

مروری بر دیدگاه‌های فیزیولوژیک، پاتولوژیک و تراپوتیک درباره «زینک»

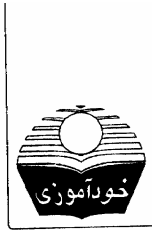
دکتر مرتضی ثمینی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

ماهه دوم شیردهی ۱۶ میلی‌گرم می‌باشد (۱ و ۴). در موارد نادری کمبود زینک در رژیم غذایی، علت کوتولگی هیپوفیزی و هیپوگونادیسیم در بعضی از دهات ایران و مصر شناخته شده است (۱). در بیماری نادری موسوم به Acrodermatitis enteropathica کمبود زینک باعث نقص مادرزادی در جذب زینک وجود دارد

بدن یک فرد بزرگسال حاوی ۱۵ تا ۳۰ میلی‌مول (۱ تا ۲ گرم) زینک است. مقدار مورد نیاز روزانه برای زینک* (RDS) در مردها ۱۵ میلی‌گرم، در خانمهای غیر حامله ۱۲ میلی‌گرم، در خانمهای حامله ۱۵ میلی‌گرم، در شش ماهه اول شیردهی ۱۹ میلی‌گرم و شش



در انتهایهای پیش سیناپس مغز دارای استقرار و زیگولی می‌باشد و بسته به فعالیت عصب، از این و زیگولها آزاد می‌گردد (۵). گرچه هنوز اهمیت فیزیولوژیک آزاد شدن زینک در سیناپسهای مغزی کمتر روشن شده ولی احتمالاً نقش تعدیل‌کنندگی در انتقال سیناپسی دارد (۵). بعلاوه دلایلی وجود دارند که در شرایطی که آزاد شدن زینک در سیناپسهای عصبی زیاد باشد تجمع آن در نورونهای پس سیناپسی می‌تواند در بعضی از بیماریهای حاد مثل صرع و ایسکمی زودگذر و بعضی بیماریهای نورودژنراتیو مثل بیماری آلزهایمر دخیل باشد و شاید بیشتر روشن شدن اثرات پاتولوژیک زینک در مغز منجر به روشهای جدید درمانی در این موارد شود (۵).

زینک در سنتز DNA و تقسیم سلول نقش اساسی ایفا می‌کند و از اجزاء سازنده عده‌ای از آنزیمها از جمله دهیدروژنازها و کربنیک آنیدراز می‌باشد. در اتصال انسولین در داخل سلولهای بتای جزایر لانگرهانس نیز زینک دخیل می‌باشد. قرن‌ها است که زینک (اکسید زینک نامطول) بصورت پماد در بیماریهای پوستی و نیز بعنوان سان اسکرین ضعیف بکار می‌رود (۱ و ۲) و بصورت سلفات و سیترات زینک از راه خوراکی برای ترمیم زخم‌های مزمن و نیز برای درمان بیماری ویلسون بکار می‌رود (۱ و ۲ و ۳). در ضمن بمنظور تسکین موقتی در تحریکهای جزئی چشم از طریق موضعی مورد مصرف داشته و بعنوان مکمل غذایی، درمان یا پیشگیری

که با ضایعاتی در پوست، طاسی و اختلالات دماغی مشخص می‌شود و با مصرف زینک از راه خوراکی درمان می‌شود (۱). بعلت وجود نقص مادری در انتقال زینک به شیر، تاخیر در رشد در بچه شیرخوار مادر ایجاد می‌شود که باز همراه با ضایعات مشخصی در پوست، نازک شدن موها، اسهال مزمن و آپاتی دماغی است.

غلظت زینک در پلاسما بطور طبیعی ۱۵ میکرومول در لیتر است. افزایش گلوکوکورتيكوئیدهای خون غلظت پلاسمایی زینک را کم می‌کند و امکان دارد که استرس بیماری (Stress of illness) باعث پائین آمدن زینک پلاسما در عده از بیماریها باشد (۱). در موارد کمبود زینک غلظت متالوتیونین (یک پروتئین غنی از گوگرد که زینک به آن متصل می‌شود) کم است.

زینک دومین عنصر کمیاب برتر بدن است که مخصوصاً با مقدار زیاد در مغز پستانداران وجود دارد (۵). احتمالاً باستثنای سلولهای جزایر پانکراس، مغز بین سایر اعضا بیشترین مقدار زینک (۱۵۰ میکرومول) را داراست. انتشار آن در مغز یکنواخت نیست بلکه در ماده خاکستری بیشتر از ماده سفید بوده و بیشترین غلظت را در بعضی از نواحی قدامی مغز مثل هیپوکامپوس، آمیگدالا و کورتکس دارد. غلظت زینک خارج سلولی در مغز در حالت طبیعی ۵۰۰ نانومولار می‌باشد (۵). گرچه زینک برای تعداد زیادی از آنزیمها در همه بافتها یک کوفاکتور است ولی مشخصه انحصاری زینک در مغز این است که



کمبود زینک مصرف می‌شود (۲). مکانیسم اثر زینک در چشم از طریق ایجاد انقباض عروق در ملتحمه و عمل کردن بعنوان قابض چشمی (Ophthalmic astringent) می‌باشد (۲). سلفات زینک در Agular blepharitis نیز سودمند واقع می‌شود که این بیماری توسط باسیل گرم منفی Morax-Axenfeld ایجاد می‌شود. کمبود زینک سرعت تقسیم بافت‌های سریع تقسیم شونده مثل پوست و مخاط روده را کاهش می‌دهد. در زخم ساق پا (Leg Ulcer) که غالباً مربوط به بیماری شریانی یا وریدی است، سلفات زینک با دوز ۲۲۰ میلی‌گرم دو بار در روز بمدت چند هفته به بیمارانی داده می‌شود که غلظت زینک در خون آنها کم می‌باشد. زینک برای ترمیم زخم ضروری است.

مصرف زینک در درمان بیماری ویلسون از این لحاظ مهم است که مکانیسم اثرش با مکانیسم اثر سایر داورهای مورد مصرف در این بیماری مثل پنی سیلامین و تری ان (Trien) کاملاً متفاوت است. بدین ترتیب که این داروها از طریق ایجاد کلات مس عمل می‌کنند در حالیکه زینک در برداشت (Uptake) مس از دستگاه گوارش دخالت می‌کند (۳). فرض شده است که زیادی زینک ساخته شدن متالوتیونین (Metallothionein) در انتروسیت‌ها را تحریک می‌کند. میل ترکیبی متالوتیونین نسبت به مس، بیشتر از زینک است و با مس موجود در دستگاه گوارش بیشتر ترکیب می‌شود. وقتی به مس متصل شد مس جذب نمی‌شود بلکه بصورت

انتروسیت‌هایی که با سیر طبیعی ریزش می‌کنند از روده دفع می‌گردد (۳). از آنجائیکه مس از طریق بزاق و ترشحات معدی وارد دستگاه گوارش می‌شود لذا با مصرف زینک امکان خارج کردن مس ذخیره شده در بدن وجود دارد (۳). مشکلی که در رابطه با درمان با زینک هنوز حل نشده اثر آن روی مس کبدی است. بیمارانی که مدتی طولانی با زینک درمان می‌شوند غلظت‌های بالایی از مس را در کبد خود دارند علیرغم اینکه از لحاظ بالینی بهتر هستند. احتمالاً این مس بصورت کمپلکس با متالوتیونین کبدی است و لذا غیرسمی شده است (۳).

فراورده‌های دارویی زینک و دوز مصرفی فراورده‌های زینک شامل:

- ۱- سلفات زینک بصورت محلول چشمی ۲۵ درصد، قرص خوراکی سلفات زینک ۶۶ میلی‌گرم (۱۵ میلی‌گرم زینک) و ۱۱۰ میلی‌گرم (۲۵ میلی‌گرم زینک) و ۲۰۰ میلی‌گرم (۴۵ میلی‌گرم زینک) و کپسول‌های خوراکی ۲۲۰ میلی‌گرمی، آمپول ۱۰ میلی‌لیتری (۱ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) و ۵ میلی‌لیتری (۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) وجود دارد.
- ۲- استات زینک بصورت کپسول خوراکی ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی وجود دارد.
- ۳- زینک اکساید بصورت پماد از طریق موضعی بعنوان تسکین دهنده و قابض و محافظت کننده مصرف می‌شود. همچنین همراه قطران زغال یا ایکتیول در درمان اگزما مورد مصرف دارد.



روز استفاده می‌شود. در گلوکوما می‌باید از دوزهای زیاد این دارو استفاده شود. استاتات زینک در بزرگسالان از راه خوراکی ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز استفاده می‌شود.

استاتات زینک در درمان بیماری ویلسون ۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز دفع روده‌ای مس را افزایش می‌دهد و می‌تواند بعنوان درمان نگهدارنده پس از decoppering توسط عوامل کلاته کننده و یا بعنوان داروی خط اول در بیماران Presymptomatic و حامله مصرف شود (۴).

آمپول استاتات زینک ۲/۵ تا ۴ میلی‌گرم در روز از راه داخل وریدی تجویز می‌شود (۲).

سلفات زینک با دوز ۶۶ میلی‌گرم در دوران حاملگی جزء category A است. درمان با زینک در درمان اختلال حس چشایی پیشنهاد شده است.

عوارض جانبی و تداخل دارویی زینک

اثرات جانبی اصلی درمان با زینک درد شکم (گاستریت)، تهوع، استفراغ و سوزش در چشم با قطره چشمی می‌باشند. استاتات و گلوکونات زینک کمتر از سلفات زینک محرک می‌باشند. اگر زینک همراه غذا مصرف شود درد احتمالاً کمتر ایجاد می‌شود ولی غذا در جذب زینک مداخله کرده و لذا کارایی درمان کم می‌شود. سایر اثرات مصرف دراز مدت زینک در انسان نامعلوم است. تجربیات حیوانی نشان داده است که دوز زیاد زینک می‌تواند ایمونوساپرسیو بوده و می‌تواند کموتاکسی‌پلی مورفونوکلتر را کم کند (۳). بعلا

کالامین زینک اکساید با مقدار کمی اکسیدفیریک است. اکسید زینک اشعه ماوراء بنفش را منعکس می‌کند و به عنوان سان‌اسکرین نیز مصرف می‌شود.

۴- زینک اکساید بعنوان پایه برای تولید سمنت‌های دندان‌بکار می‌رود. وقتی با اسیدفسفریک مخلوط شود ماده سفتی تولید می‌کند که قسمت اعظم آن فسفات زینک است که مخلوط آن با روغن میخک یا اوژنول برای پرکردن موقتی دندان مصرف می‌شود.

۵- فسفید زینک بعنوان جوته کش مصرف می‌شود.

۶- سلفات زینک به عنوان لوسیون قابض برای زخم‌های دیر التیام و برای کمک کردن به granulation بکار می‌رود. این ملح از اجزاء اصلی سازنده اغلب فرآورده‌های تجارتي دئودرانت‌های ضد عرق می‌باشد.

به عنوان پیشگیری کمبود زینک، سلفات زینک ۶۶ میلی‌گرم در روز (۱۵ میلی‌گرم زینک) مصرف می‌شود. دوره درمانی سلفات زینک در بزرگسالان ۱۱۰ تا ۲۲۰ میلی‌گرم در روز (۲۵ تا ۵۰ میلی‌گرم زینک) می‌باشد. در درمان بیماری ویلسون در افراد بزرگسال ۲۰۰ میلی‌گرم سلفات زینک (معادل ۴۵ میلی‌گرم زینک عنصری) ۳ بار در روز از راه خوراکی ۳۰ دقیقه قبل از غذا مصرف می‌شود. در بچه‌ها نصف این دوز بکار می‌رود. دوز باید در بیماران مختلف بر حسب مقدار مس پلاسما بطور ویژه‌ای تنظیم گردد.

از قطره‌های چشمی، یک قطره ۲ یا ۳ بار در



آسیب فانکشن T-سلها عفونتهای مزمن در کمبود زینک رخ میدهد.

اثر زینک بر تراژونیسیته کادمیوم

اصلاح کادمیوم در موشهای صحرایی تراژونیک هستند که توسط زینک جلوگیری می‌گردد و تصور می‌شود که این اثر مربوط به مهار آنزیمهای حاوی زینک توسط کادمیوم می‌باشد. کمبود زینک در موشهای صحرایی حامله منجر به نقص‌های مادرزادی در جنین می‌گردد. انسان عمدتاً از طریق آلودگی محیطی در معرض کادمیوم قرار می‌گیرد (۱).

اقدامات بوتول و زینک

عوارض بینایی اتامبوتول در انسان مثل کم شدن حدت بینایی و کور رنگی و اسکرتوم مرکزی (پیدایش لکه در میدان بینایی) ظاهراً مربوط به اختلال در متابولیسم در اثر تخلیه مس و زینک می‌باشد که بعنوان عوامل پروستتیک عده‌ای از آنزیمها انجام وظیفه می‌کنند. چشم در حالت طبیعی حاوی ذخیره قابل توجهی از زینک است که قسمت عمده آن در سلولهای رنگدانه دار منطقه خارجی شبکیه قرار دارد و در آنجا بعنوان عامل پروستتیک فلزی برای رتینول دهیدروناژ عمل می‌کند (۱).

پپتیدهای حامل زینک، متالوتیونین‌ها و زینک قابل کلاته شدن
اخیراً گروهی از پپتیدهای حامل زینک

(Zinc transporter Peptide) تعیین‌هویت شده‌اند (Zn T1-T4) که اینها ظاهراً زینک را از محوطه سیتوزولی خارج می‌کنند. این پپتیدها احتمالاً با خارج کردن زینک از سیتوزول در ابقاء غلظت زینک سیتوزولی در سطح پائین نقش اساسی دارند. کمبود غلظت زینک در سیتوزول و خارج سول با این واقعیت سازگاری دارد که قسمت اعظم زینک مغز در داخل محفظه‌های سلولی بصورت اتصال محکم قرار دارد. در واقع زینک یک جزء تشکیل‌دهنده عده‌ای از آنزیمها، پروتئین‌های ساختمانی و عوامل همانندسازی است.

متالوتیونین‌ها (MTI-IV) پپتیدهای غنی از سیتئین با وزن ملکولی کم هستند که جایگاههای متعددی برای زینک و مس دارند و درون سلول نقش مهمی در بافره کردن زینک دارند، ولی تقریباً ۵ تا ۱۵ درصد زینک مغز، در وزیکولهای پیش سیناپسی انتهای بعضی از اعصاب گلوتامینرژیک قرار دارد در حالیکه زینک در سیناپسهای مهارى وجود ندارد. این ذخیره زینک بطور خیلی سست متصل بوده و یا آزاد است و به این جهت غالباً بنام زینک قابل کلاته شدن (Chelatable Zinc) نامیده می‌شود. ZnT_3 در وزیکولهای اعصاب حاوی زینک وجود دارد و ظاهراً برای انبار شدن زینک در داخل وزیکولها ضروری است (شکل ۱) وقتی اعصاب حاوی زینک تحریک می‌شود زینک از انتهای عصبی آزاد می‌شود (۵).

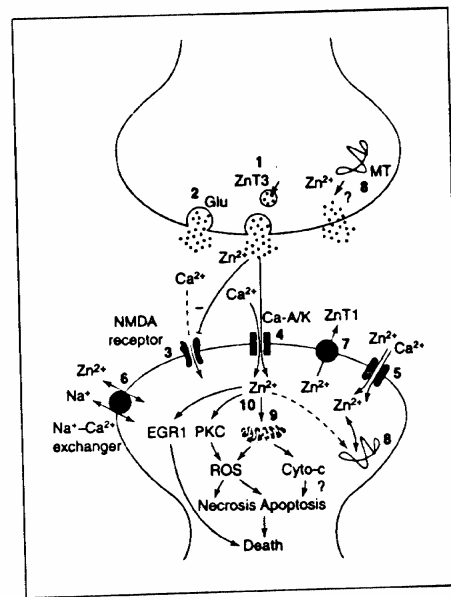


گیرنده‌های AMPA و یا Kainate را زیاد می‌کند (شکل ۱).

بطوریکه در شکل ۱ نشان داده شده زینک توسط حامل وزیکولی (ZnT_3) بداخل وزیکولهای پیش سیناپسی بعضی از نورونهای حاوی گلوتامات منتقل شده (1) و موقع فعال شدن عصب پیش سیناپسی همراه با گلوتامات بداخل فضای سیناپسی آزاد می‌گردد. (2) زینک باعث بلاک شدن کانالهای گیرنده گلوتامات از نوع NMDA (3) شده و لذا ورود کلسیم بداخل عصب پس سیناپسی را مهار می‌نماید. گرچه اکثریت کانالهای گیرنده گلوتامات از نوع AMPA/Kainate نسبت به کلسیم غیر قابل نفوذ هستند ولی بعضی نورونها، کانالهای AMPA/Kainate به شدت قابل نفوذ به زینک و نیز کلسیم دارند (Ca-A/K channels). (4) راههای خارج سیناپسی دیگری نیز وجود دارند که زینک از طریق آنها از غشاء پلاسمایی حرکت می‌کند مثل کانالهای کلسیم حساس به ولتاژ (5)، تعویض کننده Na^+/Ca^{2+} (6) که می‌تواند زینک را در هر دو جهت از غشاء سیتوپلاسمی حمل کند و حمل کننده زینک ZnT_1 (7) که زینک را از نورونها خارج کرده و کمک به ابقاء غلظت پائین سیتوزولی می‌کند. متالوتینین‌ها (8) بافرهای مهم داخل سلولی زینک هستند که می‌توانند یا زینک را از سیتوزول برداشت کرده و یا آنرا بداخل سیتوزول آزاد کند. ورود سریع زینک از طریق کانالهای Ca-A/K می‌تواند باعث دیس فانکشن میتوکندری شده و تولید انواع اکسیژن

نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک زینک سیناپسی (۵)

از آنجائیکه زینک در سیناپسهای تحریکی (آسیمتریک) آزاد می‌شود نقش فیزیولوژیک آن روی گیرنده‌های NMDA مطالعه شده است. مطالعات الکترو فیزیولوژیکی روی نورونهای کشت داده شده نشان داده که زینک، پاسخ‌های واسطه‌گری شده از طریق گیرنده NMDA را کاهش داده و پاسخ‌های واسطه‌گری شده از طریق گیرنده‌های AMPA را تشدید می‌کند. بنابراین آزاد شدن همزمان (Co-release) زینک با گلوتامات، تحریک ناشی از گلوتامات را کاهش داده ولی فعال شدن



شکل - ۱

راکتیو ** (ROS) بکند که می‌توانند باعث آسیب نکروتیک عصب شده و یا باعث فعال شدن مسیرهای آسیب رسان apoptotic شده و مرگ سلول را فراهم کنند (9). زینک همچنین می‌تواند از طریق مسیرهای خارج میتوکندری مثل فعال کردن پروتئین کیناز C (PKC) که می‌تواند تولید ROS را باعث شود و یا از طریق تحریک فاکتور همانند سازی EGR₁ باعث آسیب عصب شود (10).

سمیت عصبی زینک

زینک سمیت عصبی شدیدی دارد و بنظر می‌رسد که جابجایی زینک از نورونهای پیش سیناپسی به پس سیناپسی در سمیت عصبی و آسیب سلول عصبی دخیل است و این اتفاق در بیماریهایی مثل صرع و ایسکمی گلوبال زودگذر و ترومای مغزی اتفاق می‌افتد. در واقع در هر یک از این بیماریها، زینک قابل کلاته شدن در انتهای پیش سیناپسی کم شده ولی در ناحیه آسیب دیده پس سیناپسی زیاد می‌شود. نقش زینک در آسیب سلولی با این مشاهده تایید می‌شود که تزریق داخل بطنی Ca-EDTA که از غشاء عبور نمی‌کند و به کلسیم متصل نمی‌شود و لذا روی سمیت عصبی مربوط به کلسیم تاثیری ندارد بطور قابل توجهی تجمع پس سیناپسی زینک و مرگ نورونی ناشی از آن را کم می‌کند. دلیل دیگر در حمایت از ورود زینک بداخل اعصاب در این بیماریها، ایجاد تغییراتی در expression پروتئینهای تنظیم کننده زینک است. بعنوان

مثال بدنبال ایسکمی ZnT₁ (که زینک را از سیتوزول خارج می‌کند) و MTIII (که بافر نورونی با ظرفیت بالا برای زینک است) در نورونهای آن ناحیه زیاد می‌شوند و در واقع متالوتیونینها ظاهراً در مقابل دژنراسیون ناشی از ایسکمی یا صرع ایجاد محافظت می‌کنند. نشان داده شده که بالا رفتن غلظت زینک درون سلولی باعث دیپولاریزه شدن طولانی مدت میتوکندریها و تولید ROS توسط آنها می‌شود. میتوکندریها منبع اصلی سلول برای ROS هستند و نشان داده شده که این اورگانلها محل مهمی برای اثرات سمی زینک می‌باشند. اثر زینک روی فانکشن میتوکندری از طریق ورود آن از کانالهای Ca-A/K انجام می‌شود در حالیکه اثرات واسطه‌گری شده از طریق کلسیم با فعال شدن گیرنده‌های NMDA یا کانالهای Ca-A/K انجام می‌گیرد (5).

نقش‌های احتمالی دیگر زینک در بیماری

مغزی

زینک علاوه بر آسیب حاد، احتمالاً نقشی در نوردژنراسیون مزمن و انتخابی بیماریهای نوردژنراتیو و تخریب عصب مربوط به بالا رفتن سن دارد.

بیماری ALS (آمیوتروفیک لاترال اسکروزیس) با دژنراسیون انتخابی نورونهای حرکتی نخاع مشخص می‌شود در حالیکه در بیماری آلزهایمر نورونهای هیپوکامپل پیرامیدال و نورونهای حاوی استیل کولین در



بمقدار فراوان پیدا می‌شود و کلاسیون زینک باعث جلوگیری از تجمع بتا-آمیلوئید و حل شدن پلاک‌ها می‌شود (۵).

زیرنویس:

1. RDA = Recommended Dietary Allowance
2. ROS = Reactive Oxygen Species

منابع:

1. Bowman, WC. et al Textbook of pharmacology, 1980; 20,29;29,29 and 43,22.
2. Ellsworth, AJ. et al, Zinc sulfate / Zinc acetate, in: Medical drug reference, 1999; 936.
3. Kalant, H. et al, wilson's disease, in: Principles of medical pharmacology, 1998; 582-584
4. Tierney, LM. et al, Current medical diagnosis and treatment, 1998; 648 & 1151.
5. Weiss, JH. Zn^{2+} : A novel ionic mediator of neural injury in brain disease, TIPS, 2000; 21: 395-401.

Basal forebrain و نورونهای حاوی سوماتوستاتین در قسمت قدامی مغز آسیب می‌بینند. این نورونها غالباً حاوی کانالهای Ca-A/K قابل نفوذ به زینک هستند که می‌توانند راه ورود سریع و مستقیم زینک باشند. نشان داده شده که در افراد مسن و بیماران مبتلا به بیماری آلزهایمر، افزایش پیش رونده‌ای در تعداد کانالهای Ca-A/K وجود دارد که می‌تواند منجر به تسهیل ورود زینک شده و لذا باعث فعال شدن آسیب اکسیداتیو و بدکاری میتوکندری و از بین رفتن عصب در این بیماریها شود.

مطالعات دیگر نشان داده‌اند که زینک از راه دیگری نیز می‌تواند در بیماری آلزهایمر دخیل باشد و آن افزایش تجمع پپتید بتا-آمیلوئید است. زینک در پلاک‌های تکامل یافته آمیلوئید انسان

