

Evaluation of Oxidative Stress Biomarkers in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma and Compared to Healthy Subjects

Mir Mohammad Miri¹, Pouria Mohammadi^{2*}

¹ Assistant Professor of Critical Care Medicine, Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² M.Sc. in Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 16 November 2016 Accepted: 10 February 2017

Abstract

Background and Aim: Medullary thyroid carcinoma is a malignant tumor originates in the thyroid parafollicular cells derived from neural crest cells and include about 10% of all thyroid cancers. Although many factors are involved in the development and progression of cancer, most recently, the role of oxidative stress in the pathogenesis of cancer is highly regarded. In the present study the enzyme activity of catalase and total antioxidant capacity in patients with medullary thyroid carcinoma were measured and compared with healthy subjects.

Methods: In this case-control study, patients with medullary thyroid carcinoma, whose cancer was confirmed with findings of CT and pathological data and treatment has yet been done to them, were enrolled as a case group. Then, from family members of patients who were healthy people was invited to patriated as a control group. Demographic and anthropometric data of patients included age, sex, marital status, smoking and medical history, medication use, height and weight were recorded. Then 5 ml blood of all participants was taken for measuring the activity of catalase and total antioxidant capacity were obtained and findings were compared.

Results: No statistical difference was observed in the demographic and anthropometric data between cases and controls and groups were matched ($P < 0.05$). The final MTC group included 16 (41%) males and 23 (59%) females with a mean age of 30.6 ± 11 years old, and the control group included 20 (47.6 %) males and 22 (52.4 %) females, with a mean age of 31.6 ± 12 years old. Serum total antioxidant capacity ($p = 0.001$), and catalase ($p = 0.001$) levels were found to be significantly lower in the MTC patients than controls.

Conclusion: In this study, total antioxidant capacity and catalase levels in patients with medullary thyroid carcinoma was decreased. These preliminary findings suggest that oxidative stress may be associated with medullary thyroid carcinoma or increase the risk of developing the disease.

Keywords: Medullary Thyroid Carcinoma, Catalase, Total Antioxidant Capacity

بررسی بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید و مقایسه با افراد سالم

میرمحمد میری^۱، پوریا محمدی^{۲*}

^۱ استادیار مراقبت‌های ویژه، بخش مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
^۲ کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کارسینومای مدولاری تیروئید، توموری بدخیم با منشأ سلول‌های پارافولیکولار C مشتق شده از ستیغ عصبی است و حدود ۱۰٪ کل انواع سرطان‌های تیروئید را شامل می‌شود. با وجود اینکه عوامل متعددی در ایجاد و پیشرفت سرطان دخیل می‌باشد، اخیراً نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز انواع سرطان‌ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعه حاضر فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید سنجیده شده و با افراد سالم مقایسه گردید.

روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید، که سرطان آنها با توموگرافی، سی تی اسکن و یافته‌های پاتولوژی تایید شده و هنوز اقدام درمانی برای ایشان انجام نگرفته، بعنوان گروه مورد وارد مطالعه شدند. در ادامه از اعضای درجه یک خانواده بیماران که افراد سالمی بودند بعنوان گروه شاهد دعوت به همکاری شد. اطلاعات دموگرافیک و آنتروپومتریک بیماران شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن افراد بیمار و سالم ثبت شد. در ادامه از همه افراد شرکت کننده ۵ میلی لیتر خون جهت سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام اخذ شد و با استفاده از کیت‌های مربوطه سنجیده شد و یافته‌ها با هم مقایسه گردید.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که اختلاف معنی داری بین اطلاعات دموگرافیک و آنتروپومتریک بین دو گروه سالم و کارسینومای مدولاری تیروئید وجود ندارد ($P < 0.05$) و گروه‌ها همسان بودند. گروه کارسینومای مدولاری تیروئید شامل ۱۶ (۴۱٪) مرد و ۲۳ (۵۹٪) زن با میانگین سنی 30.6 ± 11 سال و گروه سالم شامل ۲۰ (۴۷/۶٪) مرد و ۲۲ (۵۲/۴٪) زن با میانگین سنی 31.6 ± 12 سال بودند. ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام ($p = 0.001$) و کاتالاز ($p = 0.001$) بطور معنی دار در گروه کارسینومای مدولاری تیروئید پایین تر از گروه سالم بود.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام و کاتالاز در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید، کاهش یافته بود. این یافته‌های اولیه نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو می‌تواند با کارسینومای مدولاری تیروئید مرتبط باشد و یا احتمال ابتلا به این بیماری را افزایش دهد.

کلیدواژه‌ها: سرطان مدولاری تیروئید، کاتالاز، ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام

مقدمه

در ۵۰ سال گذشته، پیشرفت های قابل توجهی در شناخت علل بیولوژیکی، ژنتیکی، بیوشیمیایی و بیوفیزیکی سرطان های انسان صورت پذیرفته است. مراحل ایجاد سرطان تعیین شده و مشخص شده که جهش های ژنی و تغییرات ژنتیکی باعث از هم گسیخته شدن نظم طبیعی تقسیم و تمایز سلول ها می شود. اختلالات ژنتیکی از راه های وراثتی و غیروراثتی موجب تحولات جدیدی در کنترل رشد سلولی می شود (۱).

سرطان تیروئید شایع ترین بدخیمی غدد درون ریز است که حدود یک درصد سرطانها را شامل می شود. دلیل اصلی ابتلا به این بیماری دقیقاً مشخص نیست، اما گزارشات علمی مبنی بر این است که قرارگیری در معرض تشعشعات فرابنفش، سابقه خانوادگی، افزایش سن و مقادیر بسیار کم یا زیاد ید در رژیم غذایی می تواند خطر ابتلا به این بیماری را افزایش دهد. طبق تحقیقات آماری، میزان بدخیمی این سرطان در بانوان بیش از سه برابر مردان است که این امر احتمالاً مربوط به ایجاد و ازدیاد گیرنده های هورمون استروژن در روند سرطانی شدن می باشد. میزان بروز این بیماری در دهه های سوم و چهارم زندگی به حداکثر میزان می رسد (۵-۲).

سه نوع متفاوت از سرطان تیروئید بر اساس ویژگی های بافت شناسی وجود دارد که شامل کارسینومای تمایز یافته تیروئید (Differentiated Thyroid Carcinoma)، کارسینومای مدولاری تیروئید (Medullary Thyroid Carcinoma) و کارسینومای آناپلاستیک تیروئید (Anaplastic Thyroid Carcinoma) می باشد. در حالت کلی کارسینومای مدولاری تیروئید مسئول تقریباً ۱۰٪ کل تومورهای تیروئیدی است (۴، ۶). کارسینومای مدولاری تیروئید، توموری بدخیم با منشاء سلول های پارافولیکولار C مشتق شده از ستیغ عصبی است. در حدود ۲۵٪ موارد کارسینومای مدولاری تیروئید از نوع ارثی و ۷۵٪ آن از نوع تک گیر است. نوع ارثی کارسینومای مدولاری تیروئید دارای الگوی وراثتی اتوزوم غالب با نفوذ متغیر وابسته به سن است. در این شکل از بیماری به غیر از غده تیروئید، برخی ارگان های دیگر همانند غدد پاراتیروئید و آدرنال نیز درگیر می شوند (۷، ۸).

با وجود اینکه عوامل متعددی در ایجاد و پیشرفت سرطان دخیل می باشد، اخیراً نقش استرس اکسیداتیو در پاتوژنز انواع سرطان ها بسیار مورد توجه قرار گرفته است. استرس اکسیداتیو در نتیجه عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن از یک سو و سیستم دفاع آنتی اکسیدانی از سوی دیگر ایجاد می شود. به عبارت دیگر در سیستم های بیولوژیک هوازی به منظور مقابله با رادیکال های آزاد و گونه های فعال اکسیژن، مکانیسم های دفاع آنتی اکسیدانی طراحی شده است تا اثرات زیانبار این عوامل مهاجم را خنثی نموده، یا به حداقل برساند. برخی از اجزای این سیستم دفاعی نظیر آنزیم های کاتالاز، سوپراکسید

دسموتاز و گلوکوتایون پراکسیداز در بدن ساخته می شوند، ولی برخی دیگر نظیر ویتامین E، ویتامین C و بتا کاروتن باید از برنامه غذایی تامین گردند (۹، ۱۰). در استرس اکسیداتیو، بسیاری از ماکرومولکول ها آسیب می بینند و فرایند پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین ها، اکسیداسیون DNA، غیرفعال شدن آنزیم ها و اختلال در عملکرد غشاهای مختلف اتفاق می افتد. درحال حاضر شاخص مطلق و تعریف شده ای برای استرس اکسیداتیو وجود ندارد، ولی پارامترهای های زیادی وجود دارند، که می توانند تا حدودی نشان دهنده این وضعیت باشند. اندازه گیری آنتی اکسیدان ها به طور کل یا هر یک به تنهایی و همچنین ارزیابی مولکول های بیولوژیکی اکسید شده و صدمه دیده از مهمترین این روش ها می باشند که امروزه کاربرد بسیار زیادی پیدا کرده اند (۱۱، ۱۲). در مطالعه حاضر برخی از این پارامترها شامل فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی اکسیدان تام در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید سنجیده شده است.

در واقع، با توجه به این که کارسینومای مدولاری تیروئید، کارسینومای مهاجم تیروئید است، بنابراین بهبودی آن به میزان بالایی به تشخیص زودهنگام آن بستگی دارد. تشخیص های امروزی بیشتر مولکولی بوده و از طرفی انجام آن هزینه بر بوده و وقت گیر است. لذا امروزه به جز بررسی ژنتیکی در سرطانها، بررسی بیومارکرهای غیرژنتیکی در حال انجام است، لذا در مطالعه حاضر نیز بدنبال بررسی و یافتن بیومارکرهای بیوشیمیایی جدیدی هستیم تا شاید با قدرت تشخیصی بیشتر و در زمان کوتاه تر و با هزینه کمتر به شناسایی بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید کمک نماید.

روش ها

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی و تحلیلی است که بعد از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه اجرایی شد. در این مطالعه افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید مراجعه کننده به درمانگاه، که سرطان آنها با توموگرافی، سی تی اسکن و یافته های پاتولوژی تایید شده و هنوز اقدام درمانی برای ایشان انجام نگرفته بود، بعد از اخذ رضایتنامه کتبی و آگاهانه، بعنوان گروه مورد، وارد مطالعه شدند. در ادامه از اعضای درجه یک خانواده بیماران، که افراد سالمی بودند دعوت به همکاری شد و از ایشان نیز رضایتنامه کتبی و آگاهانه اخذ شد و بعنوان گروه شاهد مورد مطالعه قرار گرفتند.

معیارهای ورود بیماران: فرد بر اساس نتایج پاتولوژیکی مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید بوده است.

معیار خروج بیماران: بر اساس عدم تایید یافته های پاتولوژیکی در مورد ابتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید.

معیار ورود افراد سالم: عدم تایید یافته پاتولوژیکی برای وجود کارسینومای مدولاری تیروئید یا عدم وجود سابقه بیماریهای تیروئیدی.

نتایج

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر با توجه به معیارهای ورود و خروج تعداد ۳۹ بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید در گروه مورد و ۴۲ نفر از افراد سالم در گروه شاهد وارد مطالعه شدند.

گروه بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید شامل ۲۲ زن (۵۲/۴٪) و گروه شاهد (سالم) شامل ۲۳ زن (۵۹٪) بود که اختلاف معنی دار در بین دو گروه وجود نداشت (جدول-۱). و متوسط سن در گروه بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید ۳۰/۶±۱۱ سال و در گروه شاهد (سالم) ۳۱/۶±۱۲ سال بود، از نظر سن هم دو گروه همسان بودند (جدول-۲). در مورد متغیرهای دیگر نیز دو گروه مورد و شاهد همسان بودند (اطلاعات نشان داده نشده).

جدول-۱. جنسیت در دو گروه شاهد (سالم) و بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید

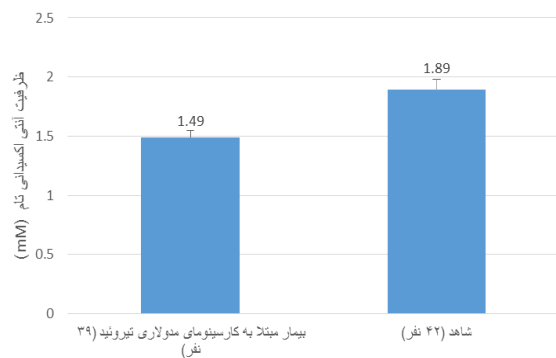
P value	بیمار (۳۹ نفر)	شاهد (۴۲ نفر)
۰/۵۵۳	۱۶ (۴۱٪)	۲۰ (۴۷/۶٪)
	۲۳ (۵۹٪)	۲۲ (۵۲/۴٪)

جدول-۲. سن در دو گروه شاهد (سالم) و بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید

P value	بیمار (۳۹ نفر)	شاهد (۴۲ نفر)	سن (سال)
۰/۶۵۵	۳۰/۶±۱۱	۳۱/۶±۱۲	
	۱۹	۱۸	حداقل سن
	۶۲	۶۱	حداکثر سن

سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام: آزمون تی مستقل

نشان داد که میانگین غلظت سرمی ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در افراد بیمار ۱/۴۹±۰/۰۶ mM و در افراد سالم ۱/۸۹±۰/۰۹ mM بود. طبق نمودار-۱، ظرفیت آنتی اکسیدانی تام بطور معنی داری در گروه بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید کمتر بود (p=0.001).



نمودار-۱. مقایسه ظرفیت آنتی اکسیدانی تام در گروه شاهد (۴۲ نفر) و بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید (۳۹ نفر)

معیار خروج افراد سالم: وجود بیماریهای تیروئیدی بر

اساس علایم بالینی و یا غیرطبیعی بودن آزمایشات T3, T4, TSH.

در این مطالعه برای حذف احتمالی اثرات متغیرهای مخدوش کننده (سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن) همسان سازی گروهی بین دو گروه مورد و شاهد انجام شد.

مشخصات دموگرافیک و آنتروپومتریک بیماران شامل سن، جنس، وضعیت تاهل، مصرف سیگار، سابقه بیماری و مصرف دارو، قد و وزن افراد بیمار و سالم ثبت گردید.

در ادامه از همه افراد شرکت کننده ۵ میلی لیتر خون جهت سنجش فعالیت آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی اکسیدان تام اخذ گردید. در پایان اطلاعات جمع آوری شده با روشهای آماری مناسب بین دو گروه مقایسه گردید.

سنجش فعالیت کاتالاز: برای سنجش فعالیت کاتالاز سرم،

کیت سنجش از شرکت آلمانی ZellBio تهیه شد که اساس سنجش روش رنگ سنجی بود. کیت حاوی ۳ معرف آماده مصرف، یک معرف که با افزودن ۱۲ میلیتر آب دیونیزه آماده می شد و یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی بود. در این سنجش، واحد فعالیت کاتالاز معادل با مقداری از نمونه می باشد که یک میکرومول از H₂O₂ را در زمان یک دقیقه به آب و اکسیژن تجزیه میکند. حساسیت کیت برابر ۰/۵ U/mL و بازه تشخیصی ۱-۱۰۰ U/mL بود و جذب نهایی در ۴۰۵ نانومتر خوانده شد و تبدیل واحد انجام گرفت.

سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی تام: برای سنجش

ظرفیت آنتی اکسیدانی تام، کیت سنجش از شرکت آلمانی ZellBio تهیه شد که اساس سنجش رنگ سنجی اکسیداسیون احیا بود. کیت حاوی ۱ معرف آماده مصرف، بافر X100، پودر رنگزا، محلول متوقف کننده واکنش، استاندارد و یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی بود. در این سنجش، مقدار ظرفیت آنتی اکسیدانی تام معادل با مقداری از آنتی اکسیدان در نمونه که با اسیدآسکوربیک بعنوان استاندارد مقایسه گردید. حساسیت کیت برابر ۰/۱ mM و بازه تشخیصی ۰/۱۲۵-۲ mM بود و جذب نهایی در ۴۹۰ نانومتر خوانده شد و تبدیل واحد انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل داده ها: برای مقایسه متغیرهای کمی از

آزمون t زوجی و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مک نمار استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیلهای آماری در سطح اطمینان ۹۵٪ با استفاده از نرم افزار Stata ویرایش ۱۱ استفاده شد.

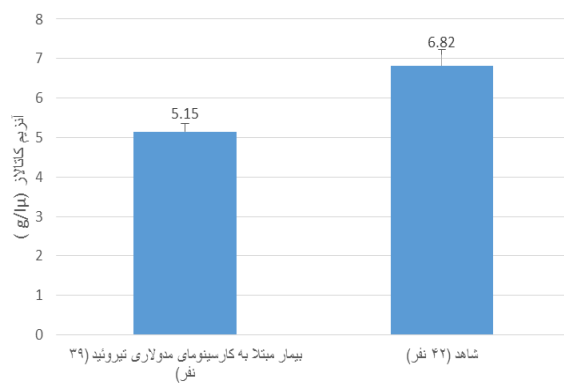
ملاحظات اخلاقی: در این مطالعه توضیح اهداف و فرایند

پژوهش به بیماران و خانواده های ایشان، داوطلبانه بودن شرکت در مطالعه، اخذ رضایتنامه کتبی و آگاهانه از همه بیماران، محرمانه ماندن اطلاعات از موازین اخلاقی رعایت شده بود.

Manimaran و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سرطان تخمدان انجام شد، در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، کاهش میزان کاتالاز درمقایسه با افراد سالم مشاهده شد، که سطوح کاهش یافته این آنتی‌اکسیدان‌ها به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران سرطانی گزارش شد (۱۹). Manju و همکاران سطح پایینی از کاتالاز را در بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم گزارش کردند که احتمالاً به دلیل افزایش مصرف برای scavenge پراکسیداسیون لیپید و نیز confiscation به وسیله سلول‌های توموری است (۲۰). مطالعه حاضر جز معدود مطالعاتی است که سطوح فعالیت کاتالاز را در کارسینومای مدولاری تیروئید مورد بررسی قرار داده است. علت اینکه چرا سطح فعالیت کاتالاز که یک آنزیم آنتی-اکسیدان است، در کارسینومای مدولاری تیروئید و برخی دیگر از سرطان‌هایی که پیشتر ذکر شده، کاهش می‌یابد، دقیقاً مشخص نمی‌باشد و نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. با این حال برخی از مطالعات مکانیسم‌هایی را برای این افزایش مطرح نموده‌اند. اخیراً پیشنهاد شده است که H_2O_2 می‌تواند سبب پیشرفت آنژیوژنز از طریق افزایش بیان مسیر Akt و VEGF شوند؛ از این رو، اهمیت تنظیم کاهشی کاتالاز در مراحل بعدی پیشرفت سرطان گزارش شده است. بنابراین، این گزارش بیشتر نقش همکاری کننده ROS واسطه‌گری شده توسط کاتالاز را در طول آنژیوژنز و پیشرفت متاستاز را تایید می‌کند (۲۱).

همچنین در مطالعه حاضر اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید و افراد سالم نشان داد که غلظت سرمی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بیماران کارسینومای مدولاری تیروئید به طور معنی‌داری پایین‌تر از افراد سالم می‌باشد. یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر، با نتایج حاصل از سایر مطالعات مطابقت دارد (۲۲-۲۴). در حال حاضر توجه زیادی به ارزیابی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام وجود دارد، زیرا تخلیه آنتی‌اکسیدانی می‌تواند بیماری‌هایی را ایجاد کند. سنجش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام می‌تواند برای پیش‌بینی خطر آسیب بافتی القاء شده از رادیکال آزاد مفید باشد. کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در انواع مختلفی از سرطان‌ها از قبیل سرطان معده، کولون، پستان، دهان، مثانه، ریه و تخمدان به اثبات رسیده است (۲۵-۲۷). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ توسط Akinci و همکاران انجام شد، سیستم آنتی‌اکسیدانی در افراد مبتلا به سرطان تیروئید مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه نشان داد که عدم تعادل در سیستم اکسیدان/آنتی‌اکسیدان با سرطان تیروئید مرتبط می‌باشد (۲۸). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۰ توسط Ha و همکاران انجام شد، نشان داده شد که H_2O_2 از طریق فعال کردن مسیر Raf-1 سبب رشد و تمایز سلول‌های کارسینومای مدولاری تیروئید می‌شود. همچنین نتایج نشان داد که کاتالاز می‌تواند سبب مهار فعال سازی Raf-1 در این سلول‌ها شود (۲۹).

سنجش غلظت سرمی کاتالاز: آزمون تی مستقل نشان داد که میانگین غلظت سرمی کاتالاز در افراد بیمار $5/15 \pm 0/2 \mu g/l$ و در افراد سالم $6/82 \pm 0/4 \mu g/l$ بود. طبق نمودار ۲، غلظت سرمی کاتالاز بطور معنی‌داری در گروه بیمار مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید کمتر بود ($p=0.001$).



نمودار ۲. مقایسه میزان کاتالاز در گروه شاهد (۴۲ نفر) و بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید (۳۹ نفر)

بحث

علی‌رغم مطالعات فراوان انجام شده در رابطه با نقش روندهای اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن در ابتلا به سرطانهای گوناگون (۹-۱۲)، مستندات اندکی در رابطه با نقش این عوامل در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید وجود دارد. بر این اساس در این مطالعه سعی شده تا به بررسی سطح سرمی آنزیم کاتالاز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام به عنوان شاخص دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن در افراد مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید در مقایسه با افراد سالم پرداخته شود.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که میانگین سطوح فعالیت کاتالاز در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید نسبت به افراد سالم با اختلاف معنی‌داری پایین‌تر می‌باشد. نتایج مطالعه حاضر با سایر مطالعات انجام شده در خصوص ارتباط کاتالاز و انواع سرطان‌ها مطابقت دارد (۱۳ و ۱۴).

مشخص شده که سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال سطح کمتری از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، خصوصاً کاتالاز را تولید می‌کنند. با توجه به اینکه دفاع آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در سیر بیماری سرطان دارد، سطح آنتی‌اکسیدان‌ها به وضوح کاهش می‌یابد که این کاهش متناسب با پیشرفت بیماری است (۱۵).

کاهش فعالیت و بیان کاتالاز در سرطان‌هایی از قبیل پستان، ریه، دهانه رحم، تخمدان، پروستات، معده، کولون، لوسمی، مثانه و کبد نشان داده شده است (۱۶-۱۷). سطوح سرمی کاتالاز به طور معنی‌داری در بیماران مالیتیل میلیوما نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داشت (۱۸). در مطالعه‌ای که توسط

این یافته‌های اولیه نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو می‌تواند با کارسینومای مدولاری تیروئید مرتبط باشد و یا احتمال ابتلا به این بیماری را افزایش دهد. مطالعات بیشتر در این زمینه برای بررسی دقیق‌تر مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی: محققین بر خود لازم می‌دانند که از همه

بیماران و خانواده‌هایشان که نهایت همکاری را در انجام این پژوهش داشتند، تقدیر و تشکر به عمل آورند.

تضاد منافع: بدینوسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که

هیچ گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Brown RL, de Souza JA, Cohen EE. Thyroid cancer: burden of illness and management of disease. *Journal of Cancer*. 2011;2:193.
2. Viglietto G, De Marco C. *Molecular Biology of Thyroid Cancer*: INTECH Open Access Publisher; 2011.
3. Greco A, Miranda C, Borrello MG, Pierotti MA. *Molecular genetics of thyroid cancer*. 2013.
4. Papaleontiou M, Haymart MR. New insights in risk stratification of differentiated thyroid cancer. *Current opinion in oncology*. 2014;26(1):1.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2005;55(2):74-108.
6. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *Journal of cancer epidemiology*. 2013;2013.
7. Sosa JA, Udelsman R. Papillary thyroid cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(3):585.
8. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7(10):569-80.
9. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward?. *Biochemical Journal*. 2007 Jan 1;401(1):1-1.
10. Nazoury M, Hosseini-Zijoud SM, Soukhtanloo M, Mashkani B, Hashemy SI. Determination of in vitro and in vivo protective effects of Ghrelin against oxidative stress: Experimental Study.
11. Chen Y, McMillan-Ward E, Kong J, Israels SJ, Gibson SB. Oxidative stress induces autophagic cell death independent of apoptosis in transformed and cancer cells. *Cell Death & Differentiation*. 2008 Jan 1;15(1):171-82.
12. Visconti R, Grieco D. New insights on oxidative stress in cancer. *Current opinion in drug discovery & development*. 2009 Mar;12(2):240-5.
13. Ho JC, Zheng S, Comhair SA, Farver C, Erzurum SC. Differential expression of manganese

مطالعه حاضر محدودیتهایی داشت که میتوان به حجم نمونه کم در گروه‌های مورد مطالعه اشاره کرد و همچنین اینکه فقط دو پارامتر از چندین پارامتر استرس اکسیداتیو سنجیده شد. در پایان، با توجه به کاهش سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و کاتالاز در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید نسبت به گروه کنترل، پیشنهاد می‌شود که مکانیسم دقیق این کاهش در این نوع از سرطان مورد بررسی قرار گیرد و همچنین دیگر پارامترهای استرس اکسیداتیو در این بیماران سنجیده شود.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه سطح ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و کاتالاز در بیماران مبتلا به کارسینومای مدولاری تیروئید، کاهش یافته بود.

- superoxide dismutase and catalase in lung cancer. *Cancer Research*. 2001 Dec 1;61(23):8578-85.
14. 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 research and treatment*. 2000 Jan 1;59(2):163-70.
15. Tas F, Hansel H, Belce A, Ilvan S, Argon A, Camlica H, Topuz E. Oxidative stress in breast cancer. *Medical Oncology*. 2005 Mar 1;22(1):11.
16. Glorieux C, Zamocky M, Sandoval JM, Verrax J, Calderon PB. Regulation of catalase expression in healthy and cancerous cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015 Oct 31;87:84-97.
17. Shen Y, Li D, Tian P, Shen K, Zhu J, Feng M, Wan C, Yang T, Chen L, Wen F. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015 Apr 1;94(13):e679.
18. Wang W, Adachi M, Kawamura R, Sakamoto H, Hayashi T, Ishida T, Imai K, Shinomura Y. Parthenolide-induced apoptosis in multiple myeloma cells involves reactive oxygen species generation and cell sensitivity depends on catalase activity. *Apoptosis*. 2006 Dec 1;11(12):2225-35.
19. Pelizzo MR, Boschini IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years' experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):493-7.
20. Sobrinho-Simões M, Eloy C, Magalhães J, Lobo C, Amaro T. Follicular thyroid carcinoma. *Modern Pathology*. 2011;24:S10-S8.
21. Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, et al. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):2512-21.
22. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, Burman KD. Anaplastic thyroid cancer. *Endocrinology and*

metabolism clinics of North America. 2008;37(2):525-38.

23. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(1):17-44.

24. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*. 2009;19(6):565-612.

25. Hedinger C. Histological typing of thyroid tumours: Springer Science & Business Media; 2012.

LiVolsi VA. C cell hyperplasia/neoplasia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1997;82(1):39-41.

26. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel R, Maciel LMZ, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian

consensus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2013;57(4):240-64.

27. Puñales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. Medullary thyroid carcinoma: clinical and oncological features and treatment. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2004;48(1):137-46.

28. Wells Jr SA, Pacini F, Robinson BG, Santoro M. Multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma: an update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3149-64.

29. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MA, Tincani AJ, Mazeto GM, Maciel LM. Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(7):667-700.