

بررسی سطح سرمی منگنز در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه شاهد

دکتر حمید مزدک*، دکتر نوشین میرخشتی*، دکتر احمد موحدیان***،
فرانک یزدخواستی***، ابراهیم بهزاد***، محمد شفیعیان***، زهرا شمس زاده***

* استادیار اورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

** پزشک عمومی، شرکت تحقیقاتی حکیمان شرق، اصفهان، ایران.

*** دانشیار بیوشیمی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

**** دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۱۷

تاریخ پذیرش: ۸۷/۵/۸

چکیده

یکی از مهمترین عناصر کمیاب در بدن انسان منگنز می‌باشد. این عنصر نقش مهمی در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن داشته، به عنوان کوفاکتور برای بسیاری از آنزیمهای بدن عمل می‌کند. در مطالعات مختلف کمبود منگنز به عنوان یک ترانژن تلقی شده و ارتباط کمبود آن با ابتلا به برخی سرطانها به طور محدود مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه‌ی حاضر به بررسی سطح سرمی منگنز در افراد مبتلا به سرطان مثانه در مقایسه با افراد سالم می‌پردازد.

مقدمه:

طی یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی، تعداد ۵۱ نفر بیمار مبتلا به سرطان مثانه و ۵۸ نفر گروه شاهد به روش آسان انتخاب شدند. پس از اخذ رضایتنامه‌ی کتبی از افراد مورد آزمون، نمونه‌های خون (پس از ۸ ساعت ناشتایی) گرفته و سطح سرمی منگنز در آنها اندازه‌گیری شد. در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون آماری t-test بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

روش‌ها:

میانگین غلظت سرمی منگنز در افراد مبتلا به سرطان مثانه معادل $0/39 \pm 1/3 \mu\text{g/L}$ و در افراد گروه شاهد معادل $0/84 \pm 1/87 \mu\text{g/L}$ بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه شاهد و مورد وجود داشت ($P < 0/001$).

یافته‌ها:

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر غلظت پلاسمایی منگنز کاهش معنی‌داری در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه شاهد داشته است که نتیجه‌ی حاضر مشابه با نتایج به دست آمده از بررسی منگنز در سایر انواع سرطان‌هاست. بر این اساس و با در نظر گرفتن غلظت این عنصر در سبزیجات و میوه‌های تازه، مصرف این مواد به ویژه در افرادی که در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان مثانه قرار دارند، توصیه می‌گردد.

نتیجه‌گیری:

سرطان مثانه، منگنز، عناصر کمیاب.

واژگان کلیدی:

تعداد صفحات: ۶

تعداد جدول‌ها: -

تعداد نمودارها: ۱

تعداد منابع: ۱۷

آدرس نویسندهٔ مسئول:

نوشین میرخشتی، پزشک عمومی، شرکت تحقیقاتی حکیمان شرق، اصفهان، ایران.

E-mail: nooshinmirkheshti@gmail.com

مقدمه

سرطان مثانه چهارمین سرطان شایع در مردان و دهمین سرطان شایع در زنان است که در ۲/۳ بیماران عود مجدد دارد (۱). با توجه به شیوع سرطان مثانه و احتمال عود بالای آن، مطالعات مختلفی در راستای امکان پیشگیری از ایجاد این سرطان در زمینه‌های مختلف در حال انجام است. یکی از زمینه‌هایی که امروزه در بسیاری از تحقیقات به ویژه تحقیقات در حیطه‌ی انواع سرطان‌ها مورد توجه قرار گرفته است، بررسی نقش عناصر کمیاب در ایجاد و پیشرفت بیماری‌های سرطانی است. مطالعه در زمینه نقش عناصر کمیاب در سلامتی انسانها امروزه به یکی از رشته‌های پررونق پزشکی تبدیل شده و در دهه‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است، به گونه‌ای که امروزه تحقیقات زیادی در رابطه با تعیین ارتباط عناصر کمیاب و بیماری‌های گوناگون انجام می‌شود (۲-۳).

یکی از مهمترین عناصر کمیاب در بدن انسان منگنز می‌باشد. منگنز عنصری کمیاب و مهم در بدن بوده و نقش مهمی را در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن ایفاء می‌کند. این عنصر بخشی از آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (MnSOD) از آنزیمهای مهم در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد (۴). منگنز برای بسیاری از آنزیمهای بدن به عنوان یک کوفاکتور عمل کرده، نقش مهمی در فعالیتهای بیولوژیک سلولی دارد. در مطالعات مختلف کمبود منگنز تراژون تلقی شده، به نظر می‌رسد کمبود آن، منجر به آسیب‌های فراوان در تکامل عصبی و رفتاری و اختلالات رشد استخوانی و غضروفی گردد (۵-۶). منگنز عنصری لازم در رشد و تکامل استخوانها و سیستم تقسیم سلولی است و نقش به‌سزایی در متابولیسم لپید و کربوهیدراتها دارد (۸-۷). اما، با وجود اهمیت این عنصر در فرآیندهای مهم

سلولی، مطالعات انجام شده در رابطه با نقش آن در انواع سرطانها بسیار محدود می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر به بررسی تغییرات سطح این عنصر در بیماران مبتلا به سرطان مثانه و افراد طبیعی می‌پردازد.

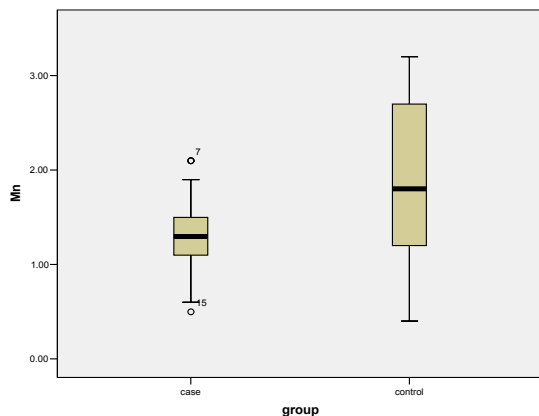
روش‌ها

در طی مطالعه‌ای مورد شاهدهی تعداد ۷۲ نفر از بیماران مبتلا به سرطان مثانه مراجعه کننده به بیمارستان‌های الزهرا (س) و علی‌اصغر (ع) شهر اصفهان به روش آسان انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل تشخیص توده در مثانه توسط سونوگرافی در بیماران، عدم انجام پروسه‌های تهاجمی چون بیوپسی و یا اعمال جراحی در طی یک ماه قبل از نمونه‌گیری، عدم ابتلا به بیماری‌های مزمن و یا بدخیم دیگر و عدم دریافت درمان‌هایی از قبیل شیمی درمانی یا رادیوتراپی بود. پس از اخذ رضایتنامه‌ی کتبی از افراد مورد آزمون نمونه‌های خون به روش استاندارد نمونه‌گیری وریدی گرفته شد. خونگیری پس از ۸ ساعت ناشتایی به مقدار ۱۰ سی‌سی و با سرنگ‌های یک‌بار مصرف انجام شد. همزمان فرم جمع‌آوری اطلاعات نیز تکمیل گردید. فرم جمع‌آوری اطلاعات، شامل سؤالاتی در مورد علائم بیماری، سابقه‌ی بیماری‌های قبلی و اطلاعات کلی دموگرافیک بود.

طی دو روز پس از خونگیری، جهت تشخیص سرطان مثانه، نمونه برداری بافتی (بیوپسی) انجام شد و از بین نمونه‌های خون جمع‌آوری شده، تنها نمونه‌هایی مورد بررسی قرار گرفتند که در بررسی‌های پاتولوژی تشخیص سرطان مثانه در آنها تأیید شده بود. گروه شاهد نیز از میان افراد داوطلبی انتخاب شدند که در بررسی‌های به عمل آمده (از جمله شرح حال، معاینه

شرح بود: سوزش ادرار ۵۲/۹٪، وجود خون در ادرار (هماچوری) ۶۲/۹٪ و تکرر ادرار ۴۵/۷٪. از بین بیماران ۲۰٪ آنها به دیابت و ۱۸/۶٪ از آنها به بیماری فشارخون بالا مبتلا بودند.

میانگین غلظت سرمی منگنز در افراد مبتلا به سرطان مثانه معادل $0.39 \pm 1/3 \mu\text{g/L}$ و در افراد گروه شاهد معادل $0.84 \pm 1/87 \mu\text{g/L}$ بود و همان طور که در نمودار ۱ نیز نشان داده شده است، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه شاهد و مورد وجود داشت ($P < 0.001$).



نمودار ۱. میانگین غلظت سرمی منگنز ($\mu\text{g/L}$) در افراد مبتلا به سرطان مثانه و گروه شاهد

بحث

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر غلظت پلاسمایی منگنز کاهش معنی‌داری در مبتلایان به سرطان مثانه در مقایسه با گروه شاهد داشته است. نتیجه‌ی حاضر مشابه با نتایج به دست آمده از بررسی منگنز در سایر انواع سرطان‌ها از قبیل سرطان‌های نازوفارنژیال (۹)، هپاتوما (۱۰) و سرطان سینه (۱۱) می‌باشد. غلظت سرمی منگنز در کلیه‌ی این سرطان‌ها کاهش قابل توجهی در مقایسه با حالت طبیعی داشته است. یکی از دلایلی که می‌تواند منجر به ایجاد ارتباط بین کاهش

فیزیکی، آزمایش ادرار و نمونه خون) شواهدی از مشکلات و بیماری‌های دستگاه ادراری نداشتند. گروه شاهد پس از تطبیق با گروه مورد از نظر سن، جنس و تعداد افرادی که سابقه‌ی مصرف سیگار داشتند، به روش آسان انتخاب شدند. نمونه‌های خون این افراد پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی مشابه افراد گروه شاهد گرفته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده تا زمان بررسی بیوشیمیایی در دمای -70°C درجه نگهداری شدند. در نهایت غلظت سرمی منگنز با استفاده از روش Flameless Atomic Absorption Spectrophotometry اندازه‌گیری گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 13 آنالیز گردید. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. پیروی داده‌ها از توزیع نرمال با استفاده از آزمون k-s بررسی و در نهایت داده‌ها با استفاده از آزمون آماری t-test بین دو گروه مورد مقایسه قرار گرفتند. عدد P کمتر از ۰/۰۵، به عنوان شاخص معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از بین افراد مورد آزمون در گروه مورد، ۲۱ نفر با توجه به معیارهای خروج و یا عدم تأیید سرطان مثانه از مطالعه خارج شدند. در نهایت بررسی‌ها بر روی ۵۱ نفر از بیماران در گروه مورد و ۵۸ نفر از افراد در گروه شاهد صورت گرفت. میانگین سن افراد مورد مطالعه در گروه شاهد معادل $62/74 \pm 14/63$ سال و در گروه مورد معادل $58/2 \pm 9/8$ سال بود. ۲۵/۷٪ از بیماران، مونث و ۷۴/۳٪ از بیماران مذکر بودند. ۴۵/۷٪ از بیماران و ۵۱/۸٪ از افراد گروه شاهد نیز سابقه‌ی مصرف سیگار داشتند. فراوانی نسبی برخی از شایعترین علایم دستگاه ادراری در بیماران به این

اصلی منگنز سبزیجات به ویژه سبزیجات سبز رنگ، جو، حبوبات و چای می‌باشد. گیاهان دارای مقدار منگنز ۷۰۰-۱ mg/kg هستند، این در حالی است که مقدار منگنز در ماهی معادل ۴/۶-۰/۳ mg/kg و در گوشت معادل ۰/۳-۰/۲ mg/kg می‌باشد (۱۷). بر اساس مطالعات انجام شده در کشورهای توسعه یافته مقدار منگنز دریافتی در رژیم غذایی افراد در حد کافی بوده، نیاز به مکمل‌های منگنز در این کشورها وجود ندارد (۴). هنوز مطالعه‌ی مدونی در زمینه‌ی بررسی مقدار منگنز دریافتی روزانه از طریق رژیم غذایی افراد جوامع در حال توسعه انجام نشده است. با این حال با توجه به یافته‌ی مطالعه‌ی حاضر احتمال دارد مصرف سبزیجات و میوه‌های تازه، با در نظر گرفتن غلظت این عنصر در این مواد به ویژه در افرادی که در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان مثانه قرار دارند، سبب تعدیل دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن به واسطه‌ی تنظیم فعالیت آنزیم Mn SOD شود. هرچند اثبات این فرضیه نیاز به مطالعات وسیعتری در این زمینه دارد. با در نظر گرفتن نقش منگنز در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌توان این عنصر را به عنوان یکی از عناصر مهم در رژیم غذایی افراد دانست. بدین لحاظ توصیه می‌شود مطالعاتی در راستای تعیین مقدار دریافت منگنز از طریق رژیم غذایی روزانه و بررسی کفایت مقدار آن انجام گردد.

منگنز با ابتلا به سرطان‌های مختلف گردد، ناشی از نقش منگنز در سیستم اکسیداسیون سلولی می‌باشد، چرا که این عنصر یکی از اجزای اصلی آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز (Mn SOD) است. این آنزیم نقش به‌سزایی در قدرت دفاعی بدن در برابر عوامل اکسیدان به ویژه رادیکال سوپراکسید که از قوی‌ترین اکسیدان‌های زیستی می‌باشد، ایفا می‌کند (۱۲). کمبود منگنز با ایجاد اختلال در عملکرد این آنزیم می‌تواند منجر به ایجاد اختلال در دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن و در نتیجه افزایش احتمال ابتلا به سرطان‌های گوناگون گردد. کاهش فعالیت این آنزیم در بسیاری از سرطان‌ها به عنوان عامل مستعد کننده در ابتلا به سرطان شناخته شده است (۱۳). در برخی مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر از ترکیبات منگنز در محیط *in vitro* به عنوان ترکیبات درمانی جهت برخی سرطان‌ها استفاده شده است که از آن جمله می‌توان به تأثیر کلرید منگنز در کاهش پیشرفت سلول‌های سرطانی پروستات اشاره نمود (۱۴). علاوه بر این استفاده از یکی از ترکیبات یونی منگنز منجر به کاهش کارسینوژنیسیته‌ی N-myristoyltransferase (از جمله مواد کارسینوژن) شده است (۱۵).

بر اساس گزارش WHO مقدار منگنز مورد نیاز بدن در هر روز معادل ۲-۳ میلی‌گرم می‌باشد (۱۶). منبع

References

1. Shah JB, McKiernan JM. Novel therapeutics in the treatment of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2004; 14(5):287-93.
2. Trush MA, Kensler TW. An overview of the relationship between oxidative stress and chemical carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 1991; 10(3-4):201-9.
3. Spartz L, Bloom AD. Biological consequences of oxidative stress: Implications for cardiovascular disease and carcinogenesis. New York: Oxford University Press; 1992.p.138-61.
4. Gerber GB, Leonard A, Hantson P. Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42(1):25-34.
5. Hurley LS. Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition. *Physiol Rev* 1981; 61(2):249-95.

6. World Health Organization. Environmental Health Criteria 17: Manganese. 1981 [cited 03 Dec 2008] Available from URL: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc017.htm>.
7. Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, et al. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology* 1999; 20(2-3):213-23.
8. Greger JL. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology* 1999; 20(2-3):205-12.
9. Leung PL, Huang HM. Analysis of trace elements in the hair of volunteers suffering from naso-pharyngeal cancer. *Biol Trace Elem Res* 1997; 57(1):19-25.
10. He Q, Ma R, Li Y, Zhang K, Li S. [Determination of trace elements Cu, Zn, Mg, Cr, Mn in serum of people with hepatoma, cirrhosis, hepatapstema disease]. *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi* 2000; 20(4):540-1.
11. Kilic E, Saraymen R, Demiroglu A, Ok E. Chromium and manganese levels in the scalp hair of normals and patients with breast cancer. *Biol Trace Elem Res* 2004; 102(1-3):19-25.
12. Johnson S. The possible crucial role of iron accumulation combined with low tryptophan, zinc and manganese in carcinogenesis. *Med Hypotheses* 2001; 57(5):539-43.
13. millan-Crow LA, Cruthirds DL. Invited review: manganese superoxide dismutase in disease. *Free Radic Res* 2001; 34(4):325-36.
14. Tsui KH, Chang PL, Juang HH. Manganese antagonizes iron blocking mitochondrial aconitase expression in human prostate carcinoma cells. *Asian J Androl* 2006; 8(3):307-15.
15. Shrivastav A, Singh NK, Tripathi P, George T, Dimmock JR, Sharma RK. Copper(II) and manganese(III) complexes of N'-(2-hydroxy phenyl) carbonothioyl] pyridine-2-carbohydrazide: novel therapeutic agents for cancer. *Biochimie* 2006; 88(9):1209-16.
16. World Health Organization. Trace Elements in Human Nutrition. Series 532 Ed. Genève: World Health Organization; 1973.
17. Bowen HJM. Environmental Chemistry of the Elements. London: Academic Press; 1979.

Received: 6.2.2008
Accepted: 29.7.2008

The study of the serum manganese concentration in the bladder cancer patients in comparison with healthy subjects

Hamid Mazdak MD*, Nooshin Mirkheshti MD**, Ahmad Movahedian PhD***, Faranak Yazdekhashti****, Ebrahim Behzad****, Mohammad Shafieian****, Zahra Shamszadeh****

*Assistant Professor, Department of Urology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**General Practitioner, Hakiman Shargh Research Company, Isfahan, Iran.

***Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Pharmacy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

****General Practitioner, Member of Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Background:

Abstract

Manganese (Mn) is one the more important trace elements in the humans. Mn plays an important role in antioxidant defences and it is an essential cofactor for a number of enzymes. Some studies have revealed that Mn deficiency is teratogenic. The relationship of Mn deficiency and cancer induction also has been studied in some studies. We evaluated the serum Mn concentration in patients with bladder cancer in comparison with healthy individuals.

Methods:

During this cross sectional study, 51 patients with bladder cancer and 58 normal subjects were selected regarding the inclusion and exclusion criteria. Blood samples were collected after 8 hours of fasting. The Mn serum concentration was measured in all samples and compared between two groups.

Findings:

Mean of serum Mn concentration was $1.3 \pm 0.39 \mu\text{g/l}$ in bladder cancer patients and $1.87 \pm 0.84 \mu\text{g/l}$ in control group. There was a significant difference between two groups ($p < 0.001$).

Conclusion:

According to the results of this study Mn serum concentration had significant decrease in bladder cancer patients in comparison with normal subjects. This result is similar to the other researches done in different cancers. Regarding the high Mn level in fresh foods and vegetables, consumption of these nutrients, is recommended in high risk individuals for bladder cancer.

Key words:

Bladder cancer, trace elements, manganese.

Page count:

6

Tables:

-

Figures:

1

References:

17

Address of Correspondence:

Nooshin Mirkheshti, General Practitioner, Hakiman Shargh Research Company, Isfahan, Iran.
E-mail: nooshinmirkheshti@gmail.com