

تحقیقی

رابطه بین میزان سلنیوم خاک و سرطان مری : یک مطالعه اکولوژیک در استان گلستان

دکتر شهریار سمنازی^۱، دکتر غلامرضا روشندل^{۲*}، دکتر عباسعلی کشتکار^۳، دکتر آزاده سادات زنده باد^۴، هادی رحیم زاده^۵، دکتر سیما بشارت^۶

دکتر نفیسه عبدالهی^۷، دکتر عبدالوهاب مرادی^۸، عبدالجلیل ساریخانی^۹، هانیه سادات میر کویمی^{۱۰}، سیده زینب هاشمی نسب^{۱۱}

۱-دانشیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، ۲- پزشک عمومی، پژوهشگر، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ۳- استادیار گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، ۴- عضو هیأت علمی گروه بهداشت محیط، دانشکده پیراپزشکی و بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ۵- رزیدنت داخلی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۶- دانشیار گروه ویروس‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، ۷- کاردان علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ۸- کاردان علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان، ۹- کارشناس مدیریت، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان.

چکیده

زمینه و هدف: استان گلستان در شمال ایران یکی از مناطق پرخطر سرطان مری در جهان می‌باشد. مطالعات متناقضی در رابطه با ارتباط میزان سلنیوم و بروز سرطان دستگاه گوارش فوقانی وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین میزان سلنیوم موجود در خاک و سرطان مری در استان گلستان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه اکولوژیک در سال ۱۳۸۶ انجام و در طی آن استان گلستان براساس طول و عرض جغرافیایی به ۱۳۵ بلوک تقسیم‌بندی شد. یک نمونه خاک از مرکز هر بلوک جمع‌آوری و سپس میزان سلنیوم در نمونه‌های خاک با روش جذب اتمی اندازه‌گیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون همبستگی پیرسون و آزمون تی انجام گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین و انحراف معیار میزان سلنیوم موجود در خاک استان گلستان $3/7 \pm 1/61$ میلی‌گرم/کیلوگرم به دست آمد. ارتباط مستقیمی بین میزان سلنیوم خاک و میزان بروز استاندارد شده سنی (ASR) سرطان مری در استان گلستان دیده شد (ضریب همبستگی پیرسون = $0/19$ ؛ $P=0/03$). میانگین میزان سلنیوم خاک در منطقه پرخطر سرطان مری ($4/13$ میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌طور معنی‌داری بیشتر از منطقه کم‌خطر ($3/39$ میلی‌گرم/کیلوگرم) بود ($P=0/01$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که میزان سلنیوم در خاک منطقه استان گلستان بیش از حد مجاز بوده و ارتباط معنی‌دار مستقیم بین میزان سلنیوم خاک و بروز سرطان مری وجود دارد.

کلید واژه‌ها: سرطان مری، سلنیوم، خاک، استان گلستان

* نویسنده مسؤل: دکتر غلامرضا روشندل، پست الکترونیکی: roshandel_md@yahoo.com

نشانی: گرگان، خیابان ۵ آذر، کوچه آذر چهارم، پلی‌کلینیک شهید نبوی، طبقه سوم، مرکز تحقیقات گوارش و کبد گلستان

تلفن: ۲۲۴۰۸۳۵ (۰۱۷۱)، نمابر: ۲۲۶۹۲۱۰

وصول مقاله: ۸۸/۷/۱۳، اصلاح نهایی: ۸۸/۱۰/۱۹، پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۳۰

مقدمه

سرطان‌های دستگاه گوارش یکی از سرطان‌های شایع در سراسر جهان می‌باشد (۱) و سرطان مری با ۳۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال، رتبه ششم سرطان شایع در سطح جهان را دارا می‌باشد (۲).

سرطان مری در منطقه خاور دور و آسیای میانه و خاور نزدیک شیوع بالایی دارد (۳). کمربند جغرافیایی سرطان مری و معده از چین تا شمال ایران ادامه دارد (۴). استان گلستان در شمال ایران بر روی این کمربند قرار دارد و از ۴۰ سال قبل به عنوان منطقه با خطر بالای سرطان مری شناخته شده است. در مطالعه Kmet میزان بروز سرطان مری در قسمت شرقی حاشیه دریای خزر (استان گلستان کنونی)، ۱۰۸/۸ و ۱۷۴/۱ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در مرد و زن گزارش شده است (۵). علی‌رغم کاهش مبتلایان به سرطان مری براساس مطالعات اخیر (۴۳/۴ مرد و ۳۶/۳ زن به ازای ۱۰۰ هزار نفر جمعیت) (۶)؛ بروز سرطان مری در این منطقه هنوز هم به‌طور قابل توجهی بالاتر از سایر نقاط دیگر جهان می‌باشد (۱۱/۵ مرد و ۴/۷ زن به ازای ۱۰۰ هزار نفر جمعیت) (۷و۸).

سرطان مری یک بیماری چند عاملی می‌باشد. مصرف مواد مخدر (۹)، مصرف الکل (۲)، نوشیدن چای داغ (۱۰)، آرد حاوی سیلیس (۱۱)، رژیم غذایی حاوی بنزوپیرین (۱۲)، جهش ژنی BRCA2 (۱۳) و میزان بالای سلینیوم سرم (۱۴) از جمله عوامل ایجاد سرطان مری در استان گلستان می‌باشند.

سلینیوم از جمله عناصر مورد نیاز برای سلامتی انسانهاست (۱۵). مهم‌ترین منبع دریافت سلینیوم در حیوانات و انسان‌ها، خوردن گوشت و غلات می‌باشد. در برخی مناطق سلینیوم با مقادیر کم در منابع آب شرب وجود دارد (۱۶). در اکثر گیاهان فرم غالب سلینیوم به صورت پروتئین باند شده با متیونوسلینیوم می‌باشد (۱۷).

میزان سلینیوم موجود در غذا با میزان آن در خاک ارتباط دارد. در مناطق مختلف جغرافیایی این مقادیر متفاوت است (۱۵). مطالعات قبلی نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین میزان سلینیوم خاک با میزان آن در گیاهان و اندام‌های انسان از جمله موجود دارد (۱۶). سلینیوم از جمله عناصری است که به مقادیر زیاد در سطح کره زمین پراکنده است و بخش زیادی

از سلینیوم موجود در خاک با عناصر سولفید ترکیب می‌باشند. وجود یا عدم وجود سلینیوم در خاک به محتوای مواد اصلی تشکیل‌دهنده خاک، شستشوی خاک و فرایند تشکیل ثانویه خاک از گیاهان وابسته است (۱۸).

سلینیوم اثر حفاظتی در برابر عوامل مختلف کارسینوژن و همچنین نقش محافظت از پیشرفت سرطان در مراحل اولیه و انتهایی را دارد (۱۹). مکانیسم فعالیت ضدسرطان سلینیوم به طور کامل شناخته نشده است. به هر حال عنصر سلینیوم به عنوان محافظ آنتی‌اکسیدان دفع‌کننده سموم کارسینوژن، محافظ سیستم ایمنی شناخته شده و در جلوگیری از تهاجم سلول تومورال و مهار آژنیوژنز نقش دارد (۲۰).

مطالعات تجربی و مشاهده‌ای نشان دادند که سلینیوم خطر ایجاد سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی را کاهش می‌دهد (۲۱-۲۳).

ارتباط اکولوژیک بین میزان سلینیوم موجود در گیاهان و میزان مرگ و میر سرطان‌ها در ایالات متحده دلالت بر اثرات ضد سرطان این عنصر دارد (۲۴).

نتایج مطالعه Wei در چین نشان داد که ارتباط معکوس معنی‌داری بین میزان سلینیوم سرم و میزان مرگ ناشی از سرطان سلول سنگفرشی (SCC) مری وجود دارد (۲۵).

البته باید به این نکته مهم نیز توجه داشت که سلینیوم ممکن است؛ در همه شرایط اثر ضدسرطان نداشته باشد. مطالعات آزمایشگاهی دلالت بر این دارند که سلینیوم در میزان زیاد می‌تواند سمی باشد و خطر بروز سرطان را زیاد کند (۲۶).

نتایج مطالعه نورایی روی سلینیوم سرم نشان داد که ممکن است؛ سلینیوم سرم یک عامل خطر برای ایجاد سرطان مری در استان گلستان باشد (۱۴). با توجه به مطالعات متناقض در خصوص رابطه میزان سلینیوم با بروز سرطان دستگاه گوارش فوقانی، این مطالعه به منظور تعیین ارتباط بین میزان سلینیوم خاک و بروز سرطان مری در استان گلستان طی سال ۱۳۸۶ انجام شد.

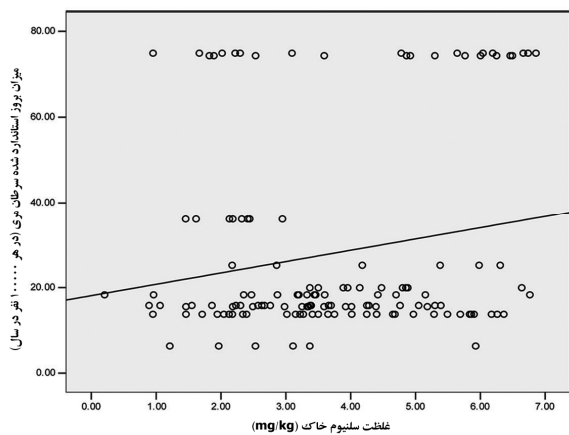
روش بررسی

این مطالعه اکولوژیک در استان گلستان طی سال ۱۳۸۶ انجام شد. حدود ۵۰/۴۶ درصد از کل جمعیت استان (۱۶۲۵۰۳ نفر) در سال ۱۳۸۶ در منطقه روستایی زندگی

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به منظور مقایسه میانگین میزان سلینیوم دو منطقه از آزمون تی استفاده شد. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۳۵ نمونه خاک با متوسط pH $8/03 \pm 0/32$ جمع آوری شد. میانگین و انحراف معیار میزان سلینیوم خاک در استان گلستان $3/7 \pm 1/61$ میلی گرم/کیلوگرم بود. براساس نتایج به دست آمده ارتباط مستقیمی بین میزان سلینیوم خاک و ASR سرطان مری در استان گلستان دیده شد (ضریب همبستگی پیرسون = $0/19$) ($P < 0/03$) (تصویر ۲). جدول یک توزیع pH و میزان سلینیوم خاک را در مناطق کم خطر و پرخطر سرطان مری استان گلستان نشان می‌دهد.



تصویر ۲: ارتباط بین میزان سلینیوم خاک و میزان بروز استاندارد شده سرطان مری در استان گلستان

جدول ۱: میزان سلینیوم خاک (میلی‌گرم/کیلوگرم) و pH خاک در مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری در استان گلستان

منطقه	میانگین ± انحراف معیار	محدوده	* ارزش P
سلینیوم خاک	پرخطر	$4/13 \pm 1/77$	$3/66 - 4/59$
	کم خطر	$3/39 \pm 1/41$	$3/06 - 3/71$
pH خاک	پرخطر	$8/07 \pm 0/24$	$8/01 - 8/13$
	کم خطر	$7/99 \pm 0/37$	$7/91 - 8/08$

* آزمون تی استودنت

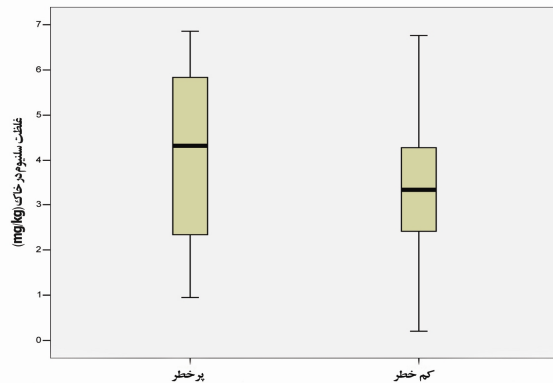
میزان سلینیوم خاک در منطقه پرخطر سرطان مری به طور معنی داری بیشتر از منطقه کم خطر گزارش شد ($P < 0/001$) (جدول یک و تصویر ۳). این مطالعه نشان داد که میزان

می‌کردند. کل زمین زیر کشت منطقه ۵۶۰۰ کیلومتر مربع بود. در ابتدا استان گلستان براساس طول و عرض جغرافیایی نقشه به ۱۳۵ بلوک تقسیم‌بندی شد. از مرکز هر بلوک یک نمونه خاک از عمق ۳۰ سانتی متری تهیه شد. سپس میزان سلینیوم خاک با روش جذب اتمی با استفاده از دستگاه Perkin Elemer ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. میزان طبیعی سلینیوم خاک در این مطالعه ۲-۰/۰۱ میلی گرم/کیلوگرم در نظر گرفته شد (۲۷). همچنین میزان pH خاک نیز با استفاده از دستگاه SensION 156 ساخت شرکت HACH آمریکا تعیین گردید. میزان بروز استاندارد شده سنی (ASR) سرطان مری از مرکز ثبت سرطان مبتنی بر جمعیت استان گلستان (GPCR) تهیه شد (۲۸). این مرکز یکی از اعضای دارای حق رای انجمن بین‌المللی نظام‌های ثبت سرطان (IACR) می‌باشد. از دو روش آنالیز آماری برای بررسی ارتباط بروز سرطان مری و میزان سلینیوم خاک استفاده شد. در ابتدا برای متغیرهای کمی از ضریب همبستگی پیرسون به منظور بررسی ارتباط بین میزان سلینیوم و سرطان مری استفاده شد. در ادامه برای تکمیل تجزیه و تحلیل آماری، استان گلستان براساس ASR سرطان مری به دو منطقه تقسیم شد. منطقه یک شامل ترکمن صحرا (ASR = ۴۴ در هر ۱۰۰۰۰ نفر سال) (۲۸ و ۲۹) و منطقه ۲ شامل سایر نواحی استان بود (ASR = ۱۹/۶۲ در هر ۱۰۰۰۰ نفر سال) (۲۸) (تصویر یک). منطقه پرخطر شامل ۶۰ درصد از زمین‌های زیر کشت استان می‌باشد. حدود ۴۲ درصد (۶۷۸۳۶۹ نفر) از جمعیت استان گلستان در منطقه پرخطر سرطان مری زندگی می‌کنند. درصد جمعیت روستایی در منطقه پرخطر و کم خطر به ترتیب ۵۹ درصد و ۴۴ درصد می‌باشد.



تصویر ۱: مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری در استان گلستان

سلینیوم در خاک استان گلستان از حد مجاز بیشتر بوده و با بروز سرطان مری ارتباط دارد.



تصویر ۳: میزان سلینیوم خاک در مناطق پرخطر و کم خطر سرطان مری در استان گلستان

بین میزان سلینیوم خاک و میزان بروز سرطان مری در منطقه پرخطر ارتباط آماری معنی داری مشاهده نشد (ضریب همبستگی پیرسون = ۰/۱۶، $P=۰/۲۴$). بین بروز سرطان مری و میزان سلینیوم خاک در منطقه کم خطر نیز رابطه آماری معنی داری نبود (ضریب همبستگی پیرسون = ۰/۰۹، $P=۰/۴۳$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سلینیوم در خاک منطقه استان گلستان بیش از حد مجاز بوده و با بروز سرطان مری ارتباط دارد. همچنین میزان سلینیوم خاک بالاتر از نتایج به دست از یک مطالعه مشابه در چین با میزان $۰/۱۴-۰/۳۷$ میلی گرم/کیلوگرم می باشد (۱۶).

علاوه بر میزان بالای سلینیوم در خاک، در منطقه ما عوامل زمینه ای دیگری وجود دارد که ممکن است بر ارتباط میزان سلینیوم خاک و میزان سلینیوم بدن انسان تاثیر گذار باشد. بدین صورت که pH خاک در نمونه های به دست آمده از این منطقه قلیایی بود. مطالعات قبلی نشان داده اند که حلالیت سلینیوم در آب و در نتیجه جذب آن توسط گیاهان در خاک قلیایی بسیار بیشتر از خاک های اسیدی است (۳۰ و ۳۱). براساس نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی (۳۲-۳۴)، استفاده نامناسب از کودهای کشاورزی (اعم از کودهای حیوانی و شیمیایی) ممکن است؛ یکی از دلایل افزایش pH

خاک در این منطقه باشد.

بنابراین می توان نتیجه گرفت که میزان زیاد سلینیوم در خاک منطقه ما در کنار خاصیت قلیایی خاک ممکن است؛ باعث افزایش بیش از حد این عنصر در محصولات کشاورزی شده و در نتیجه منجر به ایجاد مقادیر بالا و بیش از مجاز میزان سلینیوم در بدن ساکنین استان گلستان شود (۱۵ و ۱۶). Appleton در مطالعه ای مشابه در چین به ارتباط مستقیم بین میزان سلینیوم خاک و میزان سلینیوم در گیاهان و اندام های بدن انسان از جمله موی سر دست یافتند (۱۶). مطالعه قبلی انجام شده در این منطقه، نتیجه گیری بالا را تایید می کند (۱۴). مطالعه نورایی میانگین سطح سرمی سلینیوم در ساکنین استان گلستان (منطقه پرخطر سرطان مری)، ۱۵۵ میکروگرم در لیتر به دست آمد و در همین مطالعه این میزان بسیار بالاتر از میانگین سطح سرمی سلینیوم در ساکنین مناطق کم خطر سرطان مری در استان های اردبیل (۸۲ میکروگرم در لیتر)، کرمان (۱۱۹ میکروگرم در لیتر) و مازندران (۱۲۳ میکروگرم در لیتر) تعیین شد (۱۴). براساس نتیجه مطالعه نورایی، میانگین میزان سلینیوم در افراد گلستانی شرکت کننده در مقایسه با جمعیت نقاط دیگر جهان (۳۵ و ۳۶) نیز بسیار بالا گزارش شد ($۸۰-۱۲۰ \mu\text{g/L}$).

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان سلینیوم خاک ارتباط مستقیم معنی داری با بروز سرطان مری در استان گلستان دارد. همچنین یافته های این مطالعه نشان داد که میزان سلینیوم در خاک منطقه پرخطر سرطان مری (ترکمن صحرا) به طور معنی داری بیشتر از منطقه کم خطر بود. بین pH خاک و بروز سرطان مری در این استان ارتباط معنی داری دیده نشد. بنابراین pH خاک در نتایج مطالعه حاضر اثر مخدوش کننده ای نداشت (۳۱ و ۳۷). نتایج مطالعه ای در چین نشان داد که میزان سلینیوم خاک در منطقه پرخطر سرطان مری ($۰/۳۷$ میلی گرم/کیلوگرم) بالاتر از منطقه کم خطر ($۰/۱۴$ میلی گرم/کیلوگرم) است (۱۶).

اگرچه برخی از مطالعات گذشته نشان دادند که کمبود سلینیوم نقش مهمی در بروز سرطان مری دارد (۱۱-۱۳)؛ ولی مطالعات دیگری هم نشان دادند که اثرات این عنصر کمیاب می تواند در شرایط مختلف متفاوت باشد (۲۶). مطالعه

در مطالعه حاضر؛ در سطح جمعیتی بوده و نباید آنها را در سطوح فردی تفسیر نمود. بنابراین برای اثبات ارتباط واقعی بین سلیوم خاک و بروز سرطان مری در منطقه ما، نیاز به انجام مطالعات تکمیلی می‌باشد. بدین منظور پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات آینده ارتباط سلیوم خاک، محصولات کشاورزی، مواد غذایی و سرم ساکنین استان گلستان به طور هم‌زمان بررسی شده و همچنین سایر عوامل فردی اجتماعی دخیل در بروز سرطان مری از جمله وضعیت اقتصادی اجتماعی، ژنتیک، عادات غذایی و مصرف دخانیات نیز در کنار عوامل محیطی در نظر گرفته شوند.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که میزان سلیوم در خاک استان گلستان بیش از حد مجاز بوده و ارتباط معنی‌دار مستقیم بین میزان سلیوم خاک و بروز سرطان مری در این منطقه وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۱۸۶۴) مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گرگان بود. بدین‌وسیله نویسندگان مقاله نهایت سپاس خود را از آقای دکتر محمدعلی کرباسیان و همکارانشان در مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران و همچنین آقای دکتر عباسعلی نوری‌نیا و همکارانشان در مرکز تحقیقات کشاورزی و منابع طبیعی استان گلستان اعلام می‌دارند.

References

1. Türkdö MK, Kilicel F, Karac K, Tuncera I, Uygana I. Heavy metals in soil, vegetables and fruits in the endemic upper gastrointestinal cancer region of Turkey. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2003 Apr; 13(Issue3): 175-9.
2. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. *Arch Iran Med*. 2007 Jan;10(1):70-82.
3. Reid BJ, Thomas CR. Esophageal neoplasms. In: Yamada T, Alpers DH, Powell DW. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd. Philadelphia: Lippincott Company. 1995; pp. 1256-83.
4. Boland CR, Scherman JM. Tumors of the stomach. In: Yamada T, Alpers DH, Powell DW. *Textbook of Gastroenterology*. 2nd. Philadelphia: Lippincott Company. 1995; pp. 1494-523.
5. Kmet J, Mahboubi E. Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. *Science*. 1972 Feb 25;175(24):846-53.

Koriyama در کلمبیا دلالت بر این داشت که ارتباط معکوس بین میزان سلیوم و خطر ایجاد سرطان معده فقط در بین جمعیتی است که میزان سلیوم در آنها پایین است (۳۸). براساس نتیجه مطالعه‌ای دیگر در ایران، میزان سلیوم در نمونه‌های موی افراد مبتلا به سرطان مری در مقایسه با افراد سالم تفاوت معنی‌داری نداشت (۳۹). Appleton گزارش نمود که کمبود سلیوم نقش مهمی در ایجاد سرطان مری ندارد (۱۶).

در نهایت بایستی به این نکته توجه شود که سلیوم یک عنصر کمیاب است و مقادیر کم آن برای سلامتی انسان و سایر حیوانات ضروری است؛ اما مقادیر زیاد آن سمی و مضر می‌باشد (۱۶). مطالعات آزمایشگاهی دلالت بر این دارد که افزایش مصرف سلیوم می‌تواند سمی و مضر بوده و حتی باعث بروز سرطان گردد (۲۶).

بنابراین یافته‌های مطالعه ما نشان داد که میزان سلیوم در خاک استان گلستان بالاتر از حد مجاز می‌باشد. به نظر می‌رسد که این مسأله موجب افزایش بیش از حد مجاز سلیوم در بدن ساکنین این منطقه شده و به عنوان یکی از عوامل خطر بروز سرطان مری در این استان، به خصوص در ترکمن صحرا (منطقه با بروز بسیار بالای سرطان مری) نقش ایفا کند.

این مطالعه از نوع اکولوژیک بوده و همانند سایر مطالعات اکولوژیک دارای محدودیت‌هایی می‌باشد. براساس نتایج حاصل از این بررسی نمی‌توان نتیجه‌گیری علیتی انجام داد. به عبارت دیگر بایستی توجه داشت که ارتباطات مشاهده شده

6. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nourae M, Naeimi M, Kabir J, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev*. 2006;30(1):14-19.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No 5. 2nd. Lyon: IARC Press. 2004.
9. Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, Boffetta P, Feizzadeh A, Brennan P, et al. Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jun;13(6):1068-70.
10. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F,

- Fahimi S, Shakeri R, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ*. 2009 Mar 26;338:b929.
11. Jabbari A, Besharat S, Semnani S. Role of silis in esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2008 May 21;14(19):3106-7.
12. Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, et al. Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):216-21.
13. Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Islami F, Li S, et al. Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene*. 2008 Feb 21;27(9):1290-6.
14. Nouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, et al. Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. *World J Gastroenterol*. 2004 Sep 1;10(17):2544-6.
15. Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, Swanson CA, Greenberg RS, Schoenberg JB, et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Cancer*. 2003 Feb 20;103(5):664-70.
16. Appleton JD, Zhangb Q, Green KA, Zhangb G, Gec X, Liuc X, et al. Selenium in soil, grain, human hair and drinking water in relation to esophageal cancer in the cixian area, hebei province, people's republic of china. *Applied Geochemistry* 2006; 21:684-700.
17. Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman RP, Fuge R, Lindh U, et al. *Essentials of medical geology: Impacts of the Natural Environment on Public Health*. 1st. Amsterdam: Elsevier academic press. 2005, pp: 373-417.
18. Shamberger RJ. Selenium in the environment. *Sci Total Environ*. 1981 Jan;17(1):59-74.
19. Sakoda LC, Graubard BI, Evans AA, London WT, Lin WY, Shen FM, et al. Toenail selenium and risk of hepatocellular carcinoma mortality in Haimen City, China. *Int J Cancer*. 2005 Jul 1;115(4):618-24.
20. Zeng H, Gerald F, Combs JR. Combs Jra Selenium as an anticancer nutrient: roles in cell proliferation and tumor cell invasion. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2008 Jan; 19(Issue 1): 1-7.
21. Whanger PD. Selenium and its relationship to cancer: an update. *Br J Nutr*. 2004 Jan;91(1):11-28.
22. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Sep 15;85(18):1483-92.
23. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, Colditz GA, Spate VL, Baskett CK, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Apr 5;87(7):497-505.
24. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1997 Apr;37(3):211-28.
25. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD, et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jan;79(1):80-5.
26. Letavayová L, Vlcková V, Brozmanová J. Selenium: from cancer prevention to DNA damage. *Toxicology*. 2006 Oct 3;227(1-2):1-14.
27. Frankenberger WT. *Selenium in the environment*: CRC Press. 1994.
28. Semnani S, Roshandel G, Keshtkar A, Sadjadi A, Moradi A, Nourai SM, et al. [Annual report of the golestan population-based cancer registry (GPCR)]. *Gorgan: Peik Reyhan*. 2007; 3:65-108. [Article in Persian]
29. [Http://en.Wikipedia.Org/wiki/turkmen_sahra](http://en.Wikipedia.Org/wiki/turkmen_sahra).
30. Masscheleyn PH, Delaune RD, Patrick WH, Jr. Arsenic and selenium chemistry as affected by sediment redox potential and ph. *J Environ Qual*. 1991;20:522-27.
31. Balistrieri LS, Chao TT. Selenium adsorption by goethite. *Soil Science Society of America Journal*. 1987;51:1145-51.
32. Yang GQ, Wang SZ, Zhou RH, Sun SZ. Endemic selenium intoxication of humans in China. *Am J Clin Nutr*. 1983 May;37(5):872-81.
33. Eghball B. Soil properties as influenced by phosphorus-and nitrogen-based manure and compost applications. *Agronomy Journal*. 2002;94:128-35.
34. Whalen JK, Chang C, Clayton GW, Carefoot JP. Cattle manure amendments can increase the ph of acid soils. *Soil Sci Soc America J*. 2000;64:962-6.
35. Alftan G, Neve J. Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol. *J Trace Elem Med Biol*. 1996 Jun;10(2):77-87.
36. Sabé R, Rubio R, García-Beltrán L. Reference values of selenium in plasma in population from Barcelona. Comparison with several pathologies. *J Trace Elem Med Biol*. 2002;16(4):231-7.
37. Johnsson L. Selenium uptake by plants as a function of soil type, organic matter content and ph. *Plant and Soil*. 1991;133(1):57-64.
38. Koriyama C, Campos FI, Yamamoto M, Serra M, Carrasquilla G, Carrascal E, et al. Toenail selenium levels and gastric cancer risk in Cali, Colombia. *J Toxicol Sci*. 2008 May;33(2):227-35.
39. Azin F, Raie RM, Mahmoudi MM. Correlation between the levels of certain carcinogenic and anticarcinogenic trace elements and esophageal cancer in northern Iran. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1998 Mar;39(3):179-84.