

بررسی سطح سلیوم سرم و خون تام در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک: مطالعه‌ای مورد-شاهدی

دکتر اعظم کوه‌کن^۱، دکتر زهرا پورپاک^۲، دکتر رضا صفر عزیزاده^۳، دکتر شهرام تیموریان^۱، دکتر علیرضا فیروز^۴

۱- استادیار، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه سلول‌های بنیادی، پژوهشکده رویان،
۲- دانشیار، ۳- کارشناس، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، ۴- دانشیار، مرکز آموزش و پژوهش بیماری‌های پوست و
جذام، دانشگاه علوم پزشکی تهران

زمینه و هدف: درماتیت آتوپیک بیماری التهابی راجعه و مزمن پوستی همراه با خارش شدید است که اغلب در افراد با سابقه شخصی یا خانوادگی نشانه‌های آلرژیک دیده می‌شود. تحقیقات اخیر به تغییرهای ایمونولوژیک در این بیماری و اثر سلیوم در درمان آن اشاره دارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح سرمی و خون تام سلیوم در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک با گروه شاهد صورت گرفته است.

روش اجرا: مطالعه به روش تحلیلی از نوع مورد-شاهدی به اجرا درآمد. ۴۶ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک (باتشخیص بر اساس معیارهای Hanifin و Rajka و رد تشخیص‌های افتراقی مربوط) با ۴۶ کودک همسان شده از نظر سن و جنس مورد مطالعه قرار گرفتند. شدت بیماری بر اساس SCORAD از صفر تا ۱۰۰ تعیین شد. از بقایای خون و سرم بیمار - که برای آزمایش‌های اولیه گرفته شد - برای اندازه‌گیری سلیوم سرم و خون تام به روش جذب اتمی و با دستگاه اسپکتروسکوپی استفاده شد. یافته‌ها با استفاده از آزمون‌های مربع کای و t با قبول مرز معنی‌داری روی ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. **یافته‌ها:** در این مطالعه ۴۶ کودک ۱ ماهه تا ۱۲ ساله مبتلا به درماتیت آتوپیک با سن (انحراف معیار $\pm$ میانگین) $2/57 \pm 2/6$ سال با ۴۶ کودک سالم به عنوان شاهد با سن $2/63 \pm 2/6$ سال مقایسه شدند ($P > 0/05$). هر گروه شامل ۲۴ پسر و ۲۲ دختر بودند. میانگین سطح سرمی سلیوم در گروه بیمار ($72/58 \pm 16/5$ ng/ml) پایین‌تر از گروه شاهد ($84/8 \pm 15/6$ ng/ml) بود ($P < 0/001$). هم‌چنین میانگین سلیوم خون تام در گروه بیمار ($88/07 \pm 19/0$ ng/ml) پایین‌تر از گروه شاهد ($99/38 \pm 19/3$ ng/ml) به دست آمد ($P < 0/001$). کمبود سلیوم سرم (کم‌تر از 63 ng/ml) در $28/3\%$ بیماران و $10/9\%$ گروه شاهد ($P < 0/05$) و کمبود سلیوم خون تام (کم‌تر از $75/5$ ng/ml) در $30/4\%$ بیماران و $15/2\%$ شاهد مشاهده شد ($P > 0/05$). ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی و خون تام سلیوم با شدت درماتیت آتوپیک مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: میانگین سلیوم سرم و خون تام در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک در مقایسه با گروه شاهد کاهش چشمگیری دارد. لذا پیشنهاد می‌شود در برنامه‌ریزی درمانی این بیماران به این جنبه نیز توجه و برای جبران کمبود سلیوم در بیماران با کاهش سطح سرمی و خون تام توصیه‌های تغذیه‌ای خاص و حتی در موارد حاد از روش‌های درمانی استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: درماتیت آتوپیک، سلیوم

مقدمه

درماتیت آتوپیک نوعی بیماری التهابی خارش‌دار پوستی است که در سال ۱۸۹۲، Besnier آن را به عنوان پروریگودیاتریک (خارش سرشتی) معرفی کرد و در اروپا به عنوان خارش Besnier شناخته شد. در سال ۱۹۲۳، Coca و Cooke واژه آتوپسی را برای آن به کار بردند. آتوپسی شامل نوعی واکنش افزایش حساسیت است که با افزایش ظرفیت تشکیل رآژین در مقابل انواعی از آنتی‌ژن‌ها مشخص می‌شود. در سال ۱۹۳۳، Wise و Sulzburg اصطلاح درماتیت آتوپیک را به کار بردند و در سال ۱۹۳۵، Hill و Sulzburg نشانه‌های بالینی این اختلال را شرح دادند (۱).

درماتیت آتوپیک بیماری التهابی مزمن پوستی با خارش شدید است. بیماران مبتلا به این بیماری آمادگی ابتلا به آسم و رینیت آلرژیک را به طور متعاقب دارند (۲ و ۳) که برای بیمار و خانواده او با صرف هزینه‌های قابل ملاحظه و مشکلات اجتماعی و روانی بسیار همراه است (۴). اختلال‌های آتوپیک در ۲۵-۸٪ جمعیت جهان انتشار دارد و ممکن است در هر نژاد یا مکان جغرافیایی رخ دهد. شیوع این بیماری در جمعیت عمومی ۱-۵٪ و در کودکان ۱۰-۵٪ گزارش شده است (۵). ولی در تحقیق‌های اخیر شیوع آن در کودکان ۲۰-۱۰٪ و در افراد بالغ کم‌تر از ۲٪ گزارش شده است (۶). این مطلب افزایش شیوع این بیماری را در دهه اخیر نشان می‌دهد و مؤید برخی دیگر از پژوهش‌ها است که شیوع افزاینده آن را بعد از جنگ جهانی دوم گزارش کرده‌اند (۷-۹).

تاکنون پاتوژنز دقیق درماتیت آتوپیک روشن نشده ولی اختلال در عملکرد سیستم ایمنی در این بیماری مطرح است. در افزایش شیوع آن عوامل مختلفی نقش دارند از جمله: تماس مکرر با آلرژن‌های غذایی، آلرژن‌های هوا، هیپره‌گرد و غبار منازل، میکروارگانیسم‌ها و باکتری‌ها،

قارچ‌ها، کپک‌ها، عوامل محیطی و فاکتورهای روانی اجتماعی (۱۰). در سال‌های اخیر کمبود سلنیوم نیز در پاتوژنز این بیماری مطرح شده است (۱۱).

سلنیوم یک عنصر ضروری در بدن است و برای فعالیت گلو‌تاتیون پراکسیداز و برخی دیگر آنزیم‌ها به عنوان کوفاکتور عمل می‌کند. کمبود آن موجب کاهش فعالیت آنزیم‌ها و تجمع رادیکال‌های آزاد و صدمه به غشا سلولی می‌شود و به رادیکال‌های آزاد باند شده، با نقش محافظتی علیه غشا آسیب‌دیده عمل می‌کند. بنابراین برای عملکرد صحیح سیستم ایمنی و محافظت از صدمه‌های اکسیداتیو سلنیوم کافی لازم است (۱۲).

کمبود سلنیوم در بیماری‌های مختلف مانند: Keshan disease (کاردیومیوپاتی اندمیک در چین)، بیماری‌های قلبی عروقی، Kashin-Beck disease (استئوآرتریت اندمیک در چین)، سرطان، سقط خود به خودی، پسوریازیس، بیماری‌های تیروئیدی و مطرح شده است (۱۳-۱۶).

مطالعه روی دختر شیرخوار ۱۸ ماهه با درماتیت آتوپیک شدید که تحت رژیم غذایی خاص دچار combined mineral and trace element deficiency شده بود این حقیقت را مطرح کرد که درماتیت آتوپیک با جبران کمبود سلنیوم بهبود می‌یابد که به بررسی ارتباط سلنیوم و درماتیت آتوپیک منجر شد (۱۱). مطالعه دکتر رنجبر و همکاران وی، اثر درمانی سلنیوم در بهبود بیماری درماتیت آتوپیک را نشان داد (۱۱) و این در حالی است که در برخی دیگر از تحقیق‌ها، با مصرف سلنیوم در اگزما این بیماران بهبودی مشاهده نشده است (۱۷). بنابر این مطالعه حاضر با هدف کلی مقایسه سطح سرمی و خون تام سلنیوم در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک و گروه شاهد طراحی شد.

روش اجرا

این مطالعه تحلیلی مورد شاهدهی روی ۴۶ کودک یک ماهه تا ۱۲ ساله مبتلا به درماتیت آتوپیک (تشخیص داده شده بر اساس معیارهای Hanifin و Rajka (۲) با دارا بودن حداقل سه معیار اصلی و سه معیار فرعی و با رد تشخیص‌های افتراقی مربوط) و ۴۶ کودک همسان شده از نظر سن و جنس فاقد درماتیت آتوپیک به اجرا درآمد.

شدت بیماری با روش SCORAD (براساس برنامه تعیین شده از سوی انجمن پوست اروپا (۱۸) از صفر تا ۱۰۰ ارزیابی شد. طی هماهنگی‌های صورت گرفته با آزمایشگاه از اضافه نمونه خون و سرمی که از بیماران برای آزمایش‌های ضروری گرفته می‌شد، برای آزمایش سلیوم خون و سرم استفاده شد. سلیوم به روش جذب اتمی و با دستگاه Atomic Absorption Spectroscopy [MLS-120Mega]، شرکت Hoechst اندازه‌گیری شد.

در مطالعه آزمایشی و بررسی روی ۲۵ فرد سالم ایرانی در محدوده سنی ۱ ماه تا ۱۲ سال، محدوده طبیعی سلیوم ۶۳ تا ۱۰۶ نانوگرم در میلی‌لیتر تعیین و سطح سرمی کم‌تر از ۶۳ به عنوان کمبود در نظر گرفته شد. از آنجا که سطح طبیعی سلیوم سرم ۱۵ تا ۲۰ درصد سلیوم خون تام است، لذا محدوده طبیعی سلیوم خون تام ۷۵/۵ تا ۱۲۷ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. یافته‌ها با استفاده از آزمون‌های Chi-square و t تحلیل و مرز معنی‌داری برابر ۰/۰۵ تعیین شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۶ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک در فاصله سنی ۱ ماه تا ۱۲ سال با گروه شاهد هم سن و جنس خود مقایسه شدند. هر گروه شامل ۲۴ پسر و ۲۲ دختر بودند که میانگین سنی گروه بیماران $2/6 \pm 2/57$ و گروه

شاهد $2/6 \pm 2/63$ سال بود ($P > 0/05$). میانگین سن تشخیص بیماری در گروه بیماران $2/4 \pm 1/01$ سال بود. میانگین سطح سلیوم سرمی در گروه مورد و شاهد به ترتیب $16/5 \pm 72/58$ و $15/7 \pm 84/80$ نانوگرم در میلی‌لیتر ($P < 0/0001$) و میانگین سطح سلیوم خون تام به ترتیب $19 \pm 88/07$ و $19/3 \pm 99/83$ نانوگرم در میلی‌لیتر ($P < 0/001$) بود.

سطح سرمی سلیوم در سه گروه کم‌تر از ۶۳ (کمبود یا سطح پایین سلیوم)، ۶۳ تا ۱۰۶ (طبیعی) و بیش‌تر از ۱۰۶ نانوگرم در میلی‌لیتر (سطح افزایش یافته یا بالا) در گروه شاهد به ترتیب در ۵، ۲۸ و ۳ نفر دیده شد. سطح سلیوم سرمی ۱۳ نفر از گروه مورد کم‌تر از ۶۳ و ۳۳ نفر بین ۶۳ تا ۱۰۶ نانوگرم در میلی‌لیتر بود ($P < 0/05$).

سلیوم خون تام در سه طبقه کم‌تر از ۷۵/۵ (کمبود یا سطح پایین)، ۷۵/۵ تا ۱۲۷ (طبیعی) و بیش‌تر از ۱۲۷ نانوگرم در میلی‌لیتر (سطح افزایش یافته) طبقه‌بندی شد بر این اساس در گروه مورد به ترتیب در ۱۴، ۳۰ و ۲ نفر و در گروه شاهد به ترتیب در ۷، ۳۴ و ۵ نفر دیده شدند. اختلاف بین دو گروه معنی‌دار نبود.

با طبقه‌بندی شدت بیماری به ۴ گروه براساس SCORAD ۲۵-، ۵۰-۵۶، ۷۵-۵۱ و بیش‌تر از ۷۵ درصد، رابطه‌ای بین شدت بیماری و مقدار سلیوم سرمی و خون تام در گروه مورد مشاهده نشد (جداول شماره ۱ و ۲).

بحث

در این مطالعه سطح سلیوم سرم و خون تام بین گروه بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک و گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نشان داد. با افزایش شدت درماتیت، درصد بیماران با سطح سلیوم سرم کم‌تر از ۸۰ افزایش یافت (به جز شدت ۵۱ تا ۷۵ درصد). اگر چه شدت درماتیت با سطح سلیوم سرم و خون تام ارتباط معنی‌دار نشان نداد. در

جدول شماره ۱- توزیع بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک بر اساس شدت بیماری و مقدار سلنیوم سرمی

شدت درماتیت براساس SCORAD	سلنیوم سرمی (نانوگرم در میلی‌لیتر)		جمع (%)
	کم‌تر از ۶۳ (%)	بین ۶۳ تا ۱۰۶ (%)	
۰ تا ۲۵	۴ (۳۰/۸)	۹ (۶۹/۲)	۱۳ (۱۰۰)
۲۶ تا ۵۰	۵ (۳۱/۲)	۱۱ (۶۸/۸)	۱۶ (۱۰۰)
۵۱ تا ۷۵	۰ (۰)	۱۰ (۱۰۰)	۱۰ (۱۰۰)
>۷۵	۳ (۶۰)	۲ (۴۰)	۵ (۱۰۰)
جمع	۱۲ (۲۷/۳)	۳۲ (۷۲/۷)	۴۴ (۱۰۰)

جدول شماره ۲- توزیع مبتلایان به درماتیت آتوپیک بر اساس شدت بیماری و مقدار سلنیوم خون تام

شدت درماتیت براساس SCORAD	سلنیوم تام خون (نانوگرم در میلی‌لیتر)			جمع
	کم‌تر از ۷۵/۵ (%)	بین ۷۵/۵ تا ۱۲۷ (%)	بیش‌تر از ۱۲۷ (%)	
۰ تا ۷۵	۵ (۳۸/۵)	۷ (۵۳/۸)	۱ (۷/۷)	۱۳ (۱۰۰)
۲۶ تا ۵۰	۶ (۳۷/۵)	۱۰ (۶۲/۵)	۰ (۰)	۱۶ (۱۰۰)
۵۱ تا ۷۵	۱ (۱۰)	۸ (۸۰)	۱ (۱۰)	۱۰ (۱۰۰)
>۷۵	۲ (۴۰)	۳ (۶۰)	۰ (۰)	۵ (۱۰۰)
جمع	۱۴ (۳۱/۸)	۲۸ (۶۳/۶)	۲ (۴/۵)	۴۴ (۱۰۰)

در مطالعه دکتر رنجبر و همکاران وی در آلمان روی ۲۰ کودک مبتلا به درماتیت آتوپیک و ۳۶ نفر کنترل، سطح پایین سلنیوم سرم بیماران نسبت به گروه شاهد گزارش شد که با دریافت سلنیت سدیم در کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک اثر مثبت درمانی مشاهده شد (۱۶).

در مطالعه دیگری دکتر پورپاک و همکارانش روی ۴ بیمار مبتلا به درماتیت آتوپیک نشان دادند که دریافت سلنیوم مکمل به میزان ۱۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته موجب بهبود واضح در علائم بالینی و کاهش شدت اگزما می‌شود (۱۹). شدت درماتیت آتوپیک طی ۸ هفته در ۴ بیمار به ترتیب ۲۶٪، ۳۷٪، ۱۲/۵٪، ۵۷/۴٪ کاهش یافت که پاسخ مناسب بیماران در

مطالعه پایه (Pilot) و بررسی روی ۲۵ فرد ایرانی سالم در محدوده سنی ۱ ماه تا ۱۶ سال، محدوده طبیعی سلنیوم ۶۳ تا ۱۰۶ نانوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شد. سطح سرمی پایین سلنیوم در ۲۸/۳ درصد از بیماران و ۱۰/۹ درصد از گروه شاهد مشاهده شد ($P < ۰/۰۵$). هم‌چنین فراوانی سطح پایین سلنیوم خون تام در گروه بیماران ۳۰/۴۸ درصد و در گروه شاهد ۱۵/۲ درصد بود ($P > ۰/۰۵$).

سلنیوم سرمی بیان‌گر وضعیت کوتاه مدت (روز-هفته) و در خون تام بیان‌گر وضعیت طولانی مدت (هفته-ماه) است. هم‌چنان که ملاحظه شد در بیماران تحت بررسی، سلنیوم سرمی و خون تام پایین است و این نشان‌دهنده‌ی پایین‌بودن سلنیوم در روزها، هفته‌ها و ماه‌های گذشته است.

کولیت آلرژیک و آسم پایین بودن آن گزارش شده است (۲۸-۲۶).

Kalita و همکارانش در سال ۲۰۰۱ در بیماران مبتلا به آلرژی‌های غذایی سطح پایین پلاسمایی سلینیوم را در گروه بیماران (۵۴/۱ میلی گرم در لیتر) نسبت به گروه کودکان سالم (۷۱/۸ میلی گرم در لیتر) گزارش و پیشنهاد کرده‌اند که در درمان بیماران مبتلا به آلرژی‌های غذایی سلینیوم در نظر گرفته شود (۲۶).

در بیماران مبتلا به کولیت آلرژیک سطح پایین سلینیوم و روی ناشی از کاهش آلبومین یا افزایش مصرف سلینیوم و روی به عنوان آنتی‌اکسیدان در مراحل انتهایی گزارش شده است (۲۷).

هم چنین در درماتیت آتوپیک کاهش فعالیت گلوکوتایون پراکسیداز در گلبول‌های قرمز (۲۹) و غلظت سلینیوم تام خون، پلاسما و سلول‌های سفید (۳۰) گزارش شده است.

اگر چه در تحقیق‌های Fairris، Hinks، Juline و (۲۹-۳۱) سطح کاهش یافته سلینیوم پلاسمایی در بیماران پسوریازیس و درماتیت گزارش شده است اما در مطالعه سال ۱۹۹۸، Fairris بین غلظت پلاسمایی سلینیوم در بیماران پسوریازیس و درماتیت آتوپیک با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (۳۲).

در بررسی اثر دریافت مکمل سلینیوم (Selenium-enriched yeast) و ویتامین E در افراد بالغ مبتلا به درماتیت آتوپیک، افزایش معنی‌دار سلینیوم در خون تام و ویتامین E در پلاسما و افزایش فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز در پلاکت‌ها را نشان داده‌اند. اما بهبود در آگزما و افزایش غلظت سلینیوم پوست مشاهده نشده است. در توجیه این مطلب باندشدن سلینیوم در selenium-enriched yeast به اسیدهای آمینه ذکر شده است (۱۷). در انسان دریافت غذایی سلینیوم بستگی به منطقه

کاهش معنی‌دار شدت درماتیت آتوپیک، مؤثر بودن شیوه درمانی را تایید می‌کند. هم چنین با کنترل علائم بالینی تا ۳ ماه پی‌گیری بیماری برگشت نداشت.

هم چنان که ذکر شد بیماری درماتیت آتوپیک یک بیماری آلرژیک با اتیولوژی ناشناخته است. در بعضی پژوهش‌ها به هم خوردن هموستاز رادیکال‌های آزاد اکسیژن - نیتروژن و در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو را در پاتوفیزیولوژی درماتیت آتوپیک دوران کودکی دخیل می‌دانند و پیشنهاد می‌کنند که مهار استرس اکسیداتیو، ممکن است در درمان این بیماری استراتژی سودمندی باشد (۲۰). ترکیب‌های سلینیوم دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، نقش مؤثری در تنظیم سیستم ایمنی داشته است (۲۱).

در برخی مطالعه‌های دیگر مطرح می‌شود که مکانیسم اصلی در بروز آلرژی به هم خوردن تعادل بین Th1 و Th2 به نفع Th2 است (۲۲). در درماتیت آتوپیک این عدم تعادل واضح‌تر از سایر بیماری‌های آلرژیک است و در واقع اگر بشود تعادل به هم خورده را به حالت متعادل برگرداند، بیماری به طور ریشه‌ای بهبود می‌یابد. سلینیوم موجب تقویت سیستم ایمنی و پیش‌رفت این نسبت به سوی Th1 می‌شود (۲۳ و ۲۴).

سلینیوم برای عملکرد صحیح نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های Natural Killer (NKC)، لنفوسیت‌های T و سایر مکانیسم‌های ایمنی ضروری است. افزایش جذب سلینیوم می‌تواند با کاهش خطر سرطان‌ها، آرام کردن شرایط پاتولوژیک التهاب و استرس اکسیداتیو همراه باشد (۲۵).

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که سطح سرمی سلینیوم در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی، پوستی، تیروئیدی و ... پایین است (۱۶-۱۳). هم چنین در بیماری‌های آلرژیک از جمله آلرژی‌های غذایی،

نهایتاً نتایج تحقیق نشان داد که سلیوم در بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش چشمگیری دارد، لذا در برنامه‌ریزی درمانی این بیماران باید به این جنبه نیز توجه داشت و در بیماران با کاهش سطح سلیوم سرم و خون تام توصیه‌های تغذیه‌ای آرایه کرد و در پیش‌گیری و درمان این بیماری و شناسایی افراد در معرض خطر نیز به این نکته را مورد توجه قرار داد.

جغرافیایی و سطح محیطی آن در خاک منطقه و مواد غذایی مصرفی دارد. کمبود مزمن یا سندرم‌های توکسیستی این ریز مغذی در مناطق جغرافیایی به طور متفاوت رخ می‌دهد. پایین بودن سلیوم سرمی در بیماران و هم چنین در درصدی از گروه کنترل ممکن است به علت دریافت ناکافی در رژیم غذایی باشد که نیاز به بررسی وضع تغذیه‌ای بیماران دارد. هم چنین بررسی وجود سلیوم در مناطق متفاوت جغرافیایی ایران ضروری به نظر می‌رسد.

References

- 1-Bonneau JC. Atopic dermatitis. Epidemiology. Allerg Immunol (Paris) 1992; 24: 157-59
- 2-Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) 1980; 92: 44-47.
- 3-Hanifin JM. Atopic dermatitis in infants and children. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 763-89.
- 4-Leung DYM. Immunopathogenesis of atopic dermatitis. Immunology and Allergy Clin North Am 2002; 22: 73-90.
- 5-Adinoff DA, Clark RAY. Atopic dermatitis. Management of skin disease. In: Bierman W, Pearlman D, editors. Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. Philadelphia: Saunders; 1996: 613-626.
- 6-Larsen FS, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunology and Allergy Clin North Am 2002; 22: 1-24.
- 7-Williams H. Epidemiology of atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 522-29.
- 8-William H. Epidemiology of atopic dermatitis. Recent advances and future predictions. Curr Prob 1999; 28: 9-17.
- 9-Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 464-470.
- 10-Stacie MJ. Triggers of atopic dermatitis. Immunology and Allergy Clin North America 2002; 22: 55-65.
- 11-Ranjbar AR, Pizzulli A. Systemic treatment with sodium selenite, a new therapeutical concept for the treatment of atopic dermatitis in children. International Pediatrics 2001; 16: 96-104.
- 12-Milne DB. Trace elements. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Teitz's textbook of clinical chemistry. Philadelphia: Saunders; 2000: 994-95.
- 13-Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, et al. Kashin-beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. N Engl J Med. 1998; 339: 1112-20.
- 14-Yang GQ. Keshan disease. An endemic selenium-related deficiency disease. In: Chandra RK, editor. Trace elements in nutrition of children. New York: Raven press, 1985: 237-89.
- 15-Suadican P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. Atherosclerosis 1992; 33-42.

- 16-Olivieri O, Girelli D, Azzini M, et al. Low selenium status in the elderly influences thyroid hormones. Clin Sci (Lond) 1995; 89: 637-42.
- 17-Fairris GM, Perkins PJ, Lioyd B, et al. The Effect on atopic dermatitis of supplementation with selenium and vitamin E. Acta Derma Venereol 1989; 69:359-62.
- 18-Surat JH. Severity scoring of atopic dermatitis. The SCORAD index. Dermatology 1993; 186: 23-31.
- ۱۹-پورپاک ز، رنجبر ع ر، فرهودی ا، موحدی م، کوه کن ا. تأثیر سلنیوم خوراکی در درمان درماتیت آتوپیک شدید مقاوم به درمان گزارش چهار بیمار. فصلنامه بیماری‌های پوست، ۱۳۸۱؛ شماره ۲: ۴۰-۵۲.
- 20-Omata N, Tsukahara H, Ito S. Increased oxidative stress in childhood atopic dermatitis. Life Sci 2001; 69: 223-28.
- 21-Serwin AB, Chodyncka B. The role of selenium in skin. Wiad Lek 2001; 54: 202-07.
- 22-Vestergaard C, Deleuran M, Gesser B, Gronhoj Larsen C. Expression of the T-helper 2-specific chemokine receptor CCR4 on CCR10-positive lymphocytes in atopic dermatitis skin but not in psoriasis skin. Br J Dermatol 2003; 149: 457-63.
- 23-McKenzie RC, Rafferty TS, Beckett GJ. Selenium. An essential element for immune function. Immunol Today. 1998; 19: 342-45.
- 24-Kidd P. Th1/Th2 balance. The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. Altern Med Rev. 2003; 8: 223-46.
- 25-Ferencik M, Ebringer L. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. Folia Microbiol (Praha). 2003; 48: 417-26.
- 26-Kalita B, Nowak P, Slimok M, et al. Selenium plasma concentration level in children with food allergy. Pol Merkuriusz Lek. 2001; 10: 411-13.
- 27-Ojuawo A, Lindley KJ, Milla PJ. Serum zinc, selenium and copper concentration in children with allergic colitis. East Afr Med J 1996; 73: 236-38.
- 28-Allam MF, Lucane RA. Selenium supplementation for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 2: CD003538.
- 29-Juhlin L, Edqvist LE, Ekman LG, et al. Blood glutathione-peroxidase levels in skin diseases. Effect of selenium and vitamin E treatment. Acta Derm Venereol 1982; 62: 211-14.
- 30-Hinks LJ, Yound S, Clayton B. Trace element status in eczema and psoriasis. Clin Exp Dermatol 1987; 12: 93-97.
- 31-Farris GM, Lioyd B, Hinks L, White JE. Selenium concentration in psoriasis and eczema. Br J Dermatol 1987; 116: 436.
- 32-Farris GM, Perkins PJ, Andrea D, et al. The pharmacokinetics of selenium in psoriasis and atopic dermatitis. Acta Der Venereol (Stockh) 1988: 434-36.