

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

دکتر اعظم کوه کن^۱، دکتر زهرا پورپاک^۲، دکتر رضا صفر عزیزاده^۳، دکتر شهرام تیموریان^۱، دکتر علیرضا فیروز^۴
 ۱- استادیار، مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه سلول‌های بنیادی، پژوهشکده
 رویان، ۲- دانشیار، ۳- کارشناس، مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی، ۴- دانشیار، مرکز آموزش و پژوهش
 بیماری‌های پوست و جدام، 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 ایمنولوژیک در این بیماری و اثر سلینیوم در درمان آن اشاره دارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح سرمی و خون تام سلینیوم 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 سلینیوم 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 ۰ میانگین) ۲/۵۷۰۲/۶ سال با ۴۶ کودک سالم به عنوان شاهد با سن ۲/۶۳۰۲/۶ سال مقایسه شدند ($P > 0/05$). هر گروه شامل ۲۴ پسر و ۲۲ دختر بودند. میانگین سطح سرمی سلینیوم در گروه بیمار (۷۲/۵۸۰۱۶/۵ ng/ml) پایین‌تر از گروه شاهد (۸۴/۸۰۱۵/۶ ng/ml) بود ($P < 0/0001$). هم‌چنین میانگین سلینیوم خون تام در گروه بیمار (۸۸/۰۷+۱۹/۰ ng/ml) پایین‌تر از گروه شاهد (۹۹/۳۸+۱۹/۳ ng/ml) به دست آمد ($P < 0/0001$). کمبود سلینیوم سرم (کم‌تر از ۶۳ ng/ml) در ۲۸/۳٪ بیماران و ۱۰/۹٪ گروه شاهد ($P < 0/05$) و کمبود سلینیوم خون تام (کم‌تر از ۷۵/۵ ng/ml) در ۳۰/۴٪ بیماران و ۱۵/۲٪ شاهد مشاهده شد ($P > 0/05$). ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی و خون تام سلینیوم با شدت درماتیت آتوپیک مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: میانگین سلینیوم 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 سلینیوم 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، سلینیوم

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۲): ۱۴۳-۱۴۹

وصول مقاله: ۱۴/۵/۸ پذیرش: ۱۴/۷/۱۶

مؤلف مسوول: دکتر زهرا پورپاک - تهران، بلوار کشاورز، مرکز طبی کودکان، مرکز تحقیقات ایمنولوژی، آسم و آلرژی، صندوق پستی ۳۵۵-

۱۹۸۳۵

پست الکترونیک: zpourpak@hbi.ir

مقدمه

آلرژن‌های هوا، هیسه گرد و غبار منازل، میکرو ارگانسیم‌ها و باکتری‌ها، قارچ‌ها، کپک‌ها، عوامل محیطی و فاکتورهای روانی اجتماعی (۱۰). در سال‌های اخیر کمبود سلنیوم نیز در پاتوژن‌های این بیماری مطرح شده است (۱۱).

سلنیوم یک عنصر ضروری در بدن است و برای فعالیت گلوکوتیون 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 (۱۶-۱۳).

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

درماتیت اتوپیک 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 اتوپیی را برای آن به کار بردند. اتوپیی 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 اتوپیک را به کار بردند و در سال ۱۹۳۵، Sulzburg و Hill نشانه‌های بالینی این اختلال را شرح دادند (۱).

درماتیت اتوپیک 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 اتوپیک 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 افزایش‌دهنده آن را بعد از جنگ جهانی دوم گزارش کرده‌اند (۷-۹).

تاکنون پاتوژن دقیق درماتیت اتوپیک 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،

کودکان مبتلا به درماتیت آتوپیک و گروه شاهد طراحی شد.

روش اجرا

این مطالعه تحلیلی مورد - شاهدی 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 سلنیوم خون و سرم استفاده شد. سلنیوم 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 سلنیوم 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 سلنیوم سرم ۱۵ تا ۲۰ درصد سلنیوم خون تام است، لذا محدوده طبیعی سلنیوم 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 ۲/۵۷۰۲/۶ و گروه شاهد ۲/۶۳۰۲/۶ سال بود ($P > 0/05$). میانگین سن تشخیص بیماری در گروه بیماران ۱/۰۱۰۲/۴ سال بود.

میانگین سطح سلنیوم سرمی در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۷۲/۵۸۰۱۶/۵ و ۸۴/۸۰۱۵/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر ($P < 0/001$) و میانگین سطح سلنیوم خون تام به ترتیب ۸۸/۰۷۰۱۹ و ۹۹/۸۳۰۱۹/۳ نانوگرم در میلی‌لیتر ($P < 0/001$) بود.

سطح سرمی سلنیوم در سه گروه کم‌تر از ۶۳ (کمبود یا سطح پایین سلنیوم)، 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 سلنیوم سرمی ۱۳ نفر از گروه مورد کم‌تر از ۶۳ و ۳۳ نفر بین ۶۳ تا ۱۰۶ نانوگرم در میلی‌لیتر بود ($P < 0/05$).

سلنیوم 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 ۰-۲۵، ۲۶-۵۰، ۵۱-۷۵ و بیش‌تر از ۷۵ درصد، رابطه‌ای بین شدت بیماری و مقدار سلنیوم سرمی و خون تام در گروه مورد مشاهده نشد (جدول شماره ۱ و ۲).

بحث

درصد بیماران با سطح سلینیوم سرم کم تر از ۸۰ افزایش یافت (به جز شدت ۵۱ تا ۷۵ درصد). اگر چه شدت درماتیت با سطح سلینیوم سرم و خون تام ارتباط معنی دار نشان نداد. در

در این مطالعه سطح سلینیوم سرم و خون تام بین گروه بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک و گروه شاهد تفاوت معنی دار نشان داد. با افزایش شدت درماتیت،

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

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

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

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

شد. سطح سرمی پایین سلینیوم در ۲۸/۳ درصد از بیماران و ۱۰/۹ درصد از گروه شاهد مشاهده شد ($P < 0.05$). هم چنین فراوانی سطح پایین سلینیوم

مطالعه پایه (Pilot) و بررسی روی ۲۵ فرد ایرانی سالم در محدوده سنی ۱ ماه تا ۱۶ سال، محدوده طبیعی سلینیوم ۶۳ تا ۱۰۶ نانوگرم در میلی لیتر در نظر گرفته

خون تام در گروه بیماران ۳۰/۴۸ درصد و در گروه شاهد ۱۵/۲ درصد بود ($P > 0.05$).

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 پایین بودن سلنیوم در روزها، هفته‌ها و ماه‌های گذشته است.

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

هم‌چنان 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 سلنیوم 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. سلنیوم موجب تقویت سیستم ایمنی و پیش‌رفت این نسبت به سوی Th1 می‌شود (۲۳ و ۲۴).

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

مطالعه‌ها نشان می‌دهند که سطح سرمی سلنیوم در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی، پوستی، تیروئیدی و ~ پایین است (۱۶-۱۳). هم‌چنین در بیماری‌های آلرژیک از جمله آلرژی‌های غذایی، 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 سلنیوم را در گروه بیماران (۵۴/۱ میلی‌گرم در لیتر) نسبت به گروه کودکان سالم (۷۱/۸ میلی‌گرم در لیتر) گزارش و پیشنهاد کرده‌اند که در درمان بیماران مبتلا به آلرژی‌های غذایی سلنیوم در نظر گرفته شود (۲۶).

باندشدن سلنیوم در selenium-enriched yeast به غذاهای آمینه ذکر شده است (۱۷). در انسان دریافت غذایی سلنیوم بستگی به منطقه 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 سلنیوم 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 سلنیوم در مناطق متفاوت جغرافیایی ایران ضروری به نظر می‌رسد.

نهایتاً نتایج تحقیق نشان داد که سلنیوم 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 سلنیوم سرم و خون تام توصیه‌های تغذیه‌ای ارائه کرد و در پیش‌گیری و درمان این بیماری و شناسایی افراد در معرض خطر نیز به این نکته را مورد توجه قرار داد.

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

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

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

در بررسی اثر دریافت مکمل سلنیوم (Selenium-enriched yeast) و ویتامین E در افراد بالغ مبتلا به درماتیت آتوپیک، افزایش معنی‌دار سلنیوم در خون تام و ویتامین E در پلاسما و افزایش فعالیت آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز در پلاکت‌ها را نشان داده‌اند. اما بهبود در آگزما و افزایش غلظت سلنیوم پوست مشاهده نشده است. در توجیه این مطلب

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, Llyod 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, Chodynicka 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, Liloyd 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.