

# بررسی میزان فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی گلوکوتایون پراکسیداز (GPX) و گلوکوتایون ردوکتاز (GR) در خون زنان مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با زنان سالم

## مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران-۱۳۸۲

دکتر محمود جلالی<sup>۱</sup>، ماریا نگهدار<sup>۲</sup>

۱- دانشیار گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، (مؤلف مسئول) mahmoudjalali@hotmail.com

۲- کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت، عضو باشگاه پژوهشگران جوان

### چکیده

**زمینه و هدف:** پژوهشها نشان می دهد که فاکتورهای محیطی از قبیل رژیم غذایی با پروتئین حیوانی بالا، مصرف الکل، تماس با سرطانهای شیمیایی، اشعه و ... از ریسک فاکتورهای سرطان سینه بوده و رابطه نزدیکی با تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) دارند که با پراکسیداسیون لیپیدها، کاهش فعالیت آنزیمها و آسیب به DNA نقش مؤثری در ایجاد سرطان دارند.

**روش بررسی:** در این تحقیق میزان فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی GPX و GR در خون زنان مبتلا به سرطان سینه (۵۰ مورد) در مقایسه با زنان سالم (۵۰ شاهد) بررسی گردید. ابتدا به روش مصاحبه اطلاعات عمومی در پرسشنامه ثبت شد. سپس خون افراد به صورت ناشتا گرفته شد و پس از سانتریفوژ، گلبولهای قرمز بدست آمده را شستشو داده و همولیزات تهیه گردید. پس از سانتریفوژ مجدد، از مایع شفاف رویی برای تعیین آنزیمها با روشهای دستی و اسپکتروفتومتری استفاده شد.

**یافته ها:** میانگین فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی GPX و GR در خون بیماران مبتلا به سرطان سینه در همه مراحل ابتلا بطور معنی داری با ( $p < 0/001$ ) نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است، همچنین کاهش فعالیت این آنزیمها با افزایش سن با  $p < 0/05$  مشاهده شد.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه، افزایش میزان تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی را نشان می دهد که این نظریه اثر استرس اکسیداتیو در سرطانزایی را تایید می کند و کاهش نسبی فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی جهت دتوکسیفیکه کردن سطوح بالای  $H_2O_2$  به  $HO_2\cdot$  منجر به تشکیل بیشتر رادیکالهای آزاد هیدروکسیل  $\cdot OH$  خطرناک می شود. بنابراین بررسی آنزیمهای آنتی اکسیدانی احتمالاً در ارزیابی وضعیت بیماران مبتلا به سرطان سینه مفید می باشد، لذا مطالعات کلینیکی بیشتری جهت ارزیابی نقش چنین آنزیمهای آنتی اکسیدانی در سرطان سینه توصیه می شود.

**کلید واژه ها:** آنزیمهای آنتی اکسیدانی، گلوکوتایون روکتاز، گلوکوتایون پراکسیداز، سرطان سینه، گونه های فعال اکسیژن

وصول مقاله: ۸۴/۴/۹ اصلاح نهایی: ۸۴/۶/۲۰ پذیرش مقاله: ۸۴/۶/۲۷

مقدمه

در حیات هوازی، تولید رادیکالهای آزاد و گونه های فعال اکسیژن امری اجتناب ناپذیر است اگرچه در طبیعت یک سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی، جهت مقابله با این عوامل مهاجم پیش بینی شده است.

اثرات زیان آور اکسیژن مولکولی بگونه های فعال اکسیژن

اکسیژن

می توانند به علت واکنش با پروتئین ها، اسیدهای

داشته‌اند. موارد مختلف در اتیولوژی سرطان سینه دخالت دارند. ژنتیک، چاقی، داشتن پروده‌های زودرس و یا یائسگی دیررس، سن و نداشتن بچه قبل از سی‌سالگی، فاکتورهای محیطی از قبیل رژیم غذایی، هورمونی، مصرف بی‌رویه الکل، تماس با مواد شیمیایی و سرطان‌زا، درمان با اشعه و  $\dagger$  در آسیب‌زایی این بیماری مؤثرند و رابطه نزدیکی با تولید گونه‌های فعال اکسیژن دارند که با تخریب اکسیداتیو پرواکسیداسیون لیپیدی، کاهش فعالیت آنزیم‌ها و آسیب به  $\text{DNA}$  نقش مؤثری در ایجاد سرطان سینه دارند (۸).

بنابراین به نظر می‌رسد بررسی دفاع آنتی‌اکسیدانی بیماران مبتلا به سرطان سینه امری قابل توجه باشد. ولی اطلاعات محدودی در این زمینه وجود دارد لذا با توجه به اهمیت بیماری سرطان سینه مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان پلاسمایی آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی به عنوان نشانگرهای استرس اکسیداتیو در این بیماران، انجام گردید.

### روش بررسی

مطالعه حاضر یک مطالعه تحلیلی و از نوع مورد-شاهدی است که به منظور تخمین وضعیت فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون ردوکتاز و گلوکوتایون پراکسیداز در خون زنان مبتلا به سرطان سینه مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در مقایسه با زنان سالم در سال ۸۳-۱۳۸۲ انجام گرفت. محل انجام آزمایشات دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، آزمایشگاه بیوشیمی و تغذیه بود. برای مقایسه میانگین فعالیت آنزیمها در دو گروه مورد و شاهد با فرض برابری انحراف معیار در دو گروه و با اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، حجم نمونه ۵۰ نفر در هر گروه (مورد و شاهد) بدست آمد. افراد بصورت داوطلب همکاری کردند و کلیه اطلاعات اخذ شده از افراد مورد بررسی در تمام مراحل تحقیق از جمله انتشار نتایج

نوکلئیک، لیپیدها و سایر مولکولها سبب تغییر ساختمان آنها شده و ضایعات بافتی ایجاد کنند (۱).

از ترکیبات شیمیایی که طی مراحل متابولیسم قادر به تولید انواع سمی اکسیژن مثل سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و رادیکال پراکسید هستند، به عنوان پرواکسیدان نام برده می‌شود (۲۱). از طرفی، ترکیباتی که اکسیدانها را تجزیه و یا مهار می‌کنند و یا ضد آنها عمل می‌کنند، آنتی‌اکسیدان نامیده می‌شوند. در یک سلول نرمال تعادل مناسبی بین پرواکسیدان و آنتی‌اکسیدانها وجود دارد اما زمانی که تولید انواع رادیکال اکسیژن به مقدار زیاد افزایش یابد یا زمانی که سطح آنتی‌اکسیدانها کاهش یابد، تعادل می‌تواند بطرف پرواکسیدانها میل کند این حالت استرس اکسیداتیو (⑩⑨⑧⑦⑥⑤④③②①) می‌تواند باعث آسیبهای جدی سلولی گردد (۳-۱).

آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی عهده دار عمل سم‌زدایی (⑤④③②①⑦⑥⑤④③②①) هیپودروژن پراکساید، با تجزیه آن به  $\text{H}_2\text{O}$  و  $\text{O}_2$  می‌باشند (۳). آسیبهای اکسیداتیو احتمالاً در بروز بیماریهای مهمی از جمله آترواسکلروز، اورمی، بیماریهای التهابی، بیماری آلزایمر و سرطان نقش دارند (۴).

فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی در خون تام با فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی در اریتروسیتها رابطه مستقیم دارد (۵).

گزارشات زیادی در ارتباط با بررسی فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی در اریتروسیتهای انسانی در افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان ارائه شده است (۶). سرطان سینه یا تومور بدخیم سلولهای سینه ۱۸٪ از سرطانهای زنان را تشکیل می‌دهد و شایعترین سرطان در بین زنان کشورهای غربی می‌باشد (۷). همه زنان در معرض خطر سرطان سینه هستند و تقریباً ۳۰٪ زنان مبتلا به سرطان سینه حداقل یک یا چند ریسک فاکتور را

رسوب گلبولهای قرمز را پس از جدا سازی پلاسما با سرم فیزیولوژی شستشو داده و از آن همولیزات ۵۰ تهیه شد همولیزات بدست آمده را در حجمهای ③ ④ ⑤ تقسیم کرده و تا زمان آزمایش در °C ۷۰- فریز شدند.

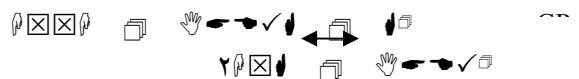
#### اندازه گیری غلظت هموگلوبین خون

این موارد به روش رنگ سنجی و سیان متهموگلوبین با استفاده از کیت دستی زیست شیمی ۵۳۲-۱۰ x<sup>۳</sup> انجام شد و جذب نمونه ها در طول موج ۵۴۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفتومتر ثبت و با مقایسه با منحنی استاندارد رسم شده، غلظت Hb بر حسب گرم در صد محاسبه شد.

غلظت طبیعی Hb در زنان ۱۱-۱۶ و در مردان ۱۳-۱۸ در نظر گرفته شد.

#### اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوکوتایون ردکتاز گلبولهای قرمز (۴)

گلوکوتایون ردکتاز، احیا گلوکوتایون را کاتالیز می کند. در این حال Hb<sup>+</sup> اکسید می شود. کاهش جذب Hb<sup>+</sup> در طول موج ④ ⑤ ۳۴۰ نشان دهنده فعالیت آنزیم است. Hb<sup>+</sup> کوآنزیم لازم برای واکنش است.



این واکنش برگشت پذیر است اما واکنشی که طی آن Hb<sup>+</sup> تولید می شود بهتر پیش می رود. شرایط مناسب برای اندازه گیری: دمای مناسب جهت اندازه گیری فعالیت گلوکوتایون ردکتاز وقتی از بافر فسفات استفاده می شود ۳۷<sup>o</sup> بوده و H<sup>+</sup> مناسب هنگام استفاده از بافر فسفات ۷/۴ می باشد.

#### اندازه گیری فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز گلبولهای قرمز (۹)

بر اساس واکنش زیر گلوکوتایون اکسید بر اثر فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز تشکیل می شود که در حضور گلوکوتایون ردکتاز و H<sup>+</sup> بلافاصله احیا

محرمانه بود و نتایج آزمایش می تواند در ارزیابی وضعیت بیماری مفید باشد. افراد سالمی که سابقه بیماری و مصرف سیگار نداشته و از نظر متغیر سن با گروه مورد همسان شده بودند، در گروه شاهد قرار گرفتند. محدوده سنی این افراد ۳۳-۶۶ سال و میانگین سنی ۴۶/۷ سال بودند.

در گروه مورد زنانی که دارای سرطان سینه تایید شده از نظر پاتولوژی در هر نقطه از پستان بوده که هنوز جراحی نشده و تحت درمان قرار نگرفته بودند، قرار داشتند. افراد این گروه نیز سابقه مصرف سیگار نداشتند. محدوده سنی این افراد هم ۳۱-۶۶ سال و میانگین ۴۹/۵ سال بود.

زنانی که مکمل غذایی دریافت کرده یا رژیم غذایی غیر معمول داشتند یا قبلاً به یکی از بیماریهای کبدی، کلیوی، دیابت، قلبی عروقی، التهابی، عفونی، خودایمن ... مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات عمومی مربوط به بیماران از طریق پرسشنامه، مراجعه به پرونده بیماران ثبت شد و یافته های آزمایشگاهی پس از انجام آزمایشات بر روی نمونه ها ثبت شد.

اطلاعات مربوط به گروه شاهد هم از طریق پرسشنامه و انجام آزمایش بر روی نمونه ها جمع آوری و ثبت گردید. سپس نمونه خون وریدی بصورت ناشتا از افراد بیمار و افراد شاهد سالم گرفته شد. نمونه گیری بین ساعت ۸-۱۰ صبح انجام شده و لوله های درب دار دارای ضد انعقاد Heparin (به نسبت ۱/۴) برای هر ③ ④ (۱ خون) هر یک حاوی ③ ④ ۱۰ خون به آزمایشگاه منتقل گردید. در همان روز آزمایشهای هموگلوبین بر روی خون تام انجام شد سپس با سانتریفوژ یخچال دار در ۴ درجه سانتیگراد پلاسما جدا گردید و در ۷۰- درجه سانتیگراد تا زمان آزمایش نگهداری شد.

مطالعه میانگین فعالیت آنزیم  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در گروه شاهد  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و در گروه بیماران  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL می‌باشد و کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد (۷۰/۰۰۱).

بررسی تکرار پذیری روش دستی اندازه‌گیری فعالیت  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در این مطالعه،  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL نتایج قابل قبولی را نشان می‌دهد.

میزان فعالیت آنزیم  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در گروه شاهد  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و در گروه بیماران، میانگین فعالیت آنزیم  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL می‌باشد که کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهد (۷۰/۰۰۱) (جدول شماره ۱).

در بررسی ارتباط آنزیم آنتی‌اکسیدانی  $\beta$ - $\gamma$ -GAL با  $\beta$ - $\gamma$ -GAL از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد که در گروه بیمار با  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL ارتباط معنی‌داری با  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL دیده می‌شود.

میانگین سنی گروه بیماران  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در سال بوده و در گروه کنترل میانگین سنی  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در سال بود. بیشترین فراوانی سنی در گروه بیمار مربوط به بالاترین رده سنی یعنی ۵۰ سال به بالا و برابر با ۴۴٪، و کمترین مربوط به رده سنی کمتر از ۴۰ سال و برابر با ۱۸٪ بود.

در حالیکه بیشترین فراوانی سنی در گروه کنترل مربوط به رده سنی میان ۴۰ تا ۵۰ سال و برابر با ۴۰٪ است. جهت بررسی ارتباط سن بیماران با میزان فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد که در مورد  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL بدست آمد.

شده و یک مولکول  $\beta$ - $\gamma$ -GAL تولید می‌شود که باعث کاهش جذب  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL در طول موج  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL می‌گردد که این کاهش متناسب با فعالیت آنزیم مذکور می‌باشد.

واحد آنزیمی عبارتست از مقدار  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL اکسید شده در دقیقه در  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL بر گرم هموگلوبین و تحت شرایط استاندارد.

تعیین  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL سرطان در این بیماران با همکاری پاتولوژیست و پزشک جراح از نقطه نظر بافت شناسی و بر اساس تقسیم‌بندی کمیته مشترک درجه‌بندی سرطان در آمریکا صورت گرفت.

جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌های جمع‌آوری شده در دو گروه مورد مطالعه از نرم افزار  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL نسخه ۹ و آزمونهای آماری به روش  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و جهت بررسی همگنی پارامترهای کیفی در دو گروه مورد مطالعه از آزمون مجذور کای  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL استفاده شد.

جهت مقایسه میانگین پارامترهای کمی که بیش از دو گروه می‌باشد از آنالیز واریانس و برای بررسی ارتباط پارامترها با هم از روش آماری ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. جهت ترسیم نمودارها از برنامه گرافیکی  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL استفاده گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه میانگین فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون ردوکتاز و گلوکاتایون پروکسیداز گلوبولهای قرمز خون در زنان مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با گروه سالم کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد در بررسی تکرار پذیری روش دستی اندازه‌گیری فعالیت  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL

$\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL و  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL  $\beta$ - $\gamma$ -GAL بدست آمد. در این

میزان غلظت  $1.85 \pm 0.13/3$  در گروه بیمار  $1.85 \pm 0.13/3$  و در گروه کنترل  $1.85 \pm 0.13/3$  بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی اریتروسیستی در  $1.85 \pm 0.13/3$  های مختلف  $1.85 \pm 0.13/3$  و  $1.85 \pm 0.13/3$  و  $1.85 \pm 0.13/3$  سرطان سینه بطور جداگانه ای اندازه گیری و محاسبه شدند. و نتایج آن در جدول شماره ۲ آورده شده است.

جدول ۱: مقایسه شاخصی آماری متغیرهای کمی وابسته در دو گروه مورد و شاهد

نتیجه آزمون	شاهد		مورد		شاخص	آزمیها
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
p<.001	۶/۱	۴۱/۶	۵/۸	۳۱/۶		گلو تاتیون ردو کتاز بیجه ①
p<.001	۷/۲	۵۵/۷	۳/۹۴	۴۲/۵۵		گلو تاتیون پراکسیداز بیجه ①

نتیجه آزمون نشان می دهد که میانگین آنزیمهای آنتی اکسیدانی در گروه مورد بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده است.

جدول ۲: بررسی ارتباط میزان فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی با ①①① یا درجه بیماری در بیماران مورد مطالعه

نتیجه آزمون	III		II		I		شاخص	گروه	آزمیها
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین			
✓	۵/۸	۳۲	۶/۵	۳۳	۳/۵	۳۰		مورد	گلو تاتیون ردو کتاز بیجه ①
✓	۲/۶	۴۱/۲	۴/۷	۴۳/۱	۳/۱	۴۲/۸		مورد	گلو تاتیون پراکسیداز بیجه ①

بدلیل سرعت بالای واکنش، بیشتر از گلو تاتیون ردو کتاز است.

Ray به روش خود کار و با استفاده از ①①① به

روش کالریمتری در اندازه گیری ①✓

و ①①① و ①①①

۴/۸٪ و ۴/۹٪ را بدست

آورده بود که تقریباً با نتایج بدست آمده در روش

دستی در این مطالعه هماهنگی داشته و قابل قبول است

هر چند که نتایج گلو تاتیون ردو کتاز نسبت به گلو تاتیون

پراکسیداز از دقت بیشتری برخوردار است. این شاید

بدلیل سرعت واکنش و احتمال خطای بیشتر در مورد

نتیجه این آزمون ارتباط معنی داری را بین میزان

فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی و ①①①

بیماری نشان نمی دهد (۰/۰۵) (کمترین فعالیت

آنزیم در ①① بیماری دیده می شود.

## بحث

نتایج حاصل از این بررسی نشان می دهد که فعالیت

آنزیمهای آنتی اکسیدانی ①✓ و ①① در گلوبولهای

قرمز خون افراد مبتلا به سرطان سینه در مقایسه با افراد

گروه کنترل دارای کاهش معنی داری می باشد. احتمال

خطا در روش دستی در مورد گلو تاتیون پراکسیداز

سرطان سینه نشان داده است (۱۱) درحالیکه در مطالعه مج ۵ ۵ ۵ ۵ ۱ ۷ و همکارانش افزایش معنی دار فعالیت گلوکوتایون ردو کتاز گزارش شده است (۱۳).

با بررسی فعالیت آنزیم  $\beta$   $\square$  به نظر می رسد روش آزمایش و انتخاب افراد نمونه و شاهد و تفاوت های نژادی و ژنتیکی در اختلاف نتایج بدست آمده در مطالعات مختلف اهمیت داشته باشد با توجه به اهمیت گلوکوتایون ردو کتاز در احیاء گلوکوتایون در تکمیل فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز، به نظر می رسد، کاهش آن می تواند در کاهش دفاع آنتی اکسیدانی و بروز بحران اکسیداتیو در شرایطی چون بیماری سرطان سینه مؤثر باشد.

در بررسی ارتباط آنزیم آنتی اکسیدانی  $\beta$   $\square$  با  $\beta$   $\square$  از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد که در گروه بیمار با  $(r = -0.34)$  ارتباط معنی داری مابین دو آنزیم  $\beta$   $\square$  و  $\beta$   $\square$  دیده می شود. آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز به کمک سوپسترای گلوکوتایون و آنزیم گلوکوتایون ردو کتاز واکنش احیای پراکسید هیدروژن به آب و هیدروپراکسیدهای آلی را کاتالیز می کند که در این فرایند گلوکوتایون اکسید شده و همچنین احیا شده مجدداً توسط آنزیم  $\beta$   $\square$  تشکیل می شود (۱۴).

به نظر می رسد که پارامترهای سن،  $\beta$   $\square$  و  $\beta$   $\square$  در جهت عکس یکدیگر تغییر می کنند یعنی با افزایش سن در بیماران، فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی اریتروسیستی کاهش می یابد لیکن درجه همبستگی بین این دو سری متغیر بسیار ضعیف است و این همبستگی از لحاظ آماری معنی دار نیست.

بطور کلی با افزایش سن کارایی سیستم بدن مخصوصاً در سنتز، کاهش میزان جهش های پیکری  $(\square \text{ ⑥ ④ ③ ① ② ⑤})$  افزایش می یابد و در نتیجه زمینه پیدایش انواع سرطان بخصوص در زمان کاهش سنتز سیستمهای آنزیمی آنتی اکسیدانی مهیا می گردد بطوریکه

گلوکوتایون پراکسیداز است. میانگین فعالیت آنزیم  $\beta$   $\square$  در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان می دهد.  $\square \text{ ⑤ ④ ③ ② ① ⑦}$  و همکارانش در سال ۲۰۰۰ اختصاصاً در همه مراحل سرطان سینه افزایش فعالیت آنزیم  $\beta$   $\square$  را بطور معنی داری گزارش کردند و علت آن را تولید بالای  $\square \times \square$  پیشنهاد کردند (۱۰) در حالیکه مج ۵ ① ② ③ ④ و همکارانش در سال ۲۰۰۲ کاهش معنی دار این آنزیم را در مبتلایان به سرطان سینه گزارش کردند (۱۱). به نظر می رسد کاهش فعالیت آنزیم  $\beta$   $\square$  تضعیف کننده دفاع آنتی اکسیدانی است. در مطالعه ای  $\text{⑤ ④ ③ ② ①}$  در سال ۲۰۰۱ نشان داد که با بهبود وضعیت بالینی و با تجویز ویتامین C، فعالیت آنزیم افزایش می یابد (۱۲). همبستگی معنی داری بین سن،  $\text{⑤ ④ ③ ② ①}$  و میزان فعالیت  $\beta$   $\square$  مشاهده نشد. کاهش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی  $\beta$   $\square$ ، در زنان مبتلا به سرطان سینه احتمالاً به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو در آنها می باشد که سلولها و بافت سینه را در معرض آسیب قرار داده و سلول را در شرایط کاهش سنتز آنزیم قرار داده است.

نتایج بررسی تکرار پذیری روش دستی اندازه گیری فعالیت GR در این مطالعه، نتایج قابل قبولی را نشان می دهد، هرچند که روشهای خودکار با خطای پی پت کردن کمتر و استفاده از حجم محلولهای کمتر مناسب تر است. در مطالعه Ray  $\text{⑤ ④ ③ ② ①}$   $\text{⑥ ⑤ ④ ③ ② ①}$  و  $\text{⑤ ④ ③ ② ①}$  بدست آمده که دقیق تر از روش دستی است.

در این مطالعه با بررسی میزان فعالیت آنزیم گلوکوتایون ردو کتاز میانگین فعالیت آنزیم بر حسب  $\text{⑤ ④ ③ ② ①}$  در گروه مورد کاهش معنی داری را نسبت به گروه شاهد نشان می هد.

$\text{⑤ ④ ③ ② ①}$   $\text{⑥ ⑤ ④ ③ ② ①}$  کاهش معنی دار فعالیت گلوکوتایون ردو کتاز را در بیماران مبتلا به

بروز سرطان در کودکان تنها ۱/۶۰۰ در حالیکه در افراد بالغ ۱/۴ گزارش شده است (۱۵).

در بررسی میزان غلظت هموگلوبین در هر دو گروه تفاوت معنی دار نبود.

میانگین فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی اریتروسیستی در مجله  $\otimes \text{O}$  های مختلف  $\text{O}$  و  $\text{O}$  سرطان سینه بطور جداگانه ای اندازه گیری و محاسبه شدند. میانگین فعالیت این آنزیمهای آنتی اکسیدانی در هیچکدام از مجله  $\otimes \text{O}$  ها اختلاف آماری معنی داری را نشان نداده که این موضوع حاکی از عدم وجود ارتباط معنی دار بین میزان فعالیت آنزیمها و درجه و شدت بیماری می باشد.

بیشترین فعالیت آنزیمی در  $\text{O}$  مجله  $\otimes \text{O}$  و کمترین در  $\text{O}$  مجله  $\otimes \text{O}$  می باشد در شروع بیماری در  $\text{O}$  مجله  $\otimes \text{O}$  ابتدا کاهش در میزان فعالیت آنزیمها دیده می شود که علت آن مواجه شدن بدن با افزایش استرس اکسیداتیو و رادیکالهای آزاد می باشد. با پیشرفت بیماری بطرف  $\text{O}$  مجله  $\otimes \text{O}$  بدن با مکانیسم جبرانی دفاعی  $\text{O}$   $\otimes$   $\text{O}$   $\text{O}$   $\text{O}$   $\text{O}$   $\otimes$  سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی آندروژن شده و سنتز آنزیمها را بصورت جزئی القا می کند.

با پیشرفت بیشتر بیماری بطرف  $\text{O}$  مجله  $\otimes \text{O}$  شروع فقر ویتامینها و مواد آنتی اکسیدانی به علت افزایش بیش از حد مواد اکسیداتیو و همچنین کاهش سنتز مواد آنتی اکسیدانی بر اثر آسیب به  $\text{O}$   $\otimes$   $\text{O}$   $\otimes$  میزان آنزیمها شروع به کاهش یافتن می نماید. اما بطور کلی در هر سه مجله  $\otimes \text{O}$  بیماری، میزان فعالیت آنزیمها نسبت به افراد سالم کاهش معنی داری را نشان می دهد.

نتایج مطالعه، افزایش میزان تولید گونه های فعال اکسیژن ( $\otimes \times \otimes$ ) و کاهش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی را نشان می دهد که این نظریه اثر استرس اکسیداتیو در سرطانزایی را تایید می کند و کاهش نسبی فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی جهت دتوکسیفه کردن سطوح بالای  $\text{O}$   $\otimes$  به  $\text{O}$   $\otimes$  منجر به تشکیل بیشتر رادیکالهای آزاد هیدروکسیل  $\text{O}$   $\otimes$  خطرناک می شود. بنابراین بررسی آنزیمهای آنتی اکسیدانی احتمالاً در ارزیابی وضعیت بیماران مبتلا به سرطان سینه مفید می باشد، لذا مطالعات کلینیکی بیشتری جهت ارزیابی نقش چنین آنزیمهای آنتی اکسیدانی در سرطان سینه توصیه می شود.

### قدردانی و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که تأمین کننده هزینه طرح پژوهشی بودند تشکر و قدردانی می گردد.

### References

1. Fridovich I. The biology of oxygen radicals. Science 1978; 201: 875-80.
2. Meneghini R. Genotoxicity of active oxygen species in mammalian cells. Mutat. Res 1988; 195: 215-30.
3. Coban T, Mobsout A, Eke BC, Bulbul D, Berberoglu U. Glutathione and lipid peroxidation levels in human breast tumors. Neoplasma 1908; 48(3): 161-5.
4. Sauberlich HE, Judd JH, JR, Nichoalds GE. Broquist HP. Darby WY: Application of the erythrocyte glutathione red assay in evaluation riboflavin nutritional status in a high school student population. Amr J Clin nurt 1972; 25: 759.
5. Iscan, M, Coban T, Cok, I, Bulbul D, Eke BC, Burgaz S. The organochlorine pesticide residues and antioxidant enzyme activities in human breast tumors. Breast cancer Res Treat 2002 Mar; 72(2): 173-82.
6. Jolliet P, Simon N, Barre J, Pons JY. Plasma coenzyme Q10 concentrations in breast cancer prognosis and therapeutic consequences. INT J Clin Pharmacol 1998 Sep 36(9): 506-509.



7. Yoke W, Kow A. Oxidative stress, DNA damage and human diseases. Dojino News letter 2003; 701-2.
8. Hopinks J, Tudhope GR. GPX in human red cells in health and disease. BR J Heamatol 2001; 25; 563-75.
9. Paglia DE, Valentine WN. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. J Lab Clin Med 1967; 70: 158-169.
10. Ray G, Batra S, Shukla NK, Deo S, Raina V, Ashok S, HUsain SA. Lipid peroxidation, Free radical production and antioxidant status in breast cancer. Breast cancer REs Treat 2000 Jan; 59(2): 163-70.
11. Matt Brignall. Health Notes Newswire. Do Antioxidants protect against breast cancer? J Nutrition 2002 February; 11:110-114.
12. Helmy M, Shohayeb M, Helmy MH, EL Bassiauni EA: Antioxidants as adjuvant therapy in rheumatoid disease a preliminary study. Arznimittelforschung 2001; 13(3): 234-9.
13. Punnone K, Ahotupa M, Asaishi K, Hyoty M, Kudo R. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in human breast cancer. J Cancer Res clin Oncol. 1994; 120(6): 374-7.
14. Oytunportakal, Ozay Ozkaya, Mina Eren Inal, Berrin Bozan, Muberra Kosan, Iskender sayek. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidants status in tissues of breast cancer patients. Clinical Biochemistry 2000; 33 (4): 279-84.
15. World Health Organization. Handbook of cancer prevention. Geneva. W.H.O, 2002: 1-5.