سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بیماران مبتلا به بیماری های خوش خیم و بدخیم پستان

ونوس چگینی: پزشک عمومی، گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران
علی امینیان: استادیارگروه 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[1]: دانشیار گروه جراحی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان یکی از شایعترین کانسرهای 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 می رسد بین سطح خونی آنزیم‌های آنتی اکسیدان به ویژه سوپراکسیددیسموتاز واستعداد پیشرفت کانسر پستان ارتباط قوی وجوددارد. 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 رسپتورهای 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 درطی همین ۲ سال از نظر سطح خونی آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در Pack cell این بیماران توسط کیت Randox ساخت کشورانگلستان 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 نظیرT-test وANOVA 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 معنی‌دار 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 رسپتور استروژن و پروژسترون در سلول تومورال مثبت بودند نسبت به گروه رسپتور منفی سطح بالاتری از آنزیم داشتند ولی ارتباطی بین سطح آنزیم و رسپتور HER 2 Neu در سلول تومورال وجود نداشت.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه مطرح می‌کند که در سرطان پستان سطح خونی آنزیم سوپر اکسید 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، سوپراکسیددیسموتاز (SOD)، آنتی اکسیدان.

[1]. ایمیل نویسنده مسئول: akaviani@tums.ac.ir

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

مقدمه:

سرطان پستان یکی از شایعترین کانسرهای تهدید کننده حیات در میان زنان در سطح جهان به شمار می‌رود. 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 تا۵۵ سال است (۱). در دهه اخیر شیوع کانسر پستان افزایش یافته ولی با توجه به برنامه‌های 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 بررسی‌ها شایعترین سن بروز سرطان پستان در زنان ایرانی حداقل یک دهه زودتر از کشورهای پیشرفته یعنی حدود سن۴۰ تا ۴۹ سال می‌باشد (۵). این درحالی است که هنوز ۵۰ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه فاقد نشانه‌های بالینی می باشند و بنابراین اکثر بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه می‌کنند. با توجه به آمار منتشر شده، در کشور ما این مشکل بیش از کشورهای غربی می‌باشد به طوری که متوسط مرحله بیماری در هنگام تشخیص بین مراحل IIB و IIIA می‌باشد (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 ویژه‌ای 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 شده‌ای از قبل نداشته اند و بنابراین علت دقیق پیدایش سرطان پستان هنوز کاملا شناخته شده نیست و مجموعه‌ای از فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در بروز آن دخیل‌اند (۷).

مطالعات اخیر به خوبی نشان داده اند که متابولیت‌های اکسیژن فعال (رادیکال‌های آزاد) مثل آنیون سوپراکسید، هیدروژن پراکسید، رادیکال هیدروکسیل و... باعث تغییرات اسیدنوکلئیک و پروتئین‌ها شده و به عنوان اتیولوژی شروع کانسر مطرح می‌باشند (۸) همچنین پیشرفت کانسر پستان وابسته به درجه استرس اکسیداتیو و خصوصا عدم تعادل بین گونه‌های اکسیژن فعال و دفاع اکسیداتیو است (۹).

گونه‌های اکسیژن فعال در طول متابولیسم استرادیول‌ها، چربی‌های غیر اشباع، اتانول و کالری‌ها تولید می‌شوند (۱۰). 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 اکسیدان ها وآنتی اکسیدان‌ها باعث آسیب DNA و پیشرفت سرطان می‌شود (۲).

سوپراکسیددیسموتاز (SOD) مهمترین و اولین آنزیم آنتی اکسیدان در تمام ارگانیسم‌های هوازی می‌باشد که در کاهش مستقیم متابولیت‌های اکسیژن فعال نقش دارند.این آنزیم به عنوان آنتی کارسینوژن عمل کرده و مانع شروع و تبدیل مراحل کارسینوژنز می‌شود (۳). سوپراکسید یکی از اصلی‌ترین گونه‌های اکسیژن فعال در سلول است، SOD می‌تواند باعث تبدیل رادیکال سوپراکسید (O_2^-) به هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و اکسیژن (O_2) شود (۱۱).

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز اثرات توکسیک O2- راافزایش داده و منجر به افزایش آسیب سلولی می‌شود.وقتی سطح استرس‌های اکسیداتیو افزایش یابد سطح SOD به طور تیپیک افزایش می‌یابد. سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های نرمال سطح کمتری از آنزیم‌های آنتی اکسیدان خصوصا سوپراکسیددیسموتاز را تولید می‌کنند (۱۳) و (۱۲).

افزایش بیان سوپراکسیددیسموتاز می‌تواند فنوتیپ بدخیمی کانسر پستان را ساپرس کند در نتیجه سوپراکسیددیسموتاز (SOD) یک تومور ساپرسور در کانسر پستان انسان محسوب می‌شود (۱۴).

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

در این طرح سطح خونی سوپراکسیددیسموتاز (SOD) به عنوان مهمترین واولین 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) اندازه‌گیری شده و ارتباط سطح سوپراکسیددیسموتاز (SOD) در گروه بدخیم با TNM stage و Grade های مختلف و بر اساس مثبت یا منفی بودن رسپتورهای استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و Her 2 Neu مقایسه گردیده است.

روش بررسی:

تحقیق انجام شده یک مطالعه مورد-شاهدی (case-control) می‌باشد 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.

گروه شاهد (کنترل) از میان مراجعه کنندگان به مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی تهران در سال‌های ۸۹-۱۳۸۸ و شامل افرادی بودند که با شکایت مربوط به بیماری‌های پستان شامل: (احساس توده، درد و ترشح و ...) به این مرکز مراجعه کرده و در بررسی‌های 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 می‌کرد بیمار وارد مطالعه می‌شد و در غیر این صورت مورد مذکور حذف و بیمار دیگری جایگزین می‌گردید.

گروه بیمار از میان بیماران بستری در بخش‌های 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 نامه‌ای شامل سن، سابقه خانوادگی و شخصی کانسر پستان، سابقه Mensturation و مدت زمان تماس با استروژن اگزوژن (قرص OCP) توسط پژوهشگر تکمیل گردید. سپس قد و وزن بیماران جهت تعیین BMIاندازه‌گیری شد و اطلاعات مذکور ثبت گردید.

۲.۵ سی سی از خون تهیه شده (در لوله‌های هپارینه) جهت تعیین گروه خونی، پلاکت و هموگلوبین استفاده شد. ۲.۵ سی سی باقی مانده در لوله‌های آزمایش ونوجکت حاوی EDTA جمع‌آوری شد و بلافاصله به آزمایشگاه مراکز درمانی مربوطه منتقل گردید. نمونه‌ها ظرف کمتر از یک ساعت از زمان نمونه‌گیری تحت سانتریفوژ با سرعت

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

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 Ċ 20- 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→uric acid+O2-
2. I.N.T→Formazan dye
3. O2- +o2-+2H+→o2+H2O2

در واکنش‌های فوق مرحله اول توسط آنزیم گزانتین اکسیداز، مرحله ۲ توسط O2- و مرحله آخر توسط 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 Mensturation بررسی شد. همچنین در گروه بیمار پس از آماده شدن نتایج پاتولوژی بعداز 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)

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

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

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 (۱۸۳-۲۸۶۳) U/gr Hb و در گروه بیمار 553.56 U/gr Hb با رنج (۱۵۴-۲۳۱۸) U/gr Hb بود (جدول شماره۲)

جدول شماره۲— 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	215.38	134.089	18.963	177.27	253.49	22	544
	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 معنی دار بود (P: 0.016) (جدول شماره۳).

جدول شماره ۳-توزیع فراوانی سابقه خانوادگی

			سابقه خانوادگی		Total
			+	-	
GROUP	بدخیم	Count	28	22	50
		% within GROUP	56.0%	44.0%	100.0%
	خوش خیم	Count	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 گروه های خونی بین دو گروه معنی دار نبود (P: 0478). (جدول شماره ۴)

جدول شماره ۴- توزیع گروه خونی

			گروه خون				Total
			A	B	AB	O	
GROUP	بدخیم	Count	6	7	0	37	50
		% within GROUP	12.0%	14.0%	.0%	74.0%	100.0
	خوش خیم	Count	9	6	2	33	50
		% within GROUP	18.0%	12.0%	4.0%	66.0%	100.0
Total		Count	15	13	2	70	100
		% within GROUP	15.0%	13.0%	2.0%	70.0%	100.0

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

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

			مصرف استروژن		Total
			+	-	
GROUP	بدخیم	Count	48	2	50
		% within GROUP	96.0%	4.0%	100.0
	خوش خیم	Count	45	5	50
		% within GROUP	90.0%	10.0%	100.0
Total		Count	93	7	100
		% within GROUP	93.0%	7.0%	100.0

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 سال های مصرف استروژن معنی دار بود (P <0.0001). میانگین سال های قاعدگی در گروه بدخیم بیشتر از گروه خوش خیم بوده که در T-test انجام شده اختلاف بین دو گروه معنی دار بود (P: 0.001). براساس آزمون T-test انجام شده اختلاف بین دو گروه از نظر BMI معنی دار نبود (P: 0.847). میانگین سطح هموگلوبین در گروه بدخیم پایین تر از گروه خوش خیم بوده و در T-test انجام شده اختلاف سطح هموگلوبین بین دو گروه معنی دار بود (P <0.0001).

میانگین سطح پلاکت در گروه بدخیم پایین تر از گروه خوش خیم بوده و در T-test انجام شده اختلاف بین دو 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 می یافت. 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 (P<0.0001) (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۶- سطح SOD در Stage های مختلف

SOD

	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

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

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 (P<0.0001) (جدول شماره ۷).

جدول شماره ۷- سطح SOD در M0, M1

SOD

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

جدول شماره ۸ - سطح SOD در N های مختلف

SOD

	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).

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

جدول شماره ۱۰- سطح SOD در Grade های مختلف

SOD

	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 رسپتوراستروژن و پروژسترون در سلول های تومورال مثبت بودند بالاتر از گروه رسپتور 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 رسپتور ER, PR

SOD

	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 رسپتور HER2Neu در سلول تومورال وجود نداشت ($P: 0.087$) (جدول شماره ۱۲).

جدول شماره ۱۲- توزیع رسپتورHER2Neu

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

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

بحث و نتیجه‌گیری:

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

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

بیماری و همچنین بر اساس مثبت یا منفی بودن رسپتورهای استروژن، پروژسترون و Her2Neu در سلول‌های سرطانی مقایسه صورت گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی این فرضیه بود که کاهش سطح آنتی اکسیدان‌ها خصوصا آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز به علت افزایش سطح رادیکال‌های آزاد در بدن می‌تواند به عنوان اتیولوژی شروع و پیشرفت کانسر پستان در انسان مطرح باشد. مطالعات نشان میدهد که افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز می‌تواند فنوتیپ بدخیمی کانسر پستان را ساپرس کند در نتیجه سوپراکسیددیسموتاز (SOD) یک تومور ساپرسور در کانسر پستان انسان محسوب می‌شود (۱۴).

بنابراین به نظر می‌رسد بین سطح خونی آنزیم‌های آنتی اکسیدان بالاخص سوپراکسیددیسموتاز (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 بیماری‌های 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.

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 ($P<0.001$) پایین‌تر از افراد سالم (گروه کنترل) می‌باشد (۱۵). همچنین در سال ۲۰۰۹، در مطالعه‌ای 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 می‌یابد 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.

References:

1-Jemal A,Murray T,Ward E etal .Cancerstatistics. CA cancer J clin 2005;55:10-3
2-Singh R,Singh RK, Mahdi AA etal.Circadianperiodicityofplasma lipidperoxides and other anti-oxidants as putativemarkers in gynecological malignancies.Invivo 2003;17:593-600
3-Cunningham ML,Ringrose PS,Lokesh BR etal.Inhibition of the genotoxicity of Bleomycin by Superoxide

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]

dismutase .Mutat Res 1984;135:199-202
4-Berry D,Cronin K,Plevritis S etal .Effect ofscreening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer . NEng1 JMed 2005 ;353:1784
5-Mousavi S,Montazeri A,Mohagheghi M etal .Breast cancer in Iran:An Epidemiological Review. The Breast Journal2007;13(4):383-391
6-Harirchi I,Karbakhsh M,Kashefi A,Momtahen 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.Invivo 1998;12:69-73
9-Amberson CB.Oxidants and antioxidants in breast cancer.Antioxid Redox signal 2000;2:903-917
10- Ambroson 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 erythrocuprein.JBiol chem 1969;244:6049-6055
12- Oberley LW,Buettner GR .Role of Superoxide dismutasein cancer: a review.CancerRes 1979;39:1141-1149
13- Oberley LW,Oberley TD.Role ofanti-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 Breastcancer 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 exprimental medicine 2007;213(3):261-68

[Downloaded from ijbd.ir on 2024-10-12]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1390.4.4.2.5]