

TİBB VƏ ƏCZAÇILIQ ELMLƏRİ
MEDICAL AND PHARMACEUTICAL SCIENCES

DOI: <https://doi.org/10.36719/2707-1146/40/7-12>

Nərmin Bayramova
Azərbaycan Tibb Universiteti
narmin.bayramova@amu.edu.az
Şəymən Həsənova
Azərbaycan Tibb Universiteti
shayman.hasanova60@gmail.com

KOLOREKTAL XƏRÇƏNG VƏ ADENOMATOZ POLİPİN
DİAQNOSTİKASINDA ANTİMİKROB PEPTİDLƏRİN VƏ SİTOKİNLƏRİN
TƏYİNİNİN DİAQNOSTİK ƏHƏMİYYƏTİ

Xülasə

Bu işin məqsədi müxtəlif bağırsaq şişləri və adenomatoz polipozu olan xəstələrdə sitokinlərin və antimikrob peptidlərin diaqnostik rolunun müqayisəli tədqiqidir. Bu tədqiqatda müxtəlif bağırsaq şişləri olan 80 xəstə və adenomatoz polipozu olan 17 xəstə müayinə edilmişdir. Bütün xəstələrdə serumda IL-6, TNF- α və FABP-nin konsentrasiyası immunofermentativ analiz ilə müəyyən edilmişdir. Bədxassəli bağırsaq şişi olan xəstələrdə IL-6, TNF- α -nın diskriminasiya səviyyəsi adenomatoz polipi olan xəstələrlə müqayisədə müvafiq olaraq 4,5 və 3 dəfə artmışdır. Adenomatoz polipozu olan xəstələrdə bağırsaq şişləri ilə müqayisədə FABP-də əhəmiyyətli artım müşahidə edilmişdir. Beləliklə, bütün bu markerlər bağırsaq xərçənginin erkən diaqnozu və skriningi üçün istifadə edilə bilər.

Açar sözlər: IL-6, TNF- α , FABP, kolorektal xərçəng, defenzin, sitokin

Narmin Bayramova
Azerbaijan Medical University
narmin.bayramova@amu.edu.az
Shayman Hasanova
Azerbaijan Medical University
shayman.hasanova60@gmail.com

The diagnostic utility of cytokines and antimicrobial peptides in the detection of
colorectal cancer and adenomatous polyp

Abstract

This study compares the use of antimicrobial peptides and cytokines in the diagnosis of individuals with adenomatous polyposis and other intestinal tumors. In this study 17 individuals with adenomatous polyposis and 80 patients with different forms of colorectal cancer were examined. An enzyme immunoassay was used to measure each patient's blood levels of IL-6, TNF- α , and FABP. When compared to individuals with good-quality bowel tumors, patients with malignant bowel tumors had significantly higher levels of IL-6 and TNF- α on 4,5 and 3 occasions, respectively. A significant decrease in the FABP concentration is also observed in patients with malignant bone tumors on the related control. A notable rise in the number of persons with adenomatous polyposis with adenomatous polyposis, a significant increase in FABP was observed than with bowel tumors. Thus, all these markers can be used for early diagnosis and screening for bowel cancer.

Keywords: IL-6, TNF- α , FABP, colorectal cancer, defensin, cytokine

Giriş

Kolorektal xərçəng klinik, rentgenoqrafiya və morfoloji diaqnostikanın çətinlikləri ilə xarakterizə edilir. Kolorektal xərçəng zamanı müşahidə edilən klinik simptomatikanın qeyri-spesifikliyi və onkoloji olmayan xəstəliklərə bənzəməsi şişin inkişafının erkən mərhələlərində diaqnoz qoyulmasında bəzi yanlışlıqlara gətirib çıxara bilər. Əksər tədqiqatçılar bağırsağ xərçənginin patogenezinə yeni endogen faktorların, sitokinlərin, apoptozun aktivator və inhibitorları kimi bioloji aktiv maddələrin şiş toxumasının inkişaf mexanizmləri və metastazvermə qabiliyyətinin araşdırılmasında böyük rolu olduğunu qeyd edirlər (Burke, 1996: 578). Hesab edilir ki, xəstəliyin erkən diaqnostikası və adekvat müalicə taktikasının seçilməsində interleykinlərin, antimikrob peptidlərin öyrənilməsi vacibdir (Akdis, 2011: 8).

Bu patologiyaların sürətli və aqressiv klinik gedişi, müalicənin qeyri-qənaətbəxş nəticələri ilə xüsusi diqqət tələb edir. Xəstəliklərin əsasən yetkin yaşlarda aşkar edilməsi bu problemin sosial və iqtisadi baxımdan da vacibliyini əks etdirir (Anjali, 2011: 182).

Bədxassəli şişlərin diaqnostikasının mühüm mərhələsi olan morfoloji analiz materialın götürülməsinə imkan verən xüsusi müayinə metodlarının tətbiqini tələb edir. Lakin bu metodların bəzisi travmatik olub, şişin disseminasiyası təhlükəsi yarada, damar zədələnməsi və qanaxma ilə müşayiət edilə bilər (Atsumi, 2014: 8).

Məlumdur ki, klinik praktikada istifadə edilən testlər ideal deyil. Mövcud müayinə metodlarının optimal seçilməsi və alınmış nəticələrin interpretasiyası üçün hər metodun imkanlarını öyrənmək vacibdir. Metodun etibarlı olması onun spesifikliyi, həssaslığı, həmçinin nəticələrin düzgünlüyü və tədqiqat nəticələrinin istifadəyə yararlı olması ilə xarakterizə edilir (Balkwill, 2009: 364).

Son zamanlar laborator müayinələrin effektivliyini yoxlamaq üçün ROC (Receiver Operating Characteristic - testin işçi xarakterik əyrisi) tədqiqatından istifadə edilir. ROC metodu həssaslıq və spesifikasiylik arasında uyğunluqla xarakterizə edilir. ROC laborator testlərin diaqnostik əhəmiyyətini obyektiv qiymətləndirməyə imkan verir. Bu metod vasitəsilə müxtəlif xəstəliklərin diaqnostikasında istifadə edilən testlər də müqayisəli qiymətləndirilə bilər. Bu metod araşdırılan testlərin qiymətləndirilməsində istifadə edilən interpretatorların fərdi meyarlarını təyin etməyə imkan verir (Barbet, 2005: 6077).

Tədqiqat işinin məqsədi. Onkoloji prosesin molekulyar mexanizmlərində vacib rolu olan sitokinlərin və antimikrob peptidlərin təyininin kolorektal xərçəngnin və adenomatoz polipin diaqnostikasında rolunu müqayisəli qiymətləndirmək olmuşdur.

Tədqiqatın material və metodları. Tədqiqata Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasında kolorektal xərçəng diaqnozu ilə müayinə və müalicə edilmiş 80 xəstənin, ATU-nun Tədris-Cərrahiyyə klinikasında adenomatoz diaqnozu ilə müayinə və müalicə edilmiş 17 xəstənin və 25 praktik sağlam şəxsin materialları daxildir. Tədqiqata cəlb edilmiş xəstələr 4 qrupa bölünmüşlər. Birinci qrupu xoşxassəli bağırsağ xərçəng diaqnozu qoyulmuş 26 xəstə, ikinci qrupa bədxassəli kolorektal xərçəng olan 19 xəstə, üçüncü qrupa metastatik (ikincili) kolorektal xərçəng diaqnozu qoyulmuş 35 xəstə, dördüncü qrupa isə adenomatoz polip olan 17 xəstə daxil edilmişdir.

Bütün xəstələrdə klinik-instrumental müayinələr - rentgenoqrafiya, qarın boşluğunun, qadınlarda kiçik çanaq orqanlarının ultrasəs müayinəsi, təyinat üzrə kompyuter və maqnit-rezonans tomoqrafiyası aparılmışdır.

Qan serumunda İL-6 (interleykin 6) və TNF- α (şiş nekrozu amili) qatılığı ABŞ-ın "RD" firmasına məxsus reaktiv dəstinin vasitəsilə İFA üsulu ilə aparılmışdır. Qan serumunda FABP-ın (piy turşularını birləşdirən protein) qatılığı "Cloud-Clone Corp" firmasının reaktiv dəsti vasitəsilə təyin edilmişdir.

Qruplarda göstərilən variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricinin standart xətası (m), minimal (min), maksimal (max) qiymətləri hesablanmışdır.

Bununla yanaşı, tədqiqat işinə daxil etdiyimiz bioloji markerlərin ROC analizi vasitəsilə spesifikasiyi və həssaslığı öyrənilmişdir. Referent göstəricilər ROC əyrisində $L_{(0,1)} = \sqrt{(1 - \text{spesifiklik} + \text{SP})^2 + (1 - \text{həssaslıq} + \text{SE})^2}$ düsturu əsasında əks olunub.

Tədqiqatın nəticələri və onların müzakirəsi: Qan serumunda İL-6, TNF- α və FABP-in səviyyəsi müəyyən edilmiş və nəticələr müqayisəli analiz edilmişdir (cədvəl 1).

Cədvəl 1. Kontrol qrupunun və xəstələrin qan serumunda İL-6, TNF- α və FABP-in konsentrasiyası (M $\pm$ m).

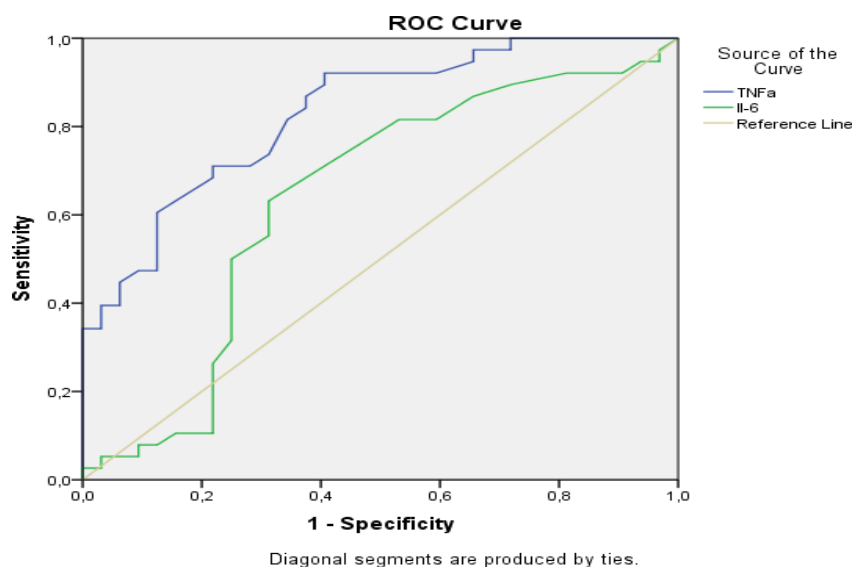
Göstəricilər	İL-6 (pq/ml)	TNF- α	FABP (pq/ml)
Qruplar			
Kontrol	1,3 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,7	13,6 $\pm$ 0,6
Bədxassəli kolorektal xərçəng	13,9 $\pm$ 5,8**	6,1 $\pm$ 1,3*	6,4 $\pm$ 1,2*
Metastatik kolorektal xərçəng	6,5 $\pm$ 0,5**	12,0 $\pm$ 2,3**	3,3 $\pm$ 0,6**
Adenomatöz polip	13,6 $\pm$ 2,9**	2,4 $\pm$ 0,8	19,4 $\pm$ 1,8*

Qeyd: kontrol qrupunun göstəricisi ilə fərqi statistik dürüslüyü - *p<0,05; **p<0,001

Alınmış nəticələrdən məlum olur ki, tədqiqat obyektinə daxil edilən xəstələrin qanında İL-6 ən çox bədxassəli kolorektal xərçəng və adenomatöz polipolan xəstələrdə artır. Bütün tədqiqatımızda, bu göstərici bədxassəli Kolorektal xərçəngolan xəstələrin qanında, xoşxassəli şişlərə nisbətən 4,5 dəfə, metastatik Kolorektal xərçəngolanlara nisbətən 2,1 dəfə yüksək olmuşdur. Adenomatöz polipli xəstələrdə İL-6 xoşxassəli kolorektal xərçəngdəkinə nisbətən 4,4 dəfə yüksəkdir. Deməli, əgər qan serumunda İL-6-nın səviyyəsi kontrol qrupdan xeyli yüksəkdirsə, belə xəstələrdə xoşxassəli kolorektal xərçəngni inkar etmək lazımdır. İL-6 şiş toxumasını aktivləşdirməklə, rezorbsiya proseslərini sürətləndirir (Bradley, 2006: 149). Məlumdur ki, adenomatöz polip kimi kolorektal xərçəng də əsasən uşaq və gənc yaşlarda inkişaf edir. Bu xəstəliklərin ilkin əlamətləri demək olar ki, bir-birinə oxşar olur. Bu halda daha ixtisaslı müəssisələrdə bədxassəli kolorektal xərçəng və adenomatöz polip xəstəlikləri ətraflı araşdırılmalı və müvafiq dianoza təsdiq edilməlidir.

Qəbul edilmiş standart müayinə metodları ilə yanaşı, qan serumunda İL-6-nın analizi prosesin bəd-yaxud xoşxassəli təbiətə malik olduğu barədə həkimə məlumat verir. Bu da xəstələrin vaxtında və adekvat müalicə qəbul etməsinə kömək edir.

İL-6 və TNF- α -nın ROC əyrisinin statistik göstəriciləri 1-ci şəkildə əks edilib.



Şəkil 1. İL-6 və TNF- α -nın ROC əyrisinin statistik nəticələri (ROC curve - ROC əyrisi, specificity - spesifikasiy, sensitivity - həssaslıq, reference line - referent xətti)

İL-6-nin ROC əyrisinin 95%-lik etibarlılıq intervalına əsasən aşağı sərhəddi 0,737; yuxarı sərhəddi isə 0,924 və əyri altında qalan sahə isə 0,831 təşkil edir.

TNF- α -nin ROC əyrisinin 95%-lik etibarlılıq intervalına əsasən aşağı sərhəddi 0,498; yuxarı sərhəddi isə 0,774 və əyri altında qalan sahə isə 0,636 təşkil edir.

Məlumdur ki, ideal testdə ROC əyrisi qrafikin sol yuxarı küncündə yerləşir, bu zaman həqiqi müsbət nəticələr 100% olur. Uyğun olaraq testin əyrisi nə qədər aşağıda olarsa, testin keyfiyyəti bir o qədər yüksək olur. Qrafik $x=y$ düz xətti ilə tamamlanır. Belə ki, əgər ROC xətti $y=x$ bərabərliyindən aşağı yerləşib, həmin test keyfiyyətsiz hesab edilir. İL-6-nın ROC əyrisindən də görüldüyü kimi, bu test yüksək həssaslığa və spesifikliyə malik olan əhəmiyyətli müayinə metodudur.

TNF- α çoxfunksiyalı sitokindir və əsas etibarlı ilə makrofaqlarda və eyni zamanda neyroliya hüceyrələrində, mastositlərdə, endotelial hüceyrələrdə, LAK (limfokin aktivləşdirilmiş killerlər) və təbii killerlərdə sintez edilir. Sağlam insanın qanında TNF- α demək olar ki, yoxdur (Sharom, 2011: 161).

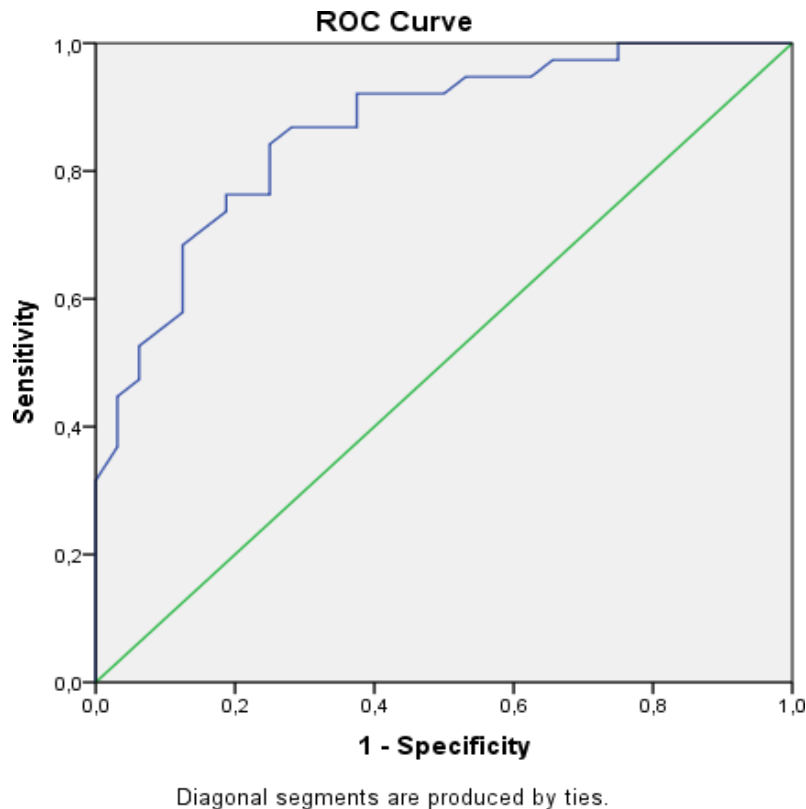
TNF- α -nın səviyyəsi bədxassəli, xüsusilə metastatik kolorektal xərçəng olan xəstələrin qanında daha yüksək olur. Bu baxımdan TNF- α -nın analizi diferensial diaqnostikada əhəmiyyətli rol oynaya bilər (Loo, 2001: 36877). Bədxassəli kolorektal xərçəng olan xəstələrdə bu göstəricinin səviyyəsi xoşxassəli kolorektal xərçəng olanlara nisbətən 3 dəfə, adenomatoz polipolanlardakından isə 2,5 dəfə yüksək olur (Zidi, 2010: 185). Metastatik kolorektal xərçəng zamanı bu fərq daha böyük rəqəmlərlə xarakterizə edilir, metastatik kolorektal xərçəng olan xəstələrdə xoşxassəli kolorektal xərçəng olanlara nisbətən 6 dəfə, adenomatoz polipdən 5 dəfə, bədxassəli kolorektal xərçəng olanlardan 2 dəfə yüksək olur.

Tədqiqat kontingentinə daxil edilmiş xəstələrdən 43 nəfərdə TNF- α -nın göstəriciləri normadan yüksək olmuş, 32 xəstədə dəyişilməmişdir. 22 xəstədə bu göstərici yoxlanılmamışdır. Bu rəqəmlərin əsasında alınmış ROC əyrisinə əsasən, qeyd etmək olar ki, TNF- α -nı diaqnostik dəyəri yüksək olan test hesab etməklə, kolorektal xərçəngnin diaqnostikasında və diferensial diaqnostikasında geniş tətbiq etmək olar (Oswald, 2006: 385).

Tədqiqat işimizdə antimikrob peptidlərdən FABP-nin kolorektal xərçəngnin və adenomatoz polipin diferensial diaqnostikasında vacib rol oynaması istiqamətində nəticələr əldə etmişik. Əldə etdiyimiz nəticələrdən belə məlum olur ki, FABP-nin səviyyəsi yalnız adenomatoz polip zamanı kontrol qrupa nisbətən yüksəlir, bu göstəricinin səviyyəsi adenomatoz polip zamanı kontrol qrupa nisbətən 1,4 dəfə ($p<0,01$) yüksək olmuşdur. Kolorektal xərçəng olanlarda isə FABP-nin səviyyəsi kontrol qrupa nisbətən azalır. Belə ki, xoşxassəli kolorektal xərçəng olan xəstələrdə FABP səviyyəsi kontrol qrupa nisbətən 1,6 dəfə, adenomatoz polipli xəstələrin qrupundakına nisbətən 2,3 dəfə azalır. Bədxassəli kolorektal xərçəng olan xəstələrdə FABP səviyyəsi poliplilərə nisbətən 3 dəfə, kontrol qrupdakına nisbətən 2,1 dəfə, xoşxassəli kolorektal xərçəng olan xəstələrdəkinə nisbətən 1,3 dəfə azdır.

Deməli, xəstədə bədxassəli bağırsaq şişini adenomatoz polipdən fərqləndirməkdə çətinlik yarandıqda diferensial diaqnoz üçün qanda FABP immunoferment üsulla müayinəsinin aparılması vacib diaqnostik əhəmiyyət kəsb edə bilər (Berejnya, 2009: 86). Bu göstəricinin səviyyəsinin normadan xeyli aşağı olması Kolorektal xərçəngüçün səciyyəvi hesab edilə bilər. FABP qaraciyərdə çoxluq təşkil edir. Lakin bağırsaq divarında, mədəaltı vəzidə, böyrəkdə, ağciyərdə və mədənin selikli qişasında sintez edilir. FABP hepatositlərdəki proteinlərin 5%-ni təşkil edir. Bu protein piy turşusunu özünə birləşdirməklə yanaşı, koenzim A-nı, elkozanoidləri, karsinogenləri də özünə birləşdirir. Tədqiqatın nəticələrinə görə, metastatik kolorektal xərçəng zamanı FABP-nin səviyyəsinin polipli xəstələrdəkinə nisbətən 5,8 dəfə, kontrol göstəricilərə nisbətən 4,1 dəfə, xoxassəli Kolorektal xərçəngolanlara nisbətən 2,5 dəfə, bədxassəli Kolorektal xərçəngolan xəstələrdəkinə nisbətən 1,9 dəfə azdır. Beləliklə, hesab edirik ki, FABP-dan kolorektal xərçəngnin skrining müayinəsi üçün istifadə edilməsi məqsədəuyğundur.

FABP-in ROC əyrisinin statistik göstəriciləri 2-ci şəkildə əks olunmuşdur.



Şəkil 2. FABP-nin (piy turşusunu birləşdirən protein) ROC ayrısının statistik nəticələri (ROC curve - ROC əyrisi, specificity - spesifiklik, sensitivity - həssaslıq, reference line – referent xətti)

FABP-nin ROC ayrısının 95%-lik etibarlılıq intervalına əsasən aşağı sərhəddi 0,781; yuxarı sərhəddi isə 0,948 və əyri altında qalan sahə isə 0,864 təşkil edir.

Tədqiq etdiyimiz xəstələrdən 38 nəfərdə FABP-nin nəticələri müsbət, 32 nəfərdə mənfi olmuşdur. 27 xəstədə bu müayinə aparılmamışdır. FABP-nin ROC əyrisi $y=x$ düz xəttindən aşağı yerləşmiş, AUC sahəsi az olmuşdur. Deməli, bizim aldığımız nəticələr əsasında FABP statistik olaraq diaqnostik dəyəri az olan test kimi qiymətləndirilmişdir.

Nəticə

Tədqiqat işindən alınmış parametrlərdən məlum olur ki, Kolorektal xərçəng və adenomatoz polipin diferensial diaqnostikası üçün ümumi qəbul edilmiş müayinə vasitələri ilə yanaşı, qan serumunda İL-6, TNF- α və FABP analizi vacibdir. Bu müayinələrin nəticələri müalicə həkiminə xəstəliyin xarakteri barəsində məlumat verməklə, vaxtında və dəqiq diaqnoz qoymağa imkan verir.

Ədəbiyyat

1. Burke, F., Relf, M., Negus, R., Balkwill, F. (1996). A cytokine profile of normal and malignant ovary. Cytokine. Vol. 8, pp.578-585.
2. Akdis, M. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in disease. Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol.127, 128739, pp.701-8.
3. Anjali, S., Sebastien, A., David, W. (2011). A rare case of calcitonin and carcinoembryonic antigen negative medullary colorectal cancer. Endocrine Abstracts. № 25, pp.182-9.
4. Atsumi, T., Singh, R., Sabharwal, L. (2014). Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. Cancer Res. № 74, pp.8-14.
5. Balkwill, F. (2009). Tumour necrosis factor and cancer. Nature Reviews Cancer. № 9(5), pp.361-71.

6. Barbet, J., Campion, L., Kraeber-Bodere, F. (2005). Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* № 90, pp.6077-6084.
7. Bradley, J.R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *J. Pathol.*, v. 214, pp.149-160.
8. Sharom, F.J. (2011). "The P-glycoprotein multidrug transporter". *Essays in Biochemistry*, Vol. 50. № 1, pp.161-178.
9. Loo, T.W., Clarke, D.M. (2001). "Determining the dimensions of the drug-binding domain of human p-glycoprotein using thiol cross-linking compounds as molecular rulers". *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 276. № 40, pp.36877-36880.
10. Zidi, I., Mestiri, S., Bartegi, A., Amor, N.B. (2010). TNF-alpha and its inhibitors in cancer. *Med Oncol.* Vol. 27, pp.185-198.
11. Oswald, C., Holland, I.B., Schmitt, L. (2006). "The motor domains of ABC-transporters: what can structures tell us?" *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. Vol. 372. № 6, pp.385-399.
12. Berezhnya, N.M. (2009). Rol kletok sistemi immuniteta v mikrookruzhenny opukholi. Vzaimodeystvie kletok sistemy immuniteta s drugimi komponentami mikrooruzheniya. *Onkologiya*, Vol. 11. № 2, s.86-93.

Göndərilib: 20.08.2023

Qəbul edilib: 03.01.2024