Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2023; Vol. 47; No. 3

Investigating the Effects of Zinc (Zn) Supplementation on the Levels of Oxidative Stress and Inflammation Markers in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Bone - Marrow Transplantation

Kasra Jahankhani[1], Hossein Behboudi[2], Maryam Nikoonezhad[3], Niloofar Taghipour[4], Mahshid Mehdizadeh[3*], Abbas Hajifathali[3], Dariush Kadkhoda[5], Nariman Mosaffa[1*]

1. Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Faculty of Biology, Medicinal Plants and Drugs Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.
3. Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Department of Biostatistics, School of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: April 21, 2023; Accepted: June 14, 2023

Abstract

Background and Aim: Many cancer patients suffer from irreparable complications under the influence of oxidative stress. The administration of effective supplements to control and inhibit the action of oxidative radicals has recently attracted the attention of doctors and researchers. In particular, zinc supplementation is one of the minerals most relevant to the human health because of its antioxidant properties. Zinc acts as a cofactor for important enzymes involved in the proper functioning of the antioxidant defense system. In addition, zinc protects cells from oxidative damage. By conducting the present study, the effect of zinc dietary supplements in improving the treatment process of multiple myeloma (MM) patients who underwent autologous bone - marrow transplantation was investigated in terms of oxidative radical changes.

Methods: This study was a double - blind, placebo - controlled clinical trial. The study participants were randomly divided into two groups of 20, zinc gluconate (Zn) and placebo. On days 0, +15, and +30 after transplantation, patients received three 30 mg zinc gluconate tablets or placebo daily. The serum levels of zinc and copper of the patients were measured before the intervention and on day 30 after transplantation. The change in NADPH oxidase 2 (Nox2) gene expression was measured by real - time PCR method. The activity of nitrite (Nitric Oxide) and malondialdehyde (Malondialdehyde) metabolites were measured with Thiobarbituric acid and Griess methods, respectively. Analysis of the findings and graphs were done using SPSS Version 27 software. Mann - Whitney test was used to measure the difference in the number of biochemical variables between the intervention group and the placebo group, since thedata was not distributed normally. GraphPad Prism 8 software and one-way ANOVA and unpaired t-test were used to measure the difference in gene expression changes.

Results: During the nutritional questionnaire, it was observed that the placebo group had more zinc, and the estimated difference between the two groups was determined to be 1.236. The expression of NOX2 gene showed a significant decrease (P-value < 0.05) compared to the control group after 30 days. The MDA values and Griess test findings did not change significantly after zinc supplementation, but a decrease was seen in the zinc group compared to the placebo group (P-value > 0.05).

Conclusion: It seems that zinc supplementation is effective for controlling oxidative stress and inflammation.

Keywords: Multiple myeloma; zinc; oxidative stress; bone marrow transplantation; gene expression

Please cite this article as: Jahankhani K, Behboudi H, Nikoonezhad M, Taghipour N, Mehdizadeh M, Hajifathali A, Kadkhoda D, Mosaffa N. Investigating the Effects of Zinc (Zn) Supplementation on the Levels of Oxidative Stress and Inflammation Markers in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Bone - Marrow Transplantation. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(3):1-17.

[*] **First Corresponding Author:** Mahshid Mehdizadeh; **Email:** Mahshid_mehdizadeh@yahoo.com
Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] **Second Corresponding Author:** Nariman Mosaffa; **Email:** yasamaryan@gmail.com
Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ۴۷، شماره ۳، سال ۱۴۰۲ شمسی، صفحات ۱ تا ۱۷

بررسی تأثیر مکمل روی(Zn) بر تغییرات سطح مارکرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و التهاب در بیماران مالتیپل میلوما تحت پیوند مغز استخوان اتولوگ

کسری جهان‌خانی[۱]، حسین بهبودی[۲]، مریم نیکونژاد[۳]، نیلوفر تقی‌پور[۴]، مهشید مهدیزاده[۳*]، عباس حاج فتحعلی[۳]، داریوش کدخدا[۵]، نریمان مصفا[۱*]

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- گروه بیولوژی، پژوهشکده گیاهان و مواد اولیه دارویی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز (HSCRC)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵- گروه آمار زیستی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۴

چکیده

سابقه و هدف: بسیاری از بیماران سرطانی تحت تأثیر استرس اکسیداتیو دچار عوارض جبران‌ناپذیر می‌شوند. تجویز مکمل‌های مؤثر بر کنترل و مهار عملکرد رادیکال‌های اکسیداتیو اخیراً مورد توجه پزشکان و محققان قرار گرفته است. به طور خاص، مکمل روی یکی از مواد معدنی مرتبط با سلامت انسان است، زیرا دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است. روی به عنوان یک عامل کمکی برای آنزیم‌های مهم درگیر در عملکرد صحیح سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند. علاوه بر این، روی از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند. با انجام مطالعه حاضر تأثیر مکمل خوراکی "روی" در بهبود روند درمان بیماران مالتیپل میلوما (MM) که تحت پیوند اتولوگ مغز استخوان قرار گرفته‌اند از لحاظ تغییرات رادیکال‌های اکسیداتیو بررسی شد.

روش کار: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و کنترل شده با دارونما بود. شرکت‌کنندگان در مطالعه به طور تصادفی در دو گروه ۲۰ نفری، گلوکونات روی (Zn) و دارونما قرار گرفتند. بیماران در روزهای ۰، +۱۵، +۳۰ بعد از پیوند، روزانه سه قرص گلوکونات روی ۳۰ میلی‌گرم یا دارونما دریافت کردند. سطح سرمی روی و مس بیماران قبل از شروع مداخله و در روز ۳۰ بعد از پیوند در سرم سنجش شد. تغییر بیان ژن NADPH oxidase 2 (Nox2) با روش ریل تایم PCR انجام شد. فعالیت متابولیت‌های نیتریت (Nitroc Oxide) و مالون دی آلدئید (Malondialdehyde) اندازه‌گیری شد. تحلیل یافته‌ها و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار SPSS Version 27 انجام شد. برای سنجش تفاوت در میزان متغیرهای بیوشیمیایی و التهابی بین گروه مداخله و دارونما از آنجا که شرایط نرمال بودن در داده‌ها برقرار نبود، از آزمون من - ویتنی استفاده شد. برای سنجش تفاوت در میزان تغییرات بیان ژن از نرم‌افزار Graphpad Prism 8 و آزمون One-way anova و unpaired t-test استفاده شد.

یافته‌ها: طی پرسشنامه تغذیه مشاهده شد که گروه دارونما روی بیشتری داشته و میزان تفاوت برآورد شده بین میانه دو گروه ۱/۲۳۶ تعیین شد. بیان ژن NOX2 پس از ۳۰ روز کاهش معناداری (P-value < ۰/۰۵) را نسبت به گروه کنترل نشان داد. مقادیر MDA و یافته‌های تست گریس بعد از مکمل روی به صورت معناداری تغییر نکرد، اما کاهش در گروه روی به نسبت گروه دارونما دیده شد (P-value > ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مکمل روی در کنترل استرس اکسیداتیو و التهاب این بیماران مؤثر است.

واژگان کلیدی: مالتیپل میلوما؛ زینک(روی)؛ استرس اکسیداتیو؛ پیوند مغز استخوان؛ بیان ژن

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Jahankhani K, Behboudi H, Nikoonezhad M, Taghipour N, Mehdizadeh M, Hajifathali A, Kadkhoda D, Mosaffa N. Investigating the Effects of Zinc (Zn) Supplementation on the Levels of Oxidative Stress and Inflammation Markers in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Bone - Marrow Transplantation. Pejouhesh dar Pezeshki. 2023;47(3):1-17.

[*] **اولین نویسنده مسئول مکاتبات:** مهشید مهدیزاده؛ **آدرس پست الکترونیکی:** Mahshid_mehdizadeh@yahoo.com
مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی خونساز (HSCRC)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
[*] **دومین نویسنده مسئول مکاتبات:** نریمان مصفا؛ **آدرس پست الکترونیکی:** yasamaryan@gmail.com
گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

CC BY NC

مقدمه

استرس اکسیداتیو پدیده‌ای است که به دلیل نبود تعادل بین تولید و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در سلول‌ها و بافت‌ها ایجاد می‌شود. رادیکال‌های سوپراکسید (-O2)، پراکسید هیدروژن (H2O2)، رادیکال‌های هیدروکسیل (OH) و اکسیژن منفرد (O2) معمولاً به عنوان گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) تعریف می‌شوند (۱، ۲). سلول‌ها یک سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی را بر اساس اجزای آنزیمی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD[۱])، کاتالاز (CAT[۲]) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx[۳]) به کار می‌گیرند تا از آسیب سلولی ناشی از ROS محافظت کنند (۳).

مالتیپل میلوما (MM[۴]) حاصل یک تکثیر بدخیم پلاسماسل‌ها و سلول‌های پلاسماسیتوئید در مغز استخوان (BM[۵]) است (۴). مالتیپل میلوما سرطان شایعی نیست. در ایالات متحده تنها ۱/۸ درصد از کل بدخیمی‌ها را نشان می‌دهد. سن متوسط ابتلا ۷۰ سال و در مردان بیش از زنان وجود دارد و در ایران نیز این گزارش‌های مشابه است (۷-۵).

در MM، تجویز سلول‌های بنیادی خونساز[۶] سالم در بیماران مبتلا به مغز استخوان ناکارآمد یا ضعیف، یکی از راه‌های درمان کمکی است که به تقویت عملکرد مغز استخوان کمک می‌کند و بسته به بیماری تحت درمان، اجازه می‌دهد تا سلول‌های توموری را از بین ببرند یا سلول‌های با عملکردی تولید کنند که می‌توانند جایگزین سلول‌های ناکارآمد شوند. پیوندهای اتولوگ حداقل در چند سال اول پس از پیوند بقای کلی بهتری نسبت به پیوند آلوگرافت دارند (۸، ۹). مشخص شده است که شیمی درمانی و پرتودرمانی به دنبال پیوند، با تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها مرتبط هستند (۱۰).

امروزه درمان‌های دیگری مانند مکمل درمانی که تهاجمی نیستند، در حال پیشرفت‌اند. یکی از آنها استفاده از مکمل‌های معدنی است. با وجودی که مواد معدنی برای سلامتی و عملکرد طبیعی بدن ضروری هستند، اما تنها ۵ درصد از رژیم غذایی طبیعی انسان را تشکیل می‌دهند (۱۱).

"روی" به عنوان یک ماده معدنی کمیاب، به عملکرد صحیح سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی کمک می‌کند. علاوه بر این، از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند. بر اساس مطالعه‌های اپیدمیولوژیک، کمبود روی منجر به افزایش شانس ابتلا به انواع مختلف سرطان مانند سرطان سینه (۱۲)، سرطان ریه (۱۳)، سرطان کولورکتال (۱۴) و کارسینوم کبدی (۱۵) می‌شود. نقش روی در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به طور گسترده بررسی شده است. مطالعه‌ها نقش آن را در تنظیم گلوتاتیون پراکسیداز و در بیان متالوتیونین[۷] و همچنین نقش آن به عنوان یک عامل کمکی برای سوپراکسید دیسموتاز چشمگیر است. روی از طرق مختلف سمیت ROS را کاهش می‌دهد. بنابراین، حفظ غلظت کافی روی در محفظه‌های سلولی برای عملکرد مناسب سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی ضروری است و به دلیل نقش مهم این مکمل در دفاع آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از التهاب، مکمل روی برای این تحقیق انتخاب شد.

Nox2 منبع اصلی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است که در آسیب اکسیداتیو دخیل هستند (۱۶). NOX2، عمدتاً در سلول‌های فاگوسیتی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود و مسئول تولید سوپراکسید در طول انفجار تنفسی است، فرآیندی که در آن ROS به سرعت در فاگوزوم‌ها برای از بین بردن پاتوژن‌های میکروبی تولید می‌شود (۱۷). رادیکال اکسید نیتریک (NO)، که برخی از نقش‌های فیزیولوژیکی مهم را ایفا می‌کند، از اکسیداسیون آرژنین به سیترولین توسط نیتریک اکسید سنتاز (NOS[۸]) سنتز می‌شود (۱۸). میانگین غلظت NOx (نیتریت و نیترات) در پلاسما بیماران MM بالا گزارش شده است. تولید سطح بالای NOx در بیماران MM مورد توجه قرار گرفته است (۱۹). مالون دی‌آلدئید (MDA)، محصول اصلی اکسیداسیون اسیدهای چرب اشباع نشده پراکسید شده، به

[۱] Superoxide dismutase
[۲] Catalase
[۳] Glutathione Peroxidase 1
[۴] Multiple myeloma
[۵] Bone Marrow
[۶] Hematopoietic Stem Cell Transplantation
[۷] Metallothionein (MT)
[۸] Nitric oxide synthase

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

عنوان شاخص مهم پراکسیداسیون لیپیدی در نظر گرفته شده است (۲۰). غلظت بالای قابل توجهی از MDA کل در پلاسما و همچنین در گلبول‌های قرمز MM در مقایسه با گروه کنترل یافت شد. سطح MDA آزاد در پلاسما و در گلبول‌های قرمز بیماران MM کاهش یافته بود (۲۱).

از آنجا که هدف بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی کمک به رفع مشکلات سلامتی بیماران به خصوص در بدخیمی‌ها است تا عوارض و پیامدهای آنها را در حداقل میزان بروز پایدار نگاه دارد، مترصد انتخاب بیماران MM به لحاظ نقش مهم التهاب و استرس اکسیداتیو در روند پیشرف بیماری شدیم. همچنین مکمل روی را که کاربرد شناخته شده‌ای در کنترل عوامل فوق در بسیاری از بدخیمی‌ها دارد را برای اولین بار و برای مطالعه اثر آن انتخاب کردیم. تعداد زیادی از مطالعه‌های بالینی و تجربی نشان داده‌اند که کمبود "روی" با افزایش سطوح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو، آسیب DNA و التهاب همراه است.

با توجه به مرور و ملاحظه بروز اختلال‌های اکسیداتیو در MM و افزایش پاتولوژیک آن به دنبال شیمی درمانی و پیوند مغز استخوان لازم بود تا اثربخشی یکی از مهم‌ترین عناصر کاهش‌دهنده این رویداد را که ریز مغذی "روی" مهم‌ترین آن است، بر کاهش وقایع التهابی و استرس اکسیداتیو این بیماران مورد مطالعه و تحقیق قرار گیرد. از جمله موارد تحت بررسی، بیان ژن NOX2 و همچنین MDA ,NOx (nitrite / nitrate) در سطح فعالیت پروتئینی، قبل و بعد از تجویز مکمل "روی" در بیماران مبتلا به MM تحت درمان با پیوند سلول بنیادی مغز استخوان است.

روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی دوسوکور و کنترل‌شده با دارونما است که با استفاده از روش طراحی بلوک به صورت تصادفی انجام شد و افراد به شکل تصادفی با روش بلوک‌های جایگشتی به دو گروه "روی" و دارونما قرار گرفتند. قبل از شروع روند پیوند و ۳۰ روز بعد از پیوند میزان سرمی روی و مس و نیز مارکرهای استرس اکسیداتیو ارزیابی شد. ۳۰ روز اول روزانه سه قرص گلوکونات روی و یا دارونما دریافت کرده‌اند. مصرف قرص‌ها با ارسال پیامک به بیماران یادآوری شد. سطح "روی" و "مس" به دلیل تداخل در جذب "روی" قبل از پیوند و پایان مطالعه در سرم سنجش شده است.

پژوهش مورد بررسی ما با کد IRCT IRCT20211227053546N1 بر روی بیماران با سابقه MM بود که بیماران بعد از پایان دوره‌های درمانی بدخیمی توسط پزشک معالج انکولوژیست به کمیته پیوند بیمارستان آیت ا.. طالقانی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی معرفی شدند و بر طبق نظر پزشکان فوق تخصص انکولوژی و خونشناسی بخش پیوند مغزاستخوان بیمارستان آیت ا.. طالقانی کاندید دریافت پیوند مغزاستخوان اتولوگ بودند، انجام شد. پروتکل انتخاب و درمان بیماران در این بخش منطبق بر دستورالعمل EBMT (European society for blood and marrow transplantation) است (۲۲). بیماران از نظر معیارهای ورود و عدم ورود به مطالعه با بررسی پرونده پزشکی و پرسش مستقیم از بیمار بررسی شدند. درصورت حائز شرایط بودن بیمار، ابتدا توضیحاتی به صورت شفاهی در مورد اهداف مطالعه، روش انجام آن و عوارض و فواید احتمالی به بیماران ارائه شد و در صورت تمایل به همکاری بیماران، از آنها خواسته شد تا رضایت‌نامه آگاهانه کتبی را تکمیل کنند. سپس اطلاعات مربوط به مشخصات فردی بیماران شامل قد و وزن، سن، شغل، سطح تحصیلات، داروها و مکمل های مصرفی در یک‌سال گذشته، سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری، حساسیت غذایی، سابقه پیروی از رژیم غذایی خاص، وضعیت مصرف مکمل های خوراکی، دخانیات توسط یک مصاحبه‌کننده مجرب از آنها جمع‌آوری شد.

نمونه‌گیری به روش آماده در دسترس و براساس معیارهای ورود به مطالعه بود. حجم نمونه با استفاده از فرمول زیر که برای کارآزمایی‌های بالینی از نوع موازی پیشنهاد شده است محاسبه شد:

$$n = [(z1-\alpha/2 + z1-\beta)^2 . s^2] / d^2$$

- α (خطای نوع اول) ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.
- β (خطای نوع دوم) ۰/۲ در نظر گرفته شد. (power مطالعه برابر با ۹۰٪ بود).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

• انحراف معیار (S) با استفاده از مطالعه‌های قبلی، واریانس آن ۹ بود.

• مقدار d در فرمول فوق الذکر برابر مقدار تفاوت گروه‌ها که معنادار تلقی شود، است. این مقدار با توجه به بودجه موجود نیاز ۴/۵ در نظر گرفته شد (۲۳).

* حجم نمونه ۱۵ نفر برای هر گروه و در مجموع ۳۰ نفر محاسبه شد. با در نظر گرفتن ۲۰ درصد ریزش حجم نمونه نهایی ۳۶ نفر در کل به دست آمد. که به صورت تقریباً ۳۸ بیمار در غالب ۲ گروه وارد مطالعه شدند.

* شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی: دامنه سنی ۴۰ تا ۶۰ سال، بیمارانی با سابقه MM در وضعیت پاسخ درمان کامل (Complete Response)، بیماران کاندید دریافت پیوند اتولوگ سلول‌های بنیادی خونساز، تأیید سلامت بیمار قبل از دریافت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز توسط پزشک متخصص.

شرایط عمده خروج از مطالعه: حساسیت به مکمل خوراکی "روی"، بیمارانی که در طی سه ماه قبل از پیوند مکمل خوراکی روی مصرف کرده‌اند، سطح روی سرم بالاتر از ۲۰۰ میلی گرم / دسی لیتر باشد.

به دلیل عوارض دوز بالینی مکمل روی در مطالعه حاضر ۳۰ روز دوز بالا (روزانه ۳ قرص "گلوکونات روی" حاوی ۳۰ میلی‌گرمی زینک پایه) تجویز شد. همچنین به منظور کاهش عوارض گوارشی مکمل خوراکی روی از ترکیب "گلوکونات روی" به جای "سولفات روی" از کمپانی دینه استفاده شد (۲۳). دارونما با شکل و رنگ مشابه قرص‌های مکمل توسط دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (ره) تهیه شد.

بیمارانی که کاندیدای HSCT قرار گرفتند، با روش تصادفی سازی با استفاده از بلوک‌های جایگشتی به اندازه چهار با تولید تصادفی ۱۰ بلوک (هر بلوک شامل دو A و دو B) در دو گروه بیست نفری، مداخله و دارونما قرار گرفتند. تصادفی‌سازی توسط دستیار محقق انجام شد که با بیماران در ارتباط نبود و نسبت به گروه‌های مطالعه نابینا بود.

در این مرحله، بر اساس allocation sequence. قوطی‌های A یا B به صورت متوالی در شماره‌هایی به صورت مات در پاکت‌هایی بسته‌بندی و در مکانی با رطوبت و دمای مناسب نگه‌داری شدند. برای ورود به مطالعه، پاکت شماره بعدی به بیمار تحویل داده شد.

بیماران به شکل تصادفی دوسوکور در دو گروه دریافت‌کننده مکمل "روی" و دارونما قرار گرفتند و از روز ۱+ بعد از پیوند تا ۱ ماه بعد (۳۰+) روزانه ۳ قرص ۳۰ میلی‌گرم "روی" دریافت کردند. دوز انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده و با مشاوره مستقیم با نویسندگان مسئول انتخاب شد (۲۴).

برای بررسی وضعیت "روی" در بدن بیماران و نیز به دلیل تداخل جذب "روی" و مس، این دو ریزمغذی در طول مطالعه اندازه‌گیری شدند. نمونه لخته در روزهای و ۳۰+ برای نمونه‌گیری، به آزمایشگاه طبی نور فرستاده شد و با استفاده از روش کالریمتریک میزان "روی" با 5-Br-PAPS و cu با 3-5-Di-Br-PAESA سرم اندازه‌گیری شد (۲۵، ۲۶).

برای اطمینان از نبود تفاوت در دریافت‌های غذایی بین دو گروه مداخله و دارونما و حذف عوامل مخدوشگر ارزیابی پرسشنامه ثبت خوراک سه روزه (۲ روز معمولی و ۱ روز تعطیل) برای هر بیمار در ۲ نوبت، قبل از مداخله و ۳۰ روز پس از مداخله، تکمیل شد. در مجموع هریک از افراد ۶ پرسشنامه ثبت خوراک در طی مطالعه پر کردند. مقادیر به دست آمده از فرم ثبت خوراک با استفاده از راهنمای تبدیل مقیاس‌های خانگی به مقادیر وزنی به گرم تبدیل شدند. میانگین دریافت کالری، درشت مغذی‌ها (پروتئین، کربوهیدرات، چربی) و ریزمغذی‌ها (مواد معدنی، ویتامین‌ها) با استفاده از نرم‌افزار Nutritionist۴ و توسط کارشناس تغذیه محاسبه شد.

سنجش بیان ژن NOX2 با تکنیک Real -Time PCR

برای بررسی تغییرات بیان ژن NOX2 از تکنیک Real-timeRT-PCR استفاده شد. به طور خلاصه، سلول‌های تک هسته‌ای خون با استفاده از فایکول جدا شده و سپس استخراج RNA با استفاده از Trizol / YTzol pure RNA (شرکت یکتا

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

تجهیز آزما، ایران) بر اساس دستورالعمل سازنده انجام شد (۲۷).

در نهایت برای بررسی کیفیت، خلوص و غلظت RNA استخراج شده، OD نمونه به وسیله نانودراپ Thermo Scientific™ 2000/2000c (آمریکا) نسبت جذب نوری در طول موج‌های ۲۶۰ به ۲۸۰ نانومتر و۲۶۰ به ۲۳۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. برای سنتز cDNA یکسان‌سازی RNA برای آنها انجام شد. سپس سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA ترانس کریپتاز معکوس (شرکت یکتا تجهیز آزما، ایران) بر اساس پروتکل شرکت انجام شد. در این تحقیق، ژن NOX2 به عنوان ژن هدف برای ارزیابی میزان بیان و GAPDH به عنوان ژن رفرنس و کنترل داخلی انتخاب شد.

سکانس ژن‌های مورد نظر با بررسی مقاله‌های مختلف انتخاب و توسط Primer - BLAST (NCBI)، نرم‌افزار Oligo 7، Gene Runner بررسی و تأیید شد و برای ساخت به شرکت (ژن فناوران، ایران) سفارش داده شدند.

انجام واکنش Real - time PCR

حجم هر واکنش Real - time PCR، ۱۰ میکرولیتر در نظر گرفته شد که حاوی ۵ میکرولیتر SYBR Green Master mix 2X (امپلی کون، دانمارک)، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای Forward و Reverse، ۱ میکرولیتر cDNA بود. در ذیل به برنامه دمایی مورد استفاده اشاره شده است:

جداسازی اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه و تکثیر در ۴۵ چرخه که شامل جداسازی در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ ثانیه و مرحله اتصال در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۲۵ ثانیه و مرحله گسترش در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۲۵ ثانیه و دمای ۹۵-۷۰ برای به دست آمدن منحنی ذوب. در هر آزمایش، به همراه ژن NOX2، کنترل داخلی نیز برای بررسی صحت کار و نرمال کردن واکنش بررسی شد. برای بررسی عدم آلودگی احتمالی ازکنترل منفی، استفاده شد. در نهایت نمونه‌ها در دستگاه LightCycler® 96 (Roche) قرار گرفتند. برای افزایش دقت، هر نمونه به صورت دو بار تکرار بررسی شد.

جدول ۱ توالی پرایمرهای استفاده شده برای اندازه‌گیری تغییر بیان ژن NOX2 با روش Real - time PCR را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توالی پرایمرهای استفاده شده برای اندازه‌گیری تغییر بیان ژن NOX2 با روش Real - time PCR

Gene name	Primer sequence	Amplicon length(bp)
NOX2	Forward: CCTAAGATAGCGGTTGATGG Reverse: GACTTGAGAATGGATGCGAA	119
GAPDH	Forward: CCACTCCTCCACCTTTGACG Reverse: CCACCACCCTGTTGCTGTAG	107

سطح مالون دی‌آلدئیک اسید (MDA) با روش تیوباربیتوریک اسید تعیین شد[۹].

۱- نیم میلی‌لیتر خون از بیماران اخذ شد. از نمونه سرم بیماران، مقدار ۵۰ میکرولیتر برداشته شد.

۲- یک محلول ذخیره (stock) ۳۵ میلی مولار CuCl2 در اسید استیک (pH = 4) تهیه شد.

۳- ۳ میکرولیتر از محلول ذخیره CuCl2 را جدا کردیم و آن را به نمونه‌های حاوی ۵۰ میکرولیتر سرم بیماران اضافه کردیم تا غلظت نهایی CuCl2 حدود ۲ میلی مولار باشد.

۴- نمونه‌های سرم انسانی را به مدت ۲۴ ساعت در oven با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه کردیم و سطوح اکسیداسیون را با روش TBARS تعیین شد.

۵- به تعداد مورد نیاز لوله‌های شیشه‌ای برای تعداد نمونه‌های مورد تجزیه و تحلیل برداشتیم و سپس ۲۵ میکرولیتر از هر نمونه آماده شده به هر لوله شیشه‌ای اضافه کردیم.

۶- ۵۰ میکرولیتر SDS 8.1% را به هر نمونه و استاندارد اضافه کرده و به آرامی لوله شیشه‌ای را به صورت دورانی چرخانده تا نمونه مخلوط شود.

۷- ۳۷۵ ماکرولیتر از بافر ۳/۵ مولار استات سدیم (pH = 4) را به هر نمونه و استاندارد اضافه کردیم.

[۹] TBARS

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

۸- ۳۷۵ ماکرولیتر از محلول آبی تیوباربیتوریک اسید ۰/۸٪ (pH = 4) را به هر نمونه و استاندارد اضافه کردیم.

۹- با افزودن ۱۷۵ میکرولیتر آب DI، حجم نهایی را برای هر نمونه و استاندارد به یک میلی‌لیتر رساندیم.

۱۰- هر لوله شیشه‌ای را محکم بسته و در یک بلوک حرارتی تنظیم شده روی ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت انکوبه کردیم.

۱۱- لوله‌های شیشه‌ای را از بلوک حرارتی خارج کردیم و به مدت ۳۰ دقیقه روی یخ قرار دادیم.

۱۲- نمونه‌ها و استانداردها را در g ۱۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ کردیم. پس از سانتریفیوژ، لوله‌های شیشه‌ای حاوی نمونه‌ها و استانداردها را در RT نگه داشتیم.

۱۳- بلافاصله پس از سانتریفیوژ، ۱۵۰ میکرولیتر از مایع رویی را از هر لوله جدا کرده و در یک چاه جداگانه از یک صفحه ۹۶ چاهی قرار دادیم.

۱۴- خوانش جذب در ۵۳۲ نانومتر.

۱۵- به کمک رسم منحنی استاندارد غلظت های آنزیمی تعیین شد (۲۸).

بررسی سطوح نیتریت با روش گریس Griess

در واکنش گریس، برای تشکیل رنگ دیازو، نیتریت استفاده می‌شند، در حالی که سرم و پلاسما اغلب حاوی نیتراتاند. از این رو، برای سنجش NOx ابتدا باید نیترات به نیتریت توسط بافر مخصوص گریس احیا شود.

برای تهیه منحنی استاندارد از سدیم نیتریت ($NaNO_2$) استفاده شد. به این ترتیب که نخست یک استوک ۱۰ میلی‌مولار از سدیم نیتریت در آب دیونیزه تهیه شد و با روش رقت سازی سریالی ۷ سری غلظت از ۱۶۰ تا ۵ میکرومولار تهیه شد.

در آخر در چاهک ها مقدار ۵۰ ماکرولیتر سرم و استاندارد ریخته و روی هر کدام ۵۰ ماکرولیتر از محلول گریس ریختیم و ۱۵ دقیقه در تاریکی گذاشته شد و بعد در ۵۴۰ نانومتر خوانده شد (۲۹).

تحلیل آماری:

تحلیل یافته‌ها و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار SPSS Version 27 انجام شد. برای سنجش تفاوت در میزان متغیرهای بیوشیمیایی و التهابی بین گروه مداخله و دارونما از آنجا که شرایط نرمال بودن در داده‌ها برقرار نبود، از آزمون من - ویتنی استفاده شد که جایگزین ناپارامتریک آزمون تی مستقل شد. نرمال بودن داده‌ها در گروه‌های مداخله با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف بررسی شد. در صورت نرمال بودن داده‌ها از آزمون t و در صورت عدم پیروی داده‌ها از توزیع نرمال، از آزمون ناپارامتری من - ویتنی استفاده کردیم. برای سنجش تفاوت در میزان تغییرات بیان ژن از نرم‌افزار Graphpad Prism 8 و آزمون One way anova و unpaired t-test استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌های انتخاب و تعیین بیماران:

در مجموع ۴۹ بیمار فرم رضایت‌نامه را امضا کردند و وارد مطالعه شدند. در ادامه مطالعه ۱۱ بیمار به دلایلی مانند عدم مراجعه حضوری به بیمارستان یا مطلب برای بررسی‌های بعد از پیوند، عدم سکونت در تهران، امکان نمونه‌گیری از آنها وجود نداشت و تعدادی از بیماران نیز با وجود اطلاع کامل از روند انجام طرح و امضای رضایت از ادامه همکاری و خوردن قرص در حین مطالعه انصراف دادند. در نهایت ۳۸ بیمار در مطالعه باقی ماندند و سه ماه بعد از پیوند بررسی شدند.

یافته‌های سنجش روی و مس:

بر اساس سنجش سرمی روی و مس مشخص شد که میزان روی سرمی بعد از مصرف مکمل روی در بیماران، به طور معناداری افزایش یافته بود (P-value = ۰/۰۰۶) اما در گروه دارونما این اختلاف معنادار نبود (P-value = ۰/۰۹۲). همچنین مشخص شد بین میزان مس سرمی قبل و بعد از مصرف روی یا دارونما، اختلاف معناداری وجود نداشت (P-value = ۰/۰۶۷)، (P-value = ۰/۰۸۳).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

یافته‌های پرسشنامه ثبت خوراک سه روزه:

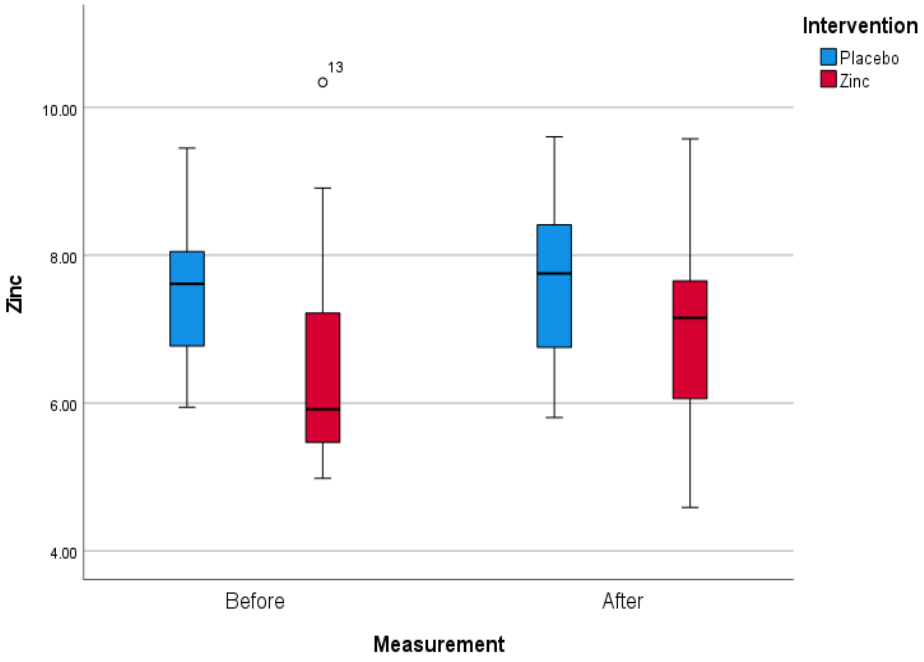
بر اساس میزان دریافت درشت مغذی‌ها شامل؛ کربوهیدرات، پروتنین، چربی ثبت‌شده در پرسشنامه‌های ثبت خوراک متوسط کالری روزانه بیماران هر دو گروه محاسبه شد. همچنین میزان دریافت ریزمغذی‌ها شامل؛ مواد معدنی (آهن، کلسیم، فسفات، مس، منگنز، منیزیم، سدیم، پتاسیم، ید، روی، فولات، سلنیوم)، ویتامین‌های محلول در چربی (D، A، E، K) ویتامین‌های محلول در آب (گروه B، C) در دو گروه روی و دارونما قبل و بعد از مداخله ارزیابی شد. حتی میزان فیبر محلول و غیرمحلول، انواع قندهای (لاکتوز، فروکتوز) و چربی ها (کلسترول) و پروتیئن‌ها (تریپتوفان، تیروزین، آرژنین، آلانین، گلوتامین، پرولین)، لاکتوز، به تفکیک بر اساس رژیم غذایی بیمار ارزیابی و گزارش شد. همچنین بر اساس این ارزیابی هیچ یک از بیماران مصرف الکل نداشته‌اند.

یافته‌های بررسی میزان روی دریافتی بیماران از طریق پرسشنامه ثبت خوراک:

بر اساس آنالیز پرسشنامه‌های ثبت خوراک، میانگین زینک (روی) دریافتی بیماران از طریق خوراک قبل از مداخله در گروه روی (۶/۵ میلی‌گرم) و دارونما (۷/۳۵ میلی‌گرم) و بعد از مداخله در گروه روی (۶/۹۹ میلی‌گرم) و دارونما (۷/۴۶ میلی‌گرم) بوده است.

برای سنجش تفاوت در میزان روی قبل از مداخله از آزمون من - ویتنی استفاده شده است. نتیجه این آزمون حاکی از آن بود که شواهد قابل قبولی از تفاوت در میانه میزان روی قبل از مداخله بین دو گروه مورد مطالعه وجود دارد (P-value= ۰/۰۱).

گروه دارونما روی بیشتری داشته و میزان تفاوت برآورد شده بین میانه دو گروه برابر شد با: ۱/۲۳۶ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۰۳۲، ۰/۳۳۵) (نمودار ۱).



نمودار ۱- نمودار جعبه‌ای توزیع مقادیر روی قبل و بعد از مداخله به تفکیک گروه‌های درمانی

بر اساس مدل ANCOVA در بررسی تفاوت میزان روی پس از مداخله در گروه‌های درمانی، شواهد قابل قبولی از تأثیر روی قبل از مداخله به عنوان متغیر مخدوش‌کننده یافت نشد (P-value = ۰/۸۶). همچنین تفاوت میزان روی پس از مداخله بین دو گروه درمانی نسبتاً معنادار بود (P-value = ۰/۱۲). (نمودار ۱).

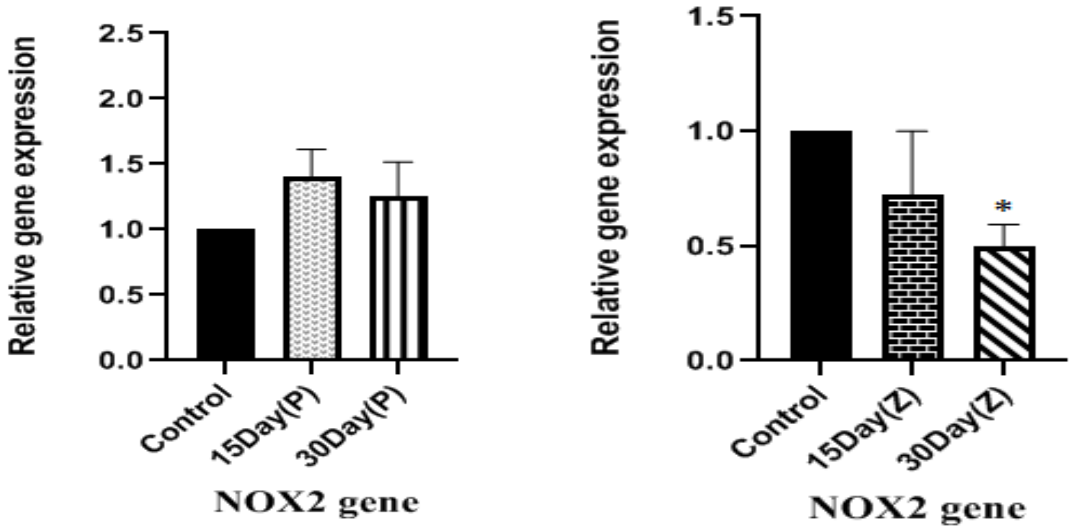
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

تأثیر مکمل روی بر بیان ژن NOX2 :

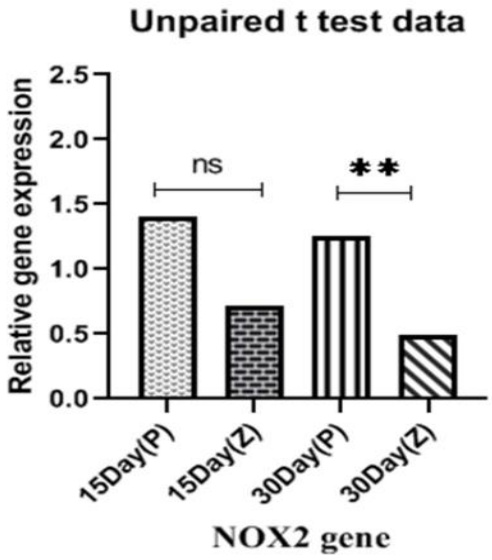
مکمل "روی" سبب کاهش بیان در ژن NOX2 شد. در نمودار ۲ مشخص است که بیان NOX2 در گروه روی پس از ۳۰ روز مصرف مکمل، کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل پیدا کرده است که نشان می‌دهد این مکمل اثر کاهشی در بیان این ژن داشته است.

در گروه دارونما این اختلاف در بین روزهای مختلف معنادار نبوده است که نشان می‌دهد این بیماران با مصرف مکمل روی تغییر بیان ژن را پس از ۳۰ روز نشان دادند (نمودار ۲).

همچنین نشان داده شده است که بین روزهای +۳۰ دارونما و روی هم اختلاف معناداری وجود دارد ولی بین روزهای +۱۵ روی و دارونما اختلاف معناداری وجود ندارد (نمودار ۳).



نمودار ۲- تغییرات بیان ژن NOX2 گروه دریافت‌کننده زینک و پلاسیبو را نسبت به روز کنترل در روزهای ۱۵ و ۳۰ نشان می‌دهد. Z به معنی گروه زینک و P به معنی گروه دارونما است و علامت ستاره * معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (P < ۰/۰۵).

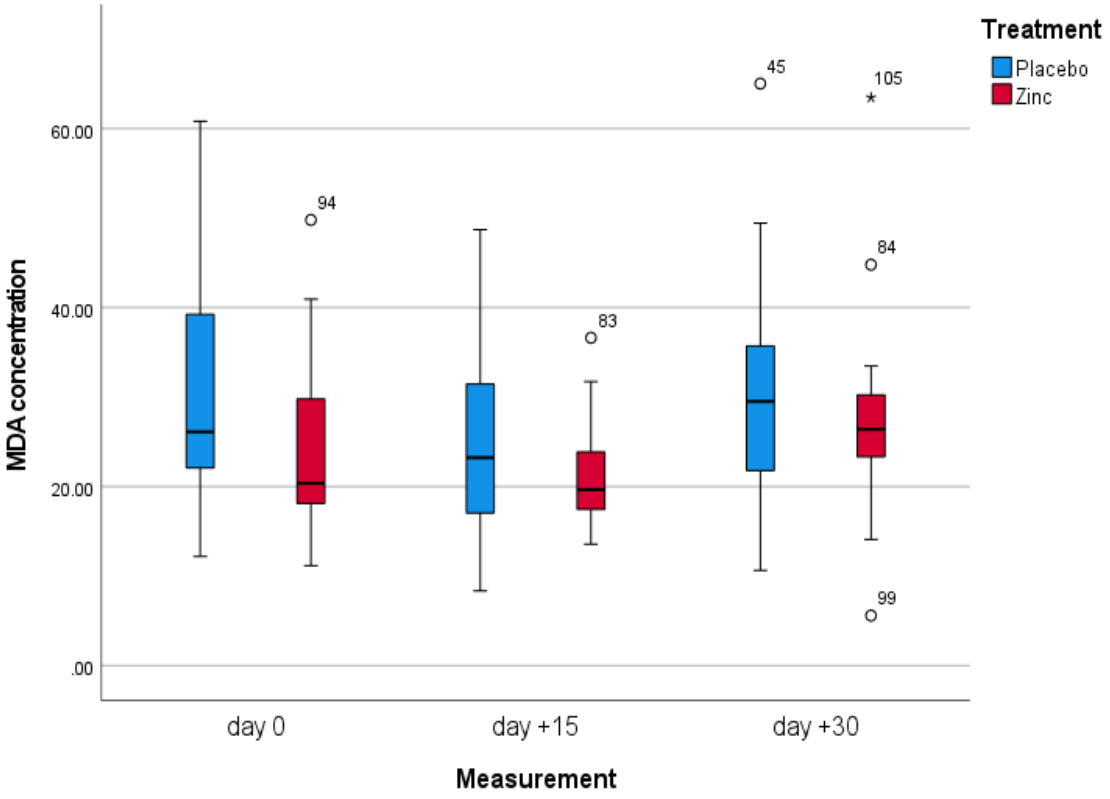


نمودار ۳- مقایسه بیان ژن NOX2 در روزهای ۱۵ و ۳۰ گروه گیرنده روی نسبت به روزهای ۱۵ و ۳۰ گروه گیرنده دارونما با روش آزمون t مستقل. ns به معنی عدم معناداری و علام ستاره ** معناداری را نشان می‌دهد (P < ۰/۰۱).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

تأثیر مکمل "روی" بر تولید MDA در بیماران مالتیپل میلوما:

همان‌طور که در شکل پیداست، در روز پیوند میزان MDA گروه دارونما کمی بیشتر از گروه مداخله به‌نظر می‌رسد. با این حال شواهد آماری قدرتمندی از این تفاوت وجود نداشت (P = ۰/۰۷۵). در روزهای پانزدهم و سی‌ام پس از پیوند نیز تفاوت قابل ملاحظه‌ای دیده نشد اما میزان MDA گروه دریافت‌کننده روی کمتر از گروه دارونما بود در حالی که در گروه دریافت‌کننده روی سطح کلی MDA پس از ۳۰ روز افزایش پیدا کرده بود اما این تغییر معنادار نبود (نمودار ۴).

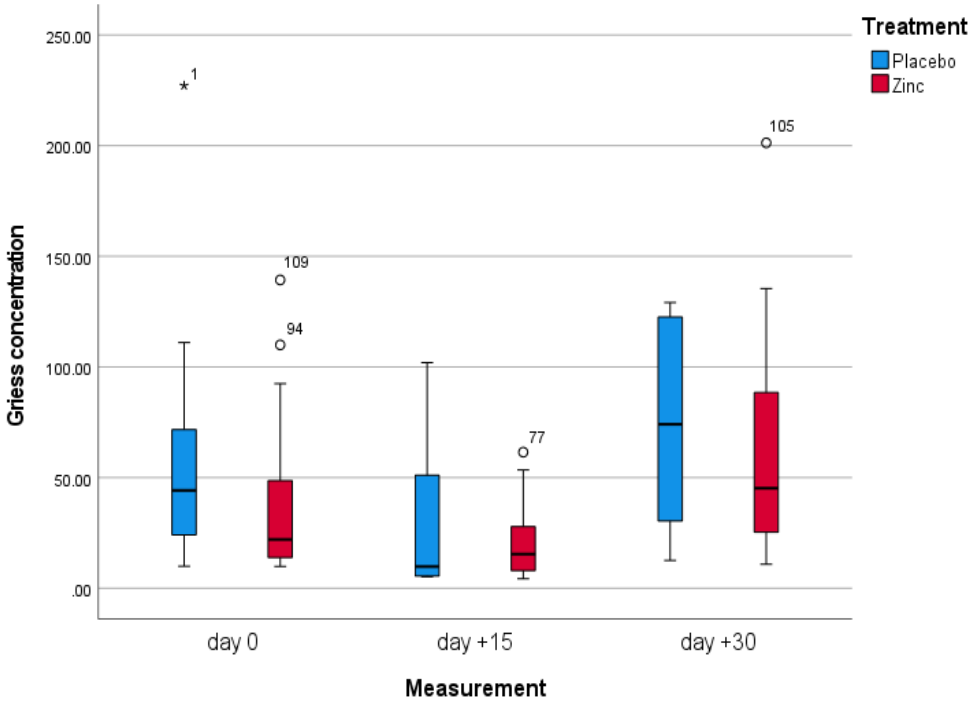


نمودار ۴- نمودار نشان‌دهنده میزان MDA در گروه‌های مداخله و دارونما برای سه روز پیوند، پانزدهم و سی‌ام است.

تأثیر مکمل روی بر تولید NO در بیماران مالتیپل میلوما:

آنالیز آماری یافته‌های حاصل از اندازه‌گیری سطح NO در تست گریس در سرم بیماران MM تحت درمان با مکمل روی یا دارونما نشان داد که در بیماران تحت درمان با مکمل روی، کاهش سطح این متابولیت را در مقایسه با گروه دارونما پس از مدت ۳۰ روز نشان می دهد اما هیچ تفاوت معناداری بین دو گروه در روزهای مورد نظر یافت نشد در حالی که در گروه دریافت‌کننده روی سطح کلی گریس پس از ۳۰ روز افزایش پیدا کرده بود اما این تغییر معنادار نبود (نمودار ۵).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]



نمودار ۵- نمودار میزان گریس (Griess) را در روز پیوند، روز پانزدهم و روز سی‌ام پس پیوند برای دو گروه دریافت‌کننده روی و دارونما نشان می‌دهد.

بحث

با توجه به یافته‌های حاصل از این تحقیق به نظر می‌رسد که مصرف مکمل روی در بیماران مالتیپل میلوما (MM) تحت پیوند مغز استخوان اتولوگ پس از ۳۰ روز کاهش در استرس اکسیداتیو و التهاب را به دنبال داشته است. مطالعه ما نشان داد که مکمل روی به صورت معناداری توانسته بیان ژن NOX2 را پس از ۳۰ روز نسبت به روز پیوند کاهش دهد.

در گزارشی آمده است، کاهش روی با استفاده از TPEN[۱۰] منجر به کاهش ErbB2 و افزایش آپوپتوز، همراه با افزایش بیان ژن NOX2، افزایش استرس اکسیداتیو و ER شد (۳۰). یافته‌های مطالعات دیگر نشان داده که رونویسی NOX-2 در گروه دچار کمبود "روی" افزایش یافته است (۳۱).

همچنین مطالعه ما نشان داد که مکمل روی به صورت معناداری نتوانسته بود بر دو متابولیت MDA و گریس اثر بگذارد اما پس از گذشت ۳۰ روز مشاهده شد که سطح MDA و گریس در گروه دریافت‌کننده مکمل روی، افزایش پیدا کرده بود.

همچنین در بیماران دیابتی افزایش معناداری در سطوح MDA مشاهده شد، در حالی که مکمل روی MDA را کاهش داد اما از نظر آماری معنادار نبود (۳۲).گزارش شده که مکمل منیزیم و روی، در مقایسه با دارونما، به مدت ۱۲ هفته در بین زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) تأثیر معناداری بر سطوح NO، MDA نداشت (۳۳). در مطالعه‌ای دیگری مشاهده شد که افرادی که به مدت ۱۰ هفته مکمل روی دریافت کرده بودند، hs - CRP و MDA را به طور قابل توجهی کاهش دادند اما سطوح GSH و نیتریت کل را بهبود ندادند (۳۴). کاهش MDA در بین بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک به دنبال مصرف ۵۰ میلی‌گرم مکمل روی در روز پس از ۸ هفته نشان داده شده است (۳۵). در جدول زیر به صورت خلاصه نتایج تحقیق ما گزارش شده است. در مطالعه‌ای هم همبستگی

[۱۰] N,N,N',N'-tetrakis (2-pyridylemethyl) ethylenediamine

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

معکوس بین سطوح روی و سطوح MDA پس از مصرف مکمل تشخیص داده شد (۳۶).

با این حال، این اختلاف بین مطالعه‌ها ممکن است به دلیل تفاوت در روش نمونه‌گیری، مدت زمان مطالعه، محدوده سنی، دوز مصرفی روی، ویژگی‌های شرکت‌کنندگان، تفاوت بین گروه‌های مداخله و کنترل، طراحی متقاطع یا طراحی موازی و رژیم غذایی شرکت‌کنندگان باشد.

مالتیپل میلوما یک بدخیمی با عوارض متعدد مانند عفونت‌های مکرر باکتریایی، کم خونی، ضایعات استئولیتیک، نارسایی مغز استخوان و کاهش عملکرد کلیه است. در مراکز پیشرفته پیوند، عمل پیوند مغز استخوان توسط منبع سلول‌های بنیادی خون محیطی انجام می‌شود (۳۷). اکثر بیماران مبتلا به MM که واجد شرایط پیوند هستند تحت این نوع پیوند قرار می گیرند. برای پیوند سلول‌های بنیادی، شیمی درمانی برای از بین بردن سلول‌های بیمار و مغز استخوان انجام می‌شود، سپس سلول‌های بنیادی وارد جریان خون می‌شوند و راه خود را به مغز استخوان پیدا می‌کنند، جایی که در حالت ایده‌آل شروع به تولید سلول‌های خونی جدید و سالم می‌کنند. شیمی درمانی و پرتودرمانی با تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها مانند گلوتاتیون (GSH)، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی مانند α - توکوفرول، بتاکاروتن و ویتامین C مرتبط هستند (۱۰). استرس اکسیداتیو با علل و توسعه بدخیمی‌های خونی مرتبط است زیرا گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و رادیکال‌های آزاد در لوکموژنز نقش دارند. شیمی درمانی با دوز بالا که اغلب در درمان سرطان‌ها استفاده می‌شود، معمولاً با سمیت سلولی ناشی از ROS همراه است. بنابراین، استفاده از شیمی درمانی در ترکیب با آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است پیشرفت بدخیمی‌های خونی را کاهش دهد (۳۸). پیشرفت اخیر در مورد تولید سایتوکاین‌های التهابی ناشی از شیمی درمانی و اثر و پیامدهای شیمی درمانی بر مسیرهای سایتوکاین میزبان و تومور است. سطوح بالاتری از عوامل التهابی مانند سایتوکاین‌ها در بیماران مبتلا به سرطان قبل از شروع هر درمانی (۳۹)، در طول شیمی درمانی (۴۰-۴۲)، پس از شیمی درمانی (۴۳، ۴۴) و تا ۵ سال پس از شروع درمان (۴۵) مشاهده می‌شوند. سطوح ROS بیش از حد که NOX2 یکی از منابع مهم تولید آن است، منجر به التهاب و آسیب بافتی می‌شود که می‌تواند منجر به دیابت، سرطان و بیماری‌های خودایمنی شود (۴۶). بنابراین تنظیم و کاهش آن می‌تواند اثرات درمانی مهمی داشته باشد. در مطالعه ما هم در بیماران مالتیپل میلوما که تحت پیوند قرار گرفتند، روی می‌تواند اثر درمانی مهمی بر کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و عوارض آنها داشته باشد.

"روی" با اثر عملکردی مفیدی از جمله اثر ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته شده است و همچنین نقش مهم آن در عملکرد سیستم ایمنی نیز مشاهده شده است (۴۷). کمبود روی با نقص ایمنی از جمله تغییر پاسخ ایمنی سلولی، سنتز آنتی بادی و تولید سایتوکاین و افزایش حساسیت به بیماری‌های عفونی مرتبط است (۴۸). یافته‌های تحقیق‌ها نشان داده است که مکمل روی نقش مهمی در معکوس کردن این تظاهرات و افزایش کارایی سیستم ایمنی دارد.

"روی با دخالت در واکنش‌های آنزیمی به عملکرد صحیح سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی کمک می‌کند. علاوه بر این، از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴۹). بنابراین، حفظ غلظت کافی "روی" در محفظه‌های سلولی برای عملکرد مناسب سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی ضروری است.

از طرفی، اختلال‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در بسیاری از سرطان‌ها از عوامل مهم التهاب و شکست درمان هستند. به ویژه در سرطان‌های هماتولوژیک به ویژه مالتیپل میلوما (MM)، استرس اکسیداتیو بالایی وجود دارد و حتی پس از پیوند مغز استخوان، عوارض جبران ناپذیری را نشان می‌دهد. تجویز مکمل‌های پیشگیرانه در کنترل و مهار عمل رادیکال های اکسیداتیو نقش دارند.

امروزه توجه ویژه‌ای به نقش واکنش‌های التهابی و سیستم ایمنی در آسیب‌رسانی به سلامت انسان معطوف شده است. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مکمل‌های خوراکی بر بهبود روند درمان بیماران با سابقه MM که تحت پیوند مغز استخوان اتولوگ قرار

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

گرفته‌اند، است. در مطالعه ما به دلیل اینکه در روز ۱۵ تعدادی از داده‌ها به دلیل عدم دسترسی به بیمار، بستری بودن، التهاب بالا و مقادیر سلول پایین این بیماران به دلیل پیوند مغز استخوان و همین‌طور به دلیل اینکه تأثیر زینک را به وضوح مشاهده کنیم، روز ۳۰ پیگیری بیشتری شد. جدول ۲ میزان شاخص‌ها را بر اساس روزهای مختلف به تفکیک گروه‌های درمانی با میانگین و انحراف معیار و تغییرات آنها نسبت به هم مقایسه کرده است.

جدول ۲- میزان شاخص‌های بررسی شده بر اساس روزهای مختلف به تفکیک گروه‌های درمانی با میانگین و انحراف معیار و تغییرات آنها نسبت به هم.

روزهای سنجش و گروه‌های مداخله / متابولیت‌های مورد سنجش	گروه‌های مداخله	میانگین و انحراف معیار در روز ۰ یا پذیرش (روز کنترل)	میانگین و انحراف معیار در روز +۱۵ پس از پیوند	میانگین و انحراف معیار تغییرات روز +۱۵ به نسبت روز ۰	میانگین و انحراف معیار در روز +۳۰ پس از پیوند	میانگین و انحراف معیار تغییرات روز +۳۰ به نسبت روز ۰
MDA	دارونما	۳۴/۷۱ ± ۶/۵۵	۲۵/۰۷ ± ۴/۴۰	۹/۶۴ ± ۵/۲۲	۳۰/۶۰ ± ۳/۱۴	۰/۹۴ ± ۴/۰۴
	روی	۲۳/۸۹ ± ۲/۷۸	۲۱/۶۵ ± ۲/۱۲	۲/۲۳ ± ۲/۷۴	۲۷/۵۵ ± ۲/۸۸	۲/۸۱ ± ۳/۴۷
Griess	دارونما	۶۰/۴۶ ± ۲۵/۱۲	۳۰ ± ۱۲/۸۶	۳۰/۴۶ ± ۱۹/۲۱	۷۷/۳۸ ± ۱۰/۳۶	۱۷/۰۵ ± ۱۳/۳۵
	روی	۳۱/۵۵ ± ۱۱/۲۱	۲۳/۵۳ ± ۵/۶۳	۸/۰۲ ± ۱۳/۴۲	۶۳/۳۲ ± ۱۱/۹۴	۲۳/۶۴ ± ۱۱/۸۵
ژن NOX2	دارونما	۰/۹۸۲ ± ۰/۰۲۶	۱/۳۹۱ ± ۰/۲۱	۰/۰۹ ± ۰/۴۰۹	۱/۲۳۷ ± ۰/۵۰۴	۰/۲۵۵ ± ۰/۳۴
	روی	۰/۹۸۳ ± ۰/۰۲۴	۰/۷۲۱ ± ۰/۴۰۱	۰/۲۶۲ ± ۰/۲۷۹	۰/۴۹۶ ± ۰/۱۹۷	۰/۴۸۷ ± ۰/۱۳

با این حال، این اختلاف بین مطالعه‌های ممکن است به دلیل تفاوت در روش نمونه‌گیری، مدت زمان مطالعه، محدوده سنی، دوز مصرفی روی، ویژگی‌های شرکت کنندگان، تفاوت بین گروه‌های مداخله و کنترل، طراحی متقاطع یا طراحی موازی و رژیم غذایی شرکت‌کنندگان باشد.

همان‌طور که قبلاً تاکید شد، اگر رادیکال‌های آزاد و اکسیدان‌ها بیش از حد نرمال باشند، پدیده‌ای به نام استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کنند. این یک فرآیند مضر است که می‌تواند بر چندین ساختار سلولی مانند غشاها، لیپیدها، پروتئین ها، لیپوپروتئین‌ها و دی اکسی ریبونوکلئیک اسید (DNA) تأثیر منفی بگذارد (۵۰، ۵۱). اگر به شدت کنترل نشود، استرس اکسیداتیو می‌تواند عامل ایجاد چندین بیماری، هم مزمن و هم دژنراتیو و همچنین تسریع روند پیری بدن و ایجاد آسیب شناسی حاد (مانند سکته) باشد.

نقش روی در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به طور گسترده بررسی شده است. مطالعه‌ها نقش آن را در تنظیم گلوتاتیون پراکسیداز و در بیان متالوتیونین و همچنین نقش آن به عنوان یک عامل کمکی برای سوپراکسید دیسموتاز برجسته کرده‌اند. علاوه بر این، روی با آهن و مس در غشای سلولی رقابت می‌کند، آنزیم NADPH - اکسیداز را مهار می‌کند و التهاب مزمن و هیپرگلیسمی را کاهش می‌دهد (۵۲). روی یکی از اجزای ساختاری آنزیم سوپراکسید دیسموتاز است که در سیتوپلاسم سلول‌ها وجود دارد. سوپراکسید دیسموتاز دارای یک مرکز فعال با یک یون مس و یک یون روی است. این آنزیم تبدیل دو رادیکال سوپراکسید به پراکسید هیدروژن و اکسیژن مولکولی را افزایش می‌دهد و سمیت ROS را کاهش می‌دهد (۵۳). مکانیسم دیگری که روی آن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند، تأثیر بر بیان گلوتامات سیستئین لیگاز است که آنزیم

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

محدودکننده سرعت سنتز گلوتاتیون است و اثر دو برابری روی برای خنثی کردن رادیکال‌های آزاد به طور مستقیم توسط گلوتاتیون یا غیر مستقیم به عنوان کوفاکتور گلوتاتیون پراکسیداز دارد (۵۴). توانایی روی برای رقابت با آهن و مس در محل‌های اتصال موجود در غشای سلولی اهمیت دارد. یون‌های آهن و مس می‌توانند تولید رادیکال‌ها از پراکسیدهای لیپیدی را کاتالیز کنند. به این ترتیب، جایگزینی آهن و مس با روی می‌تواند از تشکیل رادیکال‌های بسیار واکنش‌پذیر جلوگیری کند زیرا روی از نظر کاتالیزوری بی اثر است (۵۵). روی همچنین با عمل به عنوان یک ماده مغذی ضد التهابی، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد، مطالعه‌ها نشان می‌دهد که روی، رونویسی NF-kB را از طریق پروتئین ضد التهابی A20 و مسیر سیگنال‌دهی گیرنده فعال شده توسط رسپتور پراکسی زوم پرولیفراتور α (PPAR-α) تنظیم می‌کند (۵۶).

در محدودیت‌های این تحقیق می‌توانیم به نمونه‌گیری این پژوهش بالینی به دلیل همزمانی با شیوع همه‌گیری کووید-۱۹، عدم همکاری بعضی از بیماران در روند پژوهش، پرخطر بودن روند درمانی پیوند سلول‌های بنیادی و احتمال فوت از بزرگ‌ترین معضلات انجام آن بوده است. از دست رفتن بعضی از داده‌ها به دلیل این که بسیاری از بیماران ساکن شهرستان بودند که بر خلاف توصیه پزشک معالج برای اقامت تا ۳۰ روز بعد از پیوند در تهران، زودتر از این زمان از تهران به شهر محل سکونت عزیمت نمودند و برای پیگیری‌های درمان به بیمارستان مراجعه نکردند و از آنجا که طبق اخلاق پژوهش هیچ هزینه مالی و حتی زمانی به بیماران تحمیل نشد از نمونه‌گیری این بیماران صرف نظر شد. با وجود تمام محدودیت‌های موجود، نمونه‌گیری این پژوهش با رعایت کامل موازین اخلاقی و در طی دو سال انجام شد. همچنین مقادیر اولیه شاخص‌ها مانند MDA را بهتر بود در شروع کار همسان می‌کردیم و بعد به گروه‌ها تقسیم می‌کردیم.

مطالعه حاضر، یک کارآزمایی بالینی - تصادفی کنترل شده با دارونما است. در این مطالعه بیماران با سابقه سرطان خون انتخاب شده‌اند که با رضایت وارد مطالعه شده‌اند. از طرفی انجام این تحقیق با توجه به شرایط بیماران و لحاظ بودن تمامی شرایط متدولوژیک و پژوهشی کاری سخت و دشوار بوده است. در این مطالعه تأثیر یک داروی ارزان و در دسترس بیماران بررسی شده است که برای اولین بار هم در کل دنیا انجام شده است و نتایج آن مستقیماً در بالین قابل استفاده است.

نتیجه‌گیری

تا امروز مطالعه‌ای در مورد مکمل روی و تأثیر آن در کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در بیماران تحت پیوند مغز استخوان اتولوگ انجام نشده بود. در مطالعه ما مشاهده شد که این مکمل معدنی می‌تواند به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب کمک کند که در ادامه می‌تواند از بیماری‌های التهابی، بیماری‌های عفونی و سایر مشکلات و حتی عود دوباره جلوگیری کند. می‌توان پیشنهاد کرد که این مکمل سبب بهبودی سریع‌تر این بیماران شده و پیامدهای نا خوشایندی که گاه شدیدتر از عامل اصلی بیماری، سلامت فرد را مورد خطر قرار میدهد را کاهش دهد. از این مکمل می‌توان در آینده به عنوان خط درمانی احتمالی نیز استفاده کرد، اما قطعاً تحقیق‌های بیشتر و گسترده‌تری مورد نیاز است تا این عملکرد ثابت شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه آقای کسری جهان خانی برای دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته ایمونولوژی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بررسی و با کد اخلاق IR.SBMU.MSP.REC.1400.728 ثبت شده است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

References

1. Sato H, Shibata M, Shimizu T, Shibata S, Toriumi H, Ebine T, et al. Differential cellular localization of antioxidant enzymes in the trigeminal ganglion. Neuroscience. 2013 Sep;248:345–58.

2. Navarro-Yepes J, Zavala-Flores L, Anandhan A, Wang F, Skotak M, Chandra N, et al. Antioxidant gene therapy against neuronal cell death. Pharmacol Ther. 2014 May;142(2):206–30.

3. Deponte M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. Biochim Biophys Acta. 2013 May;1830(5):3217–66.

4. Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al. Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: A network meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2021 Dec;168:103504.

5. Mateos M-V, Landgren O. MGUS and Smoldering Multiple Myeloma: Diagnosis and Epidemiology. Cancer Treat Res. 2016;169:3–12.

6. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. Blood. 2010 Dec;116(25):5501–6.

7. Janbabai G, Yaghoubi Ashrafi M, Mousavi RS, Shekarriz R, Eslami Jouybari M, Zaboli E, et al. Epidemiology of hematopoietic cancers in north of Iran: results of Mazandaran population based cancer registry. WCRJ. 2019;6:e1270.

8. Björkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, Hermans J, Alegre A, Apperley J, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 1996 Dec;88(12):4711–8.

9. Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. Cancers (Basel). 2021 Feb;13(4).

10. Sabuncuoğlu S, Kuşkonmaz B, Uckun Çetinkaya D, Özgüneş H. Evaluation of oxidative and antioxidative parameters in pediatric hematopoietic SCT patients. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2012;47(5):651–6. Available from: https://doi.org/10.1038/bmt.2011.145

11. Pazirandeh S, Burns DL, Griffin IJ. Overview of dietary trace minerals. UpToDate. 2012;

12. Duan X, He K, Li J, Cheng M, Song H, Liu J, et al. Tumor associated macrophages deliver iron to tumor cells via Lcn2. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2018;10(2):105–14.

13. Bai Y, Wang G, Fu W, Lu Y, Wei W, Chen W, et al. Circulating essential metals and lung cancer: Risk assessment and potential molecular effects. Environ Int. 2019 Jun;127:685–93.

14. Stepien M, Jenab M, Freisling H, Becker N-P, Czuban M, Tjønneland A, et al. Pre-diagnostic copper and zinc biomarkers and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. Carcinogenesis. 2017 Jul;38(7):699–707.

15. Stepien M, Hughes DJ, Hybsier S, Bamia C, Tjønneland A, Overvad K, et al. Circulating copper and zinc levels and risk of hepatobiliary cancers in Europeans. Br J Cancer [Internet]. 2017;116(5):688–96. Available from: https://doi.org/10.1038/bjc.2017.1

16. Hernandes MS, D'Avila JC, Trevelin SC, Reis PA, Kinjo ER, Lopes LR, et al. The role of Nox2-derived ROS in the development of cognitive impairment after sepsis. J Neuroinflammation [Internet]. 2014;11(1):36. Available from: https://doi.org/10.1186/1742-2094-11-36

17. Abais-Battad JM, Lund H, Dasinger JH, Fehrenbach DJ, Cowley AWJ, Mattson DL. NOX2-derived reactive oxygen species in immune cells exacerbates salt-sensitive hypertension. Free Radic Biol Med. 2020 Jan;146:333–9.

18. Costa ED, Rezende BA, Cortes SF, Lemos VS. Neuronal Nitric Oxide Synthase in Vascular Physiology and Diseases [Internet]. Vol. 7, Frontiers in Physiology . 2016. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2016.00206

19. Khawla O, Naimi D, Mentaverri R, Objois T, Nadiabouderssa N, Marolleau J-P. Quantification of Nitric oxide in Multiple Myeloma Algerian Patients Using R&D and Arbor Assays Kits. Biomed Pharmacol J. 2018 Jun 28;11:1051–9.

20. Zhang Y, Luan Q, Jiang J, Li Y. Prediction and Utilization of Malondialdehyde in Exotic Pine Under Drought Stress Using Near-Infrared Spectroscopy [Internet]. Vol. 12, Frontiers in Plant Science . 2021. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2021.735275

21. Mehdi WA, Zainulabdeen JA, Mehde AA. Investigation of the antioxidant status in multiple

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

myeloma patients: effects of therapy. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(6):3663–7.

22. The 48(th) Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation: Quality Management Group - Poster Session (P607-P610). Bone Marrow Transplant. 2022 Nov;57(Suppl 1):465–7.

23. Rambod M, Pasyar N, Ramzi M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2018;33:14–21. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1462388918300176

24. Iovino L, Mazziotta F, Carulli G, Guerrini F, Morganti R, Mazzotti V, et al. High-dose zinc oral supplementation after stem cell transplantation causes an increase of TRECs and CD4+ naïve lymphocytes and prevents TTV reactivation. Leuk Res. 2018 Jul;70:20–4.

25. Masri IM. Spectrophotometric Determination of Trace Copper in Dental–Unit Waste Water Using the Reagent (3, 5-Dibromo-2-Pyridylazo)-N-Ethyl-N-(3-Sulphopropyl) Aniline (3, 5-Di-Br-PAESA). Sch J Appl Med Sci. 2014;2(2D):870–2.

26. Wang J, Niu Y, Zhang C, Chen Y. A micro-plate colorimetric assay for rapid determination of trace zinc in animal feed, pet food and drinking water by ion masking and statistical partitioning correction. Food Chem. 2018 Apr;245:337–45.

27. Cheshmeh S, Ghayyem M, Khamooshi F, Heidarzadeh-Esfahani N, Rahmani N, Hojati N, et al. Green cardamom plus low-calorie diet can decrease the expression of inflammatory genes among obese women with polycystic ovary syndrome: a double-blind randomized clinical trial. Eat Weight Disord - Stud Anorexia, Bulim Obes [Internet]. 2022;27(2):821–30. Available from: https://doi.org/10.1007/s40519-021-01223-3

28. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. Anal Biochem [Internet]. 2017;524:13–30. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269716303578

29. Hoysrijan B, Sirikulkajorn A. Colorimetric and fluorogenic detection of nitrite anion in water and food based on Griess reaction of fluorene derivatives. J Food Compos Anal. 2023;117:105123.

30. Bodiga VL, Vemuri PK, Nimmagadda G, Bodiga S. Zinc-dependent changes in oxidative and endoplasmic reticulum stress during cardiomyocyte hypoxia/reoxygenation. Biol Chem [Internet]. 2020;401(11):1257–71. Available from: https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0167

31. Biaggio VS, Pérez Chaca M V, Valdéz SR, Gómez NN, Gimenez MS. Alteration in the expression of inflammatory parameters as a result of oxidative stress produced by moderate zinc deficiency in rat lung. Exp Lung Res. 2010 Feb;36(1):31–44.

32. Maremanda KP, Khan S, Jena GB. Role of Zinc Supplementation in Testicular and Epididymal Damages in Diabetic Rat: Involvement of Nrf2, SOD1, and GPX5. Biol Trace Elem Res. 2016 Oct;173(2):452–64.

33. Maktabi M, Jamilian M, Asemi Z. Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2018 Mar;182(1):21–8.

34. Mesdaghinia E, Naderi F, Bahmani F, Chamani M, Ghaderi A, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on clinical response and metabolic profiles in pregnant women at risk for intrauterine growth restriction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2021 May;34(9):1382–8.

35. Jamilian M, Foroozanfard F, Bahmani F, Talaee R, Monavari M, Asemi Z. Effects of Zinc Supplementation on Endocrine Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Biol Trace Elem Res. 2016 Apr;170(2):271–8.

36. Saad-Hussein A, Ibrahim KS, Abdalla MS, El-Mezayen HA, Osman NFA. Effects of zinc supplementation on oxidant/antioxidant and lipids status of pesticides sprayers. J Complement Integr Med [Internet]. 2020;17(1). Available from: https://doi.org/10.1515/jcim-2019-0001

37. Santosa D, Suharti C, Dharmana E. Autologous Bone Marrow Transplant in Multiple Myeloma Patient With Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell. Acta Med Indones. 2020 Oct;52(4):383–7.

38. Zhang J, Lei W, Chen X, Wang S, Qian W. Oxidative stress response induced by chemotherapy in leukemia treatment. Mol Clin Oncol. 2018

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]

Mar;8(3):391–9.

39. Patel SK, Wong AL, Wong FL, Breen EC, Hurria A, Smith M, et al. Inflammatory Biomarkers, Comorbidity, and Neurocognition in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer. J Natl Cancer Inst. 2015 Aug;107(8).

40. Lyon DE, Cohen R, Chen H, Kelly DL, McCain NL, Starkweather A, et al. Relationship of systemic cytokine concentrations to cognitive function over two years in women with early stage breast cancer. J Neuroimmunol. 2016;301:74–82.

41. Cheung YT, Ng T, Shwe M, Ho HK, Foo KM, Cham MT, et al. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. Ann Oncol. 2015;26(7):1446–51.

42. Briones TL, Woods J. Dysregulation in myelination mediated by persistent neuroinflammation: possible mechanisms in chemotherapy-related cognitive impairment. Brain Behav Immun. 2014;35:23–32.

43. Pomykala KL, Ganz PA, Bower JE, Kwan L, Castellon SA, Mallam S, et al. The association between pro-inflammatory cytokines, regional cerebral metabolism, and cognitive complaints following adjuvant chemotherapy for breast cancer. Brain Imaging Behav. 2013;7:511–23.

44. Ganz PA, Bower JE, Kwan L, Castellon SA, Silverman DHS, Geist C, et al. Does tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? Brain Behav Immun. 2013;30:S99–108.

45. Kesler S, Janelsins M, Koovakkattu D, Palesh O, Mustian K, Morrow G, et al. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. Brain Behav Immun. 2013;30:S109–16.

46. Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith SME, Fieschi F. NADPH Oxidases (NOX): An Overview from Discovery, Molecular Mechanisms to Physiology and Pathology. Vol. 10, Antioxidants. 2021.

47. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. Vol. 9, Nutrients. 2017.

48. Wessels I, Haase H, Engelhardt G, Rink L, Uciechowski P. Zinc deficiency induces production of the proinflammatory cytokines IL-1β and TNFα in promyeloid cells via epigenetic and redox-dependent mechanisms. J Nutr Biochem. 2013 Jan;24(1):289–97.

49. Chasapis CT, Loutsidou AC, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME. Zinc and human health: an update. Arch Toxicol [Internet]. 2012;86(4):521–34. Available from: https://doi.org/10.1007/s00204-011-0775-1

50. Rajendran P, Nandakumar N, Rengarajan T, Palaniswami R, Gnanadhas EN, Lakshminarasaiah U, et al. Antioxidants and human diseases. Clin Chim Acta. 2014 Sep;436:332–47.

51. Wu JQ, Kosten TR, Zhang XY. Free radicals, antioxidant defense systems, and schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013 Oct;46:200–6.

52. Cruz KJC, de Oliveira ARS, do Nascimento Marreiro D. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. World J Diabetes. 2015;6(2):333.

53. Cruz JBF, Soares HF. Uma revisão sobre o zinco. Ensaios e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2011;15(1):207–22.

54. Eide DJ. The oxidative stress of zinc deficiency. Metallomics. 2011;3(11):1124–9.

55. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. Free Radic Biol Med. 2012;53(9):1748–59.

56. Prasad AS, Bao B, Beck FWJ, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor-κB. Nutrition. 2011;27(7–8):816–23.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2024-12-22]