

مقایسه سطح سرمی مس، روی و نسبت آن‌ها در بیماران مبتلا به تومورهای خوش خیم و بدخیم تخمدان

مهری جعفری شبیری^۱ علی دسترنج تبریزی^۲ سیمین آتش خویی^۳ منیژه سیاح ملی^۱
الهه اولاد صاحب مدارک^۱ مرتضی قوجازاده^۴ نیر هدایی^۵

چکیده

سابقه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی ارزش سطح سرمی مس، روی و نسبت مس به روی در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان و مقایسه آن با بیماران مبتلا به ضایعات خوش خیم تخمدان بود.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مقطعی، ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان به عنوان گروه بدخیم و ۵۰ بیمار مبتلا به ضایعات خوش خیم تخمدان به عنوان گروه خوش خیم انتخاب شدند. در هر دو گروه میزان سرمی مس و روی به روش Atomic Absorption Spectrophotometry اندازه گیری شد. داده‌ها به وسیله آزمون‌های T-test و Chi-square و نرم‌افزار SPSS.15 مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها: سابقه شیردهی و RH مثبت خون در بیماران گروه بدخیم بیشتر از گروه خوش خیم بود. میانگین غلظت مس سرم ($p=0/001$) و نسبت مس به روی ($p=0/003$) در سرم بیماران گروه بدخیم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه خوش خیم بود. ولی بین میانگین غلظت سرمی روی بیماران مبتلا به سرطان تخمدان و بیماران مبتلا به ضایعات خوش خیم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/71$).

استنتاج: نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که مقایسه مس و نسبت مس به روی در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان به طور معنی‌داری بیشتر از مقادیر عناصر فوق در سرم بیماران مبتلا به ضایعات خوش خیم تخمدان است. به نظر می‌رسد بتوان از مقادیر عناصر کمیاب فوق به عنوان روشی در تشخیص و یا بررسی تاثیر درمان سرطان‌های تخمدان استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سرطان تخمدان، روی، مس

مقدمه

تخمدان تشکیل می‌دهد. دانش کم در رابطه با اتیولوژی سرطان تخمدان در حال تداوم می‌باشد (۲). ادعا شده است که پاریتی پایین و نازایی با سرطان تخمدان همراه است.

سرطان تخمدان هفتمین سرطان شایع زنان و کشنده‌ترین سرطان دستگاه تناسلی زنان می‌باشد (۱). تقریباً ۲۷ درصد سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان را سرطان

E-mail: jafarimehri@yahoo.com

مؤلف مسئول: مهری جعفری شبیری - تبریز: خیابان ارتش جنوبی، مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س)

۱. گروه آنکولوژی زنان، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲. گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳. گروه بهداشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۴. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۵. گروه زنان مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۹/۱۱/۳ تاریخ تصویب: ۸۹/۱۲/۲۱

Marinov و همکاران در مطالعه خود مقادیر بالایی از مس و نسبت مس به روی را در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان گزارش کردند (۱۲). علی‌رغم مطالعات مختلفی که سطوح سرمی پایینی از روی را در بیماران سرطانی پیدا کرده‌اند ولی مطالعات دیگری نتایج متضادی را گزارش کرده‌اند (۱۰، ۱۳). با توجه به نتایج متناقض موجود در رابطه با سطوح سرمی مس و روی در بیماران سرطانی و با توجه به این که تعداد مقالات مربوطه در سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان کم بوده و به نظر می‌رسد مطالعه‌ای در این زمینه در ایران انجام نگرفته باشد بر آن شدیم که مقادیر مس، روی و نسبت مس به روی را در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان اندازه بگیریم و نتایج را با گروه خوش خیم مقایسه کنیم تا در صورت یافتن رابطه بتوان در آینده از آن‌ها به عنوان روشی در تشخیص و یا درمان بیماران استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی ۱۰۰ بیمار بستری در بخش انکولوژی و جراحی زنان مرکز آموزشی درمانی الزهرا (مرکز ارجاعی بیماران مبتلا به سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان در شمال غرب ایران) از نیمه دوم سال ۱۳۸۵ لغایت نیمه اول سال ۱۳۸۸ انجام گرفت. در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان تخمدان به عنوان گروه بدخیم به صورت تمام شماری و معادل همین تعداد بیمار مبتلا به ضایعات خوش خیم تخمدان به صورت تصادفی به عنوان گروه خوش خیم انتخاب شدند (خوش خیم و بدخیم بودن ضایعات تخمدان براساس گزارش بافتی پاتولوژیست تعیین شده بود). بیمارانی وارد مطالعه شدند که به استناد گزارش سونوگرافی توده تخمدانی داشته و جهت عمل جراحی در مرکز آموزشی درمانی الزهرا بستری بودند و به استناد نتایج پاتولوژی ضایعه خوش خیم یا بدخیم داشتند. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود سابقه قبلی سرطان در هر نقطه‌ای از بدن، سابقه شیمی درمانی یا

وجود حداقل یک فرزند اثر پیشگیری کننده داشته و مصرف قرص جلوگیری از بارداری خطر آن را کم می‌کند (۱). ترکیبی از عوامل خارجی و داخلی دیگری نیز برای شروع و پیشرفت سرطان نقش دارند که از آن جمله می‌توان به عناصر کمیاب اشاره کرد (۳). عناصر کمیاب جزء ترکیبات اساسی فرآیندهای بیولوژیک از جمله فرآیندهای اکسیداتیو محسوب می‌شوند. فرآیندهای اکسیداتیو نقش مهمی را در ایجاد سرطان بازی می‌کنند. مطالعاتی در رابطه با تغییرات سطوح سرمی عناصر کمیاب به ویژه مس و روی در سرطان‌های مختلف طی چند سال اخیر صورت گرفته است. روی یکی از چند عنصر کمیابی است که در بسیاری از فرآیندهای متابولیک بدن نقش اصلی ایفا می‌کند، از جمله در ساختمان ۲۰۰ نوع متالوآنزیم شرکت می‌کند و در تولید آنتی اکسیدان متالوتیونین نقش دارد (۶-۳). از سال‌ها قبل نقش روی در به تأخیر انداختن واکنش‌های اکسیداتیو شناخته شده است به طوری که محرومیت مزمن از روی سبب از دیاد حساسیت به برخی استرس‌های اکسیداتیو می‌شود. نشان داده شده است که روی موجب مهار رشد سلول شده و آپوپتوزیس را افزایش می‌دهد. آنکوباسیون سلول‌های سرطانی با سطوح فیزیولوژیکی روی منجر به مهار قابل توجه رشد سلول گردیده است. بطور کلی برآیند فعالیت روی در بدن کاهش تعداد سلول‌های تومورال و کاهش حجم تومور است (۷). مس دیگر عنصر کمیابی است که جزئی از حداقل ۹ فاکتور رشد، بویژه فاکتور رشد اندوتلیال رگی است که از طریق آنژیوژنز (ایجاد رگ‌های جدید) باعث رشد تومور می‌شود. بعلاوه سطح سرمی مس نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاع میزبان دارد به گونه‌ای که غلظت آن در بیماری‌هایی فعال افزایش یافته و بدن‌بال درمان بیماری مقدار آن کاهش می‌یابد. مطالعات متعدد نشان می‌دهد که سطح پلاسمائی مس شاخص مفیدی از فعالیت سرطان بوده و معرف گسترش آن یا پاسخ به درمان است. از طرفی نسبت مس به روی در سرم از اهمیت بالائی برخوردار است (۸-۱۱).

استانداردهای صفر الی ۰/۶ میلی گرم در لیتر استفاده گردید و سپس عمل تبدیل واحدها انجام گرفت و در نهایت میزان مس و روی توسط دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی (AAS) اندازه گیری شد. فرم جمع آوری اطلاعات شامل مشخصات فردی، اجتماعی و مامایی تک تک نمونه‌ها بود.

ملاحظات اخلاقی در این مطالعه شامل توضیح موضوع تحقیق به افراد و اخذ رضایت نامه کتبی از آنها جهت تهیه نمونه سرمی بود. ضمناً به افراد تحت مطالعه اطمینان داده شد که اطلاعات آنها بصورت محرمانه در فرم‌های جمع آوری اطلاعات نگهداری شده و نتایج بصورت کل جمعیت نمونه ارائه خواهد شد.

داده‌های بدست آمده از مطالعه بوسیله روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار)، آزمون t برای گروه‌های مستقل، آزمون تحلیل واریانس، آزمون Chi-square و محاسبه نسبت شانسی (OR) با فاصله اطمینان ۹۵ درصد با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.15 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید. نرمال بودن توزیع داده‌ها به وسیله آزمون Kolmogorov Smirnov مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه تفاوت میانگین سنی گروه بدخیم $48/69 \pm 12/9$ سال با گروه خوش خیم $38/95 \pm 13/25$ سال از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/42$). به منظور تعیین تاثیر سن در شانسی ابتلا به سرطان تخمدان دو گروه بدخیم و خوش خیم به دو گروه سنی کمتر و مساوی ۵۰ و بیشتر از ۵۰ سال تقسیم شدند. نتایج نشان داد که شانسی ابتلا به سرطان تخمدان در گروه سنی بالای ۵۰ سال بیشتر نبود (جدول شماره ۱). میانگین تعداد حاملگی‌ها (گراوید) در گروه بدخیم $4/38 \pm 3/16$ و در گروه خوش خیم $3/23 \pm 3/28$ بود. تفاوت

رادیوتراپی، دیابت، سیروز کبدی یا اختلال عملکرد کبد (بیلی روبین بالای ۱/۵ میلی گرم بر دسی لیتر)، اختلال عملکرد کلیه (کراتینین بالای ۱/۵ میلی گرم بر دسی لیتر) و حاملگی بود. بیمارانی که جهت جلوگیری از حاملگی، IUD یا قرص‌های خوراکی ضد بارداری استفاده می کردند وارد مطالعه نشدند، مگر این که از ۶ ماه قبل از شروع مطالعه روش مذکور را قطع کرده باشند. مرحله جراحی (Surgical staging) بیماران سرطانی بر اساس دستورالعمل فدراسیون بین المللی زنان و مامایی به ۴ مرحله به ترتیب زیر تقسیم شد: مرحله I (سرطان محدود به تخمدان)، مرحله II (سرطان از تخمدان‌ها خارج شده ولی محدود به لگن است)، مرحله III (سرطان از لگن خارج شده و وارد شکم شده است) و مرحله IV (سرطان به نقاط نزدیک و دور دست دست اندازی کرده است). درجه سرطان (Grade) بر اساس نتایج پاتولوژیست مبتنی بر میزان تمایز تومور بترتیب زیر بررسی شد: درجه ۱ (تمایز خوب)، درجه ۲ (تمایز متوسط)، درجه ۳ (تمایز بد). جهت انجام مطالعه قبل از جراحی در حالت ناشتا، ۵ میلی لیتر خون از هر دو گروه اخذ و بلافاصله در آزمایشگاه، سرم آنها توسط سانتریفوژ با دور ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتیگراد جدا شد. سرم‌ها در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد فریز شدند تا بعد از جمع آوری تمام نمونه‌ها، اندازه گیری انجام شود. بعد از جمع آوری نمونه‌ها آماده سازی برای اندازه گیری روی و مس صورت گرفت. برای آماده سازی نمونه‌ها از روش رقیق سازی با استفاده از آب دیونیزه، استفاده شد تا مقادیر جذب‌های قرائت شده در داخل منحنی استاندارد قرار گرفته و سپس در نهایت فاکتور رقت به مقادیر جذب‌های به دست آمده ضرب گردید. استانداردها با استفاده از جدول استاندارد شرکت (Titrisol-Standard) MERK تهیه گردید. برای مس از آب دیونیزه به عنوان شاهد و از استانداردهای صفر الی ۷/۵ میلی گرم در لیتر و برای روی از آب دیونیزه به عنوان شاهد و از

۳۶ درصد (۱۸ مورد) از گروه بدخیم وجود داشت ولی تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/07$). دو گروه بدخیم و خوش خیم از نظر تعداد حاملگی به دو گروه گراوید صفر و مساوی یا بیشتر از ۱ تقسیم شدند. وجود حاملگی اثر حفاظتی در ایجاد سرطان تخمدان نداشت (جدول شماره ۱). از آنجایی که منظور از حاملگی شامل کل موارد حاملگی اعم از سقط و حاملگی‌های منجر به تولد نوزاد با هر سنی از حاملگی بود با این تصور که شاید وجود سقط با مدت حاملگی کوتاه نتوانسته باشد اثر حفاظتی اعمال کند لذا تعداد حاملگی‌های بالای ۵ ماه (پاریتی) نیز بین دو گروه بدخیم و خوش خیم مقایسه شدند. میانگین پاریتی در گروه بدخیم $1/13 \pm 2/34$ و در گروه خوش خیم $1/35 \pm 1/59$ بود. تفاوت میانگین پاریتی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/22$). دو گروه بدخیم و خوش خیم به دو گروه پاریتی صفر و پاریتی مساوی یا بیشتر از ۱ تقسیم شدند. زایمان‌های بالای ۵ ماه شانس ابتلا به سرطان تخمدان را کم نکرد (جدول شماره ۱). نتایج آزمون آماری نشان داد که سابقه شیردهی قبلی شانس ابتلا به سرطان تخمدان را برابر کم کرد (جدول شماره ۱). سابقه مصرف قرص ضد بارداری خوراکی در ۴۸ درصد (۲۴ مورد) از گروه خوش خیم و

۳۶ درصد (۱۸ مورد) از گروه بدخیم وجود داشت ولی تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/07$). دو گروه بدخیم و خوش خیم از نظر تعداد حاملگی به دو گروه گراوید صفر و مساوی یا بیشتر از ۱ تقسیم شدند. وجود حاملگی اثر حفاظتی در ایجاد سرطان تخمدان نداشت (جدول شماره ۱). از آنجایی که منظور از حاملگی شامل کل موارد حاملگی اعم از سقط و حاملگی‌های منجر به تولد نوزاد با هر سنی از حاملگی بود با این تصور که شاید وجود سقط با مدت حاملگی کوتاه نتوانسته باشد اثر حفاظتی اعمال کند لذا تعداد حاملگی‌های بالای ۵ ماه (پاریتی) نیز بین دو گروه بدخیم و خوش خیم مقایسه شدند. میانگین پاریتی در گروه بدخیم $1/13 \pm 2/34$ و در گروه خوش خیم $1/35 \pm 1/59$ بود. تفاوت میانگین پاریتی بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/22$). دو گروه بدخیم و خوش خیم به دو گروه پاریتی صفر و پاریتی مساوی یا بیشتر از ۱ تقسیم شدند. زایمان‌های بالای ۵ ماه شانس ابتلا به سرطان تخمدان را کم نکرد (جدول شماره ۱). نتایج آزمون آماری نشان داد که سابقه شیردهی قبلی شانس ابتلا به سرطان تخمدان را برابر کم کرد (جدول شماره ۱). سابقه مصرف قرص ضد بارداری خوراکی در ۴۸ درصد (۲۴ مورد) از گروه خوش خیم و

از کل ۵۰ تومور بدخیم، ۴۱ مورد (۸۲ درصد) از نوع اپی‌تلیال، ۷ مورد (۱۴ درصد) از نوع ژرم سل و ۲ مورد (۴ درصد) از نوع گرانولوزاسل بودند. شایع‌ترین تومور بدخیم، سروسیست آدنوکارسینوم (۶۰ درصد) بود. شایع‌ترین ضایعه خوش خیم، سروسیست آدنوما و کیست‌های عملکردی تخمدان به ترتیب ۲۲ درصد و ۲۰ درصد بودند (جدول شماره ۲). نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که در گروه مبتلا به سرطان تخمدان، ۱۸ بیمار (۳۶ درصد) در مرحله I، ۷ بیمار (۱۴ درصد) در مرحله II، ۲۲ بیمار (۴۵ درصد) در مرحله III و ۳ بیمار (۵ درصد) در مرحله IV بیماری قرار داشتند. از نظر درجه (Grade) سرطان نیز ۱۴ بیمار (۲۸ درصد) در درجه ۱، ۱۲ بیمار

جدول شماره ۱: مشخصات فردی، اجتماعی و مامایی دو گروه بدخیم و خوش خیم، نسبت شانس و فاصله اطمینان ۹۵ درصد در رابطه با شانس ابتلا به سرطان تخمدان

مشخصات	خوش خیم (۵۰ نفر) تعداد (درصد)	بد خیم (۵۰ نفر) تعداد (درصد)	(فاصله اطمینان ۹۵ درصد) نسبت شانس	سطح معنی داری
سن (سال)				
>۵۰	۹ (۱۸)	۱۴ (۲۸)	۱/۷۷ (۰/۶۸-۴/۵۷)	۰/۳۴
تعداد حاملگی‌ها (گراوید)				
صفر	۱۸ (۳۶)	۱۱ (۲۲)	۰/۸۲ (۰/۶۳-۱/۰۵)	۰/۱۸
≥ 1	۳۲ (۶۴)	۳۹ (۷۸)	۰/۹۹ (۰/۸۲-۲/۸۲)	
تعداد زایمان‌های بالای ۵ ماه (پاریتی)				
صفر	۳۲ (۶۴)	۳۱ (۶۲)	۱/۰۳ (۰/۷۶-۱/۳۹)	۱
≥ 1	۱۸ (۳۶)	۱۹ (۳۸)	۰/۹۴ (۰/۵۶-۱/۵۰)	
سابقه شیردهی	۳۹ (۷۸)	۲۵ (۵۰)	۲/۲۷ (۱/۲۵-۴/۱۰)	۰/۰۰۶
بیسوادی	۱۴ (۲۸)	۲۸ (۵۶)	۱/۶۳ (۱/۱۴-۲/۳۳)	۰/۰۰۸
نوع RH				
+	۳۶ (۷۲)	۴۸ (۹۶)	۳ (۱/۶۷-۷/۵)	۰/۰۰۲
-	۱۴ (۲۸)	۲ (۴)	۰/۷۵ (۰/۶۲-۱/۵)	

۲۴ درصد) در درجه ۲ و ۲۴ بیمار (۴۸ درصد) در درجه ۳ بدخیمی قرار داشتند.

در بررسی مقادیر سرمی عناصر کمیاب مس و روی در دو گروه مورد مطالعه نتایج آماری نشان داد میانگین میزان مس سرم در گروه بدخیم $1/65 \pm 0/32$ و در گروه خوش خیم $1/25 \pm 0/31$ میلی گرم در لیتر بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروه‌های مستقل نشان داد که میزان مس در سرم گروه بدخیم به طور معنی داری بیشتر از گروه خوش خیم بود ($p=0/0001$). میانگین میزان سرمی روی در گروه بدخیم $0/68 \pm 0/15$ و در گروه خوش خیم $0/69 \pm 0/12$ میلی گرم در لیتر بود. بررسی نتایج آزمون t برای گروه‌های مستقل نشان داد که تفاوت میزان سرمی روی دو گروه از لحاظ آماری معنی دار نبود. بر اساس آزمون t برای گروه‌های مستقل، نسبت مس به روی سرم گروه بدخیم به طور معنی داری بیشتر از گروه خوش خیم بود (جدول شماره ۳).

سطح سرمی مس، روی و نسبت مس به روی بر حسب مرحله جراحی و درجه سرطان در گروه بدخیم تعیین شدند. بر اساس آزمون آماری تفاوت سطوح سرمی عناصر فوق بین مراحل جراحی (Stage) و درجات مختلف سرطان (Grade) معنی دار نبودند (جدول شماره ۴).

جهت بدست آوردن نقطه برش (Cut-off) در مورد مس، روی و نسبت مس به روی سرم از منحنی ROC استفاده شد. مقدار مس سرم در سطح $1/18$ میلی گرم در لیتر دارای حساسیت ۶۹ درصد، ویژگی ۶۲ درصد، ارزش اخباری مثبت ۵۸ درصد و ارزش اخباری منفی ۷۳ درصد بود. سطح زیر منحنی ROC برابر $0/731$ با فاصله اطمینان $(0/85 - 0/6)$ بود (نمودار شماره ۱).

مقدار روی سرم در سطح $0/7$ میلی گرم در لیتر دارای حساسیت ۵۱ درصد، ویژگی ۵۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۶۷ درصد و ارزش اخباری منفی ۳۳ درصد بود. سطح زیر منحنی ROC برابر $0/54$ با فاصله اطمینان $(0/68 - 0/39)$ بود.

نسبت مس به روی سرم بیماران در سطح $2/04$

دارای حساسیت ۷۳ درصد، ویژگی ۷۰ درصد، ارزش اخباری مثبت ۷۰ درصد و ارزش اخباری منفی ۷۳ درصد بود. سطح زیر منحنی ROC برابر $0/715$ با فاصله اطمینان $(0/85 - 0/57)$ بود (نمودار شماره ۲).

جدول شماره ۲: فراوانی بافتی تومورهای خوش خیم و بدخیم

گروه بدخیم		گروه خوش خیم	
انواع بافتی	تعداد (درصد)	انواع بافتی	تعداد (درصد)
اپی تلیال		سروسیست آدنوما	۱۱ (۲۲)
سروز آدنوکارسینوما	۲۵ (۵۰)	موسینی سیست آدنوما	۷ (۱۴)
موسینی آدنوکارسینوما	۶ (۱۲)	موسینی و سروسیست آدنوما	۴ (۸)
اندومتر یوئید کارسینوما	۶ (۱۲)	تراکم خوش خیم	۹ (۱۸)
کارسینوم تمایز نیافته	۴ (۸)	کیست عملکردی	۱۰ (۲۰)
ژرم سل		اندومتر یوزیس	۹ (۱۸)
دیس ژرمینوم	۴ (۸)		
یولک ساک	۳ (۶)		
طناب جنسی			
گرانولوزاسل	۲ (۴)		

ظ

جدول شماره ۳: مقایسه سطوح سرمی روی، مس و نسبت مس به روی بین دو گروه بدخیم و خوش خیم

متغیر	انحراف معیار \pm میانگین		سطح معنی داری
	گروه بدخیم (نفر ۵۰)	گروه خوش خیم (نفر ۵۰)	
روی (mg/l)	$0/69 \pm 0/12$	$0/68 \pm 0/15$	۰/۷۱
مس (mg/l)	$1/25 \pm 0/31$	$1/65 \pm 0/32$	۰/۰۰۰۱
نسبت مس به روی	$1/93 \pm 0/72$	$2/39 \pm 0/8$	۰/۰۰۳

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین سطح سرمی روی، مس و نسبت مس به روی بر حسب مرحله (Stage) و درجه (Grade) سرطان در گروه بدخیم (۵۰ نفر)

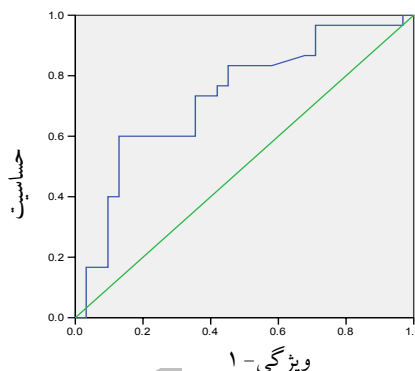
مرحله سرطان	میانگین \pm انحراف معیار (mg/L) روی سرم	میانگین \pm انحراف معیار (mg/L) مس سرم	نسبت مس به روی (mg/L)
I	$1/68 \pm 0/41$	$0/63 \pm 0/09$	$2/08 \pm 0/43$
II	$1/08 \pm 0/31$	$0/69 \pm 0/34$	$1/69 \pm 0/37$
III	$1/34 \pm 0/31$	$0/49 \pm 0/18$	$2/29 \pm 0/58$
IV	$1/18 \pm 0/27$	$0/47 \pm 0/08$	$2/39 \pm 0/28$
سطح معنی داری درجه سرطان	۰/۱۸	۰/۴۴	۰/۳۷
۱	$1/43 \pm 0/24$	$0/48 \pm 0/13$	$2/54 \pm 0/28$
۲	$1/35 \pm 0/29$	$0/67 \pm 0/18$	$1/59 \pm 0/36$
۳	$1/35 \pm 0/31$	$0/61 \pm 0/09$	$2/21 \pm 0/53$
سطح معنی داری	۰/۰۷	۰/۷۵	۰/۳۸

سرطان تخمدان را به میزان ۰/۷ کاهش داده است (۱۴). در مطالعه حاضر نیز سابقه شیردهی خطر سرطان تخمدان را ۲/۲۷ برابر کم کرد.

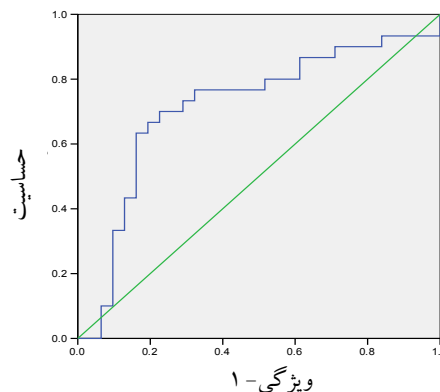
در مطالعات مختلف افزایش پاریتی در کاهش سرطان تخمدان موثر بوده است (۱۶، ۱۵). ولی در مطالعه حاضر پاریتی اثر حفاظتی در برابر سرطان تخمدان نداشت. به نظر می رسد وجود تناقض در این نتایج ناشی از تفاوت زنان جامعه ایرانی با زنان جوامع دیگر از نظر وضعیت اقتصادی- اجتماعی باشد. به طوری که پاریتی بالا در زنان روستایی و در قشرهای آسیب پذیر جامعه با وضعیت اقتصادی پایین بیشتر است. شاید عوامل دیگری از جمله کمبودهای تغذیه ای و یا ضربات روانی تعدد حاملگی ها در این اقشار جامعه اثرات حفاظتی پاریتی را خنثی و خود مسبب بروز سرطان تخمدان باشند. لازم است جهت حصول نتایج دقیق تر مطالعات دیگری در این زمینه صورت گیرد.

در مطالعه حاضر خطر سرطان تخمدان با افزایش سن بیماران بالا نرفت که با نتایج مطالعات Tanir و همکاران (۱۷) و Demirkirap و همکاران (۱۸) مغایرت ولی با مطالعه Dehaven و همکاران (۱۹) همخوانی دارد. در مطالعه حاضر و مطالعه EL-khwsky و همکارانش (۲۰) خطر سرطان تخمدان در زنان با سطح تحصیلات پایین و بیسواد بالا بود. با توجه به این که میزان بیسوادی در قشرهای جامعه با وضعیت اقتصادی- اجتماعی پایین بیشتر است به نظر می رسد وضعیت تغذیه ای نامطلوب در این سطوح از جامعه عاملی برای ایجاد سرطان تخمدان باشد. برای روشن شدن این رابطه لازم است مطالعات دیگری در این زمینه انجام گیرد.

مدت ها بوده که نقش عناصر کمیاب از جمله روی و مس در ایجاد و مهار سرطان ها مورد مطالعه قرار گرفته است ولی همچنان در یک معمای پیچیده قرار دارد. اثرات اساسی و سمی آنها، در سلامت بشر سوالات زیادی را برانگیخته است. در این رابطه مطالعات زیادی نتایج متناقض گزارش کرده اند. یکی از



نمودار شماره ۱: نمودار ROC جهت تعیین ارزش تشخیصی سطح سرمی مس



نمودار شماره ۲: نمودار ROC جهت تعیین ارزش تشخیصی نسبت مس به روی

بحث

با توجه به این که سرطان تخمدان کشنده ترین سرطان دستگاه تناسلی زن می باشد و به علت اهمیت چشمگیر آن، در این مطالعه سطوح سرمی روی و مس به عنوان عواملی جهت تشخیص یا بررسی درمان سرطان تخمدان اندازه گیری گردیدند و برخی عوامل فردی و اجتماعی و مامایی مورد بررسی قرار گرفتند. مشخص شده است که عواملی از قبیل نولی پاریتی، نازایی در بروز سرطان تخمدان دخالت داشته و عوامل دیگری از قبیل مصرف قرص های ضد بارداری و شیردهی اثر حفاظتی اعمال می کنند (۲). نشان داده شده است که حداقل یک زایمان زنده با شیردهی بعد از آن خطر

به روی با مرحله تومور و پیش آگهی بیماری وجود داشت (۲۵). ولی در مطالعه ما تفاوت مقادیر سرمی مس، روی و نسبت مس به روی در مراحل و درجات مختلف سرطان معنی دار نبودند. ممکن است علت این مغایرت، کم بودن تعداد بیماران در مراحل پیشرفته تر (مرحله ۴) باشد. لازم است مطالعات دیگری که تعداد بیشتری از بیماران مراحل پیشرفته تری را شامل باشد انجام گیرد.

اگرچه در تعداد زیادی از مطالعات افزایش سطح مس و کاهش روی در سرطان های مختلف گزارش شده است با این وجود نتایج تعدادی از مطالعات دیگر متفاوت می باشد. از جمله Moyad و همکاران (۱۳) و Costello و همکاران (۲۶) مقادیر فراوانی از روی را در غده پروستات بیماران مبتلا به هیپرتروفی خوش خیم پروستات یافتند که به مرور زمان موجب رشد بالقوه پروستات به سمت سرطان شد و نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه Yaman و همکاران (۲۳) که سطوح بالای روی را در نسج سرطان اندومتر مشاهده کردند همخوانی دارد ولی با سطوح پایین روی در نسج سرطان تخمدان مغایرت دارد.

در مطالعه ای مقدار روی در موی سر بیماران مبتلا به سرطان پستان بیشتر از داوطلبین سالم بود (۲۷). نتیجه مطالعه ایشان با مطالعه حاضر که بر روی سرم بیماران انجام گرفته بود متفاوت می باشد به نظر می رسد این تفاوت به علل همگون نبودن دو عضو سرطانی و یا همگون نبودن سرم با موی بیماران باشد. برای نتیجه گیری دقیق تر لازم است مطالعات دیگری جهت اندازه گیری سطوح عناصر کمیاب فوق در نسج سرطان تخمدان با رعایت موارد فوق انجام گیرد.

Mazdak و همکاران در مطالعه خود سطوح پایین روی و بالای مس و نسبت مس به روی را در بیماران مبتلا به سرطان مثانه گزارش کردند، به نظر ایشان سطوح بالای مس و پایین روی از علل مهم ایجاد سرطان مثانه می باشد (۲۸). نتایج مطالعه ما در بالا بودن سطوح سرمی مس و بالا بودن نسبت مس به روی با نتایج مطالعه ایشان

علل توجیه کننده این تناقض شاید مربوط به اشکالات اندازه گیری و تداخل بین این عناصر باشد و همچنین علت دیگر نوسانات مداوم این عناصر در بدن انسان می باشد. مطالعات نشان می دهد که روی و مس در ساختار شیمیایی آنزیم های آنتی اکسیدان نظیر متالوتیونین و سوپر اکسید دسموتاز (Cu/Zn SOD) وجود دارد. این آنزیم ها سلول ها را از اکسیده شدن و تخریب DNA محافظت می کنند. کمبود روی در بدن حساسیت سلول ها را به عوامل تخریب DNA بالا برده و مکانیسم های محافظتی میزبان را علیه ایجاد سرطان به هم می زند (۲۱،۶). در مطالعات انجام شده سطوح پایین روی در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان و دهانه رحم گزارش شده است (۲۳،۲۲).

در مطالعه ما مقدار روی در سرم بیماران مبتلا به سرطان تخمدان کمتر از بیماران مبتلا به ضایعات خوش خیم تخمدان بود ولی تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. نتایج حاصل با یافته های Piccinini و همکاران هم سو می باشد. در مطالعه ایشان مقادیر روی در سرم و موی بیماران مبتلا به سرطان پستان تفاوتی با گروه کنترل نداشت (۱۰).

تبدیل یک سلول تومورال به توده کوچک سلولی برابر ۲ میلی متر با انتشار مواد تغذیه ای بین سلول ها امکان پذیر است ولی برای رشد بعدی این توده بایستی جریان خون تازه ای از طریق ایجاد رگ های خونی تازه برقرار گردد. برای این فرآیند فاکتورهای رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیال رگی مورد نیاز است. افزایش یون مس موجب تشکیل رگ های تازه، آغاز سرطان و متاستاز آن می شود (۸). در مطالعه ما سطح مس و نسبت مس به روی در گروه بدخیم به طور معنی داری بالاتر از گروه خوش خیم بود که با نتایج مطالعه Zowczak و همکاران (۲۴) همخوانی دارد. Oyama و همکاران سطوح بالای مس و نسبت مس به روی بالایی را در مراحل پیشرفته نسبت به مراحل اولیه سرطان ریه گزارش کردند. به عبارتی رابطه واضحی بین مس و نسبت مس

در مطالعه حاضر وجود رابطه بین سطوح عناصر کمیاب و بروز سرطان تخمدان نشانگر این است که افزایش سطح سرمی مس و نسبت مس به روی ممکن است به علت سرطان تخمدان باشد، بدین ترتیب شاید بتوان از سطوح این عناصر جهت تشخیص و عود بیماری استفاده کرد. پیشنهاد می شود به منظور پاسخ دقیق به این مسئله مطالعات دیگری بین دو گروه بدخیم و افراد سالم انجام گیرد و همینطور پیشنهاد می گردد به منظور بررسی وجود رابطه بین سطوح سرمی و نسجی مطالعات دیگری انجام گیرد تا میزان سرمی عناصر کمیاب با مقادیر نسجی مقایسه گردند. با توجه به این که به علت محدودیت های پژوهش، مطالعه حاضر فقط در یک مرکز انکولوژی انجام گرفته است، بهتر است مطالعات آینده نگر چند مرکزی که بتواند سطوح عناصر فوق را در مراحل و درجات مختلف سرطان نیز تعیین کند انجام گیرد. بدین وسیله شاید در آینده بتوان از سطوح این عناصر کمیاب به عنوان روشی جهت تشخیص و یا بررسی تاثیر درمان بیماران استفاده کرد.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که انجام این مطالعه را در قالب طرح تحقیقاتی میسر ساختند و نیز از زحمات آقای دکتر ضرغامی، آقای نگین فر، آقای ساعی و خانم حاج قنبری که در انجام آزمایشات سرمی و از زحمات خانم عشاقی که در تایپ طرح کمال همکاری را مبذول داشتند و از کلیه بیماران شرکت کننده در این تحقیق که بدون موافقت آنان انجام تحقیق میسر نمی شد، تشکر و قدردانی می نمایم.

همخوانی دارد ولی با توجه به مقطعی بودن مطالعه حاضر نمی توان سطوح بالای سرمی مس و نسبت مس به روی را به عنوان عامل خطر سرطان تخمدان در نظر گرفت. همانطوری که در مطالعات دیگر هم چنین نقشی گزارش نشده است. توجه احتمالی بالا بودن سطوح مس و نسبت مس به روی در این مطالعه شاید تاثیر مس در تسریع رشد سلول های تومورال باشد. هنوز علت بالا رفتن سطوح مس در سرطان ها روشن نشده است. به نظر می رسد تخریب و نکروز نسوج سرطانی موجب آزاد شدن مس در گردش خون بیماران گردد. Kuo و همکاران سطوح مس و نسبت مس به روی بالایی را در سرم و نسج سرطان پستان بیماران مورد مطالعه گزارش کردند. در مطالعه ایشان سطح سرمی روی پایین ولی سطح نسجی آن بالا بود (۲۹). حساسیت و ویژگی نسبت مس به روی را در نقطه برش برابر ۱/۲، صد در صد گزارش کردند. به نظر ایشان تغییرات این عناصر در سرم و نسج بیماران سرطانی نشانگری از شروع بیماری بدخیم بوده و نسبت مس به روی بهترین ابزار تشخیص سرطان پستان بود (۲۲). در مطالعه حاضر نیز نسبت مس به روی بیماران در نقطه برش برابر ۲/۰۴ حساسیت ۷۳ درصد و ویژگی ۷۰ درصد داشت.

علی رغم این که رقابت زیادی بین دو عنصر روی و مس برای ورود به درون سلول های بافت وجود دارد ولی در مطالعه حاضر علی رغم بالا بودن سطح مس سرم، تفاوتی در سطح روی در سرم بیماران بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد. بنظر می رسد بین سطوح سرمی روی و مس رابطه وجود نداشته باشد. برای رسیدن به نتایج قطعی تر لازم است مطالعات دیگری جهت مقایسه سطوح سرمی و نسجی عناصر کمیاب صورت گیرد.

References

1. Berek JS, Natarajan S. Ovarian and fallopian tube cancer. In: Berek JS, editor. Berek & Novak's Gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. P 1457-1549.
2. Copeland LJ. Epithelial Ovarian cancer. In: Creasman PJ, Disaia WT, editors. Clinical Gynecologic Oncology. 7th ed. USA: Mosby

- Elsevier; 2007. P 313-367.
3. Holcatova I, Bencko V. Environmental epidemiology of malignancies. The central European perspective. *Cent Eur J Public Health* 1998; 6(1): 13-17.
 4. Prasad AS, Beck FW, Doerr TD, Shamsa FH, Penny HS, Marks SC, et al. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients. An Interpretive Review *J American Collage Nutr* 1998; 17(5): 409-418.
 5. Nemoto K, Kondo Y, Himeno S, Suzuki Y, Hara S, Akimoto M, et al. Modulation of Telomerase activity by zinc in human prostatic and renal cancer cells. *Biochem Pharma* 2000; 59(4): 401-405.
 6. Powell SR. The antioxidant properties of Zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1447-1454.
 7. Liang JY, Liu YY, Zou J, Franklin RB, Costello LC, Feng P. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; 40(3): 200-207.
 8. Brewer GJ. Copper Control as an antiangiogenic anticancer therapy: lessons from treating Wilson's disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001; 226(7): 665-673.
 9. Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Nutr Cancer* 2003; 47(2): 126-130.
 10. Piccinini L, Borella P, Bargellini A, Medici CI, Zoboli A. A case-control study on selenium, zinc, and copper in plasma and hair of subjects affected by breast and lung cancer. *Biol Trace Element Res* 1996; 51(1): 23-30.
 11. Cavallo F, Gerber M, Marubini E, Richardson S, Barbieri A, Costa A, et al. Zinc and copper in breast cancer. A joint study in northern Italy and southern France. *Cancer* 1991; 67(3): 738-745.
 12. Marinov B, Tsachev K, Doganov N, Dzherov L, Atanasova B, Markova M. The copper concentration in the blood serum of women with ovarian tumors (a preliminary report). *Akush Ginekol (Sofia)* 2000; 39(2): 36-37.
 13. Moyad MA. Zinc for prostate disease and other conditions: a little evidence, a lot of hype, and a significant potential problem. *Urol Nurs* 2004; 24(1): 49-52.
 14. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Brit J Cancer* 2001; 84(5): 714-721.
 15. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, et al. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progesterin dose and use of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 2000; 152 (3): 233-241.
 16. Modugno F, Ness RB, Wheeler JE. Reproductive risk factor for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11(8): 568-740.
 17. Tanir HM, Ozalp S, Yalcin OT, Colak O, Akcay A, Senses T. Preoperative serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in ovarian masses. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24(3-4): 271-274.
 18. Demirkiran F, Kumbak B, Bese T, Arvas M, Benian A, Aydin S, et al. Vascular endothelial growth factor in adnexal masses. *Inter J Gynecol & Obstetr* 2003; 83(1): 53-58.
 19. Dehaven K, Taylor DD, Gercel-Taylor C. Comparison of serum vascular endothelial growth factor levels between patients with and without ovarian malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12(6): 715-719.
 20. El-Khwsy FS, Maghraby HK, Rostom YA, Abd El-Rahman AH. Multivariate analysis of reproductive risk factors for ovarian cancer in

- Alexandria, Egypt. Nat Cancer Inst 2006; 18(1): 30-34.
21. Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. J Int Biochem 2004; 15(10): 572-578.
22. Cunzhi H, Jiexian J, Xianwen Z, Jingang G, Shumin Z, Lili D. Serum and tissue levels of six trace elements and copper/zinc ratio in patients with cervical cancer and uterine myoma. Biolo Trace Elem Res 2003; 94(2): 113-122.
23. Yaman M, Kaya G, Simsek M. Comparison of trace elements concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. Int J Gynecol Cancer 2007; 17(1): 220-228.
24. Zowczak M, Iskra M, Torlinski L, Cofta S. Analysis of serum copper and zinc concentration in cancer patients. Biol Trace Elem Res 2001; 82(1-3): 1-8.
25. Oyama T, Matsuno K, Kawamoto T, Mitsudomi T, Shirakusa T, Kodama Y. Efficiency of serum copper/Zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. Biol Trace Elem Res 1994; 42(2): 115-127.
26. Costello LC, Franklin RB, Feng P, Tan M, Bagasra O. Zinc and prostate cancer: a critical scientific, medical, and public interest issue (United States). Cancer Causes Control 2005; 16(8): 901-915.
27. Pasha Q, Malik SA, Shaheen N, Shah MH. Comparison of Trace Elements in the scalp hair of malignant and benign breast lesions versus healthy women. Biol Trace Elem Res 2010; 134(2): 160-173.
28. Mazdak H, Yazdekhasti F, Movahedian A, Mirkheshti N, Shafieian M. The comparative study of serum iron, copper, and zinc levels between bladder cancer patients and a control group. Int Urol Nephrol 2010; 42(1): 89-93.
29. Kuo HW, Chen SF, Wu CC, Chen DR, Lee JH. Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. Biolo Trace Elem Res 2002; 89(1): 1-11.