دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۱، صفحه ۷۵ - ۷۰ (فروردین و اردیبهشت ۹۳)

ISMJ 2014; 17(1):70-5

بررسی اثر سولفات روی خوراکی در پیشگیری از تغییرات خونی ناشی از شیمی درمانی

فاطمه اربابی‌کلاتی [۱و۲*]، فرشید اربابی‌کلاتی [۳]

[۱] گروه بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
[۲] مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
[۳] مرکز تحقیقات ضایعات مغزی نخاعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

(دریافت مقاله: ۹۰/۹/۸- پذیرش مقاله: ۹۱/۲/۲۳)

چکیده

زمینه: سرکوب مغز استخوان از عوارض تهدیدکننده حیات، ناشی از شیمی درمانی است که متعاقب ایجاد نوتروپنی یا لکوپنی، موجب نیاز به بستری یا استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در بیماران می‌گردد. در چندین بررسی از مکمل روی در کنار شیمی درمانی برای کاهش عوارض درمان سرطان استفاده شده و نتایج نشان دهنده کاهش عود موضعی و متاستاز و افزایش میزان بقا بوده است. بنابراین پژوهش کنونی جهت بررسی اثر سولفات روی خوراکی در پیشگیری از تغییرات خونی ناشی از شیمی درمانی طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: این تحقیق یک کارآزمایی بالینی دوسوکور بود، که ۵۰ بیمار بزرگسال تحت شیمی درمانی در طی سال‌های ۸۸-۸۷ وارد مطالعه شدند. بیماران به‌صورت تصادفی به دو گروه ۲۵ تایی سولفات روی یا دارونما تقسیم شدند. بیماران گروه مورد همزمان با شروع شیمی درمانی روزانه ۳ عدد کپسول سولفات روی ۲۲۰ میلی‌گرمی (ساخت شرکت الحاوی) را تا پایان دوره شیمی درمانی دریافت می‌کردند. گروه کنترل نیز همزمان با شروع شیمی درمانی روزانه ۳ عدد کپسول حاوی دارونما که از لحاظ شکل، طعم و رنگ مشابه دارو بود و توسط شرکت سازنده داروی سولفات روی تهیه شده بود را تا پایان دوره شیمی درمانی دریافت کردند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ و آزمون تی مستقل مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه بین دو گروه مورد و شاهد از نظر تعداد گلبول‌های سفید (P value=۰/۷)، گلبول‌های قرمز (P value=۰/۴) و میزان هموگلوبین (P value=۰/۹) پس از مداخله تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (CI= ۹۵ درصد).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه استفاده از سولفات روی خوراکی نمی‌تواند از تغییرات خونی ناشی از شیمی درمانی جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: سولفات روی، شیمی درمانی، تغییرات خونی، گلبول‌های سفید

* زاهدان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری‌های دهان

E-mail: farbabi@razi.tums.ac.ir
RCT Code: IRCT201101023133N3

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

مقدمه

سرکوب مغز استخوان از عوارض تهدیدکننده‌ی حیات، ناشی از شیمی درمانی است که سبب نوتروپنی یا لکوپنی در ۷۷-۴۰ درصد بیماران و نیاز به بستری یا استفاده از آنتی‌بیوتیک می‌گردد (۱).

انجمن سرطان آمریکا پیشنهاد کرده که در افراد با احتمال نوتروپنی تب‌دار بیش از ۴۰ درصد، از فاکتور محرک رشد گرانولوسیت‌ها استفاده شود که به هر حال پر هزینه است و باید روزانه به‌صورت زیر جلدی تزریق شود (۱).

آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکسی در ترکیب با شیمی درمانی جهت جلوگیری از نوتروپنی تب‌دار استفاده می‌شود هر چند نقش آنها به‌خوبی روشن نیست. ایجاد مقاومت، حساسیت و خطر نوتروپنی طولانی از مهم‌ترین معایب آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد (۲).

بیش از سی سال است که نقش عنصر حیاتی روی در فرایندهای فیزیولوژیک مثل رشد، تکامل و بقاء سیستم ایمنی و ترمیم بافت‌ها مشخص شده و یک عنصر ضروری در بیش از ۳۰۰ آنزیم مختلف می‌باشد (۳ و ۴).

ترکیبات جدیدی از روی در بیش از ۳۰۰ آنزیم متفاوت از قبیل الکل دهیدروژناز، آلکالین فسفاتاز، آنزیم آنژیوتانسین[1]، ماتریکس متالوپروتیناز[2]، ترانس کریپتاز معکوس، DNA و RNA پلی‌مراز سوپر اکسید دسموتاز شناخته شده است. علاوه بر این، روی در سنتز پروتئین و اسید نوکلئیک، متابولیسم کربوهیدرات‌ها و انتقال اکسیژن نقش دارد و اکنون نقش روی در ثبات غشاء سلولی سودمند و مفید شناخته شده است. پروتئین‌های Zinc–finger گروهی با بیش از ۲ هزار فاکتور رونویسی می‌باشد که به‌طور اختصاصی به DNA باند می‌شوند و به فعالیت رونویسی فاکتورهای رشدی می‌پردازند، پروتئین‌های پروتئین‌های محافظت کننده سلول[3]، تنظیم‌کننده‌ی سلول‌های مغز استخوان بالغین هستند(۵).

چندین بررسی از روی در کنار شیمی درمانی برای کاهش عوارض درمان سرطان استفاده نموده‌اند. این بررسی‌ها نشان داده است که روی می‌تواند در کاهش موکوزیت مؤثر باشد (۶ و ۷).

در مطالعه لین (Lin) و همکاران نشان داده شد که استفاده از مکمل روی در بیماران تحت شیمی درمانی سبب کاهش عود موضعی و متاستاز می‌شود و میزان بقا را ۵ سال افزایش می‌دهد (۸).

ابی (Eby) مکمل روی را در یک دختر سه ساله مبتلا به آلوکمیک لوکمیا تجویز کرد و مشاهده نمود که میزان سلول‌های بلاست از ۹۵ درصد به‌میزان ۵ درصد کاهش پیدا کرده و سبب بهبود تولید سلول‌های قرمز خون گردید. وی این فرضیه را پیشنهاد کرد که روی می‌تواند اثرات سمی شیمی درمانی را کاهش دهد (۹).

در مطالعه دیگری که توسط اریکتن (Erikten) و همکاران انجام شد مشخص گردید که تجویز خوراکی روی در موش‌های تحت رادیوتراپی از کاهش گلبول‌های سفید به‌طور معنی‌داری جلوگیری می‌کند اما در میزان هموگلوبین و پلاکت تأثیری ندارد (۱۰). با توجه به اینکه سرکوب مغز استخوان بیشتر به دنبال شیمی درمانی ایجاد می‌شود تا رادیوتراپی و همچنین عدم وجود کارآزمایی بالینی در مورد اثر مکمل روی خوراکی بر روی سلول‌های خون محیطی، مطالعه کنونی جهت بررسی اثر پیشگیرانه مکمل روی بر تغییرات خون محیطی ناشی از شیمی درمانی طراحی شده است.

[1] Angiotensin
[2] MMPS
[3] Cyto protective

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و انتخاب بیماران

این تحقیق یک کارآزمایی بالینی دو سو کور بود که در آن ۵۰ بیمار بزرگسال (با سن بیشتر از ۱۸ سال) تحت شیمی درمانی در طی سال‌های ۸۸-۸۷ وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: وضعیت[۴] Karnofsky Performance status برابر یا بیشتر از ۶۰، امید به زندگی برابر یا بیشتر از شش ماه، بیمارانی که سمیت ناشی از شیمی درمانی قبلی آن‌ها برطرف شده بود، شمارش گلبول‌های سفید برابر یا بیش از ۱۵۰۰ و شمارش پلاکت‌ها برابر یا بیش از ۱۰۰۰۰۰ در میکرولیتر داشتند و در نهایت ارائه رضایت‌نامه کتبی در مورد نحوه درمان توسط بیمار بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر می‌شد: پرتودرمانی همزمان یا قبلی در ناحیه سر و گردن (شامل نازوفارنکس، اوروفارنکس و یا لارنکس) جراحی قبلی سر و گردن به‌دلیل بدخیمی در آن ناحیه، استفاده از دندان مصنوعی و یا موارد مشابه، حاملگی و عفونت.

با توجه به اینکه هیچ کارآزمایی بالینی در این زمینه یافت نشد، به‌صورت پایلوت در هر گروه ۲۵ بیمار وارد مطالعه شدند و بیماران از بین مراجعه کنندگان به بخش انکولوژی بیمارستان امام علی (ع) انتخاب شدند. رژیم شیمی درمانی بیماران شامل داکسی رابیسین[۵]، داکاربازین[۶]، سیکلوفسفامید[۷] و جمسیتابین[۸] بود.

ملاحظات اخلاقی

کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان پروتکل مطالعه را قبل از ورود بیماران تصویب کرده بود همچنین این کارآزمایی در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با شماره N۳ IRTC ۲۰۱۱۰۱۰۲۳۱۳۳ ثبت شده است و در www.irct.ir/ در دسترس می‌باشد. تمام بیماران فرم رضایت‌نامه کتبی را بعد از دریافت اطلاعات درباره مطالعه پر نموده و آن را امضا کردند.

بیماران به‌صورت تصادفی با استفاده از روش بلوک‌های چهارتایی به دو گروه ۲۵ تایی سولفات روی یا دارونما تقسیم شدند و همه بیماران تا پایان دوره شیمی درمانی پیگیری شدند و مطالعه را به اتمام رساندند، بیماران آزاد بودند که در هر مرحله‌ای از مطالعه خارج شوند.

تجویز دارو

بیماران گروه مورد همزمان با شروع شیمی درمانی روزانه ۳ عدد کپسول سولفات روی۲۲۰ میلی‌گرمی (ساخت شرکت الحاوی) را تا پایان دوره شیمی درمانی دریافت می‌کردند. گروه کنترل نیز همزمان با شروع شیمی درمانی روزانه ۳ عدد کپسول حاوی دارونما که از لحاظ شکل، طعم و رنگ مشابه دارو بود و توسط شرکت سازنده داروی سولفات روی تهیه شده بود را تا پایان دوره شیمی درمانی دریافت کردند.

تقسیم تصادفی بیماران و تجویز داروی سولفات روی و پلاسبو توسط انکولوژیست درمانگر بیمار انجام می‌شد. از هر بیمار قبل از شروع شیمی درمانی و در طی درمان هر دو هفته یکبار آزمایش شمارش کامل سلول‌های خون محیطی توسط محققی که از نحوه تجویز دارو بی‌اطلاع بود به‌عمل می‌آمد. آنالیز داده‌ها توسط فردی که از نحوه تجویز دارو بی‌اطلاع بود، انجام شده است.

[۱] مقیاس عملکردی در بیماران سرطانی جهت تعیین میزان سلامتی و توانایی انجام اعمال روزانه است که از شماره ۱۰۰ (سلامتی کامل) تا ۰ (مرگ) تغیر می‌کند در وضعیت ۶۰ بیمار جهت انجام فعالیت‌های روزانه به کمک اندکی نیاز دارد.

[5] Doxurobicine
[6] Dacarbazine
[7] Cyclophosphamid
[8] Gemcitabine

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

آنالیز آماری

داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc, chicago IL) ویرایش ۱۷ مورد آنالیز قرار گرفت و جهت مقایسه متغیرها در دو گروه از آزمون آماری Independed T test استفاده شد.

یافته‌ها

۱۳ نفر از شرکت کنندگان در هر گروه مرد بودند، متوسط سنی شرکت کنندگان در گروه مورد ۴۷/۲±۳/۵ سال و در گروه کنترل ۵۱/۵±۳/۳ سال بود. تومورهای مورد درمان در هر دو گروه به ترتیب شیوع لنفوم، پستان، دستگاه گوارش، ریه و پروستات بود. بیماران از لحاظ سن، جنس، نوع بیماری و رژیم درمانی در هر دو گروه مشابه بودند. نتایج به‌دست آمده از این بررسی جداگانه برای گروه‌ها ارایه شده‌اند. میانگین تعداد گلبول‌های سفید، گلبول‌های قرمز و هموگلوبین افراد مورد مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱) میانگین تغییرات سلول‌های خونی در گروه‌های مورد مطالعه

گروه / متغیر	گروه دارونما	گروه درمان	P value
تعداد سلول‌های سفید پیش از مداخله	۷۵۷۰±۹۱۱*	۷۳۸۰±۵۶۰	۰/۲
تعداد سلول‌های سفید پس از مداخله	۶۷۰۰±۵۰۰	۶۸۰۰±۳۵۰	۰/۷
تعداد سلول‌های قرمز پیش از مداخله	۴۷۸۹±۶۰۰	۴۶۶۰±۶۳۰	۰/۸
تعداد سلول‌های قرمز پس از مداخله	۴۱۲۵±۷۳۰	۴۵۱۰±۶۹۰	۰/۴
میزان هموگلوبین پیش از مداخله	۱۲/۵±۱	۱۲/۶±۱/۲	۰/۶
میزان هموگلوبین پس از مداخله	۱۱/۹۸±۱/۳	۱۲±۲	۰/۹

*اعداد نمایانگر میانگین±انحراف معیار می‌باشد

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که استفاده خوراکی از سولفات روی نمی‌تواند از کاهش تعداد سلول‌های سفید خون در بیماران تحت شیمی درمانی جلوگیری کند. این یافته مغایر با نتایج ارتکین (Ertekin) و همکاران می‌باشد. وی در سال ۲۰۰۴ نشان داد که استفاده از مکمل روی با یک اثر وابسته به دوز می‌تواند از ایجاد لکوپنی ناشی از پرتودرمانی در موش‌های صحرایی جلوگیری کند. مطالعه وی نشان داد مصرف مکمل روی بر میزان پلاکت و هموگلوبین تأثیری ندارد که تأئید کننده نتایج مطالعه اخیر می‌باشد (۱۰).

علی‌رغم اثر حفاظت کننده روی در مطالعه ارتکین، تعداد گلبول سفید خون در دو گروه مورد مطالعه ما تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. شاید علت این تفاوت در مکانیسم‌های متفاوت اثر پرتوتابی یا شیمی درمانی بر روی سرکوب مغز استخوان باشد، همچنین موش‌های مورد مطالعه فاقد بدخیمی بودند که شاید سالم بودن موش‌ها و تفاوت دوز داروی مورد استفاده دلیل تفاوت نتایج باشد.

نوتروپنی وابسته به شیمی درمانی عامل خطر مهم برای عفونت‌های کشنده است و یک عامل محدود کننده رژیم درمانی است و سبب کاهش دوز یا تأخیر در پروتکل شیمی درمانی می‌شود (۱۱).

ابی از مکمل روی به‌عنوان درمان الحاقی در یک بیمار مبتلا به لوسمی لنفوستیک حاد استفاده کرد و مشاهده نمود که میزان سلول‌های بلاست به‌طور قابل توجهی کاهش پیدا کرده است که نشان دهنده اثر مثبت روی بر مغز استخوان می‌باشد (۹) این یافته مغایر با نتایج مطالعه اخیر می‌باشد اما با توجه به اینکه وی فقط یک بیمار را با مکمل روی تحت درمان قرار داده است نمی‌توان به این نتیجه استناد کرد.

دونمز (Dönmez) و همکاران گزارش کردند که سطوح هموگلوبین در میان جوجه‌های سالم که با مکمل روی، ۱۲۵ و۵۰۰ واحد در میلیون تغذیه می‌شده‌اند تفاوت معنی‌داری ندارد و مشخص گردید

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

که مکمل روی تأثیر معنی‌داری در تعداد لکوسیت‌ها نداشت که با نتایج مطالعه کنونی همسو می‌باشد اما با توجه به تفاوت سیستم خون‌ساز در حیوانات و همچنین سالم بودن جوجه‌های مورد مطالعه نتایج این مطالعه و بررسی حاضر چندان قابل مقایسه نمی‌باشند (۱۲). در هیچ‌یک از مطالعات تعداد سلول‌های قرمز خون مورد بررسی قرار نگرفته بود بنابراین امکان مقایسه این یافته با سایر مطالعات وجود نداشت.

با توجه به جستجوهای انجام شده مطالعه حاضر اولین کارآزمایی بالینی دنیا در این زمینه می‌باشد و دارای محدودیت‌هایی می‌باشد از جمله اینکه رژیم‌های درمانی کاملاً مشابه و یا بدخیمی‌های مشابه با هم مقایسه نشده و یا متغیرهای بیشتری مثل میزان پلاکت نیز بررسی نگردید، بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بالاتر بر روی یک سرطان و یا رژیم‌های شیمی درمانی خاص و با دوزهای متفاوت روی انجام گردد

سپاس و قدردانی

بدین‌وسیله معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که حمایت مالی این طرح را تقبل نمودند تقدیر و تشکر می‌شود.

References:

1.Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. Ann Oncol 2001; 12: 1359-68.

2.Imrie KR, Prince HM, Couture F, et al. Effect of antimicrobial prophylaxis on hematopoietic recovery following autologous bone marrow transplantation: ciprofloxacin versus co-trimoxazole. Bone Marrow Transplant 1995; 15: 267-70.

3.Bansal A, Parmar VR, Basu S, et al. Zinc supplementation in severe acute lower respiratory tract infection in children: a triple-blind randomized placebo controlled trial. Indian J Pediatr 2011; 78: 33-7.

4.Linko R, Karlsson S, Pettilä V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. Acta Anaesthesiol Scand 2011; 55: 615-21.

5. Lansdown AB, Mirastschijski U, Stubbs N, et al. Zinc in wound healing: theoretical, experimental and clinical aspects. Wound Repair Regen 2007;15: 2-16.

6.Ertekin MV, Koç M, Karslioglu I, et al. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 167-74.

7.Arbabi-kalati F, Arbabi-kalati F, Deghatipour M, et al. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. Arch Iran Med 2012;15: 413-7.

8.Lin YS, Lin LC, Lin SW. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis. Laryngoscope 2009; 119: 1348-52.

9.Eby GA. Treatment of acute lymphocytic leukemia using zinc adjuvant with chemotherapy and radiation--a case history and hypothesis. Med Hypotheses 2005; 64: 1124-6.

10.Ertekin MV, Karslioglu I, Erdem F, et al. Zinc sulfate in the prevention of total-body irradiation-induced early hematopoietic toxicity: a controlled study in a rat model. Biol Trace Elem Res 2004; 100: 63-73.

11.Han Y, Yu Z, Wen S, et al. Prognostic value of chemotherapy-induced neutropenia in early-stage breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012; 131: 483-90.

12.Dönmez N, Dönmez HH, Keskin E, et al. Effects of zinc supplementation to ration on some hematological parameters in broiler chicks. Biol Trace Elem Res 2002; 87: 125-31.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]

ISMJ 2014; 17(1): 70-75

Original Article

Studing preventive effect of oral zinc sulphate on hematologic changes induced by chemotherapy

F. Arbabi-Kalati [1,2*], F. Arbabi-Kalati [3]

[1] Department of Oral Medicine, School of Denstistery, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, IRAN
2 Genetic of Non-Communicable Disease Research Center, Zahedan Universityof Medical Sciences, Zahedan, IRAN
[3] Brain and spinal Injury Research center, Tehran Universityof Medical Sciences, Tehran, IRAN

(Received 29 Nov, 2011 Accepted 12 Jul, 2012)

Abstract

Background: Bone marrow suppression as a serious complication of chemotherapy induces leucopenia or neutropenia that results to hospitalization and antibiotic therapy. Several studies used zinc supplement for reduction of chemotherapy side effects', these studies showed that zinc can prevent metastasis, local recurrence and increases survival rate, so this study conducted to evaluate preventive effect of oral zinc sulphate on hematologic changes induced by chemotherapy.

Material and Methods: This double blind randomized controlled trial enrolled 50 adult patients who were under chemotherapy during 2008-2009. Subjects were randomly divided into two groups. By the beginning of chemotherapy, the patients in each group received three 220 mg zinc sulphate capsules daily (Alhavi Co.) or placebo capsules provided by zinc sulphate manufacturing company, which were similar in shape, taste and color to zinc sulphate capsules. This diet followed up to end of study. Then data was analyzed by SPSS17 software using independent sample T-test.

Results: There was no statistically significance between white blood cell count (p=0.7), red blood cells count (p=0.4) and hemoglobin (p=0.9) in zinc sulphate and placebo groups (CI=95%).

Conclusion: It can be concluded that zinc sulphate cannot prevent hematologic changes induced by chemotherapy.

Keywords: zinc sulphate, chemotherapy, hematologic changes, white blood cells

***Address for correspondence*: Department of Oral Medicine, School of Denstistery, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, IRAN; E-mail: farbabi@razi.tums.ac.ir

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-08]