

Nourai M
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Pourshams A
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Kamangar F
National Cancer Institute, USA

Mir-Nasseri MM
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Sotoudeh M
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Derakhshan MH
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Akbari MR
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Fakheri H
Mazandaran University of Medical
Sciences

Zahedi MJ
Kerman University of Medical
Sciences

Caldwell K
Center for Disease Control, USA

Abnet CC
National Cancer Institute, USA

Taylor PR
National Cancer Institute, USA

Dawsey SM
National Cancer Institute, USA

Malekzadeh R
Digestive Disease Research Center,
Tehran University of Medical
Sciences

Corresponding Author:
Reza Malekzadeh MD, Digestive
Disease Research Center, Shariati
Hospital, Kargar-e-Shomali Ave.,
Tehran, Iran.
Telefax: +98 21 8012992
E-mail: malek@ams.ac.ir

Ecologic Study of Serum Selenium and Upper Gastrointestinal Cancers in Iran

ABSTRACT

Introduction and Aims: Both observational and experimental studies have shown that higher selenium status reduces the risk of upper gastrointestinal cancers in selenium deficient populations. Recent cancer registry data have shown very different rates of esophageal cancer (EC) and gastric cancer (GC) in four provinces of Iran, namely Ardabil, Mazandaran, Golestan, and Kerman. The aim of this study was to have a preliminary assessment of the hypothesis that high rates of EC in Golestan and high rates of GC in Ardabil may be partly attributable to selenium deficiency.

Materials and Methods: We measured serum selenium in 300 healthy adults from Ardabil (n=100), Mazandaran (n=50), Golestan (n=100), and Kerman (n=50), using inductively coupled plasma, with dynamic reaction cell, mass spectrometry (ICP-DRC-MS) at the US Centers for Disease Control (Atlanta, Georgia).

Results: The median serum selenium concentrations were very different in the four provinces. The medians (IQR) for selenium in Ardabil, Mazandaran, Golestan, and Kerman were 82 (75-94), 123 (111-132), 155 (141-173), and 119 (110 -128) $\mu\text{g/L}$, respectively ($p<0.001$). The results of linear regression showed that the province variable, by itself, explained 76% of the variance in log selenium ($r^2=0.76$). The proportion of the populations with a serum selenium more than 90 $\mu\text{g/L}$ (the concentration at which serum selenoproteins are saturated) was 100% in Golestan, Kerman, and Mazandaran but only 29% in Ardabil.

Conclusions: Our findings suggest that selenium deficiency is not a major contributor to the high incidence of EC seen in northeastern Iran, but it may play a role in the high incidence of GC in Ardabil province. *Govaresh* 2004; 9: 18-21

Keywords: Serum selenium, Esophageal cancer, Gastric cancer

ارتباط غلظت سلیوم سرم و سرطانهای دستگاه گوارش فوقانی در ایران

دکتر مهدی نورایی^۱، دکتر اکرم پورشمس^۱، دکتر فرین کمانگر^۲، دکتر سید محمد مهدی میرناصری^۳، دکتر مسعود ستوده^۴، دکتر محمدحسین درخشان^۳، دکتر محمدرضا اکبری^۳، دکتر حافظ فاخری^۵، دکتر محمدجواد زاهدی^۶، دکتر کاتلین کالدول^۷، دکتر کریستین سی اونت^۲، دکتر فیلیپ آر تایلر^۸، دکتر سانفورد ام داوسی^۸، دکتر رضا ملک‌زاده^{۹*}

^۱استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲پژوهشگر، مؤسسه ملی سرطان، آمریکا

^۳پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵استادیار، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

^۶استادیار، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

^۷پژوهشگر ارشد، مرکز کنترل بیماریها، آمریکا

^۸پژوهشگر ارشد، مؤسسه ملی سرطان، آمریکا

^۹استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

مقدمه

مطالعات تجربی و مشاهده‌ای نشان داده‌اند که سطح بالای سلیوم در سرم، خطر سرطان دستگاه گوارش را در افراد دچار کمبود سلیوم کاهش می‌دهد. اخیراً اطلاعات ثبت شده سرطان، تفاوت زیادی را بین میزان سرطان مری و سرطان معده در چهار استان ایران شامل اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان نشان داده است. این مطالعه با هدف ارزیابی اولیه این نظریه، که بیان می‌کند: «بالا بودن میزان سرطان مری در استان گلستان و سرطان معده در استان اردبیل تا حدی به کمبود و نقص سلیوم ربط دارد»، انجام شد.

مواد و روشها

سطح سرمی سلیوم را در ۳۰۰ فرد بالغ سالم از استانهای اردبیل (۱۰۰ نفر)، مازندران (۵۰ نفر)، گلستان (۱۰۰ نفر) و کرمان (۵۰ نفر)، به‌طور مقایسه‌ای با روش ICP-DRC-MS در مرکز کنترل بیماریها در آمریکا اندازه‌گیری کردیم.

نتایج

میان غلظت سرمی سلیوم در چهار استان ذکر شده بسیار متفاوت بود. میانه (فاصله بین ۲۵٪ و ۷۵٪) غلظت سرمی سلیوم در استانهای اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان، به ترتیب ۸۲ (۶۴-۷۵)، ۱۲۳ (۱۱۱-۱۳۲)، ۱۵۵ (۱۷۳-۱۴۱) و ۱۱۹ (۱۲۸-۱۱۰) میکروگرم بر لیتر بود ($P < 0.01$). نتایج آنالیز خطی نشان داد که متغیر استان به‌خودی‌خود ۷۶٪ از واریانس در لگاریتم سلیوم ($r^2 = 0.76$) را تعیین می‌کند. نسبت جمعیت با سطح سرمی سلیوم بیشتر از ۹۰ میکروگرم بر لیتر (غلظت اشباع سلنوپروتئین سرم) در استانهای گلستان، کرمان، مازندران ۱۰۰٪ و در استان اردبیل ۲۹٪ بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که کمبود سلیوم یک عامل مهم و اصلی در بالا بودن بروز سرطان مری در ناحیه شمال شرقی ایران نیست، اما ممکن است نقشی در بروز بالای سرطان معده در اردبیل داشته باشد. گوارش، ۱۳۸۳؛ سال نهم: ۲۱-۱۸

واژه‌های کلیدی: غلظت سلیوم سرم، سرطان مری، سرطان معده

مقدمه

سرطان مری و سرطان معده مجموعاً به‌عنوان سرطانهای دستگاه گوارش فوقانی شناخته شده‌اند و ۱۶٪ از مرگ و میر را در کل جهان به خود اختصاص داده‌اند و مسئول حدود یک میلیون مرگ و میر سالانه در جهان می‌باشند^(۱).

* نویسنده مسئول: دکتر رضا ملک‌زاده- تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، کدپستی ۱۴۱۴۴

تلفن و نمابر: ۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: malek@ams.ac.ir

افراد بالای ۱۸ سال که برای بررسی شیوع سلیاک مراجعه کرده بودند اخذ شد، که این نمونه‌ها از دو شهر بزرگ این استانها به نامهای ساری و کرمان به‌طور تصادفی انتخاب شدند. نمونه‌های سرم استان گلستان (۱۰۰ نمونه)، از افراد بالای ۴۰ سال که برای مطالعه اولیه کوهورت بر روی سرطان دستگاه گوارش فوقانی مراجعه کرده بودند اخذ شد.

در تمام این مطالعات، معیارهای ورود شامل محل اقامت، سن و فقدان بیماری یا وضعیت پرخطر زندگی بود و نمونه‌ها در سال ۱۳۸۱ و ۱۳۸۲ جمع‌آوری شدند. از این نمونه‌ها، تعدادی نمونه به نحوی انتخاب شدند که بیماران مرد و زن را با نسبت مساوی شامل می‌شدند (جدول ۱).

نمونه‌های استانهای اردبیل و گلستان شامل جمعیت شهری و روستایی بودند، ولی نمونه‌های استانهای کرمان و مازندران تنها از جمعیت شهری گرفته شده بودند. یک نمونه خون از هر شخص گرفته شد و پس از جداسازی سرم در لوله‌های پلاستیکی ریخته شد و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری و بر روی یخ خشک به مراکز آزمایشگاهی کنترل بیماریها در آمریکا (آتلانتا- جورجیا) ارسال گردید. سپس مقدار سلینیوم این نمونه‌ها، با روش مقایسه‌ای سلینیوم باند شده با پلاسما با واکنش حرکتی سلول و طیف سنجی جرمی (ICP-DRC-MS)، اندازه‌گیری شد. محدوده قابل بررسی به‌دست آمده ۵/۲ میکروگرم بر لیتر با مقیاس استاندارد ۸۰ تا ۳۰۰ میکروگرم بر لیتر بود^(۱۱). ما ۲۰ نمونه را برای کنترل کیفی به‌طور تصادفی در بین نمونه‌ها قرار دادیم. ضریب پراکندگی این نمونه‌ها ۰/۰۴ بود. توزیع سلینیوم سرم در این چهار استان طبیعی نبود؛ بنابراین، برای نتایج توصیفی از میانگین و دامنه (IQRs) و آزمون Kruskal-Wallis برای سنجش تفاوت سطح سلینیوم سرم در بین استانها و بین زن و مرد و بین جمعیت روستایی و شهری استفاده کردیم. لگاریتم طبیعی سلینیوم در هیچ‌یک از استانها از میزان طبیعی انحراف نشان نداد. بنابراین ما از رگرسیون خطی برای سنجش اثر سن بر روی لگاریتم سلینیوم استفاده کردیم. همچنین، از رگرسیون خطی برای یافتن نسبتی لگاریتم سلینیوم که توسط متغیر استان تعیین می‌شد استفاده نمودیم. تمام تحلیلهای آماری با استفاده از نرم افزار STATA_(R) نگارش ۸ انجام شد.

نتایج

میان سنی افراد تحت مطالعه ۴۵ سال بود. نیمی از افراد تحت مطالعه از هر منطقه (کلاً ۲۵۰ نفر) مرد بودند (جدول ۱). نصف افراد تحت مطالعه از اردبیل و گلستان (۱۰۰ نفر) و کل افراد تحت مطالعه

مطالعات مشاهده‌ای و تجربه‌ای نشان داده است که سطح بالای سلینیوم سرم خطر سرطان دستگاه گوارش فوقانی را در جمعیت دچار نقص و کمبود سلینیوم کاهش می‌دهد^(۲-۵).

Knekt و همکاران در یک مطالعه کوهورت آینده‌نگر در سطح وسیعی از کشور فنلاند، در یک ناحیه با سلینیوم پایین قبل از برنامه تجویز سلینیوم، کاهش سرطان معده در افراد با غلظت بالای سرمی سلینیوم را نشان دادند^(۳).

در مطالعه کوهورت وسیع دیگری، Mark و همکاران نیز کاهش خطر سرطان مری و سرطان کاردیای معده را در افراد با غلظت بالای سرمی سلینیوم، در یک جمعیت دچار کمبود سلینیوم در چین، به دست آوردند^(۴).

یک مطالعه دوسوکور بالینی تصادفی (RCT) در همان جمعیت چینی، کاهش خطر سرطان کاردیا و غیر کاردیای معده را در افراد تحت درمان با مکمل ترکیب سلینیوم، بتاکروتین و آلفا توکوفرول نشان داد^(۲).

در ایران نیز میزان بالایی از سرطان مری و سرطان معده وجود دارد^(۶-۸)، و این سرطانها دو علت شایع مرگ و میر بالا از سرطان در ایران هستند^(۹). اخیراً، اطلاعات ثبت شده سرطان در ایران اختلاف زیادی در میزان سرطان مری و معده را در چهار استان ایران شامل اردبیل^(۷)، مازندران، گلستان و کرمان (داده‌های منتشر نشده) نشان داده است.

میزان وقوع سالانه استاندارد بر اساس سن (ASRs) برای سرطان مری به ترتیب ۱۵، ۱۹، ۴۰ و ۳ در ۱۰۰/۰۰۰ و برای سرطان معده به ترتیب ۳۸، ۲۲، ۱۸ و ۸ در ۱۰۰/۰۰۰ در این چهار استان بوده است.

به نظر ما تفاوت در غلظت سلینیوم سرم ممکن است تا حدودی تفاوت زیاد میزان سرطان مری و معده را در ایران توضیح دهد. در این مقاله، ما نتایج حاصل از این مطالعه اکولوژیک تعیین غلظت سلینیوم سرم را در افراد سالمی که به‌طور تصادفی از استانهای اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان انتخاب شده‌اند، بیان می‌کنیم.

مواد و روشها

از ۳۰۰ نمونه سرم افراد بالغ سالم برای این مطالعه مقطعی استفاده شد. این نمونه‌ها قبلاً برای مطالعات دیگر استفاده شده بودند. نمونه‌های سرم استان اردبیل (۱۰۰ نمونه)، از افراد بالای ۴۰ سال روستایی و شهری که برای تشخیص ضایعات پیش‌سرطانی، آندوسکوپی شده بودند، انتخاب شدند^(۱۰). این نمونه‌ها به‌طور تصادفی ساده انتخاب شدند و تمام افراد در مشکین شهر (یکی از شهرهای بزرگ استان اردبیل) یا روستاهای اطراف آن اقامت داشتند. نمونه‌های سرم استانهای مازندران و کرمان (هرکدام ۵۰ نمونه)، از

جدول ۱: توزیع افراد تحت مطالعه از نظر سن، جنس، محل اقامت و غلظت سلینیوم سرم

| استان | تعداد نمونه | میانگین سن (سال) | مرد (درصد) | شهری (درصد) | بروز سالانه سرطان مری | بروز سالانه سرطان معده | میانگین سلینیوم سرم براساس میکروگرم بر لیتر (IQR) |
|----------|-------------|------------------|------------|-------------|-----------------------|------------------------|---|
| اردبیل | ۱۰۰ | ۴۹ | ۴۹ (۴۹) | ۴۹ | ۱۵ | ۳۸ | ۸۲ (۷۵-۹۴) |
| مازندران | ۵۰ | ۳۵ | ۲۴ (۴۸) | ۵۰ (۱۰۰) | ۱۹ | ۹۲ | ۱۲۳ (۱۱۱-۱۳۲) |
| گلستان | ۱۰۰ | ۵۰ | ۵۱ (۵۱) | ۵۱ (۵۱) | ۴۰ | ۱۸ | ۱۵۵ (۱۴۱-۱۷۳) |
| کرمان | ۵۰ | ۳۳ | ۲۶ (۵۲) | ۵۰ (۱۰۰) | ۳ | ۸ | ۱۱۹ (۱۱۰-۱۲۸) |
| کل | ۳۰۰ | ۴۵ | ۱۵۰ (۵۰) | ۲۰۰ (۶۷) | - | - | ۱۲۳ |

می‌دهند که سلینیوم ممکن است اثرات ضد سرطانی، به خصوص در سرطانه‌های ریه، پروستات، پوست و دستگاه گوارش داشته باشد^(۱۴و۱۵). ما در ۳۰۰ فرد بالغ از چهار استان ایران که در معرض عوامل خطر ساز متفاوتی از ابتلا به سرطان مری در استان گلستان و سرطان معده در استان اردبیل بودند، غلظت سلینیوم سرم را برای بررسی این نظریه که ممکن است غلظت سلینیوم در میزان ابتلا به این سرطانه‌ها نقش داشته باشد، اندازه‌گیری کردیم. نسبت جمعیت با سطح سلینیوم سرم بیش از ۹۰ میکروگرم بر لیتر (غلظت اشباع سلنو پروتئین سرم) در استان گلستان، کرمان و مازندران ۱۰۰٪ بود؛ و این سه استان در مقایسه با مناطق دیگر دنیا، دارای مقدار متوسط تا بالایی از غلظت سلینیوم در سرم افراد بودند. بنابراین بعید به نظر می‌رسد که بروز بالای سرطان مری در استان گلستان و مازندران به کمبود سلینیوم سرم مربوط باشد. این یافته با یک مطالعه مورد-شاهدی در مازندران که در یافته‌های آن هیچ فرقی بین سلینیوم مو در افراد مبتلا به سرطان مری و افراد شاهد وجود نداشت، سازگار است^(۱۶). اما در اردبیل تنها ۲۹٪ افراد تحت مطالعه غلظت سلینیوم سرم بالای ۹۰ میکروگرم بر لیتر داشتند. این درصد پایین باعث شد که تصور کنیم شیوع بالای سرطان معده و ضایعات پیش‌سرطانی در اردبیل^(۱۰) ممکن است مربوط به کمبود سلینیوم خون باشد. مطالعه حاضر اولین تحقیق بر روی غلظت سرمی سلینیوم در مناطق مختلف ایران است. محدوده میانگین سلینیوم سرم از ۸۲ میکروگرم بر لیتر در استان اردبیل تا ۱۵۵ میکروگرم بر لیتر در استان گلستان، بسیار زیاد و فاصله‌دار است.

میانگین غلظت سلینیوم سرم در این چهار استان با هم ادغام شد و با وزن متناسب جمعیت هر استان، میانگین غلظت سلینیوم برابر ۱۲۳ میکروگرم بر لیتر به دست آمد. برای مقایسه، باید بدانیم میانگین سلینیوم سرم در دیگر مناطق دنیا از مناطق با غلظت خیلی پایین (کمتر از

از مازندران و کرمان (۱۰۰ نفر) شهرنشین بودند. میانگین غلظت سرمی سلینیوم در چهار استان با هم بسیار تفاوت داشت. نهایتاً میانگین (IQR) سلینیوم سرم در استانهای اردبیل، مازندران، گلستان و کرمان به ترتیب ۸۲ (۷۵ تا ۹۴)، ۱۲۳ (۱۱۱ تا ۱۳۲)، ۱۵۵ (۱۴۱ تا ۱۷۳) و ۱۱۹ (۱۱۰ تا ۱۲۸) به دست آمد ($p < 0.001$). نتایج حاصل از رگرسیون خطی به خودی خود ۷۶٪ تغییرات لگاریتم سلینیوم ($r^2 = 0.76$) را ناشی از متغیر استان نشان می‌داد. نسبت افراد دارای غلظت سلینیوم سرم بیش از ۹۰ میکروگرم بر لیتر (غلظت اشباع سلنو پروتئین سرم^(۱۲)) در استانهای گلستان، کرمان و مازندران ۱۰۰٪ بود، در حالی که در استان اردبیل این نسبت ۲۹٪ به دست آمد. میانگین غلظت سرمی سلینیوم در مردها و زنها به ترتیب ۱۲۴ (۹۵ تا ۱۴۵) و ۱۱۶ (۹۲ تا ۱۴۳) میکروگرم بر لیتر به دست آمد. رگرسیون خطی ساده هیچ اثر مهمی را از متغیر سن بر روی لگاریتم سلینیوم در این استانها نشان نداد. ضریب همبستگی بین سلینیوم و سن در تمام نمونه‌ها با هم بسیار اندک بود ($r = 0.06$). میانگین غلظت سرمی سلینیوم در جمعیت شهری و روستایی در نمونه‌های اردبیل (۷۶ تا ۸۶) ۸۱ و (۷۴ تا ۹۶) ۸۳ میکروگرم بر لیتر بود. میانگین غلظت سلینیوم در نمونه‌های شهری و روستایی در استان گلستان (۱۳۵ تا ۱۶۵) ۱۵۰ و (۱۴۴ تا ۱۸۳) ۱۶۱ میکروگرم بر لیتر بود ($p = 0.003$).

بحث

اولین بار در سال ۱۹۶۹ Frost و Shamberger با مشاهده ارتباط معکوس بین توزیع جغرافیایی سلینیوم در غلات علوفه و مرگ و میر ناشی از سرطان در آمریکا، اظهار کردند که سلینیوم دارای یک نقش محافظتی در برابر سرطان است^(۱۳). یافته‌های روزافزونی در مطالعات آزمایشگاهی و اپیدمیولوژی نشان

اصلی سلنیوم سرم میزان جذب آن از مواد غذایی است^(۱۴-۱۷)، و تفاوت مشاهده شده در بین استانها از نظر سطح سلنیوم سرم مربوط به اختلاف وجود میزان سلنیوم در رژیم غذایی آنهاست. پیشنهاد ما انجام یک سری مطالعات مشاهده‌ای دیگر برای تأیید و یا رد ارتباط دریافت سلنیوم توسط افراد و خطر سرطان معده در استان اردبیل است.

۵۰ میکروگرم بر لیتر)، مانند قسمتهایی از چین و صربستان، تا مناطق با غلظت خیلی بالا (بیشتر از ۲۰۰ میکروگرم بر لیتر)، مانند مناطقی از آمریکا و بعضی از مناطق چین، متفاوت است. میانه غلظت سلنیوم سرم در دنیا بین ۸۰ تا ۱۲۰ میکروگرم بر لیتر می‌باشد^(۱۷). دامنه تغییر زیاد بین غلظت سلنیوم سرم در چهار استان ایران و در سطح پایینتری در بین شهرهای هر استان یافته جالبی بود. منبع

مراجع

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; **94**: 153-6.
2. Blot WJ, Li JY, Taylor PR *et al.* Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1483-92.
3. Knekt P, Aromaa A, Maatela J *et al.* Serum selenium and subsequent risk of cancer among finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**: 864-8.
4. Mark SD, Qiao YL, Dawsey SM *et al.* Prospective study of serum selenium levels and incident esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 1753-63.
5. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL *et al.* Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr* 2004; **79**: 80-5.
6. Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ *et al.* Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: the caspian cancer registry. *Br J Cancer* 1973; **28**: 197-214.
7. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH *et al.* Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003; **107**: 113-8.
8. Saidi F, Sepehr A, Fahimi S *et al.* Oesophageal cancer among the turkomans of northeast Iran. *Br J Cancer* 2000; **83**: 1249-54.
9. Iranian Disease Prevention and Control Department. Cancer Incidence in Iran. Tehran: *Ministry of Health and Medical Education* 2000: 6.
10. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH *et al.* Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004; **57**: 37-42.
11. Agency for Toxic Substance and Disease Registry. Toxicological Profile for Selenium. Atlanta, GA: *U.S. Department of Health and Human Services* 2001.
12. Panel of dietary antioxidants and related compounds. Selenium. In: Panel of dietary antioxidants and related compounds, eds. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. Washington DC: *National Academy Press* 2000: 284-324.
13. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J* 1969; **100**: 682.
14. Combs GF Jr, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 1998; **79**: 179-92.
15. Combs GF Jr, Lü JX. Selenium as a cancer preventive agent. In: Hatfield DL, editor. Selenium: Its molecular biology and role in human health. Norwell, MA: *Kluwer Academic Publishers*; 2001. p. 205-17.
16. Azin F, Raie RM, Mahmoudi MM. Correlation between the levels of certain carcinogenic and anticarcinogenic trace elements and esophageal cancer in northern Iran. *Ecotoxicol Environ Saf* 1998; **39**: 179-84.
17. Alfthan G, Neve J. Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol. *J Trace Elem Med Biol* 1996; **10**: 77-87.