

Serum Levels of Selenium in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis

Fatemeh Jafari¹,
Atena Shirzad²,
Hadi Parsian³,
Ali Bijani⁴,
Abbas Mosapour⁵

¹ Dentistry Student, Student Research Committee, Faculty of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, Oral Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ Assistant Professor, Social Determinants of Health Research Centre, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ PhD in Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received December 13, 2022 ; Accepted July 12, 2023)

Abstract

Background and purpose: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common recurrent ulcers in the oral mucosa and its etiology is not yet elucidated, but the immune system dysfunction and oxidative stress may play a role in the pathogenesis of RAS. Selenium has regulatory role in the immune system and oxidative stress. This study aims to compare serum levels of selenium between patients with RAS and healthy controls.

Materials and methods: This case-control study was performed in 50 patients with minor RAS and 53 healthy controls that were matched for age and sex. Blood samples were obtained from all participants and selenium serum levels were measured. Data were analyzed in SPSS V17 applying independent sample t-test and Chi-square.

Results: The average age of the controls and case group was 34.77 ± 8.21 and 37.68 ± 9.69 years, respectively and women included 67.9% and 74%, respectively. The mean serum level of selenium in the control group (49.16 ± 17.03 $\mu\text{g/L}$) was significantly higher than that of the case group (31.09 ± 17.74 $\mu\text{g/L}$) ($P < 0.001$).

Conclusion: Serum levels of selenium are lower in patients with RAS than healthy controls.

Keywords: recurrent aphthous stomatitis, selenium, immune system, oxidative stress

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33(224): 138-143 (Persian).

Corresponding Author: Atena Shirzad - Oral Health Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
(E-mail: ats60dent@gmail.com)

سطح سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی

فاطمه جعفری^۱
آتنا شیرزاد^۲
هادی پارسیان^۳
علی بیژنی^۴
عباس موسی پور^۵

چکیده

سابقه و هدف: آفت راجعه دهانی یکی از شایع ترین زخم های عودکننده در مخاط دهان می باشد که پاتوژن آن به طور دقیق مشخص نشده است. به نظر می رسد اختلال در پاسخ ایمنی و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در این بیماری دارد. با توجه به این که سلنیوم نقش تنظیم کننده در سیستم ایمنی و استرس اکسیداتیو دارد، هدف از این مطالعه بررسی سطح سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه و مقایسه آن با افراد سالم می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه مورد-شاهدی در دانشکده دندانپزشکی بابل انجام شد. ۵۰ نفر در گروه مبتلایان به آفت راجعه دهانی قرار گرفتند و ۵۳ نفر فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان شدند، برای گروه کنترل انتخاب شدند. نمونه خون از هر دو گروه گرفته شد. سطح سرمی سلنیوم اندازه گیری شد. داده ها توسط نرم افزار SPSS ۱۷ و آزمون های آماری Independent Sample t Test و chi-square Tests مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سنی گروه شاهد و مبتلا به آفت به ترتیب $34/77 \pm 8/21$ و $37/68 \pm 9/69$ سال بود. زنان در گروه کنترل و مبتلا به آفت به ترتیب $67/9$ و 74 درصد افراد را تشکیل دادند. میانگین سطح سرمی سلنیوم در گروه کنترل $(49/16 \pm 17/03 \mu\text{g/L})$ نسبت به گروه مبتلا به آفت $(31/09 \pm 17/74 \mu\text{g/L})$ ، به طور معنی داری بیش تر بود ($P < 0/001$).
استنتاج: بر اساس مطالعه حاضر سطح سرمی سلنیوم در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی کم تر از افراد سالم می باشد.

واژه های کلیدی: آفت راجعه دهانی، سلنیوم، سیستم ایمنی، استرس اکسیداتیو

مقدمه

بیماری مولتی فاکتوریال می باشد که اتیولوژی و پاتوژن آن تاکنون مورد بحث است. اختلالات ایمونولوژیک و استرس اکسیداتیو از جمله عوامل اتیولوژی آفت می باشند که مطالعات گسترده در مورد آن ها انجام شده است (۴،۳). نقش هر دو سیستم ایمنی همورال و سلولار در پاتوژن آفت به اثبات رسیده است. سلول های Th1 با ترشح

آفت راجعه دهانی (Recurrent Aphthous stomatitis: RAS) یکی از شایع ترین ضایعات زخمی در مخاط دهان می باشد. حدود ۵۰-۵ درصد جمعیت دنیا به این بیماری مبتلا می شوند. ظهور زخم های عودکننده دردناک منفرد یا متعدد در این ضایعه التهابی مزمن سبب اختلال عملکرد دهان می شود (۲،۱). آفت راجعه دهانی یک

E-mail: ats60dent@gmail.com

مؤلف مسئول: آتنا شیرزاد - بابل: دانشگاه علوم پزشکی بابل، مرکز تحقیقات سلامت و بهداشت دهان

۱. دانشجوی دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۲. دانشیار، گروه بیماری های دهان، فک و صورت، مرکز تحقیقات سلامت و بهداشت دهان، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۳. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۴. استادیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
 ۵. دکترای بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۹/۲۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۱/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۴/۲۱

IR.MUBABOL.HRI.REC.1400.209 افراد مورد مطالعه از مراجعه کنندگان به درمانگاه دانشکده دندانپزشکی بابل انتخاب شدند. هدف مطالعه برای همه افراد توضیح داده شده و از آن‌ها رضایت نامه کتبی اخذ شد. حجم نمونه بر اساس فرمول زیر (مقایسه میانگین در دو جامعه مستقل) با سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد و فرض $\sigma_1 = \sigma_2 = 8$ برای یافتن ۵ واحد اختلاف در میانگین سطح سلینیوم در دو گروه، تعداد ۵۰ نمونه برای هر دو گروه برآورد شد. که ۵۳ نفر به عنوان گروه کنترل و ۵۰ نفر به عنوان بیماران مبتلا به آفت دهانی راجعه انتخاب شدند.

$$n = \frac{(S_1^2 + S_2^2) \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{\beta} \right)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

معیار ورود به گروه مورد، شامل افراد ۴۰-۱۵ ساله مبتلا به آفت راجعه دهانی بود. روش تشخیص آفت براساس نمای بالینی با حداقل سه دوره زخم آفتی مینور (زخم آفتی با اندازه کم‌تر از ۱ سانتی‌متر) در سال بود. معیار ورود به گروه کنترل، شامل افرادی که لحاظ سیستمیک سالم بودند و در طول زندگی دچار زخم‌های راجعه آفتی نشده بودند و از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان‌سازی شدند.

معیار خروج از مطالعه گروه مورد و شاهد وجود هرگونه بیماری سیستمیک شناخته شده (مانند بهجت، بیماری التهابی روده)، سوءتغذیه، حضور ضایعات داخل دهانی غیر از آفت دهانی راجعه، مصرف مکمل سلینیوم طی ۶ ماه گذشته، بارداری و شیردهی و استعمال سیگار و الکل بود (۱۹). اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و تعداد دفعات ابتلا به آفت در سال در چک لیست مربوطه ثبت شد. سپس بیماران مبتلا به آفت از لحاظ حضور زخم آفتی توسط متخصص بیماری‌های دهان معاینه شدند. خونگیری از افراد هر دو گروه توسط یک کارشناس علوم آزمایشگاهی (۵ ml نمونه خون غیرناشتا از هر فرد) در آزمایشگاه بیمارستان یحیی‌نژاد

سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند $TNF\alpha, IFN\gamma, IL2$ نقش مهمی در ایجاد زخم‌های آفتی ایفا می‌کنند (۵، ۶). محققین معتقدند نوتروفیل‌ها مسئول ایجاد کمپلکس آنتی ژن-آنتی‌بادی در دیواره عروقی بوده که موجب تخریب اپی‌تلیوم پوشاننده هستند (۷). از سوی دیگر مطالعات نشان داده‌اند که در آفت، استرس اکسیداتیو سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. بدین ترتیب رادیکال‌های آزاد می‌تواند سبب اختلال در سیستم ایمنی گردد (۸، ۳). سیستم آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند گلوکاتایون پروکسیداز و سوپراکسید دسموتاز در آفت کاهش و پروکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد (۹، ۴).

سلینیوم (Se) یک ماده معدنی کمیاب مهم و ضروری بدن می‌باشد که از طریق ترکیب با سلنوپروتئین‌ها در تنظیم سیستم ایمنی و کاهش استرس اکسیداتیو نقش مهمی ایفا می‌کند. در مطالعات مختلف ارتباط سلینیوم با بیماری‌های اتوایمیون از جمله سندرم بهجت، آرتریت روماتوئید، بیماری پریدونتال، لیکن پلان دهانی و سرطان دهان مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰-۱۳).

مطالعات نشان داده‌اند سلینیوم در تنظیم سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی نقش دارد (۱۴-۱۶)، از سوی دیگر این عنصر، به‌عنوان کوفاکتور در ساختمان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل گلوکاتایون پراکسیداز و تیوردوکسین ردوکتاز وجود دارد (۱۷، ۱۸). به هر حال نقش پاتوژنز سلینیوم در آفت تا کنون به‌طور دقیق مشخص نشده است و مطالعات در این زمینه بسیار کم می‌باشد.

Arikan در سال ۲۰۰۹ و Ozturk در سال ۲۰۱۳ به ارتباط مثبت بین میزان سطح سرمی سلینیوم و آفت دست یافتند (۹، ۱۹). بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی سطح سرمی سلینیوم در مبتلایان به آفت راجعه دهانی و مقایسه آن با افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی (کد اخلاق:

بابل انجام شد. سپس سرم از خون جدا شد و به وسیله دستگاه (MPW-352r- لهستان-۲۰۱۴) به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۵۰۰ RPM سانتریفیوژ شد و در دمای 80°C تا زمان آنالیز نگهداری شد. پس از به حد نصاب رسیدن تعداد نمونه‌ها، اندازه‌گیری سلینیوم سرم توسط دستگاه جذب اتمی (PG 990 Aas- انگلستان-۲۰۱۲) با استفاده از هالوکاتد اختصاصی آن انجام شد. در نهایت اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ و با تست‌های آماری Independent Sample Test و chi-square Tests مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ از لحاظ آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها و بحث

در مطالعه حاضر در مجموع تعداد ۱۰۳ نفر شامل ۵۳ نفر به عنوان گروه کنترل و ۵۰ نفر به عنوان بیماران مبتلا به آفت بررسی شدند. از مجموع ۱۰۳ نفر ۳۰ نفر مرد (۲۹/۱ درصد) و ۷۳ نفر زن (۷۰/۹ درصد) بودند. میانگین سنی افراد مورد بررسی $36/18 \pm 9/03$ سال بود. براساس جدول شماره ۱، توزیع فراوانی جنس و میانگین سنی افراد در دو گروه آفت و کنترل با یکدیگر تفاوت معناداری نداشت ($P > 0/05$).

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک در افراد گروه مبتلا به آفت و گروه شاهد

پارامترها	گروه مورد بررسی	کنترل	آفت	سطح معنی داری
جنسیت، تعداد (درصد)	مذکر	۱۷ (۳۲/۱)	۱۳ (۲۶)	۰/۴۹
	مونث	۳۶ (۶۷/۹)	۳۷ (۷۴)	
سن (سال)، (انحراف معیار $\pm$ میانگین)		$34/21 \pm 8/77$	$37/68 \pm 9/69$	۰/۱

میانگین سطح سرمی سلینیوم در بیماران مبتلا به آفت $31/09 \pm 17/74 \mu\text{g/L}$ بود که از میانگین سطح سرمی سلینیوم در افراد سالم ($49/16 \pm 17/03 \mu\text{g/L}$) به‌طور معنی‌داری کم‌تر بود ($P < 0/01$).

میانگین سطح سرمی سلینیوم در مردان ($42/01 \pm 20/23 \mu\text{g/L}$) در مقایسه با زنان

($39/72 \pm 19/34 \mu\text{g/L}$) و تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/5$). میانگین سنی مردان شرکت‌کننده در مطالعه ($34/1 \pm 8/51$) سال در مقایسه با زنان ($37/04 \pm 9/16$) سال و تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0/62$).

در این مطالعه سطح سرمی سلینیوم در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی و افراد گروه کنترل بررسی و مقایسه شد. نتایج نشان داد که سطح سرمی سلینیوم در بیماران مبتلا به آفت کمتر از افراد سالم بود.

مطالعات در زمینه ارتباط میان استوماتیت آفتی راجعه و سلینیوم سرم بسیار اندک می‌باشد. مطالعه Ozturk در سال ۲۰۱۳ و Arıkan در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که میزان سرمی سلینیوم و آنتی‌اکسیدان گلو‌تاتیون پروکسیداز در این بیماری کاهش می‌یابد. این دو مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشت (۱۹،۹).

آن‌ها در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که سلینیوم یک جزء ضروری برای آنتی‌اکسیدان آنزیمی گلو‌تاتیون پروکسیداز است و کمبود سلینیوم می‌تواند بر فعالیت این آنتی‌اکسیدان تاثیرگذار باشد، در نتیجه گلو‌تاتیون پروکسیداز نمی‌تواند به اندازه کافی در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن مقابله کند. بدین ترتیب افزایش استرس اکسیداتیو و عدم توازن اکسیدان/آنتی‌اکسیدان بدن در واکنش‌های التهابی آفت دهانی روی می‌دهد. عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان موجب می‌شود رادیکال‌های آزاد به سلول‌های سالم آسیب برسانند (۲۰).

از سوی دیگر نتیجه مطالعه حاضر نیز همراستا با اثرات ضدالتهابی سلینیوم می‌باشد. براساس مطالعات، سلینیوم در تنظیم سیستم ایمنی همورال و سلولار بویژه در عملکرد لکوسیت‌های PMN مانند نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها و ترشح سیتوکاین‌های پیش التهابی نقش اساسی دارد (۲۱) و کمبود سطح سرمی سلینیوم به‌طور معکوس در ارتباط با تخریب ساختار و التهاب بافت ارتباط دارد (۱۸).

ما در این مطالعه، برای اینکه تاثیر عوامل مخدوش‌کننده سن و جنس را به حداقل برسانیم، فاکتورهای سن

و جنس در دو گروه آفت و افراد سالم را همسان کردیم تا به نتیجه قابل اعتمادتری دست پیدا کنیم.

در مطالعه حاضر سطح سرمی سلنیوم در افراد دو گروه آفت و سالم به ترتیب $49/16 \pm 17/03 \mu\text{g/L}$ و $31/09 \pm 17/74 \mu\text{g/L}$ بود که هر دو کم تر از محدوده نرمال سلنیوم سرم ($63-160 \mu\text{g/L}$) می باشد. این در حالی است که در مطالعات Arikian و Ozturk میزان سرمی سلنیوم در افراد سالم بسیار بالاتر از مطالعه ما گزارش شده است (۱۹،۹). به نظر می رسد در مطالعه حاضر اکثریت افراد هر دو گروه از کمبود سلنیوم رنج می برند. این ممکن است به دلیل تفاوت نژاد و نوع رژیم غذایی مصرفی در این افراد باشد. با این حال در گروه سالم تعداد افرادی که در رنج نرمال سلنیوم بودند از گروه آفت بیش تر بودند.

ما در این مطالعه تنها به ارتباط سلنیوم با آفت راجعه دهانی پرداختیم و این از محدودیت های این مطالعه می باشد. هم چنین عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی و سطح

استرس و اضطراب افراد بررسی نشد، بنابراین پیشنهاد می شود که در مطالعات بعدی آنتی اکسیدان های آنزیمی و سایر عناصر کمیاب مانند روی و مس نیز بررسی گردد، هم چنین میزان استرس و نوع رژیم غذایی افراد نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. به علاوه با انجام مطالعات کارآزمایی بالینی بتوان تاثیر این عناصر کمیاب را در بهبود آفت بررسی کرد.

سطح سرمی سلنیم در بیماران مبتلا به آفت به طور معنی داری کمتر از افراد سالم بود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه فاطمه جعفری دانشجوی رشته دندانپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۱۴۰۰۱۳۳۳۲ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد. بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت مادی تشکر و قدردانی می گردد.

References

1. Natah S, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey K, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33(3): 221-234.
2. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep* 2019; 11(2): 47-50.
3. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp* 2014; 62(3): 205-215.
4. Zhang Z, Li S, Fang H. Enzymatic antioxidants status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine* 2017; 46(9): 817-820.
5. Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchorzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Arch Immunol Ther Exp* 2011; 59(5): 399-406.
6. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2014; 58(2): 281-297.
7. Khabbazi A, Ghorbanhaghjo A, Fanood F, Kolahi S, Hajialiloo M, Rashtchizadeh N. A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Egyptian Rheumatologist* 2015; 37(3): 133-137.
8. Saxena S. Assessment of plasma and salivary antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Revista Sul-Brasileira de Odontologia* 2011; 8(3): 261-265.
9. Ozturk P, Kurutas EB, Ataseven A. Copper/zinc and copper/selenium ratios, and

- oxidative stress as biochemical markers in recurrent aphthous stomatitis. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27(4): 312-316.
10. Thomas B, Ramesh A, Suresh S, Prasad BR. A comparative evaluation of antioxidant enzymes and selenium in the serum of periodontitis patients with diabetes mellitus type 2. *Contemp Clin Dent* 2013; 4(2): 176-180.
 11. Delilbaşı E, Turan B, Yücel E, Şaşmaz R, Işimer A, Sayal A. Selenium and Behçet's disease. *Biol Trace Elem Res* 1991; 28(1): 21-25.
 12. Bao X, Yan L, Lin J, Chen Q, Chen L, Zhuang Z, et al. Selenoprotein genetic variants may modify the association between serum selenium and oral cancer risk. *Oral Dis* 2020; 26(6): 1141-148.
 13. Qataya PO, Elsayed NM, Elguindy NM, Ahmed Hafiz M, Samy WM. Selenium: A sole treatment for erosive oral lichen planus (Randomized controlled clinical trial). *Oral Dis* 2020; 26(4): 789-804.
 14. Hawkes WC, Kelley DS, Taylor PC. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res* 2001; 81(3): 189-213.
 15. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(11): 1273-1280.
 16. Qian F, Misra S, Prabhu KS. Selenium and selenoproteins in prostanoid metabolism and immunity. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2019; 54(6): 484-516.
 17. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356(9225): 233-241.
 18. Kaur K, Sculley D, Wallace J, Turner A, Ferraris C, Veysey M, et al. Micronutrients and bioactive compounds in oral inflammatory diseases. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2019; 18: 100105.
 19. Arikan S, Durusoy C, Akalin N, Haberal A, Seckin D. Oxidant/antioxidant status in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2009; 15(7): 512-515.
 20. Karıncaoglu Y, Batcioglu K, Erdem T, Esrefoglu M, Genc M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(1): 7-12.
 21. Arthur J. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57(13-14): 1825-1835.