p53* : *P53 Codon72*

يقع جين *P53 Codon72* على كروموسوم (13.1 q 17) ، وهو يشفر بروتيناً يحتوي على 393 حامض أميني (Cannarella *et al.* 2021) إن جين *P53 Codon72* ينشط الجينات التي لها دور في تنظيم دورة الخلية (checkpoint cell cycle) مضافاً إلى جينات الحفاظ على سلامة الجينوم فيعمل مع تلك الجينات لمنع النمو غير المرغوب فيه للخلايا لذلك يوصف *P53 Codon72* بأنه الوصي على الجينوم (Tiwari and Fleshner 2021) .

جين *P53 Codon72* من الجينات المثبطة للورم ، له دور كبير في إصلاح الحمض النووي و موت الخلايا المبرمج و التحكم في انقسام الخلية ، إلى جانب ذلك يتسبب *P53 Codon72* في توقف نمو الخلايا والدخول في الشيخوخة (Menichini *et al.* 2021) . في حالة السرطانات المختلفة تؤدي الطفرات في جين *P53 Codon72* إلى التحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية (Malik,2021) أن أكثر الطفرات ارتباطاً بالسرطان تلك التي تؤدي إلى استبدال الأحماض الأمينية (Monti *etal.*,2020) ، إن جين *p53* الطافر أكثر استقراراً داخل الخلايا ويتراكم فيها مما يسبب تكاثراً في الخلايا بشكل لا يمكن السيطرة عليه مؤدياً إلى أورام خبيثة (Favero *et al.* 2021).

يملك جين *P53 Codon72* تعدد شكلي polymorphisms في الاكسونات ( 4 و 47 و 72 و 6 و 213 ، و 8 )، المتواجدة في المنطقة 72 المرتبطة بتشفير ( PRO-codon CCC ) proline و arginine(ARG-codon CGC) وهذا الأمر يرتبط بزيادة خطر الإصابة بعدة سرطانات كسرطان المثانة و الرئة و الثدي و الرحم و القولون و البروستات وغيرها (Chen *et al.* 2021)، إذ يتعرض *P53 Codon72* لنوعين من الطفرات طفرات جسمية Somatic mutations والتي يكون تكرارها أكثر مع السرطانات الانتقالية (Ghasemetal.2021) و طفرات جرثومية Germline

mutations التي تشترك في تكون السرطان وتسبب متلازمة Li-Fraumeni ، وهي بالغالب طفرات استبدال لقاعدة مفردة (Bittar *et al.* 2021) single-base substitutions ، لقد ظهر أكثر من تعدد شكلي نيوكليدي مفرد (SNPs) في (Arg72Pro) مرتبط مع عدة أنواع من السرطانات منها سرطان البروستات إذ تسبب تلك الطفرات فقدان جين P53 لوظيفته في إصلاح الأخطاء التي من الممكن أن تحدث أثناء عملية النسخ في دورة الخلية (Almutairi *et al.* 2021) ففي سرطان البروستات يلعب جين P53 Codon72 دورًا مركزيًا في العديد من العمليات الخلوية مثل التحكم في دورة الخلية وإصلاح الحمض النووي وموت الخلايا المبرمج و كثيرًا ما تلاحظ الطفرات في هذا الجين في كلا نوعيها الجرثومية والجسدية مسببة فقدان الجين لوظيفته في كبح الورم مما قد يتطور إلى إصابة بسرطان البروستات (Kang *et al.* 2021) إذ إن التعدد الشكلي لجين P53 Codon72 يظهر طرزاً جينية فاقدة للوظيفة الأساسية للجين وظهور تلك الطرز بالشخص تعرضه للإصابة بسرطان البروستات نتيجة الفشل في كبح الورم وفقدان القدرة على إصلاح الأخطاء في الـ DNA أثناء عملية النسخ وعدم القدرة على الموت المبرمج للخلية الحاملة للأخطاء بالتالي ستكون أوراماً سرطانية في غدة البروستات (L. Zhang *et al.* 2011).

لجين P53 Codon72 ثلاثة طرز جينية هي :

1. متجانس الزيغوت (Arg / Arg)
2. متجانس الزيغوت (Pro / Pro)
3. متغاير الزيغوت (Pro / Arg) (Kaya *et al.* 2021).

## 13-2 تشخيص سرطان البروستات : Prostate cancer diagnosis

استخدمت العديد من طرائق التشخيص في سرطان البروستات منها قياس تركيز مستضد البروستات النوعي (PSA) في مصل الدم ، وخزعة الإبرة ، والتصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) ، وفحص المستقيم الأصبغي (DRE) لكن بالغالب يعتمد الطبيب المختص في التشخيص القطعي في وجود سرطان البروستات على التشخيص النسيجي لسرطان غدة البروستات بواسطة الخزعة أو العينات الجراحية (Gentile *et al.* 2021).

**1-13-2 مستضد البروستات النوعي (PSA) : Prostate-specific antigen**

مستضد البروستات النوعي (PSA) هو بروتين ينتج بشكل مباشر بواسطة الخلايا الظهارية للبروستات ، واختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) المكتشف في أواخر الثمانينيات وأوائل التسعينيات ، يوفر طريقة سهلة وغير مكلفة لتشخيص الرجال الذين قد يصابون بسرطان البروستات في مرحلة مبكرة ، مما يضمن زيادة فرص العلاج و الحد من الوفيات المرتبطة بسرطان البروستات (Qiu 2021)، لكن في بعض الأحيان اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) ليس وسيلة تشخيصية دقيقة للإصابة بهذا المرض إذ ترتفع مستويات (PSA) في المصل في حالات الإصابة بتضخم البروستات الحميد والتهاب البروستات و في حالات ورم البروستات غير الخبيث(الحميد) فان اختبار مستوى PSA يعد مؤشر أفضل لتشخيص المرض في فيما لو لم يتم التأكد من نتائج فحص المستقيم الإصبعي (DRE) أو الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) لذا فان ارتفاع مستوى PSA ليس بسبب سرطان البروستات دائماً (Caniklioğlu et al. 2021) .

إن زيادة نسبة ال PSA عن 4 نانوغرام / مل عند الرجل يشير إلى إن نسبة الاحتمال بالإصابة بسرطان البروستات بنسبة 25% ، أما إذا كان مستوى مستضد البروستات النوعي أكثر من 10 نانوغرام / مل فإن نسبة احتمال الإصابة بسرطان البروستات ستزيد عن 50% (Pellegrino et al. 2021) و توجد عوامل أخرى يمكن أن تؤثر على مستويات PSA أيضاً وهي أحد الأسباب التي تمنع الحسم بالإصابة بسرطان البروستات عند ارتفاع مستوى ال PSA منها:

- السن: عادة ما ترتفع مستويات المستضد البروستاتي النوعي ببطء مع التقدم في العمر ، حتى لو لم يكن لدى الكبار أي خلل في البروستات (León et al., 2020).
- القذف: يمكن أن يرتفع مستوى PSA لفترة قصيرة بسبب القذف وهذا هو السبب في أن بعض الأطباء يقترحون أن يمتنع الرجال عن القذف لمدة يوم أو يومين قبل الاختبار
- بعض فحوصات المسالك البولية: يمكن لبعض الفحوصات مثل خزعة البروستات أو تنظيف المثانة ، ان ترفع مستوى مستضد البروستات النوعي PSA لفترة قصيرة (Saleh and Abu El-Hamd, 2021).

**2-13-2 فحص المستقيم الإصبعي (DRE) : Digital rectal examination**

تقع معظم سرطانات البروستات في المنطقة المحيطة من غدة البروستات والتي يمكن فحصها عن طريق فحص المستقيم الإصبعي DRE إذ يقوم الطبيب بالضغط في المستقيم بواسطة الإصبع ويتحسس غدة البروستات ليتمكن من الكشف عن تضخم البروستات أو انتفاخها أو تصلبها وممكن أن يتحسس حتى ارتفاع

حرارة غدة البروستات نتيجة الالتهابات (Naveed et al. 2017) إن 18 ٪ تقريبا من المرضى المشتبه بإصابتهم بسرطان البروستات تم تحديد إصابتهم بسرطان البروستات بواسطة فحص DRE وحده بغض النظر عن مستوى PSA (Saba 2019) وبعد فحص المستقيم الإصبعي DRE أداة تشخيصية قوية لاتخاذ القرار بشأن عمل خزعة البروستات للأشخاص المشتبه بإصابتهم بسرطان البروستات (Patel and Galsky, 2020).

### 2-13-3 الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS) Trans rectal ultrasound

تستخدم الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم لعمل صورة للبروستات على شاشة الفيديو إلا أنه لا يتم استخدامها كفحص مختص للكشف عن سرطان البروستات لأنها لا تستطيع التمييز بين الأنسجة الطبيعية والسرطانية (Burbach et al. 2021).

تستخدم (TRUS) أثناء اخذ خزعة البروستات ، إذ يتم استخدام الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS لتوجيه إبرة الخزعة إلى المنطقة المستهدفة للفحص من البروستات (De Meerleer et al. 2021) كما تعد الموجات فوق الصوتية عبر المستقيم TRUS مفيدة لتحديد حجم البروستات مما يساعد الطبيب في اختيار طريقة العلاج المناسبة (American Cancer Society 2021).

### 2-14-2 علاج سرطان البروستات : Prostate cancer treatment

#### 2-14-2-1 استئصال البروستات عبر الإحليل (TURP)

#### Transurethral resection of the prostate

يعد استئصال البروستات العلاج الأكثر فعالية لتضخم البروستات وفيه يتم إدخال الأداة البصرية والجراحية المدمجة (منظار القطع) عن طريق طرف قضيب المريض وإلى الأنبوب الذي ينقل البول من المثانة (الإحليل). باستخدام منظار القطع لإزالة أنسجة البروستات الزائدة التي تمنع تدفق البول (Monaghan et al. 2021).

#### 2-14-2-2 العلاج الإشعاعي: Radiotherapy

العلاج الإشعاعي هو استخدام الأشعة السينية أو حزم الإلكترونات المركزة أو النظائر المشعة عالية القوة لقتل الخلايا السرطانية وتقليص حجم الأورام عن طريق إتلاف الإشعاع كروموسومات الخلايا السرطانية لسرطان البروستات كي لا تتمكن الخلايا من الانقسام (Würnschimmel et al. 2021)

هناك نوعان من العلاج الإشعاعي هما التوجيه الإشعاعي الخارجي والعلاج الإشعاعي الداخلي (Sangro et al. 2017).

### 3-14-2 العلاج الهرموني : Hormonal therapy

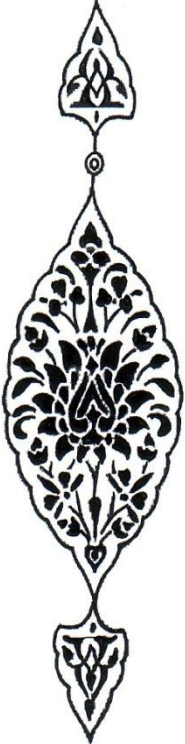
العلاج الهرموني لسرطان البروستات هو العلاج الذي يمنع هرمون التستوستيرون الذكري من أن يُنتج أو يصل إلى خلايا سرطان البروستات (Cardwell et al. 2021). تعتمد معظم خلايا سرطان البروستات على هرمون التستوستيرون لمساعدتها على النمو و يعمل العلاج الهرموني على قتل خلايا سرطان البروستات أو نموها ببطء (George and Dearnaley 2021) ، قد يتضمن العلاج الهرموني لسرطان البروستات تناول الأدوية أو ربما إجراء عملية جراحية لاستئصال الخصيتين يُعرف العلاج الهرموني لسرطان البروستات أيضًا بعلاج الحرمان من الأندروجين (Gheorghe et al. 2021).



الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

**Materials and Methods**



الفصل الثالث:

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1-3 المواد Materials

1-1-3 الأجهزة المخبرية والمستلزمات المستخدمة في الدراسة

جدول (1-3) الأجهزة والمستلزمات المخبرية المستخدمة و شركة التصنيع والمنشأ

الشركة المصنعة والمنشأ	اسم الجهاز أو المستلزم	ت
Biobse (China)	Laminar flow cabinet	1 الكابينة المعقمة
Drawell ( China )	Gel electrophoresis apparatus	2 جهاز الترحيل الكهربائي
Cleaver scientific (USA)	Photo documentation system	3 جهاز التوثيق الفوتوغرافي
Biobase (China)	Thermal cycler DNA incubator	4 جهاز تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل
Biobase (China)	Cooling Centrifuge	5 جهاز النذب المركزي المبرد
Biobase (China)	Centrifuge	6 جهاز النذب المركزي
UV Transilluminator China	UV light transillminator	7 جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية
Biobase (China)	Water bath	8 حمام مائي
Biobase (China)	Vortex	9 مازج
Japan	Freezer Deep	10 مجمدة
Cleaver scientific (USA)	Electrophoresis constant power supply	11 مجهز الطاقة الكهربائية المستمر
Biobase (China)	Electrical sensitive balance	12 ميزان الكتروني حساس
Samsung( Korea)	Microwave oven	13 فرن ميكرويف
Bio Basic Canada	Micropipettes	14 ماصات دقيقة
Bio Basic Canada	Micropipettes tips	15 قلم الماصات الدقيقة
BioMrieux ® sa. France	Vidas,25(OH)2D3	16 جهاز ( Vidas )

### 2-1-3 المواد الكيميائية و الأحيائية و Chemical and Biological materials

جدول (2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة

ت	المادة الكيميائية المستخدمة	الشركة المصنعة والمنشأ
1	أكاروز	Marliju ( Korea ) Agarose
2	إنزيم قطع	Bioneer (Korea) <i>Bst</i> UI restriction enzyme
3	بروميدي الاثيديوم	BIO BASIC (Canada) Ethidium Bromide
4	بوادي	Bioneer ( Korea) Primers
5	صبغة تحميل الـDNA بروموميثول الزرقاء	Bioneer (Korea) DNA loading Dye
6	عدة استخلاص الحامض الـDNA النووي	Geneaid ( Korea) gsync™ Blood DNA Extraction Kit
7	ماء مزال الأيون	Aquarama (Canada) Deionized water
8	عدة عمل الـPCR	Bioneer (Korea) PCR PreMix
9	محلول دارى منظم	BIO BASIC (Canada) 10X TBE Buffer Solution
10	معلومات الحجم	Bioneer (Korea) DNA ladder Marker (100-2000bp)
11	كاشف بروتين الـPSA	Switzerland PSA STRIP Roche

### 2-3 طرائق العمل: Methods

#### 1-2-3 جمع المعلومات:

تم جمع المعلومات من مرضى سرطان البروستات ومجموعة السيطرة اعتمادا على استمارة استبيان (ملحق 1) أعدت لبيان بعض المعلومات المرتبطة بالأفراد قيد الدراسة ، لدراسة علاقة و تأثير بعض عوامل الخطورة على نسبة الإصابة بسرطان البروستات وهذه العوامل هي : العمر ، التدخين ، محل السكن، التاريخ العائلي للمرض .

**2-2-3 جمع عينات الدم Blood sample collection**

جمعت عينات الدراسة من المراجعين لمركز الأمام الحسين (عليه السلام) للأورام السرطانية وأمراض الدم في مستشفى الأمام الحسين (عليه السلام) التعليمي في محافظة كربلاء المقدسة / العراق. شملت الدراسة 100 عينة وقد قسمت العينات إلى 50 مريض بعد تشخيص سرطان البروستات سريريا من قبل الجراح المختص فضلاً عن 50 فرداً من الأصحاء (مجموعة السيطرة) وللفترة من 25 آب لغاية 30 تشرين الثاني للعام 2021.

سحب 4 مل من الدم الوريدي من المرضى المراجعين لمركز الأمام الحسين (عليه السلام) للأورام وأمراض الدم في مدينة الأمام الحسين (عليه السلام) الطبية التعليمية وقد قسمت عينة الدم إلى :  
2 مل وضعت في أنابيب مانعة للتخثر EDTA (Ethylene diamine tetra acetic acid) ورجت العينة لمنع التخثر، ومن ثم نقلت في صندوق مبرد إلى مختبر الدراسات العليا في قسم علوم الحياة بكلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء لإجراء الفحوصات الجزيئية لها.  
2 مل وضعت في أنبوبة هلام (Gel tube) لغرض إجراء اختبار PSA ، وتسجيل النتائج للمصابين بسرطان البروستات بعد تشخيصهم سريريا من قبل الجراح المختص وكذلك مجموعة السيطرة.

**3-2-3 اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) Prostate Specific Antigen Test**

مستضد البروستات النوعي (PSA) هو بروتين سكري تنتجه خلايا البروستات، وهو في الواقع إنزيم بروتيني، موجود بنسبة مرتفعة في أنسجة البروستات والسائل المنوي. يُستخدم فحص PSA لأغراض التشخيص والكشف عن الحالات المرضية التي تصيب البروستات مثل سرطان البروستات.

**1-3-2-3 مكونات اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA)**

1. جهاز (Vidas) لاختبارات المناعة
2. انابيب هلام Gel tube
3. كاشف بروتين الـ PSA PSA STRIP Roche

**2-3-2-3 طريقة عمل اختبار PSA**

1. أخذ 2 مل من الدم الوريدي ووضع في إنبوبة جل (Gel tube) .
2. وضعت العينات في جهاز الطرد المركزي 4000 دورة في الدقيقة لمدة 3 دقائق لغرض فصل البلازما عن مكونات الدم الأخرى .

3. أخذت 200 µl من البلازما ووضعت في النقرة رقم 1 في (PSA STRIP Roche,) الخاص بفحص الـ PSA .
4. وضعت الـ (PSA STRIP Roche,) في جهاز (Vidas) في مجرها الخاص.
5. بعد 30 دقيقة ظهرت نتائج الاختبار رقميا عن طريق شاشة الحاسوب .

### 4-2-3 الكشف الجزيئي Molecular detection

تم استخلاص الـ DNA الكروموسومي لغرض إجراء الكشف الجزيئي عن الطفرات وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs باستخدام تقنيات الـ Multiplex- PCR و PCR- RFLP

### جدول (3-3) يوضح مكونات عدة استخلاص الـ DNA الكروسومي Isolation Kit Components

الشركة المصنعة والمنشأ	الكميات Amount	المكونات Components	العدة
Geneaid (Korea)	30 ml 45 ml 100 ml 30 ml 1 ml  100 pcs 2ml	-GSB Buffer -W1 Buffer -Wash Buffer with Ethanol -Elution Buffer -Proteinase K 1.1 with Deionized Sterile Distal Water- -GD Columns -Collection Tubes 100 pcs	عدة استخلاص الحامض النووي DNA

### 1-4-2-3 طريقة استخلاص الحامض الـ DNA DNA Isolation Protocol

تم استخلاص الـ DNA من الدم بحسب تعليمات عدة الاستخلاص المجهزة من قبل شركة (korea) Geneaid حسب الخطوات التالية:

1. وُضع 200µl من الدم في أنبوبة إبندروف Eppendorf tubes ذات حجم 1.5 ml .
2. أُضيف لكل أنبوبة 20 µl من Proteinase k ثم رجت العينة بواسطة مزاج لمدة 20 ثانية.
3. حُضنت العينة في الحمام المائي على درجة حرارة 60 C<sup>o</sup> لمدة 5 دقائق .
4. أُضيف إلى العينات 200µl من GSB buffer ثم مزجت بواسطة المازج (Vortex).

5. حُضنت العينة في الحمام المائي على درجة حرارة  $60\text{ C}^{\circ}$  لمدة 5 دقائق .
6. وُضع محلول  $200\mu\text{l}$  ( Elution buffer ) في أنبوبة ابندروف Eppendorf tubes في الحمام المائي على درجة حرارة  $60\text{ C}^{\circ}$  .
7. أُضيف إلى العينات  $200\mu\text{l}$  من الكحول الايثيلي المطلق بسرعة إلى العينات ثم مزجت بواسطة المازج (Vortex) لمدة 10 ثواني .
8. وضعت أعمدة ال GS في أنبوبة جمع (Collection Tubes) 2 ملم .
9. نُقل جميع الخليط إلى أنبوبة ال GS المثبتة في أنبوبة الجمع (Collection Tubes).
10. وُضعت انبوبة ال GS المثبتة في أنبوبة الجمع في جهاز الطرد المركزي المبرد على سرعة 14-16 الف دورة في الدقيقة ولمدة دقيقة واحدة ، إلى حين تدفق جميع السائل إلى أنبوبة الجمع .
11. أهملت انابيب الجمع المحتوية على السائل و نقلت أعمدة ال GS إلى أعمدة جمع جديدة حجم 2 ملم .
12. الغسل :

- أ -أُضيف  $400\mu\text{l}$  من محلول W1Buffer إلى أعمدة ال GS
- ب -وضعت أعمدة ال GSالموضوعة في أعمدة جمع في جهاز الطرد المركزي المبرد على سرعة 14-16 الف دورة في الدقيقة ولمدة 30 ثانية .
- ت - تم التخلص من السائل في أعمدة الجمع .
- ث- وضعت أعمدة ال (GS) في انبوبة جمع 2 ملم .
- ج -أُضيف إليها  $600\mu\text{l}$  من محلول Wash Buffer (بعد إضافة الكحول الايثيلي المطلق له حسب تعليمات الشركة المنتجة ) إلى أعمدة ال GS .
- ح - وُضعت في جهاز الطرد المركزي المبرد على سرعة 14-16 الف دورة في الدقيقة ولمدة 30 ثانية.
- تم التخلص من السائل ثم وضعت أعمدة ال GS في أعمدة جمع 2 ملم جديدة .
- خ - وُضعت في جهاز الطرد المركزي المبرد على سرعة 14-16 الف دورة في الدقيقة ولمدة ثلاث دقائق وذلك لضمان جفاف أنابيب ال GS .

13- نُقلت أنبوبة أعمدة الربط إلى أنبوبة appendrof نظيفة ثم اضيف لها  $100 \mu\text{l}$  من محلول Elution buffer وتركت العينة لمدة 3 دقائق كي نسمح لأعمدة الGS بامتصاص ال- Elution buffer .

14- وُضعت في جهاز الطرد المركزي المبرد على سرعة 14-16 الف دورة في الدقيقة ولمدة 30 ثانية .

15- أهملت أنبوبة أعمدة الGS إذ أن السائل الموجود في أنبوبة الappendrof هو DNA

16- حفظت الأنابيب الحاوية على ال-DNA بدرجة حرارة  $20^{\circ}\text{C}$ - في المجمدة (Freezer).

### 2-4-2-3 الترحيل الكهربائي على هلام الأكاروز: Agarose Gel Electrophoresis

بعد استخلاص ال-DNA اعتمدت طريقة Sambrook et al (1989) للتأكد من وجود ال-DNA بعد استخلائه من الدم .

#### (a) مواد الترحيل الكهربائي:

1. أكاروز Agarose.
2. محلول دارى منظم 10X TBE Buffer Solution.
3. بروميد الأثيديوم Ethidium Bromide.
4. صبغة تحميل الدنا DNA loading Dye.

#### (b) خطوات الترحيل الكهربائي Protocol of Gel Electrophoresis

##### - تحضير هلام الأكاروز agarose

1. أُذيب 0.8 غم من الأكاروز في 100 مل من محلول 1 X TBE بواسطة تسخين المزيج باستخدام جهاز فرن المايكرويف إلى أن يتم إذابة كل دقائق الهلام حتى يبدو المزيج صافي.
2. أُضيف  $2 \mu\text{l}$  من بروميد الأثيديوم Ethidium Bromide إلى سائل الأكاروز بعد ان يبرد وقبل ان يتجلط السائل يتم مزج الهلام لكي تمتزج الصبغة بشكل متجانس .
3. صُب المزيج في صفيحة الإسناد الخاصة بجهاز الترحيل وبعد غمس المشط (comb) قرب إحدى نهايتي الصفيحة يتم ترك المزيج ليتصلب في درجة حرارة الغرفة .
4. أُزيل المشط وكذلك مساند الصفيحة .
5. وُضعت الصفيحة في مسندها في وحدة الترحيل الكهربائي ثم يضاف إليها محلول الترحيل 1X TBE المخفف .

**Electrophoresis of loaded DNA المحمل DNA للترحيل الكهربائي**

- مزج 7µl من الـ DNA مع 3 µl من صبغة تحميل الدنا DNA loading Dye بعد ذلك وضعت العينات في الحفر المفردة من الهلام. رحلت العينات من الكاثود (-) إلى الأنود (+) على طاقة كهربائية مقدارها 50 فولت ولمدة 45 دقيقة ، ثم استخدم جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية (UV light transillminator) لغرض مشاهدة حزم الـ DNA ، تم تلوين هذه الحزم بصبغة برومايد الاثيديوم وصورت الحزم باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system).

**3-4-2-3 الكشف الجزيئي عن الطفرات الجينية وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs المدروسة****1. الطفرات الجينية وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs المشمولة بالدراسة**

تعد الطفرات وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs أحد أسباب حدوث سرطان البروستات لدى الرجال ، إذ تعد الطفرات و SNPs في الجينات (*GSTT1* , *GSTM1* , *P53codon72*) من أهم الأسباب الشائعة والمسببة لهذا المرض. إذ درست الطفرات و SNPs باستخدام التقنيات الجزيئية PCR RFLP و Multiplex PCR .

**2. اختيار البودئ Primers**

اختيرت البودئ (Primers) الخاصة بتضخيم قطعة من كل جين من الجينات قيد الدراسة كما في الجدول (3-4) لغرض الكشف الجزيئي عن الطفرات وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs في جينات الدراسة.



جدول ( 3 - 4 ) البوادئ المستخدمة في الكشف الجزيئي عن الطفرات وتعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPs في جينات الدراسة

Name of gene	Sequence of Primers*	Product Size(bp)	Reference
<i>P53codon72</i>	F: 5'-GCTCTTTTCACCCATCTACAG-3' R:5'-TGAAGTCTCATGGAAGCCAGC-3'	279	Doosti and Ghasemi (2011)
<i>GSTM1</i>	F :5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' R :5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3'	230	Medjani <i>etal.</i> , (2020)
<i>GSTT1</i>	F :5'-TTC CTTACTGGTCCTCACATCTC-3' R: 5'-TCACCGGATCATGGCCACCA-3'	480	
<i>β-globulin</i>	F: 5'-ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC-3' R 5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3'	110	

F :-Forword

R:- Reverse

### 3. تحضير البوادئ Primers Dilution

تم الحصول على البوادئ جميعها من شركة Bioneer Company/ Korea كمسحوق Lyophilized product ، و تم تحضير محلول الخزن ( Stock solution ) ومحلول العمل ( Working solution ) بحسب تعليمات شركة Bioneer . تم تحضير محلول الخزن بإضافة الماء المزال الأيون ( Deionized water ) للحصول على التركيز النهائي للعالق 100 picomols/ μl أما محلول العمل (Working solution) حُضِر بواسطة سحب 10 μl من محلول الخزن 100 picomols/ μl وتخفيفه بـ 90 μl من الماء المزال الأيون للحصول على التركيز النهائي لمحلول العمل والذي هو 10 picomols/ μl وتم حفظ البوادئ بالتجميد بدرجة 20 C ° -.

### 3-4-2-3 تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل (PCR) Polymerase Chain Reaction

الجدول ( 3 - 5 ) يوضح المواد المستخدمة في الكشف الجزيئي باستخدام تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل PCR لعينات الدراسة.

جدول ( 3 - 5 ) المواد المستخدمة في تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل PCR

الشركة المصنعة والمنشأ	حجم التفاعل Amount	المكونات Components	المادة
Bioneer (Korea)	1 U 250 μ M 10 mM 30 mM 1.5 mM 5-10 ng 5-10 pmole 17 μl	Taq DNA polymerase Each: d NTP(d ATP ,d CTP,d GTP, d TTP) Tris- Hcl (PH 9.0) Kcl Mgcl2 Stabilizer and tracking dye Template DNA Primer D.W	AccuPower™ PCR Premix

مزجت جميع المواد المذكورة في الجدول أعلاه بواسطة المازج (vortex) ثم نقلت الأنابيب إلى جهاز البلمرة المتسلسل PCR و تم تشغيل الجهاز بحسب البرنامج المعتمد لكل نوع من الطفرات و SNPs في جينات الدراسة.

### 1- الكشف الجزيئي للكشف عن الطفرات في جينات : (*GSTM1,GSTT1, β - globulin*)

يبين الجدول (3-6) البرنامج المستخدم لتفاعل البلمرة المتسلسل للكشف الجزيئي عن الطفرات باستخدام التقنية الجزيئية Multiplex PCR في (*GSTM1,GSTT1, β - globulin*).

جدول (6-3) البرنامج المستخدم لتضخيم الجينات (*GSTM1, GSTT1, β-globulin*) بتقنية Multiplex PCR

No.	Steps	Temperature	Time	No. of cycles
1	Initial Denaturation	95C°	min.5	1
2	Denaturation	94C°	30sec.	35
3	Annealing	60C°	1 min.	
4	Extension	72C°	1 min.	
5	Final Extension	72C°	5 min.	1
6	Final hold	4 C°	-	

2- الكشف الجزيئي عن التعدد الشكلي في جين: *P53 codon 72 polymorphism*

يوضح الجدول (7-3) البرامج المستخدمة في تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل PCR لغرض الكشف الجزيئي عن التعدد الشكلي في جين *P53 codon 72 polymorphism*

جدول (7-3) البرنامج المستخدم للكشف عن التعدد الشكلي في جين *P53 codon 72 polymorphism*

No.	Steps	Temperature	Time	No. of cycles
1	Initial Denaturation	95C°	5min.	1
2	Denaturation	95C°	30sec.	35
3	Annealing	58C°	30sec.	
4	Extension	72C°	1 min.	
5	Final Extension	72C°	5 min.	1
6	Final hold	4	-	

3-2-4-5 الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعل البلمرة المتسلسل

Electrophoresis of PCR products

رُحِلَ 2µl loading من DNA ladder مع 10 µl من نواتج PCR في هلام الأكاروز المحضر بتركيز 2 %، وتم ترحيل ناتج الـ PCR على طاقة كهربائية مقدارها 50V ولمدة 45 دقيقة

صُبع الهلام بصبغة بروميد الاثيديوم السائلة وبكمية  $2\mu\text{l}$  ، شوهدت الحزم بواسطة مطياف الأشعة فوق البنفسجية ( UV transiluminater ) ، ووثقت باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي ( Photo documentation system ) ، وقد استخدمت هذه الترايز مع جميع جينات الدراسة .

### 6-4-2-3 الكشف الجزيئي بتقنية الـ Restriction Fragment length (polymorphisms RFLP)

تم استخدام نواتج الـ PCR لجين *P53 codon 72 polymorphism* لغرض الكشف الجزيئي بتقنية الـ PCR-RFLP عن التعددات الشكلية لهذا الجين إذ قطعت نواتج الـ PCR والخاصة بالتعدد الشكلي لجين *P53 codon 72 polymorphism* باستخدام انزيم القطع *BstUI* restriction enzyme وذلك بإضافة  $5\mu\text{l}$  من ناتج تضخيم جين *P53 polymorphism* في أنبوبة صغيرة ثم أضيف إليها  $1\mu\text{l}$  من الأنزيم القاطع *BstUI* مع إضافة (1X)  $5\mu\text{l}$  من 10XNEBuffer ليكون حجم المزيج الكلي  $50\mu\text{l}$  بعد إكمال الحجم بإضافة الماء مزال الأيونات ، حضن المزيج بدرجة  $37\text{C}^{\circ}$  حرارة لمدة 12 ساعة .

### 7-4-2-3 لترحيل الكهربائي لنواتج الكشف الجزيئي باستخدام تقنية RFLP

رُحل ناتج جين *P53 codon 72* بعد إضافة الإنزيم القاطع *BstUI* له وكان الترحيل في هلام الأكاروز بتركيز 2% على طاقة كهربائية مقدارها 60V ولمدة 50 دقيقة، تم تصبغ الهلام بصبغة بروميد الاثيديوم السائلة وبكمية  $2\mu\text{l}$  وشوهدت الحزم بواسطة مطياف الأشعة فوق البنفسجية (transiluminater UV) ، وتم تصويرها باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system) .

### 5-2-3 التحليل الإحصائي

استخدم برنامج التحليل الإحصائي (SPSS) Special Packages of Social Since V.22 لتحليل نتائج الدراسة وتم اعتماد مستوى المعنوية  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  لمعرفة الفروقات الإحصائية لعينات الدراسة (بشير، 2003)

الفصل الرابع  
النتائج والمناقشة

**Results and Discussion**



## الفصل الرابع

### النتائج والمناقشة: Results and Discussion

#### 1-4 توزيع العينات بالاعتماد على عوامل الخطورة

##### 1-1-4 محل السكن: Living region

عن طريق المعلومات التي جمعت من (50) مصاب بسرطان البروستات و(50) سليم كمجموعة سيطرة تبعاً لاستمارة أعدت لهذا الغرض اتضح تأثير بعض العوامل المهمة على نسبة الإصابة بسرطان البروستات منها محل السكن، التدخين، التاريخ العائلي للإصابة بالمرض والعمر، إذ تبين نتائج الجدول (1-4) والخاص بتقسيم عينات الدراسة (المرضى والأصحاء) حسب محل السكن إن الإصابة في المرضى الذين يسكنون في الريف 31 (62%) أعلى من نسبة إصابة 19 (38%) المرضى الذين يسكنون في الحضر، أما مجموعة الأصحاء فقد سجلت نسبة 25 (50%) لكل من الساكنين في الريف والمدينة، وأشارت نتائج التحليل الإحصائي إلى وجود علاقة معنوية عالية عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين المصابين و محل السكن (ريف أو حضر)، بينما لم تظهر أي علاقة معنوية بين الأصحاء والمرضى من سكنة الريف والحضر وكذلك لم تظهر أي علاقة معنوية بين المصابين والأصحاء من الساكنين في الريف والحضر.

تباينت نتائج الدراسات حول تأثير عامل محل السكن في خطر الإصابة بسرطان البروستات إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراستي (Al-hashimi 2020; Stolzenbach et al. 2021) اللذين أشارا إلى أن المناطق الريفية تسجل أعلى نسبة للإصابة من المناطق الحضرية، بينما اختلفت نتائج دراستنا مع النتائج التي توصلت إليها الدراسات (Salh and Obaid, 2020; Al Ramahy, 2021) إذ أظهرت وجود علاقة معنوية لتأثير محل السكن على الإصابة بسرطان البروستات.

ويعزى سبب الإصابة بسرطان البروستات وزيادته في العراق نتيجة التعرض للعوامل الملوثة و المسرطنة كالإشعاعات ومخلفات الحروب وغيرها (Dasgupta et al. 2019).

##### 2-1-4 التاريخ العائلي للمرض: Family history of the disease

يعد التاريخ العائلي للمرض من أهم عوامل الخطورة المؤثرة على نسب الإصابة بسرطان البروستات، إذ أظهرت نتائج الجدول (1-4) الخاص بتأثير التاريخ العائلي للمرض على نسب الإصابة بسرطان البروستات أن نسبة 9 (18%) من المرضى المصابين بسرطان البروستات لديهم تاريخ عائلي مع الإصابة بسرطان البروستات مقارنة مع المرضى الذين لا يملكون تاريخ عائلي للإصابة وبنسبة

41(82%) ، أما في مجموعة الأصحاء فلم يكن لأي منهم تاريخ عائلي مع المرض ، وأشارت نتائج التحليل الإحصائي إلى وجود فروقات معنوية عالية عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين مجموعتي المرضى والأصحاء ممن لديهم تاريخ عائلي للإصابة بسرطان البروستات ، بينما لم تظهر فروقات معنوية بين المجموعتين في حالة عدم وجود تاريخ عائلي للإصابة بسرطان البروستات ، وأما بين وجود التاريخ العائلي وانعدامه في مجموعة السيطرة فقد كانت هناك علاقة ذات دلالة معنوية عالية ، وكذلك كانت هناك فروقات معنوية عالية بين مجموعة المرضى وكذلك من ناحية وجود تاريخ بين مجموعة الأصحاء ومجموعة المصابين. يزداد خطر الإصابة بسرطان البروستات مع وجود تاريخ عائلي للإصابة بسرطان البروستات إذ اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الدراسات (Ni Raghallaigh and Eeles 2021; Z. N. Taha et al. 2020) التي أشارت إلى زيادة نسبة الإصابة بهذا النوع من السرطان بوجود تاريخ عائلي بهذا المرض ، و أشار (Leão, and James, 2018) في دراسته إلى إمكانية حدوث إصابة بسرطان البروستات بسبب توارث الجينات الحاملة للطفرات والمسببة لسرطان البروستات، كما إن الأشخاص الذين لديهم تاريخ عائلي بالإصابة أخ أو أب تكون فرصة الإصابة لديهم أكثر بضعفين أو اربع أضعاف من الذين ليس لديهم تاريخ عائلي بل من الممكن إن تصل فرصة الإصابة لديهم من 5 إلى 11 ضعف في حال وجود تاريخ عائلي بعدد أكثر من الأقارب وان كانوا أقارب من الدرجة الثانية فضلا عن أقارب الدرجة الأولى (Calvo and Rönnegård, 2022).

### 3-1-4 التدخين: Smoking

يعد التدخين أحد العوامل المهمة والمؤثرة على الإصابة بسرطان البروستات ، ان نتائج توزيع العينات حسب التدخين في جدول (1-4) تبين إن أعلى نسبة إصابة بالمرض 36(72%) لدى المرضى المدخنين مقارنة مع نسبة 14(28%) للمصابين من غير المدخنين ، أما مجموعة الأصحاء فقد ظهرت فيها نسبة غير المدخنين 41(82%) اعلى من نسبة 9(18%) المدخنين من الأصحاء. أوضحت نتائج التحليل الإحصائي وجود فروقات معنوية عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين المدخنين لمجموعتي المرضى والأصحاء وكذلك بين غير المدخنين للمجموعتين المرضى والأصحاء وأيضا بينت النتائج الإحصائية وجود فروقات عالية المعنوية بين المدخنين وغير المدخنين لمجموعة الأصحاء وكذلك المعنوية عالية لمجموعة المرضى وسجلت دلالات إحصائية عالية بين المدخنين وغير المدخنين في المرضى ومجموعة السيطرة .

التدخين احد الأسباب الرئيسية المؤدية إلى الإصابة بسرطان البروستات لاحتواء السجائر على مواد مسببة للسرطان كالأمينات العطرية الحلقية والجذور الحرة والتي من الممكن أن تسبب ضرر في الـ DNA ، إذ يكون احتمال خطر الإصابة بسرطان البروستات اعلى بين المدخنين (Deuker et al. 2021) كما أشار (Factors, 2020) اختلاف تأثير عامل التدخين على الإصابة بسرطان البروستات بحسب زيادة أو نقصان كمية التدخين وهذا متفق مع نتائج الدراسة الحالية بينما أشار (Jiménez-Mendoza et al., 2018) إلى أن التدخين المعتدل ليس له ارتباط بنسب الإصابة بسرطان البروستات بخلاف الأفرط بالتدخين الذي يعد عامل خطورة مهم جدا.

#### Age : العمر 4-1-4

إن دراسة نتائج الجدول (1-4) لبيان تأثير العمر على نسب الإصابة بالمرض توضح ان اعلى نسبة إصابة بسرطان البروستات كانت في الفئة العمرية (74-70) إذ بلغت 20 (40%) بينما سجلت اقل نسبة إصابة بالمرض في الفئة العمرية (64-60) إذ بلغت 4 (8%)، أما الفئات العمرية الـ (59-55) و(69-65) و(<75) فقد سُجِلت نسب 6 (12%) و 9 (18%) و 11 (22%) على التوالي ، اظهر التحليل الإحصائي فروقات معنوية عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين مجموعة الأصحاء والمرضى للفئات العمرية (64-60) و (69-65) و(74-70) بينما لم يظهر أي فرق معنوي الفئة العمرية (59-55) و مجموعتي الأصحاء والمرضى وكذلك للفئة العمرية (<75) بينما اظهر التحليل الإحصائي معنوية عالية بين جميع الفئات العمرية المدروسة بين المرضى والأصحاء .

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه (Deuker et al., 2021) الذي أشار إلى إن عامل العمر من اهم عوامل الخطورة المؤثرة على الإصابة بسرطان البروستات والتي لها ارتباط وثيق مع المرض ، كما بين بان الإصابة قبل سن الـ 40 نادرة جدا، كما أشار (Cunningham et al., 2021) إلى إن حوالي 75% من المرضى المشخصين بالإصابة بسرطان البروستات تراوحت أعمارهم بين 60 و 80 سنة ، مع إمكانية حدوث الإصابة بسرطان البروستات لدى الشباب وحتى عند الأطفال والمراهقين بصورة قليلة (Cunningham et al. 2021) يعلل زيادة الإصابة بسرطان البروستات مع تقدم العمر إلى شيخوخة الخلايا وفقدانها لقدراتها الأيضية المهمة مثل إزالة السموم والمواد المسرطنة وحدث اختلال جيني فيها بالإضافة لزيادة فترة التعرض للمواد المسرطنة والإصابة ببعض الأمراض كالتهابات المزمنة في غدة البروستات أو التضخم الحميد مع تقدم العمر والتي من الممكن أن تتطور إلى إصابة سرطانية لهذه الغدة (Freeland et al. 2021) .



جدول (1-4) تأثير عوامل الخطورة (محل السكن ،التاريخ العائلي ،التدخين والعمر) على الإصابة بسرطان البروستات

المعنوية	العينات		العدد والنسبة	نوع السكن	عوامل الخطورة	ت
	المرضى	الأصحاء				
0.42	31	25	العدد	ريف	السكن	1
	62.0%	50.0%	النسبة			
0.37	19	25	العدد	حضر		
	38.0%	50.0%	النسبة			
0.02		1.00	المعنوية بين الريف والحضر			
0.227		المعنوية بين الريف والحضر للمرضى والأصحاء				
0.35	41	50	العدد	لا يوجد تاريخ عائلي	التاريخ العائلي للإصابة بسرطان البروستات	2
	82.0%	100.0%	النسبة			
0.00	9	0	العدد	يوجد تاريخ عائلي		
	18.0%	0.0%	النسبة			
0.00		0.00	المعنوية بين وجود و عدم وجود التاريخ العائلي للإصابة			
0.002		المعنوية بين وجود و عدم وجود التاريخ العائلي للإصابة للمرضى والأصحاء				
0.00	14	41	العدد	غير مدخن	التدخين	3
	28.0%	82.0%	النسبة			
0.00	36	9	العدد	مدخن		
	72.0%	18.0%	النسبة			
0.00		0.00	المعنوية بين المدخن وغير مدخن			
0.000		المعنوية بين المدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء				
0.53	6	4	العدد	55-59	العمر	4
	12.0%	8.0%	النسبة			
0.01	4	16	العدد	60-64		
	8.0%	32.0%	النسبة			
0.04	9	20	العدد	65-69		
	18.0%	40.0%	النسبة			
0.00	20	4	العدد	70-74		
	40.0%	8.0%	النسبة			
0.23	11	6	العدد	75<		
	22.0%	12.0%	النسبة			
0.00		0.00	المعنوية للفئات العمرية			
0.000		المعنوية بين الفئات العمرية للمرضى والأصحاء				

## 2-4 تحليل مستضد البروستات النوعي : Prostate-specific antigen (PSA)

تمت دراسة تحليل مستضد البروستات النوعي الـ PSA لكل من مجموعة المرضى (50) شخص ومقارنتها مع مجموعة السيطرة والبالغ عددهم (50) شخص و كما موضح في الجدول (2-4) ، إذ تبين نتائج الجدول ارتفاعا كبيرا لمستويات الـ PSA في المرضى وبمعدل (92.59) وبانحراف وخطأ معياري (9.05 ، 1.28) بينما بلغ معدل الـ PSA لمجموعة الأصحاء (2.32) وبانحراف وخطأ معياري (1.53 ، 0.22) وأظهرت نتائج التحليل الإحصائي فروقات عالية المعنوية عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بين مجموعة المرضى والأصحاء بالنسبة إلى تحليل الـ PSA .

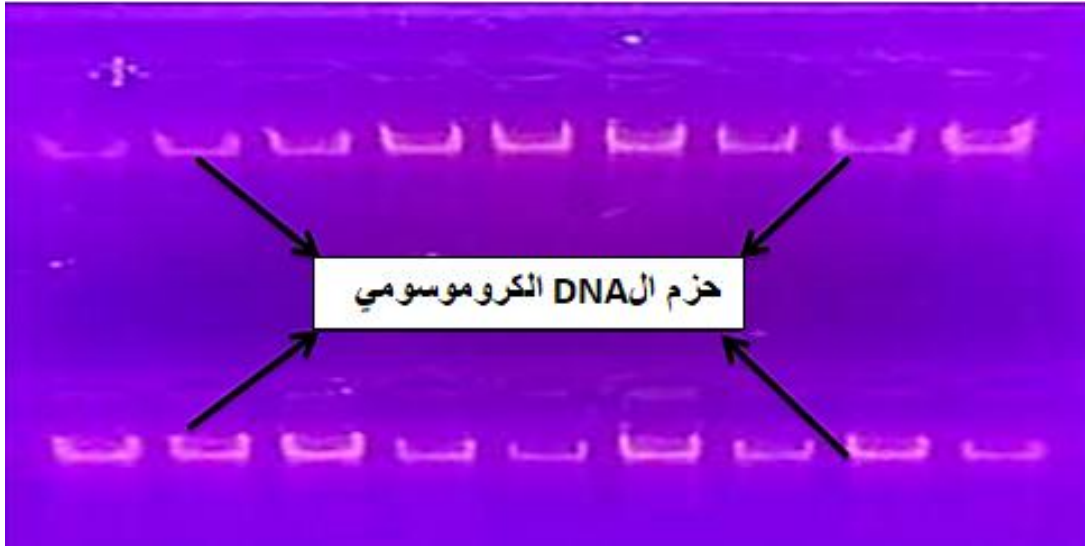
اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج (Ferraro et al. 2021; Pellegrino et al. 2021) التي أشارت إلى ارتفاع كبير في معدلات تحليل الـ PSA لدى المصابين بسرطان البروستات بخلاف الأصحاء من هذا المرض ، إذ يعد ارتفاع معدلات الـ PSA عن المستويات الطبيعية علامة تنبؤ مهمة في حدوث المرض قبل البدء بإجراء الخزعات غير الضرورية والخطرة في نفس الوقت لأنها تسبب انتقال المرض إلى مناطق خارج غدة البروستات (Bıçaklıoğlu et al. 2021) ، في حين لم تتفق نتائج الدراسة مع ما توصل إليه (Yoshitake et al.,2021) والذي أشار في دراسته إلى إمكان حدوث إصابة بسرطان البروستات بدون ارتفاع الـ PSA خصوصا في مراحل الإصابة المتأخرة وظهور انتشار الورم في مواقع أخرى من الجسم ، وكذلك أشار إلى إمكانية ارتفاع الـ PSA في حالات معينة كالتهاب البروستات لذلك اعتبر تحليل الـ PSA تحليل غير دقيق وغير تنبؤي بسرطان البروستات ولا يمكن الاعتماد عليه بمفرده بالتشخيص .

### جدول (2-4) تقسيم العينات (الأصحاء والمصابين) حسب مستويات الـ PSA

العينات	الوسط الحسابي	الانحراف	الخطأ المعياري	T المحسوبة	المعنوية
المصابين	92.59	9.05	1.28	-69.55	0.00
الأصحاء	2.32	1.53	0.22		

**3-4 الكشف الجزيئي Molecular detection****1-3-4 الاستخلاص والترحيل الكهربائي للـ DNA الكروموسومي المستخلص:****Electrophoresis of the extracted chromosomal DNA:**

تم استخلاص الحامض النووي DNA من عينات الدم لمجموعة المرضى المصابين بسرطان البروستات ولمجموعة الأصحاء ثم رُحلت العينات كهربائياً على جل الآكاروز وبتركيز (0.8 %) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة ، وتمت مشاهدة حزم الـ DNA تحت جهاز الأشعة فوق البنفسجية بعد تلوينها بصبغة الاثيديوم برومايد ويوضح شكل (1-4) يوضح حزم الـ DNA المرحلة لعينات الدراسة .



شكل (1-4) حزم الـ DNA بعد ترحيلها على هلام الآكاروز وبتركيز (0.8 %) عند 60 فولت لمدة 50 دقيقة.

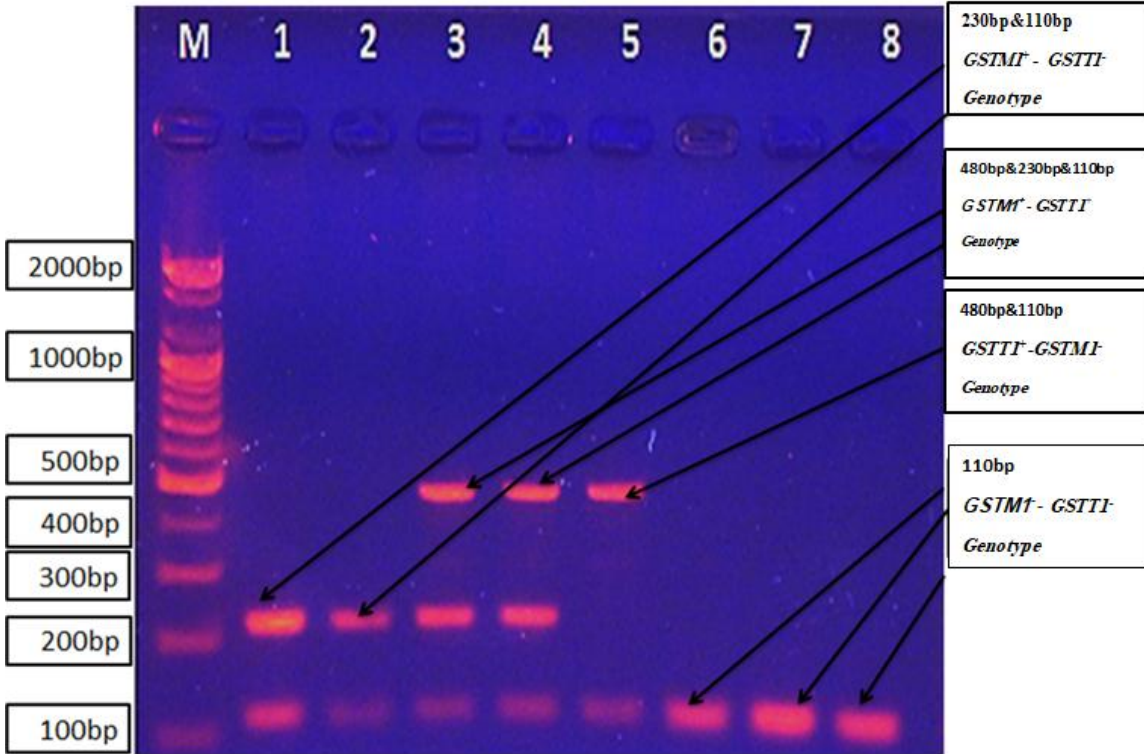
**2-3-4 التشخيص الجزيئي باستخدام تقنية: Multiplex PCR**

تعد تقنية Multiplex PCR إحدى تحويلات الـ PCR إذ يتميز بسرعته في الكشف عن عمليات الحذف والتضخيم الجيني إذ تعمل هذه التقنية على تضخيم عدة جينات باستخدام عدة بادئات في آن واحد بواسطة برنامج حراري واحد في جهاز التدوير الحراري PCR .

شخصت العينات في مرضى سرطان البروستات والأصحاء جزيئياً باستخدام تقنية Multiplex PCR ويوضح الشكل (2-4) الترحيل الكهربائي للكشف عن التعدد الشكلي للجينين *GSTM1* & *GSTT1* على هلام الآكاروز بتركيز 2% عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة إذ يمثل العمود M الدليل الحجمي بحجم (100-2000 bp)، وتم إضافة جين (*β-globulin*) إلى التفاعل

كعنصر تحكم داخلي ففي حال حذف الجينات ( $GSTM1$  &  $GSTT1$ ) مع بقاء الجين ( $\beta$ -globulin) فهذا يشير إلى حذف الأليلات للجينات ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ). تشير الحزم في العمودين (2,1) إلى وجود الجينين  $GSTM1$  و  $\beta$ -globulin بحجم 230pb و 110pb على التوالي مما يعني أن الطراز الجيني لتلك الأعمدة هو ( $GSTM1^+$ - $GSTT1^-$ ) بينما أشارت الحزم في الأعمدة (4,3) إلى ظهور الجينات ( $GSTM1$  و  $GSTT1$  و  $\beta$ -globulin) بحجم 480 pb و 230pb و 110pb على التوالي وهذا يشير إلى الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  -  $GSTT1^+$ ) أما العمود (5) فيشير إلى وجود الجين  $GSTT1$  والجين  $\beta$ -globulin بحجم 480 pb و 110pb على التوالي إذ يشير إلى الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^+$ ) أما الأعمدة (8,7,6) فتشير إلى الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) إذ لم يظهر فيها إلا حزمة واحدة بحجم 110pb التي تشير إلى الجين  $\beta$ -globulin ويمثل العمود M الدليل الحجمي بحجم (2000-100 bp).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Medjani et al., 2020) إذ أشارت إلى الطرز الجينية للجينين ( $GSTM1$  &  $GSTT1$ ) و بوجود الجين ( $\beta$ -globulin) كعنصر تحكم داخلي وظهرت حزم الطرز الجينية بنفس الأحجام للدراسة الحالية عند مقارنتها مع الدليل الحجمي إذ ظهرت الحزم المضخمة الخاصة بالطراز الجيني  $GSTM1^+$  بحجم 480 pb و الحزم المضخمة الخاصة بالطراز الجيني  $GSTM1^+$  بحجم 230pb الحزم المضخمة الخاصة بالجين  $\beta$ -globulin بحجم 110pb. إن المجموعة الجينية ( $GSTs$ ) التي ينتمي إليها الجينان ( $GSTM1$  &  $GSTT1$ ) تتميز بالتعدد الشكلي وظهور الطرز الجينية المتعددة مثل طرز الحذف لجين واحد منهما أو كلاهما وفي الغالب تسبب طرز الحذف تعطيل وظيفة أنزيم الكلوتاثيون أو قلة نشاطه في إزالة السمية والمواد المسرطنة من الدم مما يسبب أمراضا عدة كالسرطانات ومنها سرطان البروستات ويتأثر التعدد الشكلي وظهور طرز الحذف بالعوامل الوراثية والبيئية والغذائية والملوثات والسموم خصوصا المواد الحافظة المرافقة للأغذية المعلبة (Aali et al. 2020).

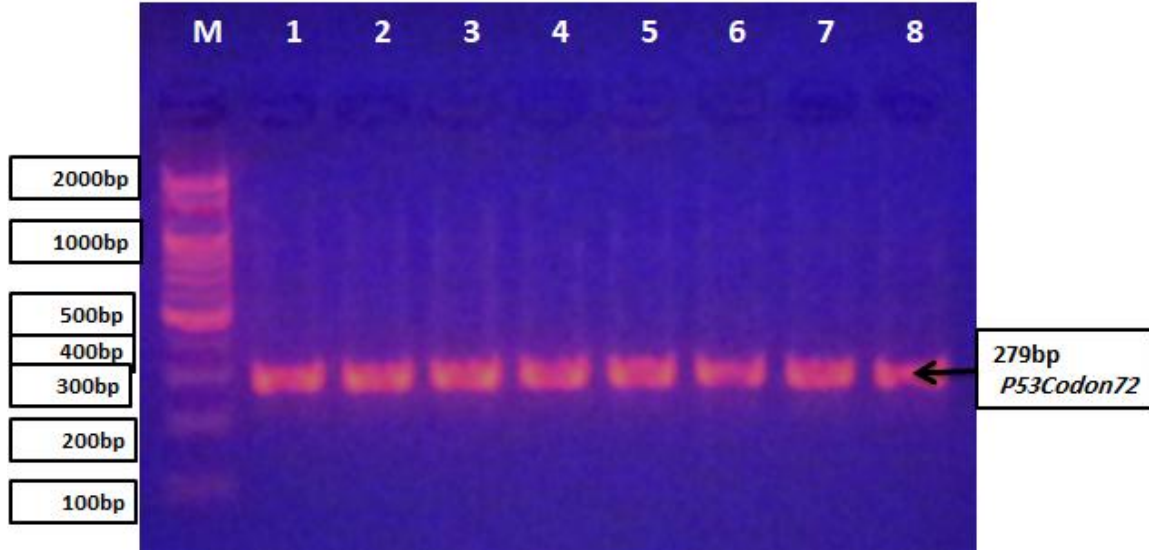


شكل (2-4) نتائج تقنية Multiplex PCR للجينات  $\beta$ -globulin & GSTM1 & GSTT1 بعد

ترجيلها كهربائيا على هلام الأكاروز وبتركيز (2 %) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة

بينت نتائج التشخيص الجزيئي لعينات الدراسة (المرضى والأصحاء) باستخدام تقنية (PCR) لجين P53 Codon 72 في الشكل (3-4) نواتج تفاعل ال PCR بعد ترجيلها كهربائيا على هلام الأكاروز وبتركيز 2 % عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة إذ يمثل العمود M الدليل الحجمي بحجم (2000-100 bp) وتمثل الأعمدة (8,7,6,5,4,3,2,1) حزم ال DNA للجين P53 Codon 72 بحجم (279bp) ويمثل العمود M الدليل الحجمي بحجم (2000-100 bp) وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Doosti and Dehkordi 2011) التي أظهرت حزم الجين p53 codon 72 بحجم (279bp) .

يمتلك جين P53 Codon 72 تعددات شكلية وله طرز جينية هي Pro- Pro و Arg- Pro التي تعد من عوامل الخطورة للإصابة بسرطان البروستات إذ ترتبط تلك الطرز الجينية في الإصابة بالعديد من أنواع السرطان كسرطان الثدي والمثانة والقولون والبروستات (Han et al. 2019) .



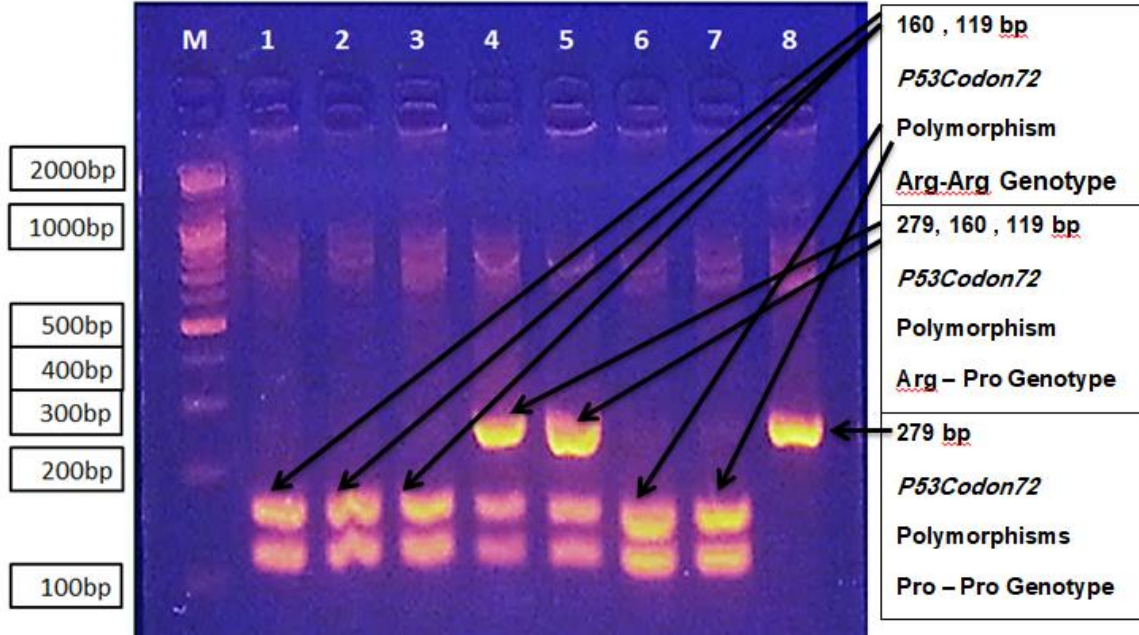
شكل (3-4) نتائج تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) لجين *P53 Codon 72* بعد ترحيلها كهربائياً على هلام الأكاروز وبتركيز (2%) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة

#### 4-3-4 التشخيص الجزيئي عن التعدد الشكلي في جين *P53 Codon 72* باستخدام تقنية RFLP

استخدمت في الدراسة احد طرق تحويلات تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) لدراسة التعدادات الشكلية لجين *P53 Codon72* وهي طريقة تقنية تباين أطوال قطع التقييد Restriction Fragment length polymorphisms والتي تعرف اختصاراً ب(RFLP) يظهر الشكل (4-4) الطرز الجينية في التعدد الشكلي لجين *P53 Codon72* إذ قطع ناتج تفاعل ال PCR باستعمال إنزيم القطع *BstUI* واجري الترحيل الكهربائي على جل اكاروز بتركيز 2% لمدة 50 دقيقة وبفولتية مقدارها 60 فولت، تشير الأعمدة (4,3,2,1) إلى الطراز الجيني Homozygote arginine (Arg-Arg) وبحجم (160 , 119 bp) في حين تمثل حزم الأعمدة (7,6,5) وبحجم (279, 160 , 119 bp) الطراز الجيني Heterozygotes Arg – Pro ويشير العمود (8) إلى حزمة الطراز الجيني Homozygotes proline (pro-pro) بحجم (279 bp) ويمثل العمود M الدليل الحجمي بحجم (2000-100 bp) .

يملك جين *P53 Codon72* تعددا شكليا وهي Homozygotes proline (pro-pro) و Homozygote arginine (Arg-Arg) و Heterozygotes Pro – Arg) والتي يرتبط بعضها بزيادة خطر الإصابة بالعديد من الأمراض خصوصا السرطانات ومنها سرطان البروستات (Reilly et al. 2019).

اتفقت نتيجة الدراسة الحالية مع دراسة (Doosti and Dehkordi 2011) من جهة ظهور الطرز الجينية للجين *P53 Codon72* بنفس أحجام حزم الدراسة (279,160.119bp) بتقنية الـ RFLP .



الشكل (4-4) ترحيل العينات كهربائياً لجين *P53 Codon 72* باستخدام إنزيم القطع *BstUI* على هلام الأكاروز وبتركيز (2 %) عند 60 فولت ولمدة 50 دقيقة.

4-4 الطرز الجينية للتعدد الشكلي لجينات الدراسة:

### Genotypes of genes polymorphisms

يملك البشر تعددات شكلية كبيرة في قطع مختلفة من الجينات ويمكن من خلالها أن يُشخص الاستعداد الوراثي للإصابة في العديد من الأمراض مثل السرطان إذ يمكن التعرف عن طريق الكشف الجزيئي على هذه التعددات الشكلية للجينات وقياسها (Sharma et al. 2020).

يتضح من نتائج الجدول (3-4) الخاص بتوزيع الطرز الجينية في جيني *GSTM1* و *GSTT1* على المرضى والأصحاء أن الأشخاص الحاملين للطراز الجيني *GSTM1* من مجموعة المرضى ظهوروا بنسبة (94.0%) 47 وفي مجموعة الأصحاء كانوا (96.0%) 48 وأما الحاملين للطراز الجيني (*GSTM1*<sup>+</sup>) من مجموعة المرضى فكانوا بنسبة (6.0%) 3 والأصحاء بنسبة (4.0%)، ولم تثبت نتائج التحليل الإحصائي أي ارتباط معنوي بين الطرز الجينية للجين *GSTM1* وسرطان البروستات لمجموعتي المرضى والسيطرة.

أما بخصوص الجين  $GSTT1$  فإن نتائج الجدول أظهرت إن الطراز الجيني  $GSTT1^-$  كان وجوده في 45 (90.0%) شخص في المرضى و36 (72.0%) من مجموعة الأصحاء ، أما الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) مثل نسبة 5 (10.0%) من مجموعة المرضى 14 (28.0%) من مجموعة الأصحاء، نتائج التحليل الإحصائي لم تظهر ارتباط معنوي بين الطراز الجيني  $GSTT1^-$  وبين مجموعتي الأصحاء والمرضى ، بينما أظهرت دلالة إحصائية ذات ارتباط معنوي عالي بين الطراز الجيني  $GSTT1^+$  مع مجموعتي الأصحاء والمرضى ، وكذلك أظهرت ارتباط معنوي عالي بين الطرازين الجينيين  $GSTT1^+$  و  $GSTT1^-$  وبين الإصابة بمرض سرطان البروستات لمجموعتي المرضى والأصحاء .

وأما الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) فقد ظهر بنسبة 43 (86.0%) في مجموعة المرضى وبنسبة 40 (80.0%) في مجموعة الأصحاء ، بينما كان الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) موجودا في 7 (14.0%) أشخاص من مجموعة المرضى و10 (20.0%) أشخاص من مجموعة الأصحاء، نتائج التحليل الإحصائي لم تثبت أي ارتباط معنوي بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) و ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) مع مجموعتي المرضى والأصحاء.

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Medjani et al. 2020b) في عدم وجود ارتباط بين سرطان البروستات وجين  $GSTM1$  لكلا الطرازين  $GSTM1^+$ ،  $GSTM1^-$  وكذلك اتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراستنا بخصوص وجود ارتباط بين سرطان البروستات مع جين  $GSTT1$  و طرازيه الجينيين ( $GSTT1^+$ ،  $GSTT1^-$ ) لمجموعتي المرضى والأصحاء .

اتفقت أيضا دراسة (Benabdelkrim, and Berredjem, 2018) مع الدراسة الحالية بعدم ارتباط الطرز الجينية ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) و ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) مع المرض في المجموعتين المرضى والأصحاء .

بينما اختلفت مع نتائج الدراسة الحالية دراستي (Santric et al. 2021) و (Drozd- و Afelt et al. 2020) إذ لم تثبتا أي ارتباط معنوي بين الجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  والإصابة بمرض سرطان البروستات ولجميع طرزهما الجينية.

التباين الكبير في نتائج الدراسات حول علاقة الجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  مع الإصابة بسرطان البروستات قد يكون سببه تأثير وتداخل عوامل الخطورة كالعرق والتدخين ومحل السكن على التعدد الشكلي للمجموعة الجينية  $GSTs$  (Tcheandjieu et al. 2020) و قد يمتلك عدة أفراد نفس الطفرة الجينية أو الطراز الجيني المسبب للإصابة بالمرض إلا إن المرض يظهر على بعض



الأفراد دون الآخر ويعزى ذلك إلى عدة عوامل تمنع التعبير الجيني مثل نمط الحياة ونوع الغذاء (Hanany, and Sharon, 2020).

جدول (3-4) يوضح توزيع الطرز الجينية في عينات المرضى والأصحاء

المعنوية	العينة		العدد والنسبة	الطرز الجيني Genotype	التعدد الشكلي للجين
	الأصحاء	المرضى			
0.92	48	47	العدد	$GSTM1^-$	$GSTM1$ polymorphism
	96.0%	94.0%	النسبة		
0.66	2	3	العدد	$GSTM1^+$	
	4.0%	6.0%	النسبة		
0.65			المعنوية للطرزين الجينيين ( $GSTM1^-$ و $GSTM1^+$ ) لمجموعتي المرضى و الأصحاء		
0.32	36	45	العدد	$GSTT1^-$	$GSTT1$ polymorphism
	72.0%	90.0%	النسبة		
0.03	14	5	العدد	$GSTT1^+$	
	28.0%	10.0%	النسبة		
0.02			المعنوية للطرزين الجينيين ( $GSTT1^-$ و $GSTT1^+$ ) لمجموعتي المرضى و الأصحاء		
0.74	40	43	العدد	$GSTM1^- - GSTT1^-$	$GSTM1$ & $GSTT1$ polymorphism
	80.0%	86.0%	النسبة		
0.53	10	7	العدد	$GSTM1^+ - GSTT1^+$	
	20.0%	14.0%	النسبة		
0.42			المعنوية للطرز الجينية ( $GSTM1^+$ ، $GSTT1^+$ و $GSTM1^-$ ، $GSTT1^-$ ) لمجموعتي المرضى و الأصحاء		

\* تشير (-) إلى حذف الطراز الجيني

\* وتشير (+) إلى وجود الطراز الجيني

أظهرت نتائج الدراسة للمرض بتقنية RFLP والظاهرة في جدول (4-4) إن نسبة 20 (40%) كانت تمثل الطراز الوراثي Pro-Pro (Homozygotes proline) في مجموعة المرضى بينما كانت النسبة لنفس الطراز الجيني هي 36 (72.0%) من مجموعة الأصحاء، وفي الطراز الجيني Arg-Arg (Homozygote arginine) ظهرت نسبة 20 (40%) في المرضى ونسبة 8 (16%) في الأصحاء، وسجلت نسبة 10 (20%) في مرضى سرطان البروستات الحاملين للطرز

الجيني Pro-Arg (Heterozygotes proline-arginine) أما في الأصحاء كانت النسبة 6(12%).

نتائج التحليل الإحصائي سجلت دلالة إحصائية ذات علاقة معنوية عالية بين للطراز الوراثي (Homozygotes proline) وبين مجموعتي الأصحاء والمرضى بسرطان البروستات . وكذلك أظهر التحليل الإحصائي علاقة معنوية بين الطراز الوراثي (Homozygote arginine) وبين المرضى و الأصحاء ، بخلاف الطراز الوراثي (Heterozygotes proline-arginine) الذي لم تسجل النتائج الإحصائية علاقة معنوية بينه وبين مجموعتي المرضى والأصحاء، بينما سجلت النتائج علاقة ذات دلالة إحصائية عالية بين الطرز الجينية الثلاث ( Pro-، Arg-Arg، Pro- Pro ) للجين P53 Codon 72 وبين مجموعتي المرضى بسرطان البروستات والأصحاء منه .

يعزى التباين بين الأفراد في أيض المواد السامة والمسرطنة وكذلك انتظام دورة الخلية والقدرة على كبح الورم إلى التعدد الشكلي في جيناتهم وظهور طرز جينية نشطة في أداء وظيفتها وأخرى غير نشطة مما قد يسبب أو يمنع الإصابة بعدة أمراض من أهمها السرطان (Skandalaki, and Theocharis, 2021) ، فمثلا يمتلك جين P53 Codon 72 تعددات شكلية وهو من اهم الجينات الكابحة للأورام وقد أظهرت هذه التعددات الشكلية الكثير من الارتباط مع الأمراض الخطرة مثل الأمراض السرطانية المتنوعة (Donehower et al. 2019) ويمتلك جين P53 تعددا شكليا ويحتوي على مناطق مشفرة و غير مشفرة وان اغلب التعددات الشكلية فيه تعددات شكلية مفردة النيوكليوتيد (SNPs) ومن هذه التعددات ما يقع على الكودون 47 والكودون 72 وهذا الكودون مهم وظيفياً لأنه يرتبط بتشفير اليل الارجنين arginine واليل البرولين proline المرتبطان في حدوث العديد من أنواع السرطان منها سرطان البروستات (Mostaid et al. 2021)، أشارت دراستي (Doosti and Dehkordi 2011; Mittal et al. 2011) إلى ارتباط عالي المعنوية للطرز الجينية (Homozygote arginine & Homozygotes proline) للتعدد الشكلي لجين P53 Codon 72 مع الإصابة بسرطان البروستات في حين لم يثبت أي علاقة معنوية للطراز الجيني (Heterozygotes proline- arginine) مع المرض وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية ، بينما اختلفت نتائج دراستنا مع ما توصلت اليه دراستي (Huang et al. 2004; Rogler et al. 2011) والتي لم تثبت ارتباطا معنويا بين أي من الطرز الجينية للجين P53 Codon 72 مع مرض سرطان البروستات ، ويعلل سبب ظهور واختفاء الطرز الجينية وارتباطه من عدمه مع مرض سرطان البروستات في العالم إلى تباين التعبير الجيني حسب البيئة والعرق (Hong et al. 2019).

جدول (4-4) توزيع العينات (المرضى - الأصحاء) حسب الطرز الجينية للتعدد الشكلي للجين Codon P53 72

المعنوية	الأصحاء	المرضى	العدد والنسبة	الطرز الجيني Genotype	التعدد الشكلي للجين Polymorphism
0.03	36	20	العدد	Pro- Pro	P53 Codon 72 polymorphism
	72.0%	40.0%	النسبة		
0.02	8	20	العدد	Arg-Arg	
	16.0%	40.0%	النسبة		
0.32	6	10	العدد	Arg- Pro	
	12.0%	20.0%	النسبة		
0.004	المعنوية بين الطرز الجينية لجين P53 Codon 72 ومجموعي المرضى والأصحاء				

#### 5-4 علاقة عوامل الخطورة بالتعددات الشكلية

### The relationship of risk factors to polymorphism

#### Age : العمر 1-5-4

يعد العمر من اهم عوامل الخطورة المرتبطة مع خطر الإصابة بسرطان البروستات ، إذ يتضح من نتائج الجدول (4-5) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجينين (*GSTM1*, *GSTT1*) مع العمر في مجموعتي المرضى ومجموعة السيطرة ، وبخصوص الجين *GSTM1* إن اعلى نسبة للطرز الجيني (*Null or GSTM1*<sup>-</sup>) في جين *GSTM1* كانت 19 (95%) لمجموعة المرضى في الفئة العمرية (74-70 سنة) واقل نسبة 4 (100%) إصابة في الفئة العمرية (60-64 سنة) أما في الطراز الجيني (*Wild or GSTM1*<sup>+</sup>) فقد تشابهت النسب في الفئات العمرية (59-55، 70-74، 75 فأكثر) بنسبة حالة واحدة لكل منها، ولم تسجل الفئتين العمرية (60-64، 65-69) أي نسبة تذكر ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كان اعلى نسبة للطرز الجيني (*GSTM1*<sup>-</sup>) 19 (95%) في الفئة العمرية (65-69) بينما اقل نسبة 3 (75%) كانت في الفئة العمرية (55-59) ، أما الطراز الجيني *GSTM1*<sup>+</sup> فقد كانت اعلى نسبة له حالة واحدة في الفئتين العمريتين (55-59، 65-69) بينما لم تسجل الفئات (60-64، 70-74، 75 فأكثر) أي نسبة في الطراز المذكور، نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (*GSTM1*<sup>-</sup>) ومجموعة المرضى وجميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك سجلت فروقات عالية المعنوية في مجموعة الأصحاء بالنسبة

للطراز المذكور ولم تسجل فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^+$ ) ومجموعة المرضى وجميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك في مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTM1^-$ ) وجميع الفئات العمرية المدروسة في مجموعتي المرضى والأصحاء .

أشارت أيضا نتائج الجدول (4-5) أن أعلى نسبة 18 (90.0%) كانت لدى المرضى الحاملين للطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) في جين  $GSTT1$  في الفئة العمرية (70-74) وأقل نسبة 3 (75.0%) في الفئة العمرية (60-64)، بينما سجل الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) أعلى نسبة له في المرضى 7 (63.6%) في الفئة العمرية (75 فأكثر) أما في مجموعة الأصحاء فقد كان أعلى نسبة 18 (90.0%) للطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) في الفئة العمرية (65-69) بينما أقل نسبة 4 (66.7%) كانت في الفئتين العمريتين (55-59 و 70-74)، أما الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) فقد سجل نسبة متشابهة في الفئتين العمريتين (64-60 و 65-69) حالتين لكل منهما بينما سجلت حالة واحدة للفئة العمرية (75 فأكثر) ولم يسجل أي حالة للفئتين العمريتين (59-55 و 70-74) نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء لجميع الفئات العمرية المدروسة وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى لجميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك لمجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTT1^-$  و  $GSTT1^+$ ) لدى المرضى والأصحاء ولجميع الفئات العمرية المدروسة .

كما يتضح من نتائج الجدول (4-5) والخاص بوجود أو عدم وجود الطرز الجينية في الجينين ( $GSTT1, GSTM1$ ) وعلاقتها بالفئات العمرية أن أعلى نسبة للطرازين الجينيين ( $GSTM1^-, GSTT1^-$ ) في مجموعة المرضى بلغت 15 (75.0%) في الفئة العمرية (70-74) وأقل نسبة كانت 4 (100%) للفئة العمرية (60-64) ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كان أعلى نسبة 17 (85.0%) في الفئة العمرية (65-69) بينما أقل نسبة 3 (75.0%) كانت في الفئة العمرية (70-74)، و سجلت أعلى نسبة 5 (25.0%) للفئة العمرية (70-74) للمرضى للطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) ولم يسجل للطرازين في الفئتين العمريتين (60-64 و <75) أي نسبة وسجلت للطرازين ذاتهما نسبة 4 (44.4%) للفئة العمرية (65-69) 1 (16.7%) للفئة العمرية (55-59) وفي الأصحاء سجل للطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) أعلى نسبة

3(18.8%) في الفئة العمرية (64-60) و 3(15%) للفئة العمرية (69-65) ولم يسجل أي نسبة للفئتين العمريتين (59-55 و <75).

نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى ومجموعة الأصحاء لجميع الفئات العمرية المدروسة وعدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى لجميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك لمجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرز الجينية ( $GSTM1^+$   $GSTT1^-$  و  $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) في الجينين ( $GSTM1$ ,  $GSTT1$ ) لدى المرضى والأصحاء ولجميع الفئات العمرية المدروسة .

أشارت الدراسات (Abdul Saheb et al. 2016; Lavender et al. 2009) إلى وجود ارتباط وتأثير للعمر مع التعدد الشكلي لجين ( $GSTT1$ ) وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية، واتفقت أيضا نتائج دراسة (Almeida et al. 2021) مع نتائج الدراسة الحالية بخصوص عدم ارتباط عامل العمر مع الطرز الجينية ( $GSTM1^+$   $GSTT1^+$  و  $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) مجتمعة و اختلفت نتائج دراسة (Elsadig and Ali, 2011) مع نتائج الدراسة الحالية إذ أظهرت وجود علاقة معنوية بين عامل العمر وجين  $GSTM1$  ولم تظهر أي علاقة معنوية بين العمر والجين  $GSTT1$  بينما أظهرت نتائج دراسة (Benabdelkrim and Berredjem, 2018) عدم وجود ارتباط للعمر مع التعدد الشكلي في الجينين ( $GSTM1$ ,  $GSTT1$ ) وهذا يختلف مع نتائج الدراسة الحالية كما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Abbas et al. 2021) التي أظهرت عدم تأثير الطرز الجينية للجينين بعامل العمر ، إن هذا الاختلاف في ارتباط عامل العمر بالطرز الجينية للجينين  $GSTM1$ ,  $GSTT1$  يعزى إلى الاختلاف في الفئات العمرية المدروسة (Sánchez-Siles et al. 2020) إذ إن أغلب الدراسات الجزيئية وبالأخص المتعلقة بالأمراض السرطانية تدرس فئات عمرية واسعة من (12-80) عاما بالتالي احتمال حصول الطفرة في بعض الفئات العمرية الدنيا تكون أقل نسبيا في تلك العينات كون مدة التعرض للعوامل المسرطنة والملوثات تكون أقل، بخلاف سرطان البروستات فان الفئات العمرية المدروسة فيه تتراوح من (50-80) عاما وبذلك تكون مدة تعرض العينات المدروسة للعوامل المسرطنة والملوثات كبيرة جدا واحتمالية حصول الطفرات والتعدد الشكلي تكون أكبر (Wu et al. 2018).

بينت نتائج الجدول (4 - 5) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجين  $P53codons72$  polymorphism مع العمر لمجموعتي المرضى والسيطرة إلبن أعلى نسبتي

للطراز الجيني (Pro-Pro) 6 (66.7%) و 6 (30%) في مجموعة المرضى كانت في الفئتين العمريتين (65-69 و 74-70) على التوالي و اقل نسبة كانت 2 (50%) للفئة العمرية (64-60) ، أما في مجموعة الأصحاء فقد سجلت اعلى نسبة 14 (87.5%) في الفئة العمرية (64-60) بينما اقل نسبة كانت 2 (50%) في الفئة العمرية (59-55) ، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Pro) ومجموعة المرضى وبين جميع الفئات العمرية المدروسة أما في مجموعة الأصحاء فقد وجدت فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Pro) وبين الفئات العمرية المدروسة وأظهرت النتائج أيضا وجود فروقات بين الطراز الجيني (Pro -Pro) وجميع الفئات العمرية المدروسة لدى المرضى والأصحاء .

كما أشارت نتائج الجدول ( 4 - 5) إلأن اعلى نسبة للطراز الجيني (Arg-Arg) 10 (50%) كانت في مجموعة المرضى للفئة العمرية (74-70) و اقل له كانت 1 (11.1%) في الفئة العمرية (69-65) و 1 (25%) في الفئة العمرية (64-60)، أما في مجموعة الأصحاء فقد كان اعلى نسبة لنفس الطراز 4 (20%) في الفئة العمرية (69-65) بينما لم تسجل نسبة له في الفئة العمرية (<75) ، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg -Arg) في مجموعة المرضى وبين جميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك لم تسجل فروقات معنوية لذات الطراز الجيني مع مجموعة الأصحاء ولجميع الفئات العمرية المدروسة ، بينما أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عالية بين الطراز الجيني (Arg -Arg) وجميع الفئات العمرية المدروسة وبين مجموعتي المرضى والأصحاء.

وأشارت نتائج الجدول ( 4 - 5) أيضا إلأن اعلى نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) 4 (20%) كانت في مجموعة المرضى للفئة العمرية (74-70) ولم تسجل أي حالة للطراز نفسه في الفئة العمرية (59-55) ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كان اعلى نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) 3 (15.0%) في الفئة العمرية (69-65) ولم تسجل أي حالة للطراز نفسه في الفئتين العمريتين (64-60 و 74-70) ، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) ومجموعة المرضى وبين جميع الفئات العمرية المدروسة وكذلك في مجموعة الأصحاء ولجميع الفئات العمرية المدروسة وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات بين الطراز الجيني (Pro -Arg) وجميع الفئات العمرية المدروسة لدى المرضى والأصحاء.

اتفقت نتائج دراسة (Almutairi et al. 2021) مع نتائج الدراسة الحالية إذ أظهرت ارتباط وتأثير لعامل العمر على التعدد الشكلي لجين P53 بينما اختلفت مع نتائج الدراسة الحالية مع نتائج

دراستي (Gbadegesin et al. 2021; Kaya et al. 2021) اللتان أشارتا إلى عدم وجود ارتباط وتأثير لعامل العمر على التعدد الشكلي للجين P53.

يعد عامل العمر من عوامل الخطر الأكثر تأثيراً على التعدد الشكلي في الجين P53 Codon 72 وحصول الطفرات بسبب طول فترة التعرض للمواد المطفرة كالأشعة الضارة وتراكم المواد السمية في الجسم بالإضافة لهرم الخلايا وفقدانها لبعض قدراتها في إصلاح ضرر DNA مما يتيح الفرصة لحصول الطفرات الجينية (Lanjanian et al. 2022).

جدول (4-5) العلاقة بين مجموعتي المرضى والأصحاء مع العمر بالاعتماد على التعدادات الشكلية الجينية

الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
&GSTM1 GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		GSTM1& GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		الطرز الجينية	
M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	العدد	الفئة العمرية
0	4	0	4	1	3	1	5	2	4	1	5		
0	100	0	100	25	75	16.7	83.3	33.3	66.7	16.7	83.3	%	55-59
3	13	2	14	0	16	0	4	1	3	0	4	العدد	الفئة العمرية
18.8	81.3	12.5	87.5	0	100	0	100	25	75	0	100	%	60-64
3	17	2	18	1	19	4	5	2	7	0	9	العدد	الفئة العمرية
15	85	10	90	5	95	44.4	55.6	22.2	77.8	0	100	%	65-69
1	3	0	4	0	4	5	15	2	18	1	19	العدد	الفئة العمرية
25	75	0	100	0	100	25	75	10	90	5	95	%	70-74
0	6	1	5	0	6	0	11	7	4	1	10	العدد	الفئة العمرية
0	100	16.7	83.3	0	100	0	100	63.6	36.4	9.1	90.9	%	<75
0.57	0.00	0.82	0.00	0.99	0.00	0.27	0.02	0.09	0.00	0.98	0.01		المعنوية
0.199						المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة في الطرازين الجينيين (M <sup>+</sup> , M <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
0.04						المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة في الطرازين الجينيين (T <sup>+</sup> , T <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
0.2						المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة في الطرز الجينية (M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup> و M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
P53 codons 72 polymorphism						P53 codons 72 polymorphism						الطرز الجينية	
Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	العدد	الفئة العمرية
1	1	2	0	3	3	0	3	3	0	3	3	%	55-59
25	25	50	0	50	50	0	50	50	0	50	50	%	60-64
0	2	14	1	1	2	0	1	1	1	2	2	العدد	الفئة العمرية
0	12.5	87.5	25	25	50	0	25	25	25	50	50	%	60-64
3	4	13	2	1	6	0	1	1	1	6	6	العدد	الفئة العمرية

العمرية	%	66.7	11.1	22.2	65	20	15
65-69							
الفئة العمرية	العدد	6	10	4	3	1	0
70-74	%	30	50	20	75	25	0
الفئة العمرية	العدد	3	5	3	4	0	2
75<	%	27.3	45.5	27.3	66.7	0	33.3
المعنوية		0.48	0.07	0.88	0.00	0.39	0.89
المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة ر في الطراز الجيني Pro- Pro لدى المرضى والأصحاء							
المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة في الطراز الجيني Arg- Arg لدى المرضى والأصحاء							
المعنوية لجميع الفئات العمرية المدروسة في الطراز الجيني Arg- Pro لدى المرضى والأصحاء							

#### Living region : 2-5-4 محل السكن

يعد محل السكن (ريف - حضر) احد العوامل التي لها تأثير على الإصابة بسرطان البروستات وظهور التعدادات الشكلية في الجينات، نتائج الجدول (4-6) تظهر تأثير محل السكن (ريف - حضر) على ظهور التعدادات الشكلية في جينات الدراسات (GSTT1, GSTM1, P53codons72 polymorphism) في مجموعة المرضى ومجموعة السيطرة، اذ اشارت إلى أعلى نسبة للتعدد الشكلي للجين (GSTM1 polymorphism) كانت في الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) وبلغت 30(96.8%) في مجموعة المرضى الساكنين في الريف واقل نسبة لنفس الطراز الجيني كانت 17(89.5%) في المرضى الساكنين في المدينة، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 24(96%) لكل من الساكنين في الريف والمدينة، أما الطراز الجيني (GSTM1<sup>+</sup>) فقد سجلت اعلى نسبة له 2(10.5%) في مجموعة المرضى الساكنين في المدينة واقل نسبة 1(3.2%) في المرضى الساكنين في الريف أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 1(4.0%) لكل من الساكنين في الريف والمدينة، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (GSTM1<sup>+</sup>) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين (GSTM1<sup>+</sup>، GSTM1<sup>-</sup>) الساكنين في الريف والمدينة من المرضى والأصحاء.

وأظهرت نتائج الجدول (4-6) أيضا فيما يخص التعدد الشكلي للجين GSTT1 إن اعلى نسبة 24(77.4%) كانت في الطراز الجيني (GSTT1<sup>-</sup>) في مجموعة المرضى الساكنين في الريف واقل



نسبة كانت 12(63.2%) في الساكنين في المدينة أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) 23(92%) للساكنين في الريف و 22(88%) للساكنين في المدينة ، أما الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) فقد سجلت له نسبة 7(22.6%) في مجموعة المرضى الساكنين في المدينة و نسبة 7(36.8%) في المرضى الساكنين في الريف أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبته 2 (8.0%) في الساكنين في الريف و 3(12.0%)، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTT1^+$  و  $GSTT1^-$ ) الساكنين في الريف والمدينة لدى المرضى والأصحاء.

نتائج الجدول (4-6) تظهر أيضا أن اعلى نسبة في التعدد الشكلي الجيني في الجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  بطرزهما الجينية ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) و ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) كانت في الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) 23(74.2%) في مجموعة المرضى الساكنين في الريف و اقل نسبة 17(89.5%) في المرضى الساكنين في المدينة، أما في مجموعة الأصحاء فقد ظهرت نسبة الطراز الجيني ( $GSTM1^-$  ،  $GSTT1^-$ ) 23(92%) في الساكنين في الريف و 20(80%) في الساكنين في المدينة، أما الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) فقد سجلت اعلى نسبة 8(25.8%) في المرضى الساكنين في الريف و اقل نسبة له 2(10.5%) في المرضى الساكنين في المدينة أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) 5(20.0%) من الساكنين في المدينة و 2(8.0%) من الساكنين في الريف، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$  ،  $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) و ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) مع الساكنين في الريف والمدينة من المرضى والأصحاء.

اتفقت مع نتائج الدراسة الحالية دراسة (Carlsen et al. 2020) التي أظهرت عدم ارتباط وتأثير عامل السكن (ريف -حضر) على التعدد الشكلي في الجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  كما أشارت نتائج دراستي (Salh and Obaid, 2020; Tiofack et al., 2020) إلى عدم تأثير محل السكن

على الطرز الجينية وهذا يتفق أيضا مع نتائج الدراسة الحالية ، بينما اختلفت مع نتائج الدراسة الحالية نتائج دراستي (Diakite et al. 2020; Y. Wang, Chen, and Chen 2018) اللتان أظهرتا وجود ارتباط بين عامل السكن وظهور الطرز الجينية للجينين *GSTM1* و *GSTT1* ، إذ تختلف نتائج الدراسات بخصوص تأثير محل السكن على التعدد الشكلي في الجينات المسببة لسرطان البروستات ويعمل ذلك إلى تأثير عوامل أخرى على التعدد الشكلي مرتبطة بنمط الحياة في المدينة او الريف كالتدخين والعادات الغذائية كتناول المشروبات الكحولية او تناول المعلبات المحتوية للمواد الحافظة او تناول الغذاء الطري واعتماد بعضهم على الغذاء النباتي او الحيواني والتي تتباين من شخص لآخر ومن منطقة لأخرى والتي تكون مجتمعة ذات تأثير مهم على ظهور التعدد الشكلي وعدمه (Kokubo et al. 2019).

كما أشارت نتائج الجدول ( 4 - 6) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجين *P53 codons 72* polymorphism مع السكن (ريف - حضر) لمجموعتي المرضى والسيطرة إلإن اعلى نسبة 15(48.4%) للطراز الجيني (Pro-Pro) ظهرت في مجموعة المرضى الساكنين في الريف و اقل نسبة 5(26.3%) لنفس الطراز الجيني في الساكنين في المدينة، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Pro-Pro) 19(76%) من الساكنين في المدينة و سجلت اقل نسبة له في الساكنين في الريف إذ بلغت 17 (68%)، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وعدم وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء بينما أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) وبين مجموعتي المرضى والأصحاء من الساكنين في الريف والمدينة .

الدراسة في ذات الجدول ( 4 - 6) تبين إن اعلى نسبة للطراز الجيني (Arg-Arg) 11(57.9%) كانت في مجموعة المرضى الساكنين في المدينة و اقل نسبة لنفس الطراز الجيني بلغت 9(29%) في الساكنين في الريف، أما في مجموعة الأصحاء فقد سجلت اعلى نسبة للطراز الجيني (Arg-Arg) حيث بلغت 5(20%) في الساكنين في المدينة و اقل نسبة 3(12%) له كانت في الساكنين في الريف، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg-Arg) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك عدم وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء و عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg-Arg) في مجموعتي المرضى والأصحاء من الساكنين في الريف والمدينة .

كما يظهر الجدول (4-6) إن أعلى نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) 7 (22.6%) كانت في مجموعة المرضى الساكنين في الريف وأقل نسبة له كانت 3 (15.8%) في الساكنين في المدينة، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت أعلى نسبة له 5 (20%) في الساكنين في الريف وأقل نسبة 1 (4%) ظهرت في الساكنين في المدينة، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) ومجموعة المرضى الساكنين في الريف والمدينة وكذلك عدم وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء و عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) في مجموعتي المرضى والأصحاء من الساكنين في الريف والمدينة .

وأشار الباحث (Sevim, and Comakli, 2020) إلى تأثير عامل السكن في ظهور الطرز الجينية المرتبطة بالإصابة بالسرطان في جين *P53 codons 72* وظهور الطرز الجينية المرتبطة مع الإصابة السرطانية في المناطق الريفية أكثر من المدينة معللاً ذلك بعدم حصول أغلب المناطق الريفية على المياه الصالحة للشرب وتلوث مياه القرية بالمبيدات الزراعية التي هي مواد كيميائية قد تكون مسرطنة والتي تؤثر بشكل مباشر على ظهور التعدد الشكلي في الجينات مما يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

بينما لم تتفق نتائج دراسة (Tiofack et al. 2020) مع الدراسة الحالية إذ أظهرت عدم تأثير محل السكن على التعدد الشكلي في جين *P53 codons 72* .

يتباين التعدد الشكلي في جين *P53 codons 72* وظهور طرزه الجينية باختلاف المناطق في العالم إذ أشار الباحث (Pinto et al. 2008) إلى انخفاض خطر الإصابة بسرطان البروستات عند الصينيين مع ظهور احد الطرز الجينية (Arg-Arg, Pro-Pro) بينما يرتفع خطر الإصابة في الطراز الجيني (Arg-Pro) إذ لعامل البيئة دوراً بارزاً في التأثير على الجينات وتعددتها الشكلي، كما أشارت الدراسة نفسها إلى تأثير التفاعل بين العامل الوراثي والبيئية على ظهور المرض.

جدول (4-6) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالسكن حسب التعدد الشكلي الجيني

الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
GSTT1 & GSTM1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		GSTM1 & GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		الطرز الجينية	
M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	العدد	النسبة %
2	23	2	23	1	24	8	23	7	24	1	30	العدد	الريفي
8	92	8	92	4	96	25.8	74.2	22.6	77.4	3.2	96.8	النسبة %	الريفي
5	20	3	22	1	24	2	17	7	12	2	17	العدد	الحضري
20	80	12	88	4	96	10.5	89.5	36.8	63.2	10.5	89.5	النسبة %	الحضري
0.26	0.65	0.66	0.88	1.00	1.00	0.06	0.34	1.00	0.05	0.56	0.06	المعنوية	
0.38						المعنوية بين الطرازين الجينيين (M <sup>+</sup> , M <sup>-</sup> ) والساكين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							
0.28						المعنوية بين الطرازين الجينيين (T <sup>+</sup> , T <sup>-</sup> ) والساكين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							
0.51						المعنوية بين الطرز الجينية (M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup> و M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup> ) والساكين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							
الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
P53 codons 72 polymorphism			P53 codons 72 polymorphism			P53 codons 72 polymorphism			P53 codons 72 polymorphism			الطرز الجينية	
Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	العدد	الريفي
5	3	17	7	9	15	22.6	29	48.4	3	11	5	%	الريفي
20	12	68	15.8	57.9	26.3	العدد	الحضري						
1	5	19	3	11	5	%	الحضري						
4	20	76	15.8	57.9	26.3	%	الحضري						
0.1	0.48	0.74	0.21	0.66	0.03	المعنوية							
0.04						المعنوية بين الطراز الجيني Pro- Pro والساكنين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							
0.71						المعنوية بين الطراز الجيني Arg- Arg والساكنين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							
0.55						المعنوية بين الطراز الجيني Arg- Pro والساكنين في الريف والحضر من المرضى والأصحاء							

### 3-5-4 التدخين Smoking

يعد التدخين من اهم عوامل الخطورة ذات العلاقة بإمكانية الإصابة بسرطان البروستات عن طريق دراسة نتائج الجدول (4-7) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجينيين (GSTT1, GSTM1) مع التدخين لمجموعتي المرضى والسيطرة يتضح إن اعلى نسبة للطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 33(91.7%) كانت في مجموعة المرضى المدخنين و اقل نسبة كانت 14(100%) في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 39(95.1%) من غير المدخنين و اقل نسبة 9(100%) في المدخنين، أما الطراز الجيني (GSTM1<sup>+</sup>) سجلت اعلى نسبة له

3(8.3%) في مجموعة المرضى المدخنين ولم يسجل له حالة في غير المدخنين ، أما في مجموعة الأصحاء سجلت حالتين في غير المدخنين ولم تسجل حالة في المدخنين ، نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء المدخنين وغير المدخنين وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^+$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTM1^-$ ) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين.

تشير نتائج الجدول (4-7) أيضا إلى أن أعلى نسبة في التعدد الشكلي لجين  $GSTT1$  كانت في الطراز الجيني ( $GSTT1$ ) 27(75%) في مجموعة المرضى المدخنين و النسبة الأقل 9(64.3%) كانت في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) 37(90.2%) من غير المدخنين و أقل نسبة 8(88.9%) في المدخنين، أما الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) كانت أعلى نسبة له 9(25%) في مجموعة المرضى المدخنين وسجلت له نسبة 5(35.7%) في غير المدخنين وفي مجموعة الأصحاء أعلى نسبة له 4(9.8%) في غير المدخنين و 1(11.1%) في المدخنين، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء المدخنين وغير المدخنين وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTT1^+$  و  $GSTT1^-$ ) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين.

أظهرت نتائج الجدول (4-7) الخاص بعلاقة التعددات الشكلية في جيني  $GSTM1$  و  $GSTT1$  مع التدخين في المرضى والأصحاء أن الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) سجلا أعلى نسبة 28(77.8%) في مجموعة المرضى المدخنين و أقل نسبة 12(85.7%) في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) 36(87.8%) من غير المدخنين و أقل نسبة 7(77.8%) في المدخنين، أما الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) فقد سجلت أعلى نسبة لهما 8(22.2%) في المرضى المدخنين و أقل نسبة لهما 2(14.3%) في المرضى غير المدخنين وفي الأصحاء أعلى نسبة 5(12.2%) في غير المدخنين و 2(22.2%) في المدخنين، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء

المدخنين وغير المدخنين وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ,  $GSTT1^-$  و  $GSTM1^+$  ،  $GSTT1^+$ ) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين.

أشار الباحث (Stamenkovic et al. 2018) إلى وجود علاقة معنوية بين التدخين والتعدد الشكلي في جين  $GSTT1$  وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية بينما اختلفت نتائج دراسة (Rostami et al. 2019) مع نتائج دراستنا إذ لم تظهر علاقة معنوية بين التدخين والتعدد الشكلي في الجين  $GSTT1$ .

أما دراسة (Al-Rubae'i, Muftin, and Yaseen 2021) فقد أشارت إلى وجود علاقة معنوية بين التدخين والتعدد الشكلي للجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  وبذلك اتفقت مع نتيجة الدراسة الحالية بخصوص الجين  $GSTT1$  واختلفت مع دراستنا بخصوص الجين  $GSTM1$  إذ أظهرت له علاقة معنوية مع التدخين خلافا لنتائج الدراسة الحالية .

تتضح خطورة دخان التبغ من احتواءه على أكثر من 7000 مادة كيميائية، منها 69 مادة شحصت على أنها مسببة للسرطان (Medjani et al. 2020b; M. Zhang et al. 2019) إذ أشار (Antinozzi et al. 2022) إلى أن تدخين السجائر يُحدث تغييراً في أكثر من 7000 جين (حوالي ثلث الجينات البشرية) مما يسبب ظهور الأمراض المرتبطة بالتدخين كالأورام المختلفة من السرطان، كما أشار الباحث (Q. Liu et al. 2021) إلى إن التدخين يزيد من إفراز هورمونات الاندروجين ومنها التستوستيرون التي زيادتها تسبب نمو غدة البروستات مما قد يتطور إلى سرطان البروستات.

نتائج الجدول (7-4) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجين 72 codons  $P53$  مع العمر لمجموعتي المرضى والسيطرة توضح إن اعلى نسبة للطراز الجيني (Pro-Pro) 14(38.9%) كانت في مجموعة المرضى المدخنين و اقل نسبة للطراز الجيني (Pro-Pro) كانت 6(42.9%) في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Pro-Pro) 31(75.6%) من غير المدخنين و اقل نسبة 5(55.6%) في المدخنين، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وبينما أظهرت وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء المدخنين وغير المدخنين، وأظهرت النتائج وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين .

أوضحت نتائج الجدول (4-7) أيضا إن أعلى نسبة للطراز الجيني (Arg -Arg) 15(41.7%) كانت في مجموعة المرضى المدخنين وأقل نسبة للطراز الجيني (Arg -Arg) كانت 5(35.7%) في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Arg -Arg) 5(12.2%) من غير المدخنين وأقل نسبة 3(33.3%) في المدخنين، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg -Arg) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وعدم وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء المدخنين وغير المدخنين، وأظهرت النتائج وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg -Arg) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين .

كما بينت نتائج الجدول (4-7) إن أعلى نسبة في جين *P53codons72* للطراز الجيني (Pro -Arg) 7(19.4%) كانت في مجموعة المرضى المدخنين وأقل نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) كانت 3(21.4%) في غير المدخنين، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Pro -Arg) 5(12.2%) من غير المدخنين وأقل نسبة 1(11.1%) في المدخنين، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) ومجموعة المرضى المدخنين وغير المدخنين وكذلك عدم وجود فروقات معنوية في مجموعة الأصحاء المدخنين وغير المدخنين، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) لدى المرضى والأصحاء المدخنين وغير المدخنين .

أشارت نتائج الدراستين (Kiani et al. 2020; Mbemi et al. 2020) إلى وجود فروقات معنوية بين التدخين و التعدد الشكلي للجينات وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية، فالتدخين من عوامل الخطورة التي لها دور كبير في زيادة الاستعداد للإصابة بسرطان البروستات كونه يحتوي على العديد من المواد المسرطنة ، وأشار الباحث (In and Analysis 2018) إلى أن التدخين يحتوي على مواد مطفرة تسبب ظهور التعدد الشكلي في العديد من الجينات ، ومن تلك الجينات *P53codons 72* (Mittal et al. 2011) بينما أشارت دراسة (Xue et al. 2016) إلى عدم تأثير التدخين على التعدد الشكلي في جين *P53codons 72*، يعلل ذلك الاختلاف في تأثير التدخين على التعدد الشكلي للجينات حسب مدة التدخين وكمية السجائر المدخنة وأيضا لتداخل عوامل أخرى كالعمر والصحة الجسمية العامة (Barta, and Wisnivesky, 2019).

جدول (7-4) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالتدخين حسب التعدد الشكلي الجيني

الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
GSTT1 & GSTM1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		GSTM1 & GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		الطرز الجينية	
M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	العدد	النسبة %
2	7	1	8	0	9	8	28	9	27	3	33	مدخن	
22.2	77.8	11.1	88.9	0	100	22.2	77.8	25.0	75.0	8.3	91.7	العدد	
5	36	4	37	2	39	2	12	5	9	0	14	غير مدخن	
12.2	87.8	9.8	90.2	4.9	95.1	14.3	85.7	35.7	64.3	0	100	النسبة %	
0.26	0.00	0.18	0.00	0.34	0.00	0.06	0.01	0.29	0.00	0.21	0.01	المعوية	
0.49						المعوية بين الطرازين الجينيين (M <sup>+</sup> , M <sup>-</sup> ) والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							
0.45						المعوية بين الطرازين الجينيين (T <sup>+</sup> , T <sup>-</sup> ) والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							
0.21						المعوية بين الطرز الجينية (M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup> و M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup> ) والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							
الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
P53 codons 72 polymorphism						P53 codons 72 polymorphism						الطرز الجينية	
Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %	العدد	النسبة %
1	3	5	3	5	6	مدخن							
11.1%	33.3%	55.6%	21.4%	35.7%	42.9%	غير مدخن							
5	5	31	7	15	14	المعوية							
12.2%	12.2%	75.6%	19.4%	41.7%	38.9%								
0.10	0.48	0.00	0.21	0.03	0.07								
1.00						المعوية بين الطراز الجيني Pro- Pro والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							
0.06						المعوية بين الطراز الجيني Arg- Arg والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							
0.03						المعوية بين الطراز الجيني Arg- Pro والمدخنين وغير المدخنين من المرضى والأصحاء							

#### 4-5-4 التاريخ العائلي للمرض Family history of the disease

يعد التاريخ العائلي عامل خطورة مهم جدا للإصابة بالسرطان وخصوصا سرطان البروستات فعن طريق دراسة نتائج جدول (4 - 8) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجينين (GSTT1, GSTM1) مع التاريخ العائلي للمرض لمجموعتي المرضى والسيطرة يتضح إن أعلى نسبة للطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 40(97.6%) كانت في مجموعة المرضى اللذين لا يمتلكون تاريخ عائلي للمرض وأقل نسبة للطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) كانت 7(77.8%) في اللذين يمتلكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (GSTM1<sup>-</sup>) 48(96%) من اللذين لا يمتلكون



تاريخ عائلي للمرض و اقل نسبة 0(0%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ) ومجموعة المرضى اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وعدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^+$ ) ومجموعة المرضى اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وبخلاف مجموعة الأصحاء إذ وجدت فروقات معنوية بينهم وبين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ )، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTM1^-$ ) لدى المرضى والأصحاء اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض.

تشير نتائج الجدول (4-8) أيضا إلى أن أعلى نسبة في التعدد الشكلي لجين  $GSTT1$  كانت في الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) وبنسبة 30(73.2%) في مجموعة المرضى اللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض و اقل نسبة للطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) كانت 6(66.7%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) 45(90.0%) من اللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض و اقل نسبة 0(0%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء من اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك توجد فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^+$ ) ومجموعة المرضى اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$  و  $GSTM1^-$ ) لدى المرضى والأصحاء اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض.

نتائج الجدول (4-8) تظهر أيضا أن أعلى نسبة في التعدد الشكلي الجيني في الجينين  $GSTM1$  و  $GSTT1$  بطرزهما الجينية ( $GSTM1^+$ ،  $GSTT1^+$ ) و ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) كانت في الطرازين الجينيين ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) بنسبة 32(78%) في مجموعة المرضى اللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض و اقل نسبة منه كانت 8(88.9%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) 43(86%) من غير المدخنين و اقل نسبة 0(0%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTM1^-$ ،  $GSTT1^-$ ) ومجموعة المرضى اللذين

يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء من الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك توجد فروقات معنوية بين الطراز الجيني ( $GSTT1^+$  ،  $GSTM1^+$ ) ومجموعة المرضى الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء ، وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطرازين الجينيين ( $GSTM1^+$   $GSTT1^+$  ,  $GSTM1^-$  ,  $GSTT1^-$ ) لدى المرضى والأصحاء الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض .

أشار (Odah 2021) إلى وجود ارتباط معنوي بين التاريخ العائلي للإصابة في المرض والتعدد الشكلي في الجينات وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية بينما اختلفت نتائج دراسة (Souza et al., 2019) إذ أظهرت عدم وجود ارتباط معنوي بين التاريخ العائلي والتعدد الشكلي في الجينات  $GSTM1$  و  $GSTT1$  .

نتائج الجدول ( 4 - 8) والخاص بعلاقة التعدد الشكلي للجين 72 P53 codons مع التدخين لمجموعتي المرضى والسيطرة توضح إن أعلى نسبة للطراز الجيني (Pro-Pro) 18 (43.9%) كانت في مجموعة المرضى الذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وأقل نسبة 2 (22.2%) في الذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Pro-Pro) 36 (72%) من الذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض ولم يظهر الطراز في الذين يملكون تاريخ عائلي للمرض، نتائج التحليل الإحصائي بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) ومجموعة المرضى الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي وأظهرت النتائج أيضا وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro-Pro) لدى المرضى والأصحاء الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض.

وكذلك أوضحت نتائج الجدول (4-8) إن أعلى نسبة للطراز الجيني (Arg-Arg) 14 (34.1%) كانت في مجموعة المرضى الذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وأقل نسبة 6 (66.7%) في الذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Arg-Arg) 8 (16%) من الذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض ولم تظهر أي حالة للطراز الجيني نفسه في الذين يملكون تاريخ عائلي للمرض، نتائج التحليل الإحصائي بينت عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg-Arg) ومجموعة المرضى الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض بينما أظهرت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Arg-Arg) ومجموعة الأصحاء الذين يملكون والذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض، وأظهرت النتائج أيضا وجود فروقات

معنوية بين الطراز الجيني (Arg -Arg) لدى المرضى والأصحاء اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض.

بينما أظهرت نتائج الجدول نفسه أن أعلى نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) 9 (22.0%) كانت في مجموعة المرضى اللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وأقل نسبة للطراز الجيني (Pro -Arg) كانت 1 (11.1%) في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض ، أما في مجموعة الأصحاء فقد كانت نسبة الطراز الجيني (Pro -Arg) 6 (12%) من اللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض ولم يظهر أي حالة في اللذين يملكون تاريخ عائلي للمرض، نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.05$  بينت وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) ومجموعة المرضى اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وكذلك مجموعة الأصحاء من اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض وأظهرت النتائج أيضا عدم وجود فروقات معنوية بين الطراز الجيني (Pro -Arg) في مجموعتي المرضى والأصحاء اللذين يملكون واللذين لا يملكون تاريخ عائلي للمرض.

أشارت دراسة (Hassanin et al. 2022) إلى زيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات في حالة وجود تاريخ عائلي للإصابة بالمرض وأشارت إلى إمكان التكهن بالإصابة بالمرض في حال امتلاك الأشخاص تاريخ عائلي للمرض خصوصا إذا كان المصاب أخ ، وأظهرت دراسة (Schmidt 2022) استعدادا للتغيرات الجينية في جين  $P53codons72$  الذي يلعب دورا في حدوث سرطان البروستات مما يتفق مع نتائج الدراسة الحالية .

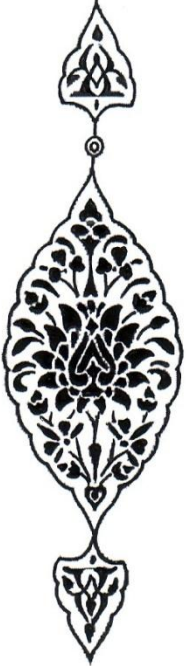
أظهرت دراسة (Li et al. 2012) وجود علاقة معنوية عالية بين التاريخ العائلي والتعدد الشكلي في الجينات وظهور الطفرات الموروثة كما أشار (M. Zhang et al. 2019) إلى تأثير عامل التاريخ العائلي على زيادة الخطورة في الإصابة بسرطان البروستات عن طريق التأثير على الجينات وحدث الطفرات فيها مما يظهر التعدد الشكلي المسبب للإصابة بالمرض بينما اختلف مع نتائج الدراسة الحالية (Amini et al. 2019) إذ أشار إلى عدم ارتباط التعدد الشكلي في جين  $p53$  مع وجود التاريخ العائلي للمرض.

جدول (8-4) علاقة المرضى ومجموعة السيطرة بالتاريخ العائلي حسب التعدد الشكلي الجيني

الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
&GSTM1 GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		GSTM1 & GSTT1 polymorphisms		GSTT1 polymorphisms		GSTM1 polymorphisms		الطرز الجينية	
M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup>	M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup>	T <sup>+</sup>	T <sup>-</sup>	M <sup>+</sup>	M <sup>-</sup>	العدد	وجود تاريخ العائلي
0	0	0	0	0	0	1	8	3	6	2	7		
0	0	0	0	0	0	11.1	88.9	33.3	66.7	22.2	77.8	%	
7	43	5	45	2	48	9	32	11	30	1	40		عدم وجود تاريخ العائلي
14	86	10	90	4	96	22	78	26.8	73.2	2.4	97	%	
0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.03	0.00	0.56	0.00		المعنوية
0.06						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطرازين الجينيين (M <sup>+</sup> , M <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
0.25						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطرازين الجينيين (T <sup>+</sup> , T <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
0.62						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطرز الجينية (M <sup>+</sup> , T <sup>+</sup> و M <sup>-</sup> , T <sup>-</sup> ) في المرضى والأصحاء							
الأصحاء						المرضى						التعدادات الشكلية للجين	
P53 codons 72 polymorphism						P53 codons 72 polymorphism						الطرز الجينية	
Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	Arg- Pro	Arg- Arg	Pro- Pro	العدد	وجود تاريخ العائلي
0	0	0	1	6	2								
0	0	0	11.1	66.7	22.2	%							
6	8	36	9	14	18								عدم وجود تاريخ العائلي
12	16	72	22	34.1	43.9	%							
0.04	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00								المعنوية
0.05						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطراز الجيني Pro- Pro لدى المرضى والأصحاء							
0.08						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطراز الجيني Arg- Arg لدى المرضى والأصحاء							
0.42						المعنوية بين وجود التاريخ العائلي وعدمه في الطراز الجيني Arg- Pro لدى المرضى والأصحاء							

الاستنتاجات و التوصيات

# Recommendations and Conclusions



### الاستنتاجات: Conclusions

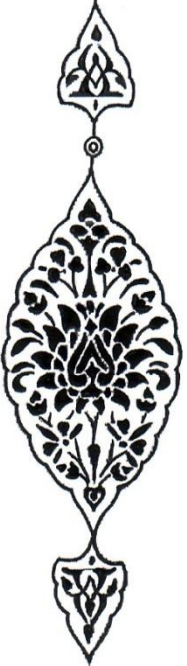
- 1- لعوامل الخطورة كالعمر والتدخين والتاريخ العائلي ومحل السكن تأثير على الإصابة بمرض سرطان البروستات.
- 2- ارتفاع كبير في مستويات مستضد البروستات النوعي PSA لدى المرضى بسرطان البروستات مقارنة مع مجموعة الأصحاء من المرض .
- 3- وجود ارتباط بين الطرازين الجينين ( $GSTT1^+$  ،  $GSTT1^-$ ) للجين  $GSTT1$  مع حدوث الإصابة بسرطان البروستات في مجموعة المرضى ومجموعة السيطرة ، وعدم وجود ارتباط للطرازين الجينين ( $GSTM1^+$  ،  $GSTM1^-$ ) للجين  $GSTM1$  مع الإصابة بسرطان البروستات في مجموعتي المرضى والأصحاء وكذلك عدم ارتباط الطرز الجينية ( $GSTT1^-$  ،  $GSTM1^-$  و  $GSTT1^+$  ،  $GSTM1^+$ ) للجينين ( $GSTM1$  و  $GSTT1$ ) مع الإصابة بسرطان البروستات في مجموعتي المرضى والأصحاء، أما بالنسبة لجين  $P53codon72$  فقد ارتبط طرازيه الجينيين (Pro- Pro و Arg-Arg ) مع الإصابة بسرطان البروستات في مجموعتي المرضى والأصحاء ولم يرتبط طرازه الجيني (Pro-Arg) مع الإصابة بسرطان البروستات في مجموعتي المرضى والأصحاء.
- 4- تأثر التعدد الشكلي لجينات الدراسة وارتباط بعض طرزها الجينية مع عوامل الخطورة المدروسة مثل العمر ومحل السكن والتدخين والتاريخ العائلي للإصابة بالمرض .

### التوصيات Recommendations

- 1- إدخال الفحص الجزيئي كوسيلة للكشف المبكر عن السرطان في مراكز الأورام في المستشفيات العراقية لغرض الكشف بصورة مبكرة عن اي ضرر في الجينات الرئيسية المسببة للسرطان خصوصا للأشخاص المعرضين لعوامل الخطورة .
- 2- دراسة طفرات أخرى أو تعددات شكلية موجودة في الجينات  $GSTM1$ ،  $GSTT1$  أو الجينات الأخرى المرتبطة بسرطان البروستات وباستخدام التقنيات الجزيئية المختلفة.
- 3- زيادة الدراسات للجينات المشفرة للأنزيمات المضادة للأكسدة والمزيلة للسموم لغرض الاستفادة منها في التشخيص والعلاج .

المصادر

**References**



## References المصادر

أولا : المصادر العربية

- 1- الجهاز المركزي للإحصاء- وزارة التخطيط - جمهورية العراق . 2019 .
- 2- بشير، سعد زغلول.(2003). دليلك إلى البرنامج الإحصائي SPSS . المعهد العربي للتدريب والبحوث الإحصائية ، الإصدار العاشر، الجهاز المركزي للإحصاء/ العراق.

ثانيا : المصادر الأجنبية

- Aali, Mukhlis H et al. 2020. "Glutathione S-Transferase Mu 1 and Glutathione S-Transferase Theta 1 Genes Polymorphism and Susceptibility to Chronic Myeloid Leukemia in Erbil-Iraq Kurdistan Region." *Zanco Journal of Pure and Applied Sciences* 32(6).
- Abashidze, Nino et al. 2021. "Racial and Ethnic Disparities in the Use of Prostate Magnetic Resonance Imaging Following an Elevated Prostate-Specific Antigen Test." 4(11): 1–12.
- Abbas, Mohammad et al. 2021. "Association of GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphisms with COVID-19 Susceptibility and Its Outcome." *Journal of Medical Virology* 93(9): 5446–51.
- Abdul Saheb, Yusra Sebri, Salwa H.N. AL-Rubaie, Nahi Y. Yaseen, and Ahmed Ab. Suleiman. 2016. "Association of Human GSTM1 and GSTT1 Genes Polymorphisms with Prostate Tumors in Population of the South Provinces of Iraq." *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 5(12): 678–86.
- Al-hashimi, Muzahem Mohammed. 2020. "ORIGINAL ARTICLE SPATIAL ANALYSIS OF PROSTATE CANCER INCIDENCE IN IRAQ DURING 2000 - 2015." 21(1): 72–80.
- Al-Rubae'i, S. H.N., N. Q. Muftin, and N. Y. Yaseen. 2021.



- “Polymorphism of GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTA1 Genes in Iraqi Population.” *Journal of Physics: Conference Series* 1853(1).
- Albawardi, Alia, Julie Livingstone, Saeeda Al Marzooqi, and Kathleen E Houlahan. 2021. “Molecular Profiles of Prostate Cancer in Men of Middle Eastern Ancestry Identifies Key Differences with Western Populations : A Multiethnic SNP Array Study.” (February).
- Allocati, Nerino, Michele Masulli, Carmine Di Ilio, and Luca Federici. 2018. “Glutathione Transferases: Substrates, Inhibitors and pro-Drugs in Cancer and Neurodegenerative Diseases.” *Oncogenesis* 7(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41389-017-0025-3>.
- Almeida, Micaela 2021. “Influence of Estrogenic Metabolic Pathway Genes Polymorphisms on Postmenopausal Breast Cancer Risk.” *Pharmaceuticals* 14(2): 1–9.
- Almutairi, Mikhlid H. 2021. “Association between Tobacco Substance Usage and a Missense Mutation in the Tumor Suppressor Gene P53 in the Saudi Arabian Population.” *PLoS ONE* 16(1 January): 1–25. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245133>.
- Alnajjar, Suhayla . 2022. “Establishment and Characterization of FusionRed Stable Transfected Canine Prostate Adenocarcinoma and Transitional Cell Carcinoma Cells.” *In Vivo* 36(1): 170–79.
- Alta’ee, Abdulsamie H., Hanan Abbas Majeed, and Mahmoud H. Hadwan. 2018. “The Levels of Vitamin e in Seminal Fluids and Their Association with Male Infertility: Short Review.” *Research Journal of Pharmacy and Technology* 11(5): 2152–56.
- Altnova, N. et al. 2021. “Association of the DNA Repair Genes Polymorphism with the Frequency of Chromosomal Mutations and

- Health Status of the Population of the Almaty Region.” *International Journal of Biology and Chemistry* 14(1).
- Álvarez- artime, Alejandro, Belén García- soler, Rosa María Sainz, and Juan Carlos Mayo. 2021. “Emerging Roles for Browning of White Adipose Tissue in Prostate Cancer Malignant Behaviour.” *International Journal of Molecular Sciences* 22(11).
- American Cancer Society. 2021. “Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021.” *American Cancer Society*: 1–67.
- Amini, Farahnaz 2019. “Polymorphisms in P53 and VEGFA Genes in Different Subtypes of Periorbital Hyperpigmentation in a Malaysian Chinese Population.” *Australasian Journal of Dermatology* 60(2): e99–104.
- Andersen, Maria K. 2021. “Spatial Differentiation of Metabolism in Prostate Cancer Tissue by MALDI-TOF MSI.” *Cancer & Metabolism* 9(1): 1–13.
- Antinozzi, Martina 2022. “Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review.” *Biomedicines* 10(2): 510.
- Arnesen, Victoria Smith, Andrea Gras Navarro, and Martha Chekenya. 2021. “Challenges and Prospects for Designer T and NK Cells in Glioblastoma Immunotherapy.” *Cancers* 13(19).
- Balkan, Eda 2020. “ERCC2 Lys751Gln Rs13181 and XRCC2 Arg188His Rs3218536 Gene Polymorphisms Contribute to Susceptibility of Colon, Gastric, Liver, Lung and Prostate Cancer.” *Journal of B.U.ON.* 25(1): 574–81.

- Barta, Julie A., Charles A. Powell, and Juan P. Wisnivesky. 2019. "Global Epidemiology of Lung Cancer." *Annals of Global Health* 85(1): 1–16.
- Bartkowiak-Wieczorek, Joanna, Radosław Kujawski, Anna Bogacz, and Marcin Ożarowski. 2015. "An Introduction to Genetic and Epigenetic Changes in Prostate Gland – Implications in Efficacy of Phytotherapy of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer." *Journal of Medical Science* 84(2): 97–103.
- Bartzatt, Ronald. 2020. "Prostate Cancer: Biology, Incidence, Detection Methods, Treatment Methods, and Vaccines." *Current Topics in Medicinal Chemistry* 20(10): 847–54.
- Benabelkrim, Maroua, Omar Djeflal, and Hajira Berredjem. 2018. "GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 19(10): 2853–58.
- Bethencourt, Eugenia Fraile, Eladio Andr, and Velasco Sampedro. 2018. "Tesis Doctoral : Transcripción Y Splicing De Brca2 Y Su Relación Con La Susceptibilidad a Cáncer De Mama Y Ovario Hereditario." *Universidad de Valladolid*.
- Bhatta, S., and S. Hirachan. 2018. "Prostatic Lesions: Histopathological Study in a Tertiary Care Hospital." *Journal of Manmohan Memorial Institute of Health Sciences* 4(1): 12–19.
- Bhavsar, Anil, and Sadhna Verma. 2014. "Anatomic Imaging of the Prostate." *BioMed Research International* 2014.
- Bittar, Camila Matzenbacher et al. 2021. "Clinical and Molecular Characterization of Patients Fulfilling Chompret Criteria for Li-

- Fraumeni Syndrome in Southern Brazil.” *PLoS ONE* 16(9 September): 1–12.
- Bıçaklıoğlu, Fatih, Hasan Rıza Aydın, Ahmet Özgür Güçtaş, and Hamit Zafer Aksoy. 2021. “The Predictive Ability of Prostate-Specific Antigen (PSA) Density and Free/Total PSA Ratio in Diagnosing Clinically Significant Prostate Cancer (PCa) in Patients with Histologically Confirmed PCa with a PSA Level of 2.5-10 Ng/ML.” *The Bulletin of Urooncology* 20(4): 215–18.
- Breton, Jeffrey M. 2021. “Clinical and Histopathological Principles for the Diagnosis of a Recurrent Paraganglioma of the Jugular Foramen Initially Diagnosed as a Middle Ear Adenoma: Illustrative Case.” *Journal of Neurosurgery: Case Lessons* 2(5): 2–6.
- Burbach, Brandon J. 2021. “Irreversible Electroporation Augments Checkpoint Immunotherapy in Prostate Cancer and Promotes Tumor Antigen-Specific Tissue-Resident Memory CD8+ T Cells.” *Nature Communications* 12(1): 1–16.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-24132-6>.
- By, Submitted, Amna Elsadig, and Elsafi Ali. 2011. “Genetic Polymorphisms of Glutathione- S-Transferase and N-Acetyltransferase-2 among Sudanese Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia.”
- Calvo Chozas, Adrián, Behrang Mahjani, and Lars Rönnegård. 2022. “Family History of Breast Cancer Is Associated with Elevated Risk of Prostate Cancer: Evidence for Shared Genetic Risks.” *Human Heredity* 87(1): 12–20.
- Caniklioğlu, Mehmet 2021. “Can Annual Daylight Cycles and Seasons

- Have an Effect on Male Sexual Functions?" *Cureus* 13(10).
- Cannarella, Rossella 2021. "Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts." *Frontiers in Endocrinology* 12(February): 1–13.
- Cardwell, Chris R. . 2021. "Hormone Therapy Use and the Risk of Acute Kidney Injury in Patients with Prostate Cancer: A Population-Based Cohort Study." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00348-x>.
- Carlsen, Hanne Krage 2020. "Exposure to Traffic-Related Particle Matter and Effects on Lung Function and Potential Interactions in a Cross-Sectional Analysis of a Cohort Study in West Sweden." *BMJ Open* 10(10): 1–10.
- Chantziantoniou, N, M Elanbari, C A Clelland, and A K Charles. 2021. "American Journal of Perceptions of Clinical Benefits through Human Papillomavirus Vaccination in Qatar." 7485: 0–7.
- Chen, Feng 2021. "Moving Pan-Cancer Studies from Basic Research toward the Clinic." *Nature Cancer* 2(9): 879–90.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s43018-021-00250-4>.
- Cumberbatch, M 2019. "This Is a Repository Copy of Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer : A Systematic Review . White Rose Research Online URL for This Paper : Version : Accepted Version Article : Van Den Broec."
- Cunningham, Maggie, Mike Murphy, Paul Sweeney, and Helen L. Richards. 2021. "Patient Reported Factors Influencing the Decision-Making Process of Men with Localised Prostate Cancer When Considering Active Surveillance—A Systematic Review and

- Thematic Synthesis.” *Psycho-Oncology*(May): 1–17.
- Dasgupta, Paramita . 2019. “Geographical Variations in Prostate Cancer Outcomes: A Systematic Review of International Evidence.” *Frontiers in Oncology*9(APR).
- Deng, Rong . 2021. “BAP1 Suppresses Prostate Cancer Progression by Deubiquitinating and Stabilizing PTEN.” *Molecular Oncology* 15(1): 279–98.
- Deuker, Marina . 2021. “PSA, Stage, Grade and Prostate Cancer Specific Mortality in Asian American Patients Relative to Caucasians According to the United States Census Bureau Race Definitions.” *World Journal of Urology*39(3): 787–96.  
<https://doi.org/10.1007/s00345-020-03242-8>.
- Diakite, Brehima . 2020. “P.Arg72Pro Polymorphism of P53 and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies.” *BMC Medical Genetics*21(1): 1–11.
- Donehower, Lawrence A. . 2019. “Integrated Analysis of TP53 Gene and Pathway Alterations in The Cancer Genome Atlas.” *Cell Reports* 28(5): 1370-1384.e5.  
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.07.001>.
- Doosti, Abbas, and Payam Ghasemi Dehkordi. 2011. “The P53 Codon 72 Polymorphism and Association to Prostate Cancer in Iranian Patients.” *African Journal of Biotechnology* 10(60): 12821–25.
- Drozd-Afelt, Joanna M., Beata Koim-Puchowska, Grzegorz Klosowski, and Piotr Kaminski. 2020. “Polymorphism of Glutathione S-Transferase in the Population of Polish Patients with Carcinoma of the Prostate.” *Environmental Science and Pollution*

*Research* 27(16): 19375–82.

Elia, Shenouda G., Ahmed A. Al-Karmalawy, Mohamed Y. Nasr, and Mohamed F. Elshal. 2022. "Loperamide Potentiates Doxorubicin Sensitivity in Triple-Negative Breast Cancer Cells by Targeting MDR1 and JNK and Suppressing MTOR and Bcl-2: In Vitro and Molecular Docking Study." *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 36(1).

Evans, Emily P.P. 2021. "Male Subfertility and Oxidative Stress." *Redox Biology* 46(May): 102071.  
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102071>.

El Ezzi, Asmahan A. 2017. "Association of Polymorphisms in the VDR, CYP17 and SRD5A2 Genes and Prostate Cancer among Lebanese Men." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 18(1): 93–100.

Factors, Risk. 2020. "ASSOCIATION BETWEEN SOME RISK FACTORS AND PROSTATE." 19(2): 50–61.

Faculty, Life Sciences. 2018. *Identification of Sperm Parameters and Gene Variants Influencing Boar Fertility*.

Favero, Andrea, Ilenia Segatto, Tiziana Perin, and Barbara Belletti. 2021. "The Many Facets of MiR-223 in Cancer: Oncosuppressor, Oncogenic Driver, Therapeutic Target, and Biomarker of Response." *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA* 12(6): 1–21.

Ferraro, Simona . 2021. "Definition of Outcome-Based Prostate-Specific Antigen (Psa) Thresholds for Advanced Prostate Cancer Risk Prediction." *Cancers* 13(14): 1–14.

- Fontanella, Rosaria A. 2021. "CD44v8-10 Is a Marker for Malignant Traits and a Potential Driver of Bone Metastasis in a Subpopulation of Prostate Cancer Cells." *Cancer Biology and Medicine* 18(3): 788–807.
- Fragkoulis, Charalampos. 2021. "Association of Metabolic Syndrome with Prostate Cancer Diagnosis and Aggressiveness in Patients Undergoing Transrectal Prostate Biopsy." *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 93(3): 291–95.
- Freeland, Jack. 2021. "Aging of the Progenitor Cells That Initiate Prostate Cancer." *Cancer Letters* 515: 28–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.05.014>.
- Gakis, Georgios . 2020. "European Association of Urology Guidelines on Primary Urethral Carcinoma-2020 Update." *European urology oncology* 3(4): 424–32.
- Galvin, Kathleen T, Sheila N Garland, and Erik Wibowo. 2021. "The Relationship between Sleep Hygiene , Mood , and Insomnia Symptoms in Men with Prostate Cancer."
- Gbadegesin, Michael A. 2021. "Mutational Analysis of P53 Gene in Cervical Cancer and Useful Polymorphic Variants in Exons 3 and 4." *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 22(1): 1–8.
- Gentile, Francesco . 2021. "Reply to Jue et Al. Value of Mri to Improve Deep Learning Model That Identifies High-Grade Prostate Cancer. Comment on "gentile . Optimized Identification of High-Grade Prostate Cancer by Combining Different Psa Molecular Forms and Psa Density in a D." *Diagnostics* 11(7).
- George, Daniel J, and David P Dearnaley. 2021. "Relugolix, an Oral



- Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer.” *Future Oncology* 17(33): 4431–46.
- Ghasemi, Farzaneh . 2021. “In-Silico Study to Identify the Pathogenic Single Nucleotide Polymorphisms in the Coding Region of CDKN2A Gene.” *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 11(2): 114–33.
- Gheorghe, Gabriela Silvia . 2021. “Androgen Deprivation Therapy, Hypogonadism and Cardiovascular Toxicity in Men with Advanced Prostate Cancer.” *Current Oncology* 28(5): 3331–46.
- Goldfarb, David G. 2021. “Temporal Association of Prostate Cancer Incidence with World Trade Center Rescue/Recovery Work.” *Occupational and environmental medicine* 78(10): 699–706.
- Golubnitschaja, Olga . 2022. “Systemic Effects Reflected in Specific Biomarker Patterns Are Instrumental for the Paradigm Change in Prostate Cancer Management: A Strategic Paper.” *Cancers* 14(3).
- Grossman, David . 2018. “Screening for Prostate Cancer US Preventive Services task force recommendation Statement.” *JAMA - Journal of the American Medical Association* 319(18): 1901–13.
- Han, Pei Zhen . 2019. “Association between TP53 Gene Codon72 Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Medicine (United States)* 98(25): 1–9.
- Hanany, Mor, Carlo Rivolta, and Dror Sharon. 2020. “Worldwide Carrier Frequency and Genetic Prevalence of Autosomal Recessive Inherited Retinal Diseases.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117(5): 2710–16.

- Hanson, Erik D., Lauren C. Bates, Kaileigh Moertl, and Elizabeth S. Evans. 2021. "Natural Killer Cell Mobilization in Breast and Prostate Cancer Survivors: The Implications of Altered Stress Hormones Following Acute Exercise." *Endocrines* 2(2): 121–32.
- Hasan, Osamah Mohammed. 2018. "Polymorphism of GSTM1 and GSTT1 Gene in Prostate Cancer Osamah Mohammed Hasan Mohammed Ibrahim Nader." (May).
- Hassanin, Emadeldin . 2022. "Breast and Prostate Cancer Risk: The Interplay of Polygenic Risk, Rare Pathogenic Germline Variants, and Family History." *Genetics in Medicine* 24(3): 576–85.
- Hireche, Ahmed . 2018. "Polymorphic Deletions of Glutathione S-Transferases M1, T1 and Bladder Cancer Risk in Algerian Population." *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 11(5): 458–62.
- Holeckova, Klaudia . 2020. "Germline Mutations in DNA Repair Genes in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer." *In Vivo* 34(4): 1773–78.
- Hong, Yingjie, Jing Yu, Gang Wang, and Weisong Qiao. 2019. "Association between Tumor Necrosis Factor Alpha Gene Polymorphisms and Multiple Myeloma Risk: An Updated Meta-Analysis." *Hematology (United Kingdom)* 24(1): 216–24.
- Huang, Shu Pin. 2004. "P53 Codon 72 and P21 Codon 31 Polymorphisms in Prostate Cancer." *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 13(12): 2217–24.
- Ibrahim, Al-Sayed Mohamed, Hussein Abdel-Moneim Hasan, and Al-Moatazbella Mahmoud El-Sayed. 2019. "Immunohistochemical

- Expression of ERG and P63 in Some Prostatic Lesions.” *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 74(4): 942–48.
- In, A N, and Silico Analysis. 2018. “Original Article : SURVIVIN POLYMORPHISMS AND SUSCEPTIBILITY TO PROSTATE CANCER : A GENETIC ASSOCIATION STUDY AND.” : 479–91.
- Jayalekshmi, V. S., and Surya Ramachandran. 2021. “Maternal Cholesterol Levels during Gestation: Boon or Bane for the Offspring?” *Molecular and Cellular Biochemistry* 476(1): 401–16.  
<https://doi.org/10.1007/s11010-020-03916-2>.
- Jemal, Ahmedin . 2021. “Prostate Cancer Incidence 5 Years after Us Preventive Services Task Force Recommendations against Screening.” *Journal of the National Cancer Institute* 113(1): 64–71.
- Jiménez-Mendoza, Evelyn et al. 2018. “Smoking and Prostate Cancer: A Life Course Analysis.” *BMC Cancer* 18(1): 1–11.
- JUNQUEIRA, PEDRO HENRIQUE REZENDE et al. 2021. “PSA Density of the Lesion: A Mathematical Formula That Uses Clinical and Pathological Data to Predict Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients.” *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias* 48: 1–10.
- Kang, Jian . 2021. “Ribosomal Proteins and Human Diseases: Molecular Mechanisms and Targeted Therapy.” *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6(1).  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41392-021-00728-8>.
- Kawai, Noriyasu . 2022. “Combination Therapy with Radiation and Hyperthermia-Induced Clinical Complete Response of Small Cell Carcinoma of Prostate.” *IJU Case Reports* 5(2): 113–16.

- Kaya, Zehra, Necat Almali, Burak M. Karan, and Gokhan Gorgisen. 2021. "Evaluation of TP53 Codon 72 Polymorphism in Esophageal Cancer Susceptibility in Eastern Anatolia Region of Turkey." *Eastern Journal of Medicine* 26(3): 388–95.
- Khan, Mohammad Haroon . 2014. "Association of Rs1042522 Polymorphism with Increased Risk of Prostate Adenocarcinoma in the Pakistani Population and Its HuGE Review." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15(9): 3973–80.
- Kiani, Amir . 2020. "Activities and Polymorphisms of MMP-2 and MMP-9, Smoking, Diabetes and Risk of Prostate Cancer." *Molecular Biology Reports* 47(12): 9373–83. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05968-5>.
- Kimura, Takahiro, and Shin Egawa. 2018. "Epidemiology of Prostate Cancer in Asian Countries." *International Journal of Urology* 25(6): 524–31.
- Kohestani, Kimia. 2021. *Magnetic Resonance Imaging as a Screening Tool for Prostate Cancer*.
- Kokubo, Yoshihiro . 2019. "Gene and Environmental Interactions According to the Components of Lifestyle Modifications in Hypertension Guidelines." *Environmental Health and Preventive Medicine* 24(1): 1–11.
- Langlais, Crystal S. 2021. "Post-Diagnostic Dietary and Lifestyle Factors and Prostate Cancer Recurrence, Progression, and Mortality." *Current Oncology Reports* 23(3).
- Lanjanian, Hossein . 2022. "Sex, Age, and Ethnic Dependency of Lipoprotein Variants as the Risk Factors of Ischemic Heart

- Disease: A Detailed Study on the Different Age-Classes and Genders in Tehran Cardiometabolic Genetic Study (TCGS).” *Biology of Sex Differences* 13(1): 1–10.
- Lavender, Nicole A. 2009. “Examination of Polymorphic Glutathione S-Transferase (GST) Genes, Tobacco Smoking and Prostate Cancer Risk among Men of African Descent: A Case-Control Study.” *BMC Cancer* 9: 1–10.
- Leão, Ricardo Romão Nazário, Aryeh Joshua Price, and Robert James Hamilton. 2018. “Germline BRCA Mutation in Male Carriers - Ripe for Precision Oncology?” *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 21(1): 48–56. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-017-0018-5>.
- Lennartz, Maximilian . 2021. “Large-Scale Tissue Microarray Evaluation Corroborates High Specificity of High-Level Arginase-1 Immunostaining for Hepatocellular Carcinoma.” *Diagnostics* 11(12).
- León-Mateos, Luis . 2020. “Global Gene Expression Characterization of Circulating Tumor Cells in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients.” *Journal of Clinical Medicine* 9(7): 1–14.
- Lerner, Lori B. 2021. “Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART II-Surgical Evaluation and Treatment.” *The Journal of urology* 206(4): 818–26.
- Li, Pu. 2012. “Genetic Polymorphisms in HIF1A Are Associated with Prostate Cancer Risk in a Chinese Population.” *Asian Journal of Andrology* 14(6): 864–69.
- Liontos, Michalis . 2021. “BRCA1 / 2 Mutation Types Do Not Affect Prognosis in Ovarian Cancer Patients.” : 4446–56.

- Liu, Qianl. 2021. "Associations between Smoking, Sex Hormone Levels and Late-Onset Hypogonadism in Men Differ Depending on Age." *Aging* 13(4): 5226–37.
- Liu, Suhu et al. 2020. "Intracranial Metastasis from Prostate Adenocarcinoma: A Case Report and Literature Review." *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 10(6): 583–86. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1811069>.
- Liu, Ying. 2018. "Influence on Liver Function of Hepatic Artery Interventional Chemoembolization Combined Reduced Glutathione Therapy for Elderly Patients with Advanced Liver Cancer." 24(11): 48–52.
- Lopez, Pedro . 2021. "Associations of Fat and Muscle Mass with Overall Survival in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (May): 1–12. <http://dx.doi.org/10.1038/s41391-021-00442-0>.
- Louis, David N. 2021. "The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary." *Neuro-Oncology* 23(8): 1231–51.
- Malik, Jonaid Ahmad. 2021. "MINI REVIEW P53 an Oncogene or Tumor Suppressor Gene: A Confusion." *Biological Sciences (An International Journal of Medical, Pharmaceutical, and Life Sciences) Journal available at.*
- Marín-Aguilera, Mercedes . 2021. "Glutamine and Cholesterol Plasma Levels and Clinical Outcomes of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Taxanes." *Cancers* 13(19).

- Masselli, Elena et al. 2020. "Cytokine Profiling in Myeloproliferative Neoplasms: Overview on Phenotype Correlation, Outcome Prediction, and Role of Genetic Variants." *Cells*9(9): 1–23.
- Matthews, Helen K., Cosetta Bertoli, and Robertus A.M. de Bruin. 2022. "Cell Cycle Control in Cancer." *Nature Reviews Molecular Cell Biology*23(1): 74–88.
- Matuz-Mares, Deyamira, Héctor Riveros-Rosas, Héctor Vázquez-Meza, and María Magdalena Vilchis-Landeros. 2021. "Glutathione Participation in the Prevention of Cardiovascular Diseases." *Antioxidants* 10(8).
- Mbemi, Ariane . 2020. "Impact of Gene–Environment Interactions on Cancer Development." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(21): 1–15.
- Medjani, Somia . 2020a. "Association of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 Gene Polymorphisms with Risk of Prostate Cancer in Algerian Population." *African Journal of Urology* 26(1).  
<https://doi.org/10.1186/s12301-020-00049-2>.
- De Meerleer, Gert. 2021. "Elective Nodal Radiotherapy in Prostate Cancer." *The Lancet Oncology* 22(8): e348–57.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00242-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00242-4).
- Menichini, Paola . 2021. "Antitumor Effects of PRIMA-1 and PRIMA-1met (APR246) in Hematological Malignancies: Still a Mutant P53-Dependent Affair?" *Cells* 10(1): 1–15.
- Meropi, Glarou. 2021. "MASTER ' s THESIS Effect of L9Mc Lumican-Derived Peptide on the Production and Content of Exosomes Secreted by Hyaluronidases in Breast Cancer Glarou Meropi BSc

in Chemistry.”

Mittal, Rama Devi . 2011. “Role of Functional Polymorphisms of P53 and P73 Genes with the Risk of Prostate Cancer in a Case-Control Study from Northern India.” *Archives of Medical Research* 42(2): 122–27.

Monaghan, Thomas F., Jeffrey P. Weiss, Karel Everaert, and Alan J. Wein. 2021. “Pharmacologic Management of Nocturnal Polyuria: A Contemporary Assessment of Efficacy, Safety, and Progress toward Individualized Treatment.” *Therapeutic Advances in Urology* 13: 1–22.

Monti, Paola . 2020. “Heterogeneity of TP53 Mutations and P53 Protein Residual Function in Cancer: Does It Matter?” *Frontiers in Oncology* 10(October): 1–8.

Moradi, Saeideh, Mohsen Khakzad Kelarijani, and Vahid Shokri. 2021. “Prostate Cancer as a Multifactorial Disorder ; an Overview of Different Sides of Disease.” 3: 143–50.

Mostaid, Md Shaki . 2021. “Elevated Serum Expression of P53 and Association of TP53 Codon 72 Polymorphisms with Risk of Cervical Cancer in Bangladeshi Women.” *Plos One* 16(12): e0261984. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261984>.

Naing, Aung . 2020. “Phase 2 Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Rare Cancers.” *Journal for immunotherapy of cancer* 8(1): 1–10.

Nakatsuka, Takuma, Ryosuke Tateishi, and Kazuhiko Koike. 2021. “Changing Clinical Management of NAFLD in Asia.” *Liver International*(May): 1–14.



- Naveed, Muhammad, Komal Imran, Ayesha Mushtaq, and Sana Tehreem. 2017. "The Novel Therapeutic Implications of Emerging Biotechnologies in Diagnostics and Treatment of Prostate Cancer." *International Journal of Biosciences (IJB)* 10(05): 22–42.
- Ni Raghallaigh, Holly, and Rosalind Eeles. 2021. "Genetic Predisposition to Prostate Cancer: An Update." *Familial Cancer* (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s10689-021-00227-3>.
- Nketiah, Gabriel A. 2021. "Utility of T2-Weighted MRI Texture Analysis in Assessment of Peripheral Zone Prostate Cancer Aggressiveness: A Single-Arm, Multicenter Study." *Scientific Reports* 11(1): 1–13.
- Nowacka-Zawisza, Maria . 2019. "RAD51 and XRCC3 Polymorphisms Are Associated with Increased Risk of Prostate Cancer." *Journal of Oncology* 2019.
- Odah, Lecturer Taleb K. 2021. "A Study of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) Effect on Polymorphisms Gstm1 Gene on Thi-Qar Refinery Oil Workers." *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology* 25(3): 4464–69.
- de Oliveira, Sueli Aparecida . 2021. "Strategies for Cancer Treatment Based on Photonic Nanomedicine." *Materials* 14(6): 1–28.
- Pairo-Castineira, Erola . 2021. "Genetic Mechanisms of Critical Illness in COVID-19." *Nature* 591(7848): 92–98.
- Park, Youngjun, Dominik Heider, and Anne Christin Hauschild. 2021. "Integrative Analysis of Next-Generation Sequencing for next-Generation Cancer Research toward Artificial Intelligence." *Cancers* 13(13): 1–20.

- Patel, Vaibhav G., William K. Oh, and Matthew D. Galsky. 2020. "Treatment of Muscle-invasive and Advanced Bladder Cancer in 2020." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 70(5): 404–23.
- Pellegrino, Francesco. 2021. "A Mechanistic Insight into the Anti-Metastatic Role of the Prostate Specific Antigen." *Translational Oncology* 14(11).
- Petrelli, Fausto . 2019. "Use of Antibiotics and Risk of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *Cancers* 11(8).
- Pilot, Roberto . 2019. "A Review on Surface-Enhanced Raman Scattering." *Biosensors* 9(2).
- Pinto, G. R. 2008. "Prognostic Value of TP53 Pro47Ser and Arg72Pro Single Nucleotide Polymorphisms and the Susceptibility to Gliomas in Individuals from Southeast Brazil." *Genetics and Molecular Research* 7(1): 207–16.
- Van Poppel, Hendrik . 2021. "Prostate-Specific Antigen Testing as Part of a Risk-Adapted Early Detection Strategy for Prostate Cancer: European Association of Urology Position and Recommendations for 2021." *European Urology* (2021): 1–9.
- Porcaro, Antonio Benito . 2021. "Endogenous Testosterone Density Predicts Unfavorable Disease at Final Pathology in Intermediate Risk Prostate Cancer." *International Urology and Nephrology* 53(12): 2517–26. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02990-9>.
- Qiu, Haibo. 2021. "Genomic and Immunologic Markers of Intrinsic Resistance to Pembrolizumab Monotherapy in Microsatellite Instability-High Gastric Cancer: Observations from a Prospective

- Phase II Study.” *Global Medical Genetics*: 11–13.
- Ráduly, Zsolt. 2020. “Toxicological and Medical Aspects of Aspergillus-Derived Mycotoxins Entering the Feed and Food Chain.” *Frontiers in Microbiology* 10(January): 1–23.
- Al Ramahy, Anwar Abd Hashim. 2021. “Detection of Human Papilloma Virus in Prostate Tissue from Prostatic Cancer Patients in AL Najaf, Iraq.” *Biomedical and Biotechnology Research Journal* 5(1): 55–58.
- Reider, Balazs. 2021. “Integrated Workflow for Urinary Prostate Specific Antigen N-Glycosylation Analysis Using SdAb Partitioning and Downstream Capillary Electrophoresis Separation.” *Analytica Chimica Acta* 1184: 338892.  
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338892>.
- Reilly, Nicole M., Luca Novara, Federica Di Nicolantonio, and Alberto Bardelli. 2019. “Exploiting DNA Repair Defects in Colorectal Cancer.” *Molecular Oncology* 13(4): 681–700.
- Rogler, Anja. 2011. “P53 Codon 72 (Arg72Pro) Polymorphism and Prostate Cancer Risk: Association between Disease Onset and Proline Genotype.” *Pathobiology* 78(4): 193–200.
- Rögner, Nadine . 2021. “A Sensitive LC–MS/MS Method for the Quantification of 3-Hydroxybenzo[a]Pyrene in Urine-Exposure Assessment in Smokers and Users of Potentially Reduced-Risk Products.” *Separations* 8(10).
- Rostami, Golale . 2019. “Influence of Glutathione S-Transferases (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) Genetic Polymorphisms and Smoking on Susceptibility Risk of Chronic Myeloid Leukemia and

- Treatment Response.” *Molecular Genetics and Genomic Medicine* 7(7): 1–10.
- Saba, Tanzila. 2019. “Automated Lung Nodule Detection and Classification Based on Multiple Classifiers Voting.” *Microscopy Research and Technique* 82(9): 1601–9.
- Saleh, Ramadan, Ahmad Majzoub, and Mohammed Abu El-Hamd. 2021. “An Update on the Treatment of Premature Ejaculation: A Systematic Review.” *Arab Journal of Urology* 19(3): 281–302. <https://doi.org/10.1080/2090598X.2021.1943273>.
- Salh, Wesam A., Abdulsamie H. Alta’ee\*, and Ahmed T. Obaid. 2020. “Effect of Glutathione-S-Transferase Activity and Gene Polymorphisms on Prostate Cancer in Babylon Province of Iraq.” *Biochemical and Cellular Archives* 20(2): 4767–71.
- Salmi, Fatiha . 2021. “Next-Generation Sequencing of BRCA1 and BRCA2 Genes in Moroccan Prostate Cancer Patients with Positive Family History.” *PLoS ONE* 16(7 July): 1–14.
- Sánchez-Siles, Mariano et al. 2020. “Genotype of Null Polymorphisms in Genes GSTM1, GSTT1, CYP1A1, and CYP1A1\*2A (RS4646903 T>C)/CYP1A1\*2C (RS1048943 A>G) in Patients with Larynx Cancer in Southeast Spain.” *Cancers* 12(9): 1–15.
- Sangro, Bruno et al. 2017. “Prevention and Treatment of Complications of Selective Internal Radiation Therapy: Expert Guidance and Systematic Review.” *Hepatology* 66(3): 969–82.
- Santric, Veljko et al. 2021. “Polymorphisms in Genes Encoding Glutathione Transferase Pi and Glutathione Transferase Omega Influence Prostate Cancer Risk and Prognosis.” *Frontiers in*

*Molecular Biosciences* 8(April): 1–8.

Sasaki, Takeshi et al. 2021. “Neoadjuvant Chemohormonal Therapy before Radical Prostatectomy for Japanese Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer.” *Medical Sciences* 9(2): 24.

Schmidt, Thomas. 2022. “S-Adenosylmethionine Affects ERK1/2 and STAT3 Pathway in Androgen-Independent Prostate Cancer Cells.” *Molecular Biology Reports* (0123456789).  
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07331-2>.

Sevim, Çiğdem, Elif Doğan, and Selim Comakli. 2020. “Cardiovascular Disease and Toxic Metals.” *Current Opinion in Toxicology* 19: 88–92.

Sharma, Sumit, Marie Hagbom, Lennart Svensson, and Johan Nordgren. 2020. “The Impact of Human Genetic Polymorphisms on Rotavirus Susceptibility, Epidemiology, and Vaccine Take.” *Viruses* 12(3).

Shkaaer, Mahmmod Talib, and Nawal Mohammed Utba. 2019. “IL-18 Gene Polymorphisms Impacts on Its Serum Levels in Prostate Cancer Iraqi Patients.” *Iraqi Journal of Science* 60(6): 1188–96.

Silva-Rodríguez, Julio, Adrián Colomer, and Valery Naranjo. 2021. “WeGleNet: A Weakly-Supervised Convolutional Neural Network for the Semantic Segmentation of Gleason Grades in Prostate Histology Images.” *Computerized Medical Imaging and Graphics* 88.

Skandalaki, Aikaterini, Panagiotis Sarantis, and Stamatios Theocharis. 2021. “Pregnane x Receptor (Pxr) Polymorphisms and Cancer Treatment.” *Biomolecules* 11(8).

- de Souza, L. C.F. 2019. "Association Study between Gstm1 and Gstt1 Genotypes and Other Possible Risk Factors in Prostate Cancer Patients in a Population from Southwest Bahia, Brazil." *Genetics and Molecular Research* 18(3): 1–10.
- Spandonaro, Federico. 2021. "Prevalence of Prostate Cancer at Different Clinical Stages in Italy: Estimated Burden of Disease Based on a Modelling Study." *Biology* 10(3): 1–7.
- Stamenkovic, Miroslav . 2018. "GSTM1-Null and GSTT1-Active Genotypes as Risk Determinants of Primary Open Angle Glaucoma among Smokers." *International Journal of Ophthalmology* 11(9): 1514–20.
- Stolzenbach, Lara Franziska . 2021. "Differences between Rural and Urban Prostate Cancer Patients." *World Journal of Urology* 39(7): 2507–14. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03483-7>.
- Sugiura, Masahiro . 2021. "Epigenetic Modifications in Prostate Cancer." *International Journal of Urology* 28(2): 140–49.
- Suhendra, Asep Dony, Ratih Dwi Asworowati, and Tri Ismawati. 2020. "No Title." *Akrab Juara* 5(1): 43–54.  
<http://www.akrabjuara.com/index.php/akrabjuara/article/view/919>.
- Sung, Hyuna . 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3): 209–49.
- Taha, Mohammad Zaki, and Hameed Hussein Ali. 2020. "Relationship between Vitamin D and Some Clinical Variables for Benign Prostatic Hyperplasia in Iraqi Patients." 7334(December): 7331–34.

- Taha, Zheeno Niyazi, Azadi Teaching Hospital, Israa H Saadoon, and Azzawi Hadi. 2020. "RISK FACTORS INVOLVED IN ELEVATION OF PROSTATE CANCER AND BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AMONG MEN IN KIRKUK, IRAQ." (October).
- Tcheandjieu, Catherine . 2020. "Role of GSTM1 and GSTT1 Genotypes in Differentiated Thyroid Cancer and Interaction with Lifestyle Factors: Results from Case-Control Studies in France and New Caledonia." *PLoS ONE* 15(1): 1–14.
- Teodoro, Michele, Giusi Briguglio, Concettina Fenga, and Chiara Costa. 2019. "Genetic Polymorphisms as Determinants of Pesticide Toxicity: Recent Advances." *Toxicology Reports* 6(May): 564–70. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.004>.
- Tiofack, Arnol Auvaker Zébazé . 2020. "Association between Polymorphisms of SNPs Located at the 3'-Untranslated Region of SET8 and Codon 72 of the TP53 with Breast Cancer among Cameroonian Women." *Journal of Biosciences and Medicines* 08(11): 23–45.
- Tiwari, Raj, and Neil Fleshner. 2021. "The Role of Metformin, Statins and Diet in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer." *World Journal of Urology* (October).
- Toh, Ming Ren, and Joanne Ngeow. 2021. "Homologous Recombination Deficiency: Cancer Predispositions and Treatment Implications." *Oncologist* 26(9): e1526–37.
- Vaillant, Angel Justiz. 2021. "Narrative Literature Review on Risk Factors Involved in Lung Cancers, Breast Cancers, Brain Cancers, Gastrointestinal Cancers, Gynecologic Cancers, and Urogenital

- Cancers.” *Journal of Cancer and Tumor International* (April): 11–28.
- Wang, Guocan, Di Zhao, Denise J. Spring, and Ronald A. Depinho. 2018. “Genetics and Biology of Prostate Cancer.” *Genes and Development* 32(17–18): 1105–40.
- Wang, Weiqian . 2021. “Industrial Source Contributions and Health Risk Assessment of Fine Particle-Bound Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) during Spring and Late Summer in the Baoshan Area, Shanghai.” : 1–15.
- Wang, Yingwei, Xin Chen, and Yafei Chen. 2018. “Interleukin-6 Gene-572G/C Polymorphism and Prostate Cancer Risk.” *African Health Sciences* 18(2): 267–72.
- Wu, Song, Wei Zhu, Patricia Thompson, and Yusuf A. Hannun. 2018. “Evaluating Intrinsic and Non-Intrinsic Cancer Risk Factors.” *Nature Communications* 9(1). <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05467-z>.
- Würnschimmel, Christoph . 2021. “External Beam Radiotherapy and Radical Prostatectomy Are Associated with Better Survival in Asian Prostate Cancer Patients.” *International Journal of Urology*: 1–8.
- Xu, Huan . 2021. “Fatty Acid Metabolism Reprogramming in Advanced Prostate Cancer.”
- Xue, Li et al. 2016. “MDM2 and P53 Polymorphisms Contribute Together to the Risk and Survival of Prostate Cancer.” *Oncotarget* 7(22): 31825–31.
- Yadav, Sonal, Vivek Verma, Rakesh Singh Dhanda, and Manisha



- Yadav. 2021. "Insights into the Toll-like Receptors in Sexually Transmitted Infections." *Scandinavian Journal of Immunology* 93(1): 1–17.
- Yoshitake, Hiroyuki, Shoji Oura, Tomoyuki Yamaguchi, and Shinichiro Makimoto. 2021. "Solitary Lung Metastasis of Prostate Cancer with a Long Disease-Free Interval and Normal Prostate-Specific Antigen Level." *Case Reports in Oncology* 14(1): 284–89.
- Zhang, Lifeng . 2011. "Association between P53 Pro72Arg Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis." *Journal of Biomedical Research* 25(1): 25–32.
- Zhang, Minhao . 2019. "Association of Hsa-MiR-23a Rs3745453 Variation with Prostate Cancer Risk among Chinese Han Population: A Case-Control Study." *Medicine (United States)* 98(52).
- На, Подобрување . 2021. "DIAGNOSTIC MARKERS FOR INFECTION IN PRETERM." 26(2).

### **Summary:**

The role of the current study in detecting polymorphisms in the *GSTM1*, *GSTT1* and *P53codon72* genes, which are genes that have morphological polymorphisms and have an important role in the occurrence of diseases, especially cancers such as prostate cancer, samples for the study were collected from 50 patients with prostate cancer from the auditors of the Imam Hussein Center for cancerous tumors and blood diseases in Al-Hussein Teaching Hospital-Holy Karbala Governorate After diagnosis by the specialized surgeon and 50 phenotypically healthy individuals as a control group, the effect of some risk factors such as age, place of residence, smoking and family history of disease was studied in order to identify their effect On the incidence of prostate cancer, the results of the current study indicated that there are different relationships between the studied risk factors and the incidence of prostate cancer, as it showed a highly statistically significant relationship for family history of the disease, smoking and age with prostate cancer, while there was no significant relationship between the incidence of the disease and the place of residence (rural and urban), the analysis of prostate-specific antigen (PSA) was studied for both patient and control groups to show its importance in diagnosing the disease, as it is one of the common diagnostic methods in detecting prostate cancer, as it was found that the levels of PSA were significantly higher in patients compared to the healthy group, and with high significance. The (DNA) was extracted from the blood of both study groups, patients and all healthy subjects, and molecular detection of nucleotide polymorphism in the study genes was performed using (Multiplex- PCR and PCR-RFLP) The results of molecular detection in the *GSTT1* gene showed a highly significant correlation At the level of significance  $P \leq 0.01$  and  $P \leq 0.05$  between its genotypes and between

## Summary

prostate cancer patients and healthy subjects. , While the results did not show significant differences between the genotypes of the GSTM1 gene and between prostate cancer patients and healthy subjects, and the results did not show significant differences between the genotypes of the two GSTM1 and GSTT1 genes combined with prostate cancer patients and healthy subjects, as for the p53codon 72 gene, the results showed significant differences between the genotype (Pro-Pro) and between the two groups of patients and healthy people, as well as the genotype (Arg-Arg). While there was no significant relationship between the genotype (Arg-Pro) and between the two groups of patients and healthy people, the results also showed highly significant differences. There was a significant difference between the three genotypes (Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro) and between the two groups of patients and healthy people. The results also showed a great discrepancy between the relationship of the studied risk factors with the polymorphisms of the study genes. The results showed a significant correlation between the polymorphism of most of the study genes with All of the family history, smoking and age, while the polymorphism did not show a correlation with the place of residence for most of the genotypes of the study genes.

(ملحق رقم 1)

استمارة الاستبيان المعتمدة في دراسة سرطان البروستات

- 1- رقم العينة.....
- 2- تاريخ جمع العينة.....
- 4- العمر.....
- 6- محل السكن (ريف – مدينة).....
- 7- التدخين (مدخن/ غير مدخن).....
- 8- التاريخ العائلي للمرض (هل يوجد في العائلة إصابة بسرطان البروستات) .



Karbala University

College of Education for Pure Sciences

Department of biology

**Genetic polymorphism of the *GSTM1*, *GSTT1* and *p53 codon72*  
genes in prostate cancer patients.**

A Thesis Submitted to the Council of College of Education for Pure  
Science / University of Karbala in partial fulfillment of the requirements for  
the degree of master in Biology-Zoology

**Written By**

**Ali Jabbar Abdullah**

**Supervised by**

**Ass. Prov. D. Zainab Nizar Jawad**

2022 A.D.

1443 A.H.