Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Science
Vol. 24, No11, Jan-Feb 2017
Pages: 938- 951

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره۱۱، بهمن ۱۳۹۵
صفحه: ۹۵۱-۹۳۸

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

بررسی نقش حفاظتی سلنیوم و پرتوهای درمانی گاما بر سیستم ایمنی سرکوب شده موش آزمایشگاهی توسط سیکلوسپورین

کورش بامداد[1*]، زینب صفر[2]، مهرالسادات علوی[3]

چکیده

مقدمه: سیکلوسپورین به عنوان یک داروی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی شناخته می‌شود. عنصر سلنیوم نیز واجد خواص آنتی‌اکسیدانی است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر هم‌افزایی پرتوهای درمانی گاما مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای و نقش حفاظتی سلنیوم پس از تضعیف سیستم ایمنی با سیکلوسپورین بر کاهش مرگ موش است.

روش بررسی: در این بررسی تجربی ۶۰ سر موش سوری به شش گروه ده تایی، پنج گروه آزمایشی و یک گروه کنترل شامل گروه آزمایشی یک: تکنسیم + سیکلوسپورین؛ گروه آزمایشی دو: ید ۱۳۱ + سیکلوسپورین؛ گروه آزمایشی سه: سلنیوم + سیکلوسپورین؛ گروه آزمایشی چهار: سیکلوسپورین + تکنسیم + سلنیوم؛ گروه آزمایشی پنج: سیکلوسپورین + ید ۱۳۱ + سلنیوم و همچنین گروه کنترل تقسیم شدند. گروه یک و چهار: ۷۵ میکروکوری تکنسیم به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. گروه یک و پنج: ۳۰ میکروکوری ید ۱۳۱ و گروه‌های سه، چهار و پنج ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم سلنیوم به طریق گاواژ دریافت کردند. گروه کنترل نیز ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم سیکلوسپورین دریافت کرد. شش ساعت پس از دریافت سیکلوسپورین، به میزان یک سی‌سی خون از قلب موش‌ها برای اندازه‌گیری درصد لنفوسیت‌ها گرفته و هر ۶ ساعت یک بار نسبت به شمارش موش‌های زنده و مرده اقدام شد.

نتایج: درصد لنفوسیت‌ها و میزان بقاء موش‌ها در گروه تجربی دوم کاهش یافت. میزان بقاء موش‌ها در گروه تجربی یکم، سوم و چهارم نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: تیمار با ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین سبب هم‌افزایی در کاهش زمان بقا و میزان لنفوسیت می‌گردد. دوزهای کم تکنسیم به همراه سلنیوم سبب خنثی‌سازی اثر هم‌افزایی فوق‌الذکر می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سلنیوم، سیکلوسپورین، پرتو گاما، سیستم ایمنی، موش آزمایشگاهی

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور
۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور
۳- دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بخش پزشکی هسته‌ای، بیمارستان نمازی شیراز
*(نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۷۵۶۶۴۶۵۰، پست الکترونیکی:kbamdad@yahoo.com

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

مقدمه:

در کاربردهای پزشکی اشعه یونیزان از قبیل رادیولوژی، پزشکی هسته‌ای و سی تی اسکن، علاوه بر حصول منفعت که همان تشخیص و درمان بیماری‌ها است، خطر ناشی از پرتوگیری نیز باید مورد توجه قرار گیرد (۱). سطوح زیاد پرتوهای یونیزان تابش شده از مواد رادیواکتیو برای موجودات زنده ازجمله انسان زیان‌بار بوده و در مقادیر و شدت کافی می‌تواند آسیب‌های زیستی غیرقابل‌برگشت، سرطان و حتی مرگ موجود زنده را باعث شود. علیرغم زیان‌بار بودن انرژی‌های بالای پرتوهای یونیزان، انرژی‌های کمتر می‌تواند دارای اثرات مثبتی نظیر تحریک سیستم ایمنی باشد که این دسته از آثار به صورت کلی به عنوان اثرات هورموتیک (برگرفته از واژه‌ی هورمسیز) و به مفهوم اثرات تحریکی است (۲). چنانچه می‌دانیم امروزه یکی از موارد مهم در پزشکی هسته‌ای استفاده از رادیوداروها برای کاربردهای درمانی و تشخیصی است و ازجمله مهم‌ترین رادیوداروها در پزشکی هسته‌ای می‌توان به رادیوداروهای نظیر تکنسیم و ید ۱۳۱ رادیواکتیو اشاره نمود (۳). هرچند تاکنون مطالعات بسیاری در خصوص مضرات بیولوژیکی پس از درمان با ید رادیواکتیو گزارش شده است لیکن در مورد اثرات زیان‌بار ید رادیواکتیو بر سیستم ایمنی گزارش‌های اندکی موجود است. ید ۱۳۱ منبعی از پرتوهای یونیزان است که در پزشکی هسته‌ای برای ارزیابی عملکرد و مورفولوژی غده‌ی تیروئید و درمان سرطان تیروئید، متاستاز و پرکاری تیروئید، بیماری خود ایمنی گریوز و موارد دیگر استفاده می‌شود و عمدتاً تابش گاما ۳۶۴keV و بتا ۱۹۲keV ساطع می‌کند که هر دو می‌توانند خطرناک باشند و علت آن نیز اثرات بیولوژیکی مختلفی نظیر تولید رادیکال‌های آزاد است که قادرند منجر به تولید استرس اکسیداتیو و آسیب رساندن به ساختار سلولی شوند (۴). اگرچه شواهدی مبنی بر نقش حفاظت پرتوی (با مکانیسم زدودن گونه‌های فعال اکسیژن) برخی ترکیبات نظیر فلاوونوئیدهای گیاهی آنتی‌اکسیدان و یا عصاره جینسینگ نیز وجود دارد (۵-۱۰).

تکنسیم نود و نه متااستیبل (T^{99m}) نیز یک رادیوایزوتوپ با نیمه عمر ۶/۰۴ ساعت و پرتو گاما ۱۴۰/۵ keV می‌باشد (۱۱). به طور کلی پرتو گاما از نوع پرتوهای یونیزان غیرمستقیم است که این پرتوها خود آسیب شیمیایی و بیولوژیکی ایجاد نمی‌کنند لیکن هنگام گذر از ماده جاذب با واگذاری انرژی، ذرات باردار سریع تولید می‌کنند. پرتودهی یونیزان، اتم‌ها و موکول‌های یونیزه شده و برانگیخته را ایجاد می‌کند که این برانگیختگی می‌تواند: ۱- رادیکال‌های آزاد ایجاد کند؛ ۲- باندهای شیمیایی را بشکند؛ ۳- باندهای شیمیایی جدیدی را تولید کند و اتصال بین ماکرو مولکول‌ها را تغییر دهد و ۴- به موکول‌های فرآیندهای تنظیمی سلول زنده آسیب برساند (۱۲). در مجموع پرتوهای یون‌ساز به دو طریق بر روی اهداف بیولوژیکی اثر می‌گذارند، اثر مستقیم و اثر غیرمستقیم. در اثر مستقیم پرتو یون‌ساز با ضربه‌ی مستقیم بر روی اتم‌های هدف عمل می‌کنند. همه‌ی اتم‌ها و مولکول‌های درون سلول مثل پروتئین‌های ساختاری و آنزیمی و RNA مستعد آسیب پرتویی هستند اما DNA هدف اصلی است. در مکانیسم غیرمستقیم، فوتون‌ها و ذرات عبوری از یک محیط اتم‌ها را یونیزه می‌کنند و الکترون‌های آزاد ایجاد می‌کنند و از آنجا که ۷۰ درصد ترکیب سلول از آب تشکیل شده است رادیولیز آب پدیده غالب خواهد بود (۱۳).

امروزه بقای اعضای پیوندی، یکی از جدی‌ترین مشکلات دنیای پزشکی است و اکثر افرادی که پیوند عضو می‌شوند مجبور به مصرف طولانی‌مدت داروهای سرکوب‌گر سیستم ایمنی و یا در اصطلاح ایمونوساپرسیو می‌باشند، هر چند مصرف درازمدت این داروها بر روی ارگان‌های مختلف اختلالاتی ایجاد می‌کند. سیکلوسپورینآ یکی از داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی است که به طور گسترده برای جلوگیری از رد پیوند (کلیه، کبد، قلب و غیره) و بیماری‌های خود ایمنی استفاده می‌شود اما درمان با سیکلوسپورین نیز دارای عوارض جانبی کلیوی، قلبی، فشارخون بالا، سمیت‌های کبدی و غیره است و بیماران مصرف‌کننده با هرگونه

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

بیماری‌های خفیفی دچار افت سریع سیستم ایمنی می‌شوند (۱۴). بر اساس دانسته‌ها آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌توانند بدن انسان را در مقابل رادیکال‌های آزاد و اثرات گونه‌های اکسیژنی فعال حفاظت کنند و پیشرفت بسیاری از بیماری‌های مزمن و پراکسیداسیون لیپیدی را به تأخیر بیندازند. سلنیوم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان برای بسیاری از فرآیندهای سلولی ضروری است چرا که جزئی از چندین سلنوپروتئین است که برخی از این سلنوپروتئین‌ها، سلنوآنزیم هستند و نقش مهمی را برای حفاظت اکسیداتیو و حالات ایمنی ایفا می‌کنند (۱۵، ۱۶). مطالعه پارک و همکاران نشان می‌دهد که تابش یونیزان منجر به مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز) در لنفوسیت‌های B، T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) می‌شود. همچنین باعث آسیب کشنده در سلول‌های بنیادی مغز استخوان، پیش‌سازهای مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها می‌شود (۱۷). آپوپتوز روند مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده است که ممکن است در موجودات چند سلولی در پاسخ به علائم تهدید و مسمومیت از جمله اشعه رخ دهد. این پدیده می‌تواند در سلول‌های بنیادی مغز استخوان و سلول‌های تک هسته‌ی خون محیطی پس از قرار گرفتن در معرض اشعه نیز مشاهده شود (۱۸-۲۰). مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که دوز بالای ید ۱۳۱ رادیواکتیو می‌تواند منجر به ایجاد شکستگی‌های کروموزومی شود و میزان سلول‌های لنفوسیت حاوی مایکرونوکلئی (اجسام کروی داخل سیتوپلاسمی هستند که محتوی قسمتی یا تمامی از یک کروموزوم می‌باشند که طی تقسیم سلولی در اثر شکستگی کروموزومی یا جدا شدن یک کروموزوم از رشته‌های دوک پدید می‌آیند) را به عنوان یک مارکر غیرمستقیم نارسایی‌های کروموزومی افزایش دهد که خود قادر است زمینه‌ی ایجاد ترانسلوکاسیون‌های بعدی را فراهم آورد. سلول‌های حاوی این شکل کروموزومی اغلب بر اثر فعال شدن مسیر p-53 به سمت آپوپتوز (مرگ سلولی) پیش می‌روند (۱). در مطالعه‌ای دیگر که خسارات ناشی توسط پرتوهای یونیزان را روی ساختار هموگلوبین بررسی می‌کند، سطوح بالای ید ۱۳۱ خسارات ساختمانی شدید را نشان می‌دهد (۲۱). از دیگر سو، پژوهش‌های مختلفی گواه آن هستند که دوزهای کم پرتوهای یونیزان باعث تحریک سیستم ایمنی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شود (۲۲).

مطالعات نشان می‌دهد سلنیوم غذایی اهمیت اساسی برای حفظ عملکرد مطلوب سیستم ایمنی و افزایش ایمنی در طول عفونت دارد (۲۳). تحقیقات انجام شده در حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد کمبود سلنیوم منجر به پاسخ‌های ایمنی کمتر به ویروس‌ها، تومورها و آلرژی‌زا نسبت به گروه کنترل که سلنیوم کافی دریافت کرده بودند می‌شود و همچنین اطلاعات محدود از مطالعات در انسان نشان می‌دهد که مکمل‌های سلنیوم باعث افزایش پاسخ ایمنی سلولی و هومورال می‌شود (۲۴). همچنین مطالعات دیگری نشان می‌دهد سلنیوم در فرآیند تولید گلوتاتیون پراکسیداز به منظور افزایش قدرت سیستم ایمنی نقش کلیدی دارند و در افزایش ایمنی و تحریک تولید گلبول‌های سفید و نیز فعالیت تیموس ضروری هستند (۲۵). سلنیوم عنصری ضروری در بدن است که کمبود آن موجب کاهش فعالیت آنزیم‌ها و تجمع رادیکال‌های آزاد و صدمه به غشاء سلول می‌گردد بنابراین سلنیوم کافی برای عملکرد مناسب سیستم ایمنی و محافظت از صدمات اکسیداتیو لازم است (۲۶). یافته‌ها به وضوح نشان داده‌اند که دوزهای بالای ید ۱۳۱ و مصرف هم‌زمان سیکلوسپورین می‌تواند به آسیب‌های جبران‌ناپذیر و حتی مرگ در بیمارانی که بنا به دلایلی نیاز به سرکوب سیستم ایمنی دارند منجر شود؛ بنابراین لازم است خطرات و فواید این داروها را در بیمارانی که به هر دو عامل بالینی نیاز دارند، در نظر گرفت. با توجه به مطالب ارائه شده، تحقیق اخیر با هدف بررسی اثر هم‌افزایی پرتوهای درمانی و نقش حفاظتی سلنیوم پس از تضعیف سیستم ایمنی موش با سیکلوسپورین بر کاهش مرگ موش‌های سوری صورت پذیرفته است.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۶۰ سر موش سوری balb/c نر، بالغ، هم‌خون و هموزن در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. این موش‌ها از مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و ترانس

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شدند و در قفسه‌های پلاستیکی در یک اتاق کنترل شده با میانگین رطوبت ۵۰ درصد و دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد، در یک سیکل روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و با تهویه مناسب نگهداری شدند (قفس نگهداری موش ساخت ایران). حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشته و از غذای فشرده آزمایشگاهی جهت تغذیه آن‌ها استفاده گردید. موش‌ها به صورت تصادفی به ۶ گروه (۵ گروه آزمون و یک گروه کنترل) تقسیم شدند. به منظور جلوگیری از بروز هر گونه مداخله در مطالعه، موش‌ها کدبندی‌شده و تنها پس از اتمام آزمایش کد برداری صورت گرفت. پس از کدبندی، به موش‌های گروه آزمون اول به ازای هر موش حدود ۷۵ میکروکوری تکنسیم ۹۹m (ژنراتور مولیبدن تکنسیم ساخت کشور ایران شرکت پارس ایزوتوپ) به حجم ۰/۵ از طریق تزریق درون صفاقی و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به ازای وزن موش سیکلوسپورین از طریق گاواژ (مجموعه گاواژ موش سوری از جنس آلومونیوم و ساخت کشور اسپانیا) داده شد. مقدار تزریق رادیودارو برحسب وزن است که با دستگاه دوز کالیبراتور (ساخت کشور ژاپن) و زیر نظر متخصص پزشکی هسته‌ای دوز رادیوداروها محاسبه شد. به گروه آزمون دوم به ازای هر موش حدود ۰/۵ سی‌سی ید ۱۳۱ با اکتیویته ۳۰ میکروکوری و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به ازای وزن موش سیکلوسپورین از طریق گاواژ داده شد. به گروه آزمون سوم ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن سلنیوم به ازای وزن بدن به صورت گاواژ خورانیده شد. به گروه آزمون چهارم به ازای هر موش ۰/۵ سی‌سی تکنسیم ۹۹m با اکتیویته ۷۵ میکروکوری از طریق درون صفاقی و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به ازای وزن موش سیکلوسپورین و ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن سلنیوم از طریق گاواژ داده شد. به گروه آزمون پنجم به ازای هر موش حدود ۰/۵ سی‌سی ۳۰ میکروکوری ید ۱۳۱ و ۰/۱ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن سلنیوم و ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به ازای وزن موش سیکلوسپورین از طریق گاواژ داده شد و به گروه کنترل ۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به ازای وزن موش سیکلوسپورین از طریق گاواژ به همراه ۰/۵ سی‌سی نرمال سالین به منظور جلوگیری از مداخله‌ی ناشی از استرس تزریق به موش‌ها داده شد. تمامی گروه‌ها ۴۸ ساعت بعد سیکلوسپورین دریافت کردند. لازم به ذکر است که مقدار تجویزی این دارو بر حسب وزن و با نظر متخصص فارماکولوژی انجام گرفت و ۶ ساعت بعد از دریافت سیکلوسپورین، حدود یک سی‌سی خون بعد از بی‌هوش شدن موش‌ها به وسیله اتر از قلب موش‌ها توسط سرنگ ۲/۵ سی‌سی با شماره ۲۵ گرفته شد. خون‌ها وارد لوله‌ی آزمایش که حاوی ماده ضد انعقاد اتیلن دی آمین تترا استیک اسید بودند، شدند تا خون لخته نشود. بعد از اینکه لوله‌های آزمایش را بسته و آرام تکان داده شدند جهت آزمایش CBC به وسیله دستگاه سل کانتر سیسمکس (شمارشگر سلول اتوماتیکی هماتولوژی ساخت کشور سوئد Sysmex-K-1000) درصد لنفوسیت برای بررسی تغییرات در سیستم ایمنی از طریق مطالعه بافت خون مشخص شد و هر ۶ ساعت یک‌بار، شمارش موش‌های زنده و مرده انجام پذیرفت. کلیه‌ی داده‌های به دست آمده در برنامه SPSS ورژن ۲۰ وارد شدند و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. جهت بررسی میزان تغییرات درصد لنفوسیت موش‌ها در گروه‌های مختلف از آزمون آماری T نمونه‌های مستقل (Independent-Samples T-Test) استفاده گردید. جهت آنالیز بقاء و تحلیل ماندگاری موش‌ها در گروه‌های موردمطالعه از آزمون آماری غیر پارامتری برآورد تابع بقاء (Kaplan-Meier Survival Test) استفاده گردید. جهت مقایسه میزان بقاء در گروه‌های مختلف نسبت به یکدیگر از مقایسات زوجی دو به دو (Pairwise Comparisons) استفاده شد.

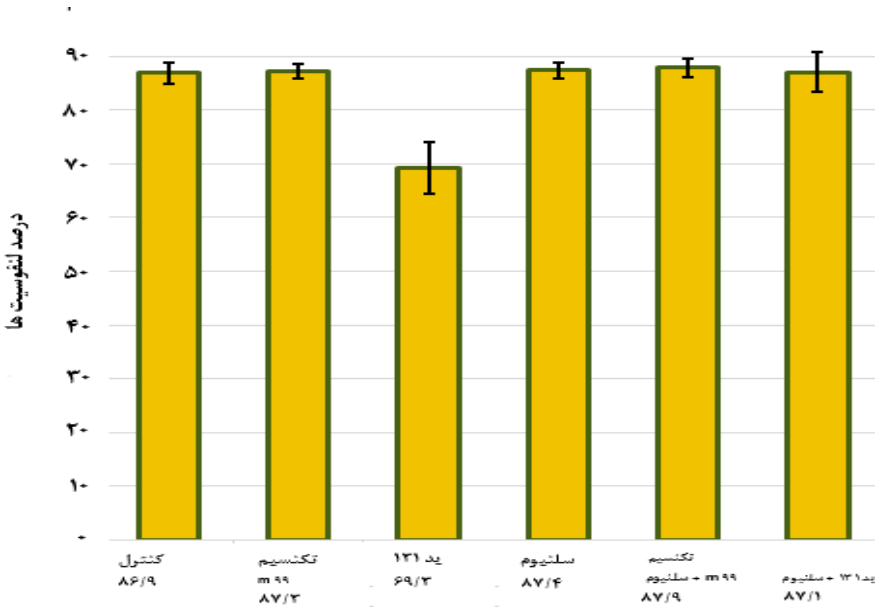
نتایج

نتایج درصد لنفوسیت به طور معنی‌داری به میزان ۱۷/۶ درصد در گروه دریافت کننده ید ۱۳۱ کاهش یافته است. هر چند تفاوت معنی‌داری در دیگر گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$). به منظور مقایسه نتایج در جدول و نمودار ۱ آورده شده است.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

جدول ۱: نتایج درصد لنفوسیت در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل.

تیمار	سطح معنی‌داری	میانگین انحرافات	اختلاف خطای استاندارد
سیکلوسپورین و تکنسیم ۹۹ متااستیبل	۰/۸۹۴	۰/۴۰۰۰۰	۰/۷۴۳۱۲
سیکلوسپورین و ید ۱۳۱	۰/۰	-۱۷/۶۰۰۰۰	۱/۶۵۸۹۸
سیکلوسپورین و سلنیوم	۰/۳۱۲	۰/۵۰۰۰۰	۰/۹۶۱۴۸
سیکلوسپورین و تکنسیم ۹۹ متا استیبل و سلنیوم	۰/۳۹۷	۱/۰۰۰۰۰	۰/۸۰۶۲۳
سیکلوسپورین و ید ۱۳۱ و سلنیوم	۰/۰۴۲۷	۰/۲۰۰۰۰	۰/۶۹۶۸۲



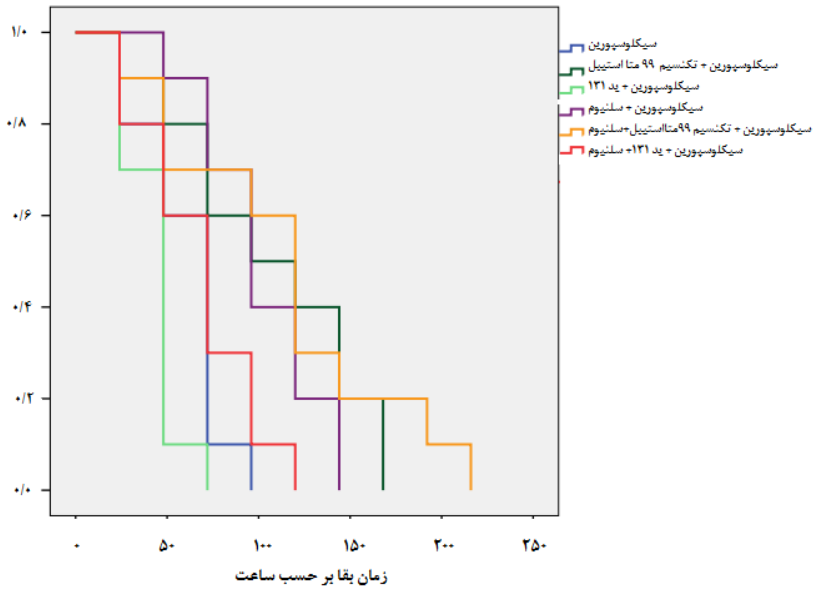
نمودار ۱: مقایسه درصد لنفوسیت‌ها در گروه‌های تجربی مختلف.

مقایسه میزان بقاء در گروه‌های مختلف نسبت به یکدیگر نشان می‌دهد که میزان بقاء موش‌ها در گروه دریافت‌کننده ید ۱۳۱ به طور معنی‌داری (p=۰/۰۴۵) به میزان ۱۶/۸ ساعت کاهش‌یافته است که نشان‌دهنده اثر هم‌افزایی ترکیب سیکلوسپورین و ید ۱۳۱ در تضعیف سیستم ایمنی و درنتیجه کاهش زمان بقا است. در مقابل، تفاوت معنی‌داری در گروه دریافت کننده ترکیبی ید ۱۳۱ و سلنیوم نسبت به گروه کنترل مشاهده نمی‌گردد که نشان‌دهنده تأثیر مثبت سلنیوم بر سیستم ایمنی و خنثی‌سازی اثر هم‌افزایی ترکیب سیکلوسپورین و ید ۱۳۱ در تضعیف سیستم ایمنی است. میزان بقاء موش‌ها در گروه دریافت‌کننده سلنیوم به طور معنادار ۴۰/۸ ساعت نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است (p=۰/۰۰۴). همچنین میزان بقاء در گروه دریافت کننده تکنسیم دارای یک افزایش معنادار ۴۵/۶ ساعتی نسبت به گروه کنترل است (p=۰/۰۱۵). میزان بقاء در گروه ترکیبی دریافت‌کننده سلنیوم و تکنسیم نیز دارای یک افزایش معنادار ۵۲/۸ ساعتی نسبت به گروه کنترل است (p=۰/۰۱۰). در گروه ترکیبی میزان افزایش زمان بقاء از دو گروه قبل به طور معنادار بیشتر می‌باشد که تایید کننده‌ی اثر هم‌افزایی ترکیب سلنیوم و تکنسیم در افزایش زمان بقاء است (p<۰/۰۵). به منظور سهولت در مقایسه نتایج در جدول و نمودار ۲ آورده شده است.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

جدول ۲: مقایسه میزان بقاء در گروه‌های موردمطالعه نسبت به گروه کنترل.

آزمون‌های آماری	تیمار	سیکلوسپورین	
		Chi-Square	P-Value
Log Rank (Mantel-Cox)	سیکلوسپورین	-	-
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹	۵/۸۹۶	۰/۰۱۵
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱	۴/۰۲۲	۰/۰۴۵
	سیکلوسپورین + سلنیوم	۸/۱۵۸	۰/۰۰۴
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹ + سلنیوم	۶/۶۰۲	۰/۰۱۰
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱+ سلنیوم	۰/۶۱۱	۰/۴۳۴
Breslow (Generalized Wilcoxon)	سیکلوسپورین	-	-
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹	۴/۳۳۳	۰/۰۳۷
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱	۳/۲۴۱	۰/۰۲۷
	سیکلوسپورین + سلنیوم	۷/۵۱۸	۰/۰۰۶
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹ + سلنیوم	۴/۲۹۲	۰/۰۳۸
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱+ سلنیوم	۰/۲۶۰	۰/۰۶۱۰
Tarone-Ware	سیکلوسپورین	-	-
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹	۵/۰۶۵	۰/۰۲۴
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱	۳/۶۵۳	۰/۰۵۶
	سیکلوسپورین + سلنیوم	۷/۸۹۲	۰/۰۰۵
	سیکلوسپورین + تکنسیم m۹۹ + سلنیوم	۵/۳۶۵	۰/۰۲۱
	سیکلوسپورین + ید ۱۳۱+ سلنیوم	۰/۴۰۲	۰/۲۵۶



نمودار ۲: نمودار مقایسه زمان بقاء در گروه‌های تجربی مورد مطالعه.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

همان‌گونه که از نمودار ۲ برداشت می‌شود بیشترین زمان بقاء مربوط به گروه دریافت‌کننده ترکیب تکنسیم و سلنیوم است که حاکی از اثر هم‌افزایی این دو ترکیب می‌باشد. پس از آن به ترتیب گروه دریافت‌کننده تکنسیم در جایگاه دوم و گروه دریافت‌کننده سلنیوم در جایگاه سوم قرار گرفته‌اند. در مقابل، کاهش معنادار زمان بقا در گروه دریافت‌کننده ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین دیده می‌شود که حاکی از اثر هم‌افزایی ترکیب ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین بر تضعیف سیستم ایمنی می‌باشد. مصرف سلنیوم موجب مهار اثر سوء هم‌افزایی ترکیب ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین شده و مانع تضعیف سیستم ایمنی شده است.

بحث

امروزه نقش مهم رادیکال‌های آزاد در نتیجه آثار زیان‌بار پرتوهای یونیزان به خوبی نشان داده شده است. پرتوهای یونیزان با اثرات غیرمستقیم مانند تشکیل رادیکال‌های آزاد و همچنین ایجاد استرس اکسیداتیو می‌توانند القاء عوارض مخرب زیستی و همچنین آسیب در مکانیسم‌های طبیعی سیگنالینگ سلولی را سبب شوند (۲۷).

سیکلوسپورینآ عملکردهای گوناگونی در بدن انسان دارد از جمله با تأثیر اختصاصی بر لنفوسیت‌های نوع T، سبب مهار پاسخ ایمنی با واسطه سلولی می‌شود. از آنجا که این دارو ترکیبی چربی دوست است توزیع گسترده‌ای در سراسر بدن دارد و می‌تواند سبب عوارض جانبی در اعضای مختلف شود (۲۸). بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، ید ۱۳۱ قادر است میزان مرگ‌ومیر را در موش‌هایی که داروی سیکلوسپورین را دریافت کرده‌اند، افزایش دهد. نتایج حاصل از این تحقیق با نتایج مطالعه علوی و همکاران به‌خوبی همخوانی دارد. این محققان در بررسی اثر هم‌افزایی، دوز بالای ید را بر سیستم ایمنی سرکوب شده توسط سیکلوسپورین بررسی کردند، نتایج آن‌ها نشان داد که در گروه دریافت‌کننده ید و سیکلوسپورین میزان مرگ‌ومیر نسبت به گروه کنترل افزایش داشته است (۲۹). بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری در میزان بقا در گروه دریافت‌کننده ید ۱۳۱ و سلنیوم و سیکلوسپورین نسبت به گروه کنترل مشاهده نمی‌گردد. این نتایج بیانگر اثرات حفاظتی سلنیوم در برابر اثرات مخرب سیکلوسپورین و ید ۱۳۱ بر سیستم ایمنی است. سلنیوم به دلیل حضور در جایگاه فعال سلنوپروتئین‌ها به ویژه آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از قبیل گلوتاتیون پراکسیداز قادر به حذف هیدروپراکسیدهای لیپیدی و هیدروژن پراکسید بوده و در دفاع سلولی علیه استرس اکسیداتیو القاء شده توسط رادیکال‌های آزاد نقش اصلی را به عهده دارد. بدین ترتیب سلنیوم به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی توانسته است با خنثی‌سازی اثرات سینرژیستیک سیکلوسپورین و ید ۱۳۱، از تضعیف بیشتر سیستم ایمنی جلوگیری نماید. سود و همکاران اثر محافظتی سلنیوم را بعد از قرار گرفتن گلبول‌های قرمز موش صحرایی در معرض دوز ۳/۷ میلی بکرل ید ۱۳۱ بررسی کردند (۳۰). تغییر شکل سطوح مختلف گلبول‌های قرمز موش بعد از درمان با ید ۱۳۱، نشان می‌دهد که با مصرف مکمل سلنیوم، به طور قابل‌توجهی گلبول‌های قرمز موش دوباره بازسازی می‌شوند. همچنین در مطالعه‌ای که توسط روزاریو و همکاران انجام گرفت نیز استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین‌های C، E و سلنیوم) در بیماران مبتلا به سرطان تیروئید درمان شده با ید ۱۳۱، توانست استرس اکسیداتیو را به حداقل برساند (۳۱). در مطالعه حسینی مهر، اثر محافظتی عناصر کمیاب نظیر روی، سلنیوم و آهن در مقابل عوارض جانبی ناشی از پرتوهای یونیزان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه، اثرات حفاظتی عناصر کمیاب را در برابر سمیت ناشی از پرتوهای یونیزان نشان داد (۳۲). نتایج مطالعه ایکرز و همکاران نیز نشان داد که سلنوپروتئین پی به عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدان ناشناخته، می‌تواند تجمع گونه‌های فعال اکسیژن ناشی از اشعه گاما را در سلول‌های فیبروبلاست انسان کاهش دهد (۳۳). شواهد نشان می‌دهد که سلنیوم متابولیسم سلولی را تنظیم و سلول‌های طبیعی را از سموم ناشی از رادیکال‌های آزاد از جمله آسیب تشعشع محافظت می‌کند (۳۴). نتایج مربوط به میزان بقا در گروه دریافت‌کننده سلنیوم، تکنسیم و سیکلوسپورین نشان

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

می‌دهد که ترکیب سلنیوم و دوز کم پرتو قادر به اثرات حفاظتی بیشتر در برابر تضعیف سیستم ایمنی ناشی از دوز بالای سیکلوسپورین است و می‌تواند به بیماران پیوندی و بیماران خود ایمنی که به طور ناخواسته دچار مسمومیت سیکلوسپورین با تضعیف شدید سیستم ایمنی شده‌اند، کمک کند. رادیوداروی تکنسیم یکی از رادیوداروهای پرکاربرد برای اسکن کلیه، قلب، کبد، طحال و غیره است و دارای پرتو گاما ۱۴۰ keV است. مطالعات نشان می‌دهد دوز کم پرتو موجب افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های سلولی، تسهیل ترمیم آسیب‌های DNA، کاهش ترانسفورماسیون‌های بدخیم و تحریک پایین سیستم ایمنی شده و از این طریق طول عمر موجود زنده را افزایش می‌دهد. بدین ترتیب اخیراً اثر تحریکی پرتوهای یونیزان بر روی سیستم ایمنی اهمیت ویژه‌ای در ارزیابی اثرات زیست‌شناختی پرتوهای دوز کم پیدا کرده است. شواهد گسترده و غیر قابل انکاری در زمینه هورمسیز پرتویی که نشانگر آثار سودمند زیست‌شناختی دوزهای کم‌پرتوهای یونیزان است، وجود دارد (۳۵). مطالعات نشان می‌دهد که اثرات بیولوژیکی تابش دوز پایین متفاوت از تابش با دوز بالا است. دوز پایین اشعه می‌تواند تکثیر سلول‌های طبیعی را تحریک و گهگاه باعث فعال شدن سیستم دفاعی شود (۳۶). در مطالعه‌ای دوز پایین پرتو گاما در کاهش آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از تشعشع، در طول عمر، عملکرد جنسی در مگس میوه کارائیب در اوایل زندگی و سنین بالا بررسی گردید. نتایج نشان می‌دهد که دوزهای در محدوده ۷۰ میلی گری پرتو گاما در اوایل زندگی نه تنها باعث بهبود معیارهای ضروری ارگانیسم در پرواز و جفت‌گیری می‌شود بلکه اثرات مفیدی در کاهش آسیب اکسیداتیو در سنین بالا و بهبود طول عمر و سلامتی داشته است (۳۷). در مطالعه دیگری نیز اثر ضد توموری هورمسیز در سیستم گلبول قرمز موش در معرض تابش دوز پایین اشعه ایکس مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد تابش دوز ۷۵ میلی گری اشعه ایکس توانایی ضد تومور موش را افزایش داده و باعث بهبود عملکرد ایمنی اریتروسیت‌ها و توانایی حمل اکسیژن می‌شود (۳۸). نتایج حاصل از برخی مطالعات نیز اثرات تحریک کننده اشعه با دوز کم را در سیستم ایمنی و خون‌ساز مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج این مطالعات نشان داده است که دوز پایین اشعه سبب کنترل تکثیر سلول‌های سرطانی، حفظ تعادل سیستم ایمنی بدن و القاء هورمسیز خون‌ساز نظیر تکثیر سیستم خون‌سازی می‌شود (۳۹ و۴۰). در مطالعه دیگری رن و همکاران تابش دوز پایین را بر ایمنی ذاتی مورد بررسی قرار داده‌اند. طبق این نتایج، تابش دوز پایین پتانسیل القاء اثر هورمسیز را در سیستم ایمنی بدن نشان می‌دهد (۴۱). موکول‌ها، سلول‌ها و بافت‌ها پاسخ‌های متفاوتی را پس از قرار گرفتن در معرض دوز پایین در مقایسه با قرار گرفتن در معرض دوز بالا بروز می‌دهند. در هر انتقال انرژی، قرار گرفتن در معرض دوز پایین کمتر از ۱۰ سانتی گری باعث ایجاد دو اثر در DNA می‌شود که یکی پاسخ محافظتی در برابر آسیب DNA در فرآیندهای سلولی و مولکولی و دیگری طرفدار بقا است. از سوی دیگر دوز بالای پرتوهای یونیزان اغلب با مرگ سلول و اختلال هموستازی در بافت هدف همراه است (۴۲). نتایج حاصل از درصد لنفوسیت‌ها نشان می‌دهد سلنیوم و دوز کم تکنسیم توانسته‌اند اثرات هم‌افزایی ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن القاء شده از گاما و بتای ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین را خنثی کنند. به طور کلی پرتوهای یونیزان دارای تنوعی از عوارض جانبی حاد و طولانی‌مدت بر روی سیستم ایمنی بدن می‌باشند. مغز استخوان، یکی از اندام‌هایی است که حساسیت بسیار بالایی به اشعه دارد و شامل انواع سلول‌هایی است که برای حفظ خون‌سازی و سیستم ایمنی بدن مورد نیاز است. پرتوها موجب کاهش فعالیت آن و همچنین کاهش سلول‌های پیش‌ساز خونی و نیز آسیب ژنتیکی در مغز استخوان می‌شوند به‌گونه‌ای که عوارض ناشی از اشعه بر مغز استخوان در مقادیر بالا می‌تواند منجر به مرگ فوری جاندار شود. بر همین مبناست که محافظت از این عضو جزء اولویت‌های حفاظتی در برابر اشعه محسوب می‌شود. در میان انواع سلول‌های خونی لنفوسیت‌ها حساس‌ترین سلول‌ها در برابر آسیب‌های تشعشع هستند. به خوبی روشن است که مرگ سلول‌های T در عرض

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

چند ساعت پس از تابش (مرگ اینترفاز) رخ می‌دهد. تابش‌های یونیزان عوارض جانبی طولانی‌مدت بر ایمنی سلول T وارد می‌کنند و قرار گرفتن در معرض تابش منجر به بسیاری از شرایط پاتوفیزیولوژیک از جمله آسیب اکسیداتیو، التهاب و فیبروز می‌شود (۴۳). در افراد دریافت‌کننده دوز بالای اشعه هر دو لنفوسیت بالغ و سلول‌های بنیادی مغز استخوان به شدت آسیب دیده که باعث کاهش قابل ملاحظه گرانولوسیت‌ها و سلول‌های کشنده طبیعی می‌شود که با هم در دفاع در برابر تهاجم میکروبی نقش دارند و در نتیجه آن افراد بسیاری بر اثر عفونت فعال جان خود را از دست می‌دهند (۴۴). مطالعه پارک و همکاران نشان می‌دهد که تابش یونیزان منجر به آپوپتوز در لنفوسیت‌های B،T، سلول‌های کشنده طبیعی و همچنین باعث آسیب کشنده در سلول‌های بنیادی مغز استخوان، پیش‌سازهای مونوسیت‌ها و گرانولوسیت‌ها می‌شود (۱۷). در مطالعه دیگری واتاناب و همکارانش آسیب‌های ناشی از ید ۱۳۱ را روی لنفوسیت‌های بیماران مبتلا به فئوکروموسیتوما مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد تعداد میکرونوکلئوس لنفوسیت‌ها پس از درمان با ید ۱۳۱ به طور قابل توجهی نسبت به افراد شاهد افزایش یافته است (۴۵). در نهایت لازم به ذکر است که اگرچه در مطالعه حاضر تلاش شده است با ساده‌ترین روش و حداقل امکانات آزمایشگاهی مقایسه‌ای در خصوص تأثیر هم‌زمان پرتوهای گاما با دوزهای کم و همچنین تأثیر مثبت عنصر سلنیوم به عنوان محافظت‌کننده سیستم ایمنی در میزان بقاء موش‌ها انجام پذیرد لیکن می‌باید در تعمیم نتایج حاصل از این تحقیق با احتیاط عمل کرد چرا که دست‌یابی به دوزهای بهینه از پرتو و همچنین میزان سلنیوم مصرفی نیازمند مطالعات گسترده‌تر شامل تعداد آماری مطلوب از نمونه‌های آزمایشگاهی و همچنین پایش هر دو فاکتور دوز پرتو و غلظت عناصر مورد بررسی به صورت متقابل است. از سوی دیگر شرایط محیطی تاثیرگذار بر پارامترهای فیزیولوژیک را نمی‌توان نادیده گرفت چرا که بسیاری از این پارامترها قادرند با القاء تغییراتی در میزان سروتونین و همچنین سطح کورتیزول بدن جاندار، سبب پاسخ‌های متفاوت به محرک‌های درونی و برونی شوند. لذا نتیجه‌گیری ارائه شده در تحقیق حاضر، صرفاً با توجه به محدودیت‌ها و شرایط تعریف شده در این مطالعه قابل ارزیابی است و به منظور تعمیم نتایج مستخرج از این پژوهش برای تمامی شرایط و حالت‌ها و یا سایر جانداران می‌بایست کلیه موارد مربوطه با دقت ملاحظه شوند.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه، مرگ و میر بالا و کاهش درصد لنفوسیت‌ها را در گروه دریافت‌کننده ید ۱۳۱ رادیواکتیو و سیکلوسپورین نشان داد. در این بررسی با استفاده از آنتی‌اکسیدان سلنیوم و اثرات سودمند دوز پایین تکنسیم، اثرات سوء ناشی از دوزهای بالای ید ۱۳۱ در موش‌های دریافت‌کننده ید ۱۳۱ و سیکلوسپورین به نوعی خنثی شدند. در واقع این مطالعه در راستای تلاش گسترده برای توسعه اقدامات پزشکی در برابر آسیب‌های ناشی از تشعشع در بیماران خود ایمنی و پیوند اعضاء است که کاهش افت سیستم ایمنی ناشی از دوز بالای ید ۱۳۱ رادیواکتیو در این دسته از بیماران، افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی ناشی از میکروارگانیسم های فرصت طلب را افزایش می‌دهد.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت دانشگاه پیام نور استهبان و همچنین دانشگاه علوم پزشکی شیراز انجام شده است و بدین وسیله از کلیه همکارانی که در به انجام رسیدن تحقیق اخیر ما را کمک کرده‌اند به ویژه جناب آقای محمد عاطفی که در تعریف پژوهش و تمامی مراحل انجام کار ما را یاری رسانیدند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

References:

1- Hooman A, Mogharrabi M, Mosaffa N, Tabeie F, Shafiee B, Neshanda Asli, E. ***Cytological radiotoxicity of radioiodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma.*** Iranian J Endocrinology and Metabolism 2008; 9 (4): 351-356.

2- Mortazavi MJ, Rahmani MR, Rahnama A, Saeed- Pour A, Nouri E, Hosseini N. ***The stimulatory effects of topical application of radioactive lantern mantle powder on wound healing***. Dose Response 2009; 7(2): 149-59.

3- Thundimadathil J. ***Cancer treatment using peptides: current therapies and future prospects***. J Amino Acids 2012; 2012, 1-13.

4- Berti AP, Düsman E, Mariucci RG, Lopes NB, Vicentini VE. ***Antimutagenic and radioprotective activities of beta-carotene against the biological effects of iodine-131 radiopharmaceutical in Wistar rats***. Genet Mol Res 2014; 31:13(1), 2248-58.

5- Düsman E, Berti AP, Mariucci RG, Lopes NB, Tonin LTD, Vicentini VEP. ***Radioprotective effect of the Barbados Cherry (Malpighia glabra L.) against radiopharmaceutical Iodine-131 in Wistar rats in vivo.*** BMC Complementary and Alternative Medicine 2014; 14(41): 1-9.

6- Almeida IV, Düsman E, Heck MC, Pamphile JA, Lopes NB, Tonin LTD, et al. ***Cytotoxic and mutagenic effects of iodine-131 and radioprotection of acerola (Malpighia glabra L.) and beta-carotene in vitro.*** Genetics and Molecular Research 2013; 12(4): 6402-6413.

7- Ran Y, Wang R, Lin F, Hasan M, Jia Q, Tang B, et al. ***Radioprotective effects of Dragon's blood and its extract against gamma irradiation in mouse bone marrow cells.*** Physica Medica 2014; 30(4):427-31.

8- Lee TK, O'Brien KF, Wang W, Johnke RM, Sheng C, Benhabib SM, Wang T, Allison RR. ***Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: a study of 40 cases.*** The Journal of Alternative and Complementary Medicine 2010;16(5):561-7.

9- Vasilyeval IN, Bespalov VG. ***[Release of Extracellular DNA after Administration of Radioprotective Combination of α-Tocopherol and Ascorbic Acid].*** Radiatsionnaia biologiia, radioecologiia/Rossiiskaia akademiia nauk 2014;55(5):495-500.

10- Shimoi K, Masuda S, Shen B, Furugori M, Kinae N. ***Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice.*** Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1996;350(1):153-61.

11- Salehi H, Mollarazi E, Abbasi H. ***Silica-Gel Modified with Zirconium Oxide as a Novel 99Mo Adsorbent in 99mTc Generators.*** J of Nuclear Sci and Tech 2010; 50, 63-67.

12- Portess DI, Bauer G, Hill MA, Neil P. ***Low-dose irradiation of nontransformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells via intercellular induction of apoptosis.*** Canser Res 2007; 67,1246-1253.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

13- Hamzavi Jahromi Z, Zolghadri Jahromi S, Hemayatkhah Jahromi V, Kargar Jahromi H, Erfanian sprotective s***. effect of curcumin agains gamma-radiation on testis of rats*** .Jahrom University of Medical Sciences 2013; 18(2),131-141.

14- Ghahari L, Kazemnadi S, Dadpey M, Jafarian S. ***Comparison between cyclosporine and combination of cyclosporine and vitamin a administration impact on rat liver parenchyma.*** Jornal army university of medical science 2004; 2(2): 333-336.

15- ValdiglesiasV, Pasaro E, Mendez J, Lavon B. ***In vitro evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective evects a review.*** Arch Toxicol 2010; 84,337-351.

16- Beckett GJ, and Arthur JR. Selenium and endocrine systems. J. Endocrinol 2005; 184, 455–465.

17- Park B, Yee C, Le K.M. ***The effect of radiation on the immune response to cancers***. Int. J.Molecular Sci 2014; 15, 927-43.

18- Bordon E, Henriquez-Hernandez LA, Lara PC, Ruiz A, Pinar B***. Prediction of clinical toxicity in locally advanced head and neck cance patients by radio-induced apoptosis in peripheral blood lymphocytes (PBLs).*** Radiat Oncol 2010; 5, 4-4.

19- Schnarr K, Boreham D, Sathya J, Julian J. ***Dayes isradiation-induced lymphocyte apoptosis to predict radiation therapy late toxicity in prostate cancer patients***. Int. J. Radiat. Oncol Biol. Phys 2009; 74, 1424-30.

20- Zhang HM, Nie JS, Li X, Niu Q. ***Characteristic analysis of peripheral blood mononuclear cell apoptosis in coke oven workers.*** J. Occupat. Health 2012;54, 44-5.

21- De Oliveira GC, Maia GA, Cortes VF, Santos HDL, Moreira LM. ***The effect of γ-radiation on the hemoglobin of stored red blood cells: The involvement of oxidative stress in hemoglobin conformation.*** Annals Hematol 2013; 92, 899-906.

22- Liu SZ. ***On radiation hormesis expressed in the immune system***. Crit Rev Toxiclo 2003. 33(3-4): 431-41.

23- Aribi M, Meziane W, Habi S, Boulatika Y, Marchandin H, Aymeric JL. ***Macrophage bactericidal activities against staphylococcus aureus are enhanced in vivo by selenium supplementation in a dose dependent manner***. Plos One 2015; 4,10(9).

24- Beck MA, Levander OA, Handy J. ***Selenium deficiency and viral infection***. Jornal Nutr 2003; 133,1463S–1467S.

25- Van as C, Careghi V, Bruggeman O M, Onagbesan S, Van der Geyten V M, Darras E. ***Decuypere, regulation of growth hormone expression by thyrotropin releasing hormone through the pituitaryspecific transcription factor PIT-1 in chicken pituitary.*** Acta Vet. Hung 2004; 52: 389-402.

26- Arthur J R, McKenzie R C, Beckett G J. ***Selenium in the immune system.*** J. Nutr 2003; 133, 1457-1459S.

27- Porter KL, Shetty G, Meistrich ML. ***Testicular edema is associated with speratogonial arrest in irradiated rats***. Endocrinology 2006; 147, 1297-1305.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

28- Mohammadian B, Papahn AA, Rashidi SH, Sistani Karampour N. ***Teratogenic and pathologic effects of cyclosporine on the kidney of rat's infant.*** Veterinary Journal Iranian 2006; 2(2):5-13.

29- Alavi M, Okhovat MA, Bamdad k. ***Evaluation the synergistic effect of high dose radiation of Radioiodine on the .immune system suppressed by cyclosporine american.*** Journal of Immunology 2015; 11 (3):85.91.

30- Sood A, Chadha VD, Dhawan DK. ***Radioprotective role of selenium after single-dose radioiodine (^{131}I) exposure to red blood cells of rats.*** J Environ Pathol Toxicol Oncol 2011; 30(2): 153-62.

31- Rosario PW, Batista KC, Calsolari MR. ***Radioiodine-induced oxidative stress in patients with differentiated thyroid carcinoma and effect of supplementation with vitamins C and E and selenium (antioxidants).*** Arch Endocrinol Metab 2016; 23.

32- Hosseinimehr SJ. ***The protective effects of trace elements against side effects induced by ionizing radiation.*** Radiat Oncol Jornal 2015; 33(2): 66–74.

33- Eckers JC, Kalen AL, Xiao W, Sarsour EH, Goswami PC. ***Selenoprotein p inhibits radiation-induced late reactive oxygen species accumulation and normal cell injury***. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87(3): 619-25.

34- Sieber F, Muir SA, Cohen EP, Fish BL, Mader M, Schock AM, et al. ***Dietary selenium for the mitigation of radiation injury: effects of selenium dose escalation and timing of supplementation***. Radiat Res 2011; 176(3): 366-74.

35- Pandey R, Shankar BS, Sharma D, Sainis KB. ***Low dose radiation induced immunomodulation effect on macrophages and CD8(+) T cells***. Int J Radiation Biol 2005; 81(11): 801-12.

36- Yang G, Li W, Jiang H, Liang X, ZhaoY, Yu D, et al. ***Low-dose radiation may be a novel approach to enhance the effectiveness of cancer therapeutics***. Int J Cancer 2016.

37- Lopez-Martinez G, Hahn DA. ***Early life hormetic treatments decrease irradiation-induced oxidative damage, increase longevity, and enhance sexual performance during old age in the Caribbean fruit fly.*** Plos One 2014; 9(1): 31.

38- Yu HS, Liu ZM, Yu XY, Song AQ, Liu N, Wang H. ***Low-dose radiation induces antitumor effects and erythrocyte system hormesis.*** Asian Pac J Cancer Prev 2013; 14(7): 4121-6.

39- Zhang L, Tian Y, Wu Y, Zhang H, Wang Z, Huo H, et al. ***Low-dose radiation-induced hormetic effect on hematopoietic reconstitution.*** Int J Radiat Biol 2010; 86(4): 329–33.

40- Lacoste-Collin L, Jozan S, Cances-Lauwers V, Pipy B, Gasset G, Caratero C, Courtade-Saidi M. ***Effect of continuous irradiation with a very low dose of g rays on life span and the immune system in SJL mice prone to B-cell lymphoma.*** Radiat Res 2007; 168(6): 725–732.

41- Ren H, Shen J, Tomiyama-Miyaji C, Watanabe M, Kainuma E, Inoue M, et al. ***Augmentation of innate immunity by low-dose irradiation***. Cell Immunol 2006; 244(1): 50-6.

42- Sokolov M, Neumann R. ***Global gene expression alterations as a crucial constituent of human cell response to low doses of ionizing radiation exposure.*** Int J Mol Sci 2015; 17(1): 31.

43- Li HH, Wang YW, Chen R, Zhou B, Ashwell JD, Fornace Jr. ***Ionizing radiation impairs t cell activation by affecting metabolic reprogramming***. Int J Biol Sci 2015; 11(7): 726-36.

44- Unscear***, Effects of ionizing radiation on the immune system. effects of ionizing radiation(United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes) manhattan,*** New York City: United Nations 2006.

45 - Watanabe N, Yokoyama K, Kinuya S. Tonami H. ***Evaluation of cytological radiation damage to lymphocytes after I-131 metaiodobenzylguanidine therapy by the cytokinesis-blocked micronucleus assay.*** Ann Nucl Med 2016; 1-5.

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

Radioprotective Effect of Selenium and Gamma Rays on Cyclosporine-Immunosuppressed Wistar Rats

Kourosh Bamdad[1]*, Zainab Safar[1], Mehrosadat Alavi[2]

[1] Department of Biology, Payame Noor University (PNU) , Iran

[2] Department of Nuclear Medicine and Radiotherapy, Namazi Hospital, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018

Received: 19 Feb 2016 **Accepted:** 7 Jan 2017

Abstract

Introduction: Cyclosporine is known as an immunosuppressive drug. Selenium has antioxidant characteristics. This study investigated the synergistic effects of radiation therapy emitted from Gamma rays with the protective effect of selenium after suppressing the immune system of rats with cyclosporine.

Methods: 60 adult male mice, randomly divided into 6 groups (5 experimental groups, and one control group). Experimental group number 1: technetium + cyclosporine; group number 2: iodine 131 + cyclosporine; group number 3: selenium + cyclosporine; group number 4: cyclosporine + technetium + selenium; group number 5: cyclosporine + iodine131 + selenium. Experimental groups 1 and 4 treated with 75 mCi Technetium in a volume of 0.5 ml through intraperitoneal injection. Experimental groups 1 and 5 treated with 0.5 ml iodine 131 (30 mCi). Experimental groups 3, 4 and 5 received 0.1 mg of selenium per kg of their body weight through gavage method. Control group also treated with 0.5 ml normal saline containing 50 mg cyclosporine per kilograms of their body weight to minimize statistical errors. Six hours after treatment with cyclosporine, about 1 ml of heart blood for determining the content of lymphocytes taken and every 6 hours the population of rats has been counted.

Results: Percentage of lymphocytes and survival rate was significantly decreased in the experimental group 2. Survival rate of rats in the experimental groups 3, 1, and 4, significantly increased compared to the control group.

Conclusion: Treatment with cyclosporine and iodine-131 has a meaningful synergistic effect in the reduction of lymphocyte percentage and also survival time. Selenium and low doses of Technetium has the ability to neutralize the synergistic effect of cyclosporine and iodine-131.

Keywords: Selenium, Cyclosporine, Gamma Rays, Immune System, Wistar Rat

This paper should be cited as:
Bamdad K, Safar Z, Alavi M. **Radioprotective Effect of Selenium and Gamma Rays on Cyclosporine-Immunosuppressed Wistar Rats.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 24(11): 938-951.

*Corresponding author: Email: kbamdad @yahoo.com

Downloaded from jssu.ssu.ac.ir at 23:33 IRST on Saturday February 24th 2018