

بررسی تغییرات سطح پروتئین Occludin و ارتباط آن با دز مثنه در بیماران تحت پرتودرمانی خارجی پروستات

میلاذ برادران قهفرخی^۱، علیرضا عموحیدری^۲، پروانه شکرانی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، بررسی تغییرات سطح پروتئین Occludin و ارتباط آن با دز مثنه در بیماران تحت پرتودرمانی خارجی پروستات بود.

روش‌ها: در این تحقیق، ۶۴ بیمار از میان مردان مبتلا به سرطان پروستات که کاندیدای پرتودرمانی بودند، انتخاب شدند. برای پردازش اطلاعات طرح درمان بیماران، برنامه‌ای در محیط نرم‌افزار Matlab (version 2008a, MathWorks, USA) نوشته شد. با کمک این برنامه، میزان دز مثنه به صورت میانگین دز کل حجم مثنه به دست آمد. نمونه‌های ادرار بیماران، در فواصل زمانی مشخص و به منظور بررسی سطح پروتئین Occludin جمع‌آوری شد. الگوی زمانی انجام آزمایش‌ها، شامل قبل و بعد از هر ۵ جلسه از پرتودرمانی تا اتمام درمان و سپس، هر ۱ ماه از اتمام پرتودرمانی تا ۳ ماه یا به عبارت دیگر، ۳ مرتبه بعد از اتمام پرتودرمانی بود.

یافته‌ها: افزایش در بیان Occludin مثنه‌ی بیماران از جلسه‌ی پنجم درمان شروع شد ($P = 0/046$) و در جلسه‌ی پانزدهم به بیشترین میزان خود (تا ۲۴/۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر) رسید. بر اساس روش محاسباتی دز میانگین مثنه، میزان دز برای ایجاد چنین آسیبی ۲۵/۵ گری محاسبه شد. علاوه بر این، تغییرات در بیان نشانگر Occludin در توافق خوبی با آسیب‌های تکرار ادرار، عجله در تخلیه‌ی ادرار و درد حین دفع ادرار قرار داشت ($P < 0/050$).

نتیجه‌گیری: افزایش معنی‌دار در بیان Occludin، می‌تواند به عنوان یک روش تشخیصی در بررسی آسیب ناخواسته‌ی مثنه‌ی بیماران تحت پرتودرمانی خارجی پروستات مورد استفاده قرار گیرد.

واژگان کلیدی: آسیب‌های مثنه، Occludin، دز، پرتودرمانی، سرطان مثنه

ارجاع: برادران قهفرخی میلاذ، عموحیدری علیرضا، شکرانی پروانه. بررسی تغییرات سطح پروتئین Occludin و ارتباط آن با دز مثنه در بیماران

تحت پرتودرمانی خارجی پروستات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۲۸): ۴۸۷-۴۸۲

مقدمه

و درمان مناسب آن، بیش از پیش با اهمیت جلوه می‌کند.

آسیب به دیواره‌ی مثنه و سیستیتیس (Cystitis)، می‌تواند به دنبال پرتودرمانی پروستات بروز نماید (۲). یکی از نشانه‌های ایجاد آسیب مثنه، تغییرات سطح پروتئین Occludin در ادرار می‌باشد (۳). اندازه‌گیری میزان تغییرات سطح پروتئین Occludin به صورت *In vivo* و به روش ارزیابی‌های عملکردی انجام می‌گیرد. این روش، بر اساس ارزیابی و اندازه‌گیری شاخص‌ها و یا آثار نهایی فعالیتی برای بافت‌های مختلف می‌باشد (۴).

هدف از انجام این مطالعه، بررسی تغییرات سطح پروتئین Occludin و ارتباط آن با دز مثنه در بیماران تحت پرتودرمانی

سرطان پروستات، شایع‌ترین نوع سرطان در میان مردان و سومین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته می‌باشد؛ به گونه‌ای که سالیانه ۲۵۰۰۰۰ نفر تنها در آمریکای شمالی دچار آن می‌شوند و برای درمان آن اقدام می‌کنند (۱). از آن جایی که این نوع سرطان اغلب در افراد میانسال شیوع دارد و میانگین سنی جوامع نیز در سراسر جهان رو به افزایش نهاده است، پیش‌بینی می‌شود که آمار این سرطان در دو دهه‌ی آینده به بیش از دو برابر میزان فعلی برسد (۱). سرطان پروستات، می‌تواند باعث ایجاد درد شدید، علائم ادراری، اختلالات جنسی، ناباروری و کاهش کیفیت زندگی گردد (۲). بنابراین، تشخیص به موقع

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- متخصص رادیوتراپی و انکولوژی، بیمارستان فوق تخصصی میلاذ، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shokrani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: پروانه شکرانی

جهت بررسی ارتباط سطح پروتئین Occludin و آسیب‌های مثانه که توسط سیستم CTCAE طبقه‌بندی شده بودند، استفاده شد. از آنالیز Regression نیز جهت بررسی رابطه‌ی بین سطح پروتئین Occludin با دز میانگین مثانه استفاده شد.

تمامی آزمون‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

یافته‌ها

اطلاعات مربوط به بیماران مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. جدول ۲، نتایج حاصل از نمره‌دهی آسیب مثانه بر اساس سیستم CTCAE و جدول ۳، تغییرات سطح پروتئین Occludin بیماران را نشان می‌دهد.

جدول ۱. اطلاعات مربوط به بیماران مورد مطالعه

مقدار	خصوصیت	
سن (سال)	میانگین	۶۵/۴
	میانه	۶۳/۰
	بازه	۵۰-۸۴
جراحی (تعداد)	بدون جراحی	۵۲
	جراحی در ناحیه‌ی پروستات	۱۲
دز مثانه (cGy)	کمینه	۲۳۳۶/۵
	بیشینه	۶۳۶۵/۴
	میانگین	۴۶۳۴/۷
سطح اولیه‌ی Occludin (ng/ml)	کمینه	۹/۳
	بیشینه	۱۸/۶
	میانگین	۳۱/۶
Gleason score	کمینه	۵/۰
	بیشینه	۹/۰
	میانگین	۶/۹
Prostate-Specific Antigen (PSA) (ng/m)	کمینه	۳/۵
	بیشینه	۴۶/۷
	میانگین	۲۰/۱

خارجی پروستات بود. در این مطالعه، بیماران سرطان پروستات بر اساس نوع و شدت آسیب ناخواسته‌ی ناشی از پرتودرمانی پروستات، مورد مطالعه قرار گرفتند. بر اساس بررسی‌های محققان، مطالعه‌ی حاضر اولین مطالعه در زمینه‌ی بررسی تغییرات Occludin و ارتباط آن با دز مثانه در بیماران تحت پرتودرمانی پروستات بود.

روش‌ها

در این تحقیق، ۶۴ بیمار از میان مردان مبتلا به سرطان پروستات که کاندیدای پرتودرمانی در بیمارستان میلاذ اصفهان بودند و پروستات آن‌ها برداشته نشده بود، انتخاب شدند. این بیماران، باید دارای عملکرد مثانه‌ی سالم بودند و همچنین، مثانه‌ی آنان در میدان پرتو قرار گرفته باشد. از این بیماران، رضایت‌نامه‌ی کتبی مورد تأیید دانشگاه گرفته شد. این بیماران، علاوه بر داشتن عملکرد طبیعی مثانه، فاقد هر گونه سابقه‌ی بیماری‌های مداخله‌گر طبق مرجع طب داخلی Harrison بودند.

آنالیز دزیمتری: برای پردازش اطلاعات طرح درمان بیماران، برنامه‌ی در محیط نرم‌افزار Matlab (version 2008a, MathWorks, USA) نوشته شد تا اطلاعات از فایل رادیوتراپی Dicom هر بیمار استخراج شود. با کمک این برنامه، میزان دز مثانه به صورت میانگین دز کل حجم مثانه به دست آمد.

پی‌گیری بیماران: نمونه‌های ادرار بیماران در فواصل زمانی مشخص، به منظور بررسی سطح پروتئین Occludin جمع‌آوری شد. الگوی زمانی انجام آزمایش‌ها، شامل قبل و بعد از هر ۵ جلسه از پرتودرمانی تا اتمام درمان و سپس، هر ۱ ماه از اتمام پرتودرمانی تا ۳ ماه یا به عبارت دیگر، ۳ مرتبه بعد از اتمام پرتودرمانی بود.

سیستم نمره‌دهی برای تعریف آسیب مثانه: به منظور طبقه‌بندی یا نمره‌دهی آسیب‌های پرتویی مثانه در بیماران، از سیستم Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) استفاده شد (۵).

آنالیز آماری: از آزمون Repeated measures ANOVA برای Bivariate correlation اندازه‌گیری‌های تکرار شونده و از آزمون

جدول ۲. نتایج حاصل از نمره‌دهی آسیب مثانه بر اساس سیستم (CTCAE) Common terminology criteria for adverse events

نوع آسیب	تعداد بیماران (درصد)			
	رتبه‌ی ۱	رتبه‌ی ۲	رتبه‌ی ۳	رتبه‌ی ۴
	۱۰ (۱۵/۶)	۷ (۱۰/۹)	۱ (۱/۶)	۱ (۱/۶)
بی‌اختیاری ادرار	۲	۲	۱	-
تکرار ادرار	۳	۲	-	۱ (۹/۳)
مشاهده‌ی خون در ادرار	۱	۱	-	-
سوزش ادرار	۱	۱	-	-
کاهش جریان	۱	-	-	-
حجم باقی‌مانده	۲	۱	-	-

جدول ۳. تغییرات سطح پروتئین Occludin بیماران در جلسات مختلف پرتودرمانی و تا ۳ ماه پس از اتمام پرتودرمانی

مقدار P	سطح Occludin (ng/ml) [میانه ± انحراف معیار]											گروه
	پس از پرتودرمانی			در حین پرتودرمانی								
	ماه سوم	ماه دوم	ماه اول	جلسه ۳۵	جلسه ۳۰	جلسه ۲۵	جلسه ۲۰	جلسه ۱۵	جلسه ۱۰	جلسه ۵	مقدار اولیه	
۰/۰۱۷	۲۶/۹ ± ۹/۱	۲۰/۲ ± ۸/۴	۱۹/۴ ± ۹/۲	۲۲/۶ ± ۷/۳	۲۳/۱ ± ۷/۶	۲۲/۵ ± ۸/۱	۲۳/۵ ± ۶/۱	۲۴/۷ ± ۵/۲	۲۴/۱ ± ۳/۴	۲۱/۸ ± ۴/۳	۲۰/۲ ± ۳/۴	بیماران با آسیب مئانه
۰/۰۴۶	۲۲/۷ ± ۸/۶	۲۱/۸ ± ۸/۱	۱۴/۱ ± ۵/۴	۲۰/۱ ± ۹/۲	۲۲/۵ ± ۹/۲	۲۰/۵ ± ۹/۲	۲۰/۵ ± ۶/۷	۲۲/۷ ± ۴/۳	۲۲/۴ ± ۵/۶	۲۱/۰ ± ۶/۱	۱۹/۵ ± ۲/۷	بیماران بدون آسیب مئانه

نشان داد که ۱۹ نفر (۲۹/۷ درصد) از بیماران حداقل یکی از آسیب‌های مورد مطالعه را تجربه کرده‌اند. البته، سیستم نمره‌دهی به آسیب، به طور معمول برای آسیب‌های بلند مدت به کار می‌رود، اما برای مثانه، ارتباط بسیار قوی میان آسیب‌های کوتاه و بلند مدت در مورد نوع و شدت عوارض گزارش شده است (۷).

نتایج حاصل از نمره‌دهی آسیب در این تحقیق در توافق با گزارش Georg و همکاران قرار دارد. این گروه تحقیقاتی، میزان آسیب مثانه پس از پرتودرمانی لگن را بین ۱۸-۲۸ درصد گزارش کردند (۹). لازم به ذکر است که اگر چه تکنیک‌های درمانی در کلینیک‌های سراسر جهان تا حدود زیادی متفاوت است، اما طبق مطالعه‌ی Sutani و همکاران، عامل تعیین‌کننده‌ی میزان آسیب مثانه، دز دیواره‌ی آن می‌باشد (۱۰). میزان دز دیواره‌ی مثانه (تا ۶۳/۷ گری) در این تحقیق در مقایسه با مطالعات قبلی تا ۱۸ درصد بیشتر بود. هر چند در برخی مطالعات قبلی، به علت استفاده از دز بالا برای هدف قرار دادن پروستات (تا ۷۵ گری)، دز بیشتری به مثانه تحمیل شده است (۱۰)؛ به گونه‌ای که دز ناخواسته‌ی مثانه در برخی مراکز در توافق خوبی با مطالعه‌ی حاضر قرار داشت.

از جمله نتایج این تحقیق، می‌توان به افزایش بیان نشانگر زیستی Occludin در مثانه‌ی بیماران اشاره کرد. نقش این نشانگر زیستی در ایجاد دیواره‌ی حایل بین ادرار و دیواره‌ی مثانه است (۲). هر گونه آسیب در دیواره‌ی مثانه، می‌تواند موجب تغییرات در بیان نشانگر زیستی Occludin شود که نتیجه‌ی آن، ایجاد Depolarization اعصاب حسی و ماهیچه‌های دیواره‌ی مثانه است (۲). این مسأله، از عوامل مهم ایجاد تکرر ادرار، تعجیل در تخلیه‌ی ادرار و درد در ناحیه‌ی لگن و مثانه است (۲).

به تازگی، تغییرات در بیان نشانگر زیستی Occludin در بیماران سندرم دردناک مثانه و یا بیماران دچار Cystitis گسترده گزارش شده است (۱۱). در این راستا، در میان بیمارانی که در این تحقیق دچار تکرر ادرار گسترده و درد در حین دفع شدند، بیان بیشتری از این پروتئین مشاهده شد (جدول ۴).

همان‌طور که گفته شد، در این تحقیق بیماران برای ۴ ماه متوالی بعد از شروع اولین جلسه‌ی پرتودرمانی بررسی شدند. افزایش در بیان Occludin مثانه‌ی بیماران از جلسه‌ی پنجم درمان شروع شد و در جلسه‌ی پانزدهم به بیشترین میزان خود رسید (جدول ۳).

بر اساس مدل محاسباتی دز معادل میانگین، میزان دز برای ایجاد چنین آسیبی ۲۵/۵ گری محاسبه شد. در مقایسه با سایر اعضا با چرخه‌ی کوتاه‌تر مانند موکوز معده یا اپیدری، میزان دز معادل محاسبه شده کمتر بود و به وضوح چرخه‌ی سلولی طولانی‌تر مثانه (تا بیش از چند روز) را نشان می‌دهد (۱۲).

افزایش در بیان Occludin مثانه‌ی بیماران، از جلسه‌ی پنجم درمان شروع شد و در جلسه‌ی پانزدهم به بیشترین میزان خود رسید (جدول ۳). این تغییرات در جلسه‌ی پانزدهم نسبت به مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی قبل از شروع پرتودرمانی معنی‌دار بود ($P = 0/046$). بر اساس روش محاسباتی دز میانگین مثانه، میزان دز برای ایجاد چنین آسیبی ۲۵/۵ گری محاسبه شد.

علاوه بر این یافته‌ها، نتایج حاصل از تحلیل آماری نشان داد که تغییرات در بیان نشانگر Occludin در توافق خوبی با آسیب‌های تکرر ادرار، عجله در تخلیه‌ی ادرار و درد حین دفع ادرار قرار دارد (جدول ۴).

جدول ۴. نتایج حاصل از تحلیل آماری به منظور بررسی توافق میان تغییرات در بیان نشانگر زیستی Occludin و آسیب‌های مثانه

آسیب‌های مثانه	بیان نشانگر زیستی Occludin
تکرر ادرار	ضریب Pearson مقدار P ۰/۰۹۳
عجله در دفع ادرار	ضریب Pearson مقدار P ۰/۰۳۵
درد حین دفع ادرار	ضریب Pearson مقدار P ۰/۰۲۳

بحث

مثانه، به عنوان یک عضو حساس نسبت به پرتو و از طرف دیگر، به عنوان یک عضو مهم در سیستم ادراری، در حیات بدن مؤثر است و به ناچار در پرتودرمانی پروستات و بسیاری از تومورهای لگن، تحت تابش قرار می‌گیرد (۶). زمان ایجاد آسیب‌های مثانه، از چند هفته پس از پرتودرمانی تا سال‌ها بعد از آن متغیر است (۷). این آسیب‌ها، در پی پرتودرمانی پروستات با دز بالاتر از ۳۰-۵۰ گری ایجاد می‌شوند. این در حالی است که به طور معمول، پرتودرمانی پروستات با دز بالاتر از ۶۰ گری انجام می‌شود. تابش دز تا ۲۰ گری به طور مستقیم به یک مثانه‌ی سالم، احتمال ایجاد آسیب را تا حدود ۸۰ درصد افزایش می‌دهد. هر چند، به تازگی مشخص شده است که قسمت‌های مختلف مثانه، حساسیت متفاوتی نسبت به پرتو نشان می‌دهند (۸). این مسأله، به دلیل حساسیت پرتویی ذاتی و معماری خاص بافت مثانه می‌باشد (۸).

در این تحقیق، نوع و شدت آسیب مثانه در بیماران سرطان پروستات با انجام آزمایش‌های عملکردی بررسی شد. به این منظور، از تحلیل میزان بیان نشانگر Occludin برای ارزیابی آسیب مثانه استفاده شد.

نتایج حاصل از نمره‌دهی به آسیب‌ها بر اساس سیستم CTCAE

کوتاه‌تر می‌توانست نتایج دقیق‌تری را ارائه کند. علاوه بر موارد ذکر شده، هر چند با توجه به مطالعات پیشین و تحلیل آماری، تعداد بیماران مورد مطالعه (۶۴ نفر) کافی بود، اما استفاده از جامعه‌ی آماری وسیع‌تر، می‌توانست نتایج دقیق‌تری را حاصل کند. علاوه بر این، اعتبارسنجی نتایج به دست آمده، باید ارزیابی ژنتیک بیماران را نیز شامل می‌شد. با توجه به موارد پیش گفته، اجرای تحقیق با جامعه‌ی آماری وسیع‌تر و امکان اجرا در چند مرکز متفاوت، می‌تواند نتایج دقیق‌تر با قابلیت پیش‌گویی بالاتری را ارائه نماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری فیزیک پزشکی به شماره‌ی طرح ۹۳۱۰۲۴ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

بررسی مطالعات قبلی نشان می‌دهد که سنجش میزان آسیب مثانه در پرتودرمانی از طریق نشانگرهای زیستی، به طور معمول بر روی موش انجام شده است (۱۲). در مطالعه‌ی Dorr، افزایش بیان پروتئین Occludin در مثانه‌ی موش پس از تابش دز ۲۰ گری در یک جلسه گزارش شده است (۱۲). مطابق مدل Linear quadratic و با استفاده از پارامتر α/β معادل ۵ گری برای مثانه، این دز از نظر زیستی معادل ۷۰ گری می‌باشد که به صورت ۲ گری در هر جلسه اعمال می‌شود (۱۴-۱۳).

در این تحقیق، بیماران برای ۴ ماه پس از شروع پرتودرمانی مورد بررسی قرار گرفتند. برای بررسی میزان آسیب‌ها در دراز مدت، ۴ ماه کافی نیست و بررسی عوارض تا ۵ سال پس از پرتودرمانی لازم است (۱۵). همچنین، به منظور نمونه‌گیری از بیمار، استفاده از فواصل

References

1. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer; results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol* 2007; 51(3): 659-64.
2. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005; 173(5): 1562-6.
3. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, de Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67(4): 1059-65.
4. Abdolahi M, Shahbazi-Gahrouei D, Laurent S, Sermeus C, Firozian F, Allen BJ, et al. Synthesis and in vitro evaluation of MR molecular imaging probes using J591 mAb-conjugated SPIONs for specific detection of prostate cancer. *Contrast Media Mol Imaging* 2013; 8(2): 175-84.
5. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 4.02. Rockville, MA: NCI; 2009.
6. Shahbazi-Gahrouei D, Gookizadeh A, Abdollahi M. Comparison of conventional radiotherapy techniques with different energies in treating prostate cancer, employing a designed pelvis phantom. *J Med Sci* 2008; 8(4): 429-32.
7. Dorr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001; 61(3): 223-31.
8. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: pelvis. *Radiother Oncol* 2009; 93(2): 153-67.
9. Georg P, Boni A, Ghabuous A, Goldner G, Schmid MP, Georg D, et al. Time course of late rectal- and urinary bladder side effects after MRI-guided adaptive brachytherapy for cervical cancer. *Strahlenther Onkol* 2013; 189(7): 535-40.
10. Sutani S, Ohashi T, Sakayori M, Kaneda T, Yamashita S, Momma T, et al. Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: Conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy. *Radiother Oncol* 2015; 117(2): 270-6.
11. Lee JD, Lee MH. Decreased expression of zonula occludens-1 and Occludin in the bladder urothelium of patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Formos Med Assoc* 2014; 113(1): 17-22.
12. Dorr W. Radiation effect in normal tissue - principles of damage and protection. *Nuklearmedizin* 2010; 49(Suppl 1): S53-S58. [In German].
13. Shahbazi-Gahrouei D. Radiobiological modeling in radiation oncology. *J Radiobiol* 2014; 1(1): 17-8.
14. Joiner MC, van der Kogel A. Basic clinical radiobiology. 4th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2009.
15. Thornqvist S, Hysing LB, Tuomikoski L, Vestergaard A, Tanderup K, Muren LP, et al. Adaptive radiotherapy strategies for pelvic tumors - a systematic review of clinical implementations. *Acta Oncol* 2016; 55(8): 943-58.

Variations of Urothelial Tight Junction Protein (Occludin) and its Correlation with Bladder Dose in Patients under Prostate Radiotherapy

Milad Baradaran-Ghahfarokhi¹, Alireza Amouheidari², Parvaneh Shokrani³

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to assess the effects of fractionated radiotherapy (RT) on expression of urothelial tight junction protein (occluding) in patients under prostate radiotherapy. Finding a correlation between occludin expression and bladder dose for patients undergoing prostate conformal external radiotherapy was the second aim.

Methods: Urine samples of 64 patients under prostate radiotherapy were collected before and at regular intervals during and 3 months after radiotherapy. Occludin expression analysis of the collected urine samples was performed using chemical methods. The effective uniform dose to bladder was derived from the individually produced dose treatment plan of the patients.

Findings: There was a significant change in urine occludin level after initiation of the radiotherapy course compared to the baseline urine samples ($P = 0.040$). The threshold bladder dose that caused significant change in occludin level was 25.5 Gy ($P = 0.046$). This bladder dose was occurred after the 15th radiotherapy session. In addition, change in urine occludin level was compatible with frequency, urgency, and dysuria ($P < 0.050$).

Conclusion: Significant change in occludin expression occurred during prostate radiotherapy. Our findings suggest that increase in occludin expression level of the bladder wall can be used as early markers of bladder complications for patients under prostate radiotherapy.

Keywords: Radiation-induced abnormalities, Bladder, Occludin, Dosage, Radiotherapy, Prostate cancer

Citation: Baradaran-Ghahfarokhi M, Amouheidari A, Shokrani P. **Variations of Urothelial Tight Junction Protein (Occludin) and its Correlation with Bladder Dose in Patients under Prostate Radiotherapy.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(428): 482-7.

1- PhD Student, Department of Medical Physics, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Radiation Oncologist, Department of Radiation Oncology, Milad Hospital, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Medical Physics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Parvaneh Shokrani, Email: shokrani@med.mui.ac.ir