Research Paper

Investigating the Effect of Zinc Supplementation on Reducing Depression in Children With Cancer

Maryam Rezapour [1,2], Hossein Karami [3], Shadi Etehadie [4], *Mohammad Naderi Sorki [3]

1. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
2. Psychiatry and Behavioural Sciences Research Center, Addiction Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
3. Department of Pediatric Hematology and Oncology, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
4. Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Rezapour M, Karami H, Etehadie SH, Naderi Sorki M. [Investigating the Effect of Zinc Supplementation on Reducing Depression in Children With Cancer (Persian)]. Current Psychosomatic Research. 2022; 1(1):100-115. https://doi.org/10.32598/cpr.1.1.67.1

https://doi.org/10.32598/cpr.1.1.67.1

CC BY NC

ABSTRACT

Background and Objective Zinc deficiency plays an essential role in mood disorders, such as depression, at different stages of life. This study aimed to investigate the effect of zinc supplementation on depression in children with cancer

Materials & Method This study is a clinical trial conducted on 69 children with cancer. First, the serum zinc level was measured, and the patients completed the Maria Kovacs children's depression inventory (CDI). Patients with low zinc levels were treated with zinc supplements for one month. Next, they completed the Maria Kovacs CDI, and their serum zinc levels were measured again. The depression score was evaluated and recorded with CDI, and the data were statistically analyzed.

Results The children's average initial serum zinc level was 77.28 ±25.60 µg/dL, and after the intervention, it was 81.25±26.35 µg/dL. The serum zinc levels before and after the intervention were not significantly different (P=0.126). A total of 8.69% of children suffered from depression. The zinc serum levels in depressed and non-depressed children were not significantly different (P=0.827).

Conclusion This study showed that zinc deficiency is prevalent in all children with cancer, and after the intervention with a standard dose of zinc, no significant change occurred in the level of zinc in the patients. In addition, this intervention did not change the level of depression of these patients. Therefore, it is necessary to conduct more studies to treat these children with a different dose or treatment period.

Keywords Children, Cancer, Zinc serum level, Depression

Received: 13 Jul 2022
Accepted: 15 Aug 2022
Available Online: 01 Oct 2022

English Version

Introduction

Children's malignancies account for about 2% of all malignancies each year, and 15.3 people per 100000 people under the age of 20 get cancer every year [1]. During the last 50 years, the 5-year survival rate in children with cancer has increased from 10%-20% to 80%-85% [2]. With the increase in life expectancy in patients with cancer, the treatment approach includes other aspects of children's lives in addition to treating the disease and maintaining survival [3]. The rate of adjustment disorders, depression, and anxiety in patients with cancer has been estimated between 16% and 42% in different studies [4]. Meanwhile, depression is considered a crucial com-

Corresponding Author:
Mohammad Naderi Sorki, Assistant Professor.
Address: Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
Tel: +98 (916) 6042132
E-Mail: dr.naderisorki@gmail.com

plication in disrupting the quality of life of children with cancer.

If childhood depression is not properly diagnosed and treated, it increases the possibility of drug abuse, suicidal behavior, and psychological, social, and academic dysfunction of the child [5, 6]. Researchers have shown that the symptoms of depression at the age of 10-11 years using children's depression inventory (CDI) predict the complications of mental problems (especially aggression), poor adaptive performance, and low self-confidence in youth [7]. The lower the age of onset of depression, the poorer the prognosis [8]. At any time, 10%-15% of children in the general population report moderate to severe depressive symptoms [9].

As a micronutrient, zinc plays a vital role in various body activities. Disturbance in the regulation of zinc metabolism is associated with immune disorder, growth disorder, and gastrointestinal complications [10-15]. The human body contains 2 to 3 mg of zinc, most concentrated in the hippocampus, amygdala, and frontal cortex, which deals with emotions [10]. In addition, studies have shown that taking zinc supplements improves mood in people under antidepressant treatment and normal people [13].

In this study, while evaluating the level of depression in children with cancer, the effect of zinc supplementation on the depression of these patients was evaluated by prescribing zinc supplements to patients with zinc deficiency.

Materials and Method

This study was a clinical trial (before and after) that was conducted in the Children's Blood and Cancer Department of Bo Ali Sina Hospital in Sari City, Iran. The studied patients included 5 to 18 years old children with malignancy referred to this hospital for treatment. This study has been registered with the ethical code ID IR.MAZUMS.REC.1398.1182 by the Ethics Committee of Mazandaran University of Medical Sciences and with the code IRCT20190202042583N1 in the Iranian registry of clinical trials.

The inclusion criteria included those between 5 and 18 years suffering from malignancy under chemotherapy treatment, consent to participate in the study, and to test the serum level by taking two blood samples. The exclusion criteria included passing more than one month since the last round of chemotherapy, taking antidepressants of any category during the past month, taking zinc supplements or other supplements containing zinc compounds during the last month, congenital diseases of zinc metabolism disorder, such as acrodermatitis enteropathica, chronic inflammatory bowel disease, suffering from malabsorption syndromes, incomplete completion of the questionnaire form, irregular use of antidepressants, or zinc supplement.

The sample size included 76 people based on the previous studies, α=0.05, and β=0.2 [16]. The work steps were planned in a way that was coordinated with the children's chemotherapy sessions. In the first session, all aspects of the study and the voluntary nature were explained. After obtaining written and verbal consent from the patients and the parents, the patient was asked to complete the Maria Kovacs CDI [14] alone or with the help of the parents. This questionnaire, validated in Persian for children in Iran, includes 27 questions about different feelings and thoughts. The answer to each of the 27 questions is scored based on the absence of a symptom (score 0) to the presence of a specific symptom (score 2). According to the number of questions and the scoring of each question for this questionnaire, the range of score has been considered 0 to 54, and a higher score indicates greater severity of depression in patients, and based on this questionnaire, a score of 0 to 8 was considered healthy, and a score of 9 to 19 on the threshold of depression and a score of 20 and above was considered depressed.

After obtaining consent and completing the questionnaire, the level of the patient's serum was measured on the same blood sample taken for routine tests before chemotherapy so that it is not required for separate blood sampling for the study. Each patient's questionnaire was examined separately during the study, and the patients were grouped according to the questionnaire into three groups: healthy, on the threshold of depression, and depressed. The serum level of each patient was measured separately during the study, and then the serum level of all three groups was compared. The normal serum zinc level was considered 84 to 160 µg/dL, and those below 83 µg/dL were treated with zinc supplementation [14]. The zinc measurement test was performed on the serum sample using the "Biorexfars" kit and the automatic atomic absorption spectrophotometry method.

Patients on the threshold of depression and depressed patients were referred to a psychiatrist based on a questionnaire to decide on the treatment of depression (according to the child psychiatrist in this study, no child was a candidate for antidepressant medication).

Patients with zinc deficiency (100% of the children participating in this study had zinc deficiency) were treated orally with 10 mg of zinc gluconate (NeoZink syrup)

daily (recommended dietary allowance [RDA] value between the ages of 5 and 18 years) for one month [14]. At this stage, the exact date of starting the medication was recorded for each child separately, and how to take the medication was explained to the family. One month after starting the medication, a standard CDI test was performed on all patients, and the serum level was measured again.

The data were analyzed using SPSS v. 20 software, and the normality of serum zinc level (quantitative continuous variable) was checked using the Kolmogorov-Smirnov test, indicating the normal distribution of serum zinc level. Quantitative data were reported as Mean±SD. To compare the quantitative data with a normal distribution, we used the paired t test, and to compare the qualitative data, we used the Chi-square test. Also, to check the variables with a non-normal distribution, the Mann-Whitney test was used. A significance level of $P<0.05$ was considered for all tests. The criterion for diagnosing zinc deficiency in the fasting state was 84 µg/dL.

Results

Out of 76 children in the study, 69 children with cancer referred to the Oncology Department of Bo Ali Sina Hospital in Sari City were examined. Two patients were excluded from the study due to reluctance, and three patients due to partial completion of the questionnaire (Figure 1).

The average age of the children was 8.40±5.10 years. A total of 40 children (58%) were boys, and 29 (42%) were girls.

One hundred percent of children with cancer suffer from zinc deficiency. The mean zinc serum level before the intervention in children with cancer was 77.26±25.60 µg/dL, and the mean zinc serum level after the intervention was 81.25±26.35 µg/dL. No statistically significant difference was observed between the mean serum zinc level before and after the intervention (P=0.192).

The serum level of zinc before and after the intervention in the patients of the depression threshold group had a statistically significant difference (P=0.042). However, no statistically significant difference was observed in serum zinc levels before and after the intervention between normal and depressed patients (P=0.885) (P=0.661) (Table 1).

The results obtained from the study showed that all 6 depressed children had acute lymphoblastic leukemia (ALL) and 79.5% of children with borderline depression had ALL, and 52.6% of normal children had ALL. Among the children at the threshold of depression, 2 children (4.5%) were diagnosed with neuroblastoma and 4 (9.1%) with lymphoma. Based on the Fisher test, the frequency of depression was not significantly related to the type of cancer (P=0.301).

No statistically significant difference was observed between the two genders in the average serum zinc level before the intervention (P=0.654). The average zinc serum level between the two genders after the intervention is not statistically significant (P=0.88) (Table 2).

The average zinc serum level before the intervention in children with ALL was 27.35±76.16 µg/dL; the average zinc serum level before the intervention in children with neuroblastoma was 79.67±20.20 µg/dL; the average level of serum zinc before the intervention in children with lymphoma was 78.09±14.48 µg/dL, and the average zinc serum level before intervention in children with hepatoblastoma was 97 µg/dL. Also, the average zinc serum level before the intervention in children with osteosarcoma was 130 µg/dL, and the average zinc serum level before intervention in children with germ cells was 76 µg/dL. The average zinc serum level before the intervention in children with rhabdomyosarcoma was 46 µg/dL. No statistically significant difference was observed between different cancers before the intervention in the average zinc serum level (P=0.750). No statistically significant difference was observed between different cancers after the intervention in the average zinc serum level (P=0.07) (Figure 2).

No statistically significant difference was observed in the average serum zinc level before and after the intervention in the normal group in terms of depression. Also, no statistically significant difference was observed in the average serum zinc level before and after the intervention in the threshold of depression group. Also, no statistically significant difference was observed in the average serum zinc level before and after the intervention in the depressed group (P=0.153).

The results obtained from the study showed that out of 6 depressed children, 4 children (66.7%) were boys, and 2 children (33.3%) were girls. Girls with cancer had depression more than boys with cancer. A statistically significant relationship was observed between the depression and male gender (P=0.015)

The results obtained from the study showed that out of 6 depressed children, 4 (66.7%) were in preschool, and 1 (16.3%) was in middle school. No statistically significant

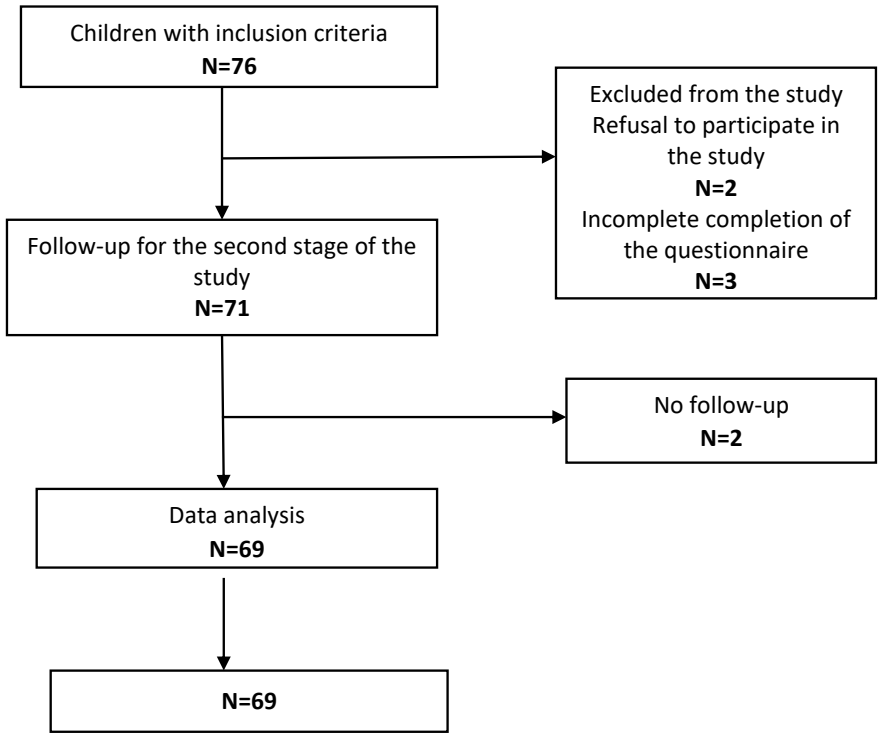


Figure 1. Consort process

Current Psychosomatic Research

relationship was observed between depression and level of education (P=0.068).

In addition, the results obtained from the study showed that out of 6 depressed children, 4 (66.7%) lived in the village, and 2 (33.3%) lived in the city. No statistically significant relationship was observed between depression and place of residence (P=0.121).

The results obtained from the study showed that the average weight of depressed children was 35.33±28.85 kg, and the average weight of normal children was 21.311±63.41 kg. Also, the results showed that the average age of depressed children was 8.16±5.8 years and the average age of normal children was 10.52±4.4 years. Depression had no statistically significant relationship with weight and age (P=0.099, P=0.069, respectively).

Discussion

This study is a clinical trial study that was conducted on 69 children with cancer to evaluate the effect of zinc supplementation on reducing depression in these patients.

Zinc is one of the most abundant essential rare elements in the human body, found in all tissues. Zinc deficiency

Table 1. Investigating zinc status in three groups of normal, depressed, and on the threshold of depression before and after the zinc administration

Depression Status Based on the Questionnaire	Zinc Level	No. (%)	Mean±SD	P
Normal	Before the intervention	19(27.5)	81.68±78	0.885
	After the intervention	21(30.4)	82.58±80	
Borderline	Before the intervention	44(63.7)	74.61±77	0.042
	After the intervention	41(59.4)	81.57±81	
Depressed	Before the intervention	6(8.8)	82.67±83	0.061
	After the intervention	7(10.2)	74.67±73	

Current Psychosomatic Research

Table 2. Investigating zinc level before and after the intervention in the children with cancer

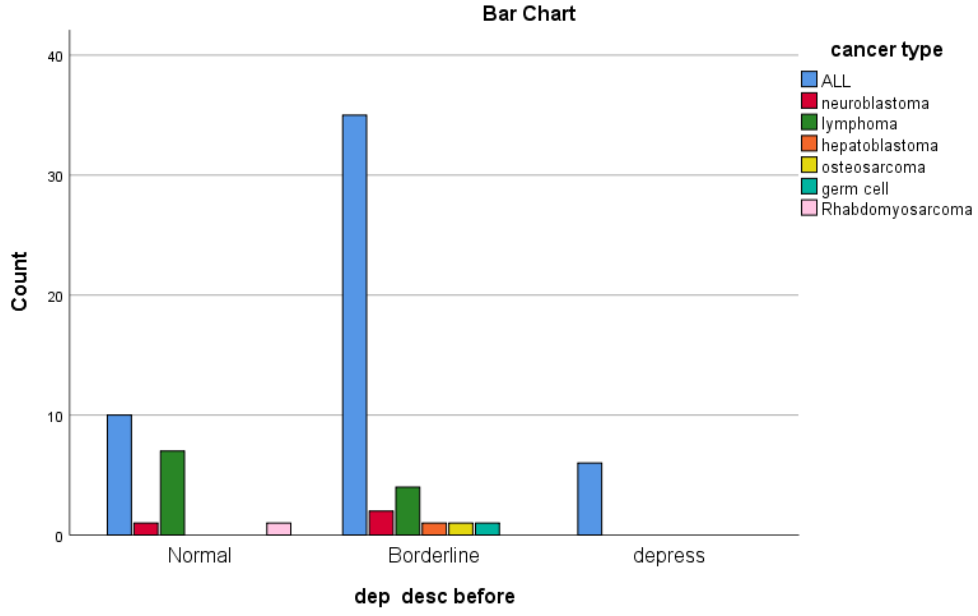
Variables		Mean±SD	P
Zinc level before the intervention	Boy	78.88±28.379	0.654
	Girl	75.03±21.478	
Zinc level after the intervention	Boy	80.78±24.582	0.882
	Girl	81.90±29.064	

Current Psychosomatic Research

causes sensory disturbances and inefficiency of the immune system, atherosclerosis, increased oxidative stress, delayed physical and mental development in infants, and causes a decrease in reproductive performance and productivity in adults [17]. Zinc is one of the rare, vital elements in the body, a crucial structural component of more than 200 metalloenzymes involved in cell proliferation pathways, DNA repair, antioxidants against free radicals (factors involved in causing cancer), such as zinc/copper superoxide dismutase enzyme, etc., as well as APA1 protein carries zinc cofactor by binding to telomerase enzyme gene promoter (responsible for the unlimited proliferation of cancer cells) reduces its expression [18]. Long-term zinc deficiency leads to neurobiological changes, such as emotional disorders and irritability, and depression. Factors such as consumption of grains with high fiber and phytate, such as bread and rice, iron supplements, gastrointestinal diseases, smoking, and stress change plasma zinc concentration [19].

The normal serum zinc level is around 84 to 120 µg/dL [15]. The results obtained in this study showed that 6 children (8.7%) with cancer suffered from depression. Also, the prevalence of zinc deficiency in children with cancer was 100%. In fact, the frequency of zinc deficiency was much higher than in other studies. The biological role of rare essential elements, especially the changes in the levels of the body in various cancers, has been considered by various research teams in recent years [20, 21]. In the study by Sagabera et al. in Brazil, a developing country like Iran, the serum level of zinc in children with leukemia was reported to be 73.3 compared to 93.6 in healthy people [22]. In this study, 100% of children with cancer had zinc deficiency, and the serum zinc level in children with cancer was 77.28, similar to Sagabera's study.

The studies conducted by Zuo et al., similar to the present study, indicate that in people with ALL, the concentration of zinc in the serum is lower than that in normal chil-



Current Psychosomatic Research

Figure 2. Examining the relationship between the type of cancer and depression in children with cancer

dren [23]. In this study, as in the study by Zuo the serum level of zinc in children with cancer was lower than in the normal population, and the results of this study are similar to the results of Zuo's study.

In this research, 3 main reasons can be mentioned to justify zinc deficiency in cancer patients. First, blood cancer or applied methods to treat it may lead to anorexia, poisoning, nausea, malnutrition, or malabsorption syndrome, each of which can be considered a reason for zinc deficiency. The harmful effects of chemotherapy are also the cause of zinc deficiency in these patients [24].

A third reason to consider is the possibility that a person has had a zinc deficiency before the onset of leukemia. Maret et al. state that one-third of the world's population is at risk of zinc deficiency [25]. The lack of zinc in normal people can be justified due to the lack of zinc in the soil and plant products, especially in third-world countries [26]. Also, the diet of Iranian people contains large amounts of phytate and a small amount of zinc [27].

In our study, no statistically significant difference was observed between the serum level of zinc before the intervention compared to patients in the healthy group and those on the threshold of depression and depressed. No statistically significant difference was observed in the serum level of zinc after the intervention in the patients of the healthy group and those on the threshold of depression and depressed. The result of the research of Zuo and his colleagues indicates that in patients with leukemia and undergoing chemotherapy who also received zinc supplements, after the completion of the treatment period, the serum level of zinc is similar to normal people [23]. After receiving a zinc supplement for 1 month in the form of 10 mg of zinc gluconate (neozinc syrup), the results of this study showed that children with cancer, did not differ in the level of zinc before and after the intervention. This result was consistent with the study conducted by Xuan Zou et al. [23].

Anbari-Nogyni et al. [28] conducted a study on 297 elderly people. In this study, the serum level of zinc and the amount of zinc in the diet were measured over three days, and depression were assessed with the geriatric depression questionnaire. The results showed a significant statistical relationship between the incidence of depression and zinc serum concentration, and the incidence of depression and zinc serum deficiency in the elderly was reported to be high. In this study, the level of zinc intake through the 3-day diet was not related to the degree of depression. In another study conducted on 100 elderly people, similar results were obtained from the study of Anbari-Nogyni et al. The study showed that people living in nursing homes are at risk of zinc deficiency, and this serum index is related to mental health status [28, 29].

In the study conducted by Ghayour-Mobarhan et al. on 3768 men, it was shown that the average serum level of zinc was not related to depression in men. The results of Darroudi's study are consistent with the present study [30].

Two studies investigated the effectiveness of zinc supplementation as an antidepressant medication supplement (imipramine) in treating depressive symptoms. The criteria measured by Nowak et al. [31] study were the Beck Depression Inventory and the Hamilton Depression Rating Scale. The measurement tools in Siwek et al. [32] study were also the Beck depression inventory and the Hamilton depression rating scale, the clinical global impression score questionnaires, and the Montgomery–Åsberg depression rating scale. After 12 weeks of follow-up, a significant difference was seen in all measurable prognoses of depressive symptoms between placebo and zinc supplementation in both studies. Subgroup analysis in the study by Siwek et al. [33] regarding the effect of zinc supplementation in patients resistant to antidepressant treatment showed that patients who recently showed resistance to antidepressant treatment had a lower depression score after using zinc supplementation compared to the placebo group [31-33]. Also, one studies have investigated the effectiveness of zinc supplementation in the prognosis of depressive symptoms in non-depressed women. In addition to depression symptoms, the effect of zinc supplementation on other psychiatric disorders, such as anxiety, aggression, and tension, was also investigated. These studies showed that zinc supplementation improved all mood disorders (major depressive and anxiety disorders) [34].

In the study by Nguyen et al. [35], which investigated the effectiveness of microbrain supplements in preventing depressive symptoms, no statistical relationship was reported between the use of microbrain supplements and depressive symptoms. In this study, zinc supplementation was used to treat depression in children with cancer. The results showed that after the treatment period, the use of the supplement did not differ in the depression score before and after the intervention, and it was consistent with Nguyen's study.

Nowak et al. [31] examined the effect of zinc supplementation as adjunctive antidepressant treatment in depressed patients over 12 weeks. The level of depression in patients receiving zinc supplements from the second

to the twelfth week was significantly reduced compared to the control group. Nowak et al. suggested zinc supplementation as an adjunctive treatment for depression. To examine the relationship between zinc serum levels and depression in adult depressed patients, a study was conducted. In several animal studies, it was shown that the administration of zinc compounds has antidepressant effects in the forced swimming test. It was reported in this study that the concentration of zinc in the serum of depressed patients is lower than in healthy individuals, and a significant relationship was observed between the concentration of zinc in the serum and the severity of depressive symptoms.

On the other hand, zinc supplements can strengthen the effect of antidepressants. Zinc is an important modifier of receptors and channels in the nervous system. For example, zinc inhibits N-methyl D-aspartate, gamma-aminobutyric acid, and nitric oxide synthase receptors, which are the targets of antidepressants, while increasing the activity of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid channels [35- 39].

Conclusion

Considering the very high frequency of zinc deficiency in children with cancer and the role of its antioxidants in malignancy, according to studies, necessary measures should be taken in this regard. Given that zinc deficiency in children with cancer is considered a serious problem, more extensive studies in this field are recommended to investigate the exact amount of zinc deficiency in these patients, considering factors such as the type of disease, gender, and age. Also, in this study, zinc consumption did not affect the treatment of depression, which requires further study to investigate the treatment period or increase the dosage of zinc to investigate the effect.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study has been registered with the ethical code ID IR.MAZUMS.REC.1398.1182 by the Ethics Committee of Mazandaran University of Medical Sciences and with the code IRCT20190202042583N1 in the Iranian registry of clinical trials

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Authors' contributions

Nceptualization and Supervision: Hossein Karami ,Maryam Rezapour and Mohammad Naderisorki; Methodology: Mohammad Naderisorki; Data collection: Shadi Etehadie; Data analysis: Mohammad Naderisorki; Investigation, Writing–original draft, and Writing–review & editing: All authors.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We sincerely thank and appreciate all the children with cancer and their families who participated in this study.

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر مکمل روی بر کاهش افسردگی در کودکان مبتلابه سرطان

مریم رضاپور[۱،۲]، حسین کرمی[۳]، شادی اتحادیه[۴]، *محمد نادری سورکی[۳]

۱. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۲. مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری، مؤسسه ترک اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۳. گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، مؤسسه هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
۴. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Rezapour M, Karami H, Etehadie SH, Naderi Sorki M. [Investigating the Effect of Zinc Supplementation on Reducing Depression in Children With Cancer (Persian)]. Current Psychosomatic Research. 2022; 1(1):100-115. https://doi.org/10.32598/cpr.1.1.67.1

https://doi.org/10.32598/cpr.1.1.67.1

CC BY NC

چکیده

زمینه و هدف کمبود روی نقش اساسی در بروز اختلالات خلقی مانند افسردگی در مراحل مختلف زندگی دارد. این مطالعه اثر مکمل روی بر افسردگی کودکان مبتلابه سرطان را بررسی کرده است.

مواد و روش این مطالعه یک کارآزمایی بالینی است که بر روی ۶۹ کودک مبتلابه سرطان انجام شد. ابتدا سطح سرمی روی اندازه‌گیری شد و بیماران پرسش‌نامه افسردگی ماریا کواس را کامل کردند. بیماران با سطح روی پایین به‌مدت ۱ ماه تحت درمان با مکمل روی قرار گرفتند و مجدداً سطح سرمی روی اندازه‌گیری شد و پرسش‌نامه افسردگی ماریا کواس را کامل کردند. نمره افسردگی با پرسش‌نامه افسردگی کودکان ماریا کواس ارزیابی و ثبت شد و داده‌ها ازنظر آماری تجزیه‌وتحلیل شدند.

یافته‌ها میانگین سطح سرمی اولیه روی ۷۷/۲۸±۲۵/۶۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر و پس از مداخله ۸۱/۲۵ ±۲۶/۳۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر بوده است. سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله، تفاوت آماری معناداری نداشت (P=۰/۱۲۶). ۸/۶۹ درصد از کودکان از افسردگی رنج می‌بردند. سطح سرمی روی در کودکان افسرده و غیرافسرده ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۸۲۷).

نتیجه‌گیری در بررسی انجام‌شده در این مطالعه نشان داده شد که همه کودکان مبتلابه سرطان دچار کمبود روی بودند که پس از مداخله با دُز استاندارد روی، تغییر معناداری در سطح روی بیماران صورت نگرفت. به‌علاوه، این مسئله تغییری در سطح افسردگی این بیماران ایجاد نکرد. بنابراین لازم است مطالعات بیشتری برای درمان با دُز یا دوره درمانی متفاوت صورت گیرد.

کلیدواژه‌ها کودکان، سرطان، سطح سرمی روی، افسردگی

تاریخ دریافت: ۲۲ تیر ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: ۲۴ مرداد ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۱

مقدمه

بدخیمی‌های کودکان حدود ۲ از درصد کل بدخیمی‌های رخداده در هر سال را شامل می‌شوند و سالانه ۱۵/۳ نفر به‌ازای ۱۰۰ هزار فرد زیر ۲۰ سال دچار سرطان می‌شود [۱]. طی ۵۰ سال گذشته میزان بقا ۵ ساله در کودکان سرطانی از ۱۰ تا ۲۰ درصد به ۸۰ تا ۸۵ درصد رسیده است [۲]. با افزایش امید به زندگی در بیماران سرطانی، نگرش درمانی علاوه‌بر درمان خود بیماری و حفظ بقا، جنبه‌های دیگر زندگی کودکان را نیز شامل شده است [۳]. میزان اختلالات تطابقی، افسردگی و اضطراب در بیماران سرطانی در مطالعات مختلف بین ۱۶ تا ۴۲ درصد تخمین زده شده است [۴]. در این میان افسردگی به‌عنوان یک

* **نویسنده مسئول:**
محمد نادری سورکی
نشانی: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مؤسسه هموگلوبینوپاتی،مرکز تحقیقات تالاسمی، گروه هماتولوژی و انکولوژی کودکان.
تلفن: ۶۰۴۲۱۳۲ (۹۱۶) ۹۸+
رایانامه: dr.naderisorki@gmail.com

عارضه مهم در مختل کردن کیفیت زندگی کودکان سرطانی مطرح است.

افسردگی در دوران کودکی در صورت عدم تشخیص و درمان مناسب، احتمال سوءمصرف مواد، رفتار خودکشی و اختلال عملکرد روان‌شناختی، اجتماعی و تحصیلی کودک را افزایش می‌دهد [۵، ۶]. محققان نشان داده‌اند وجود نشانه‌های افسردگی در سن ۱۰ تا ۱۱ سالگی با استفاده از پرسش‌نامه افسردگی استانداردشده کودکان ماریا کواس[1]، پیشگویی‌کننده عوارض مشکلات روانی (به‌خصوص پرخاشگری)، عملکرد انطباقی ضعیف و اعتمادبه‌نفس پایین در دوران جوانی است [۷]. هرچه سن شروع افسردگی پایین‌تر باشد، پیش‌آگهی ضعیف‌تر است [۸]. در هر زمان ۱۰ تا ۱۵ درصد از کودکان در جمعیت عمومی، سطوح متوسط تا شدید نشانه‌های افسردگی را گزارش می‌کنند [۹].

روی به‌عنوان یک ریزمغذی نقش بسیار مهمی در فعالیت‌های مختلف بدن دارد. اختلال در تنظیم متابولیسم روی با اختلال ایمنی، اختلال رشد و عوارض گوارشی همراه است [۱۰-۱۵]. بدن انسان حاوی ۲ تا ۳ میلی‌گرم روی است که قسمت عمده‌ای از آن در هایپوکمپ، آمیگدال و کورتکس فرونتال متمرکز است که با عواطف سروکار دارد [۱۰]. به‌علاوه مطالعات نشان داده است مصرف مکمل روی موجب بهبود خلق هم در افراد تحت درمان ضد افسردگی و هم در افراد عادی می‌شود [۱۳].

در این مطالعه ضمن ارزیابی میزان افسردگی کودکان مبتلا به سرطان، با تجویز مکمل روی (در بیماران دارای کمبود روی) تأثیر مکمل روی بر افسرگی این بیماران ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بود که در بخش خون و سرطان کودکان بیمارستان بوعلی سینای ساری انجام شد. بیماران موردمطالعه کودکان ۵ تا ۱۸ سال مبتلا به بدخیمی بودندکه جهت درمان به بخش خون و سرطان بیمارستان بوعلی سینا ساری مراجعه کردند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم‌پزشکی مازندران و در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است.

معیارهای ورود به مطالعه: سن بین ۵ تا ۱۸ سال، ابتلا به بدخیمی تحت درمان شیمی‌درمانی، رضایت جهت شرکت در مطالعه و رضایت جهت آزمایش سطح روی سرم با انجام ۲ نمونه خون‌گیری بود.

معیارهای خروج از مطالعه: سپری شدن بیش از یک ماه از آخرین نوبت شیمی‌درمانی، مصرف داروی ضدافسردگی از هر رده طی یک ماه گذشته، مصرف مکمل روی یا سایر مکمل‌های حاوی ترکیبات روی طی یک ماه گذشته، بیماری‌های مادرزادی اختلال متابولیسم روی، مانند آکرودرماتیت انتروپاتیکا، بیماری التهابی مزمن روده، ابتلا به سندرم‌های سوء جذب، تکمیل ناکامل فرم پرسش‌نامه، مصرف نامنظم داروی ضدافسردگی یا مکمل روی.

حجم نمونه در این مطالعه براساس مطالعه امینی و همکاران در سال ۲۰۱۰، α=۵۰/۰ و β=۰/۲، ۷۶ نفر محاسبه شد [۱۶]. مراحل انجام کار به نحوی برنامه‌ریزی شد که هماهنگ با جلسات شیمی‌درمانی کودکان باشد. در اولین جلسه درباره کلیه جوانب مطالعه و داوطلبانه بودن مطالعه توضیحاتی ارائه شد. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و شفاهی از بیماران و والدین بیمار، از بیمار خواسته شد به‌تنهایی یا به کمک والدین پرسش‌نامه افسردگی استانداردشده کودکان ماریا کواس [۱۴] را تکمیل کنند. این پرسش‌نامه که جهت استفاده کودکان در ایران نیز فارسی‌سازی و اعتبارسنجی شده است، شامل ۲۷ پرسش در حوزه احساسات و افکار مختلف است. پاسخ هریک از ۲۷ پرسش براساس نبود نشانه (نمره صفر) تا وجود نشانه مشخص (نمره ۲) نمره‌گذاری شده است. باتوجه به تعداد سؤالات و نمره‌دهی هر سؤال برای این پرسش‌نامه، درنهایت دامنه نمره صفر تا ۵۴ در نظر گرفته شده است و نمره بالاتر نشان از شدت بیشتر افسردگی در بیماران است و براساس این پرسش‌نامه نمره صفر تا ۸ سالم، نمره ۹ تا ۱۹ در آستانه افسردگی و نمره ۲۰ و بالاتر، افسرده تلقی شدند.

پس از اخذ رضایت و تکمیل پرسش‌نامه، بر روی همان نمونه خون اخذشده برای آزمایشات روتین قبل از شیمی‌درمانی، سطح روی سرم بیمار اندازه‌گیری شد تا نیاز به خون‌گیری مجزا جهت مطالعه نباشد. پرسش‌نامه هر بیمار به‌صورت مجزا حین مطالعه بررسی شد و بیماران براساس پرسش‌نامه در ۳ گروه سالم، در آستانه افسردگی و افسرده، گروه‌بندی شدند. سطح سرمی روی هر بیمار در حین مطالعه به‌صورت جداگانه اندازه‌گیری و ثبت شد و سپس سطح سرمی روی هر ۳ گروه مقایسه شد. سطح نرمال روی سرم ۸۴ تا ۱۶۰ میکروگرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته شد و موارد زیر ۸۳ میکروگرم در دسی‌لیتر تحت درمان با مکمل روی قرار گرفتند [۱۴]. آزمایش اندازه‌گیری روی، بر روی نمونه سرم با استفاده از کیت «بایرکس فارس» و به‌روش اتوماتیک اسپکتروفوتومتری اتومیک ابسوربشن انجام شد.

بیماران در آستانه افسردگی و بیماران افسرده، براساس پرسش‌نامه برای تصمیم‌گیری درمان افسردگی، به روان‌پزشک ارجاع داده شدند (طبق نظر روان‌پزشک کودکان این مطالعه، هیچ کودکی کاندیدای دریافت داروی ضدافسردگی نبود).

بیماران دچار کمبود روی (۱۰۰ درصد کودکان شرکت‌کننده در این مطالعه کمبود روی داشتند) تحت درمان خوراکی با روزانه ۱۰ میلی‌گرم گلوکونات روی (شربت نئوزینک[2]) و رژیم غذایی

1. Children's Depression Inventory (CDI)

2. Neozink

پیشنهادی[3] بین سن ۵ تا ۱۸ سال، به مدت ۱ ماه قرار گرفتند [۱۴]. در این مرحله تاریخ دقیق شروع دارو برای هر کودک جداگانه ثبت شد و نحوه مصرف دارو به خانواده توضیح داده شد. ۱ ماه بعد از شروع دارو مجدداً از همه بیماران، آزمون پرسش‌نامه افسردگی استانداردشده کودکان گرفته و مجدداً سطح روی سرم اندازه‌گیری شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ تحلیل شد. نرمالیتی سطح سرمی روی (متغیر کمی پیوسته) با استفاده از تست کولموگروف‌اسمیرنف[4] بررسی شد که سطح سرمی روی از توزیع نرمال برخوردار بود. داده‌های کمی براساس میتانگین و انحراف‌معیار گزارش شد و برای مقایسه داده‌های کمی که از توزیع نرمال برخودار بودند از تست تی زوجی[5] و برای مقایسه داده‌های کیفی از کای‌اسکوئر[6] استفاده شد. جهت بررسی متغیرهای با توزیع غیرنرمال از تست من‌ویتنی[7] استفاده شد. سطح معناداری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. معیار تشخیص کمبود روی برای حالت ناشتا، ۸۴ میکروگرم بر دسی‌لیتر در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۷۶ کودک واردشده به مطالعه، ۶۹ کودکان سرطانی مراجعه‌کننده به بخش انکولوژی بیمارستان بوعلی سینای ساری بررسی شدند. ۲ بیمار به‌دلیل عدم تمایل و ۳ بیمار به‌دلیل تکمیل ناکامل پرسش‌نامه از مطالعه خارج شدند (تصویر شماره ۱).

میانگین سن کودکان ۵/۱۰±۸/۴۰ سال بود. ۴۰ کودک (۵۸ درصد) پسر و ۲۹ کودک (۴۲ درصد) دختر بودند.

۱۰۰ درصد کودکان مبتلا به سرطان از کمبود روی رنج می‌بردند. میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به سرطان ۲۵/۶۰±۷۷/۲۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی پس از مداخله ۲۶/۳۵ ±۸۱/۲۵ میکروگرم بر دسی‌لیتر بود. میانگین سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشت (P=۰/۱۹۲).

سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله در بیماران گروه در آستانه افسردگی تفاوت آماری معنادار داشت (P=۰/۰۴۲)، اما سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله در بیماران گروه نرمال و افسرده، تفاوت آماری معنادار نداشت (P=۰/۸۸۵) (P=۰/۶۶۱) (جدول شماره ۱).

نتایج مطالعه نشان داد هر ۶ کودک افسرده مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد[8] بودند و ۷۹/۵ درصد کودکان در آستانه افسردگی مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد و ۵۲/۶ درصد کودکان نرمال مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد بودند. در بین کودکان در آستانه افسردگی ۲ کودک (۴/۵ درصد) مبتلا به نوروبلاستوم، ۴ کودک (۹/۱ درصد) مبتلا به لنفوم بودند. براساس آزمون دقیق فیشر[9] فراوانی افسردگی با نوع سرطان ارتباط آماری معناداری نداشته است (P=۰/۳۰۱).

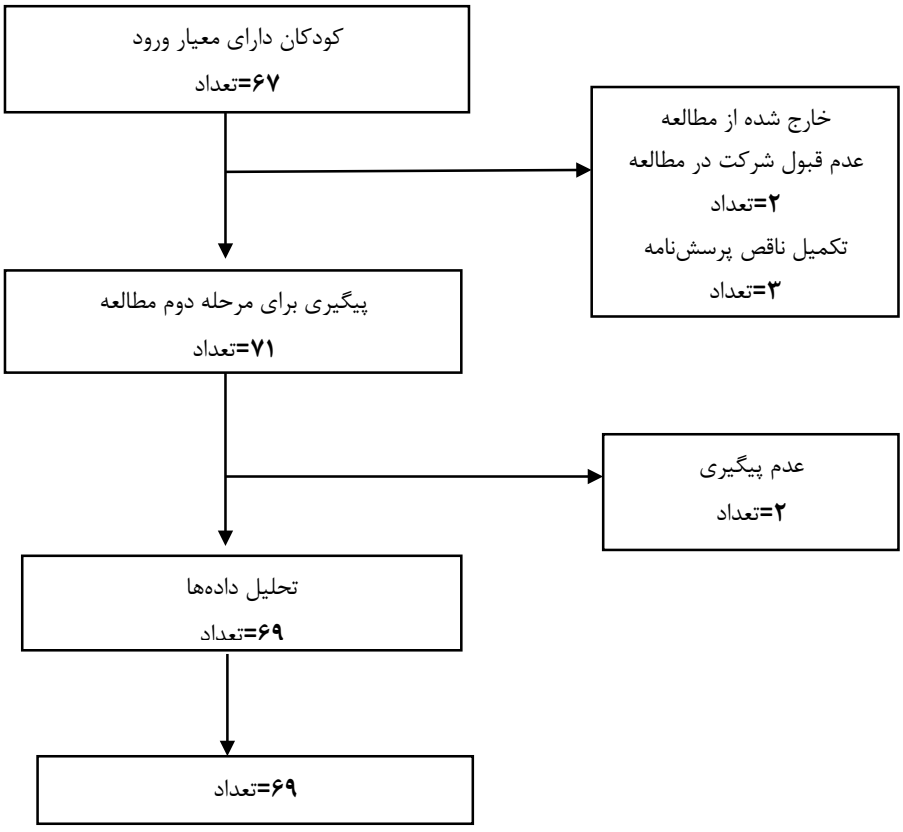
میانگین سطح سرمی روی بین ۲ جنس قبل از مداخله ازنظر آماری تفاوت معناداری ندارند (P=۰/۶۵۴). میانگین سطح سرمی روی بین ۲ جنس پس از مداخله نیز از نظر آماری تفاوت معناداری نداشتند (P=۰/۸۸) (جدول شماره ۲).

میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به لوسمی لنفوبلاستی حاد ۲۷/۳۵±۷۶/۱۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به نوروبلاستوم ۲۰/۲۰±۷۹/۶۷ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به لنفوما[10] ۱۴/۴۸±۷۸/۰۹ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به هپاتوبلاستوما ۹۷[11] میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به استیوسارکوما[12] ۱۳۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به تومور سلول‌های زایا[13] ۷۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر و میانگین سطح سرمی روی قبل از مداخله در کودکان مبتلا به رابدومیوسارکوما[14] ۴۶ میکروگرم بر دسی‌لیتر است. میانگین سطح سرمی روی بین سرطان‌های مختلف قبل از مداخله، ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشته است (P=۰/۷۵۰). میانگین سطح سرمی روی بین سرطان‌های مختلف پس از مداخله ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشته است (P=۰/۰۷) (تصویر شماره ۲).

میانگین سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله در گروه نرمال از نظر افسردگی، ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشت. همچنین میانگین سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله در گروه در آستانه افسردگی، از نظر آماری تفاوت معناداری نداشته است. همچنین میانگین سطح سرمی روی قبل و پس از مداخله در گروه افسرده نیز ازنظر آماری تفاوت معناداری نداشته است (P=۰/۱۵۳).

نتایج مطالعه نشان داد از ۶ کودک افسرده ۴ کودک (۶۶/۷ درصد) پسر و ۲ کودک (۳۳/۳ درصد) دختر بودند. دختران مبتلا به سرطان بیشتر از پسران مبتلا به سرطان افسردگی داشتند. فراوانی افسردگی با جنسیت پسر ارتباط آماری معناداری داشت (P=۰/۰۱۵).

3. Recommended Dietary Allowance (RDA)
4. Kolmogorov-Smirnov
5. Paired T Test
6. Chi Square
7. Mann–Whitney U test
8. Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)
9. Fisher's exact test
10. Lymphoma
11. Hepatoblastoma
12. Osteosarcoma
13. Germ cell tumor
14. Rhabdomyosarcoma



تصویر ۱. فرایند کانسورت

تـازه‌های پژوهشـی روان‌تـنی

نتایج مطالعه نشان داد از ۶ کودک افسرده ۴ کودک (۶۶/۷ درصد) در مقطع پیش‌دبستانی و ۱ کودک (۱۶/۳ درصد) در مقطع راهنمایی بود. فراوانی افسردگی با مقطع تحصیلی ارتباط آماری معناداری نداشته است (P=۰/۰۶۸).

به‌علاوه نتایج مطالعه نشان داد از ۶ کودک افسرده ۴ کودک (۶۶/۷ درصد) در روستا و ۲ کودک (۳۳/۳ درصد) ساکن شهر بودند. فراوانی افسردگی با محل سکونت ارتباط آماری معناداری نداشته است (P=۰/۱۲۱).

نتایج مطالعه نشان داد میانگین وزن کودکان افسرده ۳۵/۳۳±۲۸/۸۵ کیلوگرم و میانگین وزنی کودکان نرمال ۴۱/۶۳±۲۱/۳۱۱ کیلوگرم بوده است. همچنین نتایج نشان داد میانگین سن کودکان افسرده ۸/۱۶±۵/۸ سال و میانگین سن کودکان نرمال ۱۰/۵۲±۴/۴ سال بوده است. افسردگی با وزن و سن ارتباط آماری معناداری نداشته است (P=۰/۰۹۹) (P=۰/۰۶۹).

جدول ۱. بررسی وضعیت روی در ۳ گروه نرمال ، افسرده و درآستانه افسردگی قبل و پس از تجویز روی

وضعیت افسردگی براساس پرسش‌نامه	سطح روی	تعداد (درصد)	میانگین±انحراف معیار	P
نرمال	قبل از مداخله	۱۹(۲۷/۵)	۸۱/۶۸±۷۸/۰۰	۰/۸۸۵
	پس از مداخله	۲۱(۳۰/۴)	۸۲/۵۸±۸۰/۰۰	
در آستانه افسردگی	قبل از مداخله	۴۴(۶۳/۷)	۷۴/۶۱±۷۷/۰۰	۰/۰۴۲
	پس از مداخله	۴۱(۵۹/۴)	۸۱/۵۷±۸۱/۰۰	
افسردگی	قبل از مداخله	۶(۸/۸)	۸۲/۶۷±۸۳/۰۰	۰/۰۶۱
	پس از مداخله	۷(۱۰/۲)	۷۴/۶۷±۷۳/۰۰	

تـازه‌های پژوهشـی روان‌تـنی

جدول ۲. بررسی سطح روی قبل و پس از مداخله در کودکان مبتلا به سرطان شرکت‌کننده

متغیر		میانگین±انحراف معیار	P
سطح روی قبل از مداخله	پسر	۷۸/۸۸±۲۸/۳۷۹	۰/۶۵۴
	دختر	۷۵/۰۳±۲۱/۴۷۸	
سطح روی بعد از مداخله	پسر	۸۰/۷۸±۲۴/۵۸۲	۰/۸۸۲
	دختر	۸۱/۹۰±۲۹/۰۶۴	

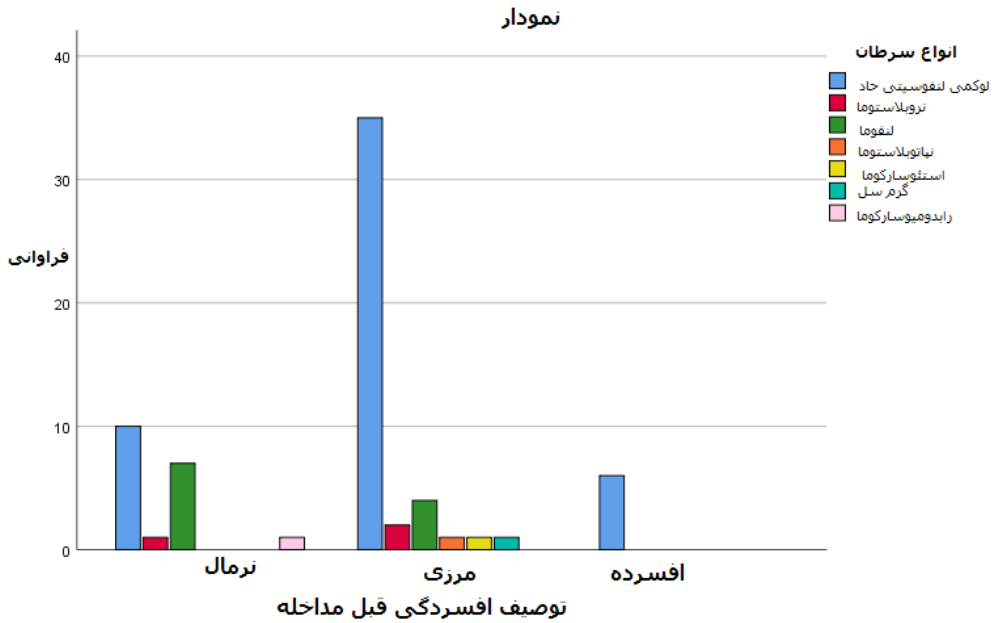
تـازه‌های پژوهشـی روان‌تـنی

بحث

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که بر روی ۶۹ کودک مبتلا به سرطان، به‌منظور ارزیابی تأثیر مکمل روی بر کاهش افسردگی این بیماران انجام شده است.

روی یکی از فراوان‌ترین عناصر کمیاب ضروری بدن انسان است که در همه بافت‌ها یافت می‌شود. کمبود روی باعث اختلالات حسی و ناکارآمد شدن سیستم ایمنی، بروز آترواسکلروز، افزایش استرس اکسیداتیو، به تأخیر انداختن رشد جسمی و ذهنی در نوزادان و در بالغین باعث کاهش عملکرد تولیدمثل و باروری می‌شود [۱۷]. روی یکی از مهم‌ترین عناصر کمیاب بدن، جزء مهم ساختمانی بیش از ۲۰۰ متالوآنزیم دخیل در مسیرهای تکثیر سلولی، ترمیم DNA، آنتی‌اکسیدان‌های ضدرادیکال‌های آزاد (فاکتورهای دخیل در ایجاد سرطان)، مانند آنزیم روی/مس سوپراکسید دیسموتار و غیره است. همچنین پروتئین APA۱ حامل کوفاکتور روی با اتصال به پروموتور ژن آنزیم تلومراز (مسئول تکثیر نامحدود سلول‌های سرطانی) باعث کاهش بیان آن می‌شود [۱۸]. کمبود روی طولانی‌مدت به تغییرات نوروبیولوژی، از قبیل اختلالات هیجانی و تحریک‌پذیری و افسردگی منجر می‌شود. عواملی از قبیل مصرف غلات دارای فیبر و فیتات زیاد مانند نان و برنج، مصرف مکمل‌های آهن، بیماری‌های معده‌ای‌روده‌ای، سیگار کشیدن و استرس، غلظت روی پلاسما را تغییر می‌دهد [۱۹].

سطح نرمال روی سرم ۸۴ تا ۱۲۰ میکروگرم در دسی‌لیتر در نظر گرفته می‌شود [۱۵]. نتایج این مطالعه نشان داد ۶ کودک (۸/۷ درصد) از کودکان مبتلا به سرطان از افسردگی رنج می‌بردند. همچنین میزان شیوع کمبود روی در کودکان مبتلا به سرطان ۱۰۰ درصد بوده است. همچنین فراوانی کمبود روی بسیار بالاتر از مطالعات دیگر بود. نقش بیولوژیکی عناصر ضروری کمیاب، به‌ویژه تغییرات سطوح روی بدن در سرطان‌های مختلف طی چندین سال اخیر مورد توجه تیم‌های تحقیقاتی مختلف قرار گرفته است [۲۰، ۲۱]. در مطالعه ساگابرا و همکاران در برزیل که همچون ایران کشوری در حال توسعه است، سطح سرمی روی



تصویر ۲. بررسی ارتباط نوع سرطان و افسردگی در کودکان سرطانی

تـازه‌های پژوهشـی روان‌تـنی

در کودکان مبتلا به لوسمی ۷۳/۳ و در افراد سالم ۹۳/۶ درصد گزارش شده است [۲۲]. در این مطالعه ۱۰۰ درصد کودکان مبتلا به سرطان، کمبود روی داشته‌اند و سطح سرمی روی در کودکان مبتلا به سرطان ۷۷/۲۸ درصد بود که مشابه مطالعه ساگابرا بود.

در مطالعه طحان‌نژاد و همکاران سطح سرمی روی در افراد مبتلا به سرطان خون (لوسمی میلوبلاستیک حاد و لوسمی لنفوبلاستیک حاد و لنفوم) به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای از افراد نرمال پایین‌تر بود. مطالعات ژو و همکاران مشابه با تحقیق حاضر بیانگر آن است که در افراد مبتلا به لوسمی لنفوبلاستیک حاد غلظت روی در سرم پایین‌تر از کودکان نرمال است [۲۳]. در این مطالعه نیز همچون مطالعه ژو و همکاران سطح سرمی روی در کودکان مبتلا به سرطان نسبت به جامعه نرمال پایین‌تر بود و نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج مطالعه ژو و همکاران هم‌خوانی داشت.

در توجیه کمبود روی در بیماران مبتلا به سرطان در این تحقیق می‌توان به ۳ دلیل عمده اشاره کرد: اول آنکه سرطان خون یا روش‌های کاربردی جهت درمان آن ممکن است به بی‌اشتهایی، مسمومیت، تهوع، سوءتغذیه و یا سندرم سوءجذب منجر شوند که هریک می‌توانند دلیلی برای کمبود روی محسوب شوند.

دلیل دوم، اثرات زیان‌بار شیمی‌درمانی درعین‌حال عامل کمبود روی در این بیماران است [۲۴].

دلیل سوم در نظر گرفتن این احتمال است که فرد از زمان پیش از بروز سرطان خون به کمبود روی مبتلا بوده است. مارت و همکاران بیان می‌کنند که یک‌سوم از کل جمعیت جهان در ریسک ابتلا به کمبود روی قرار دارند [۲۵]. کمبود روی در افراد نرمال باتوجه‌به کمبود روی در خاک و در محصولات گیاهی به‌ویژه در کشورهای جهان سوم قابل‌توجیه است [۲۶]. همچنین رژیم غذایی مردم ایران نیز حاوی مقادیر زیاد فیتات و مقدار اندکی روی است [۲۷].

در مطالعه ما سطح سرمی روی قبل از مداخله در مقایسه بیماران گروه سالم، در آستانه افسردگی و افسرده تفاوت آماری معنادار نداشت و همچنین سطح سرمی روی پس از مداخله نیز در بیماران گروه سالم، در آستانه افسردگی و افسرده تفاوت آماری معنادار نداشت. نتیجه تحقیق ژو و همکاران بیانگر آن است که در بیماران مبتلا به لوسمی و تحت شیمی درمانی که مکمل روی را نیز دریافت کردند، پس از اتمام دوره درمانی سطح سرمی روی مشابه با افراد نرمال است [۲۳]. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد سطح روی در کودکان مبتلا به سرطان پس از دریافت مکمل روی، به‌مدت ۱ ماه به‌صورت ۱۰ میلی‌گرم گلوکونات روی (شربت نئوزینک)، پس از اتمام دوره درمانی، قبل و پس از مداخله تفاوتی پیدا نکرد و با نتایج مطالعه ژو و همکاران هم‌خوانی داشت.

مطالعه‌ای را انباری-نوگینی و همکاران بر روی ۲۹۷ سالمند انجام دادند. در این مطالعه سطح سرمی روی و میزان روی رژیم غذایی طی ۳ روز اندازه‌گیری شد و بررسی افسردگی با پرسش‌نامه افسردگی سالمندان انجام شد. نتایج نشان داد بین بروز افسردگی و غلظت سرمی روی ارتباط آماری چشمگیر وجود دارد. همچنین بروز افسردگی و کمبود سطح سرمی روی در سالمندان بالا گزارش شد. در این مطالعه میزان دریافت روی ازطریق رژیم غذایی ۳ روزه با میزان افسردگی ارتباط نداشت. در مطالعه دیگری که در ۱۰۰ فرد سالمند انجام شد، نتایج مشابه با مطالعه انباری-نوگینی و همکاران به دست آمد. مطالعه نشان داد افراد ساکن خانه سالمندان در معرض خطر کمبود روی قرار دارند و این شاخص سرمی با وضعیت سلامت روان ارتباط دارد [۲۸، ۲۹].

در مطالعه غیورمبرهن و همکاران در بررسی ۳۷۶۸ مرد نشان داد که میانگین سطح سرمی روی با افسردگی در مردان ارتباط نداشته است. نتایج حاصل از مطالعه درودی با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد [۳۰].

در ۲ مطالعه، اثربخشی مکمل روی به‌عنوان مکمل دارویی ضدافسردگی (ایمی پیرامین) در درمان علائم افسردگی بررسی شده است. معیارهای اندازه‌گیری‌شده در مطالعه نوواک و همکاران [۳۱] با استفاده پرسش‌نامه افسردگی بک[15] و همیلتون[16] بوده است. ابزار اندازه‌گیری در مطالعه سیوک و همکاران [۳۲] پرسش‌نامه‌های بک، همیلتون، پرسش‌نامه اظهارات کلی بالینی[17] و مقیاس رتبه‌بندی افسردگی مونتگومری-آسبرگ[18] بوده است. پس از ۱۲ هفته پیگیری، در هر ۲ مطالعه تفاوت چشمگیری در همه پیش‌آگهی‌های قابل‌اندازه‌گیری درخصوص سمپتوم‌های افسردگی بین پلاسبو و مکمل روی دیده شد. تحلیل ساب گروپ در مطالعه سویک و همکاران [۳۳] درخصوص اثر مکمل روی در بیماران، مقاومت به درمان ضدافسردگی نشان داده است. بیمارانی که اخیراً به درمان آنتی‌دپرسانت مقاومت نشان داده‌اند پس از استفاده از مکمل روی نمره افسردگی کمتری در مقایسه با گروه پلاسبو داشتند [۳۱-۳۳]. همچنین ۲ مطالعه درخصوص اثربخشی مکمل روی به پیش‌آگهی از علائم افسردگی در جمعیت زنان غیرافسرده پرداخته است. علاوه بر علائم افسردگی، اثر مکمل روی بر سایر اختلالات روان‌پزشکی مانند اضطراب، پرخاشگری و تنشن نیز بررسی شد. این مطالعات نشان داد مصرف مکمل روی به بهبود همه اختلالات خلق (اختلال افسردگی اساسی و اضطرابی) منجر شد [۳۴].

در مطالعه انجام‌شده نگویین و همکاران [۳۴] که اثربخشی

15. BDI
16. Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)
17. The Clinical Global Impressions (CGI)
18. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

مکمل‌های ریزمغذی را در پیشگیری از علائم افسردگی بررسی کردند، آمده است که هیچ ارتباط آماری‌ای بین مصرف مکمل‌های ریز مغذی و علائم افسردگی وجود ندارد. در این مطالعه از مکمل روی جهت درمان افسردگی در کودکان مبتلا به سرطان استفاده شد. نتایج نشان داد پس از اتمام دوره درمانی استفاده از مکمل روی نمره افسردگی قبل و پس از مداخله تفاوتی نکرد و با مطالعه نگویین هم‌خوانی داشت.

نوواک و همکاران [۳۱] اثر مکمل روی را به‌عنوان درمان کمکی ضدافسردگی در بیماران افسرده طی ۱۲ هفته بررسی کردند. میزان افسردگی در بیماران دریافت کننده مکمل روی از هفته دوم تا هفته دوازدهم در مقایسه با گروه کنترل به‌صورت معناداری کاهش یافت. آن‌ها مصرف مکمل روی را به‌عنوان درمان کمکی افسردگی پیشنهاد کردند. در چندین مطالعه حیوانی نشان داده شد تجویز ترکیبات روی اثرات ضدافسردگی در تست شنای اجباری[19] دارد. در این مطالعه گزارش شد غلظت روی سرم در بیماران افسرده کمتر از افراد سالم است و بین غلظت روی سرم و شدت علائم افسردگی رابطه معناداری وجود دارد. از طرفی مکمل روی می‌تواند اثر داروهای ضدافسردگی را تقوت کند. روی یک تعدیل‌کننده مهم رسپتورها و کانال‌ها در سیستم عصبی است. برای مثال، روی، رسپتورهای N-متیل D- آسپاراتات NMDA، گاما آمینوبوتریک اسید نوع A-GABA و نیتریک اکساید سنتاز[20] را که هدف داروهای ضدافسردگی هستند، مهار می‌کند. درحالی‌که فعالیت کانال‌های AMPA را افزایش می‌دهد [۳۵-۳۹].

نتیجه‌گیری

باتوجه‌به فراوانی بسیار بالای کمبود روی در کودکان مبتلا به سرطان و نقش آنتی‌اکسیدان آن در ایجاد بدخیمی طبق مطالعات، باید در این خصوص تدابیر لازم اندیشیده شود. باتوجه‌به اینکه کمبود روی در کودکان مبتلا به سرطان یک مشکل جدی محسوب می‌شود، مطالعات گسترده‌تر در این زمینه در جهت بررسی میزان دقیق کمبود روی در این بیماران با در نظر گرفتن فاکتورهایی چون نوع بیماری، جنسیت و سن پیشنهاد می‌شود. همچنین در این مطالعه مصرف روی بر درمان افسردگی مؤثر واقع نشد که به مطالعه بیشتر برای بررسی طول دوره درمان یا افزایش دُز مصرفی روی نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با شناسه اخلاق IR.MAZUMS.REC.1398.5664 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم‌پزشکی مازندران و با کد(IRCT 20190202042583N1) در مرکز کارآزمایی بالینی ایرانیان به ثبت رسیده است.

حامی مالی

این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمانی‌های دولتی، خصوصی و غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی و نظارت: حسین کرمی، مریم رضاپور و محمد نادری سورکی؛ روش‌شناسی: محمد نادری سورکی؛ گردآوری اطلاعات: شادی اتحادی؛ تجزیه‌وتحلیل داده‌ها: محمد نادری سورکی؛ بررسی، نگارش-نگارش پیش‌نویس اصلی-و ویرایش: همه نویسندگان.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

ما صمیمانه از همه کودکان مبتلا به سرطان و خانواده‌های آن‌ها که در این مطالعه شرکت کردند تشکر و قدردانی می‌کنیم

19. Forced Swimming Test (FST)
20. Nitric oxide synthase (NOS)

References

[1] Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2002. Bethesda National Cancer Institute; 2005. [Link]

[2] Askins MA, Moore BD. Psychosocial support of the pediatric cancer patient: Lessons learned over the past 50 years. Curr Oncol Rep. 2008; 10(6):469-76. [DOI:10.1007/s11912-008-0072-1] [PMID]

[3] Zupanec S, Jones H, Stremler R. Sleep habits and fatigue of children receiving maintenance chemotherapy for ALL and their parents. J Pediatr Oncol Nurs. 2010; 27(4):217-28. [DOI:10.1177/1043454209358890] [PMID]

[4] Phipps S, Buckholdt KE, Fernandez L, Wiener L, Kupst MJ, Madan Swain A, et al. Pediatric oncologists' practices of prescribing selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for children and adolescents with cancer: A multi site study. Pediatr Blood Cancer. 2012; 58(2):210-5. [DOI:10.1002/pbc.22788] [PMID]

[5] Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. Front Psychol. 2019; 10:543. [DOI:10.3389/fpsyg.2019.00543] [PMID]

[6] Barrett M, Berney T, Bhate S, Famuyiwa O, Fundudis T, Kolvin I, et al. Diagnosing childhood depression. Who should be interviewed-parent or child?: The Newcastle child depression project. Br J Psychiatry. 1991; 159(S11):22-7. [DOI:10.1192/S0007125000292118]

[7] Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J, Dahl RE, et al. Childhood and adolescent depression: A review of the past 10 years. Part I. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996; 35(11):1427-39. [DOI:10.1097/00004583-199611000-00011] [PMID]

[8] Aronen ET, Soininen M. Childhood depressive symptoms predict psychiatric problems in young adults. Can J Psychiatry. 2000; 45(5):465-70. [DOI:10.1177/070674370004500507]

[9] Garrison CZ, Waller JL, Cuffe SP, McKeown RE, Addy CL, Jackson KL. Incidence of major depressive disorder and dysthymia in young adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997; 36(4):458-65. [DOI:10.1097/00004583-199704000-00007]

[10] Colvin RA, Fontaine CP, Laskowski M, Thomas D. Zn^{2+} transporters and Zn^{2+} homeostasis in neurons. Eur J Pharmacol. 2003; 479(1-3):171-85. [DOI:10.1016/j.ejphar.2003.08.067]

[11] Erdman JW, Macdonald LA, Zeisel SH. Present knowledge in nutrition. New Jersey: Wiley Online Library; 2012. [Link]

[12] Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A, Levenson CW. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. Physiol Behav. 2008; 95(3):365-9. [DOI:10.1016/j.physbeh.2008.06.017]

[13] Solati Z, Jazayeri S, Tehrani-Doost M, Mahmoodianfard S, Gohari MR. Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Nutr Neurosci. 2015; 18(4):162-8. [DOI:10.1179/1476830513Y.0000000105] [PMID]

[14] Kovacs M, Brent D, Steinberg T, Paulauskas S, Reid J. Children's self-reports of psychologic adjustment and coping strategies during first year of insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 1986; 9(5):472-9. [DOI:10.2337/diacare.9.5.472] [PMID]

[15] Yanagisawa H. Zinc deficiency and clinical practice. Jpn Med Assoc J. 2004; 47(8):359-64. [Link]

[16] Amani R, Saeidi S, Nazari Z, Nematpour S. Correlation between dietary zinc intakes and its serum levels with depression scales in young female students. Biol Trace Elem Res. 2010; 137(2):150-8. [DOI:10.1007/s12011-009-8572-x] [PMID]

[17] Jahanloo A, Keshavarz A, Jahanloo H, Jahani J. [Serum zinc analysis in esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma (Persian)]. Med H Hormozgan. 2003; 7(1):39-43. [Link]

[18] Benanti JA, Williams DK, Robinson KL, Ozer HL, Galloway DA. Induction of extracellular matrix-remodeling genes by the senescence-associated protein APA-1. Mol Cell Biol. 2002; 22(21):7385-97. [DOI:10.1128/MCB.22.21.7385-7397.2002] [PMID] [PMCID]

[19] Borna S, Haghollahi F, Golestan B, Norouzi M, Hanachi P, Shariat M, et al. [A comparative study of zinc deficiency prevalence in pregnant and non pregnant women (Persian)]. Tehran Univ Med J. 2009; 67(5):360-7. [Link]

[20] Silvera SAN, Rohan TE. Trace elements and cancer risk: A review of the epidemiologic evidence. Cancer Causes Control. 2007; 18(1):7-27. [DOI:10.1007/s10552-006-0057-z] [PMID]

[21] Schwartz MK. Role of trace elements in cancer. Cancer Res. 1975; 35(11 Part 2):3481-7. [PMID]

[22] Sgarbieri UR, Fisberg M, Tone LG. Nutritional assessment and serum zinc and copper concentration in leukemic children. Sao Paulo Med J. 1999; 117(1):13-8. [DOI:10.1590/S1516-31801999000100003] [PMID]

[23] Zuo XL, Chen JM, Zhou X, Li XZ, Mei GY. Levels of selenium, zinc, copper, and antioxidant enzyme activity in patients with leukemia. Biol Trace Elem Res. 2006; 114(1-3):41-53. [DOI:10.1385/BTER:114:1:41] [PMID]

[24] Eby GA. Treatment of acute lymphocytic leukemia using zinc adjuvant with chemotherapy and radiation-a case history and hypothesis. Med Hypotheses. 2005; 64(6):1124-6. [DOI:10.1016/j.mehy.2004.12.019] [PMID]

[25] McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, Flegal KM. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. Natl Health Stat Report. 2008; 10(1-45):5. [PMID]

[26] Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, Feroze U, Sim JJ, Murali SB, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(12):2258-68. [DOI:10.2215/CJN.02080310] [PMID] [PMCID]

[27] Hakimi SM, Hashemi F, Valaeei N, Kimiagar SM, Velayati AA, Boloursaz MR. The effect of supplemental zinc on the height and weight percentiles of children. Arch Iran Med. 2006; 9(2):148-52. [PMID]

[28] Anbari-Nogyni Z, Bidaki R, Madadizadeh F, Sangsefidi ZS, Fallahzadeh H, Karimi-Nazari E, et al. Relationship of zinc status with depression and anxiety among elderly population. Clin Nutr ESPEN. 2020; 37:233-9. [DOI:10.1016/j.clnesp.2020.02.008]

[29] Markiewicz-Żukowska R, Gutowska A, Borawska MH. Serum zinc concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. Plos One. 2015; 10(1):e0117257. [DOI:10.1371/journal.pone.0117257] [PMID] [PMCID]

[30] Ghayour-Mobarhan M, Darroudi S, Tayefi B, Khalili N, Darroudi H, Esmaily H, et al. Prognostic factors associating with depression score in male patients; Inflammation, oxidative stress and serum copper and zinc: A cross-sectional study. 2020. [Unpublished articlel][DOI:10.21203/rs.3.rs-22430/v1]

[31] Nowak G, Siwek M, Dudek D, Ziêba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: A preliminary placebo-controlled study. Pol J Pharmacol. 2003; 55(6):1143-8. [PMID]

[32] Siwek M, Dudek D, Paul IA, Sowa-Kućma M, Zięba A, Popik P, et al. Zinc supplementation augments efficacy of imipramine in treatment resistant patients: A double blind, placebo-controlled study. J Affect Disord. 2009; 118(1-3):187-95. [DOI:10.1016/j.jad.2009.02.014] [PMID]

[33] Siwek M, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Morawska A, Piekoszewski W, Opoka W, et al. Serum zinc level in depressed patients during zinc supplementation of imipramine treatment. J Affect Disord. 2010; 126(3):447-52. [DOI:10.1016/j.jad.2010.04.024] [PMID]

[34] Nguyen PH, Grajeda R, Melgar P, Marcinkevage J, DiGirolamo AM, Flores R, et al. Micronutrient supplementation may reduce symptoms of depression in Guatemalan women. Arch Latinoam Nutr. 2009; 59(3):278-86. [PMID]

[35] Nikseresht S, Etebary S, Sadeghipour Roodsari HR, Zarrindast MR, Karimian SM, Nabavi Zadeh F. [The role of nitrergic system in antidepressant effects of acute administration of zinc, magnesium and thiamine on progesterone induced postpartum depression in mice (Persian)]. Tehran Univ Med J. 2010; 68(5):261-7. [Link]

[36] Cieślik K, Klenk-Majewska B, Danilczuk Z, Wróbel A, Łupina T, Ossowska G. Influence of zinc supplementation on imipramine effect in a chronic unpredictable stress (CUS) model in rats. Pharmacol Rep. 2007; 59(1):46-52. [PMID]

[37] Rosa AO, Lin J, Calixto JB, Santos ARS, Rodrigues ALS. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. Behav Brain Res. 2003; 144(1-2):87-93. [DOI:10.1016/S0166-4328(03)00069-X] [PMID]

[38] Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. Brain Res Brain Res Rev. 2000; 34(3):137-48. [DOI:10.1016/S0165-0173(00)00044-8] [PMID]

[39] Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. Nat Rev Neurosci. 2005; 6(6):449-62. [DOI:10.1038/nrn1671] [PMID]