

Low Selenium Levels in Patients with Sarcoidosis in Teaching Hospitals at Mazandaran University of Medical Sciences

Armaghan Kazeminejad¹,
Leila Pakdel²,
Lotfollah Davoodi³,
Jamshid Yazdani Cherati⁴,
Sahar Khosravi⁵,
Erfan Ghadirzadeh⁶,
Amirmasoud Taheri⁵,

¹ Assistant Professor, Department of Dermatology, Bu Ali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Department of Internal Medicine, Sari Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Antimicrobial Resistance Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Biostatistics, Health Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ General Practitioner, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Medical student, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 10, 2022 ; Accepted May 17, 2023)

Abstract

Background and purpose: Recently, many studies have been conducted on the role of selenium in autoimmune diseases. Trace element deficiency is not an uncommon finding in autoimmune diseases. This deficiency may be a consequence of autoimmune diseases or may contribute to their aetiology. The aim of this study was to investigate the level of selenium in patients with sarcoidosis compared to healthy controls in teaching hospitals affiliated with Mazandaran University of Medical Sciences.

Materials and methods: In this case-control study, serum selenium levels were measured in 42 patients with sarcoidosis and compared with 42 healthy, age- and sex-matched controls. Two cc non-fasting blood samples were collected. The serum selenium level was measured using Atomic Absorption Spectrometry (AAS). The normal range for serum selenium is between 46 to 143 micrograms per liter.

Results: The mean ages in the case group and controls were 47.45 ± 7.6 and 47.24 ± 7.23 years, respectively ($P=0.898$). Serum selenium levels were significantly lower than the controls (82.42 ± 24.11 vs. 94.79 ± 27.01 $\mu\text{g/ml}$, $P=0.03$). In case group, there was no significant difference between serum selenium levels and sex ($P=0.165$). The study showed no relationship between serum selenium levels and age ($P=0.258$), duration of disease ($P=0.121$), duration of treatment ($P=0.837$), delay in initiation of treatment ($P=0.316$), and type of treatment ($P=0.859$).

Conclusion: Serum selenium levels were significantly lower in patients with sarcoidosis than the healthy controls, so, these patients may benefit from selenium supplements.

Keywords: sarcoidosis, selenium, autoimmune, inflammation, immunity

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (222): 154-159 (Persian).

Corresponding Author: Amirmasoud Taheri - Faculty of Medicine, Mazandaran University of medical sciences, Sari, Iran.
(E-mail: t.amirmasoud@yahoo.com)

سطوح پایین سلیوم در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز مراجعه کننده به بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

ارمغان کاظمی نژاد^۱لیلا پاکدل^۲لطف اله داودی^۳جمشید یزدانی چراتی^۴سحر خسروی^۵عرفان قدیرزاده^۶امیرمسعود طاهری^۵

چکیده

سابقه و هدف: اخیراً مطالعات بسیاری بر روی نقش سلیوم در بیماری‌های خودایمنی انجام شده است. کمبود عناصر کم مقدار هم چون سلیوم یک یافته شایع در بیماری‌های خودایمنی است. این کمبود ممکن است نتیجه بیماری‌های التهابی و یا علت آن‌ها باشد. هدف از این مطالعه بررسی سطح سلیوم در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز و مقایسه آن با افراد سالم در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، سطح سرمی سلیوم در ۴۲ بیمار مبتلا به سارکوئیدوز اندازه گیری شد و با ۴۲ فرد سالم که از لحاظ سنی و جنسی با گروه بیمار همسان‌سازی شده بودند، مقایسه شد. بدین صورت که، ۲ سی سی خون از نمونه‌های مورد مطالعه (بدون ناشتایی) گرفته شد و به آزمایشگاه ارسال شد. سپس میزان سلیوم سرم به روش AAS (Atomic absorption spectrometry) اندازه گیری شد. سطح نرمال سلیوم نیز بین ۴۶ تا ۱۴۳ میکروگرم/لیتر می‌باشد.

یافته‌ها: میانگین سنی افراد مورد مطالعه در گروه شاهد $47/24 \pm 7/23$ سال و در گروه مورد $47/45 \pm 7/6$ سال بود، که تفاوت معناداری بین دو گروه وجود نداشت ($P=0/898$). سطح سرمی سلیوم در بیماران به طور معناداری پایین تر از گروه کنترل بود ($82/42 \pm 24/11$ در مقابل $94/79 \pm 27/01$ میکروگرم/لیتر، $P=0/03$). در گروه بیماران، اختلاف آماری معناداری بین سطح سرمی سلیوم با جنسیت وجود نداشت ($P=0/165$). ارتباطی بین سن ($P=0/258$)، مدت زمان ابتلا به بیماری ($P=0/121$)، مدت زمان درمان ($P=0/837$)، تاخیر در شروع درمان ($P=0/316$) و نوع داروی مصرفی ($P=0/859$) با سطح سرمی سلیوم وجود نداشت.

استنتاج: سطح سرمی سلیوم در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز به طور معناداری پایین تر از گروه کنترل بود، که با توجه به آن ممکن است تجویز مکمل‌های سلیوم در این بیماران، کمکی در جهت درمان باشد.

واژه های کلیدی: سارکوئیدوز، سلیوم، خودایمنی، التهاب، ایمنی

مقدمه

سارکوئیدوز یک بیماری گرانولوماتوز چندعضوی میانسالان را مبتلا می‌سازد و معمولاً با آدنوپاتی ناف ریه، انفیلتریشن ریوی، درگیری چشمی و ضایعات جلدی غیر عفونی با منشأ ناشناخته است، که معمولاً جوانان و

مؤلف مسئول: امیرمسعود طاهری - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، دپارتمان پوست، بیمارستان بوعلی سینا، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. گروه داخلی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشیار، گروه عفونی، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده ترک اعتیاد، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۸/۱ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۲/۲۷

تظاهر می‌کند. در نیمی از موارد نیز بیماران بی علامت هستند (۱).

مواد و روش ها

سلنیوم (Selenium) یک ریزمغذی است که نقش مهمی در تثبیت عملکرد ایمنی، متابولیسم و هومئوستاز سلولی دارد. سطح کافی سلنیوم برای شروع واکنش ایمنی از اهمیت بسیاری برخوردار است، هم‌چنین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی بیش از حد و التهاب مزمن نقش دارند. اخیراً مطالعات بسیاری بر روی نقش سلنیوم در بیماری‌های خوددایمی انجام شده است. کمبود عناصر کم مقدار هم‌چون سلنیوم یک یافته شایع در بیماری‌های خوددایمی است (۲). این کمبود ممکن است نتیجه بیماری‌های التهابی و یا علت آن‌ها باشد. مشاهدات انجام شده، پاسخ تنظیم نشده ایمنی ذاتی علیه یک عامل مشخص را در ایمونوپاتورژنز سارکوئیدوز دخیل می‌داند (۳). لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی سطح سلنیوم در بیماران مبتلا به سارکوئیدوز و مقایسه آن با افراد سالم در بیمارستان‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود.

این مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود. نمونه‌های مورد مطالعه از بین افراد مبتلا به سارکوئیدوز در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال که برای درمان بیماری خود به بیمارستان‌های رازی قائمشهر و امام خمینی ساری مراجعه کرده بودند و بیماری آن‌ها از نظر بالینی، رادیولوژیک و پاتولوژیک تایید شده بود، انتخاب شدند. یک گروه شامل ۴۲ نفر از بیماران مبتلا به سارکوئیدوز بر طبق معیارهای ورود و خروج از مطالعه انتخاب شدند. گروه کنترل از افراد سالم که رضایت شرکت در مطالعه را دارا بودند و معیارهای خروج از مطالعه را نداشته‌اند (عدم رضایت در شرکت در مطالعه) به تعداد ۴۲ نفر انتخاب شدند. جهت انتخاب افراد گروه کنترل از نمونه‌گیری سیستماتیک استفاده شد. این پروسه، با اضافه کردن پی در پی افراد انتخابی به هر

طبقه تا تکمیل آن طبقه انجام می‌شود. سپس ۲ سی‌سی خون از نمونه‌های مورد مطالعه (بدون ناشتایی) گرفته شد و با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و سرم آن در منفی ۲۰ درجه فریز شد و در کم‌تر از سه ماه به آزمایشگاه ارسال شد و میزان سلنیوم سرم به روش ASS (Atomic absorption spectrometry) اندازه‌گیری شد. سطح نرمال سلنیوم بین ۴۶ تا ۱۴۳ میکروگرم/لیتر می‌باشد (۴). برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های مبتنی بر آمار توصیفی شامل میانگین \pm انحراف معیار استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی نظیر جنسیت از آزمون مربع کای استفاده شد. برای انجام تحلیل از بسته آماری SPSS نسخه ۲۵ و در سطح معنی‌داری ۵ درصد استفاده شد.

یافته‌ها و بحث

از ۴۲ بیمار مبتلا به سارکوئیدوز ۳۲ نفر (۷۶/۲ درصد) زن و ۱۰ نفر (۲۳/۸ درصد) مرد بودند و میانگین سنی افراد مورد مطالعه $47/24 \pm 7/23$ سال بود. میانگین سطح سرمی سلنیوم در گروه مورد (۲۴/۱۱ \pm ۸۲/۴۲) و در گروه شاهد (۲۷/۰۱ \pm ۹۴/۷۹) میکروگرم/لیتر بود، که اختلاف معناداری داشتند ($P=0/030$). در گروه مورد، اختلاف آماری معناداری بین سطح سرمی سلنیوم با جنسیت وجود نداشت ($P=0/165$). در گروه شاهد، میانگین سطح سرمی سلنیوم در مردان به‌طور معناداری بیش‌تر از زنان بود ($P=0/008$). ارتباطی بین سطح سرمی سلنیوم با سن و جنس بیماران در گروه بیماران وجود نداشت (به ترتیب $P=0/258$ و $P=0/85$). علائم ریوی (۷۷/۴ درصد) بیش‌ترین فراوانی را در بین بیماران داشته است. همان‌طور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌کنید، ۴ نفر (۹/۵ درصد) از بیماران علامت مفصلی، ۱۰ نفر (۲۳/۸ درصد) علامت ریوی و ۲۸ نفر (۳۴/۳ درصد) بیش از یک علامت داشتند. با افزایش تعداد درگیری سیستم‌ها به‌صورت علائم مفصلی، پوستی و ریوی سطح سلنیوم یک روند صعودی داشت. اما از نظر آماری

معنادار نبود. مدت زمان بیماری در گروه مورد به طور میانگین $30/95 \pm 24/91$ ماه و مدت زمان درمان به طور میانگین $23/76 \pm 28/06$ ماه بوده است. طبق فرمول اسپیرمن جهت تعیین همبستگی، ارتباطی بین مدت زمان ابتلا به بیماری، مدت زمان درمان و تاخیر در شروع درمان با سطح سرمی سلینیوم وجود نداشت. ۱۴ نفر از بیماران دارویی مصرف نمی کردند. ۲۶ نفر (۶۱/۹ درصد) از بیماران پردنیزولون مصرف می کردند و پردنیزولون بیشترین فراوانی مصرف در بین بیماران را داشته است. ۳۸/۱ درصد بیماران بیش تر از یک دارو استفاده می کردند. از نظر آماری ارتباط معناداری بین نوع داروی مصرفی و سطح سلینیوم وجود نداشت (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: اطلاعات بیماران بر حسب میزان سطح سرمی سلینیوم

متغیر	سطح سرمی سلینیوم گروه مورد (n=۴۲)	سطح سرمی سلینیوم گروه شاهد (n=۴۲)	معنی داری
جنس	۸۰/۴۱	۹۶/۷	۰/۰۰۸
زن	۸۵/۴	۸۰/۲	
مرد	۷۷/۹۷		
علائم بالینی	۸۶/۶۴		
مفصلی	۶۴/۹۱		
پوستی و مفصلی	۸۵/۷۸		>۰/۰۵
ریوی	۹۹/۶۰		
ریوی و مفصلی	۱۰۴/۲۵		

سطح سرمی سلینیوم در مبتلایان به سارکوئیدوز به طور معناداری از گروه کنترل پایین تر بود. این یافته با مطالعه جوانبخت (۵) روی بیماری پمفیگوس ولگاریس همخوانی دارد، اگرچه میانگین طول مدت بیماری و نوع بیماری در مطالعه جوانبخت ($5/62 \pm 0/17$) ماه و در مطالعه حاضر ($30/95 \pm 3/84$) ماه متفاوت بوده است، اما در هر دو مطالعه ارتباطی بین سلینیوم و طول مدت بیماری وجود نداشت. هم چنین در مطالعه Yu (۶) بیماران با آرتریت روماتوئید سطح سلینیوم پایین تر از گروه کنترل داشتند. در مطالعه El-Tahlawi (۷) بر روی بیماری آلپویشی آره آتا نیز گروه مورد ($60/2 \pm 8/8$) سطح سلینیوم پایین تر از گروه کنترل ($77/4 \pm 9/6$) میکروگرم/لیتر

داشتند، اما سطح سلینیوم در هر دو گروه پایین تر از مطالعه حاضر است، این اختلاف را می توان به دلیل تفاوت در منطقه جغرافیایی ایران و مصر دانست، چرا که سطح سلینیوم در هر دو گروه مورد و شاهد پایین تر از این مطالعه است و یا ممکن است به علت تفاوت در پاتوفیزیولوژی سارکوئیدوز و آلپویشی آره آتا و یا تفاوت در درگیری انواع ارگان ها سطح سلینیوم در گروه مورد پایین تر از مطالعه حاضر باشد، چرا که تنها $33/3$ درصد بیماران مبتلا به سارکوئیدوز درگیری پوستی داشتند، در حالی که آلپویشی آره آتا یک بیماری پوستی است. این یافته با مطالعه Ventura (۸) همخوانی دارد که این مطالعه یک ارتباط U شکل بین غلظت سلینیوم در خون و خطر بیماری تیروئید را مطرح کرد. هم چنین احتمال آسیب در بالا و پایین محدوده فیزیولوژیک برای عملکرد برخی یا همه سلنوپروتئین ها را بیان کرد. اگرچه سطح سلینیوم در بیماران سارکوئیدوز در محدوده طبیعی بود، اما این اختلاف را می توان این گونه توجیه کرد که محدوده طبیعی در مناطق مختلف جغرافیایی متفاوت است و مطالعه ای جهت تعیین محدوده طبیعی سلینیوم در شمال کشور انجام نشده است. سطح سلینیوم با علائم مختلف بیماری ارتباط معناداری نداشت و تنها یک سیر صعودی در سطح سلینیوم با افزایش درگیری سیستم ها مشاهده شد. این یافته با مطالعه Akinboro (۹) بر روی بیماران HIV/AIDS همسو نبود، زیرا در آن مطالعه بیماران با درگیری پوستی سطح سلینیوم پایین تر و سرکوب ایمنی شدیدتری داشتند. این اختلاف را می توان با بیماری زمینه ای ایدز و یا HIV و ضعف ایمنی در بیماران مطالعه Akinboro (۹) توجیه کرد. در مطالعه El-Tahlawi (۷) کاهش سلینیوم در بیماران با درگیری گسترده پوستی نسبت به فرم خفیف به طور معناداری بیش تر بود که می تواند مطرح کننده ارتباط علائم با سطح سلینیوم باشد، اما در مطالعه حاضر این گونه نبود.

میانگین سلینیوم با سن افراد ارتباطی نداشت. این مطالعه در محدوده سنی ۱۸ تا ۶۰ سال انجام شده است و

بیماری‌های اتوایمیون هم چون آرتریت روماتوئید، آلپویشی آره آتا، تیروئیدیت هاشیماتو و پمفیگوس ولگاریس پایین تر از افراد سالم است. سطح سلنیوم در مردان بیمار نسبت به گروه کنترل پایین تر است که در سایر بیماری‌های اتوایمیون چنین یافته‌ای مشاهده نشد. همانند سایر بیماری‌های اتوایمیون سن، مدت زمان ابتلا به بیماری، نوع علائم و نوع درمان دریافتی تاثیری در سطح سلنیوم نداشتند.

با توجه به پایین بودن سطح سلنیوم در بیماران سارکوئیدوز، تجویز مکمل‌های سلنیوم جهت بیماران پیشنهاد می‌گردد. در هر حال این یافته به تایید بیش‌تری توسط مطالعات مولتی سنتر در مناطق مختلف دارد تا ارتباط بین سطح سرمی سلنیوم و سارکوئیدوز در نژادها و یا مناطق مختلف را تعیین کند.

سپاسگزاری

این پژوهش به تصویب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS..REC.1398.5055 رسیده است. از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و همکاری پرسنل محترم درمانگاه‌های طبوبی، رازی، بوعلی و امام خمینی قدردانی می‌گردد.

از آنجایی که افراد پیر و کودکان از مطالعه حذف شدند، این یافته قابل توجه است. مطالعه طوسی (۱۰) بر روی بیماران پسوریازیس بالای ۱۸ سال با این یافته همسو بود. سطح سلنیوم با طول دوره درمان و نوع داروهای مصرفی رابطه معناداری نداشت که این یافته با مطالعه Önal (۱۱) بر روی بیماری آرتریت روماتوئید همخوانی دارد. در هر دو مطالعه بیماران از کورتیکواستروئید، کلروکین و متوترکسات استفاده می‌کردند. در مطالعه جوانبخت (۵) کرایتریای ورود بیماران به مطالعه عدم مصرف کورتیکواستروئید بود، اما در نهایت سطح سلنیوم همانند مطالعه حاضر در گروه بیماران، کم‌تر از گروه کنترل بود، این هم‌خوانی می‌تواند مطرح‌کننده بی‌تاثیر بودن مصرف کورتیکواستروئید در سطح سلنیوم بیماران باشد. این یافته با مطالعه Moraes (۱۲) بر روی بیماری سل هم‌خوانی داشت. در بیمارانی که ۶۰ روز پس از درمان هم‌چنان کشت مثبت سل داشتند، سطح سلنیوم نیز هم‌چنان پایین بود. البته نوع داروهای مصرفی و مکانیسم اثر آن‌ها در سل و بیماری‌های اتوایمیون کاملاً متفاوت است. هرچند کاهش سلنیوم در بیماران سل تحت درمان که کشت آن‌ها مثبت باقی مانده است، را می‌توان با سوء تغذیه بیماران توجه کرد، اما این یافته می‌تواند مطرح‌کننده ارتباط گرانولوم و کاهش سلنیوم باشد. در نتیجه سطح سلنیوم در سارکوئیدوز همانند سایر

References

1. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(11): 2085-2091.
2. Salah S, Abad S, Brézin AP, Monnet D. Sarcoidose. *J Fr Ophtalmol* 2019; 42(3): 303-321.
3. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16(7): 705-743.
4. Hadjibabaie M, Irvani M, Shamshiri AR, Zaker Z, Mousavi A, Alimoghaddam K, et al. The prevalence of low selenium levels in adult patients undergoing bone marrow transplantation: a brief communication. *Nutr Cancer* 2008; 60(6): 837-839.

5. Javanbakht M, Daneshpazhooch M, Chams-Davatchi C, Eshraghian M, Zarei M, Chamari M, et al. Serum selenium, zinc, and copper in early diagnosed patients with pemphigus vulgaris. *Iran J Public Health* 2012; 41(5): 105-109.
6. Yu N, Han F, Lin X, Tang C, Ye J, Cai X. The Association Between Serum Selenium Levels with Rheumatoid Arthritis. *Biol Trace Elem Res* 2016; 172(1): 46-52.
7. El-Tahlawi SM, El-Ramly AZ, El-Nabarawy E, Abd El-Ghaffar N, Emam H, Hussein MM. Serum selenium levels in alopecia areata. *J Egypt Women's Dermatol Soc* 2012; 9(3): 174-177.
8. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int J Endocrinol* 2017; 2017: 1297658.
9. Akinboro AO, Mejiuni DA, Onayemi O, Ayodele OE, Atiba AS, Bamimore GM. Serum selenium and skin diseases among Nigerians with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome. *HIV/AIDS (Auckl)* 2013; 5: 215-221.
10. Toossi P, Sadat Amini SH, Sadat Amini MS, Partovi Kia M, Enamzade R, Kazeminejad A, et al. Assessment of serum levels of osteopontin, selenium and prolactin in patients with psoriasis compared with healthy controls, and their association with psoriasis severity. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40(7): 741-746.
11. Önal S, Nazıroğlu M, Çolak M, Bulut V, Flores-Arce MF. Effects of different medical treatments on serum copper, selenium and zinc levels in patients with rheumatoid arthritis. *Biol Trace Elem Res* 2011; 142(3): 447-455.
12. Moraes MLd, Ramalho DMdP, Delogo KN, Miranda PFC, Mesquita EDD, Oliveira HMdMGd, et al. Association between serum selenium level and conversion of bacteriological tests during antituberculosis treatment. *J Bras Pneumol* 2014; 40: 269-278.