

## سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش خیم و بدخیم پستان

ونوس چگینی: پزشک عمومی، گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران

علی امینیان: استادیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران

پروین پاسالار: استاد بیوشیمی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

آسیه الفت بخش: استادیار جراحی، مرکز تحقیقات سرطان پستان جهاد دانشگاهی

احمد کاویانی<sup>۱</sup>: دانشیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان پستان یکی از شایعترین کانسره‌های تهدید کننده حیات در میان زنان در سطح جهان به شمار می‌رود (۱). در شرایط نرمال بین تولید رادیکال‌های آزاد و تخریب آن با کمک سیستم آنتی اکسیدان سلولی تعادل ثابتی وجود دارد. هر گونه عدم تعادل بین سطح اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها باعث آسیب DNA و پیشرفت سرطان می‌شود (۲). سوپراکسید دیسموتاز (SOD) مهمترین و اولین آنزیم آنتی اکسیدان در تمام ارگانیسم‌های هوازی می‌باشد که در کاهش مستقیم متابولیت‌های اکسیژن فعال نقش دارد. این آنزیم به عنوان آنتی کارسینوژن عمل کرده و مانع شروع و تبدیل مراحل کارسینوژنز می‌شود (۳). بنابراین به نظر می‌رسد بین سطح خونی آنزیم‌های آنتی اکسیدان به ویژه سوپراکسید دیسموتاز و استعداد پیشرفت کانسر پستان ارتباط قوی وجود دارد. هدف این مطالعه اندازه‌گیری سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در نمونه خون بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه آن با بیماران مبتلا به بیماری‌های خوش خیم پستان و همچنین در گروه بدخیم مقایسه میزان این آنزیم با TNM stage و Grade های مختلف بیماری و وضعیت ریسپتورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و Her 2 Neu در سلول تومورال بوده است.

**روش بررسی:** اطلاعات مربوط به ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ و ۵۰ بیمار مبتلا به بیماری خوش خیم پستان مراجعه کننده به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی تهران در طی همین ۲ سال از نظر سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در Pack cell این بیماران توسط کیت Randox ساخت کشور انگلستان و نیز اطلاعات مربوط به وضعیت بیمار و تومور پستان وی جمع‌آوری و طی فرم‌های خاص در نرم افزار SPSS 16 وارد گردید. جهت آنالیز داده های کمی از آزمون های آماری نظیر T-test و ANOVA و جهت مقایسه داده های کیفی از آزمون آماری Chi-square استفاده شد و در پایان آنالیز چند متغیره انجام شد. سطح معنی دار بودن آزمون ها ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در گروه مبتلا به سرطان پستان پایین تر از گروه مبتلا به بیماری‌های خوش خیم پستان بوده و تفاوت بین دو گروه معنی دار بود ( $P < 0.0001$ ).

همچنین سطح آنزیم با پیشرفت بیماری افزایش (TNM) stage و Grade سرطان کاهش بیشتری نشان داد. در گروه بدخیم بیمارانی که از نظر ریسپتور استروژن و پروژسترون در سلول تومورال مثبت بودند نسبت به گروه ریسپتور منفی سطح بالاتری از آنزیم داشتند ولی ارتباطی بین سطح آنزیم و ریسپتور HER 2 Neu در سلول تومورال وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه مطرح می‌کند که در سرطان پستان سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) کاهش یافته و این کاهش متناسب با شدت و مرحله بیماری است. بر این اساس شاید بتوان از آنتی اکسیدان‌ها در درمان سرطان پستان و از این آنزیم در تعیین پروگنوز و بقای بیماران استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، آنتی اکسیدان.

<sup>۱</sup>. ایمیل نویسنده مسئول: akaviani@tums.ac.ir

## مقدمه:

آن دخیل اند (۷).

مطالعات اخیر به خوبی نشان داده اند که متابولیت های اکسیژن فعال (رادیکال های آزاد) مثل آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکسید، رادیکال هیدروکسیل و... باعث تغییرات اسیدنوکلئیک و پروتئین ها شده و به عنوان اتیولوژی شروع کانسر مطرح می باشند (۸) همچنین پیشرفت کانسر پستان وابسته به درجه استرس اکسیداتیو و خصوصاً عدم تعادل بین گونه های اکسیژن فعال و دفاع اکسیداتیو است (۹).

گونه های اکسیژن فعال در طول متابولیسم استرادیول ها، چربی های غیر اشباع، اتانول و کالری ها تولید می شوند (۱۰). در شرایط نرمال بین تولید رادیکال های آزاد و تخریب آن با کمک سیستم آنتی اکسیدان سلولی تعادل ثابتی وجود دارد. هر گونه عدم تعادل بین سطح اکسیدان ها و آنتی اکسیدان ها باعث آسیب DNA و پیشرفت سرطان می شود (۲).

سوپراکسیددیسموتاز (SOD) مهمترین و اولین آنزیم آنتی اکسیدان در تمام ارگانسیم های هوایی می باشد که در کاهش مستقیم متابولیت های اکسیژن فعال نقش دارند. این آنزیم به عنوان آنتی کارسینوژن عمل کرده و مانع شروع و تبدیل مراحل کارسینوژنز می شود (۳). سوپراکسید یکی از اصلی ترین گونه های اکسیژن فعال در سلول است، SOD می تواند باعث تبدیل رادیکال سوپراکسید ( $O_2^-$ ) به هیدروژن پراکسید ( $H_2O_2$ ) و اکسیژن ( $O_2$ ) شود (۱۱).

سرطان پستان یکی از شایعترین کانسرهای تهدید کننده حیات در میان زنان در سطح جهان به شمار می رود. این بیماری همچنین دومین علت مرگ ناشی از کانسر در زنان بعد از کانسر ریه و علت اصلی مرگ به علت کانسر در زنان سن ۴۵ تا ۵۵ سال است (۱). در دهه اخیر شیوع کانسر پستان افزایش یافته ولی با توجه به برنامه های غربالگری انجام شده مناسب و تشخیص بیماری در stage های پایین تر میزان مرگ و میر کاهش یافته است (۴). از طرفی دیگر طبق آخرین بررسی ها شایعترین سن بروز سرطان پستان در زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر از کشورهای پیشرفته یعنی حدود سن ۴۰ تا ۴۹ سال می باشد (۵). این درحالی است که هنوز ۵۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه فاقد نشانه های بالینی می باشند و بنابراین اکثر بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می کنند. با توجه به آمار منتشر شده، در کشور ما این مشکل بیش از کشورهای غربی می باشد به طوری که متوسط مرحله بیماری در هنگام تشخیص بین مراحل IIB و IIIA می باشد (۶).

با توجه به عوامل ذکر شده، لزوم روشی که بتواند در تشخیص زودرس سرطان پستان و تعیین شدت و پروگنوز آن کمک کننده باشد از اهمیت ویژه ای برخوردار است. این موضوع وقتی اهمیت بیشتری می یابد که به این موارد توجه شود که نوع درمان سرطان پستان در مراحل پیشرفته در بسیاری از موارد شامل ماستکتومی خواهد بود که این نوع درمان علاوه بر عوارض جراحی بار روانی سنگینی بر بیمار دارد و از طرفی بیشتر زنان مبتلا ریسک فاکتور شناخته شده ای از قبل نداشته اند و بنابراین علت دقیق پیدایش سرطان پستان هنوز کاملاً شناخته شده نیست و مجموعه ای از فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در

بروز



گروه شاهد (کنترل) از میان مراجعه کنندگان به مرکز بیماری های پستان جهاد دانشگاهی تهران در سال های ۸۹-۱۳۸۸ و شامل افرادی بودند که با شکایت مربوط به بیماری های پستان شامل: (احساس توده، درد و ترشح و ...) به این مرکز مراجعه کرده و در بررسی های اولیه توسط متخصص جراح عمومی شامل شرح حال، معاینه، اقدامات تصویربرداری، تشخیص اولیه بیماری خوش خیم پستان مطرح شده است. در صورتی که نتیجه پاتولوژی انجام شده روی نمونه بافتی (بیوپسی باز) خوش خیم بودن ضایعه را تایید می کرد بیمار وارد مطالعه می شد و در غیر این صورت مورد مذکور حذف و بیمار دیگری جایگزین می گردید.

گروه بیمار از میان بیماران بستری در بخش های جراحی بیمارستان امام خمینی در سال های ۸۹-۱۳۸۸ و از میان افرادی انتخاب شدند که در گزارش پاتولوژی اولیه، بدخیم بودن ضایعه پستان در ایشان تایید شده بود و جهت انجام درمان جراحی بستری شده بودند و تا زمان انجام جراحی و مشخص شدن نتیجه پاتولوژی جهت تعیین Stage, Grade بیماری پیگیری شده بودند.

در ۲ گروه مورد مطالعه پس از توضیح کامل در مورد اهداف مطالعه و کسب رضایت نامه کتبی، پرسش نامه های شامل سن، سابقه خانوادگی و شخصی کانسر پستان، سابقه Menstruation و مدت زمان تماس با استروژن اگزوزن (قرص OCP) توسط پژوهشگر تکمیل گردید. سپس قد و وزن بیماران جهت تعیین BMI اندازه گیری شد و اطلاعات مذکور ثبت گردید.

۲.۵ سی سی از خون تهیه شده (در لوله های هپارینه) جهت تعیین گروه خونی، پلاکت و هموگلوبین استفاده شد. ۲.۵ سی سی باقی مانده در لوله های آزمایش و نوجکت حاوی EDTA جمع آوری شد و بلافاصله به آزمایشگاه مراکز درمانی مربوطه منتقل گردید. نمونه ها ظرف کمتر از یک ساعت از زمان نمونه گیری تحت سانتریفوژ با سرعت

کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز اثرات توکسیک O<sub>2</sub>- را افزایش داده و منجر به افزایش آسیب سلولی می شود. وقتی سطح استرس های اکسیداتیو افزایش یابد سطح SOD به طور تپیک افزایش می یابد. سلول های سرطانی در مقایسه با سلول های نرمال سطح کمتری از آنزیم های آنتی اکسیدان خصوصا سوپراکسید دیسموتاز را تولید می کنند (۱۳) و (۱۲).

افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز می تواند فنوتیپ بدخیمی کانسر پستان را ساپرس کند در نتیجه سوپراکسید دیسموتاز (SOD) یک تومور ساپرسور در کانسر پستان انسان محسوب می شود (۱۴).

بنابراین به نظر می رسد بین سطح خونی آنزیم های آنتی اکسیدان بالاخص سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و استعداد پیشرفت کانسر پستان ارتباط قوی وجود دارد.

در این طرح سطح خونی سوپراکسید دیسموتاز (SOD) به عنوان مهمترین و اولین آنزیم آنتی اکسیدان بدن در دو گروه بیمار (کانسر تایید شده در گزارش پاتولوژی) و گروه کنترل (بیماران علامت دار مبتلا به بیماری خوش خیم پستان بر اساس گزارش پاتولوژی) اندازه گیری شده و ارتباط سطح سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در گروه بدخیم با TNM stage و Grade های مختلف و بر اساس مثبت یا منفی بودن رستورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و Her 2 Neu مقایسه گردیده است.

#### روش بررسی:

تحقیق انجام شده یک مطالعه مورد-شاهدی (case-control) می باشد که جمعیت گروه بیمار ۵۰ نفر و جمعیت گروه کنترل نیز ۵۰ نفر بوده و متغیر مستقل اصلی که مورد بررسی قرار گرفت سطح خونی آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) بود.

SOD کاتالیز می‌شود. میزان فعالیت SOD به وسیله درجه مهار این واکنش اندازه‌گیری می‌شود. یک واحد SOD میزان فعالیتی از آنزیم است که باعث ۵۰ درصد مهار (Inhibition) در واکنش مرحله ۲ و در نتیجه افزایش میزان I.N.T می‌شود و سطح آنزیم بر اساس u/gr Hb بیان می‌شود. پس از تعیین داده‌ها در هر ۲ گروه، ارتباط میزان کمی سطح SOD با متغیرهای سن، BMI، گروه خونی، سطح هموگلوبین، پلاکت، سالهای مصرف استروژن و سال‌های Menstruation بررسی شد. همچنین در گروه بیمار پس از آماده شدن نتایج پاتولوژی بعد از جراحی، ارتباط سطح SOD با stage, grade, گیرنده‌های استروژن و پروژسترون سلول‌های تومورال (ER,PR) و گیرنده HER2Neu، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

داده‌ها در سیستم آماری SPSS 16 مورد آنالیز قرار گرفت. جهت آنالیز داده‌های کمی از آزمون آماری T-test و ANOVA و جهت مقایسه داده‌های کیفی از آزمون آماری Chi-Square استفاده شد و در پایان آنالیز چند متغیره انجام شد. سطح معنی‌دار بودن آزمون‌ها ۰.۰۵ در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها:

میانگین سنی در گروه کنترل ۳۱.۲۲ سال با محدوده سنی ۱۹ تا ۵۲ سال بود. در گروه بدخیم ۴۷.۸۸ سال با محدوده سنی ۳۵ تا ۵۹ سال بوده است (جدول شماره ۱)

۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه جهت جداسازی pack cell قرار گرفت. سپس pack cell جدا شده ۳ بار با محلول نرمال سالین ۰.۹ درصد شستشو داده شد و تا زمان جمع‌آوری کل نمونه‌ها در دمای  $20^{\circ}\text{C}$  - جهت اندازه‌گیری سطح SOD نگهداری شد. پس از جمع‌آوری کل نمونه‌ها در هر ۲ گروه pack cell افراد مورد مطالعه در فلاسک یخ به آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده پزشکی جهت بررسی کمی سطح SOD در نمونه‌ها منتقل شد. برای بررسی سطح کمی میزان فعالیت SOD در pack cell از کیت RANDOX ساخت کشور انگلستان استفاده شد. متد مورد استفاده در کیت RANDOX به این صورت است که از گزانتین و گزانتین اکسیداز جهت تولید رادیکال‌های سوپراکسید استفاده می‌شود. رادیکال‌های تولید شده باعث تبدیل ماده

2,4 Indophenyl-3-4-nitrophenol-5-phenyl Tetrazolium chloride (I.N.T) به Formazan dyered

طبق مراحل ذیل می‌شود:

1. Xanthin  $\rightarrow$  uric acid + O<sub>2</sub>-
2. I.N.T  $\rightarrow$  Formazan dye
3. O<sub>2</sub>- + o<sub>2</sub>- + 2H<sup>+</sup>  $\rightarrow$  o<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

در واکنش‌های فوق مرحله اول توسط آنزیم گزانتین اکسیداز، مرحله ۲ توسط O<sub>2</sub>- و مرحله آخر توسط

جدول شماره ۱ - توزیع سنی

| age    | N   | Mean  | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|--------|-----|-------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|        |     |       |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| بدخیم  | 50  | 47.88 | 5.756          | .814       | 46.24                            | 49.52       | 35      | 59      |
| خوشخیم | 50  | 31.22 | 6.822          | .965       | 29.28                            | 33.16       | 19      | 52      |
| Total  | 100 | 39.55 | 10.465         | 1.047      | 37.47                            | 41.63       | 19      | 59      |

میانگین سنی در گروه بدخیم بالاتر بوده و بر اساس  
 آزمون آماری T-test اختلاف سنی بین دو گروه خوش  
 خیم و بدخیم معنی‌دار بود ( $P < 0.0001$ ). میانگین  
 Hb1217.8 با رنج (۲۸۶۳-۱۸۳) U/gr Hb و در گروه  
 بیمار 553.56 U/gr Hb با رنج (۳۳۱۸-۱۵۴)  
 Hb بود (جدول شماره ۲)

جدول شماره ۲— مقایسه سطح SOD در دو گروه

|           | N       | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |      |
|-----------|---------|------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|------|
|           |         |      |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |      |
|           |         |      |                |            | SOD u/ml                         | خوش خیم     |         |         | 50   |
|           | بدخیم   | 50   | 104.60         | 68.719     | 9.718                            | 85.07       | 124.13  | 30      | 408  |
|           | Total   | 100  | 159.99         | 119.731    | 11.973                           | 136.23      | 183.75  | 22      | 544  |
| SOD u/gHb | خوش خیم | 50   | 1217.80        | 695.682    | 98.384                           | 1020.09     | 1415.51 | 183     | 2863 |
|           | بدخیم   | 50   | 553.56         | 379.514    | 53.671                           | 445.70      | 661.42  | 154     | 2318 |
|           | Total   | 100  | 885.68         | 649.806    | 64.981                           | 756.74      | 1014.62 | 154     | 2863 |

سطح SOD در Pack cell گروه کنترل U/gr  
 سطح SOD در گروه بدخیم به وضوح پایین‌تر بوده و براساس آزمون آماری T-test اختلاف سطح آنزیم بین دو گروه معنی‌دار  
 بود (Square) ( $P < 0.0001$ ) اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود ( $P: 0.016$ ) (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی سابقه خانوادگی

| GROUP | بدخیم          | Count | سابقه خانوادگی |        | Total |
|-------|----------------|-------|----------------|--------|-------|
|       |                |       | +              | -      |       |
|       |                | 28    | 22             | 50     |       |
|       | % within GROUP | 56.0% | 44.0%          | 100.0% |       |
|       | خوش خیم        | 16    | 34             | 50     |       |
|       | % within GROUP | 32.0% | 68.0%          | 100.0% |       |
| Total | Count          | 44    | 56             | 100    |       |
|       | % within GROUP | 44.0% | 56.0%          | 100.0% |       |

سابقه مثبت خانوادگی ابتلا به سرطان پستان در گروه بیمار از گروه کنترل بیشتر بوده و بر اساس آزمون Pearson Chi-Square تفاوت از نظر گروه‌های خونی بین دو گروه معنی‌دار نبود ( $P: 0.478$ ). (جدول شماره ۴)

جدول شماره ۴- توزیع گروه خونی

| GROUP | بدخیم          | Count | گروه خونی |      |       |        | Total |
|-------|----------------|-------|-----------|------|-------|--------|-------|
|       |                |       | A         | B    | AB    | O      |       |
|       |                | 4     | 7         | 0    | 37    | 50     |       |
|       | % within GROUP | 12.0% | 14.0%     | 0%   | 74.0% | 100.0% |       |
|       | خوش خیم        | 4     | 4         | 2    | 39    | 50     |       |
|       | % within GROUP | 18.0% | 12.0%     | 4.0% | 66.0% | 100.0% |       |
| Total | Count          | 8     | 11        | 2    | 76    | 100    |       |
|       | % within GROUP | 15.0% | 13.0%     | 2.0% | 70.0% | 100.0% |       |

از نظر سابقه مصرف استروژن بر اساس آزمون Pearson Chi-Square تفاوت بین دو گروه معنی‌دار نبود. (P: 0.436) جدول شماره (۵)

جدول شماره ۵- مصرف استروژن

| GROUP | بدخ<br>م  | Coun<br>% within GROUP | مصرف استروژن |       | Total |
|-------|-----------|------------------------|--------------|-------|-------|
|       |           |                        | +            | -     |       |
|       |           |                        | 4۴           | 2     | 5۰    |
|       |           |                        | 96.0'        | 4.0'  | 100.0 |
|       | خونین خیم | Coun<br>% within GROUP | 4۴           | ۴     | 5۰    |
|       |           |                        | 90.0'        | 10.0' | 100.0 |
| Total |           | Coun<br>% within GROUP | 9۰           | 7     | 10۰   |
|       |           |                        | 93.0'        | 7.0'  | 100.0 |

گروه معنی‌دار بود (P: 0.020). سپس ارتباط متغیرهای فوق (سن، سال‌های قاعدگی، BMI، سال‌های مصرف استروژن، هموگلوبین، پلاکت، سابقه خانوادگی و گروه خونی) را با سطح آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز بررسی کردیم. بر اساس آزمون T-test انجام شده از بین متغیرهای فوق فقط ارتباط سطح SOD با BMI (P: 0.034) و هموگلوبین (P: 0.005) معنی‌دار بود به طوری که با افزایش BMI و هموگلوبین در فرد سطح آنزیم افزایش می‌یافت. سطح آنزیم در گروه بدخیم در چهار Stage مورد آنالیز ANOVA قرار گرفت که اختلاف بین آن معنی‌دار بود به طوری که با بالا رفتن مرحله بیماری از یک به چهار سطح آنزیم کاهش می‌یافت (جدول شماره ۶). (P<0.0001)

تعداد سال‌های مصرف استروژن خارجی در گروه بدخیم بیشتر بوده و بر اساس آزمون T-test انجام شده اختلاف بین دو گروه از نظر تعداد سال‌های مصرف استروژن معنی‌دار بود (P<0.0001). میانگین سال‌های قاعدگی در گروه بدخیم بیشتر از گروه خوش خیم بوده که در T-test انجام شده اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود (P: 0.001). بر اساس آزمون T-test انجام شده اختلاف بین دو گروه از نظر BMI معنی‌دار نبود (P: 0.847). میانگین سطح هموگلوبین در گروه بدخیم پایین‌تر از گروه خوش خیم بوده و در T-test انجام شده اختلاف سطح هموگلوبین بین دو گروه معنی‌دار بود (P<0.0001).

میانگین سطح پلاکت در گروه بدخیم پایین‌تر از گروه خوش خیم بوده و در T-test انجام شده اختلاف بین دو

جدول شماره ۶- سطح SOD در Stage های مختلف

|       | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 2     | 6  | 1003.33 | 211.193        | 86.219     | 781.70                           | 1224.97     | 800     | 1379    |
| 3     | 32 | 527.69  | 202.000        | 35.709     | 454.86                           | 600.52      | 235     | 990     |
| 4     | 11 | 223.09  | 44.516         | 13.422     | 193.18                           | 253.00      | 154     | 277     |
| Total | 49 | 517.55  | 284.338        | 40.620     | 435.88                           | 599.22      | 154     | 1379    |

در بررسی ارتباط سطح آنزیم با متاستاز در گروه بدخیم سطح آنزیم در گروه فاقد متاستاز بالاتر بوده و اختلاف بین این دو گروه در آنالیز t-test انجام شده معنی‌دار بود (جدول شماره ۷). ( $P < 0.0001$ )

جدول شماره ۷- سطح SOD در M0, M1

|       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 0     | 39 | 646.77 | 380.358        | 60.906     | 523.47                           | 770.07      | 235     | 2318    |
| 1     | 11 | 223.09 | 44.516         | 13.422     | 193.18                           | 253.00      | 154     | 277     |
| Total | 50 | 553.56 | 379.514        | 53.671     | 445.70                           | 661.42      | 154     | 2318    |

در بررسی ارتباط سطح آنزیم با N پاتولوژیک کانسر در ANOVA معنی‌دار بوده و سطح آنزیم از N0 به N3 گروه بدخیم اختلاف سطح آنزیم بین ۴ گروه در آزمون کاهش بیشتری داشت ( $P: 0.012$ ) (جدول شماره ۸).

جدول شماره ۸ - سطح SOD در N های مختلف

|       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 0     | 7  | 928.14 | 650.819        | 245.986    | 326.24                           | 1530.05     | 413     | 2318    |
| 1     | 17 | 600.24 | 314.452        | 76.266     | 438.56                           | 761.91      | 191     | 1379    |
| 2     | 11 | 437.73 | 286.586        | 86.409     | 245.20                           | 630.26      | 165     | 933     |
| 3     | 15 | 410.80 | 213.841        | 55.214     | 292.38                           | 529.22      | 154     | 827     |
| Total | 50 | 553.56 | 379.514        | 53.671     | 445.70                           | 661.42      | 154     | 2318    |

ارتباط سطح آنزیم با T پاتولوژیک کانسر مورد آنالیز قرار گرفت بر اساس آزمون ANOVA اختلاف سطح آنزیم بین ۴ گروه فوق معنی‌دار نبود ( $P: 0.190$ ) (جدول شماره ۹)

جدول شماره ۹- سطح SOD در T های مختلف

|       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1     | 6  | 844.50 | 772.810        | 315.498    | 33.49                            | 1655.51     | 240     | 2318    |
| 2     | 16 | 574.13 | 371.209        | 92.802     | 376.32                           | 771.93      | 154     | 1379    |
| 3     | 16 | 501.63 | 271.620        | 67.905     | 356.89                           | 646.36      | 176     | 1011    |
| 4     | 12 | 449.92 | 138.506        | 39.983     | 361.91                           | 537.92      | 276     | 715     |
| Total | 50 | 553.56 | 379.514        | 53.671     | 445.70                           | 661.42      | 154     | 2318    |

در بررسی ارتباط سطح آنزیم SOD با Grade بیماری مشخص شد سطح آنزیم با افزایش Grade از ۱ به ۳ کاهش یافته و در آنالیز انجام شده بر اساس آزمون T-test این اختلاف معنی‌دار بود ( $P < 0.0001$ ) (جدول شماره ۱۰).

جدول شماره ۱۰- سطح SOD در Grade های مختلف

|       | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|---------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |         |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| 1     | 1  | 1070.00 | .              | .          | .                                | .           | 1070    | 1070    |
| 2     | 22 | 756.14  | 425.992        | 90.822     | 567.26                           | 945.01      | 370     | 2318    |
| 3     | 27 | 369.37  | 211.326        | 40.670     | 285.77                           | 452.97      | 154     | 933     |
| Total | 50 | 553.56  | 379.514        | 53.671     | 445.70                           | 661.42      | 154     | 2318    |

سطح آنزیم در گروه بدخیم که از نظر رسیستوراستروژن و پروژسترون در سلول های تومورال مثبت بودند بالاتر از گروه رسیستور منفی بوده و اختلاف بین دو گروه بر اساس آزمون T-test معنی دار بود ( $P < 0.0001$ ) (جدول شماره ۱۱).

جدول شماره ۱۱- توزیع رسیستور ER, PR

|       | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean |             | Minimum | Maximum |
|-------|----|--------|----------------|------------|----------------------------------|-------------|---------|---------|
|       |    |        |                |            | Lower Bound                      | Upper Bound |         |         |
| +     | 31 | 704.32 | 398.578        | 71.587     | 558.12                           | 850.52      | 273     | 2318    |
| -     | 19 | 307.58 | 155.874        | 35.760     | 232.45                           | 382.71      | 154     | 827     |
| Total | 50 | 553.56 | 379.514        | 53.671     | 445.70                           | 661.42      | 154     | 2318    |

در گروه بدخیم بر اساس آزمون T-test ارتباطی بین سطح آنزیم و رسیستور HER2Neu در سلول تومورال وجود نداشت ( $P: 0.087$ ) (جدول شماره ۱۲).

جدول شماره ۱۲- توزیع رسیستور HER2Neu

|     | HER2/neu | N  | Mean   | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|-----|----------|----|--------|----------------|-----------------|
| SOD | +        | 11 | 380.55 | 218.288        | 65.816          |
|     | -        | 39 | 602.36 | 402.586        | 64.465          |

عامل جهت پیش گویی سطح آنزیم Grade بیماری است (بتا: ۳۳۳.۹-).

#### بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه سطح خونی آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در بیماران مبتلا به سرطان پستان و بیماران مبتلا به بیماری های خوش خیم پستان اندازه گیری گردید و بر اساس Stage (T,N,M) و Grade های مختلف این

در مورد متغیرهایی که بین گروه بدخیم و خوش خیم تفاوت معنی دار داشتند یعنی (سن، سال های قاعدگی، سطح SOD، هموگلوبین و پلاکت) آنالیز چند متغیره انجام شد و نتیجه نشان داد که موثرترین و مستقل ترین متغیر بین دو گروه هموگلوبین بوده است (بتا: ۱.۹۱۷). در بین عواملی که در گروه بدخیم با سطح آنزیم ارتباط معنی دار داشتند یعنی (Stage, Grade, N, M, ER, PR) نتایج آنالیز چند متغیره نشان داد موثرترین و مستقل ترین

این مطالعه نتایج سایر مطالعات مشابه را تایید می کند به طوری که در سال ۲۰۰۵، فعالیت سوپراکسید دیسموتاز خون در ۵۰ زن مبتلا به سرطان پستان و ۵۰ زن سالم مقایسه شد و نشان داده شد که فعالیت SOD به طور واضح در افراد بیمار ( $P < 0.001$ ) پایین تر از افراد سالم (گروه کنترل) می باشد (۱۵). همچنین در سال ۲۰۰۹، در مطالعه ای مشابه سطح آنزیم کاتالاز و آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) را در خون ۳۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان قبل از عمل جراحی و ۲۰ بیمار مبتلا به بیماری خوش خیم پستان اندازه گیری کرده و با TNM staging بیماران مقایسه کرده و نشان دادند که سطح این ۲ آنزیم در بیماران مبتلا به سرطان به وضوح پایین تر بوده و با بالا رفتن TNM stage از ۱ به ۴ کاهش بیشتری در سطح آنزیم مشاهده شد (۱۶). قابل ذکر است در مطالعه ای در سال ۲۰۰۷ نشان داده شد که سطح آنزیم SOD ارتباطی با سن افراد ندارد (۱۷).

نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه انجام شده نشان می دهد که دفاع آنتی اکسیدان در کانسر پستان نقش مهمی داشته و در سیر این بیماری سطح آنتی اکسیدان ها به وضوح کاهش می یابد که این کاهش متناسب با پیشرفت بیماری است. با توجه به اینکه مطالعه انجام شده از نظر زمانی، منطقه جغرافیایی و تعداد نمونه ها محدود بوده است اثبات این نتایج نیاز به انجام مطالعات اپیدمیولوژیک، مولکولی و کلینیکی بیشتری دارد تا بتوان از نتیجه آن در تعیین بهتر نوع درمان سرطان پستان، تعیین پروگنوز و پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان پستان بهره برد.

بیماری و همچنین بر اساس مثبت یا منفی بودن رسپتورهای استروژن، پروژسترون و Her2Neu در سلول های سرطانی مقایسه صورت گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی این فرضیه بود که کاهش سطح آنتی اکسیدان ها خصوصاً آنزیم سوپراکسید دیسموتاز به علت افزایش سطح رادیکال های آزاد در بدن می تواند به عنوان اتیولوژی شروع و پیشرفت کانسر پستان در انسان مطرح باشد. مطالعات نشان میدهد که افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز می تواند فنوتیپ بدخیمی کانسر پستان را ساپرس کند در نتیجه سوپراکسید دیسموتاز (SOD) یک تومور ساپرسور در کانسر پستان انسان محسوب می شود (۱۴).

بنابراین به نظر می رسد بین سطح خونی آنزیم های آنتی اکسیدان بالاخص سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و استعداد پیشرفت کانسر پستان ارتباط قوی وجود دارد.

در این مطالعه که شامل ۵۰ مورد زن مبتلا به سرطان پستان و نیز ۵۰ مورد زن مبتلا به بیماری های خوش خیم پستان بود نشان داده شد که سطح آنزیم (SOD) در گروه بدخیم به مراتب پایین تر از گروه کنترل بود. در این مطالعه با پیشرفت بیماری از stage یک به stage چهار و از Grade یک به Grade سه، کاهش بیشتری در سطح آنزیم مشاهده شد و نیز در گروه بدخیم سطح آنزیم در افرادی که از نظر رسپتور استروژن و پروژسترون مثبت بودند بالاتر از گروه رسپتور منفی بود ولی سطح آنزیم با وجود رسپتور Her2neu در سلول تومورال ارتباطی نداشت.

#### References:

- 1-Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics. CA cancer J clin 2005;55:10-3
- 2-Singh R, Singh RK, Mahdi AA et al. Circadian periodicity of plasma

- lipidperoxides and other anti-oxidants as putative markers in gynecological malignancies. In vivo 2003;17:593-600
- 3-Cunningham ML, Ringrose PS, Lokesh BR et al. Inhibition of the genotoxicity of Bleomycin by Superoxide

- dismutase .Mutat Res 1984;135:199-202
- 4-Berry D,Cronin K,Plevritis S etal .Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer . NEngl JMed 2005 ;353:1784
- 5-Mousavi S, Montazeri A, Mohagheghi M etal .Breast cancer in Iran: An Epidemiological Review. The Breast Journal 2007;13(4):383-391
- 6-Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahn AJ. Breast cancer in Iran: Results of a multi-center study. Asian pacific J cancer prevention 2004;5:24 -27
- 7-McPhee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. Current Medical diagnosis & treatment. 50THed. California: MC Graw-Hill companies; 2011
- 8- Singh R, Singh RK, Mahdi AA etal. Studies on circadian periodicity of urinary corticoid in carcinoma of the breast. In vivo 1998;12:69-73
- 9-Amberson CB. Oxidants and antioxidants in breast cancer. Antioxid Redox signal 2000;2:903-917
- 10- Ambrosion CB, Freudenheim JL, Thompson P etal. MnSOD genetic polymorphism, dietary anti-oxidants, and risk of breast cancer .Cancer Res 1999;59:602-606
- 11- Mccord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase An enzymic function for erythrocyte. J Biol chem 1969;244:6049-6055
- 12- Oberley LW, Buettner GR .Role of Superoxide dismutase in cancer: a review. Cancer Res 1979;39:1141-1149
- 13- Oberley LW, Oberley TD. Role of anti-oxidant enzymes in cell immortalization and transformation .Cell Biochem 1988;84:147-153
- 14- Li JJ, Oberley LW, Stclair DK etal. Phenotypic changes induced in human Breast cancer cells by over expression of manganese-containing Superoxide dismutase. Oncogene 1995;10:1989-2000
- 15- Negahdar M, Djalali M, Abtahi H etal. Blood superoxide dismutase & catalase activities in women affected with breast cancer. Iranian J publhealth 2005; 34 (3): 39 – 43
- 16- Sinha R, Singh R, Mehrotra S, Singh RK. Implications of free radicals and anti-oxidant levels in carcinoma of the Breast: A Never-ending battle for survival. Indian journal of cancer 2009;46(2):146-50
- 17- Mendoza-Nunez V, Ruiz-Ramos M, Sanchez-Rodriguez M etal. Aging-Related oxidative stress in healthy humans. The Tohoku Journal of experimental medicine 2007;213(3):261-68