

# سلنیوم در بیماران مبتلا به طاسی منطقه‌ای :

## یک مطالعه مورد- شاهد

دکتر ویدا فیضی<sup>۱</sup>، دکتر حسین مرتضوی<sup>۱</sup>، دکتر بهروز باریک بین<sup>۲</sup>، دکتر مریم یوسفی<sup>۳</sup>، دکتر علیرضا رنجبر<sup>۳</sup>

۱- استادیار، ۲- دستیار؛ گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ۳- متخصص اطفال و ایمونولوژی

**مقدمه :** علت فیزیوپاتولوژیک طاسی منطقه‌ای، مسایل ایمونولوژیک بیان شده است. شواهد مختلفی در دست است که سلنیوم را در تنظیم یا تغییر مسایل ایمونولوژیک مؤثر می‌دانند.

**هدف:** مقایسه سطح پلاسمایی سلنیوم در بیماران مبتلا به طاسی منطقه‌ای و گروه شاهد

**روش اجرا:** در این مطالعه که به صورت مورد- شاهد انجام شد، از بین بیماران مبتلا به طاسی منطقه‌ای مراجعه کننده به بیمارستان رازی تهران، ۲۹ نفر به عنوان گروه مورد و همچنین از بین همراهان و پرسنل بیمارستان که فاقد طاسی منطقه‌ای بودند نیز ۲۹ نفر به صورت غیر تصادفی ساده به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. میزان سلنیوم پلازما در هر گروه اندازه گیری و با یکدیگر مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین سن گروه مورد،  $24/9 \pm 10/5$  سال و گروه شاهد  $29/1 \pm 10/5$  سال بود. در هر دو گروه ۱۵ نفر (۵۱/۷٪) مرد و ۱۴ نفر (۴۸/۳٪) زن بودند. در گروه مورد میانگین سلنیوم سرم  $62/1 \pm 13/3$  میکروگرم در لیتر و در گروه شاهد  $88/3 \pm 13/2$  میکروگرم در لیتر بود ( $P < 0/0005$ ).

**نتیجه گیری:** در این مطالعه میزان سلنیوم در افراد دارای طاسی منطقه‌ای کمتر از دیگر افراد بود. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای برای بررسی تأثیر سلنیوم در درمان طاسی منطقه‌ای صورت گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** طاسی منطقه‌ای، سلنیوم، مکمل غذایی

فصلنامه بیماری‌های پوست، بهار ۱۳۸۴، ۳۱: ۲۰۰-۱۹۵

### مقدمه

آلوپسی آره آتا (طاسی منطقه‌ای) بیماری شایع بدون علامت است که با ریزش سریع و کامل مو در یک منطقه دارای حاشیه مشخص (و معمولاً گرد)، ظاهر می‌شود. بیشتر بیماران زیر ۴۰ سال سن دارند و یافته دیگری را نشان نمی‌دهند. اکثر بیماران از ظهور ناگهانی یک یا چند منطقه ۱ تا ۴ سانتی متری بدون مو بر روی سر شکایت دارند. پوست درگیر معمولاً صاف و سفید است و ممکن است

مؤلف مسوول: دکتر ویدا فیضی - تهران، خیابان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

دارای ریشه‌های کوتاه مو باشد. معمولاً رشد مجدد مو طی ۱ تا ۳ ماه روی می‌دهد، اما ممکن است در منطقه‌ای دیگر ریزش مو روی دهد. در این بیماری ممکن است حتی مژه‌ها، ریش و به ندرت سایر نواحی بدن درگیر شوند. حتی در برخی بیماران، در تمامی ناخن‌ها pitting و خطوط طولی دیده می‌شوند. در موهای درگیر اطراف ضایعه قسمت فوقانی تنه طبیعی است و انتهای آن باریک می‌شود (exclamation point)(۱-۳). اگر چه اتیولوژی بیماری هنوز نامشخص است، ولی اکثر مؤلفین آلوپسی آره آتا را به عنوان یک بیماری اتوایمون(خود ایمنی) طبقه‌بندی

CD8+ می‌تواند در آلورسی آره آتا نقش مهمی داشته باشد(۸).

اما در این بین مدتی است که به عنصر سلنیوم به عنوان عنصری که در تنظیم مکانیسم‌های ایمنی نقش دارد، توجه فزاینده‌ای می‌شود. سلنیوم (Se) در سال ۱۸۱۷ توسط Jons Jacob Berzelius کشف شد که این نام را پس از Selene که الهه یونانی ماه است برای آن انتخاب کرد. در سال ۱۹۵۷ مشخص شد که سلنیوم یک ریز مغذی (trace element) ضروری است که از نکرورز کبیدی در rat های دچار کمبود ویتامین E جلوگیری می‌کند. در سال ۱۹۷۳ کشف شد که سلنیوم جزئی از سلنوآزیم گلوکوتائون پراکسیداز سیتوپلاسمی است و این مکانیسمی است که از طریق آن سلنیوم اثرات بیولوژیک خود را ایفا می‌کند. این آنزیم هیدروپراکسیدهای ارگانیک مضر و همچنین هیدروژن پراکسیدی را که در خلال متابولیسم اکسیداتیو تولید می‌شود دتوکسیفیه (سم زدایی) می‌کند(۱۱).

اغلب از غلظت پلاسمایی (یاسرمی) سلنیوم برای ارزیابی وضعیت تغذیه‌ای سلنیوم استفاده می‌شود. غلظت پلاسمایی سلنیوم ۸۰ میکروگرم در لیتر یا بیشتر در یک فرد بیانگر این است که سلنو پروتئین‌های پلاسمایی در حد مطلوب بوده و فرد از نظر سلنیوم غنی است. میزان توصیه شده سلنیوم در افراد بالغ ۵۵ میکروگرم در روز است(۱۲). به نظر می‌رسد تغذیه تکمیلی با سلنیوم، ایمنی سلولی را از طریق ۳ مکانیزم ارتقا می‌بخشد(۱۱):

۱- سلنیوم بیان گیرنده‌های T-cell high-affinity IL-2 را افزایش می‌دهد و وسیله‌ای را برای افزایش پاسخ‌های T cell مهیا می‌کند. کاهش وابسته به سن در ایمنی سلولی را می‌توان به طور نسبی به کمک تغذیه تکمیلی با سلنیوم و افزایش پاسخ‌دهی به IL-2 معکوس و جبران کرد.

می‌کند. شواهد مستقیم و غیرمستقیم فراوانی به نفع این مسئله موجود است(۴، ۳). این نکته قابل ذکر است که آلورسی آره آتا می‌تواند با بیماری‌های تیروئید، آنمی پرنیسیوز، بیماری آدیسون، ویتیلیگو، لوپوس و سندرم داون نیز همراه باشد(۴، ۵).

به جهت احتمال وجود اتیولوژی خود ایمنی، همچنین همراهی این بیماری با برخی بیماری‌های اتوایمون، یافتن راه یا مواردی که بتواند با مهار این مکانیسم‌ها بهبود این بیماری را تسریع بخشد، همواره مد نظر محققان بوده است. مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱ توسط Gilhar و همکاران وی با هدف بررسی ارتباط اتو آنتی ژن، در آلورسی آره آتا با ملانوسیت روی موش SCID انجام شد، و نشان داد که اپی‌توپ‌های پپتید ملانوسیتی می‌تواند برای آلورسی آره آتا به عنوان آنتی ژن عمل کنند(۶). مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۲ توسط Gilhar و همکاران او با هدف بررسی نقش همکاری لنفوسیت‌های CD4+T و CD8+ در پاتوژنز آلورسی آره آتا انجام شد که نشان داد، تزریق سلول‌های T جدا نشده و CD4+ و CD8+ با هم به طور قابل توجهی موجب ریزش مو می‌شود، اما تزریق خالص شده هر یک به تنهایی موجب ریزش مو نمی‌شود. این محققین مطرح کردند که سلول‌های لنفوسیت CD8+ T به عنوان سلول‌های عامل و لنفوسیت‌های CD4+ T به عنوان سلول‌های کمکی عمل می‌کنند(۷). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۲ توسط Yano و همکارانش نشان داد که در خون محیطی افراد مبتلا درصد لنفوسیت‌های CD4+ یا CLA CD8+ مثبت به طور معنی‌داری بالاتر از افراد غیر مبتلا بود. این مقادیر در بیمارانی که به کورتیکواستروئید خوراکی جواب نمی‌دادند به میزان قابل توجهی نسبت به بیمارانی که پاسخ می‌دادند بالاتر بود. به طور کلی مؤلفان می‌گویند مثبت بودن CLA در لنفوسیت‌های CD4+ یا

۲- سلنیوم، از آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو به سلول‌های ایمنی جلوگیری می‌کند.

۳- سلنیوم با کاهش نسبت تولید ترومبوکسان به لوکوترین، تجمع پلاکتی را تغییر می‌دهد.

سطح پایین سلنیوم در افرادی از کشورهای مختلف گزارش شده است که کمبود آن با وضعیت‌های پاتولوژیک متعددی همراه بوده است. کمبود غذایی سلنیوم در قسمت‌هایی از چین با کاردیومیوپاتی آندمیک به نام بیماری «کشان» همراه است که اکثراً کودکان و زنان در سن باروری را درگیر می‌کند (۱۳).

چون سلنیوم، به عنوان یک آنتی‌اکسیدان در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی تأثیر به‌سزایی دارد (۹) و از آنجا که آلپسی آره آتا (طاسی منطقه‌ای) یک بیماری اتوایمون است، بر آن شدیم به بررسی سطح سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به آلپسی آره آتا و مقایسه آن با افراد سالم پردازیم.

## روش اجرا

در این مطالعه که به صورت مورد-شاهد انجام شد، از بین بیماران مبتلا به طاسی منطقه‌ای که بیماری آنان بر اساس نظر استاد پوست بیمارستان رازی تهران تشخیص داده شده بود، تعداد ۲۹ نفر به صورت غیرتصادفی ساده به عنوان گروه مورد، انتخاب شدند. روش انتخاب به این ترتیب بود که تمامی افراد واجد شرایط به ترتیب مراجعه تا تکمیل حجم نمونه مورد نظر انتخاب شدند. قابل ذکر است افرادی که به طور همزمان مبتلا به دیگر امراض پوستی همچنین بیماران مبتلا به بیماری‌های سیستمیک (شامل بیماری‌های قلبی، دیابت، بدخیمی‌ها و غیره)، افرادی که سابقه مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در ۳ ماه گذشته داشتند، افرادی که سابقه بیماری‌های نقص ایمنی داشتند از مطالعه حذف شدند. همچنین از بین افرادی که فاقد طاسی منطقه‌ای بودند نیز ۲۹ نفر به صورت غیرتصادفی ساده از

همراهان و پرسنل بیمارستان به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. در انتخاب این افراد نیز دقت شد که فاقد موارد فوق‌الذکر باشند. در انتخاب افراد دقت شد که گروه مورد و شاهد از نظر سنی و جنسی و همچنین استان محل زندگی (برای یکسان بودن از نظر نوع خاک و مقدار سلنیوم) با یکدیگر همسان (match) باشند. به تمامی افراد تذکر داده شد که در یک طرح تحقیقاتی شرکت داده می‌شوند، و از این جهت از آنان رضایت‌نامه دریافت شد.

برای سنجش میزان سلنیوم، از همه افراد مورد بررسی ۵ سی سی خون گرفته شد، و پس از انجام سانتریفوژ، سرم آن جدا و سپس فریز شد. تمامی سرم‌های فریز شده به آزمایشگاه سازمان انرژی اتمی فرستاده شد. قابل ذکر است که به دلیل پایداری عنصر سلنیوم، نگرانی از جهت سرعت ارسال برای سنجش میزان سلنیوم وجود نداشت.

اطلاعات بدست آمده در برگه‌های اطلاعاتی از پیش آماده شده ثبت شده و اطلاعات کدگذاری شده، توسط برنامه آماری SPSS، وارد حافظه رایانه شد. میانگین متغیرهای کمی، نظیر سن و سطح سلنیوم سرم و فراوانی داده‌های کیفی نظیر جنس و شدت طاسی محاسبه شد. میانگین داده‌های کمی در گروه‌های مختلف بر اساس شدت درگیری در کل توسط تست ANOVA و دو به دو توسط تست‌های LSD و t-test مقایسه شد.

## یافته‌ها

میانگین سن گروه مورد  $24/9 \pm 10/5$  سال و گروه شاهد  $29/1 \pm 10/5$  سال بود و در هر دو گروه ۱۵ نفر (۵۱/۷٪) مرد و ۱۴ نفر (۴۸/۳٪) زن بودند ( $P > 0/05$ ).

در گروه مورد میانگین سلنیوم پلاسما  $62/1 \pm 13/3$  میکروگرم در لیتر و در گروه شاهد  $88/3 \pm 13/2$  میکروگرم در لیتر بود ( $P < 0/0005$ ).

میانگین سلنیوم پلاسما در مردان گروه مورد

۱۰/۸ ± ۶۶/۵ میکروگرم در لیتر و در زنان گروه مورد ۱۴/۴ ± ۵۷/۶ میکروگرم در لیتر بود که بیانگر تفاوت معنی داری بین مردان و زنان گروه مورد بود (P < ۰/۰۵).

میانگین سلیوم پلازما در مردان گروه مورد ۱۰/۸ ± ۶۶/۵ میکروگرم در لیتر و در مردان گروه شاهد ۹/۳ ± ۸۸/۳ میکروگرم در لیتر بود (P < ۰/۰۰۰۵). همچنین میانگین سلیوم پلاسمایی زنان گروه مورد ۱۴/۴ ± ۵۷/۶ میکروگرم در لیتر و در زنان گروه شاهد ۱۶/۸ ± ۸۸/۴ میکروگرم در لیتر بود (P < ۰/۰۰۰۵).

## بحث

سلیوم یک جزء ضروری بعضی از آنزیم‌ها است که برخی از آن‌ها عملکرد آنتی اکسیدان دارند. کمبود این عنصر در حیوانات آن‌ها را مستعد انواع خاصی از استرس‌های اکسیداتیو می‌کند. منطقی است که قبول کنیم ممکن است کمبود سلیوم در انسان، او را نسبت به آسیب اکسیداتیو توسط استرس‌های خاص مستعد کند (۱۱). لازم به ذکر است بر اساس اطلاعات ما، اگر چه مطالعاتی در زمینه بررسی ارتباط بین سلیوم و بیماری‌های پوستی دیگر از جمله درماتیت آتوپیک، پسوریازیس (۱۴) و ویتیلیگو (۱۵) صورت گرفته است، اما این اولین مطالعه در مورد بررسی اختصاصی سطح سرمی سلیوم در بیماران مبتلا به آلویسی آره آنا است. یافته‌های این مطالعه تاکید می‌کند که پایین بودن سلیوم در بیماری‌های اتوایمون ممکن است دخالت داشته باشد. تنها یک مطالعه که در سال ۱۹۸۶ در فنلاند انجام شد، عناصر کمیاب مختلفی را شامل سلیوم در پلاسمای بیماران و افراد کنترل، بررسی کرده که غلظت پلاسمایی سلیوم در چند بیمار پایین بوده است ولی محققان مربوط این یافته را منطبق با پایین بودن محتوای سلیوم غذا در فنلاند در نظر گرفته و توجیه کرده‌اند (۱۰).

میزان سلیوم در مردم ایران تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است و بنا بر این محدوده طبیعی این عنصر در پلاسمای ایرانیان مشخص نیست. با این وجود چون در اغلب استان‌های ایران، از عوامل از بین برنده سلیوم (مثل کودهای شیمیایی و) در کشاورزی استفاده نمی‌شود، لذا به نظر نمی‌رسد فقر چندانی از نظر سلیوم در خاک موجود باشد.

در این مطالعه بیماران و گروه شاهد از نظر سن، جنس، شهر و استان محل زندگی همسان انتخاب شده بودند تا بتوان عوامل مخدوش کننده احتمالی را حذف کرد.

در سومین برآورد ملی سلامت و تغذیه که در سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴ در امریکا انجام شد و در آن ۱۷۶۳ نفر بررسی شدند غلظت پلاسمایی متوسط سلیوم ۱۲۵ ± ۰/۸ میکروگرم در لیتر بوده است. مقدار صدک اول ۹۵ ± ۰/۷ میکروگرم در لیتر بود. بنابراین ۹۹٪ افراد مطالعه شده، سطح بالاتر از ۸۰ میکروگرم در لیتر داشتند که عملاً به عنوان معیار کلی برای تعیین کافی بودن سلیوم مورد قبول است (۱۱).

در این مطالعه مشخص شد که سطح سرمی سلیوم در بیماران مبتلا به آلویسی آره آنا مشخصاً پایین تر از گروه شاهد است و این اختلاف در هر دو گروه زن و مرد وجود دارد. از سوی دیگر میانگین سطح سرمی سلیوم در زنان بیمار از مردان بیمار پایین تر بود. تفسیر علل این تفاوت به مطالعه دیگری موقوف می‌شود.

به نظر می‌رسد انجام مطالعات بیشتر در این زمینه بتواند راهگشایی برای حل مشکلات مربوط به شناخت بیشتر پاتوژنز طاسی منطقه‌ای و احتمالاً روش‌های درمانی مربوط باشد. با توجه به نتیجه حاصل از این بررسی، طرح مطالعات دیگری که رابطه علت - معلولی را بیشتر اثبات کند، مانند کوهورت مفید خواهد بود، چرا که این مطالعه یک مطالعه مورد و شاهد بوده و با این نوع طراحی، فقط همبستگی و

در پاتوژنز آن‌ها دخیل است را به دیگر بیماری‌های خودایمنی نیز تعمیم داد و روی این بیماری‌ها مطالعات مشابهی انجام داد تا شاید نتایج آن‌ها منجر به رهنمودهای درمانی شود.

#### تقدیرنامه

به این وسیله از زحمات جناب آقای دکتر علیرضا رنجبر (که در انجام آزمایشات مربوط به نمونه‌های مطالعه pilot در کشور آلمان زحمت فراوان متقبل شدند) و همچنین از زحمات جناب آقای علی احمدی فقیه که در سازمان انرژی اتمی ایران با نهایت تلاش و دقت با ما همکاری کردند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

#### منابع

- 1-Dawber RPR, Berker D, Wojnarowska F. Disorders of hair. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Textbook of Dermatology. Oxford: Blackwell Science, 1998: 2919-27.
- 2-Langle UW, Wolf A, Cordier A. Enhancement of SDZICT 322- induced cataracts and skin changes in rats following vitamin E and selenium-deficient diet. Arch Toxicol 1997; 71: 283-89.
- 3-Olsen EA. Hair disorders. In: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, et al(eds). Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill 1999: 737-39.
- 4-Hordinsky M, Ericson M. Autoimmunity: alopecia areata. J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 9: 73-8.
- 5-Gilhar A, Shalaginov R, Assy B, et al. Alopecia areata is a T-lymphocyte mediated autoimmune disease: lesional human T-lymphocytes transfer alopecia areata to human skin grafts in SCID mice. J Invest Dermatol Symp Proc 1999; 4: 207-10.
- 6-Gilhar A, Landau M, Assy B, et al. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc (SCID) mice. J Invest Dermatol 2001; 117: 1357-62.
- 7-Gilhar A, Landau M, Assy B, et al. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes : transfer to human scalp explants on Prkdc (SCID) mice. Arch Dermatol 2002; 138:

ارتباط را می‌توان نتیجه گرفت و نه رابطه علت - معلولی را، یعنی معلوم نیست کدامیک از این دو (طاسی منطقه‌ای یا پایین بودن سلنیوم سرم) اول اتفاق افتاده است.

همچنین استفاده از مواد تکمیلی تغذیه‌ای حاوی سلنیوم ممکن است به صورت کمکی در درمان بیماری مؤثر باشد. اجرای کار آزمایشی بالینی برای بررسی تأثیر تجویز مواد غذایی مکمل حاوی ریز مغذی‌ها از جمله سلنیوم ممکن است منجر به کسب نتایج جالب توجهی شود، چرا که در این صورت با تجویز مواد بدون عارضه لااقل ممکن است بتوان به بهبود نتایج درمان‌های رایج دست یافت.

از طرف دیگر می‌توان این نظریه را که مواد ریز مغذی بر روی بیماری‌های خود ایمنی مؤثرند و این که کمبودشان

- 916-22.
- 8-Yano S, Nakamura K, Okochi H, Tamaki K. Analysis of the expression of cutaneous lymphocyte associated antigen on the peripheral blood and cutaneous lymphocytes of alopecia arcata patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 82-85.
- 9-Blodgett DJ, Schurig GG, Kornegay ET. Immunomodulation in weanling swine with dietary selenium. *Am J Vet Res* 1986; 47: 1517-19.
- 10-Mussalo-Raubamma H, Lakomaa EL, Kianto U, Lehto J. Element concentrations in serum, erythrocytes, hair and urine of alopecia patients. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 103-09.
- 11-McKenzie R, Raffety TS, Beckett GJ. Selenium: an essential element for immune function. *Immunology Today* 1998; 19: 342-45.
- 12-Burk R. Selenium, and antioxidant nutrient. *Nutrition in clinical care*. 2002; 5: 75-80.
- 13-Al-Saleh I. Selenium status in Saudi Arabia. *J Trace Elements Med Biol* 2001; 14: 254-55.
- 14-Serwin AB, Wasowicz W, Gromadzinska J, Chodynicka B. Selenium status in psoriasis and its relations to the duration and severity of the disease. *Nutrition* 2003; 19: 301-04.
- 15-Beazley WD, Gaze D, Panske A, et al. Serum selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in vitiligo. *Br J Dermatol* 1999; 141: 301-3.