

بررسی پارامترهای هماتولوژیک خون موش‌های صحرائی پس از القای سرطان غدد پستانی با DMBA

دکتر نعمت‌ا... رزمی^۱، دکتر سعید نظیفی^۲، دکتر فاطمه کریمی تهرانی^۳ و دکتر غلامحسین کریمی^۴

خلاصه

این مطالعه بر روی ۱۴ عدد موش صحرائی ماده نژاد اسپراگ داوولی که تا سن ۵۵ روزگی در شرایط یکسان نگهداری شده بودند انجام شد. به منظور القای سرطان غدد پستانی موش‌ها به دو گروه هفت‌تایی شاهد و آزمون تقسیم شدند. به هر یک از موش‌های گروه شاهد دو میلی‌لیتر روغن ذرت و به هر یک از موش‌های گروه آزمون ۲۰ میلی‌گرم از ماده شیمیایی سرطان‌زای 7,12-Dimethylbenz[a] anthracene (DMBA) حل شده در دو میلی‌لیتر روغن ذرت خوراندند. موش‌های مورد آزمایش به صورت مداوم، هفته‌ای یک بار مورد معاینه قرار گرفتند. در طول ۳ تا ۵ ماه بعد از خوراندن ماده DMBA، تومور غدد پستانی در گروه آزمون ظاهر شد. پس از ظهور تومور، از هر دو گروه شاهد و آزمون خون‌گیری از ناحیه دم به عمل آمد و بر روی نمونه‌های خون آزمایش‌های کامل هماتولوژی انجام شد. در شش عدد از موش‌های گروه آزمون تومور در غدد پستانی مغابنی و در یک عدد از آنها تومور در غدد پستانی سینه‌ای مشاهده شد. در مقایسه با موش‌های گروه شاهد موش‌های گروه آزمون کم‌خونی ماکروسیتیک، هیپوکرومیک جبران‌پذیر نشان دادند. همچنین تعداد پلاکت‌ها، درصد لنفوسیت‌ها، آنوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها کاهش پیدا کرده ($P < 0/05$) و برعکس، تعداد گلبول‌های سفید، درصد نوتروفیل‌ها، منوسیت‌ها و باندنوتروفیل‌ها افزایش یافت ($P < 0/05$). مطالعه گسترش‌های خونی موش‌های مبتلا به سرطان پستان نشان دهنده اختلالات مرفولوژیک در نوتروفیل‌های خون، گلبول‌های قرمز و حضور پلاکت‌های غول‌آسا بود.

واژه‌های کلیدی: پارامتر هماتولوژیک، سرطان پستان، DMBA، موش صحرائی

۱- استادیار بیوشیمی، ۲- دانشیار گروه علوم درمانگاهی بخش کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز ۳- استادیار بیوشیمی، دانشکده علوم پزشکی،

دانشگاه تربیت مدرس، تهران ۴- دانش‌آموخته دکترای عمومی دامپزشکی

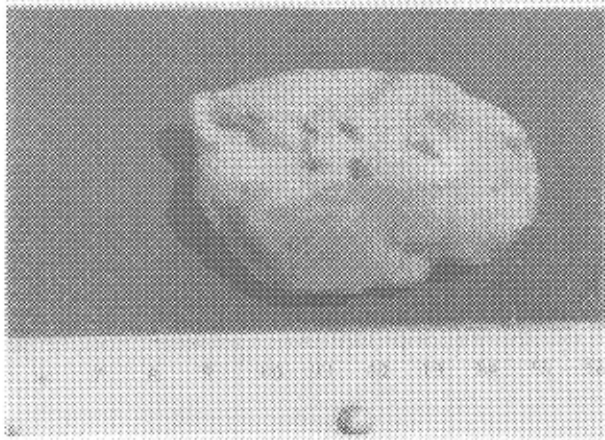
مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان و شایع‌ترین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان است (۲۳). سرطان پستان ۳۲ درصد کل سرطان‌های زنان و ۱۹ درصد مرگ‌های ناشی از سرطان را در بر می‌گیرد (۲۱، ۲۳). سرطان پستان در تمام دنیایه عنوان یک مسأله اپیدمیولوژیک مطرح است و معمولاً در زنانی که تاریخچه فامیلی دارند ۵ مرتبه بیشتر است (۱۹). در زنانی که در آمریکای شمالی و شمال اروپا زندگی می‌کنند، خطر ابتلا به این سرطان بیشتر از آنهایی است که در کشورهای آسیایی و آمریکای جنوبی زندگی می‌کنند (۱۳). اگر چه این بیماری در کشور ما چندان شیوعی ندارد ولی با توجه به افزایش بروز بیماری و ضایعات منجر به مرگ ناشی از آن و به خاطر تأخیر در تشخیص و نبود استاندارد درمانی، از اهمیت زیادی برخوردار است. فاکتورهای مستعدکننده زیادی برای سرطان پستان ذکر کرده‌اند. از جمله، سابقه خانوادگی، افزایش سن، قاعدگی زودرس، ازدواج نکردن یا ازدواج در سنین بالا، یائسگی دیررس، چاقی، وضعیت اقتصادی خوب، شهرنشینی، مصرف قرص‌های ضد بارداری، درمان با استروژن، غذاهای با چربی بالا و غذاهای با سلنیوم پایین (۲، ۱۴، ۱۶، ۲۲). کمتر از یک درصد سرطان‌های پستان در نتیجه انجام پرتونگاری‌های تشخیصی ایجاد می‌گردند (۲۳). سرطان پستان ارثی نبوده و احتمالاً علل آن را مربوط به عوامل ویروسی، شیمیایی و هورمونی می‌دانند. اما دختران و خواهران افراد بیمار دو تا سه برابر افراد معمولی مبتلا می‌شوند (۸). پیش‌آگهی سرطان پستان با سن نسبت عکس دارد و هر چه سن پایین‌تر باشد، پیش‌آگهی آن بدتر است (۲۳). در زنانی که اولین آبستنی آنها در سن ۳۰ تا ۴۰ سالگی رخ می‌دهد، میزان سرطان پستان بیشتر است (۲۰). افزایش سطح هورمون‌های استروژن و پروژسترون با هم باعث افزایش خطر سرطان پستان ناشی از قاعدگی زودرس و یائسگی دیررس می‌گردد (۹). استفاده طولانی مدت از قرص‌های ضد بارداری خوراکی، بخصوص قبل از ۲۰ سالگی، خطر ابتلا به سرطان پستان در سنین پایین را افزایش می‌دهد (۲۲). بین وزن و وقوع سرطان پستان همبستگی مستقیمی وجود دارد و وقوع آن در افراد چاق ۱/۵ تا ۲ برابر بیشتر است (۸، ۹). برای تشخیص تومورهای پستانی از نشانه‌های بالینی، معاینه فیزیکی پستان، ماموگرافی، اولتراسوند و آزمایش‌های هیستوپاتولوژیک استفاده می‌کنند (۳، ۴، ۷، ۸، ۹، ۱۲، ۲۰، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶). تومور غدد پستانی در سگ، گربه، گاو، خوک، گاو میش و بز گزارش شده است (۱۸). از میان گونه‌های حیوانی، موش و موش صحرایی بیشتر به عنوان مدل

حیوانی برای مطالعات سرطان‌شناسی استفاده شده‌اند (۶). در سال‌های اخیر با تزریق عصاره سلولی نسوج موش‌های سالم یا موش‌های حامل تومور یا تلقیح پاره‌ای از ویروس‌ها به موش‌ها، تومورهای مشابه با تومورهای دامی یا انسانی ایجاد کرده‌اند (۶، ۱۸). مطالعات درمانگاهی نشان می‌دهند که اکثر بیماری‌ها اثر خود را بر روی خون بیماران ظاهر می‌سازند. به طوری که برخی از بیماری‌ها بر روی پارامترهای هماتولوژیک و برخی دیگر بر روی مرفولوژی یاخته‌های خونی اثر می‌گذارند و موجب تغییراتی می‌شوند. آیا در سرطان پستان، علی‌رغم موضعی بودن تومور، تغییراتی در خون محیطی رخ می‌دهد و آیا این تغییرات در جهت تشخیص بیماری کمک کننده است یا خیر؟ برای پاسخ به این سؤال و با توجه به اینکه تاکنون در زمینه تغییرات پارامترهای هماتولوژیک خون در سرطان پستان تحقیقی انجام نشده است، تصمیم گرفته شد تا ابتدا توسط ماده شیمیایی 7,12-Dimethylbenz[a] anthracene با علامت اختصاری DMBA، در موش‌های صحرایی، سرطان پستان ایجاد و پس از رشد کافی تومور پستانی تغییرات پارامترهای خونی بررسی گردد.

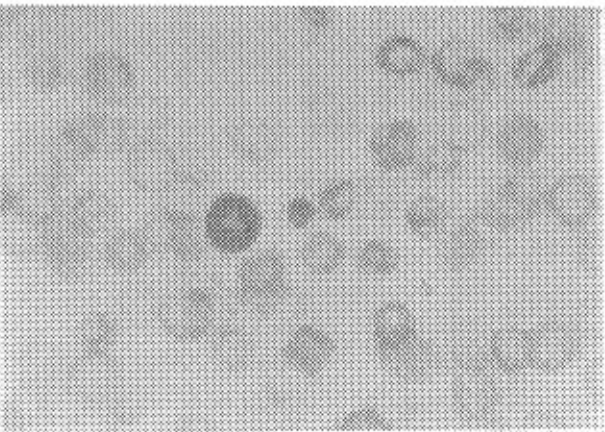
مواد و روش کار

تعداد ۱۴ عدد موش صحرایی ماده نژاد اسپراگ داوولی (Sprague Dawley) تهیه و تا سن ۵۵ روزگی در شرایط یکسان (نور، درجه حرارت، رطوبت، جیره غذایی و آب) نگهداری شدند. موش‌های مورد آزمایش به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، به عنوان گروه شاهد که به هر کدام از این موش‌ها دو میلی‌لیتر روغن ذرت خوراندند شد. گروه دوم، به عنوان گروه آزمون که به هر کدام از آنها ۲۰ میلی‌گرم از ماده شیمیایی سرطان‌زای DMBA حل شده در دو میلی‌لیتر روغن ذرت خوراندند شد. موش‌ها به صورت مداوم، هفته‌ای یک بار مورد معاینه قرار گرفتند. این کار از طریق مشاهده و لمس پستان‌ها صورت می‌گرفت. در طی ۳ تا ۵ ماه بعد از خوراندن DMBA، تومور غدد پستانی ظاهر شد. پس از بروز تومور، از موش‌های هر دو گروه خون‌گیری از دم به عمل آمد. بدین ترتیب که اول حیوان را در یک محفظه شیشه‌ای در مجاورت یک تامپون آغشته به اتر قرار داده و به محض بی‌هوش شدن حیوان، دم را با الکل ۷۵٪ ضد عفونی کرده و در آب گرم قرار داده تا جریان خون بیشتر گردد. سپس با فیچی قسمت انتهایی دم را قطع کرده و خون حاصله در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری می‌شد. در نمونه‌های به دست آمده، هماتوکریت به روش میکروهماتوکریت، هموگلوبین به روش سیانومت هموگلوبین،



تصویر ۲: تومور پستانی جدا شده از موش مبتلا به سرطان غدد پستانی. به بزرگی تومور، با توجه به خط کش کنار آن توجه کنید.

موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی از خود کاشکی نشان دادند. نتایج بررسی پارامترهای هماتولوژیک خون موش‌های صحرایی مبتلا به سرطان غدد پستانی با گروه شاهد در جدول ۱ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهند که در دو گروه از نظر تعداد گلبول‌های قرمز، غلظت هموگلوبین، میزان هماتوکریت، تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید، درصد نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها،

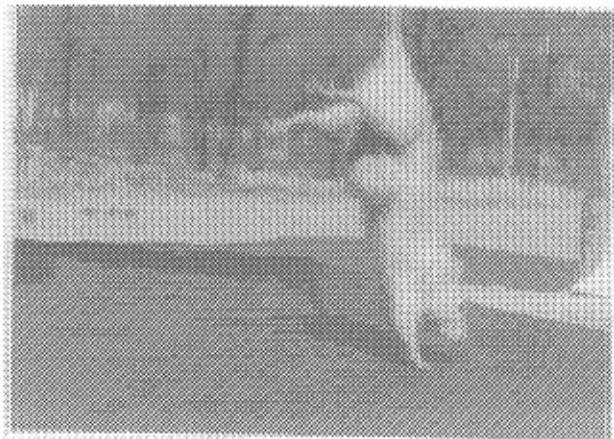


تصویر ۳: اختلالات گلبول‌های قرمز (پلی کرومازی، تشکیل رولو، هیپوکرومی، بوئی کیلوسیتوز سلول هدف، شیتوسیت) همراه با اختلالات مرفولوژیک در نوتروفیل‌های خون موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی (نوتروفیلی با هسته مدور و به هم پیوسته) دیده می‌شوند. (رنگ آمیزی گیمسا ۴۰۰x).

تعداد گلبول‌های قرمز و سفید به روش هماسیتومتری، شمارش پلاکت‌ها به دو روش هماسیتومتری و تهیه گسترش خون، شمارش تفریقی گلبول‌های سفید با استفاده از تهیه گسترش خون و رنگ آمیزی با گیمسا و اندیس‌های گلبولی با استفاده از فرمول‌های استاندارد اندازه‌گیری و محاسبه گردیدند (۱۰). برای پی بردن به اختلاف معنی‌دار بین دو گروه شاهد و آزمون، از برنامه آماری SPSS استفاده شد. ابتدا بر اساس آزمون Kolmogorov smirnov مشخص گردید که توزیع جمعیت مورد مطالعه نرمال نیست. به همین جهت از روش آماری غیرپارامتریک Mann-whitney برای مقایسه میانگین پارامترهای هماتولوژیک گروه‌های آزمون و شاهد استفاده گردید.

نتایج

در هفت عدد از موش‌ها در اثر ماده سرطان‌زای DMBA، سرطان غدد پستانی بوجود آمد. در ۶ عدد از آنها، سرطان در غدد مغابنی سمت چپ و در یک عدد، تومور در غدد پستانی سینه‌ای سمت راست وجود داشت (تصاویر ۱ و ۲).



تصویر ۱: موش مبتلا به سرطان غدد پستانی در حالی نگه داشته شده که به راحتی بتوان برجستگی تومور پستانی را مشاهده کرد.

در بررسی هیستوپاتولوژیک، همه تومورهای غدد پستانی از نوع آئوئولار آدنوکارسینوما تشخیص داده شدند. در بررسی کالبد شکافی و هیستوپاتولوژیک از بافت‌های طحال، کبد، قلب، کلیه و ریه، هیچ‌گونه متاستازی از تومور مشاهده نشد. همچنین در هیچ‌کدام از موش‌های گروه شاهد غده سرطانی در پستان ایجاد نگردید.

جدول ۱: مقایسه میزان پارامترهای هماتولوژیک مرش‌های صحرایی مبتلا به سرطان غده پستانی با گروه شاهد

پارامتر هماتولوژیک	تعداد	گلبول‌های قرمز $\times 10^9/l$	هموگلوبین (g/dl)	هماتوکریت (%)	حجم متوسط گلبولی (fl)	میانگین متوسط گلبولی (MCH) (pg)	فشارت متوسط گلبولی (MCHC) (%)	پلاکت $\times 10^3/l$	گلبول‌های سفید $\times 10^3/l$	نوتروفیل (%)	لنفوسیت (%)	اوتروفیل (%)	مونوسیت (%)	بازوفیل (%)	باند (%)	
گروه شاهد	۷	۷/۹۴ ±	۱۸/۷۱ ±	۳۸/۱۴ ±	۴۸/۰۳ ±	۲۳/۵۶ ±	۴۹/۰۵ ±	۶/۹۷ ±	۴/۳۰ ±	۱۲/۰۰ =	۵/۷۲ ±	۸۰/۱۴ ±	۰/۸۵ ±	۱/۸۵ ±	۵/۲۸ ±	۰/۰ ±
گروه مبتلا به سرطان پستان	۷	۶/۷۷ ±	۱۶/۸۴ ±	۳۵/۵۷ ±	۵۲/۵۴ ±	۲۲/۸۷ ±	۴۷/۳۴ ±	۶/۰۲ ±	۵/۷۱ ±	۴۲/۰۰ ±	۱۸/۰۶ ±	۴۶/۵۷ ±	۰/۲۸ ±	۶/۷۱ ±	۰/۸۵ ±	۲/۸۸ ±
اختلاف آماری	-	S	S	S	NS	NS	NS	S	S	S	S	S	S	S	S	S

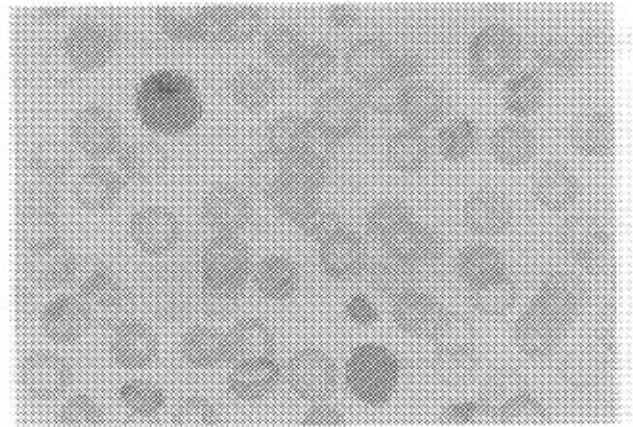
میانگین \pm خطای معیار ($\bar{X} \pm SE$)
 اختلاف معنی‌دار نیست ($P > 0.05$)
 اختلاف معنی‌دار است ($P < 0.05$)

در موش‌های مبتلا به سرطان افزایش یافته است ($P < 0.05$). مطالعه گسترش‌های خون‌های موش‌های مبتلا به سرطان پستان نشان دهنده اختلالات مرفولوژیک در نوتروفیل‌های خون (هسته یک قطعه‌ای یا دو قطعه‌ای یا هسته مدور)، حضور پلاکت‌های غول‌آسا و اختلالات گلبول‌های قرمز (هیپوکرومی، پوئی کیلوسیتوز، پلی کرومازی، اکینوسیت‌ها، تشکیل رولو، شیتوسیت، استوماتوسیت و نارگت سل) بود (تصاویر ۴، ۵، ۶، ۷).

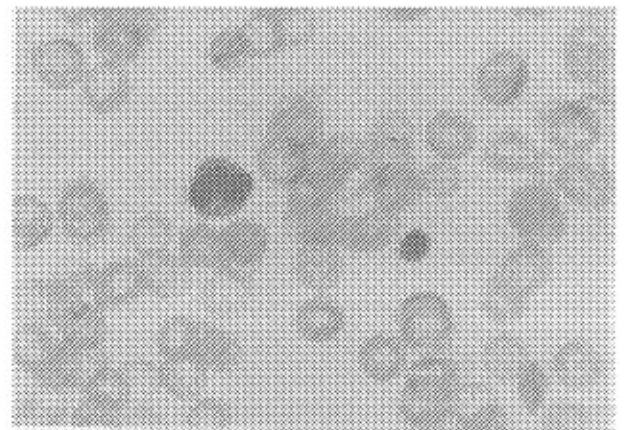
بحث

در موش‌های مورد مطالعه در طی ۳ تا ۵ ماه بعد از خوردن ماده شیمیایی DMBA، تومور غدد پستانی ظاهر شد. مواد شیمیایی سرطان‌زا از طریق مکانیسم‌های ژنتیکی و اپی ژنتیکی اثرات سرطان‌زایی خود را اعمال می‌کنند و از نظر ژنتیکی، اکثریت آنها مستقیماً به محل خاصی در داخل مولکول DNA متصل گردیده و موجب پیدایش موتاسیون در سلول‌های سوماتیک شده و متعاقباً سبب بروز خطاهایی در فرایند رونویسی برداری و تکثیر و تولید آنها می‌گردند (۱۴، ۱۵). البته این عمل، RNA و پروتئین‌های سیتوپلاسمی را مستثنی نکرده و ممکن است به آنها نیز متصل گردیده و کارسینوژن واقع شوند (۲۷). اختلال و گسیختگی در روندهای متابولیسمی و غیرفعال نمودن ژن‌های سرکوب‌کننده، ممکن است به طور ثانویه بر تظاهرات ژنی تأثیر گذارند و بیشتر به عنوان عامل پیش برنده در روند سرطان‌زایی شرکت نمایند (۲۷). موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی، حالتی به نام کاشکسی از خود نشان دادند. کاشکسی، سندرمی است شامل کم‌خونی، ضعف، بی‌اشتهایی و درد که به طور معمول در بیماران سرطانی دیده می‌شود (۲۱). منشأ کاشکسی مشخص نیست. در این مطلب که کاشکسی به دلیل احتیاجات تومور به وجود می‌آید هنوز جای تردید است. در کاشکسی یک سری تغییرات متابولیک شامل کاهش سنتز و ذخیره چربی و افزایش آزاد سازی اسیدهای چرب از سلول‌های چربی رخ می‌دهد (۲۱).

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که از هفت موش مبتلا به سرطان غدد پستانی، شش عدد مبتلا به تومور غدد پستانی خلفی بودند. تومورهای غدد پستانی در غدد خلفی بیشتر از غدد قدامی به وقوع می‌پیوندد که علت آن ناشناخته است. مولتن (Moulton) به ندول‌های هیپرپلاستیک بیشتری در غدد خلفی برخورد نموده و پیشنهاد کرده که این ندول‌ها، ضایعات پیش سرطانی بوده و سبب ایجاد تومورهای بیشتری در غدد خلفی می‌گردند (۱۸). کاهش معنی‌دار تعداد گلبول‌های قرمز،



تصویر ۴: اختلالات گلبول‌های قرمز همراه با تغییرات مرفولوژیک در هسته و سیتوپلاسم نوتروفیل‌های خون موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی دیده می‌شوند. اختلالات گلبول‌های قرمز عبارتند از: رولو، پوئی کیلوسیتوز، پلی کرومازی، هیپوکرومی استوماتوسیت، سلول هدف، اکینوسیت و شیتوسیت. (رنگ آمیزی گیسما $\times 400$).



تصویر ۵: اختلالات گلبول‌های قرمز همراه با تغییرات مرفولوژیک در هسته و سیتوپلاسم نوتروفیل‌های خون موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی دیده می‌شوند. سیتوپلاسم نوتروفیل بازوفیلیک و هسته آن یک قطعه و ناهنجار است. اختلالات گلبول‌های قرمز شامل تشکیل رولو، پوئی کیلوسیتوز، پلی کرومازی، هیپوکرومی سلول هلمت و شیتوسیت دیده می‌شوند. (رنگ آمیزی گیسما $\times 400$).

اُتوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها، بازوفیل‌ها و باندنوتروفیل‌ها، اختلاف آماری معنی‌دار وجود دارد ($P < 0.05$). به طوری که تعداد گلبول‌های قرمز، غلظت هموگلوبین، میزان هماتوکریت، تعداد پلاکت‌ها، درصد لنفوسیت‌ها، اُتوزینوفیل‌ها و بازوفیل‌ها

اما میزان آهن ماکروفاژهای مغز استخوان بالاست. کم‌خونی حاصله ملایم تا متوسط است و میکروسیتوز - هیپوکرومی به ندرت رخ می‌دهد (۵,۱۱,۱۷).

کاهش پلاکت‌ها در موش‌های مبتلا به سرطان، احتمالاً به دلیل خونریزی ناشی از سرطان می‌باشد. چون فشار داخلی غدد پستانی به چندین برابر خود می‌رسد ممکن است این مسأله باعث پاره شدن عروق گردیده و پلاکت‌ها مصرف شوند (۱۱).

در این تحقیق، گلبول‌های سفید خون در موش‌های مبتلا به سرطان افزایش یافته است. گلبول‌های سفید در مواردی نظیر نئوپلاسم‌های سریع‌الرشد و خونریزی در حفرات بدن افزایش می‌یابد (۵,۱۱). نتایج به دست آمده در موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی نشان دهنده نوتروفیلی، لنفوپنی، ائوزینوفنی و منوسیتوز است. بروز این حالت در موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی احتمالاً استرس شدید ناشی از تومور است (۵,۱۱). در حیواناتی نظیر موش، موش صحرایی و خرگوش که درصد بالای لنفوسیت دارند، تزریق ACTH منجر به نوتروفیلی، لنفوپنی، ائوزینوفنی و منوسیتوز می‌شود (۵,۱۱). بروز لنفوپنی در موش‌های مبتلا به تومور غدد پستانی را می‌توان به نقص در سیستم ایمنی نیز نسبت داد زیرا ممکن است به علت سرطان، سیستم ایمنی دچار اختلال گردد (۵,۱۱). افزایش باند نوتروفیل‌ها در موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی ناشی از رشد غدد پستانی و پاسخ مغز استخوان به صورت افزایش نوتروفیل‌ها و نوتروفیل‌های نابالغ (انحراف به چپ) می‌باشد (۵,۱۱,۱۷).

هموگلوبین و هماتوکریت در موش‌های مبتلا به سرطان غدد پستانی نشان دهنده کم‌خونی است. بر اساس مقادیر MCV و MCHC، این کم‌خونی از نوع ماکروسیتیک، هیپوکرومیک تشخیص داده شد. بر اساس مشاهده پلی‌کرومازی و رتیکولوسیت‌ها در خون محیطی، این کم‌خونی از نوع جبران‌پذیر می‌باشد. پلی‌کرومازی و حضور رتیکولوسیت‌ها در خون محیطی منجر به ماکروسیتیک شدن این کم‌خونی می‌گردد. علت کم‌خونی روشن نیست اما حدس زده می‌شود که نوعی از کم‌خونی‌های ناشی از نئوپلاسم‌ها و اختلالات مزمن باشد که با تغییر در متابولیسم آهن همراه است (۵,۱۵,۱۷). اندریوز (Andrews) و همکاران (۱۹۷۹) عقیده دارند که در نئوپلاسم‌ها، کم‌خونی ناشی از فقر آهن رخ می‌دهد (۱). دانکن (Duncan) و همکاران (۵) و جین (Jain) (۱۱) معتقدند که مکانیسم‌های کم‌خونی ناشی از اختلالات و بیماری‌های مزمن نظیر بیماری‌های نئوپلاستیک مزمن هنوز به درستی مشخص نیستند. اما به نظر می‌رسد انواعی از سیتوکین‌های درگیر در فرایندهای التهابی نظیر فاکتور نکروز کننده تومور، انترلوکین یک و گاما انترفرون، کم‌خونی را آغاز و دنبال کنند. احتمالاً مهار سلول‌های پیش‌تاز اریثروئیدی، مهار تولید اریثروپوئیتین و نقص در آزاد کردن آهن از ماکروفاژها، همگی در بیماری‌زایی این نوع کم‌خونی دخیل هستند، در بخش همولیتیک این کم‌خونی، طول عمر گلبول‌های قرمز کوتاه می‌شود (۵,۱۱).

در کم‌خونی‌های ناشی از بیماری‌های نئوپلاستیک مزمن، معمولاً غلظت آهن سرم و ظرفیت تام اتصال آهن (TIBC) پایین است

Summary

Hematologic Status in DMBA-Induced Mammary Gland Carcinoma in Sprague Dawley Rats

N. Razmi, PhD¹; S. Nazifi, PhD²; F. Karami Tehrani, PhD³ and Gh. Karimi DVM⁴

1. Assistant Professor of Biochemistry, 2. Associate Professor of Clinical Pathology, Shiraz University, Shiraz, Iran

3. Assistant Professor of Biochemistry, Tarbiat Moddares University, Tehran, Iran

4. Doctor of Veterinary Medicine

In this study, 14 female sprague-dawley rats 55 days old were randomly divided into two control and experimental groups. 2ml of 7,12-dimethylbenz[a] anthracene (DMBA) solution (20 mg of DMBA dissolved in 2 ml of corn oil) and 2ml corn oil was eaten to each animal of test and control group respectively. Tumor development was examined by milk line palpation once every week. During 3-5 months following the DMBA, mammary gland tumor was appeared in all test animals. Then complete hematologic tests were done on the tail blood sample of each animal. Six inguinal and one chest mammary gland tumors were observed in experimental group. The DMBA-induced animals showed

macrocytic and hypochromic regenerative anemia. There were significant differences between two groups in WBC, RBC and platelet numbers, Hb, PCV, and the percentage of neutrophils, lymphocytes, eosinophils, monocytes, basophils and band neutrophils. The platelet count, in DMBA-induced rats was reduced significantly ($P < 0.05$). In DMBA-induced rats neutrophilia, Lymphopenia, monocytosis, eosinopenia and basopenia were seen. Morphological abnormalities were observed in neutrophils and erythrocytes of the DMBA-induced animals and giant platelets were observed.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1999; 6(3): 119-126

Key Words: Hematologic parameters, Mammary gland carcinoma, DMBA, Rat

1. Andrews EJ, Ward BC and Altman NH: Spontaneous animal models of human disease. Vol 1, New York, Academic Press, 1979; pp231-285.
2. Chidambavam N and Baradarajan A. Influence of selenium on glutathione and some associated enzymes in rats with mammary tumor induced by 7,12 - Dimethylbenz[a]anthracene. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1996; 156: 101-107.
3. Dest VM and Fisher SM. The most prevalent form of cancer in women in the united states, breast cancer places heavy demands on nurses for clinical care. *RN* 1994; June: pp49-55.
4. Dickson RB and Lippman ME. Molecular determinants of growth, angiogenesis, and metastases in breast cancer. *Semin Oncol* 1992; 19(3): 286-298.
5. Duncan JR, Prasse KW and Mahaffey EA: Veterinary laboratory medicine: Clinical Pathology. 3rd ed., Amesterdam, Iowa state university press 1994; pp3-63.
6. Farris EJ and Griffith JQ: The rat in laboratory investigation. 1st ed., New York, Hafner publishing Co., 1949; pp521-528.
7. Fracchia AA and Borgen PI. Bilateral breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5): 300-305.
8. Heber D and Tchekmedyian NS. Pathophysiology of cancer: hormonal and metabolic abnormalities. *Oncology Switzerland* 1992; 49(2): 28-31.
9. Henderson BE, Ross RK and Pike MC. Toward the primary prevention of cancer. *Science* 1991; 254(5035): 1131-1137.
10. Jain NC: Schalm's veterinary hematology. 4th ed., Philadelphia, Lea & Febiger 1986; pp20-86.
11. Jain NC. Essentials of veterinary hematology 1st ed., Philadelphia, Lea & Febiger 1993; pp210-221, 295-306.
12. John EN: Current therapy in oncology. 1st ed., U.S.A., Mosby Year Book Inc, 1993; pp292-361.
13. Kahn SB, Love R, Sherman C and Chakravorty R. Concepts in cancer medicine. 1st ed., New York, Grune & Stratton, 1983; pp400-416.
14. Kelsey JL and Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1990; 12: 228-240.
15. Liu JZ and Milner JA. Age dietary selenium and quantity of 7, 12 - dimethylbenz [a] anthracene influence the *in vivo* occurrence of rat mammary DNA adducts. *J Nutr* 1992; 122(7): 1361-1368.
16. Liu JZ, Zhang BZ and Milner JA. Dietary selenite modifies glutathione metabolism and 7,12 -Dimethylbenz [a] anthracene conjugation in rats. *J Nutr* 1994; 124(2): 172-180.
17. Meyer DJ, Coles EH and Rich LJ: Veterinary laboratory medicine interpretation and diagnosis. 1st ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1992; pp27-41.
18. Moulton JE: Tumors in domestic animals. 3rd ed., University of California Press, 1990; pp518-553.
19. Paul C and Philip SS: Medical oncology. 2nd ed., New York, McGraw Hill Inc, 1993; pp819-846.
20. Petrek JA. Pregnancy-associated breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5):

- 306-310.
21. Robbins SL, Cotran RS and Kumar V: pathologic basis of diseases. 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1994; pp241-305.
 22. Rookus MA and Van-Leeuwen FE. Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994; 344(8926): 844-851.
 23. Schwartz SI: Principles of surgery. 6th ed., New York, McGraw Hill Inc, 1994; pp531-593.
 24. Stoll BA, Vatten LJ and Kvinnsland S. Does early physical maturity influence breast cancer risk? *Acta Oncol* 1994; 33(2): 171-176.
 25. Strax P. Detection of breast cancer. *Cancer* 1990; 66(6): 1336-1340.
 26. Turvov VS and Mohr U: Pathology of tumors in Laboratory animals. 2nd ed. Vol II, Lyon, Irac Scientific Publication 1994; pp47-68.
 27. Winters R and Barishek V: Cancer: Principles and practice of oncology. 3rd ed., Philadelphia, J.B. Lippincot Co., 1989; pp116-120.