Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 29, No.1, Spring 2019 ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of serum levels of antioxidant trace elements, zinc, copper, selenium and manganese, in children with acute lymphoblastic leukemia before treatment

Mehrnaz Keshavarzi[1], Fariba Faraji[2], Monireh Movahedi[3]
[1]MSc of Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Biology, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Assistant Professor, Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran Medical sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3] Professor, Department of Biochemistry, Faculty of biology, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Reactive oxygen species (ROS) can induce carcinogenesis via DNA injury. Antioxidants participate in cell protection against harmful influence of oxidative stress. The aim of the present study was to assess the levels of antioxidant elements, including Zn, Cu, Se and Mn, in serum of children with acute lymphoblastic leukemia before treatment.
Materials and methods: In this study, 20 children just diagnosed ALL before chemotherapy (mean age, 6.6±4.6) compared to 20 healthy controls (mean age, 10.3±2.7). Concentration of the elements were measured with atomic absorption spectroscopy
Results: serum levels of Mn were significantly lower in acute leukemia than in controls (P=0.03), while Cu was significantly elevated (P <0.0001). There were no significant difference regarding Zn and Se between two groups (P =0.07 and P =0.35, respectively).
Conclusion: Based on obtained results, changes of serum level of these antioxidants could likely have biological role in initiation or progression of leukemia. Further studies are needed to clarify the role of these factors in pathogenesis of acute leukemia
Keywords: *Antioxidant trace elements, Acute lymphoblastic leukemia.*

Cited as: Keshavarzi M, Faraji F, Movahedi M. Evaluation of serum levels of antioxidant trace elements, zinc, copper, selenium and manganese in children with acute lymphoblastic leukemia before treatment. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2019; 29(1): **48-55.**

Correspondence to: Fariba Faraji
Tel: *+98 9124442364*
E-mail: faraji_fariba@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0003-4383-2491
Received: 15 Jul 2018; **Accepted:** 16 Sep 2018

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۹، شماره ۱، بهار ۹۸، صفحات ۴۸ تا ۵۵

Original Article

بررسی سطح سرمی عناصر آنتی اکسیدان روی، مس، سلنیوم و منگنز در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد قبل از شروع درمان

مهرناز کشاورزی[۱]، فریبا فرجی[۲]، منیره موحدی[۳]

[۱] کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] استادیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۳] استاد تمام گروه بیوشیمی، دانشکده علوم زیستی ، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *گونه‌های فعال اکسیژن می‌توانند از طریق استرس اکسیداتیو موجب آسیب زدن به DNA و ایجاد سرطان شوند. عوامل آنتی اکسیدان در حفاظت سلولی بر علیه اثرات مخرب استرس اکسیداتیو دخیل هستند. هدف از این پژوهش، اندازه گیری مقادیر عناصر آنتی اکسیدان روی، مس، سلنیوم و منگنز در سرم خون کودکان مبتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) قبل از شروع درمان بود.*

روش بررسی: *در این مطالعه ۲۰ کودک با میانگین سنی ۴/۶±۶/۶ سال مبتلا به ALL در مقایسه با ۲۰ کودک بدون بیماری مشخص به عنوان گروه کنترل با میانگین سنی ۲/۷±۱۰/۳ سال مورد آزمون قرار گرفتند. غلظت این عناصردر سرم خون کودکان با روش جذب اتمی مورد بررسی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *میانگین غلظت سرمی منگنز در کودکان مبتلا به ALL در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد (P=۰/۰۳). در حالی که افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت سرمی مس در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). تفاوت چندانی در میانگین غلظت سرمی روی و سلنیوم در این دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب P=۰/۰۷ و P=۰/۳۵).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد تغییرات سطح سرمی این آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند نقش بیولوژیکی مهمی در شروع یا پیشروی سرطان خون داشته باشند. بررسی‌های بیشتری جهت روشن کردن نقش این فاکتورها در بیماری‌زایی لوسمی حاد نیاز است.*

واژگان کلیدی: *عناصر کمیاب آنتی اکسیدان، لوسمی لنفوئیدی حاد.*

مقدمه

اهمیت بیماری سرطان با توجه به افزایش شیوع آن در کشورها و تاثیر آن بر بنیان خانواده و اقتصاد و روان جامعه بر همگان آشکار است. امروزه سرطان به عنوان یکی از معضلات مهم سلامت در سراسر جهان است. بار سرطان در ایران نیز به عنوان یک کشور در حال توسعه در حال افزایش است. در میان برنامه‌ریزی‌های کلان بهداشتی تدوین برنامه‌های غربالگری دوره‌ای نقش کلیدی در مدیریت مطلوب فرایندهای تشخیصی و درمانی بیماران مبتلا به سرطان را ایفا می‌کند. بدیهی است که تشخیص به موقع و صحیح، خود آغازگر یک پروسه درمانی مطلوب خواهد بود. لوسمی یا سرطان خون ناشی از تغییر حالت بدخیم سلول‌های خون‌ساز است که براساس نوع سلول (لنفوئید یا میلوئید) و سیر بیماری (مزمن یا حاد) به چهار گروه لوسمی میلوئیدی حاد و مزمن (CML،AML) و لوسمی لنفوئیدی حاد و مزمن (ALL، CLL) تقسیم می‌شود. لوسمی لنفوئیدی حاد (ALL) بیماری است که با تکثیر بی رویه و توقف بلوغ سلول‌های پیش ساز لنفوئیدی در مغز استخوان نمایان می‌شود و سبب ایجاد

آدرس نویسنده مسئول: تهران، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، گروه بیوشیمی، دکتر فریبا فرجی (email: faraji_fariba@hotmail.com)
ORCID ID: 0000-0003-4383-2491
تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۴/۲۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۶/۲۵

سلول‌های بدخیم می‌شود. در واقع لنفوبلاست‌ها جایگزین عناصر طبیعی شده و باعث کاهش تولید سلول های خونی می‌شوند. ALL بیماری است که در اثر بیان غیرطبیعی ژن‌ها که معمولا نتیجه ترنس لوکاسیون کروموزومی است به وجود می‌آید (۱). در واقع علت این بیماری که در آن گلبول‌های سفید خون دچار بدخیمی می‌شوند، غالبا گروهی از تغییرات ژنتیکی هستند. این اختلالات ژنتیکی سبب بیان نامناسب انکوژن ها و از دست دادن عملکرد ژن‌های مهارکننده سرطان می‌شوند (۲). عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و ناتوانی سیستم‌های حفاظتی بدن در جهت از بین بردن آنها منجر به ایجاد مواد اکسیدان می‌شوند. استرس‌های غذایی که با افزایش مصرف کربوهیدرات و چربی در رژیم غذایی ایجاد می‌شوند نیز منجر به تولید استرس‌های اکسیداتیو می‌شوند که نقش آنها در ایجاد سرطان و بسیاری از بیماری‌های دیگر به اثبات رسیده است (۳). بهترین راه‌حل برای خنثی سازی رادیکال‌های آزاد در بدن، مصرف آنتی‌اکسیدان‌هاست. آنتی‌اکسیدان در واقع باعث خنثی شدن رادیکال آزاد و افزایش کارایی سیستم ایمنی بدن در مقابل بیماری‌ها می‌شود و از سویی به بازسازی سلول‌های تخریب شده کمک می‌کند (۴). هر ماده یا ترکیبی که رادیکال‌های آزاد اکسیژن را پاکسازی کند و یا از فرایند اکسیداسیون سلولی جلوگیری کند آنتی اکسیدان نامیده می‌شود (۵).

یکی از زمینه‌هایی که امروزه در بسیاری از تحقیقات به ویژه تحقیقات درباره انواع سرطان‌ها مورد توجه قرار گرفته است، بررسی نقش عناصر کمیاب در ایجاد و پیشرفت انواع سرطان 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 را در رابطه با تعیین ارتباط عناصر کمیاب و بیماری‌های گوناگون انجام می‌شود (۶).

سلنیوم جزء اصلی سلنوآنزیم‌ها است. در مرکز همه این پروتئین‌ها، اسید آمینه سلنوسیستئین وجود دارد که به عنوان عامل اکسایش و کاهش عمل می‌کند. درحدود ۳۵ سلنوآنزیم در انسان شناخته شده است. سلنیوم به عنوان کوفاکتور برای احیاء آنزیم‌های حیاتی گلوتاتیون پراکسیدازها ضروری است، که این آنزیم در همه بافت‌های زنده نقش کلیدی دارد (۷). منگنز عنصرکمیاب و مهم بدن است و نقش مهمی را دردفاع آنتی اکسیدانی بدن ایفا می‌کند. این عنصر بخشی از آنزیم سوپراکسیددیسموتاز است. منگنز برای بسیاری از آنزیم‌های بدن به عنوان کوفاکتور عمل کرده و نقش مهمی در فعالیت‌های بیولوژیک سلولی دارد. روی هم از عناصر آنتی اکسیدان مهم است. مقادیر بالای روی نقش حفاظتی بر علیه سرطان دارد. کاهش روی باعث کاهش تاثیرات آنتی کارسینوژنیک ویتامین آ شده و پاسخ ایمنی میزبان را تحت تاثیر قرار می‌دهد. روی همچنین نقش مهمی در رونویسی و دفاع آنتی اکسیدانی و ترمیم DNA دارد و بنابراین کمبود روی می‌تواند سبب تغییرات اکسیداتیو و افزایش ریسک ابتلاء به سرطان شود. مس دفاع آنتی اکسیدانی مهمی در بدن است، اما مقادیر بالای مس باعث ایجاد اختلالاتی می‌شود که با رشد بیش از اندازه سلولی شروع شده و به دنبال آن با واسطه رادیکال‌های آزاد هیدروکسید آسیب DNA و سرطان اتفاق می‌افتد (۸). به علاوه مس یکی از اجزاء حداقل ۹ فاکتور رشد به ویژه فاکتور رشد اندوتلیال رگی است. همراه با افزایش غلظت یون مس در سرم، آغاز پیشرفت تومور و متاستاز از طریق آنژیوژنز (ایجاد رگهای جدید) باعث رشد تومور و تثبیت آن می‌شود (۹).

مواد و روشها

خونگیری از کودکان بستری و یا مراجعه کننده به بیمارستان حضرت علی اصغر مبتلا به ALL در رده سنی ۱ تا ۱۴ سال که بیماری آنان به کمک روش فلوسایتومتری به تازگی تشخیص داده شده بود و هنوز مراحل درمانی را آغاز نکرده بودند و همچنین ازکودکان بدون بیماری مشخص به عنوان گروه کنترل در همان رده سنی انجام گرفت.

نمونه‌گیری از ورید Median Cubital و نیز Cephalic که مناسب ترین ورید است انجام شد، به این صورت که بعد از چک کردن مشخصات کودک مورد نظر ابتدا تورنیکه را بسته، بعد از شناسایی ورید مناسب به وسیله الکل ۷۰ % محل را به صورت دورانی ضدعفونی کرده خون گیری انجام شد و در لوله های در قرمز که فاقد هر گونه ضد انعقادی هستند ریخته و فوری به آزمایشگاه منتقل شد. سپس نمونه های خون فاقد ضدانعقاد در ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شدند و جداسازی سرم آنها در میکروتیوب صورت گرفت و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات نگهداری شدند.

برای اندازه گیری عناصر روی و مس از دستگاه اتمیک ابزوربشن Shimadzu AA-670 با روش شعله ای استفاده شد. ابتدا تمامی نمونه‌های مورد آنالیز روی را به نسبت ۱/۶ و مس را به نسبت ۱/۴ با تریتون ۱٪ را رقیق و کاملا مخلوط کردیم و بعد از زدن دکمه IGNITE و روشن شدن شعله ابتدا با آب دیونیزه (بلانک)، جذب بلانک را صفر کرده سپس استاندارد ها را به ترتیب به

دستگاه داده تا به طور کامل توسط شلنگ مربوطه ساکشن کند و منحنی مناسب را رسم کند. بعد از رسم منحنی در صورت نیاز خود دستگاه یکی از استانداردها را حذف کرده، جهت منحنی مناسب‌تر خود غلظتی حدواسط استانداردهای ما در منحنی رسم کرد. بعد از رسم منحنی مناسب، تمامی نمونه‌ها به دستگاه داده شد و جذب هر کدام به چاپ رسید. تمامی نتایج دستگاه بر اساس mg/L است که با انجام محاسبه زیر هم رقت مورد نظر اعمال شده و هم بر حسب µg/dL نتایج حاصل شد.

(۶/۴) × ۱۰ /۱۰۰۰ × =

برای اندازه گیری سلنیوم و منگنز از دستگاه Shimadzu AA-670G با روش کوره استفاده شد. تمامی نمونه‌های مورد آنالیز را به نسبت ۱/۲ با تریتون ۱٪ رقیق و مخلوط کرده، بعد از قرار دادن لامپ‌های مربوطه به طور جداگانه در جایگاه مخصوص، شروع به صفر کردن بلانک دستگاه کرده و سپس شروع به دادن استانداردهای ساخته شده کردیم تا منحنی مناسب رسم شود و بعد نمونه هارا به دستگاه داده و غلظت خوانده شده برحسب µg/L در پرینتر نمایش داده شد که نتایج باید در رقت ساخته شده ضرب شود (بلانک، استانداردها و نمونه‌ها هرکدام حداقل ۲ بار به دستگاه داده شد.).

تمامی داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری پریسم (Prism) و Excel مورد بررسی قرار گرفتند و به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. $P<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به جدول‌های ۱ و ۲ نتایج سنجش متغیرهای مختلف در دو گروه بیمار و کنترل نرمال نشان می‌دهد که میانگین غلظت روی در سرم خون گروه بیماران نسبت به گروه کنترل نرمال (a) کاهش یافت، اما این کاهش معنی‌دار نبود. در مقایسه جنسیتی، درگروه پسران بیمار نسبت به گروه پسران کنترل نرمال (c) عنصر روی کاهش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۳). میانگین مقادیر مس درسرم خون گروه لوسمی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت. نتایج سنجش متغیرهای مختلف در دو گروه بیمار و نرمال نشان می‌دهد که اندازه گیری مس در گروه کل بیمار نسبت به کل نرمال (a) افزایش معنی‌داری (P<۰/۰۰۰۱) یافت. درمقایسه جنسیتی، درگروه پسران بیمار نسبت به گروه پسران کنترل نرمال (c) عنصر مس افزایش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۰۱). میانگین مقادیر سلنیوم درسرم خون گروه لوسمی نسبت به گروه

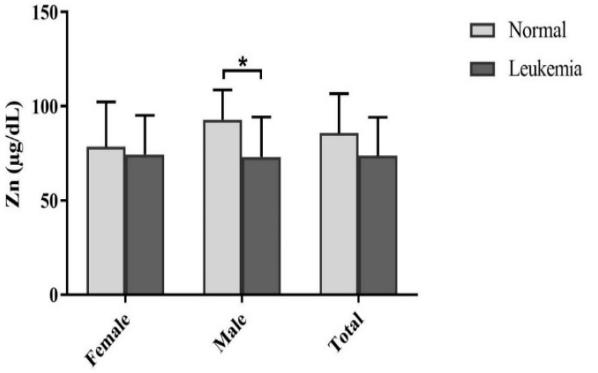
جدول ۱. جدول میانگین و اختلاف معنی دار گروه نرمال و لوسمی

متغیرها	گروه ها	نرمال (Mean ± SD) (کل=۲۰،دختر=۱۰،پسر=۱۰)	لوسمی (Mean ± SD) (کل=۲۰،دختر=۱۰،پسر=۱۰)	P-value[1]	P-value[2]
Zn (µg/dL)	کل	۸۵/۷۵± ۲۰/۹۲	۷۳/۷۵± ۲۰/۳۹	[a] ۰/۰۷	
	دختر	۷۸/۶± ۲۳/۷	۷۴/۴۴± ۲۰/۷۶	[b] ۰/۶۹	[d] ۰/۱۳
	پسر	۹۲/۹± ۱۵/۷۷	۷۳/۱۸± ۲۱/۰۸	[c] ۰/۰۳	[e] ۰/۸۹
Cu (µg/dL)	کل	۷۸/۲۴± ۱۲/۴۴	۱۲۲/۳± ۳۷/۰۴	[a] < ۰/۰۰۰۱	
	دختر	۸۰/۳۲± ۱۲/۰۳	۱۱۰/۵± ۴۲/۲۶	[b] ۰/۰۶۷۷	[d] ۰/۴۶۹۷
	پسر	۷۶/۱۶± ۱۳/۱۴	۱۳۱/۹± ۳۰/۸۷	[c] < ۰/۰۰۰۱	[e] ۰/۲۰۸
Se (µg/L)	کل	۷۰/۸۱± ۸/۳۴	۷۳/۸۲± ۱۱/۰۷	[a] ۰/۳۵	
	دختر	۷۰± ۸/۲۲	۶۸/۲± ۷/۷۶	[b] ۰/۶۳	[d] ۰/۶۸
	پسر	۷۱/۶۲± ۸/۸۲	۷۸/۴۲± ۱۲/۶۵	[c] ۰/۱۷	[e] ۰/۰۴۹
Mn (µg/L)	کل	۴/۴۲± ۲/۱	۳/۰۳± ۱/۸۱	[a] ۰/۰۳	
	دختر	۴/۷۶± ۱/۹	۳/۲۲± ۲/۳۴	[b] ۰/۱۳	[d] ۰/۴۸
	پسر	۴/۰۷± ۲/۳۳	۲/۸۷± ۱/۳۵	[c] ۰/۱۶	[e] ۰/۶۸

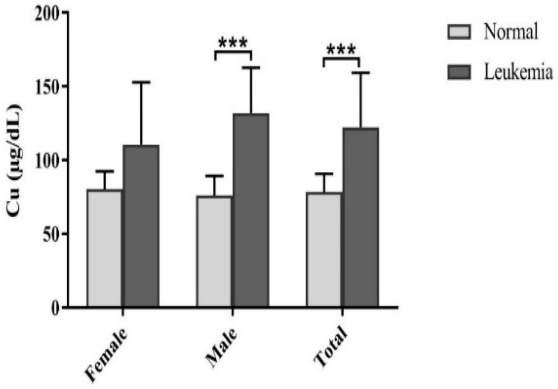
جدول ۲. مقایسه درون گروهی و بین گروهی

مقایسه درون گروهی	P-value[2]	مقایسه بین گروهی	P-value[1]
		کل نرمال با کل بیمار a	
پسر نرمال با دختر نرمال d		دختر نرمال با دختر بیمار b	
پسر بیمار با دختر بیمار e		پسر نرمال با پسر بیمار c	

کنترل افزایش ناچیزی نشان داد که معنی‌دار نبود. در مقایسه جنسیتی، در گروه پسران بیمار نسبت به گروه دختران بیمار (e) عنصر سلنیوم افزایش معنی‌داری یافت (P=۰/۰۴۹). همچنین میانگین مقادیر منگنز در سرم خون گروه لوسمی نسبت به گروه کنترل نرمال (a)کاهش معنی‌داری داشت (P=۰/۰۳).



نمودار ۱. مقایسه اختلاف معنی‌دار کل و جنسیتی در غلظت روی



نمودار ۲. مقایسه اختلاف معنی‌دار کل و جنسیتی در غلظت مس

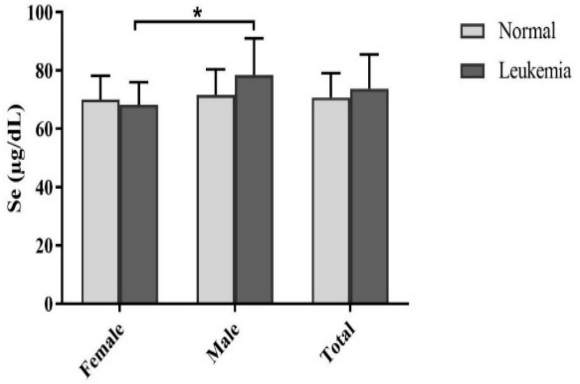
ترسیم آماری نتایج دو گروه کنترل و لوسمی

مطابق نمودار ۱ مقادیر سرمی روی در گروه پسران بیمار نسبت به پسران کنترل نرمال کاهش معنی‌دار (*) داشت.

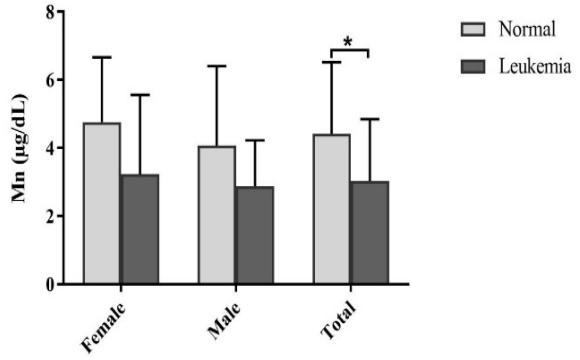
مطابق نمودار ۲ مقادیر سرمی مس در گروه بیمار افزایش یافت و افزایش معنی‌دار در گروه کل بیماران در مقایسه با کل کنترل نرمال (***) و همچنین در گروه پسران بیمار نسبت به پسران(***) کنترل نرمال نشان داده شد.

مطابق نمودار ۳ مقادیر سرمی سلنیوم در گروه بیماران افزایش ناچیزی یافت و افزایش معنی دار بین گروه پسران بیمار نسبت به دختران بیمار (*) نشان داده شد.

مطابق نمودار ۴ مقادیر سرمی منگنز در گروه بیماران کاهش یافت و کاهش معنی‌دار در گروه کل بیماران نسبت به کل کنترل نرمال (*) وجود داشت.



نمودار ۳. مقایسه اختلاف معنی‌دار کل و جنسیتی در غلظت سلنیوم



نمودار ۴. مقایسه اختلاف معنی‌دار کل و جنسیتی در غلظت منگنز

بحث

لوسمی شایع‌ترین سرطان در بین کودکان زیر ۱۵ سال است که ۷۵ درصد موارد مربوط به لوسمی لنفوئیدی حاد است (۱۰). تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن یک فرآیند طبیعی از واکنش‌های ضروری بیوشیمیایی در بدن است (۱۱). گونه‌های فعال اکسیژن در سیستم‌های بیولوژیکی دو نقش ایفا می‌کنند؛ آنها می‌توانند مضر و یا مفید برای سیستم‌های زنده باشند.

استرس اکسیداتیو ممکن است مانع یا محرک آپوپتوز و نکروز شود که این وابسته به مقدار تحریک آنها است. تاثیر سودمند گونه‌های فعال اکسیژن شامل نقش‌های فیزیولوژیکی در سیستم‌های سیگنالینگ سلولی است (۱). در واقع می‌توان گفت مقادیر کم ROS ضروری برای پیام رسانی درون سلولی در تمایز سلولی، توقف رشد بیش از حد سلولی، ایمنی، آپوپتوز و دفاع بر علیه میکروارگانیسم‌ها است (۱۲). در مقابل، مقادیر زیاد گونه‌های فعال اکسیژن به عنوان واسطه بزرگ در جهت آسیب زدن به مولکول‌هایی از جمله DNA، پروتئین و لیپید هستند و سبب عملکرد نامناسب سلولی، مرگ سلولی و در نهایت زمینه ساز انواع بیماری‌ها از جمله سرطان می‌شوند (۱). رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط عوامل متفاوت به

اسید چرب و لیپید غشایی حمله کرده و منجر به پراکسیداسیون چربی و در نهایت مرگ سلولی می‌شوند. پراکسیداسیون‌های لیپیدی نقش کلیدی در سرطان‌زایی دارند (۱۳، ۱۴) و سبب آسیب به DNA می‌شوند. هر دو تغییرات آنتی اکسیدان‌ها و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سرطان زایی گزارش شده‌اند (۱). کاهش آنتی اکسیدان‌ها خود موجب افزایش تولید ROS در سلول‌های هماتوپوئتیک (خون‌ساز) می‌شوند و این افزایش ROS سبب متاستاز تومورها می‌شود (۲۳).

در این تحقیق اندازه‌گیری سطح سرمی عناصر آنتی اکسیدان در کودکان لوسمی لنفوئیدی حاد که بیماری آنها تازه تشخیص داده شده انجام شد. جمعیت از دو گروه ۲۰ نفره کودکان مبتلا به ALL و ۲۰ نفر کودک بدون بیماری مشخص به عنوان کنترل انجام شد. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که سطح سرمی عناصر کمیاب مس و منگنز در کودکان مبتلا به لوسمی در مقایسه با کودکان غیرمبتلا اختلاف معنی داری دارد. آنالیز سطح سرمی مس نشان داد که سطح سرمی مس در کودکان مبتلا به لوسمی در مقایسه با کودکان کنترل، افزایش قابل توجه و معنی‌داری دارد.

Lagos و همکارانش بررسی سطح سرمی مس را برروی بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان انجام دادند که در مقادیر سرمی مس تفاوت چندانی بین گروه‌های بیماران و گروه کنترل مشاهده نشد (۱۵). مس عنصر مهمی در دفاع آنتی اکسیدانی است، اما مقادیر بالای آن باعث اختلال در رشد سلولی و سرطان از طریق آسیب زدن رادیکال‌های آزاد به DNA می‌شود؛ به همین دلیل است که نتایج آن در سرطان‌های مختلف، متفاوت گزارش شده است (۸). پژوهش‌های بسیاری انجام شده که نتایج حاصل از آنها، نتایج تحقیق حاضر را تایید می‌کند. Sgarbieri و همکارانش مقادیر سرمی مس کودکان ALL تازه تشخیص داده شده و حین درمان را مورد بررسی قرار دادند که کاهش مس حین درمان نسبت به زمان قبل از آغاز پروسه درمان مشاهده شد (۱۶). یون مس به دلیل دخالت در فعالیت‌های اکسید و احیا نقش اساسی در تولید متابولیت‌های آزاد اکسیژن دارد. رادیکال‌های آزاد قابلیت اتصال به اجزای طبیعی سلول را داشته و منجر به پراکسیداسیون چربی‌ها، اکسیداسیون پروتئینها و تخریب اسیدهای نوکلئیک می‌شوند و از این طریق در آغاز و پیشرفت پدیدهٔ کارسینوژنز و ایجاد سرطان‌های گوناگون از جمله سرطان مثانه نقش دارند (۱۷). Demir و همکاران غلظت سرمی تعدادی از عناصر از جمله مس را در بیماران بزرگسال مبتلا به ALL تازه تشخیص داده شده را بررسی کردند که با توجه به نتایج به دست آمده، مقادیر مس نسبت به گروه کنترل افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد. مقادیر سرمی مس در بدخیمی‌ها افزایش می‌یابد که این همراه با افزایش فعالیت بیماری است (۱۸). Mehdi و همکارانش بر روی کودکان ALL تازه تشخیص داده شده، بررسی سطح سرمی مس با روش جذب اتمی و سرولوپلاسمین اکسیداز را انجام دادند که با توجه به نتایج به دست آمده مقادیر بالای مس در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. سرولوپلاسمین دارای اتم مس در ساختار خود است و در سرطان با افزایش سرولوپلاسمین مقادیر مس نیز افزایش می‌یابد (۲). هم چنین در مطالعات گوناگون نشان داده شده که ترکیبات شلاتور مس می‌توانند به عنوان مهار کنندهٔ تومور عمل کنند (۱۶). بیش از ۹۵ درصد مس به سرولوپلاسمین متصل است. این نقش سرولوپلاسمین در انتقال مس است. اتم مس موجود در سرولوپلاسمین ضروری برای عملکرد در بیوسنتز سیتوکروم C اکسیداز است. سرولوپلاسمین به عنوان فاکتور رشد و تنظیم کننده عملکرد پروتئین عمل می‌کند (۲). منگنز عنصرکمیاب و مهم بدن است و نقش مهمی را دردفاع آنتی اکسیدانی بدن ایفا می‌کند. این عنصر بخشی از آنزیم سوپراکسیددیسموتاز است. با وجود اهمیت این عنصر در فرآیندهای مهم سلولی، مطالعات انجام شده در رابطه با نقش آن در انواع سرطان‌ها بسیار محدود است (۱۴). بر اساس پژوهش‌هایی که پیش‌تر انجام شده، مقادیر سرمی منگنز در بیماران سرطانی متفاوت است (۱۸). نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر نشان می دهد که مقادیر منگنز در کودکان مبتلا به لوسمی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافته است. در تحقیق جوشقانی و همکارانش، مقادیر منگنز در افراد با خطر بالای ابتلا به سرطان مری نسبت به افراد با ریسک کمتر، تفاوت نداشته است (۸). نتایج به دست آمده ما همسو با نتایج در پژوهشی دیگری است که Demir و همکاران غلظت سرمی منگنز در بزرگسالان مبتلا به ALL که تازه تشخیص داده شده بودند را اندازه گیری کردند. آنها مشاهده کردند مقادیر منگنز نسبت به گروه کنترل به طورقابل ملاحظه‌ای کمتر است (۱۸). روی یکی دیگر از عناصر کمیاب است که تغییرات سطح سرمی آن در فرآیند اکسیداسیون و احیا و ایجاد پدیدهٔ کارسینوژنز موثر است. روی یکی از آنتی اکسیدان‌های مواد غذایی است که فعالیت آنزیم‌های موجود در سیستم آنتی اکسیدانی بدن مثل سوپراکسید دیسموتاز به آن وابسته است. علاوه بر این، روی به طور مستقیم می‌تواند از ایجاد شکاف‌های DNA و در نتیجه ایجاد جهش ژنی جلوگیری کند و بدین وسیله منجر به کاهش

خطر ابتلا به سرطان شود. از این رو کاهش سطح سرمی روی می‌تواند از طریق کاهش اثرات حفاظتی و کاهش اثرات آنتی اکسیدانی آن منجر به ایجاد سرطان‌های گوناگون شود (۱۷). مطالعات نشان می‌دهند که سطوح سرمی روی در بیماران مبتلا به لوسمی در مقایسه با افراد سالم معمولا دچار تغییر می‌شود. در این تحقیق سطح سرمی روی در کودکان مبتلا به ALL نسبت به کودکان بدون بیماری مشخص کاهش داشت، اما این اختلاف معنی‌دار نبود. این در حالی است که Habbani و همکارانش بررسی سطح سرمی روی را برروی بزرگسالان مبتلا به انواع لوسمی انجام دادند که درگروه لوسمی لنفوئیدی حاد پیش از شروع درمان افزایش قابل توجهی در مقادیر روی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۱۹). Lagos و همکارانش بررسی سطح سرمی روی در بیماران مختلف سرطانی را انجام دادند که مقدار سرمی پایین روی نسبت به گروه کنترل نشان داده شد که این به دلیل نقش حفاظتی روی در مقابل بروز سرطان است و تغییرات مقادیر روی بستگی به پیشروی بیماری دارد (۱۵) ابی در مطالعه‌ای بر روی کودکان سرطانی، مقادیر سرمی روی را مورد بررسی قرار داد و به این نتیجه رسید که سلول‌های لوسمی در مقایسه با لنفوسیت‌های سالم حاوی روی کمتری هستند. طی درمان با مکمل روی در این بیماران مقادیر بلاست های مغز استخوان از ۹۵٪ به صفر کاهش یافت و بیماری دوباره عود نکرد (۲۰). در تحقیق Sgarbieri مقادیر سرمی روی در کودکان ALL تازه تشخیص داده شده و حین درمان مورد بررسی قرار گرفت که تغییر زیادی مشاهده نشد (۱۶). به طور کلی، تغییرات عنصر روی در اختلالات لنفوپرولیفراتو دیده می‌شود. در تحقیق Demir، مقادیر روی بزرگسالان مبتلا به ALL که تازه تشخیص داده شده‌اند نسبت به گروه کنترل به طورقابل ملاحظه‌ای کمتر بود (۱۸).

سلنیوم یک عنصر کمیاب و ریزمغذی ضروری برای سلامتی انسان است که در غلظت‌های زیاد سمی است (۷). سلنیوم جزء مهمی از سلنوپروتئین‌ها از جمله دو آنزیم تئوردوکسین ردوکتاز و گلوتاتیون پروکسیداز است که به عنوان آنتی اکسیدان در بدن نقش مهمی درکاهش تولید ROS و کاهش رادیکال‌های آزاد دارد و درنتیجه سبب کاهش روند ایجاد سرطان می‌شود (۲۱). در این تحقیق مقادیر سرمی سلنیوم در کودکان مبتلا به لوسمی نسبت به گروه کنترل تغییر چندانی نداشت، اما طی پژوهشی که Devic و همکارانش برروی کودکان مبتلا به ALL انجام دادند و مقادیر سلنیوم سرمی را قبل از شروع پروسه شیمی درمانی با روش جذب اتمی مورد بررسی قرار دادند، نسبت به گروه کنترل کاهش سلنیوم مشاهده شد (۲۱). در تحقیق Habbani و همکارانش مقادیر سرمی سلنیوم درگروه لوسمی لنفوئیدی حاد پیش از شروع درمان کاهش قابل توجهی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد (۱۹). در تحقیق Asadi اندازه گیری سطح سرمی سلنیوم در کودکان مبتلا به ALL در مقایسه با گروه کنترل کاهش مشاهده شد (۱۲). درحالی که نتایج به دست آمده ما همسو با پژوهشی است که Pazirandeh و همکارانش برروی کودکان مبتلا به ALL بررسی سطح سرمی سلنیوم را انجام دادند که غلظت آن درکودکان مبتلا به ALL قبل از شروع شیمی درمانی تغییر قابل ملاحظه‌ای با کودکان کنترل نداشت، اما پس از دوره شیمی درمانی غلظت سلنیوم به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش نشان داد (۲۲).

با توجه با نتایج به دست آمده از این پژوهش، افزایش معنی‌دار عنصر مس در کودکان مبتلا به لوسمی قبل از درمان نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. حال آنکه مقادیر سرمی منگنز کاهش معنی‌داری در کودکان لوسمی داشت. به علاوه، تفاوت معنی‌داری در مقادیر سرمی روی و سلنیوم در این دو گروه مشاهده نشد. به نظر می‌رسد که تغییرات سطح سرمی این آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند نقش بیولوژیکی مهمی در شروع یا پیشروی سرطان خون داشته باشند که در صورت اثبات این فرضیه، آنتی اکسیدان درمانی می‌تواند در پیشگیری و جلوگیری از پیشرفت بیماری موثر باشد. همچنین بررسی‌های بیشتری جهت روشن کردن نقش این فاکتورها در بیماریزایی لوسمی حاد نیاز است.

تشکر و قدردانی

مراتب سپاس خود را از سرکار خانم افشار کارشناس آزمایشگاه بیوشیمی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس ابراز کرده و کمال تشکر و قدردانی را از ایشان دارم.

REFERENCES

1. Battisti V, Maders LD, Bagatini MD, Santosa KF, Rosélia M, Spanevello B, et al. Measurement of oxidative stress and antioxidant status in Acute lymphoblastic leukemia patients. Clin Biochem 2008;41:511-8.

2. Mehdi WA, Yusof F, Mehde AA, Zainulabdeen JA, Raus RA, Abdulbari AS. Effects of Acute Lymphoblastic Leukemia on Ceruloplasmin Oxidase, Copper and Several Markers of Oxidative Damage,in Children. Asian Pac J Cancer Prev 2015;16:5205-10.

3. Hadi N, Moezi M, Etehadi H. Investigation of risk factors of acute leukemia in children below 15 years in Shiraz. Daneshvar Journal 2007;67. [In Persian]

4. Baradaran B, Tartibian B, Baghaiee B, Monfaredan A. Correlation between superoxide dismutase 1 gene expression with lactate dehydrogenase enzyme and free radicals in female athletes: effects of incremental intensity exercises. Tehran Univ Med J 2012;4:212-9. [In Persian]

5. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Moine L, Tolosa de Talamoni N. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption. World J Gastroenterol 2017;23:2841-53.

6. Mazdak H, Mirkheshti N, Movahedian A, Yazdekhasti F, Behzad E, Shafieian M, et al. The study of the serum manganese concentration in the bladder cancer patients in comparison with healthy subjects. J Isfahan Med Sch 2008;26:267-72.

7. Salmani Nodoushan MH, Abedi M, Vakilli M. Selenium and Human Health. Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013;21:101-12. [In Persian]

8. Joshaghani H, Mirkarimi H, Besharat S, Roshandel Gh, SanaeiO, Nejabat M. Comparison of the Serum Levels of Trace Elements in Areas with High or Low Rate of Esophageal Cancer. Middle East J Dig Dis 2017;9:81-5.

9. Zarghami N, Asadi J, Mahbob S, Mohammadzadeh G, Mohajeri A. Serum Levels of Se, Zn, Cu and Cu / Zn Ratio in Iranian Breast Cancer Patients. J Pharm Sci 2008;1:27-32. [In Persian]

10. El-Sabagh ME, Ramadan KS, El-slam IMA, Ibrahim AM. Antioxidants Status in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients. American Journal of Medicine and Medical Sciences 2011;1:1-6.

11. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga Koda L, Sulkowska M. Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. World J Gastroenterol 2005;11:403-6.

12. Assi S, Ryaidh Sh. Al Husain: Study of Protective effect of Glutathione Peroxidase (GSH-Px), Vitamin E and Selenium on Iraqi children with Leukemia. J Biotechnol Res 2014;8:4.

13. Rezaeyan A, Haddadi GH, Hosseinzadeh M. Evaluating Superoxide Dismutase (SOD), Glutathione (GSH), Malondialdehyde (MDA) and the Histological Changes of the Lung Tissue after γ-Irradiation in Rats. J Fasa Univ Med Sci 2016;6:235-45. [In Persian]

14. Feng Zh, Wenwei Hu, Moon-shong Tang. Trans-4-hydroxy-2-nonenal inhibits nucleotide excision repair in human cells: A possible mechanism for lipid peroxidation-induced carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:8598-602.

15. Martín-Lagos F, Navarro-AlarcónC M, Terrés-MartosH C, López-G de la Serrana H, López-Martínez MC. Serum copper and zinc concentrations in serum from patients with cancer and cardiovascular disease. Sci Total Environ 1997;204:27-35.

16. Sgarbieri UR, Fisberg M, Tone LG, Latorre Mdo R. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration among children with acute lymphocytic leukemia. Sao Paulo Med J 2006;124:316-20.

17. Mazdak H, Mirkheshti N, Movahedian A, Yazdekhasti F, Behzad E, Shafieian M. The study of the serum iron,copper and zinc concentration in the bladder cancer patients in comparison with healthy subjects. J Isfahan Med Sch 2010;1:56-60. [In Persian]

18. DemirC, Demir H, Esen R, Sehitogullari A, Atmaca Alay M. Altered Serum Levels of Elements in Acute Leukemia Cases in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 2012;12:3471-4.

19. Elradi MMM. Investigation of Selected Trace Elements in Sudanese Patients with Leukemia using NAA. Sudan Academy of Sciences (SAS) Atomic Energy Council. 2010.

20. Eby GA. Treatment of acute lymphocytic leukemia using zinc adjuvant witchemotherapy and radiation–a case history and hypothesis. Med Hypotheses 2005;64:1124-6.

21. Mikac-Dević M, Ferenec D, Tiefenbach A. J Trace Elem Electrolytes Health Dis 1990;4:7-10.

22. Pazirandeh A, AssadiNejad M, Vossogh P. Determination of Selenium in Blood Serum of Children with Acute Leukemia and Effect of Chemotherapy on Serum Selenium Level. J Trace Elem Med Biol 1999;13:242-6.

23. Rasool M, Farooq S, Malik A, Shaukat A, Manan A, Asif M, et al. Assessment of circulating biochemical markers and antioxidative status in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia(AML) patients. Saudi J Biol Sci 2015;22:106-11.