

اهمیت زینک به عنوان میکرومینرال

دکتر مرتضی ثمینی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

علاوه بر ماکرومینرال‌ها که با مقادیر بر حسب گرم در روز مورد نیاز بدن می‌باشند (مثل سدیم، منیزیم، پتاسیم و کلسیم)، گروه دیگری از مواد معدنی به نام میکرومینرال‌ها با مقادیر کوچک‌تر برای انسان مورد نیاز می‌باشند که آن‌ها را عناصر trace نیز می‌نامند (مثل آهن، زینک، مس، سلنیوم، منگنز، مولیبدن، یدید و فلوراید). این مواد معدنی بر حسب میکروگرم تا میلی‌گرم در روز مورد نیاز بدن می‌باشند. مورد بحث این مقاله زینک (روی) از میکرومینرال‌ها است که فلزی با وزن ملکولی ۶۵/۴ با خاصیت آمفوتریک بوده و در اسیدهای معدنی و بازهای قوی حل می‌شود. Ionic zinc فقط یک حالت Zn^{2+} دارد. املاح

محلول آن شامل کلراید، بروماید، یدید، استات سولفات، نیترات و املاح نامحلول آن شامل کربنات، اگزالات، فیتات و غیره می‌باشند.

■ زینک (zinc)

در سال ۱۹۴۰ اولین آنزیمی که زینک متالوآنزیم بود شناسایی گردید (آنیدراز کربنیک). امروزه بیش از ۲۰۰ زینک متالوآنزیم شناسایی شده که شامل دهیدروژنازها، فسفاتازها، فسفریلازها ACE، DNA پلی‌مرازها، RNA پلی‌مرازها انواع فاکتورهای لازم برای سنتز RNA (transcription) که به DNA متصل می‌شوند، سوپراکساید (دیسموتاز) (SOD) پپتیدازها و ترانسفرازها می‌باشند. در این آنزیم‌ها،

زینک به عنوان کوفاکتور می باشد. اولین بار در سال ۱۹۶۱ در بچه های بعضی از دهات در ایران معلوم شد که علت ابتلا به کوتولگی، هیپوگونادیسیم اسپلینومگالی و آنمی، کمبود زینک می باشد و مشابه این حالت در مصر و ترکیه نیز گزارش شد و در نتیجه، ضروری بودن زینک برای انسان مشخص گردید.

یک بیماری نادر دیگر به نام *acrodermatitis enteropathica* از کمبود زینک ایجاد می شود که در این بیماری به طور ژنتیکی جذب زینک مشکل دارد. این بیماران با ضایعات پوستی، تاسی و اختلالات دماغی مشخص می شوند و با مصرف فراورده های خوراکی زینک درمان می شوند.

■ جذب و دفع زینک

زینک عمدتاً از روده کوچک جذب می شود و جذب آن توسط یک پروتئین غنی از سیستمین به نام متالوتیونین (MT) تنظیم می شود. فلزات مختلف با میل ترکیبی متفاوت به عوامل تیول MT متصل می شوند به طوری که مس به مراتب محکم تر از زینک به MT متصل می شود.

از ۱۵ - ۵ میلی گرم زینک موجود در غذا، فقط ۴۰ - ۱۰ درصد آن جذب می شود. غذاهای دریایی گوشت، حبوبات، لبنیات، آجیل و سبزیجات به اندازه کافی حاوی زینک می باشند. از عواملی که باعث مهار جذب زینک می شوند می توان به فیتات، فایبر عوامل شلاته کننده و خاک رس (clay) اشاره نمود. دو روش برای جذب زینک وجود دارد:

۱ - جذب با استفاده از حامل که با غلظت های

زیاد زینک اشباع پذیر است.

۲ - جذب بروش انتشار ساده که غیر قابل اشباع می باشد.

مصرف زیاد زینک، می تواند باعث افزایش مقدار MT در روده شده و جذب زینک از غذا را افزایش دهد. مصرف زیاد زینک همچنین باعث جابجایی مس از MT شده و می تواند ایجاد کمبود مس کند.

زینک پس از جذب، از طریق ورید باب وارد کبد شده و قسمتی از آن در کبد ذخیره و بقیه به بافت های خارج کبدی فرستاده می شود. با توجه به این که پروتئین حامل ویژه ای برای زینک در پلاسما وجود ندارد، ۸۰ درصد آن به آلومین و بقیه به α_2 - ماکروگلوبولین و ترانسفرین متصل می شود. حدود 0.5 mg/day از طریق ادرار و بقیه از طریق مدفوع دفع می شود.

■ تعادل زینک در شرایط نرمال

زینک موجود در بدن یک شخص بزرگسال حدود ۱ تا ۲ گرم (۱۵ تا ۳۰ میلی مول) یعنی حدود نصف مقدار آهن، است. غلظت پلاسمایی زینک بین $130 - 80 \mu\text{g/dl}$ است. مقدار مورد نیاز زینک که بتواند zinc balance را حفظ کند حدود ۱۵ میلی گرم در روز است، زیرا روزانه 0.5 میلی گرم از طریق ادرار و ۲ میلی گرم از طریق ریزش پوست و راه های دیگر و ۱۲ میلی گرم از طریق مدفوع دفع می شود. به این جهت RDA یا Recommended Daily Allowance زینک ۱۵ میلی گرم می باشد.

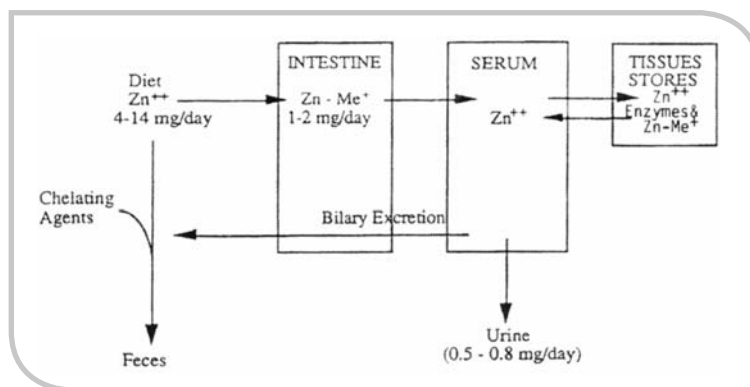
مقدار زینک در داخل RBCها حدود ۶ برابر

■ نقش‌های اساسی زینک در بدن

زینک از لحاظ تغذیه‌ای یک فلز ضروری و اساسی است. فعالیت بیولوژیک زینک در بدن، نتیجه حضور آن در تعداد زیادی آنزیم و فاکتورهای لازم دخیل در تنظیم عملکرد ژن و gene expression است. زینک نقش اساسی در سنتز DNA و تقسیم سلولی دارد. با توجه به این که Zn^{2+} فعالیت redox ندارد، لذا رادیکال‌های آزاد را که به DNA آسیب می‌زنند ایجاد نمی‌کند. عقیده بر این است که وجود Zn برای بعضی از DNA پلی‌مرازها و RNA پلی‌مرازها و بعضی از فاکتورهای دخیل در transcription هسته‌ای، حیاتی است زیرا از طریق شلاسیون با سیستمین ایجاد پنجه‌های زینک (zinc fingers) می‌کند که برای اتصال به DNA ضروری هستند. زینک همچنین در اتصال انسولین در داخل سلول‌های β جزایر لانگرهانس نقش دارد. زینک به اتصال بعضی پروتئین‌ها (مثل

پلازما $630 \mu\text{g/dl}$ سلول‌های قرمز خون) است که قسمت اعظم آن همراه آنزیم‌هایی مثل کربنیک آنیدراز و سوپراکساید دیسموتاز و مقداری نیز همراه MT می‌باشند. در بافت‌هایی مثل کبد کلیه، عضلات، پروستات و بیضه‌ها به ازای هر ۱۰۰ گرم بافت، ۲ تا ۱۰ میلی‌گرم زینک وجود دارد. شکل (۱) تعادل زینک در شرایط نرمال را نشان می‌دهد.

کم شدن غلظت زینک در پلازما می‌تواند نتیجه موارد مختلفی مثل ترومای جراحی، سکتة قلبی، جذام، زخم مزمن پوستی به علل مختلف Senile dementia و استرس‌های روانی باشد. افزایش مقدار گلوکوکورتیکوئیدها در جریان خون باعث پایین آمدن غلظت پلاسمایی زینک می‌شود و لذا امکان دارد که استرس ناشی از بیماری‌ها، عامل اصلی و مشترک پایین آمدن غلظت پلاسمایی زینک در حالت‌های پاتولوژیک مختلف باشد.



شکل ۱ - تعادل زینک در شرایط نرمال

پروتئین کیناز C) به غشای پلاسمایی کمک می‌کند و بالاخره این که زینک از طریق شرکت در ساختار سوپراکساید دیسموتاز، رادیکال‌های آزاد را از بین برده و نقش آنتی‌اکسیدانی ایفا می‌کند. در ضمن حین کاتابولیسم و ترمیم بافت مقدار زینک دفع شده شدیداً افزایش می‌یابد. زینک برای تکامل و فانکشن نرمال سیستم عصبی ضروری می‌باشد.

■ کمبود زینک

کمبود زینک هم در انسان و هم در حیوانات شناخته شده است. علائم کمبود آن در انسان شامل بی‌اشتهایی، تاخیر در رشد، تاخیر در بلوغ جنسی، هیپوگنادیسم، هیپواسپرمیا، تاسی بیماری‌های ایمنی، درماتیت، شب‌کوری، اختلال چشایی و آسیب التیام زخم هستند. در پرندگان یکی از علت‌های ریزش پر، کمبود زینک می‌باشد. در بچه‌هایی که به علت کمبود زینک دچار بی‌اشتهایی، کاهش رشد، آسیب چشایی و کمبود زینک در موهایشان بودند با تجویز ۰/۴ تا ۰/۸ میلی‌گرم زینک برای هر کیلوگرم وزن، علائم کمبود بهبودی یافته است. جدی‌ترین حالت کمبود در بچه‌های کوتوله ایرانی گزارش شده که مقادیر زیادی خاک رس می‌خوردند که مانع جذب زینک می‌شود. این بچه‌ها دچار تاخیر در رشد و تکامل جنسی، آنمی، هیپوگنادیسم، بزرگی طحال، لتارژی (خواب آلودگی) بودند و به دنبال درمان با زینک در مدت یکسال علائم آن‌ها برطرف شده است. برای برطرف شدن کامل آنمی در این بچه‌ها به مکمل آهن نیز نیاز بوده است.

علائم بیوشیمیایی کمبود زینک شامل کم

بودن زینک در پلاسما، کاهش آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز، آلکل دهیدروژناز در شبکه (ایجاد شب‌کوری)، کاهش تستوسترون خون کاهش عملکرد β - سل‌ها و کاهش سنتز کلاژن (کاهش التیام زخم) و کاهش RNA - پلی‌مرز در بافت‌ها می‌باشند. با توجه به این که این علائم غیراختصاصی هستند، در مواردی که کمبود زینک خفیف باشد تشخیص کمبود مشکل است ولی در مواردی که غلظت پلاسمایی زینک بسیار کم و اختلال چشایی مشخص و فعالیت گونادها کم باشد باید از مکمل زینک استفاده شود.

■ موارد مصرف درمانی زینک

افراد مبتلا به acrodermatitis entropathica شدیداً در خطر کمبود زینک هستند زیرا به‌طور ژنتیکی جذب زینک در آن‌ها کم بوده و آن‌ها علائم پوستی شدید در سر و بدن دارند. در این بیماران از دوز زیاد زینک (۴۵mg/day - ۳۰) استفاده می‌شود تا بتواند به کمبود جذب غلبه کند. افراد الکلی بچه‌های مبتلا به سو تغذیه مادران شیرده و با تغذیه نامناسب، گیاه‌خواران و بیماران مبتلا به آنمی داسی شکل نیز در خطر کمبود زینک هستند. مصرف زینک در این بیماران نه تنها برای اصلاح کمبود زینک، بلکه برای افزایش دادن میل ترکیبی هموگلوبین به اکسیژن نیز می‌باشد. در این بیماران از دوز ۶۶۰mg/day سولفات زینک استفاده می‌شود که معادل ۵mg Zn/kg/day می‌باشد. درمان با پنی‌سیلامین در بیماران مبتلا به بیماری ویلسون، باعث کمبود زینک می‌شود. در این بیماران از زینک با دوز

کاهش تولید شیر می‌باشد. در انسان نیز به دنبال خوردن نوشابه‌هایی که در داخل قوطی‌های حلبی گالوانیزه بوده باشند ایجاد اختلالات گوارشی و اسهال می‌کند. از فسفید زینک به علت ارزان بودن و موثر بودن در کشورهای جهان سوم به‌عنوان جونده‌کش استفاده می‌شود. سمیت فسفید زینک (Zn_3P_3) مربوط به تولید فسفین (PH_3) به دنبال هیدرولیز با آب در معده می‌باشد. فسفین که بوی مشخص ماهی‌گندیده دارد، باعث بروز سمیت سلولی همراه با نکروز در روده، کبد و کلیه و سایر اعضا می‌شود. علائم مسمومیت با آن شامل تهوع و استفراغ سردرد، تنگی نفس، هیپرتانسیون، ادم ریوی آریتمی و تشنجات می‌باشد. دوزهای ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ میلی‌گرم فسفید زینک کشنده است ولی اگر شخص پس از خوردن این سم استفراغ کرده باشد می‌تواند زنده بماند.

منابع

1. Curtis D. Essentials of Toxicology, Mc Graw-Hill medical publishing division; 2003: 357-358.
2. Ellsworth AT. Medical drug Reference; 2008, 1037-1038.
3. Munson PL. Principles of pharmacology; 2005: 1002-1005.



۱۵۰ mg/day استفاده می‌شود. به‌طور کلی، بیماری‌هایی که کمبود زینک دارند با دوزهای ۵-۵۰ mgZn/kg برای پرشدن ذخایر بدن و رسیدن به فانکشن فیزیولوژیکی نرمال، درمان می‌شوند. زینک استات به‌صورت کپسول‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرمی و زینک سولفات به‌صورت کپسول‌های ۲۲۰ میلی‌گرمی (حاوی ۵۰ میلی‌گرم زینک)، قرص‌های ۶۶ میلی‌گرمی (حاوی ۱۵ میلی‌گرم زینک)، ۱۱۰ میلی‌گرمی (حاوی ۲۵ میلی‌گرم زینک) و ۲۰۰ میلی‌گرمی (حاوی ۴۵ میلی‌گرم زینک)، ساخته شده است. در ضمن به‌صورت آمپول‌های ۱ mg/ml و ۵ mg/ml وجود دارد. زینک سولفات در ترکیب اغلب فراورده‌های ویتامین مینرال نیز وارد می‌شود. قطره چشمی ۰/۲۵ درصد آن نیز به‌عنوان قابض برای تسکین حالت تحریکی چشم به کار می‌رود. اکسید زینک و کربنات زینک به‌صورت پماد، کرم و لوسیون به‌عنوان ضدالتهاب و ضدتحریک به کار می‌روند و ادعا می‌شود که در تسریع التیام زخم نیز سودمند می‌باشند.

■ سمیت زینک

زینک با دوزهای بیش از حد سمی است. با دوزهای بالای ۲۰۰ mg/day تهوع‌آور بوده و دوز ۱ g/day آن می‌تواند کشنده باشد. کارکنانی که در معرض fume (دود ZnO) قرار می‌گیرند دچار metal fume fever، تب و لرز و تعریق زیاد و ضعف و هیپرینه می‌شوند. حیوانات نیز گاهی با خوردن سکه‌های حاوی زینک دچار مسمومیت با زینک می‌شوند که همراه با اسهال، استفراغ و