Archive of SID

مجلـه دانشگـاه علـوم پـــزشکـی اردبیـل

دوره یازدهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۹۰، صفحات ۱۶۶ الی ۱۷۵

تاثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 روی استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی

دکتر رضا مهدوی[۱]، علی نعمتی[۲]، دکتر ایرج فیضی[۳]، دکتر مجتبی امانی[٤]، حسین علی محمدی اصل[۵]، دکتر محمد ماذنی[٤]، دکتر عباس نقی زاده[۶]، علی شادمان[۷]، رضا علی پناه مقدم[۸]، دکتر اصغر پیرزاده[۹]، موسی غیور نهند[۱۰]

[۱] استاد تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[۲] نویسنده مسئول: دانشجوی دوره دکتری تغذیه،کمیته تحقیقات دانشجوئی مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز و مربی تغذیه، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران **E-mail:** a.nemati@arums.ac.ir

[۳] استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [٤] استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۵] استادیار گروه میکروب شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۶] استادیار تربیت بدنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۷] دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۸] دانشجوی دوره دکترای بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران و مربی گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۹] استادیار انکولوژی، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران [۱۰] کارشناس ارشد مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: نظر بر این است که مکمل اسیدهای چرب ω_3 باعث مهار آسیب استرس‌های اکسیداتیو، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و نیز سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به سرطان معده می‌شود. بنابراین مطالعه اخیر با هدف تاثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 روی استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی انجام گردید.

روش کار: پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور در شهر اردبیل در سال ۱۳۸۹ انجام شد. بدین منظور ۱۵ نفر از بیماران داوطلب مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی برای گروه مورد و ۱۵ دیگر نفر برای گروه شاهد بعد از مصاحبه به صورت تصادفی جهت مطالعه انتخاب گردیدند. سپس به گروه مورد، مکمل اسیدهای چرب ω_3 به میزان ۳ گرم (محتوی ایکوزا پنتانوئیک و دوکوزاهگزانوئیک اسید به ترتیب ۱/۸ و ۱/۲گرم) و به گروه شاهد ماده دارونما بمدت یک و نیم ماه داده شد. پس از ثبت اطلاعات آنتروپومتریک از هر دو گروه نمونه‌های خونی در سه مرحله (در شروع، ۳۰ و ٤۵ روز بعد) در حالت ناشتا جمع‌آوری شد. از نمونه‌های خونی برای انجام آزمایش مالون دی آلدئید، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی، کلسترول، تری گلسیرید، LDL، VLDL و HDL خون استفاده گردید. نتایج بدست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری تی زوجی، تی مستقل و اندازه گیری‌های مکرر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: وزن و نمایه توده بدنی گروه مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 بعد از مداخله در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p<۰/۰۵$). در گروه کنترل وزن و نمایه توده بدنی و میزان مالون دی آلدئید سرم بعد از مداخله نسبت به قبل از آن کاهش معنی‌داری نشان داد، در صورتی در گروه مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 وزن، نمایه توده بدنی و ظرفیت کل آنتی اکسیدانی در روزهای ۳۰ و ٤۵ پس از مداخله نسبت به شروع مطالعه افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$). هیچ اختلاف معنی‌داری در سایر فاکتورهای بیوشیمیائی اندازه‌گیری شده در انتهای مطالعه در بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز اسیدهای چرب ω_3 در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی باعث افزایش ظرفیت کل آنتی اکسیدانی سرم شده و مانع از تشدید استرس اکسیداتیو می‌گردد.

کلمات کلیدی: اسیدهای چرب ω_3؛ استرس اکسیداتیو؛ سرطان معده؛ شیمی درمانی

دریافت: ۹۰/۱/۲٤ **پذیرش:** ۹۰/۳/۲۵

لطفا به این مقاله به شکل زیر ارجاع دهید:

Mahdavi R, Nemati A, Faizi I, Amani M, Alimohammadi Asl H, Mazani M, Nagizadeh Bagi A, Shadman A, Alipanah Mogadam R, Pirzadeh A, Ghayour nahand M. Effect of ω 3 Fatty Acid Supplementation on Oxidative Stress in Gastric Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. J Ardabil Univ Med Sci. 2011; 11(2): 166-175. (Full text in persain)

این تحقیق از نظر رعایت اصول اخلاقی مورد تایید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قرار گرفت.

این مقاله در مرکز بین المللی ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT201011095144N1 به ثبت رسیده است.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سرطان معده یک بیماری جهانی است اگرچه بروز سرطان معده در ۵۰ سال گذشته کاهش یافته [۱] ولی هنوز یکی از مهمترین علت مرگ و میر در دنیا است [۲]. این بیماری چهارمین سرطان شایع در دنیا [۳] و دومین علت مرگ و میر در بین سرطان‌های سراسر دنیا محسوب می‌شود و تقریبا دو سوم موارد جدید این نوع سرطان در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد [٤]. بقای یک ساله این بیماران کمتر از ۲۰٪ می‌باشد [۵]. اگر چه میزان اهمیت بیماری افزایش یافته و میزان‌های مرگ و میر بیماری تا حدود ۶ تا ١٤ درصد کاهش داشته است، ولی میزان بقای ۵ سالهٔ این بیماران تغییر چندانی نکرده و بین ۸ تا ۲۶ درصد در حال نوسان است [۷، ۶]. سرطان معده یک بیماری چند علیتی است و عوامل ژنتیکی [۸]، محیطی [۹]، رژیم غذائی [۱۰]، عفونت‌های ویروسی و باکتریائی مانند عفونت ناشی از هلیکوباکتر پیلوری [۱۱]، مصرف سیگار [۱۲] و گونه‌های فعال شده اکسیژن [۱۳] در سبب‌شناسی آن مطرح هستند. مالون دی آلدئید[1] یکی از فرایند پراکسیداسیون لیپیدی است [١٤] و ممکن است ارتباطی با پیشرفت سرطان داشته باشد [۱۵]. تعدادی از مطالعات نشان می‌دهند که میزان فعالیت برخی از آنتی اکسیدان‌ها در بافت‌های سرطانی مری و معده کاهش [۱۸- ۱۶] و میزان مالون دی آلدئید در بافت سرطانی معده [۱۹] و نیز در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده [۲۰] افزایش می‌یابد.

توصیه‌های تغذیه‌ای متعددی برای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش وجود دارد. پس از ابتلا به سرطان برخی از بیماران از مکمل‌های گیاهی، چای گیاهی و یا مکمل ویتامین و مواد معدنی استفاده می‌کنند [۲۱]. افزایش قدرت ایمنی بدن و کاهش مشکلات داروی مصرفی و تسکین علائم بیماری مانند نگرانی و بی‌اشتهائی معمول‌ترین علت برای مصرف مکمل رژیم غذائی است [٢٤-۲۲]. مطالعات نشان می‌دهند که مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 قبل و یا در حین درمان سرطان معده باعث مهار آسیب استرس‌های اکسیداتیو [۲۷-۲۵]، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و نیز سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مخاط معده در موش صحرائی می‌شود [۲۸] و احتمالا اثرات مهاری بر پیشرفت سرطان معده از جمله متاستاز، آنژیوژنز، آپوپتوز، تمایز و رشد سلول‌های سرطانی دارد [۳۰، ۲۹]. تعدادی از گزارش‌ها نشان می‌دهند که با افزودن اسیدهای چرب غیر اشباع ω_3 به محیط کشت سلول‌های توموری، تغییری در ترکیب اسیدهای چرب تومور در محیط آزمایشگاهی[2] ایجاد می‌شود [۳۲، ۳۱] از طرف دیگر با مصرف اسیدهای چرب ω_3 توسط حیوانات مبتلا به تومور، ترکیب اسیدهای چرب تومور تغییر کرده [٣٤، ۳۳]، و رشد تومور آهسته‌تر می‌شود، بطوری که میزان اسیدهای چرب غیراشباع ω_3 مانند ایکوزا پنتانوئیک، دوکوزاهگزانوئیک اسید و اسید لینولنیک در شاخص پلی متیلن لیپیدی تومور افزایش یافته و باعث مستعد شدن به پراکسیداسیون لیپیدی از طریق تغییر این پروفایل‌های لیپیدی می‌شود [۳۳] و ترکیب و اعمال غشاءِ سلول تغییر کرده و حساسیت تومور به شیمی درمانی افزایش می‌یابد [۳۵]، لذا مطالعه اخیر با هدف تاثیر مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 روی استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی در شهر اردبیل انجام گردید.

روش کار

پژوهش حاضر به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور در مرکز تحقیقات تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بیمارستان‌های

[1] MDA (Malondialdehyde)

[2] in vitro

www.SID.ir

Archive of SID

فاطمی و امام (کلنیک ارس) شهر اردبیل در سال ۱۳۸۹ انجام شد. حجم نمونه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه برآورد شد.

$$n= [(z_{1-\alpha/2})+ (z_{1-\beta})]^2 \times(\delta_1^2 + \delta_2^2)/(\mu_2 - \mu_1)^2$$

حداکثر حجم نمونه با استفاده از شاخص مالون دی آلدئید (در مقایسه با سایر متغیرها) با $Z_{1-\alpha/2}$ = ۱/۹۶ و $Z_{1-\beta}$ = ۰/۹ به تعداد تقریبا ۱۵ نفر در هر گروه با استفاده از فرمول بالا برآورد شد. بدین منظور ۱۵ نفر از بیماران داوطلب مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی برای گروه مورد و ۱۵ دیگر نفر برای گروه شاهد بعد از مصاحبه به صورت تخصیص تصادفی[1] جهت مطالعه انتخاب گردیدند. گروه‌های مورد مطالعه و شاهد از نظر سن و جنس و نوع شیمی درمانی مصرفی همسان گردیدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل افراد بزرگسال بالای ۳۰ سال مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی غیرقابل عمل مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های فاطمی و امام (کلنیک ارس) شهر اردبیل که برای طرح اعلام موافقت نمودند، بود. معیارهای خروج شامل افراد مبتلا به سایر بیماری‌های القاءکننده کاشکسی مانند بیماری‌های قلبی، ریوی، ایدز، نارسائی کلیوی، ابتلا به لوسمی حاد، افراد مبتلا به دیابت و مالتیپل میلوما بودند. افرادی که در دوره مطالعه داروهای داده شده (مکمل اسیدهای چرب ω_3) را به درستی مصرف نکرده بودند، از مطالعه خارج گردیدند. برای تعیین اعتبار علمی ابزار گردآوری داده‌ها، از روش اعتبار محتوا استفاده شد.

جهت تعیین اعتماد علمی ابزار از روش آزمون مجدد استفاده گردید. به این منظور، پرسشنامه‌ها توسط ۵ نفر از افراد مبتلا به سرطان که به صورت تصادفی انتخاب شده بودند، تکمیل شد و پس از گذشت ۱۰ روز، پرسشنامه‌ها دوباره جهت پاسخگویی در اختیار همان افراد قرار گرفت و سپس ضریب همبستگی بین دو دسته داده‌های به دست آمده محاسبه و عدد ۰/۹۸ به دست آمد، که مؤید اعتماد علمی قابل قبول در به وجود آوردن اطلاعات است.

از هر دو گروه اطلاعات آنتروپومتری جمع‌آوری شده و تغییرات وزن و نمایه توده بدنی آنها در طول مطالعه در روزهای ۳۰ و ۴۵ پس از مداخله نسبت به شروع محاسبه گردید. قد با استفاده از قد سنج و وزن توسط ترازوی دیجیتالی اندازه‌گیری شد، و پس از اندازه‌گیری نمایه توده بدنی افراد با استفاده از فرمول وزن (کیلوگرم) تقسیم بر مجذور قد (متر) محاسبه گردید. نمونه‌های خونی در سه مرحله (در شروع، ۳۰ و ۴۵ روز بعد) در حالت ناشتا جمع-آوری شد، سپس به گروه مورد، مکمل اسیدهای چرب ω_3 به میزان ۳ گرم (محتوی ایکوزا پنتانوئیک و دوکوزاهگزانوئیک اسید به ترتیب ۱/۸ و ۱/۲ گرم) در ده گرم روغن ماهی سه بار در روز و به گروه شاهد ماده دارو نما (پودر برنج به میزان ۳ گرم در داخل کپسول) بمدت یک و نیم ماه داده شد. خون گرفته شده تا انجام آزمایش در ۸۰- درجه سانتی-گراد ذخیره گردید. از نمونه‌های خونی برای انجام آزمایش مالون دی آلدئید، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی، کلسترول، تری گلسیرید، LDL[2]، VLDL[3] و HDL[4] خون استفاده گردید. ظرفیت کل آنتی اکسیدانی و پروفایل‌های لیپیدی توسط اتوآنالیزور و مالون دی آلدئید توسط اسپکتوفتومتری اندازه‌گیری گردیدند. کلیه اطلاعات بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه گردیدند.

تجزیه و تحلیل آماری

برای مقایسه میانگین متغیرها قبل و بعد از مداخله از نرم افزار SPSS و آزمون تی زوج شده[5] و برای

[1] Randomized allocation

[2] Low Density Lipoprotein
[3] Very Low Density Lipoprotein
[4] High Density Liporotein
[5] Paired sample t test

www.SID.ir

Archive of SID

مقایسه میانگین بین گروه‌ها از آزمون تی مستقل[1] استفاده گردید. از آزمون آماری مقیاس تکراری[2] برای نشان دادن تغییر متغیر بر اساس زمان در یک گروه استفاده گردید. سطح معنی‌دار آماری برای کلیه آزمون‌ها $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که در فاکتورهای آنتروپومتریک و بیوشیمیائی قبل از مداخله در بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول۱).

نتایج با استفاده از آزمون تی زوجی نشان داد که بدنبال مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 کاهش معنی‌داری در تری گلسیرید و VLDL و افزایش معنی‌داری در LDL، HDL، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی، وزن و نمایه توده بدنی در ۳۰ و ٤٥ روز پس از مداخله نسبت به شروع مطالعه مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۵$)، در صورتی که اثر مکمل اسیدهای چرب ω_3 روی تغییرات کلسترول و مالون دی آلدئید در طول مطالعه بی‌معنی بود (جدول ۲). تغییرات LDL, HDL, VLDL، تری گلسیرید، کلسترول و همچنین ظرفیت کل آنتی اکسیدانی سرم

جدول۱. میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه توده بدن و شاخص های بیوشیمائی پایه در بین گروه ها

متغیرهای مورد مطالعه قبل از مداخله	گروه کنترل	گروه ω_3	P value
سن(سال)	۶۶/۱ ± ۱۱/۷	۶۲/۲ ± ۱۳/۹	NS
قد(سانتی متر)	۱۶۵/۷ ± ۷/۸	۱۶۶/۲ ± ۱۰/۸	NS
وزن(کیلو گرم)	۵۶ ± ۷	۵۷ ± ۱۰	NS
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۰/۶ ± ۲/۶	۲۰/٤ ± ۲/۷	NS
مالون دی آلدئید(nmol/mL)	۰/۲۷ ± ۰/۱۳	۰/۲ ± /۰۷	NS
ظرفیت کل آنتی اکسیدانی(mmol/L)	۰/۳۶ ± ۰/۱۵	۰/۲۷ ± ۰/۰۸	NS
کلسترول(mg/dL)	۱٤۲ ± ۳٤	۱٤۹ ± ٤۶	NS
تری گلسیرید(mg/dL)	۱۱۲ ± ۳۶	۱٤۶ ± ۵۲	NS
LDL(mg/dl)	۸۱ ± ۲۸	۸۶ ± ۳۵	NS
VLDL (mg/dl)	۲۲ ± ۷	۳۰ ± ۱۰	NS
HDL(mg/dl)	٤۰ ± ٤	۳۹ ± ۶	NS

با استفاده از آزمون Independent sample t-test اختلاف معنی داری در پارامترهای بیوشیمیایی مابین گروه‌ها قبل از مداخله مشاهده نگردید($p>۰/۰۵$).
NS=non significant

جدول ۲. مقایسه میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه توده بدن و شاخص های بیوشیمیائی پس از مداخله در گروه دریافت کننده ω_3

متغیرهای مورد مطالعه	قبل از مداخله	۳۰ روز پس از مداخله	٤۵ روز پس از مداخله	P value
وزن (کیلو گرم)	۵۷ ± ۱۰	۵۸ ± ۹	۵۹ ± ۸	*< ۰/۰۵
نمایه توده بدنی (kg/m^2)	۲۰/٤ ± ۲/۶	۲۰/۹ ± ۲/٤	۲۱/۱ ± ۲/٤	*< ۰/۰۵
مالون دی آلدئید(nmol/mL)	۰/۲ ± /۰۷	۰/۲۷ ± /۱۷	۰/٤۷ ± /۲٤	NS
ظرفیت کل آنتی اکسیدانی(mmol/L)	۰/۲۰ ± ۰/۱۱	۰/۲۸ ± ۰/۱۳	۰/٤۰ ± ۰/۱۶	*< ۰/۰۵
کلسترول (mg/dL)	۱٤۹ ± ٤۶	۱۹۱ ± ۷۹	۱۷۶ ± ۳۰	NS
تری گلسیرید (mg/dL)	۱٤۶ ± ۵۲	۱۲۲ ± ۳۲	۱۰۷ ± ۳۷	*< ۰/۰۵
LDL(mg/dL)	۸۶ ± ۳۵	۱۰۰ ± ۳۶	۱۱۱ ± ۳۲	*< ۰/۰۵
VLDL (mg/dL)	۳۰ ± ۱۰	۲٤ ± ۷	۲۲ ± ۷	*< ۰/۰۵
HDL(mg/dL)	۳۹ ± ۶	٤۲ ± ٤	٤٤ ± ٤	*< ۰/۰۵

***با استفاده از آزمونPaired sample t test اختلاف معن‌داری در پارامترهای بیوشیمیائی مابین گروه ها پس از مداخله مشاهده گردید($p<۰/۰۵$).**
NS=non significant

[1] Independent sample t-test
[2] Repeated measure

www.SID.ir

Archive of SID

در گروه کنترل در طول مراحل مختلف مطالعه تغییرات نامتناسبی را نشان داد، در صورتی که وزن و نمایه توده بدنی در طول مطالعه در این گروه کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$) و میزان مالون دی آلدئید در گروه کنترل پس از مداخله نسبت به شروع مطالعه افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$) (جدول ۳). مالون دی آلدئید، وزن و نمایه توده بدنی گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 در مقایسه با گروه کنترل در آخر مطالعه (روز ٤٥ پس از مداخله) بیشتر بود ($p<۰/۰۵$) (جدول ٤).

با استفاده از آزمون آماری مقیاس تکراری نشان داد که افزایش وزن، نمایه توده بدنی، HDL، LDL، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی و همچنین مالون دی آلدئید و کاهش تری‌گلسیرید در گروه دریافت کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 از نظر آماری در طول زمان مطالعه معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$)، در صورتی که در گروه کنترل کاهش وزن، نمایه توده بدنی و افزایش مالون دی آلدئید از نظر آماری در طول زمان مطالعه معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار وزن، نمایه توده بدن و شاخص‌های بیوشیمیایی پس از مداخله در گروه کنترل

متغیرهای مورد مطالعه	قبل از مداخله	۳۰ روز پس از مداخله	٤٥ روز پس از مداخله	P value
وزن(کیلو گرم)	۵۶ ± ۷	۵٤ ± ۷	۵۳ ± ۶	*< ۰/۰۵
نمایه توده بدنی(kg/m^2)	۲۰/۶ ± ۲/۶	۱۹/۹ ± ۲/٤	۱۹/۵ ± ۲/٤	*< ۰/۰۵
مالون دی آلدئید(nmol/mL)	۰/۲۷ ± ۰/۱۳	۰/۵ ± ۰/۲۲	۰/۶ ± ۰/۲۶	*< ۰/۰۵
ظرفیت کل آنتی اکسیدانی(mmol/L)	۰/۳۶ ± ۰/۱۵	۰/۳۶ ± ۰/۱۷	۰/٤٤ ± ۰/۱۹	NS
کلسترول(mg/dL)	۱٤۲ ± ۳٤	۱۵۹ ± ۵۰	۱٤٤ ± ٤٤	NS
تری گلسیرید(mg/dL)	۱۱۲ ± ۳۶	۱۳۶ ± ۸۵	۱۲۶ ± ۳۱	NS
LDL(mg/dL)	۸۱ ± ۲۸	۹۲ ± ۳۵	۸۱ ± ۳۶	NS
VLDL (mg/dL)	۲۲ ± ۷	۲۷ ± ۱۷	۲۵ ± ۶	NS
HDL(mg/dL)	٤۰ ± ٤	٤۰ ± ۶	٤۰ ± ۵	NS

***با استفاده از آزمون Paired sample t test اختلاف معنی داری در پارامترهای بیوشیمیائی مابین گروه ها پس از مداخله مشاهده گردید ($p<۰/۰۵$).**
NS=non significant

جدول ٤. میانگین و انحراف معیار وزن و شاخص تن سنجی و بیوشیمیایی پس از مداخله در بین گروه‌ها

متغیرهای مورد مطالعه	گروه کنترل		گروه ω_3		P value
	۳۰ روز پس از مداخله	٤٥ روز پس از مداخله	۳۰ روز پس از مداخله	٤٥ روز پس از مداخله	
وزن(کیلو گرم)	۵٤ ± ۷	۵۳ ± ۶	۵۸ ± ۹	۵۹ ± ۸	*< ۰/۰۵
نمایه توده بدنی(kg/m^2)	۱۹/۹ ± ۲/٤	۱۹/۲ ± ۲/۱	۲۰/۹ ± ۲/۵	۲۱/۳ ± ۱/۹	*< ۰/۰۵
مالون دی آلدئید(nmol/mL)	۰/۵ ± ۰/۲۲	۰/۶ ± ۰/۲۶	۰/۲۷ ± ۰/۱۷	۰/٤۷ ± ۰/۲٤	NS
ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی(mmol/L)	۰/۳۶ ± ۰/۱۶	۰/٤٤ ± ۰/۱۹	۰/۲۹ ± ۰/۱۱	۰/٤۰ ± ۰/۱۶	NS
کلسترول(mg/dL)	۱۵۹ ± ۵۰	۱٤٤ ± ٤٤	۱۹۱ ± ۷۹	۱۷۶ ± ۲۹	NS
تری گلسیرید(mg/dL)	۱۳۶ ± ۸۶	۱۲۷ ± ۳۱	۱۲۲ ± ۳۲	۱۰۷ ± ۳۷	NS
LDL(mg/dL)	۹۲ ± ۳۵	۸۱ ± ۳۶	۱۰۱ ± ۳۶	۱۲۲ ± ۳۲	NS
VLDL (mg/dL)	۲۷ ± ۱۷	۲۵ ± ۶	۲٤ ± ۷	۲۲ ± ۷	NS
HDL(mg/dL)	٤۰ ± ۶	٤۰ ± ۵	٤۲ ± ٤	٤٤ ± ٤	NS

*** با استفاده از آزمون Independent sample t-test اختلاف معنی‌داری در پارامترهای بیوشیمیایی مابین گروه‌ها پس از مداخله مشاهده گردید ($p<۰/۰۵$). NS=non significant**

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 در بیماران سرطانی تحت شیمی درمانی باعث کنترل کاهش وزن، نمایه توده بدنی و نیز باعث بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی و جلوگیری از افزایش معنی‌دار مالون دی آلدئید می‌شود، در صورتی که وزن و نمایه توده بدنی در طول مطالعه در گروه کنترل کاهش معنی‌دار و مالون دی آلدئید افزایش معنی‌داری را نشان داد، همچنین وزن بیمارن مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 نسبت به گروه کنترل از نظر آماری بیشتر بود. چربی رژیم غذائی پاسخ تومور به اشعه درمانی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳۳]. سطح مالون دی آلدئید در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده افزایش می‌یابد [۱۶]. در صورتی سطح برخی از آنتی اکسیدان‌ها و HDL سرمی در بیمارن مبتلا به سرطان معده کاهش می‌یابد [۱۸]. تعدادی از محصولات طبیعی باعث بهبود کیفیت زندگی و کاهش علائم مربوط به درمان با سرطان می‌شود و مصرف آنها باعث تعدیل سیستم ایمنی بدن، تغییر پاسخ تومور، افزایش طول مدت بقا بیماری می‌شود. تصور می‌شود اسیدهای چرب غیراشباع با چند پیوند دوگانه ممکن است اثرات حفاظتی در مقابل سرطانزائی معده داشته باشد این نقش مهاری در حیوانات آزمایشگاهی مانند موش نشان داده شده است [۳۶]. بطوری که مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 قبل و یا در حین درمان سرطان معده باعث مهار آسیب استرس‌های اکسیداتیو [۲۷-۲۵]، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و نیز سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در مخاط معده در موش صحرائی می‌شود [۲۸]. گزارش شده است ارتباط معکوسی بین مصرف چربی غیر اشباع با چند پیوند دوگانه و سرطان معده وجود دارد [۳۷]. برخی از مطالعات نشان می‌دهد که اسیدهای چرب ω_3 از طریق مهار بیان ژنی، آپوپتوز و تجزیه DNA سلول‌های اپیتلیال معدی ممکن است باعث مهار استرس اکسیداتیو ایجادکننده آپوپتوز شود [۳۸]. مطالعه دیگر نشان می‌دهد که روغن ماهی باعث حفظ تمامی مخاط معده می‌شود [۲۸]. بررسی نشان می‌دهد که مکمل اسیدهای ω_3 باعث افزایش HDL2 -کلسترول در سرم می‌شود که با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۳۹]. برخی از اسیدهای چرب ω_3 مانند دکوزاهگزانوئیک اسید باعث القای آپوپتوز می‌شود. خاصیت ضد سرطانی دکوزاهگزانوئیک اسید نه تنها به علت اثر مستقیم سیتوتوکسیک بلکه به علت توانائی اسیدهای چرب برای آپوپتوز است [۴۰، ۴۱]. اسیدهای چرب ω_3 از طریق مکانیسم استرس اکسیداتیو باعث افزایش پاسخ تومور به شیمی درمانی می‌شود. مکمل یاری اسیدهای چرب ω_3 باعث افزایش غلظت این اسیدهای چرب در فسفولیپد غشاء سلول‌های تومور شده و سبب تغییر در ترکیب و اعمال غشاء سلول و نیز افزایش حساسیت تومور به شیمی درمانی مخصوصا در تومورهای مقاوم به داروهای شیمی درمانی و نیز کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی درمانی می‌شود، در صورتی که سلول‌های طبیعی غیر سرطانی سالم مانده و آسیب نمی‌بینند [۳۵]، بطوری که در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که افزودن مقدار کمی از ایکوزا پنتانوئیک و دوکوزاهگزانوئیک اسید به محیط کشت سلولی باعث مرگ سلول‌های توموری بدون اثر بر سلول‌های نرمال می‌شود [۴۲]. تشکیل ترکیبات سیتوتوکسیک و سیتوستاتیک بعد از پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع طولانی زنجیر مکانیسم اولیه برای فعالیت اسیدهای چرب ω_3 در مقابل سرطان پیشنهاد شده است [۲۷–۲۵]، سایر مکانیسم‌های پیشنهای شامل تغییر سنتز پروستاگلاندین [۴۳]، تغییر در رونویسی ژن [۴۴] مهار ژنی [۳۸]، جلوگیری از انتقال اسیدهای چرب ω_6 [۴۵] و تنظیم آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و آپوپتوز [۴۶] می‌باشد. در مطالعه اخیر با توجه به

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش معنی‌دار ظرفیت کل آنتی اکسیدانی پس از مداخله با اسیدهای چرب ω_3 در گروه آزمایش، انتظار می‌رفت که سطح سرمی مالون دی آلدئید بعنوان فاکتور استرس اکسیداتیو کاهش یابد، ولی مالون دی آلدئید سرم کاهش معنی‌داری نداشت از طرف دیگر افزایش معنی‌داری نیز نسبت به شروع مطالعه نداشت، در صورتی که در گروه کنترل میزان مالون دی آلدئید سرمی پس از ٤٥ روز مداخله افزایش معنی‌داری را نشان داد، احتمالا افزایش معنی‌داری سطح سرمی ظرفیت کل آنتی اکسیدانی در گروه مصرف‌کننده مکمل اسیدهای چرب ω_3 توانسته از افزایش معنی‌دار مالون دی آلدئید سرمی جلوگیری کند، در صورتی که در گروه کنترل میزان ظرفیت کل آنتی اکسیدانی تغییر نکرد، و این می‌تواند توجیه کننده افزایش سطح سرمی مالون دی آلدئید در گروه کنترل باشد.

نتیجه گیری

مطالعه حاضر نشان می‌دهد مصرف مکمل اسیدهای چرب ω_3 در بیماران مبتلا به سرطان معده تحت شیمی درمانی احتمالا از طریق بهبود فاکتورهای آنتروپومتریک (جلوگیری از کاهش وزن و نمایه توده بدنی)، ظرفیت کل آنتی اکسیدانی و نیز به تاخیر انداختن افزایش مالون دی آلدئید در سرم بیماران می‌تواند مفید واقع شود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل طرح شماره ۵/۷۱/۵۸۶ از مرکز تحقیقات تغذیه انشکده بهداشت و تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد در ضمن مولفان ازدانشگاه علوم پزشکی اردبیل و کمیته تحقیقات دانشجوئی دانشگاه علوم پزشکی جهت همکاری در اجرای طرح کمال تشکر را دارند. از همکاری بیماران و پرسنل بیمارستان‌های فاطمی و امام خمینی شهر اردبیل تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1- Coggon D, Inskip H. Is there an epidemic of cancer? BMJ. 1994 Mar; 308(6930): 705-8.
2- Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol. 1996 Jun; 23(3): 281-91.
3- Parkin DM. International variation. Oncogene. 2004 Aug; 23(38): 6329-40.
4- Ushijima T, Sasako M. Focus on gastric cancer. Cancer Cell. 2004 Feb; 5(2): 121-5.
5- Wei TC. Hsu SC. Evaluation of factors influencing the prognosis of gastric cancer after gastric resection. J Formosan Med Assoc. 1980 Feb; 79(2): 205-19.
6- Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinoma . Arch Surg. 1994 Apr; 129(4): 381-8.
7- Stipa S, Di Giorgio A, Ferri M, Botti C. Results of curative gastrectomy for carcinoma. J Am Coll Surg. 1994 Nov; 179(5): 567-72.
8- Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). Cancer Causes Control. 2003 Aug; 14(6): 547-58.
9- Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. Cancer Causes Control. 1999 Feb; 10(1): 77-83.
10- Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer. 2007 Aug; 10(2): 75-83.
11- Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of *H. pylori* infection with gastric carcinoma: a meta analysis. World J Gastroenterol. 2001 Dec; 7(6): 801-4.

www.SID.ir

Archive of SID

12- Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. J Natl Cancer Inst, 2004 Jan; 96(2): 99-106.
13- Oliveira CP, Kassab P, Lopasso FP, Souza HP, Janiszewski M, Laurindo FR, et al. Protective effect of ascorbic acid in experimental gastric cancer: reduction of oxidative stress. World J Gastroenterol. 2003 Mar; 9(3): 446-8.
14- Samir M, el Kholy NM. Thiobarbituric acid reactive substances in patients with laryngeal cancer. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1999 Jun; 24(3): 232-4.
15- Blair IA. Lipid hydroperoxyde-mediated DNA damage. Exper Geront. 2001 Sep; 36(9): 1473-81.
16- Elkiran ET, Mar N, Aygen B, Gursu F, Karaoglu A, Koca S. Serum paraoxonase and arylestrase activities in patients with lung cancer in Turkish population . BMC Cancer. 2007 Mar; 7: 48.
17- Krzystek-Korpacka M, Boehm D, Matusiewicz M, Diakowska D, Grabowski K, Gamian A. Paraoxonase 1 (PON1) status in gastroesophageal malignancies and associated paraneoplastic syndrome- connection with inflammation. Clin Biochem. 2008 Jul; 41(10-11): 804-11.
18- Akacy MN, Yilmaz I, Polat MF. Serum paraoxonase level in gastric cancer. Hepato Ggastro Enterology. 2003 Dec; 50 Suppl 2: cclxxiii-cclxxv.
19- Kekec Y, Paydas S, Tuli A, Zorludemir S, Sakman G, Seydaoglu G. Antioxidant enzyme levels in cases with gastrointestinal cancer. Eur J Intern Med. 2009 Jul;20(4):403-6.
20- Dwivedi RC, Raturi DP, Kandpal N, Dwivedi RC, Singh RC, Puri VN. Oxidative stress in patients with laryngeal carcinoma. Indian J Cancer. 2008 Jul-Sep; 45(3):97-9.
21- Molassiotis A, Ozden G, Platin N, Scott JA, Pud D, Fernandez-Ortega P, et al. Complementary and alternative medicine use in patients with head and neck cancers in Europe. Eur J Cancer Care. 2006 Mar; 15(1): 19–24.
22- Hann DM, Baker F, Roberts CS, Witt C, McDonald J, Livingston M, et al. Use of complementary therapies among breast and prostate cancer patients during treatment: a multisite study. Integr Cancer Ther. 2005 Dec; 4(4): 294–300.
23- Henderson JW, Donatelle RJ. Complementary and alternative medicine use by women after completion of allopathic treatment for breast cancer. Altern Ther Health Med. 2004 Jan-Feb; 10(1): 52-7.
24- Sparber A, Bauer L, Curt G, Eisenberg D, Levin T, Parks S, et al. Use of complementary medicine by adult patients participating in cancer clinical trials. Oncol Nurs Forum. 2000 May; 27(4): 623-30.
25- Gonzalez MJ, Schemmel RA, Gray J I, Dugan LJ, Sheffield LG, Welsch CW. Effect of dietary fat on growth of MCF-7 and MDA-MB231 human breast carcinomas in athymic nude mice: relationship between carcinoma growth and lipid peroxidation product levels. Carcinogenesis. 1991 Jul; 12(7): 1231-5.
26- Gonzalez MJ. Fish oil, lipid peroxidation and mammary tumor growth. J Am Coll Nutr. 1995 Aug; 14(4): 325-35.
27- Das UN. Gamma -linolenic acid, arachidonic acid, and eicosapentaenoic acid as potential anticancer drugs. Nutrition. 1990 Nov-Dec; 6(6): 429-34.
28- Bhattacharya A, Ghosal S, Bhattacharya SK. Effect of fish oil on offensive and defensive factors in gastric ulceration in rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006 Feb; 74(2): 109-16.
29- Yin Y, Zhan WH, Peng JS, Zhao ZG. Apoptosis of human gastric cancer cells induced by omega-3 polyunsaturated fatty acids. Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2007 Nov; 10(6): 570-3. [Article in Chines]
30- Galli C, Butrum R. Dietary omega 3 fatty acids and cancer: an overview. World Rev Nutr Diet 1991 Nov; 66: 446-61.

www.SID.ir

Archive of SID

31- Das UN, Madhavi N, Sravan Kumar G, Padma M, Sangeetha P. Can tumor cell drug resistance be reversed by essential fatty acids and their metabolites. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1998 Jan; 58(1):39-54.
32- Atkinson TG, Meckling-Gill KA. Regulation of nucleoside drug toxicity by transport inhibitors and omega-3 polyunsaturated fatty acids in normal and transformed rat-2 fibroblasts. Cell. Pharmacol. 1995 Mar; 2: 259-264.
33 - Vartak S, Robbins ME, Spector AA. Polyunsaturated fatty acids increase the sensitivity of 36B10 rat astrocytoma cells to radiation-induced cell kill. Lipids. 1997 Mar; 32(3): 283-92.
34- Shao Y, Pardini L, Pardini RS. Intervention of transplantable human mammary carinoma MX-1 chemotherapy with dietary menhaden oil in athymic mice: increased therapeutic effects and decreased toxicity of cyclophosphamide. Nutr Cancer. 1997; 28(1): 63-73
35- Pardini RS. Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. Chem Biol Interact. 2006 Aug; 162(2): 89-105.
36- Karmali RA, Marsh J, Fuchs C. Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. J Natl Cancer Inst. 1984 Aug; 73(2): 457-61.
37- Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramirez-Espitia A. Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. Int J Cancer. 1999 Nov; 83(5): 601-5.
38- Yu JH, Kang SG, Jung UY, Jun CH, Kim H. Effects of omega-3 fatty acids on apoptosis of human gastric epithelial cells exposed to silica-immobilized glucose oxidase. Natural Compounds and Their Role in Apoptotic Cell Signaling Pathways. 2009 Aug; 1171: 359-64.
39 - Calabresi L, Villa B, Canavesi M, Sirtori CR, James RW, Bernini F, et al. An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate increases plasma high-density lipoprotein 2 cholesterol and paraoxonase levels in patients with familial combined hyperlipidemia. Metabolism. 2004 Feb; 53 (2): 153-158.
40- Siddiqui RA, Jenski LJ, Neff K, Harvey K, Kovacs RJ, Stillwell W. Docosahexaenoic acid induces apoptosis in jurcat cells by a protein phosphate-mediated pathway. Biochim Biophys Acta. 2001 Jan; 1499(3): 265-75.
41- Siddiqui RA, Jenski LJ, Wiesehan JD, Hunter MV, Kovacs RJ, Stillwell W. Prevention of docosahexaenoic acid-induced cytotoxicity by phosphatidic acid in jurcat leukemic cells: The role of protein phosphatase-1. Biochim Biophys Acta. 2001 Dec; 1541(3): 188-200.
42- Price SA, Tisdale MJ. Mechanism of inhibition of a tumor lipid-mobilizing factor by eicosapentaenoic acid. Cancer Res. 1998 Nov; 58(21): 4827-31.
43- Rose DP, Rayburn J, Hatala MA, Connolly JM. Effects of dietary fish oil on fatty acids and eicosanoids in metastasizing human breast cancer cells. Nutr Cancer. 1994; 22(2): 131-41.
44- Jump DB, Clarke SD. Regulation of gene expression by dietary fat. Annu Rev Nutr. 1999; 19: 63-90.
45- Sauer L A, Dauchy RT, Blask DE. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of ω-3 fatty acids. Cancer Res. 2000 Sep; 60(18): 5289-95.
46- Fernandes G, Chandrasekar B, Luan X, Troyer DA. Modulation of antioxidant enzymes and programmed cell death by ω-3 fatty acids. Lipids. 1996 Mar; 31 Suppl: S91-6.

www.SID.ir

Archive of SID

Effect of ω 3 Fatty Acid Supplementation on Oxidative Stress in Gastric Cancer Patients Undergoing Chemotherapy

Mahdavi R, PhD[1]; Nemati A, MSc[2]; Faizi I, MD[3]; Amani M, PhD[4]; Alimohammadi Asl H, MSc[5]; Mazani M, PhD[4]; Nagizadeh Bagi A, PhD[6]; Shadman A, BSc[7]; Alipanah Mogadam R, MSc[8]; Pirzadeh A, MD[9]; Ghayour nahand M, MSc[10]

[1] Prof. of Nutrition, Nutritional Research Center, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Iran.
[2] Corresponding Author: PhD Student of Nutrition, Student Research Center Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran and Lecturer in Nutrition, Dept. of Basic Sciences, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran. E-mail: a.nemati@arums.ac.ir
[3] Assistant Prof. of Surgery Dept., School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[4] Assistant Prof. of Biochemistry Dept., School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[5] Assistant Prof. of Microbiology Dept., School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[6] Assistant Prof. of Sport Dept., School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[7] MSc Student of Biochemistry, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[8] PhD Student of Biochemistry, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran and Lecturer in Biochemistry Dept., School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[9] Assistant Prof. of Internal Disease Dept, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
[10] MSc in Nutritional Research Center, Tabriz University of Medical Sciences Tabriz, Iran.

ABSTRACT

Background & Objectives: Consumption of ω3 fatty acids supplementation inhibits oxidative stress injury, increases activity of antioxidant enzymes and decreases lipid peroxidation in gastric cancer patients. In this study, we examined effects of ω-3 fatty acid intakes on oxidative stress in gastric cancer patients undergoing chemotherapy.

Methods: This double blind clinical trial study was conducted on 30 adult patients (15 cases and 15 controls) with gastric cancer during chemotherapy in Ardabil city in 2010. Case and control groups were selected by randomized allocation. Three grams ω-3 fatty acid supplementation (1.8 g EPA & 1.2 g DHA in 10 g fish oil) and placebo were given case and control groups for 45 days, respectively. Anthropometric indices (weight, height & BMI) were measured. Blood samples were taken and then biochemical factors including triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, MDA, and total antioxidants were evaluated at the beginning, middle and end of the study. The data were analyzed by using Paired sample t-test, Independent sample t-test and repeated measures test.

Results: MDA, Weight and BMI of omega group after intervention were significantly more than control group at the end of the study ($p<0.05$). Weight and BMI were decreased but serum MDA was significantly increased in control group during the study ($p<0.05$). Weight, BMI, and total antioxidants were significantly increased in omega group during day 30-45, ($p<0.05$). There were no significant differences in other biochemical factors at the end of study.

Conclusion: The present investigation shows administration of ω3 fatty acid supplements to gastric cancer patients during chemotherapy increases the total antioxidants capacity and prevents the enhancement of oxidative stress.

Key words: ω 3 Fatty Acid Supplementation; Oxidative Stress; Gastric Cancer; Chemotherapy

www.SID.ir