

## Comparison of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in patients with squamous cell carcinoma and leukoplakia

Fariba Abdal<sup>1</sup> , Mahsa Hamidi<sup>1</sup> , Salar Bakhtiyari<sup>2</sup> , Leila Naseri<sup>3</sup>, Elham Shafiei<sup>3\*</sup> 

<sup>1</sup> Dept of oral and maxillofacial pathology, faculty of dentistry, Ilam university of medical sciences, Ilam, Iran

<sup>2</sup> Dept of Biochemistry, Ilam university of medical sciences, , Ilam , Iran

<sup>3</sup> Clinical research development unit, Ayatollah Taleghani Hospital, Ilam university of medical sciences, Ilam , Iran

### Article Info

#### Article type:

Research article

#### Article History:

Received: Dec. 14, 2022

Revised: July. 09, 2023

Accepted: Sep. 13, 2023

Published Online: May. 06, 2024

#### \* Correspondence to:

elham shafiei

Clinical research development

unit, Ayatollah Taleghani

Hospital, Ilam university of

medical sciences , Ilam , Iran

Email:

shafiei-e@medilam.ac.ir

### ABSTRACT

**Introduction:** Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignancy of the oral cavity, which is usually caused by the most common premalignant lesion of oral leukoplakia (OL). For changes of dysplasia and malignancy, the level of antioxidants in the blood and tissue of patients changes significantly, which may be effective in early diagnosis of malignancies. Therefore, the purpose of this study is to evaluate antioxidants (enzymatic and non-enzymatic) in the blood of patients with OSCC and OL.

**Material & Methods:** This study is a case-control study and was conducted on 75 blood samples of patients with OSCC and OL referred to the Cancer Institute of Imam Khomeini Hospital, Ilam. Enzymatic antioxidants [catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx)] and non-enzymatic antioxidants (ascorbic acid, beta-carotene, vitamin E) were evaluated in the blood of patients. The data obtained from this study were evaluated by ANOVA test and the significance level ( $P < 0.5$ ) was considered.

**Results:** The results showed that the mean age in the HC group was similar in both sexes, while in the OL group, the age of women was 4 years younger, and in the OSCC group, the age of women was 2 years older than men. CAT, as an antioxidant indicator, significantly increased in the OL group compared to the HC group and OSCC group ( $P < 0.000$ ). Also, CAT and SOD activity in OSCC serum samples significantly decreased compared to the HC group ( $P < 0.000$ ). GPx also showed a significant decrease in both OL and OSCC groups compared to the HC group ( $P < 0.000$ ). The results related to the non-enzymatic antioxidant factors, beta-carotene, vitamin E, and ascorbic acid, significantly decreased in both OL and OSCC groups compared to the HC group (beta-carotene ( $P < 0.000$ ), vitamin E ( $P < 0.000$ ), and ascorbic acid ( $P < 0.000$ )).

**Discussion & Conclusion:** The results of this study show that the level of enzymatic antioxidants and beta-carotene is not related to the degree of dysplasia of oral leukoplakia, therefore, it is not possible to predict the probability of occurrence of malignant oral lesions based on the measurement of the level of antioxidants in patients with OL.

**Keywords:** Antioxidant, Free radical, Squamous cell carcinoma, Leukoplakia

### How to cite this paper

abdal F, Hamidi M, Bakhtiyari S, Naseri L, Shafiei E. Comparison of enzymatic and non-enzymatic antioxidants in patients with squamous cell carcinoma and leukoplakia. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(1): 66-74.



## بررسی آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های سنگفرشی و لکوپلاکیای دهان

فریبا ابدال<sup>۱</sup> ID، مهسا حمیدی<sup>۱</sup> ID، سالار بختیاری<sup>۲</sup> ID، لیلا ناصری<sup>۳</sup> ID، الهام شفیعی<sup>۳</sup> ID

<sup>۱</sup> گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران  
<sup>۲</sup> گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران  
<sup>۳</sup> واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

## چکیده

## اطلاعات مقاله

## نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۳

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۴/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۲

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۲/۱۷

## نویسنده مسئول:

الهام شفیعی

واحد توسعه و تحقیقات بالینی  
 بیمارستان آیت الله طالقانی،  
 دانشگاه علوم پزشکی ایلام،  
 ایلام، ایران

## Email:

shafiei-e@medilam.ac.ir

**مقدمه:** کارسینوم سلول‌های سنگ‌فرشی دهان (OSCC) شایع‌ترین بدخیمی حفره دهان است که معمولاً از شایع‌ترین ضایعه پیش بدخیم لکوپلاکیای دهانی (OL) ایجاد می‌شود. برای تغییرات دیسپلازی و بدخیمی، سطح آنتی‌اکسیدان‌های خون و بافت بیماران تغییرات چشمگیری می‌یابد که ممکن است در تشخیص زودهنگام بدخیمی‌ها مؤثر واقع گردد. هدف از انجام مطالعه حاضر ارزیابی آنتی‌اکسیدان‌ها (آنزیمی و غیر آنزیمی) در خون بیماران مبتلا به OSCC و OL است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه به صورت شاهد-موردی روی ۷۵ نمونه خون بیماران مبتلا به OSCC و OL مراجعه‌کننده به مرکز سرطان بیمارستان امام خمینی ایلام انجام شد. آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی [کاتالاز (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتیون پروکسیداز (GPx)] و غیر آنزیمی (اسید آسکوربیک، بتاکاروتن و ویتامین E) در خون بیماران ارزیابی گردید. داده‌های به دست آمده از این مطالعه توسط آزمون ANOVA ارزیابی و سطح معناداری  $P < 0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌های پژوهش:** نتایج نشان داد که میانگین سنی در گروه HC، در هر دو جنس همسان و در گروه OL، سن زنان ۴ سال کمتر و در گروه OSCC، سن زنان ۲ سال بیشتر از مردان بود. CAT به‌عنوان شاخص آنتی‌اکسیدانی در گروه OL در مقایسه با گروه HC و گروه OSCC به‌طور قابل معناداری افزایش یافت ( $P < 0.001$ )؛ همچنین فعالیت CAT و SOD در نمونه‌های خون OSCC نسبت به گروه کنترل، به‌طور معناداری کاهش داشت GPx ( $P < 0.000$ ). نیز در دو گروه OL و OSCC نسبت به گروه HC، کاهش معناداری نشان داد ( $P < 0.001$ ). نتایج مربوط به عامل‌های آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی بتاکاروتن، ویتامین E و اسید آسکوربیک در دو گروه OL و OSCC به‌صورت معناداری در مقایسه با گروه HC کاهش داشت (بتاکاروتن ( $P < 0.000$ ))، ویتامین E ( $P < 0.001$ ) و اسید آسکوربیک ( $P < 0.001$ )).

**بحث و نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان بیان آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و بتاکاروتن با درجه دیسپلازی لکوپلاکیای دهان ارتباط معناداری ندارد؛ بنابراین، از روی اندازه‌گیری سطح آنتی‌اکسیدان‌های بیماران مبتلا به OL نمی‌توان احتمال بروز ضایعات بدخیم دهان را پیش‌بینی کرد.

**واژه‌های کلیدی:** آنتی‌اکسیدان، رادیکال آزاد، کارسینوم سلول‌های سنگ‌فرشی، لکوپلاکیا

**استناد:** ابدال فریبا، حمیدی مهسا، بختیاری سالار، ناصری لیلا، شفیعی الهام. بررسی آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی در بیماران مبتلا به کارسینوم

سلول‌های سنگفرشی و لکوپلاکیای دهان. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اردیبهشت ۱۴۰۳؛ ۳۲(۱): ۶۶-۷۴.

## مقدمه

کارسینوم سلول سنگ‌فرشی دهان (OSCC) یکی از ده سرطان شایع است و ۴-۲ درصد از کل سرطان‌ها را در سراسر جهان تشکیل می‌دهد (۱). علی‌رغم پیشرفت روش‌های تشخیصی و درمانی، میانگین بقای پنج‌ساله آن بسیار پایین است (۲). دوسوم بیماران سرطان حفره دهانی در مراحل پیشرفته تومور تشخیص داده می‌شوند، جایی که بقا به کمتر از ۳۰ درصد کاهش می‌یابد و پیش‌آگهی آن ضعیف است (۳). علت ابتلا به SCC چندفاکتوری است. ثابت شده است که بسیاری از OSCC به همراه یا پس از یک ضایعه پیش سرطانی، به‌ویژه لکوپلاکیا ایجاد می‌گردند (۴).

لکوپلاکیای دهان (OL) پچ یا پلاک سفیدرنگی است که از لحاظ بالینی یا پاتولوژی نمی‌توانیم آن را به‌عنوان بیماری دیگری در نظر گرفت. به‌رغم اینکه OL با تشخیص هیستوپاتولوژیک خاصی مرتبط نیست، به‌عنوان ضایعه‌ای پیش سرطانی یا پیش بدخیمی در نظر گرفته می‌شود. ضایعات پیش بدخیمی در حفره دهان همانند OSCC در اثر وجود عوامل متعددی به وجود می‌آیند (۵، ۶). سوء مصرف الکل و دخانیات پیامدهای تغذیه‌ای جدی برای میزان دارد و تولید گونه‌های فعال اکسیژنی (ROS) را افزایش می‌دهد. ROS دیگر رادیکال‌های آزاد می‌توانند تغییرات فنوتیپ و ژنوتیپ را ایجاد کنند و از طریق آسیب رساندن به پروتئین، لیپید، کربوهیدرات و نوکلئیک اسیدها باعث تغییرات شیمیایی و جهش در سلول‌ها شوند. آنتی‌اکسیدان‌ها اولین خط دفاعی در برابر آسیب رادیکال‌های آزاد هستند و برای حفظ سلامتی و بهزیستی مطلوب ضروری‌اند (۷).

توانایی سلول در جلوگیری از تغییر شکل بدخیم و بازگشت به حالت طبیعی تحت تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها است. آنتی‌اکسیدان‌ها را می‌توان برون‌زاد مصرف کرد و به‌صورت درون‌زاد نیز در بدن ما تولید می‌شود (۸). آن‌ها با متعادل کردن سطح اکسیدان و آنتی‌اکسیدان در بدن، به حفظ یکپارچگی سلول‌ها کمک می‌کنند و از اتصال مواد سرطان‌زا به DNA، اختلالات کروموزومی و از پیشرفت ضایعات پیش سرطانی مانند OL و ایتروپلاکیا جلوگیری می‌نمایند (۹، ۷).

رادیکال‌های آزاد در سلول‌های توموری از طریق تقویت مسیرهای سیگنالینگ مختلف از جمله PI3K-Akt و PERK/Nrf2 محورهای متابولیکی مرتبط با گلیکولیز و آنژیوژنز را کنترل می‌کنند و موجب افزایش رشد آن‌ها می‌شوند. رادیکال‌های آزاد در سلول‌های نرمال تجمع می‌کنند و موجب پروکسیداسیون لیپیدی غشای آن‌ها می‌گردند، درحالی‌که سلول‌های توموری به‌واسطه داشتن پمپ‌های (ABC) ATP-binding cassette، رادیکال‌های آزاد اضافی را از درون سلول به محیط خارج سلولی منتقل می‌کنند (۹، ۸). آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زاد می‌توانند این رادیکال‌های آزاد را غیرفعال نمایند تا سلول‌های طبیعی از گزند آن‌ها مصون بمانند.

آنتی‌اکسیدان‌های موجود در بدن انسان به دو گروه آنزیمی و غیر آنزیمی تقسیم‌بندی می‌شوند که جزء آنزیمی شامل سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکوتایون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز (CAT) است، درحالی‌که جزء غیر آنزیمی شامل اسید اوریک و GSH است (۱۰، ۱۱). با توجه به اینکه مطالعات اندکی درباره مقایسه ارزیابی سطح آنتی‌اکسیدان‌ها در OSCC و ضایعات پیش سرطانی صورت گرفته است، به همین سبب، در مطالعه حاضر سعی شد تا بررسی مقایسه آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی (SOD، CAT، GPx) و غیر آنزیمی (اسید آسکوربیک، ویتامین E و بتاکاروتن) در نمونه خون بیماران مبتلا به OSCC و OL انجام گیرد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مورد شاهدهی بود که روی نمونه خون ۷۵ بیمار مبتلا به OSCC و OL مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی ایلام مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌گیری آسان و در دسترس بود و پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام با کد IR.MEDILAM.REC.1400.096 طی ۵ ماه انجام شد.

معیارهای ورود افراد به مطالعه: افرادی که واجد معیارهای ذیل بودند، به مطالعه وارد گردیدند: ۱. بیمارانی که از نظر کلینیکی و هیستوپاتولوژیکی، OSCC گرید ۱ داشتند؛ ۲. بیمارانی که ضایعات سفید OL داشتند.

آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (SOD، CAT، GPx) با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۶۰۰ نانومتر و با کیت تجاری راندوکس-رانسود (Randox laboratories, United Kingdom) اندازه‌گیری گردید.

اندازه‌گیری سطح آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی (اسید آسکوربیک، بتاکاروتن و ویتامین E): سطح خونی آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی نیز با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC) اندازه‌گیری شد. برای آنالیز داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) و مجذور کای پیرسون (Chi Square Tests) استفاده گردید. داده‌ها به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین (mean $\pm$ SD) گزارش و  $P < 0,05$  به عنوان سطح معناداری آماری تعیین شد.

### یافته‌های پژوهش

مقایسه توزیع جنسیتی OL و OSCC در گروه‌های پژوهش: نتایج حاکی از آن است که میانگین سنی در گروه HC، در هر دو جنس همسان و در گروه OL، سن زنان ۴ سال کمتر از مردان و در گروه OSCC، سن زنان ۲ سال بیشتر از مردان بود؛ یعنی زنان نسبت به مردان، به طور متوسط در سنین کمتری به OL و در سنین بالاتر به OSCC مبتلا می‌شوند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. مشخصات دموگرافیک (سن و جنسیت) در دو گروه پژوهش

متغیر	HC (mean $\pm$ SD)	OL (mean $\pm$ SD)	OSCC (mean $\pm$ SD)	P_مقدار
سن	۱۲/۴۴ $\pm$ ۸۶/۴۴	۱۲/۴۵ $\pm$ ۹۱/۶۸	۸/۵۰ $\pm$ ۸۶/۰۴	۰/۲۱
جنس	مرد	۱۳ (۳۳/۳)	۱۳ (۳۳/۳)	۱۳ (۳۳/۳)
	زن	۱۲ (۳۳/۳)	۱۲ (۳۳/۳)	۱۲ (۳۳/۳)

همچنین فعالیت CAT و SOD در نمونه‌های بافتی SCC نسبت به گروه HC، به طور معناداری کاهش داشت. GPx نیز در دو گروه OL و OSCC نسبت به گروه HC، کاهش معناداری نشان داد ( $P < 0,000$ ) (جدول شماره ۲).

معیارهای خروج از مطالعه: افرادی که واجد معیارهای ذیل بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند: ۱. بیماران مبتلا به بیماری سیستمیک (دیابت، فشارخون و ...); ۲. بیماران تحت درمان رادیوتراپی و شیمی‌درمانی.

افراد مورد مطالعه پس از ارزیابی معیارهای ورود و خروج، در سه گروه تقسیم‌بندی شدند: ۱. گروه OSCC: شامل ۲۵ نفر از افراد مبتلا به OSCC با گرید ۱؛ ۲. گروه OL: شامل ۲۵ نفر از افراد مبتلا به OL؛ ۳. گروه HC (Healthy control): شامل ۲۵ نفر فرد سالم.

اندازه‌گیری سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی (CAT، SOD و GPx): از بیماران و افراد واجد معیارهای ورود به مطالعه، ۵ سی‌سی خون از ورید مدین کوییتال گرفته و با استفاده از سانتی‌فیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه) سرم خون از سایر سلول‌های خونی (پلاکت، لکوسیت و گلبول‌های قرمز) جداسازی شد و سرم در دمای ۸۰- نگهداری گردید. پس از آن، اریتروسیت‌ها چهار بار با ۳ میلی‌لیتر محلول نمکی ۰٫۹ درصد شسته شدند و پس از هر بار شستشو، به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتی‌فیوژ گردیدند. اریتروسیت‌ها شسته و سانتی‌فیوژ و حجم آن با آب سرد دوباره تقطیر شده به ۲ میلی‌لیتر رسانده شد. نمونه‌ها ۱۵ دقیقه در دمای 4 C<sup>o</sup> نگهداری گردید و سپس لیزات حاصله با بافر فسفات (01/0 mol/l و PH=7) رقیق شد.

میزان فعالیت خونی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی CAT، SOD و GPx: نتایج نشان داد، CAT به عنوان شاخص آنتی‌اکسیدانی در گروه OL در مقایسه با گروه HC و گروه OSCC، به طور معناداری ( $P < 0,001$ ) افزایش یافت؛

جدول شماره ۲. مقایسه سطح فعالیت‌های آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی (CAT، SOD و GPx) در خون گروه‌های پژوهش

P	OSCC (mean±SD)	OL (mean±SD)	HC (mean±SD)	آنزیم آنتی‌اکسیدانی خون
۰/۰۰۰	۰/۱±۱۷۲/۵۳	۰/۷±۵۵۴/۲۱	۰/۱±۱۵۷/۶۲	CAT(U/mg Hb)
۰/۰۰۰	۵/۱۱۷±۱۵/۲۶	۱۷/۱۱۸±۲۲/۷	۱۰/۱۸۷±۸۳/۰۷	SOD(U/mg Hb)
۰/۰۰۰	۱/۱۷±۱۸/۲۸	۱/۲۰±۳۲/۹۹	۱/۵۹±۵۱/۴۶	GPx(U/mg Hb)

در مقایسه با گروه HC کاهش داشت ( $P < 0,0001$ ) (جدول شماره ۳).

سطح خونی آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی: نتایج نشان داد که سطح خونی بتاکاروتن، ویتامین E و اسید آسکوربیک در دو گروه OL و OSCC به صورت معنی داری

جدول شماره ۳. مقایسه سطح غلظت آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی (اسید آسکوربیک، ویتامین E و بتاکاروتن) در خون گروه‌های پژوهش

P	OSCC (mean±SD)	OL (mean±SD)	HC (mean±SD)	عامل آنتی‌اکسیدانی خونی
۰/۰۰۰	۲/۷۰±۵۰/۲۸	۱/۷۱±۹۲/۷۸	۱۷/۱۰۷±۷۲/۹۶	بتاکاروتن (nmol/ml)
۰/۰۰۰	۰/۷±۴۳/۸۷	۰/۷±۶۴۸/۲۴	۰/۹±۳۱۴/۵۶	ویتامین E (nmol/ml)
۰/۰۰۰	۰/۰±۱۲۰/۸۴۸	۰/۱±۰۵۷/۱۱	۰/۱±۱۵۷/۲۹	اسید آسکوربیک (nmol/ml)

بیشتر انواع سلول‌های توموری میزان این آنزیم به طور چشمگیری کاهش یافته است که با مطالعه گوکال و همکاران همسو است (۱۵). در مطالعه گوکال و همکاران، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و CAT در نمونه‌های بافتی گروه OSCC نسبت به گروه افراد سالم به طور معنی داری کاهش یافت؛ اما سطح SOD در سرطان‌های مهاجم در مقایسه با گروه افراد سالم، بالاتر بود. در مطالعه کومار و همکاران نیز کاهش معنی داری در پراکسیداسیون لیپیدها در بافت بیماران SCC در مقایسه با افراد سالم مشاهده شد (۱۶). MnSOD به عنوان نوع جدید از ژن‌های مهارکننده تومور پیشنهاد شده است (۱۷). مطالعات نشان می‌دهد که بیان بیش از حد MnSOD در رده‌های سلولی تغییر یافته منجر به برگشت تومورزایی در شرایط in-vivo یا فنوتیپ بدخیم در شرایط in-vitro می‌شود (۱۶-۱۸). گورداد و همکاران همچنین دریافته‌اند که سطوح SOD و GPx نه تنها در SCC، بلکه در OL نیز کاهش یافته است (۱۹). شارما و همکاران در بیماران مبتلا به OSCC نشان دادند که سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی در خون این افراد

## بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر سعی شد تا ارزیابی آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی در خون بیماران مبتلا به OSCC و OL صورت گیرد و ارتباط میان سطح خونی این آنتی‌اکسیدان‌ها و بروز OSCC و OL بررسی گردد.

در ارزیابی نتایج مربوط به ارتباط جنس و بروز OSCC و OL حاصل از این مطالعه مشخص شد که زنان نسبت به مردان، به طور متوسط در سنین کمتری به OL و OSCC مبتلا می‌شوند که با نتایج مطالعه کولانژیانپان و یاداو همسو است (۱۳، ۱۲). متوسط سنی بیماران در گروه OL، ۴۵ سال و در گروه SCC، ۵۰ سال بود که کمتر از مطالعات مشابه گزارش شد (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، فعالیت آنزیم CAT به عنوان شاخص آنتی‌اکسیدانی در گروه OL در مقایسه با گروه HC و گروه OSCC، به طور معنی داری افزایش یافت؛ همچنین فعالیت CAT و SOD در نمونه‌های بافتی OSCC نسبت به گروه HC به طور معنی داری کاهش پیدا کرد. در

توموری OSCC می‌شوند (۲۴). علاوه بر این، سلول‌های توموری از طریق مسیرهای کینازی ATM-Chk2 و ATM/Chk2 از آسیب‌های رادیکال‌های آزاد در DNA خود محافظت می‌کنند و موجب ترمیم آن در مرحله سنتز S-G2 چرخه سلولی می‌شوند (۲۷-۲۵)؛ بنابراین، حضور آنتی‌اکسیدان‌ها از طریق واکنش با رادیکال‌های آزاد، موجب سرکوب رشد و متاستاز سلول‌های توموری می‌گردند.

نتایج این مطالعه همچنین نشان می‌دهد که بتاکاروتن، ویتامین E و اسید آسکوربیک در دو گروه OL و OSCC به صورت معنی‌داری در مقایسه با گروه HC کاهش داشته است که با مطالعه رشید و همکاران همسو است (۲۵). بوزبی و همکاران پیشنهاد کردند که سلول‌های تومور مواد مغذی ضروری را از گردش خون دریافت می‌کنند تا تقاضای رشد تومور را برآورده نمایند (۲۸)؛ بنابراین ممکن است، کاهش مشاهده شده در سطح ویتامین E و فعالیت آنزیم GPx در خون بیماران مبتلا به OSCC با استفاده آن‌ها در بافت‌های توموری برای واکنش با رادیکال‌های آزاد مرتبط باشد. کاهش فعالیت SOD، CAT و GPx در شرایط مختلف پاتولوژیک از جمله OSCC گزارش شده است (۲۹). در مطالعه مونوهارام و همکاران نیز، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش وضعیت آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی و آنزیمی در بیماران مبتلا به OSCC در مقایسه با افراد سالم مشاهده شد (۳۰)؛ همچنین کولانتزیاپان و همکاران افزایش سطح ویتامین E و GSH را در بافت‌های توموری بیماران مبتلا به مراحل بالینی مختلف OSCC گزارش کرده‌اند که همسو با نتایج مطالعه حاضر است (۱۲). در مطالعه فیا سچی و همکاران مشاهده شد که سطح GSH و فعالیت SOD در بافت توموری در مقایسه با افراد نرمال به میزان قابل توجهی افزایش یافت. به علاوه آنان گزارش کردند که سطح آنتی‌اکسیدان GSH و میزان فعالیت آنزیم SOD در خون بیماران مبتلا به OSCC در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته است که با نتایج تحقیق حاضر مطابقت دارد (۳۱). در مطالعه گورودات و همکاران، کاهش آماری معنی‌داری در سطوح ویتامین E، SOD، GR و در خون بیماران مبتلا به OL و OSCC در مقایسه با گروه افراد طبیعی مشاهده شد

در مقایسه با افراد سالم، کاهش و سطح رادیکال‌های آزاد افزایش یافت که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۲۰). راگیندرا و همکاران نیز نشان دادند که فعالیت سرمی آنزیم SOD در افراد سیگاری افزایش یافته است و بیان کردند که این سازوکار برای کاهش رادیکال‌های آزاد است؛ زیرا سطح ROS در این افراد افزایش می‌یابد، در حالی که در همان مطالعه نشان داده شد که سطح SOD در بیماران مبتلا به OSCC کاهش می‌یابد. آنان بیان کردند که کاهش سطح SOD در این بیماران به علت بالا بودن سطح استرس اکسیداتیو بود؛ زیرا همه بیماران این مطالعه در مراحل بالینی پیشرفته بودند که با نتایج مطالعه حاضر همسو بود (۲۱). مطالعات نشان می‌دهد که رادیکال‌های آزاد موجب القای آپوپتوز و نکروز در سلول‌های طبیعی می‌شوند، در حالی که این گونه‌های فعال موجب موتاسیون در سلول‌های توموری می‌گردند که در نهایت رشد، متاستاز و زنده ماندن آن‌ها را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، رادیکال‌های آزاد از طریق تقویت مسیرهای مرتبط با افزایش متابولیسم سلول‌های سرطانی به ویژه PI3K/Akt و HIF-1 $\alpha$  موجب تنظیم گلیکولیز و آنژیوژنز در سلول‌های توموری می‌شوند (۲۲، ۹)؛ به عبارت دیگر، می‌توان گفت سطح طبیعی آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند به منظور کاهش زنده ماندن و مهار رشد سلول‌های توموری استفاده گردد.

در این مطالعه نیز مشخص شد، سطح آنزیم GPx در دو گروه واجد تومورهای OL و OSCC نسبت به گروه HC، به طور معناداری کاهش می‌یابد که با مطالعه بایوچ و همکاران همسو است؛ زیرا در این مطالعه نیز سطح GPx در بیماران مبتلا به OSCC و OL به طور معنی‌داری کمتر از گروه افراد سالم بود؛ همچنین آنان در مطالعه خود نشان دادند که نسبت GSH/GSSG در گروه‌های OSCC و OL به طور معنی‌داری پایین‌تر است (۱۷). کاهش سطح GSH ممکن است با سم‌زدایی سلول‌های توموری و مهار رادیکال‌های آزاد مرتبط باشد (۲۳). مطالعات نشان داده است که رادیکال‌های آزاد از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مختلف از جمله PI3K/Akt/mTOR، STAT3/NF-K $\beta$  و Wnt، موجب تسریع چرخه‌های سلولی، گلیکولیز و آنژیوژنز در سلول‌های

، انجام ، جمع آوری و تحلیل داده های این کار تحقیقاتی و نوشتن مقاله حاضر بر عهده داشته اند.

(۱۹). بی تعادلی در وضعیت سیستم آنتی اکسیدانی/رادیکال های آزاد به عنوان یکی از عوامل پاتوژن سرطان در نظر گرفته می شود و ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه و هدف درمانی برای کاهش نرخ بدخیم در ضایعات پیش از بدخیمی های دهان استفاده گردد (۳۲).

نتایج این مطالعه نشان می دهد که سطح آنتی اکسیدان های آنزیمی و بتاکاروتن در OL بیشتر از OSCC بود؛ بنابراین، از روی اندازه گیری سطح آنتی اکسیدان های بیماران مبتلا به OL نمی توان احتمال بروز ضایعات بدخیم دهان را پیش بینی کرد. با توجه به نتایج این مطالعه نمی توان این نتایج را به عنوان شاخصی برای تشخیص OSCC و OL استفاده کرد. با این حال، این نتایج می توانند به پژوهش های آینده در این زمینه کمک کنند و برای بررسی بیشتر نقش آنتی اکسیدان ها در تشخیص و درمان OSCC و OL استفاده گردند. با توجه به پیچیدگی بیماری و عامل های مختلفی که در ایجاد آن نقش دارند، تشخیص این بیماری ها با استفاده از یک شاخص منحصر به فرد مشکل است و به تشخیص توسط پزشک و استفاده از روش های تشخیصی مختلف نیاز است.

### سپاس گذاری

مقاله منتج از پایان نامه دکترای عمومی دندان پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایلام می باشد بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی ایلام برای تأمین هزینه های این طرح - پایان نامه - تقدیر و تشکر به عمل می آید.

### تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

### کد اخلاق

IR.MEDILAM.REC.1400.096

### حمایت مالی

این پژوهش با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایلام انجام شده است.

### مشارکت نویسندگان

تمامی نویسندگان این مقاله نقش یکسانی در طراحی



## References

۱. Badwelan M, Muaddi H, Ahmed A, Lee KT, Tran SD. Oral Squamous Cell Carcinoma and Concomitant Primary Tumors, What Do We Know? A Review of the Literature. *Curr Oncol* 2023;30:3721-34. doi:10.3390/curroncol30040283.
۲. Chen YT, Lin CW, Chou YE, Su SC, Chang LC, Lee CY, et al. Potential impact of ADAM-10 genetic variants with the clinical features of oral squamous cell carcinoma. *J Cell Mol Med* 2023; 27:1144-52. doi: 10.1111/jcmm.17728. Epub 2023 Mar 22.
۳. Folz BJ, Silver CE, Rinaldo A, Fagan JJ, Pratt LW, Weir N, et al. An outline of the history of head and neck oncology. *Oral oncol* 2008;44:2-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.05.007.
۴. Lung T, Tășcău OC, Almășan HA, O M. Head and neck cancer, treatment, evolution and post therapeutic survival--part 2: a decade's results 1993-2002. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:126-31. doi: 10.1016/j.jcms.2007.02.002.
۵. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x.
۶. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:612-27. doi: 10.1016/j.oooo.2017.12.011.
۷. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin* 2015;65:401-21. doi: 10.3322/caac.21293.
۸. Porter S, Gueiros LA, Leão JC, Fedele S. Risk factors and etiopathogenesis of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio* 2018;125:603-11. doi: 10.1016/j.oooo.2018.03.008.
۹. Moradzadeh Khiavi M, Anvari E, Hamishehkar H, Abdal K. Assessment of the Blood Parameters, Cardiac and Liver Enzymes in Oral Squamous Cell Carcinoma Following Treated with Injectable Doxorubicin-Loaded Nano-Particles. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:1973-7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.7.1973.
۱۰. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev*. 2010;4:118. doi: 10.4103/0973-7847.70902.
۱۱. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016;45:155-66. doi: 10.1111/jop.12339.
۱۲. Kolanjiappan K, Ramachandran C, Manoharan S. Biochemical changes in tumor tissues of oral cancer patients. *Clin Biochem* 2003;36:61-5. doi: 10.1016/s0009-9120(02)00421-6.
۱۳. Yadav KD, Patil BA, Raheel SA, Abuderman A, Patil S, Gaballah K, et al. Serum uric acid levels in patients with oral cancer, leukoplakia and submucous fibrosis: a cross-sectional study. *Transl Cancer Res* 2020;9:3084-91. doi: 10.21037/tcr.2020.01.08.
۱۴. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: An up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 2007;121:395-400. doi: 10.1002/ijc.22683.
۱۵. Gokul S, Patil V, Jaikhani R, Hallikeri K, Kattappagari K. Oxidant-antioxidant status in blood and tumor tissue of oral squamous cell carcinoma patients. *Oral Diseases* 2010;16:29-33. doi:10.1111/j.1601-0825.2009.01598.x.
۱۶. Kumar AT, Knops A, Swendseid B, Martinez-Outschoom U, Harshyne L, et al. Prognostic significance of tumor-associated macrophage content in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Front Oncol* 2019; 23:9:656. doi: 10.3389/fonc.2019.00656.
۱۷. Alateyah N, Gupta I, Rusyniak RS, Ouhtit A. SOD2, a potential transcriptional target underpinning CD44-promoted breast cancer progression. *Molecules* 2022; 27:811. doi: 10.3390/molecules27030811.
۱۸. Yan T, Oberley LW, Zhong W, Clair DKS. Manganese-containing superoxide dismutase overexpression causes phenotypic reversion in SV40-transformed human lung fibroblasts. *Cancer Res* 1996;56:2864-71.
۱۹. Gurudath S, Naik RM, Ganapathy K, Guruprasad Y, Sujatha D, Pai A. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in oral submucous fibrosis, oral leukoplakia, and oral cancer: A comparative study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:4409-12. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.9.4409.
۲۰. Sharma Y, Bharadwaj M, Srivastava N, Kaur A, Kumar M, Agarwal M, et al. In vitro antioxidant activity of defatted seed extracts of *Ocimum sanctum* on rat PC-12 cells and its inhibitory efficacy with receptors of oral squamous cell carcinoma. *Ind Crops Prod*;154:112668. doi:10.1016/j.indcrop.2020.112668.
۲۱. Raghavendra U, D'Souza V, D'souza B. Erythrocyte malondialdehyde and antioxidant status in oral squamous cell carcinoma



- patients and tobacco chewers/smokers. *Biomed Res* 2010;21:441-4.
۲۲. Han Z, Zhao D, Han M, Zhang R, Hao Y. Knockdown of miR-372-3p Inhibits the Development of Diabetic Cardiomyopathy by Accelerating Angiogenesis via Activating the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 $\alpha$  Signaling Pathway and Suppressing Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev* 2022; :4342755. doi: 10.1155/2022/4342755.
۲۳. Khanna R, Thapa PB, Khanna HD, Khanna S, Khanna AK, Shukla HS. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in oral carcinoma patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2005;3:334-9.
۲۴. Cierpikowski P, Lis-Nawara A, Bar J. Prognostic Value of WNT1, NOTCH1, PDGFR $\beta$ , and CXCR4 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res* 2023;43:591-602. doi: 10.21873/anticancer.16195.
۲۵. Rasheed MH, Beevi SS, Geetha A. Enhanced lipid peroxidation and nitric oxide products with deranged antioxidant status in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2007;43:333-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.
۲۶. Burlakova EB, Zhizhina GP, Gurevich SM, Fatkullina LD, Kozachenko AI, Nagler LG, et al. Biomarkers of oxidative stress and smoking in cancer patients. *J Cancer Res Ther* 2010;6:47. doi: 10.4103/0973-1482.63569.
۲۷. Metgud R, Bajaj S. Evaluation of salivary and serum lipid peroxidation, and glutathione in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Sci* 2014;56:135-42. doi: 10.2334/josnusd.56.135.
۲۸. Buzby GP, Mullen JL, Stein TP, Miller EE, Hobbs CL, Rosato EF. Host-tumor interaction and nutrient supply. *Cancer* 1980;45:2940-8. doi: 10.1002/1097-0142(19800615)45:12<2940::aid-cncr2820451208>3.0.co;2-p
۲۹. MacDonald DG, PM S. Tumours of the oral cavity. In: Fletcher CD, editor. *Diagnostic histopathology of tumors*. 3 ed London: Churchill Livingstone; 2007: 215-37.
۳۰. Fiaschi AI, Cozzolino A, Ruggiero G, Giorgi G. Glutathione, ascorbic acid and antioxidant enzymes in the tumor tissue and blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9:361.
۳۱. Reddy VP. Oxidative Stress in Health and Disease. *Biomedicines* 2023;11:2925. doi: 10.3390/biomedicines11112925.