

سطح سلنیوم سرم خون بیماران مبتلا به بیماری هوچکین و مقایسه‌ی آن با افراد سالم

دکتر طالب آزر^۱، هدی آزر^۲، آرزو آزر^۳، دکتر مهدی تذهیبی^۴

چکیده

مقدمه: نظر به اهمیت سلنیوم در پیش‌گیری از تولید مواد اکسیدان و رادیکال‌های آزاد در داخل سلول‌های فعال بدن بالاخص سلول‌های سیستم دفاعی و T cell و پیشگیری از بروز موتاسیون نئوپلاسیک اقدام به بررسی سطح سلنیوم در بیماران مبتلا به هوچکین نمودیم.

روش‌ها: این مطالعه بر روی ۴۳ مورد بیمار مبتلا به بیماری هوچکین قبل از هر گونه درمان و در مراحل Staging بیماری به عنوان گروه مورد و ۳۰ فرد سالم از برادران و خواهران بیماران در محدوده‌ی سنی و شرایط مکانی، تغذیه‌ای و آب و هوایی مشابه به عنوان گروه شاهد انجام شد.

یافته‌ها: متوسط سطح سلنیوم سرم بیماران هوچکینی ۵۰/۹۱۴ میکروگرم در لیتر و متوسط سطح سلنیوم در گروه شاهد ۷۲/۱۲ میکروگرم در لیتر بود و تفاوت آماری معنی‌داری بود ($P < ۰/۰۰۱$). متوسط میزان سلنیوم بیماران هوچکینی بر حسب نوع پاتولوژی (Subtype) و بر حسب مرحله‌ی پیشرفت بیماری (Staging) مورد بررسی آماری قرار گرفت ($P = ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که در مراحل پیشرفته‌ی بیماری و یا پاتولوژی بدخیم‌تر بیماری، کاهش سلنیوم سرم واضح‌تر است.

واژگان کلیدی: سلنیوم، بیماری هوچکین، مرحله‌ی پیشرفت بیماری، Subtype بیماری هوچکین

مقدمه

ها به عنوان عناصر اصلی موجود است. مقادیر بسیار کمی از آن در آب آشامیدنی، حبوبات و غلات یافت می‌شود (البته مقدار آن با مقدار سلنیوم خاک منطقه رابطه‌ی مستقیم دارد) (۳). بیش از ۵۰ درصد سلنیوم رژیم غذایی به صورت سلنومیتونین (Seleno-metionine) در روده‌ی باریک به طور فعال جذب می‌گردد. حال این که جذب سلنیوسیسستین تاکنون نامعلوم است (۴). سلنیوم در بدن با متیونین باند می‌شود که به عنوان ذخیره‌ی بدن است. ممکن است سلوسیسستین از سلومیتونین حاصل می‌شود و یا به طور مستقیم با جدا شدن اکسیژن از مولوکول سرین (Serine) تولید شود. دفع سلنیوم از راه ادرار است (۵).

سلنیوم یکی از عناصر کمیاب بدن انسان است که نقش‌های گوناگون در فعالیت‌های بیولوژیک سلول‌های فعال بدن دارد. مقدار این عنصر در رژیم غذایی بسیار محدود است و مقدار جذب آن در دستگاه گوارش تحت عوامل مختلف تغییر می‌کند. این عنصر در اغلب موارد در پیوند با بعضی از پروتئین‌ها و اسید آمینه‌های مهم بدن به خصوص دو اسید آمینه‌ی بسیار مهم سیستین (Cystein) و متیونین (Metionin) می‌باشد (۱). سلنیوم غیر ارگانیک اغلب در مکمل‌های دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲). این عنصر در غذاهای دریایی، جگر و قلوه (کلیه‌ها) و انواع گوشت

^۱ استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ کارشناس ارشد زیست‌شناسی گیاهی، اصفهان، ایران

^۳ کارشناس ارشد زیست‌شناسی مولکولی، اصفهان، ایران

^۴ استادیار، گروه آمار، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر طالب آزر

رسیده است (۱۴-۱۲).

بیماری هوچکین از بیماری‌های شایع سیستم لنفوی است. مشاهدات ما در اصفهان نشان می‌دهد که ابتلای افراد جوان بیش از آمارهای خارجی می‌باشد. از طرفی سلنیوم می‌تواند به روش‌های گوناگون از جمله به وسیله‌ی افزایش پاسخ ایمنی و حمایت سلول در برابر اکسیداسیون رادیکال‌های آزاد یا با کاهش ایجاد متابولیت‌های سرطان‌زا از ایجاد بیماری هوچکین جلوگیری کند. در مطالعات مختلف نقش مفید سلنیوم در جلوگیری از جهش نئوپلاسمی و بروز سرطان نشان داده شده است.

در این مطالعه سطح سلنیوم در ۴۳ مورد بیمار مبتلا به بیماری هوچکین قبل از هر گونه درمان و در مراحل Staging بیماری (گروه مورد) و ۳۰ فرد سالم از برادران و خواهران بیماران در محدوده‌ی سنی و شرایط مکانی، تغذیه‌ای و آب و هوایی مشابه (گروه شاهد) بررسی شد.

روش‌ها

تعداد ۴۳ مورد بیمار مبتلا به بیماری هوچکین مراجعه کننده به درمانگاه‌های بیمارستان سیدالشهدا (ع) اصفهان و مطب شخصی با روش انتخاب آسان پس از تشخیص قطعی پاتولوژی و تعیین subtype و staging وارد مطالعه شدند. قبل از هر گونه درمان نمونه‌ی خونی صبح ناشتا از آن‌ها گرفته شد و بلافاصله به آزمایشگاه فرستاده شد و پلاسمای جدا شده به دو قسمت (در دو لوله آزمایشگاه پلاستیکی) ذخیره گردید تا پس از اندازه‌گیری مقدار سلنیوم میانگین دو نمونه محاسبه و گزارش گردد. روش اندازه‌گیری مقدار سلنیوم سرمی با روش جذب اتمی

نقش بیولوژیکی سلنیوم وابسته به ترکیب آن با پروتئین‌ها و اسید آمینه‌های مهم بدن است. تاکنون بیش از ۳۰ نوع Selenoprotein شناسایی شد است که چهار نوع آن گلوکوتایون پراکسیدازها Glutathione peroxidase می‌باشند (۶) که در دفاع از بروز واکنش‌های اکسیداسیون داخل سلولی اثرات آنتی‌اکسیدان قوی دارند. از پروتئین‌های حاوی سلنیوم Seleno-protein P و Selenoprotein synthetase نقش دفاعی در برابر اکسیداسیون سلولی دارد (۹-۷).

کمبود سلنیوم موجب بروز اختلالات عملی عضلات و کاردیومیوپاتی (۸-۷)، اختلال خلق و خو، اختلال عملکرد سیستم ایمنی و کاهش دفاع سیستم ایمنی سلولی و کاهش لنفوسیت‌های CD4 می‌شود (۹). مقدار سلنیوم در حالت سلامت بیشتر در سیستم رتیکولاندوتلیال مثل مغز استخوان، طحال، کبد و غدد لنفوی یافت می‌شود که مبین ارتباط آن با قدرت سیستم دفاعی است. در بیماران دچار HIV (Human immunodeficiency virus) مثبت مقدار این عنصر در این بافت‌های یاد شده به طور واضح کاهش می‌یابد (۱۱-۱۰).

اختلال دفاع ایمنی سلولی (Cell mediated immunity) با کاهش سلنیوم به اثبات رسیده است (۱۱) و با کاهش آن فعالیت سلول‌های Natural killer cell به طور واضح کاهش می‌یابد (۱۲).

از نظر اپیدمیولوژی رابطه‌ی بین کاهش سلنیوم سرم و بروز بعضی از سرطان‌ها و افزایش مرگ و میر حاصل از سرطان‌ها به طور کامل به اثبات رسیده است (۱۳-۱۲). مطالعات متعددی انجام گرفته است و اثرات پیشگیری سلنیوم از بروز بعضی سرطان‌ها به اثبات

جدول ۲. میانگین غلظت سلنیوم سرم بر حسب نوع پاتولوژی

نوع پاتولوژی	سلنیوم سرم (میکروگرم در لیتر)
Lymphocyte Prodomenant	۶۹/۱۰
Nodular Sclerosing	۶۴/۳۰
Mixed cell type	۵۴/۱۱
Lymphocyte depletion	۴۹/۹۱

جدول ۳. میانگین غلظت سلنیوم سرم بر حسب مرحله پیشرفت

مرحله پیشرفت بیماری (Staging)	سلنیوم سرم (میکروگرم در لیتر)
مرحله IIA و IA	۵۵/۴۶
مرحله IIB و IB	۵۶/۴۲
مرحله IIIA	۴۸/۲۱
مرحله IIIB	۵۱/۲۲
مرحله IVA	۵۲/۲۱
مرحله IVB	۴۷/۰۷
مرحله IVB s	۴۵/۸۱

سلول‌های فعال بدن و پیشگیری از بروز موتاسیون نئوپلاستی و بروز سرطان به اثبات رسیده است (۱۳-۱۰). در مطالعه‌ی حاضر تعداد ۴۳ بیمار هوچکینی بلافاصله پس از تشخیص قطعی بیماری و قبل از هر گونه درمان شیمی‌درمانی و یا رادیوتراپی از نظر سطح سرمی سلنیوم بررسی شدند. سطح سرمی سلنیوم بیماران کمتر از گروه شاهد بود. سطح سرمی سلنیوم بیماران بر اساس مرحله پاتولوژی بیماری تفاوت معنی‌داری داشت، به طوری که کاهش سطح سرمی سلنیوم با پیشرفت بیماری و انتشار آن در بدن و وخامت بیماری رابطه‌ی مستقیم و معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). همچنین نتایج در زیر گروه‌های بدخیم‌تر مشاهده شد. در بررسی‌های مختلف انجام شده در جهان کاهش سطح سرمی سلنیوم در بعضی سرطان‌های توپر

(Atomic absorption Spectrometry) انجام گردید.

مرحله‌ی پیشرفت بیماری و نوع زیر گروه پاتولوژی نیز در نظر گرفته شد.

با اخذ رضایت آگاهانه از ۳۰ فرد سالم از برادران و خواهران بیماران در محدوده‌ی سنی و شرایط مکانی، تغذیه‌ای و آب و هوایی مشابه بیماران به عنوان گروه شاهد، نمونه‌ی خونی صبح ناشتا برای کنترل سطح سلنیوم سرم گرفته شد و با همان روش سلنیوم گروه بیماران سلنیوم گروه شاهد اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها

مشخصات بیماران در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. مشخصات بیماران

جنس بیماران	سن (سال) (محدوده) میانگین	وزن (کیلوگرم) (محدوده) میانگین
مرد (۲۴ نفر)	۳۴ (۱۸-۵۶)	۶۱ (۳۲-۸۶)
زن (۱۹ نفر)	۳۱ (۱۶-۴۷)	۵۵ (۲۹-۶۵)
کل (۴۳ نفر)	۳۲/۵ (۱۶-۵۶)	۷۵ (۲۹-۸۶)

میانگین سطح سلنیوم سرم بیماران هوچکینی ۵۰/۹۱۴ میکروگرم در لیتر و میانگین سطح سلنیوم در گروه شاهد (افراد سالم) ۷۲/۱۲ میکروگرم در لیتر می‌باشد که تفاوت آماری معنی‌داری بود ($P < 0/001$). متوسط میزان سلنیوم بیماران مبتلا به هوچکین بر حسب نوع پاتولوژی (Subtype) ($P < 0/001$) و بر حسب مرحله‌ی پیشرفت بیماری (Staging) ($P < 0/001$) تفاوت معنی‌دار داشت که در جداول ۲ و ۳ آمده است.

بحث

در منابع علمی جدید اثرات حفاظتی سلنیوم روی

که پس از انجام شیمی درمانی و یا رادیوتراپی و فروکشی (Remission) بیماری مقدار سرمی سلنیوم به مرز نزدیک طبیعی افزایش می یابد. علت این مسأله نیاز به تحقیقات بیشتری به خصوص از دیدگاه بیولوژی و مولکولی در سطح سلول دارد. ولی آن چه مسلم است از مقدار کاهش سطح سرمی سلنیوم در این بیماران می تواند در تعیین پیش آگهی بیماری بهره جست به طوری که هر چه مقدار سلنیوم سرم بیماران پایین تر باشد احتمال پیشرفت و وخامت بیماری بیشتر است.

به خصوص در سرطان تیروئید (۱۳)، دستگاه گوارش (۱۴-۱۵)، پستان (۱۶)، ریه (۱۷)، تخمدان (۱۸-۱۹) و پروستات (۲۰) به اثبات رسیده است.

مسأله‌ی مهم این است که آیا کاهش سلنیوم سرمی در بیماران مبتلا به نئوپلاسم‌های بدخیم علت بروز این بیماری‌ها است و یا کاهش سلنیوم ثانویه به پدیدار شدن سلول نئوپلازیک و افزایش جذب و ذخیره شدن این عنصر در داخل این سلول‌ها می‌باش، که تاکنون پاسخ این سؤال میسر نشده است. در چند مطالعه‌ی انجام شده، ملاحظه گردیده است

References

- Howard L, Ashley C, Lyon D, Shenkin A. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(5): 388-96.
- Levander OA, Burk RF. Burk RF. In: Ziegler EE, Filer LJ, International Life Sciences Institute-Nutrition Foundation, editors. Present knowledge in nutrition. 7th ed. Washington, DC: ILSI Press; 1996. p. 320.
- Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Selenium. In: National Academies Press, Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, National Institutes of Health, editors. Recommended dietary allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academies Press; 1989. p. 217.
- Thomson C, Robinson M. Selenium. In: Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ, editors. *Encyclopaedia of Food Science, Food Technology and Nutrition*. 1st ed. London: Academic Press; 1993. p. 4014.
- Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(7): 836-43.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 1-16.
- Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233-41.
- Hawkes WC, Hornbostel L. Effects of dietary selenium on mood in healthy men living in a metabolic research unit. *Biol Psychiatry* 1996; 39(2): 121-8.
- Taylor EW, Nadimpalli RG, Ramanathan CS. Genomic structures of viral agents in relation to the biosynthesis of selenoproteins. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56(1): 63-91.
- Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56(1): 31-41.
- Spallholz JE, Boylan LM, Larsen HS. Advances in understanding selenium's role in the immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 587: 123-39.
- Kiremidjian-Schumacher L, Roy M, Wishe HI, Cohen MW, Stotzky G. Supplementation with selenium and human immune cell functions. II. Effect on cytotoxic lymphocytes and natural killer cells. *Biol Trace Elem Res* 1994; 41(1-2): 115-27.
- Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007; 17(7): 609-12.
- Ishida T, Himeno K, Torigoe Y, Inoue M, Wakisaka O, Tabuki T, et al. Selenium deficiency in a patient with Crohn's disease receiving long-term total parenteral nutrition. *Intern Med* 2003; 42(2): 154-7.
- Itoh T, Kobayashi M, Tazawa T, Satoh H, Saito K. Selenium concentrations in gastric tissues of the patients with stomach cancer. *J Trace Elem Exp Med* 1989; 2: 160-1.

16. Guo WD, Chow WH, Zheng W, Li JY, Blot WJ. Diet, serum markers and breast cancer mortality in China. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85(6): 572-7.
17. Di IC, Del BG, Casaccia R, Aceto A, Di GF, Federici G. Selenium level and glutathione-dependent enzyme activities in normal and neoplastic human lung tissues. *Carcinogenesis* 1987; 8(2): 281-4.
18. Sundstrom H, Yrjanheikki E, Kauppila A. Serum selenium in patients with ovarian cancer during and after therapy. *Carcinogenesis* 1984; 5(6): 731-4.
19. Calautti P, Moschini G, Stievano BM, Tomio L, Calzavara F, Perona G. Serum selenium levels in malignant lymphoproliferative diseases. *Scand J Haematol* 1980; 24(1): 63-6.
20. Clark LC. The epidemiology of selenium and cancer. *Fed Proc* 1985; 44(9): 2584-9.

Comparison of Serum Selenium Levels in Patients with Hodgkin's Disease and Healthy People

Taleb Azarm MD¹, Hoda Azarm MSc², Arezoo Azarm MSc³, Mehdi Tazhibi PhD⁴

Abstract

Background: Selenium is important in preventing the production of oxidants and free radicals within active cells of our body, particularly immune system cells and T-cells. It also prevents the incidence of neoplastic mutation. We thus tried to investigate serum selenium levels in patients with Hodgkin's disease.

Methods: This study was conducted on 43 patients with Hodgkin's disease before implementing any treatment and in staging steps of the disease as the case group. In addition, the control group included 30 healthy individual from the siblings of the patients with similar age range, place, climate, and nutritional conditions.

Findings: The mean selenium levels in patients with Hodgkin's disease and healthy individuals were 50.914 and 72.120 micrograms per liter, respectively. The 2 groups were hence significantly different ($P = 0.0001$). The mean selenium levels in patients with Hodgkin's disease were significantly different among different types of pathology (subtype) and advanced stages of the disease (staging) ($P = 0.001$).

Conclusion: The results showed that decreased serum selenium was clearer in advanced stages of disease (staging) or in more malignant pathology subtypes.

Keywords: Selenium, Hodgkin's disease, Staging, Hodgkin's disease subtype.

¹ Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Biology, Botanical Science, Isfahan, Iran

³ Cellular and Molecular Biology, Isfahan, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Statistics, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Taleb Azarm MD, Email: azarm@med.mui.ac.ir