

بررسی میزان روی سرم در خون بیماران سرطانی با سرطان پوست از نوع

Squamous Cell Carcinoma و Basal Cell Carcinoma

علیرضا شهاب جهانلو، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی بندرعباس

دکتر علی کشاورز، دانشیار علوم پزشکی تهران، دانشکده بهداشت

دکتر حمیدرضا جهانلو، مرکز عالی تحقیقات بنیاد جانبازان

زولیت جهانی، کارشناس پرستاری

Serum Zinc Levels in Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma of Skin

ABSTRACT

Zinc has an important role in skin health and its deficiency reduces immunity. To evaluate levels of zinc in squamous cell carcinoma (SCC) and basal cell carcinoma (BCC) of skin, we studied 44 BCC and 38 SCC cases together with 33 controls. Blood samples were taken and after separation of serum, levels of zinc, albumin and total protein were measured by atomic absorption, albumin kit and reflectometer consecutively. Serum globulin levels were estimated by subtracting albumin from total protein levels. Zinc levels were significantly lower in cancer cases than control ($P < 0.001$). Mean serum albumin of BCC cases was significantly more than controls ($P < 0.01$), but in BCC cases was not significantly different. Significant correlations were seen between levels of serum zinc and albumin of SCC ($r = 0.507$, $P < 0.01$) and BCC ($r = 0.43$, $P < 0.01$) patients and controls ($r = 0.35$, $P < 0.01$). Mean globulin levels in cancer cases were significantly lower than control group ($P < 0.01$). We concluded that serum zinc and globulin levels decrease in BCC and SCC of skin

Keywords: Squamous cell carcinoma; Basal cell carcinoma; Zinc

چکیده

روی نقش مهمی در سلامت پوست ایفا می‌کند و کمبود آن منجر به کاهش ایمنی می‌شود. به منظور بررسی مقادیر روی سرم در سرطان‌های Basal cell carcinoma (BCC) و Squamous cell carcinoma (SCC) پوست، ۴۴ بیمار با BCC و ۳۸ بیمار SCC و ۳۳ نفر شاهد از نظر روی، آلبومین، پروتئین تام، گلوبولین و کلسترول سرم مورد بررسی قرار گرفتند. از افراد بیمار و گروه شاهد ده سی‌سی خون گرفته شد (از دست راست) و پس از جداسازی سرم، روی سرم بوسیله دستگاه جذب اتمی، آلبومین سرم به وسیله کیت آلبومین (روش بنیوره) و پروتئین تام سرم توسط دستگاه

Refractometer اندازه‌گیری شد. میزان گلوبولین سرم از تفاضل میزان آلبومین از پروتئین تام بدست آمد. کلسترول سرم به روش ایندیرید محاسبه شد. میزان روی سرم در مبتلایان به سرطان BCC و یا سرطان SCC پوست از گروه شاهد کمتر و این اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.001$). میانگین آلبومین سرم در مبتلایان به سرطان BCC پوست بیشتر از گروه شاهد دارای اختلاف معنی‌دار بود ($P < 0.01$). میزان آلبومین سرم در سرطان SCC پوست با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد. همبستگی معنی‌داری بین روی سرم و آلبومین سرم در سرطان SCC

ساختمان تیونین وارد شده و متالوتیونین را تشکیل می‌دهد که به هنگام لزوم پیوند آن شکسته و روی آزاد می‌گردد (۵). یکی از نقش‌های مهم روی در بدن تثبیت غشاء سلول می‌باشد و تا امروز بیش از دویست آنزیم محتوی روی در انسان شناسایی شده است (۳). وظیفه حمل و نقل روی در بدن انسان به عهده آلبومین می‌باشد (۵)، هرچند مقداری از روی نیز توسط ترانسفرین و β_2 ماکروگلوبین حمل می‌گردد. میزان نرمال روی بین ۷۵-۱۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر است. سطح روی، پلاسما در صدمات ناشی از جراحات تا ۵۰ میکروگرم کاهش می‌یابد که احتمالاً به علت ننگه داشتن روی توسط کبد می‌باشد (۳).

Meyer در سال ۱۹۸۳ تغییرات لایه بازال اپی‌تلیوم را در رابطه با کاهش روی در بدن گزارش کرد (۶). Isseli آزاد شدن مواد مترشحه از لوکوسیتها و رشد سریع تومورهای سرطانی در این بیماران را به علت کاهش روی سرم دانست (۷).

در سال ۱۹۸۳ کاهش روی پلاسما در ارتباط با سرطانهای Squamous سر و گردن گزارش گردید (۵). در حالی که Haines و Thompson در بررسی سرطانهای مختلف هیچگونه تفاوتی در سطح روی سرم بیماران مشاهده نکردند (۸)، Koo با مطالعه بر روی موشها نشان داد که نقصان روی به مدت طولانی در موشهای بزرگسال موجب کاهش کلسترول می‌گردد و در نهایت پیشنهاد داد که روی عموماً یک نقش ویژه در متابولیسم کلسترول دارد (۹).

پوست (P < ۰/۰۱، $r = ۰/۵۰۷$)، در سرطان BCC پوست (P < ۰/۱، $r = ۳۵$) در گروه شاهد (P < ۰/۱) دیده شد. میانگین گلوبولین سرم در افراد مبتلا به سرطان SCC پوست و یا سرطان BCC پوست از گروه شاهد کمتر و این اختلاف‌ها معنی‌دار می‌باشند (P < ۰/۱). نتیجه‌گیری ما کاهش روی سرم و گلوبولین سرم در بیماران مبتلا به سرطان پوست از نوع SCC و BCC است.

مقدمه

سرطان پوست از انواع Basal cell carcinoma و Squamous cell carcinoma دو سرطان شایع در ایران و جهان می‌باشند. عوامل مؤثر در سرطان پوست را اشعه آفتاب، سن، جنس، پیگمانتاسیون، ارث، اشعه رونتگن و زخمها می‌دانند (۱).

روی یکی از عوامل مهم سلامت پوست است و کمبود آن سبب کاهش رشد، جراحات پوستی و کاهش ایمنی بدن می‌گردد (۲). روی دومین فلز مهم بدن بعد از آهن است. میزان آن در بدن افراد بزرگسال ۲ تا ۳ گرم می‌باشد و بیشترین غلظت آن در کبد، پانکراس، کلیه، استخوان، و عضلات ارادی است. میزان این فلز در پوست، مو و ناخن نیز بالا می‌باشد. بسیاری از مسائل مرتبط با قوانین بیولوژیک روی در انسان هنوز ناشناخته است (۳). روی پس از جذب در روده وارد گردش خون و سپس وارد کبد شده (۴) در ساختمان متالوتزیمهایی که به روی احتیاج دارند به کار می‌رود. قسمتی از روی به

جدول ۱- میانگین و خطای معیار شاخصهای مورد بررسی برای بیماران مبتلا به سرطان و گروه شاهد

پارامتر	SCC			BCC			شاهد	
	تعداد	mean ± SE	حدود	تعداد	mean ± SE	حدود	تعداد	mean ± SE
گلوبولین سرم g/dl	۳۸	۳/۶۲ ± ۱/۱۴	۲/۸-۴/۶	۴۳	۲/۷۴ ± ۰/۱۱	۲/۳-۴/۸	۳۲	۴/۰۳ ± ۰/۱
پروتئین تام سرم g/dl	۳۸	۷/۷ ± ۰/۱۲۵	۵-۹/۲	۴۰	۷/۹۸ ± ۰/۱۳۴	۵/۷-۹/۹	۳۳	۸/۰۳ ± ۰/۱۱۲
روی سرم μ g/dl	۳۵	۲۵/۶۸ ± ۲/۵۷	۱۵/۵-۹۳	۳۹	۲۴/۴-۷۵/۵۳۶/۷۵ ± ۱/۵۹	۲۴/۴-۷۵/۵۳۶/۷۵	۳۳	۵۱/۳۵ ± ۱/۹۷
آلبومین سرم g/dl	۳۸	۴/۰۴ ± ۰/۰۶۸	۳/۲-۴/۶	۴۳	۴/۲۴ ± ۰/۰۵۸	۳/۴-۴/۹	۳۳	۴ ± ۰/۰۴۸
کلسترول سرم mg/dl	۳۱	۱۳۹-۲۹۷/۱۸۷/۹۶ ± ۷/۷۶	۱۳۹-۲۹۷	۳۲	۱۹۳ ± ۶/۷	۱۳۰-۲۹۸	۳۳	۱۸۸/۰۹ ± ۱۰/۲

جدول ۲- توزیع میانگین و خطای معیار روی سرم برحسب خونریزی زخم

وضعیت زخم	BCC تعداد mean±SE	SCC تعداد mean±SE
خونریزی از زخم	۱۲ ۲۱/۶ ± ۴/۱۱	۲۰ ۳۱/۸ ± ۱/۵۲
عدم خونریزی از زخم	۲۷ ۳۸/۰۸ ± ۱/۹۹	۱۴ ۲۸ ± ۴/۲

استفاده در این بررسی همگی یکبار مصرف و از یک نوع و با بدنه از جنس پولی اتیلن و نوک استنلس استیل بودند. اندازه گیری میزان روی سرم با استفاده از دستگاه جذب اتمی از نوع SP9-PYE Unican به طریقه شعله هوا و استیلن انجام گرفت. آلومین سرم به وسیله کیت آلومین به روش بیوره و پروتئین تام سرم توسط دستگاه Reflectometer اندازه گیری شد. میزان گلوبولین سرم با کم کردن میزان آلومین سرم از پروتئین تام سرم بدست آمد. کلسترول سرم به روش انیدرید محاسبه شد (۱۱).

برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون t و برای همبستگی بین متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. میزان خطای قابل قبول کوچکتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. برای کامل شدن اطلاعات مورد نیاز از هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل سن، جنس، شغل، نوع بیماری، داروهای استفاده شده در ۲۴ ساعت گذشته، میزان خونریزی، تعداد زایمان و تعداد حاملگی پر شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار برای روی سرم در سرطان SCC پوست معادل $35/68 \pm 2/57 \mu\text{g/dl}$ و در سرطان BCC $1/59 \pm 36/75 \mu\text{g/dl}$ و در گروه شاهد $1/97 \pm 51/35 \mu\text{g/dl}$ اندازه‌گیری شد (جدول ۱). میزان روی سرم در مبتلایان به سرطان SCC و BCC پوست بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/001$).

متوسط پروتئین تام سرم در بیماران با سرطان SCC پوست معادل $7/7 \pm 0/12 \text{ g/dl}$ و در سرطان BCC پوست $8/134 \pm 0/12 \text{ g/dl}$ و در گروه شاهد $8/03 \pm 0/12 \text{ g/dl}$ بود (جدول ۱).

مقایسه آماری نشان می‌دهد که میانگین پروتئین تام سرم در هر دو سرطان با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری ندارد.

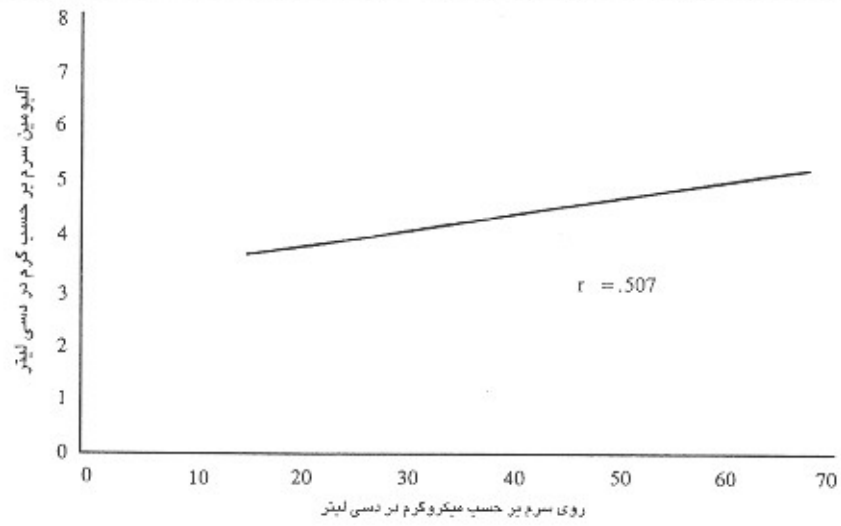
میانگین و خطای معیار کلسترول سرم در سرطان BCC

ما فرضیه خود را بر اساس کاهش روی سرم و گلوبولین سرم در بیماران مبتلا به سرطان پوست از نوع BCC و یا SCC قرار دادیم و با توجه به اینکه Koo فرضیه خود را در موشها ارائه کرده بود، سعی در بدست آوردن رابطه کلسترول با روی در بیماران سرطانی نمودیم. ما در این بررسی جهت اثبات فرضیات خود روی سرم، آلومین سرم، گلوبولین سرم و پروتئین تام سرم بیماران سرطانی را اندازه‌گیری کردیم و برای مشخص نمودن رابطه روی با کلسترول اقدام به اندازه‌گیری آن نمودیم.

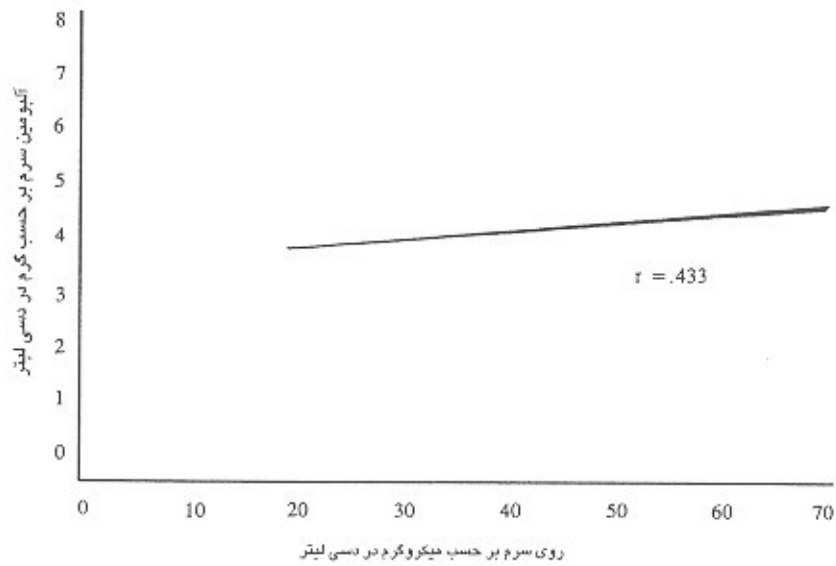
مواد و روش‌ها

۴۴ بیمار با سرطان پوست از نوع BCC و ۳۸ بیمار با سرطان پوست از نوع SCC از بین بیماران مراجعه کننده به انستیتو کانسر و ۳۳ نفر گروه شاهد که از لحاظ سن، جنس و وضعیت اقتصادی-اجتماعی مشابه با گروه بیماران بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه شاهد بیشتر از بین همراهان بیمار که نسبت فامیلی با آنها نداشته و در اعضای خانواده‌شان کسی به سرطان مبتلا نشده بود، انتخاب شدند.

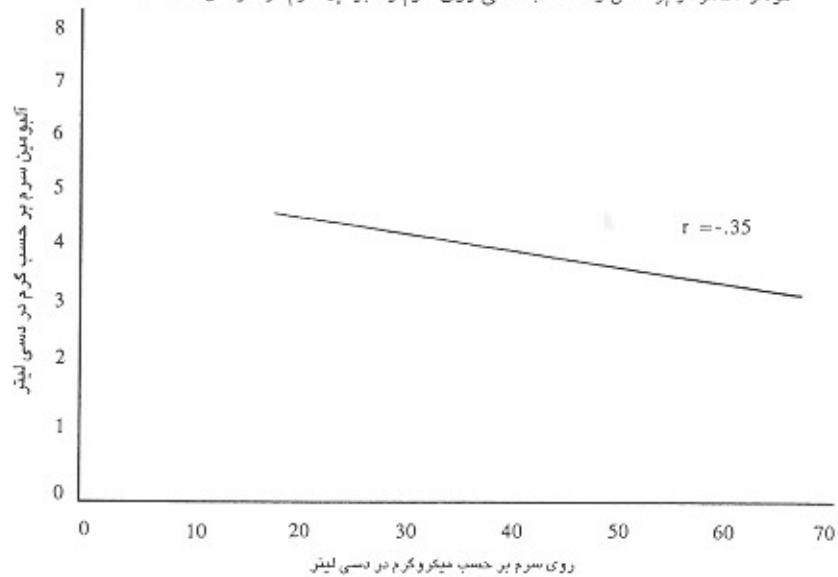
کلیه بیماران مورد بررسی برای اولین بار دچار این نوع سرطان شده بودند و همگی در Stage یک بیماری قرار داشتند. پس از تأیید سرطان توسط پزشک و مشخص شدن نوع سرطان به وسیله متخصص پاتولوژی، ده سی سی خون از دست راست بیماران گرفته شد. پس از خونگیری، درب لوله‌های حاوی خون را توسط کاغذ پارافین مسدود و خون را به مدت نیم ساعت در شرایط ثابت قرار دادیم. بعد از جدا شدن سرم، لوله‌های حاوی خون را به مدت ده دقیقه در دستگاه سانتریفوز با دور ۲۵۰۰-۳۰۰۰ دور قرار داده سرم را کاملاً از خون جدا نمودیم. سپس با استفاده از پیت پاستور سرم‌ها را به لوله‌های نونک منتقل و پس از کدگذاری آنها را در ۲۰- درجه قرار دادیم. کلیه وسایل مورد استفاده شامل لوله‌های آزمایشگاهی، لوله‌های نونک و پی‌پت پاستور توسط اسید نیتریک شستشو و حداقل ۳ مرتبه با آب مقطر یکبار تقطیر و دو مرتبه با آب مقطر دو بار تقطیر شستشو شدند. وسایل را پس از گذاشتن کاغذ پارافین در اتوکلاو خشک کرده و سپس مورد استفاده قرار دادیم (۱۰). سرنگ‌های مورد



نمودار ۱- نمودار پراکنش و خط همبستگی روی سرم و آلبومین سرم در سرطان SCC



نمودار ۲- نمودار پراکنش و خط همبستگی روی سرم و آلبومین سرم در سرطان BCC



نمودار ۳- نمودار پراکنش و خط همبستگی روی سرم و آلبومین سرم در گروه شاهد

خونریزی از زخم ۳۸ میکروگرم در دسی لیتر بود. این اختلاف معنی دار نمی باشد (جدول ۲). ۳۱ درصد از بیماران مبتلا به BCC اظهار خونریزی از زخم کردند و میانگین روی سرم در این افراد ۲۱/۶ میکروگرم در دسی لیتر بود. در حالیکه میانگین روی سرم در افراد فاقد خونریزی مبتلا به این سرطان معادل ۳۸/۰۸ میکروگرم در دسی لیتر بود و از لحاظ آماری اختلاف معنی دار دیده شد ($P < ۰/۰۰۱$). بررسی آلبومین سرم در بیماران دارای خونریزی و مبتلایان به سرطان SCC و یا BCC پوست در مقایسه با بیماران فاقد خونریزی نشان داد که آلبومین سرم در هر دودسته نسبت به افراد فاقد خونریزی بیشتر و اختلاف معنی دار است ($P < ۰/۰۱$).

بحث

Abdulla (۱۲) کاهش روی سرم را در سرطانهای Squamous سر و گردن و Horcick و Pantucek (۱۳) کاهش روی سرم را در سرطان ملانومای پوست گزارش نمودند. Poris (۱۴) با استفاده از نظریات سایر محققین پیشنهاد کرد که غلظت روی سرم به عنوان یک نشانه برای تومورهای بدخیم شناخته شود. Araki و Invtuka (۱۵) در بررسی بر روی پلاسمای خون بیماران سرطانی کاهش معنی داری را در میزان روی پلاسما نسبت به گروه شاهد مشاهده کردند. آنها این تغییرات را وابسته به بیماری دانسته و کاهش روی را در ارتباط با کاهش شکستن و تجزیه آلبومین که حمل کننده آن در پلاسما می باشد ذکر کرده اند. Foote و Delvis (۱۶) نشان دادند که روی سرم تقریباً فقط به دو پروتئین سرم یعنی آلبومین و α_2 ماکروگلوبین متصل است و آلبومین حمل کننده اصلی روی در سرم انسان است.

۳۱ درصد از بیماران مبتلا به سرطان BCC و ۵۹ درصد از بیماران مبتلا به سرطان SCC مقادیر کم خونریزی از زخم را گزارش نمودند. با وجود اینکه میزان خونریزی در این بیماران بسیار ناچیز و بعضاً با فواصل طولانی بود، این دسته از افراد را از لحاظ روی سرم با بیماران فاقد خونریزی مقایسه کردیم. بررسی آماری نشان داد که میانگین روی سرم در بیماران دارای خونریزی از بیماران فاقد خونریزی کمتر و دو گروه دارای اختلاف معنی دار می باشند. کاهش روی سرم در بیماران با سرطان BCC که اظهار خونریزی از زخم می کردند بسیار

پوست $۷/۷ \text{ mg/dl} \pm ۱۹۳$ و در سرطان SCC معادل $۷/۷۶ \pm ۱۸۷/۹۶ \text{ mg/dl}$ و در گروه شاهد $۱۰/۲ \text{ mg/dl} \pm ۱۸۸/۰۹$ محاسبه گردید و اختلاف معنی داری مابین میانگین ها دیده نشد (جدول ۱). مقایسه آماری مابین دو سرطان نشان داد که میانگین روی سرم در سرطان SCC از لحاظ آماری اختلافی با سرطان BCC ندارد. میانگین و خطای معیار آلبومین سرم در سرطان BCC معادل $۴/۲۴ \pm ۰/۵۸$ و در سرطان SCC معادل $۴/۰۶۸ \pm ۰/۰۴۸$ و در گروه شاهد معادل $۴ \pm ۰/۰۴۸$ می باشد (جدول ۱). میانگین آلبومین سرم در سرطان SCC پوست کمتر از سرطان BCC پوست و دارای اختلاف معنی دار می باشند ($P < ۰/۰۱$). میانگین آلبومین سرم در سرطان BCC بیشتر از گروه شاهد و دارای اختلاف معنی دار است ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین آلبومین سرم در سرطان SCC و گروه شاهد اختلاف معنی داری نشان نداد. میانگین و خطای معیار گلوبولین سرم در سرطان BCC معادل $۳/۷۲ \pm ۰/۱۰۹$ و در سرطان SCC معادل $۳/۶۲ \pm ۰/۱۱۴$ و در گروه شاهد معادل $۴/۰۳ \pm ۰/۰۱۰۹$ گرم در دسی لیتر بود (جدول ۱). میانگین گلوبولین سرم در مبتلایان به سرطان SCC از لحاظ آماری مبتلایان به سرطان BCC اختلافی نشان نداد، در حالی که میانگین گلوبولین در هر دو نوع سرطان کمتر از گروه شاهد و دارای اختلاف معنی دار می باشد ($P < ۰/۰۱$). میانگین پروتئین سرم در سرطان SCC با میانگین آن در سرطان BCC پوست فاقد اختلاف معنی دار می باشند. میانگین پروتئین سرم در هر دو سرطان با میانگین پروتئین سرم در گروه شاهد اختلاف معنی داری را نشان نداد. میانگین سن در سرطان SCC پوست ۵۷/۶ سال و در سرطان BCC پوست ۵۷ سال و در گروه شاهد ۶۱/۱۵ سال بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری را با یکدیگر نشان نداد.

همبستگی معنی داری بین روی و آلبومین سرم در سرطان SCC ($r = ۰/۵۰۷$, $P < ۰/۰۱$) و BCC ($r = ۰/۳۶$, $P < ۰/۱$) و گروه شاهد ($r = ۰/۳۵$, $P < ۰/۰۱$) دیده شد. شکل های ۱، ۲ و ۳ همبستگی بین روی و آلبومین سرم در گروه های مختلف را نشان می دهد.

۵۹ درصد از بیماران مبتلا به SCC دارای خونریزی از زخم بودند. میانگین روی سرم در این بیماران ۳۱/۸ میکروگرم در دسی لیتر بود. در صورتی که متوسط روی سرم بیماران فاقد

جهت بند آمدن خونریزی از زخم این بیماران تا زمان عمل ارائه شود.

قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای دکتر محقق ریاست محترم انستیتی کانسر و جراحان محترم درمانگاه معراج و ریاست محترم سازمان حفاظت از محیط زیست و مسؤول محترم انستیک ایروزیشن، جناب آقای میناسیان و جناب آقای دکتر سیاسی که قسمتی از امکانات این طرح را فراهم کردند و ریاست محترم و پرسنل آزمایشگاههای بیمارستان ولعصر و پرستاران درمانگاه معراج و سرکارخانم رقیه سراجی کمال تشکر را داریم.

منابع

- Rubin P, Bakemier R, Krackov SK. Clinical oncology. 6th ed. American Cancer Society; 1983.
- Shills ME, Olson JA, Shikem. Modern nutrition in health and disease. Vol 1. 8th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994.
- Mahan L. Krause's Food, Nutrition and Diet therapy. 9th ed. Saunders; 1996.
- Devita V, Hellman S, Rosenberg S A. Cancer in Esophagous, Skin. Lippincott Co; 1982.p. 499-510.
- Cousins R J. Regulatory aspects of zinc metabolism in liver and Intestine. Nut Rev 1979; 97-103.
- Meyer J, Stohle MR, Stablein MJ. Correlation of changes in capillary supply and Epithelial Adiomension in the hyperplastic buccal mucosa of zinc deficiency rats. J Oral Pathol 1981; 10: 49-59.
- Isselij BF, Gam ET, Bodey GP. Serum zinc levels in lung cancer patients. Cancer 1981; 47: 1848-54.
- Haines AP, Thompson SG, Basu TK, HUnt R. Cancer, Retinol Binding protein, zinc and copper. The lancet Jan 1982.
- Koo SI, Williams DA. Relationship between the Nutritional status of zinc anc cholesterol of serum lipoprotein in adult male rats: Dietary cholestrol decreases the serum level of zinc. Am J Clin Nutr 1983; 37: 218-33.
- Kosman DJ, Henkin RI . Plasma and serum zinc concentration. The Lancet 1979 June; 30: 1410.
- پورخوشبخت ی. بیوشیمی بالینی: اصول روشها. انتشارات متجمع علوم پیراپزشکی؛ ۱۳۶۳.
- Vaughn I. Adolescent Nutrition. Chapman and Hall; 1995.
- Howe GM. Global geocancerology: A world geography of human cancers. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
- Newell GR, Ellison NM. Minerals, trace elements and cancer. in: Nutrition and cancer. New Yor: Raven Press 1981. p. 258-9.
- Inutsuka S, Araki S. Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. Cancer 1981; 47: 1848-54.
- Foote JW, Delvis HT. Albumin bound and beta-2 macroglobulin bound zinc concentration in the sera of healthy. J Clin Pathol 1984; 34: 1050-4.
- Varghese I, Sugathan CK, Balasubramoniyam G, Vizaya, Kumar T. Serum copper and zinc levels in premalignant and malignant, The Oral cavity. Oncology 1987; 44: 224-7.
- Robbins S, Cotran R, and Kumar V. Pathologic basis of disease. 3th ed. WB Saunders company; 1984.

شدیدتر از سایر بیماران بود و میانگین آلبومین سرم در هر دو دسته بیمار دارای خونریزی نسبت به بیماران فاقد خونریزی و گروه شاهد بیشتر محاسبه شد. میانگین آلبومین سرم مبتلایان به سرطان BCC بیشتر از بیماران با سرطان SCC و گروه شاهد است. علت افزایش آلبومین احتمالاً کاهش تجزیه آن (۱۶) و دسترسی بیشتر بدن به روی آزاد در خون است، چون آلبومین حمل کننده اصلی روی در بدن است و با توجه به یکسان بودن میانگین پروتئین سرم در بیماران سرطانی کاهش گلوبولین سرم آنان یک پدیده طبیعی می باشد. هیچگونه اختلاف آماری بین کلسترول سرم بیماران با افراد گروه شاهد مشاهده نشد.

با توجه به نتایج بدست آمده پیشنهاد می کنیم کمبودهای غذایی این بیماران مورد توجه قرار گرفته و راه حل‌های اساسی