دانشکده علوم

گروه فیزیک

پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد فیزیک(گرایش هسته ای)

عنوان:

بررسی تغییرات عناصر کم مقدار در بافت بیماران مبتلا به سرطان سینه به روش تحلیل عنصر هسته ای

نگارش : **ندا قلی زاده**

اساتید راهنما:

دکتر سید محسن صالح کوتاهی **دکتر امیدرضا کاکوئی**

استاد مشاور : **دکتر وحید چنگیزی**

بهمن ماه ۱۳۹۰

تقدیم به جلوه های عشق و ایثار زندگیم :

پدر و مادر عزیزم

تشکر و قدردانی

خداوند منان را سپاسگزارم که توفیق اتمام این پایان نامه را به من ارزانی داشت. از زحمات و راهنمایی های استاد گرامی جناب آقای دکتر امیدرضا کاکوئی در راستای انجام این پروژه کمال تشکر را دارم. همچنین از اساتید محترم دکتر محسن صالح کوتاهی و دکتر وحید چنگیزی تشکر و قدردانی می کنم. لازم می دانم از اساتید محترم دکتر محمد لامعی رشتی به عنوان ممتحن خارجی و دکتر محمود صداقتی زاده به عنوان ممتحن داخلی که زحمت مطالعه و داوری این رساله را پذیرفتند به جهت راهنمایی های ارزنده شان قدردانی نمایم.

چکیده

سالانه سرطان سینه علت مرگ تعداد زیادی از مردم در جهان می گردد. طبق آمار هر سال ۷۰۰۰ زن ایرانی به سرطان سینه مبتلا می‌شوند. مطالعات اخیر وابستگی بین سطح غلظت عناصر کم مقدار و انواع مختلف بیماری ها خصوصاً سرطان را نشان داده است. تعیین نوع و غلظت عناصرموجود در بافتهای انسانی می‌تواند به تشخیص علل بروز برخی از بیماری‌ها کمک کند. در بین نمونه‌های مختلفِ خون، ادرار و مو نشان داده شد که مو از تعدد عنصری بیشتری برخوردار است. با توجه به اینکه تعیین نوع و غلظت عناصرموجود در بافتهای انسانی میتواند به تشخیص علل بروز برخی از بیماری ها کمک کند ، و با در نظر گرفتن اینکه روشهای هیستوشیمی در تمامی موارد پاسخگوی نیازهای تحقیقاتی نیستند روش‌های فیزیکی آنالیز عنصری نمونه‌های پزشکی مورد توجه قرار گرفت. در این پژوهش سعی شده است تا با اندازه‌گیری عناصر کم مقدار در بافت مو افراد مبتلا به سرطان سینه راهکاری برای تشخیص به‌هنگام این بیماری تعیین شود. از بین روش های مختلف آنالیز در اینجا ما از PIXE استفاده کرده ایم. مزیت‌های این روش آنالیز عنصری عبارتند از: غیرمخرب بودن، سریع بودن، مقرون به صرفه بودن. پیکسی با توجه به مزیت‌های فوق‌الذکر روش آنالیز عنصری منحصربفردی در مقایسه با سایر روش‌های آنالیز عنصری است ولی استفاده از آن نیاز به تجهیزاتی دارد که به دلیل هزینه اولیه زیاد عملاً تنها تعداد بسیار محدودی از آزمایشگاه ها به آن دسترسی دارند و درنتیجه در مقاله‌ها نیز کمتر به آن اشاره می‌شود. با توجه به امکان دسترسی به پیکسی در آزمایشگاه واندوگراف پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای ، این روش به عنوان روش ترجیحی آنالیز عنصری در این پروژه پژوهشی انتخاب شده است.میزان عناصر کم مقدار S ، Cl ، K ، Ca ، Mn ، Fe ، Cu و Zn در نمونه مو بانوان با دو روش نمونه‌سازی ایجاد قرص مو به روش فیزیکی و حل کردن مو در حلال مناسب مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت پس از آنالیز ۹۳ بافت مو(بیماران با توده های بدخیم ، خوش خیم ، نرمال) کاهش غلظت عناصر Fe , Cu , Zn در بیماران سرطانی از نوع بدخیم و همچنین کاهش غلظت عناصر Ca , Mn , Fe Cu , Zn در بیماران مبتلا به توده های خوش خیم نسبت به افراد نرمال مشاهده شد ($p<0.05$). و غلظت K در بیماران مبتلا به سرطان بدخیم نسبت به نرمال افزایش یافت ($p<0.05$). همچنین از نظر آماری هیچ تغییر قابل استنادی در غلظت عناصر کم مقدار در دو گروه خوش خیم و بد خیم مشاهده نشد ($p>0.05$).

کلید واژه : عناصر کم مقدار ، PIXE ، P- value

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول : بررسی عدم توازن عناصر کم مقدار در بیماری

مقدمه..... ۱

۱-۱ سرطان چیست ؟..... ۳

۱-۱-۱ سرطان پستان و انواع سرطان پستان ۴

۱-۲ مروری بر پیشینه تحقیق..... ۹

فصل دوم : مبانی نظری و تجربی آنالیز با PIXE

۲-۱ آنالیز..... ۲۰

۲-۲ اصول اساسی آنالیز PIXE..... ۲۱

۲-۳ مراحل آنالیز PIXE..... ۲۴

۲-۴ ذرات پروتون..... ۲۵

۲-۵ پرتو X..... ۲۶

۲-۶ نحوه ی تولید اشعه X..... ۳۰

۲-۶-۱ تابش فوتون..... ۳۰

۲-۶-۲ الکترون اوژه..... ۳۳

۲-۶-۳ گذار کاسترکرونینگ..... ۳۳

۲-۷ سطح مقطع یونیزاسیون..... ۳۴

۲-۸ بررسی پرتوهای زمینه..... ۳۵

۲-۸-۱ پرتو برمشترالونگ..... ۳۶

۲-۸-۲ پخش کامپتون پرتو گاما تولید شده از واکنش های هسته ای..... ۳۷

۲-۸-۳ تجمع بار..... ۳۷

۲-۸-۴ زمینه محیط ۳۸
۲-۹ کاربردهای روش PIXE ۳۹
۲-۱۰ تجهیزات آزمایشگاهی ۴۰
۲-۱۰-۱ واندوگراف ۴۰
۲-۱۰-۲ سیستم کنترل شتابدهنده ۴۲
۲-۱۰-۳ اتاق آزمایش ۴۲
۲-۱۰-۴ محفظه پراکندگی ۴۳
۲-۱۰-۵ موازی کننده ۴۳
۲-۱۰-۶ آشکارساز RBS ۴۴
۲-۱۰-۷ تعویض کننده نمونه و واحد کنترل ۴۴
۲-۱۰-۸ محل آشکارسازی اشعه X ۴۴
۲-۱۰-۹ تعویض کننده فیلتر ۴۴
۲-۱۰-۱۰ استوانه فارادی ۴۵
۲-۱۰-۱۱ نصب و راه اندازی ۴۵
۲-۱۰-۱۲ طرز کار ۴۶
۲-۱۰-۱۳ سیستم پخش کننده پرتو پروتون ۴۶
۲-۱۱ آنالیز کیفی ۴۷
۲-۱۲ کد S۱۰۰ ۴۷
۲-۱۲-۱ تغییر فرمت طیف توسط کد SPEDAC و آنالیز ۴۸
فصل سوم : انجام آزمایش PIXE و ارائه نتایج
مقدمه ۵۰
۳-۱ نمونه گیری ۵۰
۳-۲ نمونه سازی ۵۱
۳-۲-۱ نمونه سازی به روش فیزیکی ۵۳

۳-۲-۲ نمونه سازی به روش شیمیایی.....۵۶
۳-۳ انجام آزمایش و Set up.....۵۷
۳-۳-۱ ایجاد خلأ.....۵۸
۳-۳-۲ تابش باریکهٔ یونی.....۵۸
۳-۴ نتایج بدست آمده از طیف های PIXE.....۶۱
۳-۵ ماتریس.....۶۳
فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری
مقدمه.....۸۲
۴-۱ بحث و نتیجه گیری ۸۴
پیشنهادات.....۸۷

فهرست شکل ها

شکل۱-۱: قسمت های تشکیل دهنده بافت پستان..... ۶

شکل۱-۲ آغاز رشد سلول های سرطانی..... ۶

شکل ۱-۳ : سلول های سرطانی مهاجم..... ۷

شکل ۱-۴ : نسبت غلظت عناصر کم مقدار دو حالت نرمال و سرطانی..... ۱۶

شکل ۲-۱ : انواع گوناگون آنالیز با باریکه یونی..... ۲۰

شکل ۲-۲ : جابجایی الکترون در اتم و گسیل پرتو X..... ۲۴

شکل ۲-۳ : آرایش تجربی مشخصه‌یابی عناصر به روش پیکسی..... ۲۴

شکل ۲-۴ : گذارهای مجاز الکترون بین ترازهای انرژی..... ۳۱

شکل۲-۵ : انرژی پرتوهای ایکس مشخصه عناصر..... ۳۲

شکل ۲-۶ :گذارهای ممکن برای واانگیختگی اتم برانگیخته..... ۳۴

شکل ۲-۷ : شتابدهنده واندوگراف..... ۴۲

شکل ۲-۹ : محفظه پراکندگی PIXE /RBS..... ۴۶

شکل ۲-۱۰ : تحلیلگر چند کاناله تجاری..... ۴۸

شکل ۲-۱۱ : جمع شدن طیف حاصل از قرص مو توسط کد S۱۰۰..... ۴۸

شکل۳-۱ : گرمکن برقی..... ۵۳

شکل ۳-۲ : بوته چینی..... ۵۴

شکل۳-۳ : پودر مو تهیه شده توسط ازت..... ۵۴

شکل ۳-۴ : ترازوی دیجیتالی..... ۵۵

شکل ۳-۵ : دستگاه قرص ساز..... ۵۵

شکل ۳-۶ : قرص ساخته شده از مو بر روی کپتون..... ۵۶

شکل ۳-۷ : قطرات مو به شکل محلول بر روی کپتون..... ۵۷

شکل ۳-۸ : بررسی قله های طیف های حاصل از آنالیز شیمیایی و فیزیکی..... ۵۷

شکل ۳-۹ : طیف خروجی از نرم افزار SEMINAR..... ۶۰
شکل ۳-۱۰ : شبیه سازی طیف بدست آمده از آنالیز با استفاده از نرم افزارWIN GUPIX..... ۶۱
شکل ۳-۱۱ : مقایسه غلظت عناصر کم مقدار S ، Cl ، K ، Ca ، Fe ، Cu ، Zn در افراد ۱-نرمال ۲- توده های خوش خیم ۳-سرطانی..... ۷۴
شکل ۳-۱۲ : مقایسه مقدار میانگین غلظت S بر حسب ppm در افراد ۱- نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳-سرطانی..... ۷۵
شکل۳-۱۳ : مقایسه مقدار میانگین غلظت Cl بر حسب ppm در افراد ۱- نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳-سرطانی..... ۷۶
شکل ۳-۱۴ : مقایسه مقدار میانگین غلظت K بر حسب ppm در افراد ۱- نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳-سرطانی..... ۷۷
شکل ۳-۱۵ : مقایسه مقدار میانگین غلظت Ca بر حسب ppm در افراد ۱- نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳-سرطانی..... ۷۸
شکل ۳-۱۶ : مقایسه مقدار میانگین غلظت Fe بر حسب ppm در افراد ۱-نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳- سرطانی..... ۷۹
شکل ۳-۱۷ : مقایسه مقدار میانگین غلظت Cu بر حسب ppm در افراد ۱-نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳- سرطانی..... ۸۰
شکل ۳-۱۸ : مقایسه مقدار میانگین غلظت Zn بر حسب ppm در افراد۱- نرمال ، ۲-توده خوش خیم ۳-سرطانی..... ۸۱
شکل ۴-۱ :میانگین عنصر کم مقدار S در بافت مو بیماران سرطانی و نرمال..... ۸۴
شکل ۴-۲ : میانگین عنصر کم مقدار K در بافت مو بیماران سرطانی و نرمال..... ۸۴
شکل ۴-۳ : میانگین عنصر کم مقدار Fe در بافت مو بیماران سرطانی و نرمال..... ۸۵
شکل ۴-۴ : میانگین عنصر کم مقدار Cu در بافت مو بیماران سرطانی و نرمال..... ۸۵
شکل ۴- ۵ : میانگین عنصر کم مقدار Zn در بافت مو بیماران سرطانی و نرمال..... ۸۶

فهرست جدول ها

جدول ۱-۱ : طبقه بندی جامعه آماری..... ۹

جدول۱-۲ : نتایج اندازه گیری میانگین غلظت عناصر در سه گروه سنی..... ۱۰

جدول۱-۳ : میانگین غلظت عناصر کم مقدار در دو بافت نرمال و سرطان..... ۱۶

جدول ۲-۱ : تغییرات مجاز اعداد کوانتومی..... ۲۹

جدول ۲-۲ : نامگذاری اشعه X خروجی..... ۳۲

جدول ۳-۱ : عناصر موجود در مو و غلظت عناصر بر حسب ppm..... ۶۱

جدول ۳-۲ : نمونه ای از گزارش عناصر موجود در مو به همراه عناصر سنگین Br ، Ba ، Pb..... ۶۲

جدول ۳-۳ : نتایج اندازه گیری غلظت عناصر کم مقدار در بیماران مبتلا به سرطان پستان..... ۶۴

جدول ۳-۴ : نتایج اندازه گیری غلظت عناصر کم مقدار در افراد با توده های خوش خیم..... ۶۶

جدول ۳-۵ : نتایج اندازه گیری غلظت عناصر کم مقدار در افراد نرمال..... ۶۹

جدول ۳-۶ : اطلاعات آماری S..... ۷۰

جدول ۳-۷ : اطلاعات آماری Cl..... ۷۰

جدول ۳-۸ : اطلاعات آماری K..... ۷۱

جدول ۳-۹ : اطلاعات آماری Ca..... ۷۱

جدول ۳-۱۰ : اطلاعات آماری Fe..... ۷۲

جدول ۳-۱۱ : اطلاعات آماری Cu..... ۷۲

جدول ۳-۱۲ : اطلاعات آماری Zn..... ۷۳

جدول ۳-۱۳ : میانگین غلظت عناصر در افراد نرمال ، فیبروکیستیک و سرطانی..... ۷۴

فصل اول : بررسی عدم توازن عناصر کم مقدار در بیماری

مقدمه

مطالعه عناصر کم مقدار شاید تاریخ طولانی نداشته باشد ولی فلسفه و اصول نیاز به عناصر کم مقدار از صدها و شاید هزاران سال به نقل از پزشکان ایرانی و یونانی ناشناخته نبوده است.

در دهه ی اخیر نه تنها تأثیر کمیت ها و کیفیت های این عناصر شفاف تر شده بلکه این بخش ناچیز مواد غذایی روزانه که خیلی کمتر از ۱٪ محتوای آن را تشکیل می دهد به اندازه ۹۹٪ سایر مواد غذایی روزانه از گروه های مختلف به دلیل نقش تعیین کننده آن ها در هضم و جذب اهمیت پیدا کرد. چنانچه میزان این عناصر در روند یک تغذیه سالم در بدن متعادل باشد و اعضا بدن به اندازه کافی این عناصر را در خود ذخیره داشته باشد نیمه عمر سلول و مقاومت آن در مقابل عوامل داخلی و خارجی افزایش می یابد.

امروزه ثابت شده است که تعداد قابل توجهی از امراض با کم یا زیاد شدن مقادیر مشخصه تعدادی از عناصر کم مقدار ارتباط مستقیم دارند[۱،۲] ، بافتهای بیولوژیکی به جز مواد آلی شامل یکسری عناصر سنگین تر در غلظت های پایین می باشند که عناصر کم مقدار نام گرفته اند. تعریف معمول در مورد عناصر کم مقدار این است که دارای غلظت کمتر از 10^{-6} گرم به ازای هر گرم می باشند[۳]. در حالت کلی عناصر کم مقدار در مایعات بیولوژیک به فلزاتی اطلاق می شود که در غلظت های کمتر از یک میکرو گرم به ازای هر گرم وزن مرطوب بدن باشند و به طور کلی به دو دسته ضروری و سمی تقسیم می شوند.

عناصر کم مقدار ضروری عناصری هستند که در اعمال حیاتی نقش مهمی به عهده دارند. زیرا بسیاری از عناصر صرف اعمال فیزیولوژیکی خواهد شد. بعضی دیگر از عناصر کم مقدار در هیچ قسمت از فرآیندهای موجود در ماده زنده ، شرکت نداشته و غلظت آنها کاملا پایین است و می توان آنها را آلودگی در بدن دانست که به آنها عناصر کم مقدار سمی می گویند. افزایش یا کاهش هر یک از عناصر شیمیایی می تواند سبب بروز بعضی بیماری ها گردد.

در شرایط فیزیولوژیک طبیعی ، این عناصر باید از ترکیبات غذایی آزاد شوند. امروزه بررسی عناصر کم و مقدار آن در اندام های مختلف ، به خصوص غدد در حال رشد است که توجه بسیاری از پژوهشگران را به خود جلب کرده است. از سال های قبل محققین به این باور دست یافته اند که عناصر خاص بیشتر در اندام های خاصی از بدن تجمع می یابند. تعدادی از این عناصر در شرایط پاتولوژی تست های کلینیکی خوبی به شمار می روند. روش های مختلفی برای اندازه گیری این عناصر ارائه گردیده است و در کل مقادیر این عناصر یک راه تشخیص برای بسیاری از بیماری ها قرار گرفته است. می توان به مثال های مختلفی از کاربرد روش PIXE[1] در زمینه بیولوژی دست یافت که در بسیاری از آنها نمونه گیری از طریق بیوپسی صورت گرفته است. همچنین برای تعیین عناصر کم مقدار از نمونه های خون ، بزاق ، مو و غیره نیز استفاده شده است.

به دلیل عدم توانمندی روش های شیمیایی در آنالیز عنصری عناصر کم مقدار در نمونه ها ، روش های فیزیکی آنالیز مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به توانمندی آنالیز با باریکه یونی که مبتنی فناوری شتابدهنده هسته ای است. با امکان آنالیز به روش PIXE که یک روش آنالیز بس عنصری ، غیر مخرب و حساس است و با توجه به امکان دسترسی آن در پژوهشکده علوم و فنون هسته ای در این پروهش سعی شده است با استفاده از روش آنالیز مو با استفاده از PIXE برای بدست آوردن غلظت عناصر و بررسی ارتباط غلظت عناصر کم مقدار حاوی مو افراد در سه حالت نرمال ، فیبروکیستیک و سرطانی استفاده شده است.

پیشرفت های اسلوب شناسی و فنی در آنالیز PIXE که طی سالیان اخیر مشاهده شده است به راستی فرصتی فراهم نموده است تا تجزیه عنصری تقریبا همه مواد موجود در محیط را انجام دهیم[۲۳،۲۲،۲۱].

در این روش پس از آماده سازی نمونه که در فصل سوم توضیح داده شده است ، نمونه های مورد بررسی را با پروتون های حاصل از یک شتابدهنده واندوگراف بمباران می کنیم. پروتون ها در برخورد با الکترون های اتم های مختلف موجود در نمونه سبب تحریک اتم ها می شوند. در این روند معمولا یک یا چند الکترون از مدار خود کنده شده و اتم یونیزه می شود. آنگاه در زمان بسیار کوتاه

[1] Proton Induced X-Ray Emission

10^{-15} ثانیه یک یا چند پرتو X با انرژی مربوط به مدارهای K ، L ، M و غیره در بازگشت به حالت پایه از اتم یونیزه شده تابش می شوند. انرژی این پرتوها طبق قانون موزلی با عدد اتمی عنصر تابش کننده رابطه دارد و می توان عناصر مربوطه را شناسایی کرد که به طور مفصل در فصل دوم به آن پرداخته شده است.

سرطان یک بیماری پچیده و عامل مرگ بسیاری از افراد در کشورهای مختلف است و تلاش های بسیاری برای مهار آن انجام شده است. ارتباط بین سطح غلظت عناصر کم مقدار و انواع سرطان ها توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده است و ارتباط میان آن ها به اثبات رسیده است. بعضی از عناصر کم مقدار نقش بسیار مهمی در روند بیوشیمی در بدن افراد دارند و حفظ توازن در سطح عناصر کم مقدار بسیار مهم است. در فصل اول به توضیح مختصری راجع به سرطان پستان و بیان اهمیت بررسی موضوع از دیدگاه محققان و پژوهشگران گوناگون در سال های مختلف می پردازیم و در فصل سوم به ارائه نتایج بدست آمده حاصل از آنالیز و در نهایت در فصل چهارم به مقایسه نتایج خود با نتایج دیگر پژوهشگران پرداخته شده است.

۱-۱ سرطان چیست ؟

سرطان به دلیل عدم عملکرد صحیح ژن ها ایجاد می شود و تنها ۱۵-۱۰ درصد از سرطان ها موروثی هستند و بقیه به سن و نوع زندگی فرد بستگی دارد. سرطان وقتی اتفاق می افتد که سلول های یک قسمت از بدن شروع به رشد خارج از کنترل می کنند و برای سلول های طبیعی بدن مزاحمت ایجاد می کنند. در حالت طبیعی سلول های بدن طبق قاعدهٔ خاصی تکثیر می شوند اما در سرطان ها تکثیر و رشد سلولی بدون قاعده و قانون است. این سلول ها علاوه بر رشد در منطقه اولیه ممکن است از طریق خون به ارگان های حیاتی بدن رفته و با رشد خود باعث آسیب های جدی به اعضا شوند و باعث ناتوانی و حتی مرگ بیمار شوند. این رشد در منطقه ای غیر از محل اولیه تومور را متاستاز می گویند.

در این میان سرطان سینه ، شایع ترین سرطان در زنان و اولین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان ۴۵-۴۰ سال می باشد که لازم به ذکر است که متاسفانه این سن در ایران تا ۲۲ سال کاهش

یافته است. در زنان جوان با توجه به توده های سفت تر و متراکم سینه روش تشخیص متداول ماموگرافی به راحتی قابل استفاده نیست. در این زنان سرطان هم سریع تر رشد می کند و هم تشخیص آن در بافت های متراکم سینه سخت تر است. آمار و شواهد حاکی از افزایش مداوم شیوع سرطان سینه از اواسط دهه ۱۹۴۰ می باشد. مانند سایر سلول های بدن سینه نیز به طور متناوب رشد کرده و زمانی نیز به استراحت می پردازد. دوره رشد و استراحت توسط ژن هایی که در مغز قرار گرفته اند کنترل و اداره می شود. هنگامی که ژن ها دارای عمکرد مناسبی باشند به خوبی توانایی کنترل سلول ها را دارند اما زمانی که در عملکرد آن ها نوعی ناهنجاری یا بی قاعدگی بروز کند تسلط خود را بر روی رشد سلول ها از دست می دهند. سرطان در اثر رشد ناهنجار سلول های سینه به وجود می آیند و به بافت طبیعی سینه وارد می شود و از سلول های مجاری شیری یا غدد سینه منشأ گرفته و اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود چون محدود به قسمتی از سینه است به راحتی و بدون برداشتن تمام سینه قابل درمان است ، همچنین سرطان سینه توانایی انتشار در سایر نقاط بدن (استخوان ، ریه ، ....) را دارد. میزان شیوع آن در زنان آسیایی در مقایسه با زنان اوپایی و آمریکایی بیشتر است همچنین زنان ساکن در شهرهای صنعتی در مقایسه با سایرین ، ریسک ابتلای بالاتری دارند که در این میان ژاپن یک استثنا است.

سالانه ۷۰۰۰ زن ایرانی به سرطان سینه مبتلا می‌شوند. سن ابتلا به این بیماری در ایران ۱۰ سال از کشورهای پیشرفته پایین‌تر است. با توجه به شیوع این بیماری در سنین پایین آسیب‌های اجتماعی ، خانوادگی و اقتصادی آن در ایران، بسیار چشمگیر است.

۱-۱-۱ انواع سرطان سینه :

۱-Ductal Carcinoma Ductal

که ۷۰ درصد شیوع دارد و رایج ترین نوع سرطان سینه است. از درون Ductal شروع می شود و به دیواره های آن رخنه می کند و در نهایت به بافت چربی سینه وارد می شود.

۲-Lobular Carcinoma

دومین سرطان رایج سینه است که ۱۰ درصد شیوع دارد که از انتهای Ductal و غدد ترشح کننده شیر آغاز می شود.

۳- Medullary Carcinoma

که حدود ۳-۶ درصد شیوع دارد که بیشتر زمینه ژنتیکی دارد .

تحقیقات نشان داده است که ۱۹-۱۳ درصد سرطان های زنان از این نوع بر اساس BRCA 1 است که در این نوع محدوده بافت سرطانی و سالم به خوبی قابل تشخیص است و برای پیش بینی و بهبود این نوع بهتر است.

۴- Paget ‘s Disease

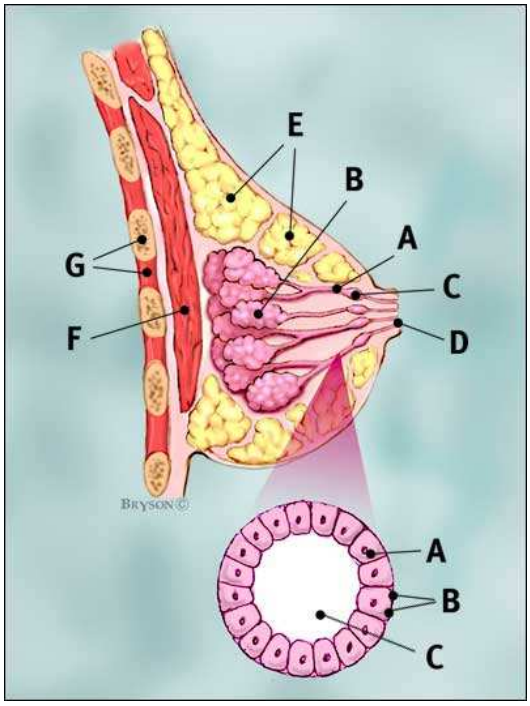
که ۳ درصد شیوع دارد و شامل نوک سینه و محدوده اطراف آن است که اغلب با خارش و سوزش همراه است. که اگر با بزرگ شدن توده همراه باشد به روش Biopsy (بافت برداری ، نمونه برداری و آزمایش به روش میکروسکوپی) بررسی می شود.

۵- Inflammatory Breast Cancer

که ۱ درصد شیوع دارد که با التهاب و گرمایش و تورم و برجستگی بافت سینه همراه است که بیشتر به صورت عفونت ظاهر می شود که در این نوع مجرای شیرده مسدود می شود توسط سلول های سرطانی و یا شیارهایی در پوست بالای سینه ایجاد می شود.

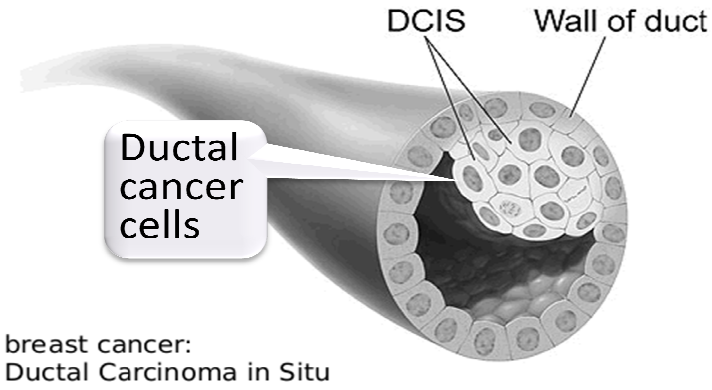
۶- Invasive Ductal Carcinoma

که ۳ درصد شیوع دارد که بیشتر در خانم های مسن رایج است .

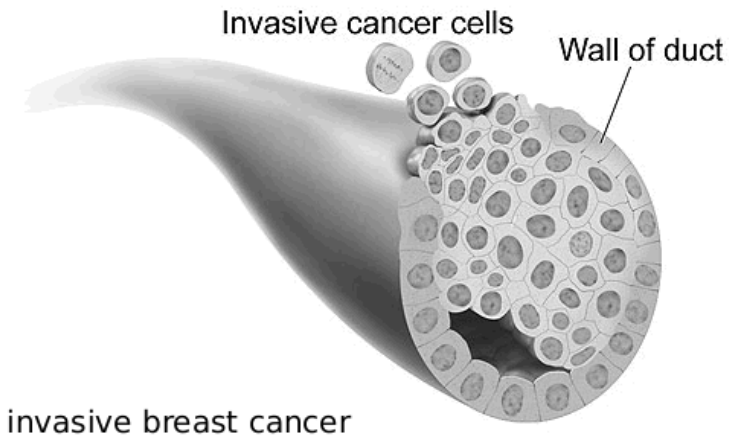


Breast Profile	
Ducts	A
Lobules	B
Dilated section of duct	C
hold milk	
Nipple	D
Fat	E

شکل۱-۱: قسمت های تشکیل دهنده بافت پستان



شکل۱-۲ آغاز رشد سلول های سرطانی



شکل ۱-۳ : سلول های سرطانی مهاجم

در صورت وجود یک سیستم غربالگری مناسب، تشخیص بیماری به‌موقع انجام شده و این امر به موفقیت درمان و کاهش هزینه آن کمک بسزایی می‌کند. با توجه به اهمیت موضوع جهت تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی آن راهکارهای متفاوتی در ارتباط با تصویر برداری ، توسعه روش ماموگرافی و سایر موارد در حال انجام است. با توجه به اینکه تعیین نوع و غلظت عناصرموجود در بافتهای انسانی می‌تواند به تشخیص علل بروز برخی از بیماری‌ها کمک کند ، و با در نظر گرفتن اینکه روش‌های هیستوشیمی در تمامی موارد پاسخگوی نیازهای تحقیقاتی نیستند روش‌های فیزیکی آنالیز عنصری نمونه‌های پزشکی مورد توجه قرار گرفت. در هر یک از آزمایشگاه‌ها با توجه به توانمندی‌های موجود ، روش‌های گوناگونی برای آنالیز عنصری مورد استفاده قرار می‌گیرد. گسیل پرتو ایکس القایی پروتون PIXE از راهکارهای منحصربه‌فرد آنالیز بس عنصری است. با توجه به امکان دسترسی به پیکسی در آزمایشگاه واندوگراف پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای ، این روش به عنوان روش ترجیحی آنالیز عنصری در این پروژه انتخاب شده است.

جهت تعیین نقش عناصر در بیماران سرطانی ، نمونه تومورهای سرطانی[۵] و دیگر بافت‌ها همانند مو[۶] ، سرم خون[۷] ، ناخن[۸] افراد بیمار و شاهد توسط گروه‌های پژوهشی متفاوتی مورد اندازه‌گیری قرار گرفته و گزارش شده است. در این رابطه آنالیز عنصرهای مختلف همانندP ، S ، Cl ، K ، Ca ، Cr ، Mn ، Fe ، Ni ، Cu ، Zn ، Se ، Br ، Rb ، Sr ، I و Pb با توجه به محدودیت روش اندازه‌گیری بکار گرفته شده در تعیین نوع و دقت اندازه‌گیری گزارش شده است. برای مثال مگالس و سایرین در مقاله پژوهشی خود گزارش داده‌اند اگرچه مقدار عناصر P ، S ، K ، Fe و Cu

در بافت‌های سرطانی نسبت به بافت سالم افزایش یافته و یا ثابت است ولی مقدار Zn و Br در بافت سرطانی کم شده است[۹]. البته داده‌های گزارش شده همگی روند مشخصی را نشان نمی‌دهند. برای درک دقیق‌تر موضوع و با توجه به وابستگی مقدار عنصر کم مقدار به نژاد ، عادت تغذیه و ... در این پروژه امکان غربالگری بیماران مبتلا به سرطان سینه بیماران ایرانی با استفاده از آنالیز بس عنصری مو مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۱-۲ مروری بر پیشینه تحقیق

در سال های اخیر رشد جالبی در زمینه مطاله نقش عناصر کم مقدار انجام گرفته است و وابستگی بین سطح غلظت عناصر TE[1] و بیماری های گوناگون وجود دارد. گرچه TE شامل یک بخش بسیار کوچکی از بافت های حیاتی است اما برای روند حیاتی بسیار مهم هستند. بیماری های گوناگون بدون آسیب شناسی با سابقه ناشناخته ، عدم توازن در TE را نشان می دهند زیرا TE نقش بسیار مهمی در روند فیزیولوژی و بیوشیمی در بدن افراد دارد. ارتباط و همبستگی سطح غلظت عناصر کم مقدار و احتمال ابتلا به سرطان در بسیاری از مطالعات مشاهده شده است [۳۵،۳۶].

مو یک منبع پتانسیل و نماینده منحصر به فرد (Cr) (TE ، Mn ، Fe ، Zn ، Cu ، Br ، Pb) می باشد تفاسیر بسیار پیچیده ای راجع به فاکتورهای TE وجود دارد که شامل سن ، جنسیت ، نسل ، رژیم غذایی و رنگ مو و مشکلات آلودگی محیطی و مراقبت های زیبایی وجود دارد. روش آنالیز و بررسی ساختار مو از سال ۱۹۹۹م. به عنوان ابزار توانمندی برای بررسی عناصر سمی به روش های گوناگون در حال رشد و گسترش است.

در یکی از تحقیقات که توسط مارو و تارو و همکاران در سال ۱۹۹۶م. انجام شد ۳۳۶ نمونه مو از افراد سالم گرفته شد و به وسیله PIXE مورد آزمایش قرار گرفت. در طی این کار افراد به صورت زیر تقسیم شدند.

جدول ۱-۱ : طبقه بندی جامعه آماری

Age	**F**emale	**M**ale
۶-۱۱	۴۵	۴۱
۱۱-۱۶	۴۲	۵۱

و ۱۵۷ از مو نوزادان گرفته شد و مورد آزمایش و بررسی قرار گرفت.

[1] Trace Element