

Duodenum ülserli hastalarda serum ve doku çinko düzeyleri

Serum and tissue zinc concentrations in patients with duodenal ulcers

Dr. İrfan SOYKAN¹, Dr. Hakan AKBULUT², Dr. İ. Safa YILDIRIM³, Dr. Serap HAZNEDAROĞLU³

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji¹, Tıbbi Onkoloji² Bilim Dalları,
SSK Ankara Eğitim Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği³

ÖZET: Çinko, en önemli eser elementlerden birisi olması ve çeşitli tamir ve büyüme olaylarında yer alması nedeniyle, duodenum ülserli hastalarda serum ve doku çinko düzeylerinde değişiklik olup olmadığını araştırmak istedik. Bu amaçla duodenum ülseri olan 17 hastada ve dispeptik yakınmaları olup ancak endoskopileri normal bulunan 16 hastada serum ve doku çinko ölçümleri yapıldı. Serum çinko düzeyi için her hastadan endoskopiden evvel kan örneği alındı. Doku çinko düzeyleri için ise ülserli hastalardan ülser kenarından, kontrol grubunda ise bulbusdan biyopsiler alındı. Duodenum ülserli hastalarda serum çinko düzeyleri kontrol grubuna göre farklılık göstermedi. ($68,6 \pm 10,4$ $\mu\text{g/dl}$ ve $72,3 \pm 8,7$ $\mu\text{g/dl}$, $p > 0,05$). Doku çinko düzeyleri ise ülserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($40,4 \pm 14,3$ $\mu\text{g/gr}$ doku ve $32,5 \pm 7,7$ $\mu\text{g/gr}$ doku, $p < 0,05$). Sonuç olarak ülserli hastalarda; (1) ülserli dokuda daha fazla çinko birikmektedir, (2) serum çinko havuzu ana çinko kaynağı olarak rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: **Çinko, duodenum ülseri**

ÇİNKO insanlardaki en önemli eser elementlerden birisidir. Çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda yer alan 80'den fazla metalloenzimin yapısına girer. Karbonik anhidraz, alkalen fosfataz, süperoksit dismutaz, timidin kinaz, DNA ve RNA polimeraz ve revers transkriptaz gibi enzimlerin normal fonksiyon görebilmeleri için çinkoya gereksinimleri vardır. Çinkoya bağımlı bu enzimlerin protein sentezi, hücre tamiri ve proliferasyonu ile çok yakından ilgili olmaları nedeniyle, dikkatler yara iyileşmesi gibi rejeneratif olaylar üzerinde yoğunlaşmış ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalar çinkonun, özellikle iyileşmenin akut fazında, yara iyileşmesini hızlandırdığını göstermektedir (1,2). Ayrıca immün sistemin normal fonksiyon görmesi için de çinkonun çok gerekli olduğu gösterilmiştir (3).

SUMMARY: Because Zinc is one of the most important trace elements in humans, and is involved in growth and repair of multiple tissues. In this study, we investigated whether changes in serum and duodenal tissue zinc levels were present in patients with duodenal ulcer disease. For this, 17 patients with duodenal ulcers and 16 controls undergoing upper gastrointestinal endoscopy for symptoms of abdominal discomfort were prospectively studied. Endoscopy was normal in controls. Blood was taken to measure serum zinc concentrations prior to endoscopy and tissue zinc levels were measured in tissue obtained by biopsy from the margins of an ulcer or from the bulb in controls. Serum zinc concentrations were not different in patients with duodenal ulcers compared to the control group ($68,6 \pm 10,4$ $\mu\text{g/dl}$ vs $72,3 \pm 8,7$ $\mu\text{g/dl}$ respectively, $p > 0,05$). Tissue zinc concentrations were significantly higher in patients with duodenal ulcer compared to controls ($40,4 \pm 14,3$ $\mu\text{g/gr}$ tissue vs $32,5 \pm 7,7$ $\mu\text{g/gr}$ tissue, $p < 0,05$). This study suggests that in ulcer patients: (1) greater amounts of zinc are concentrated in the rapidly proliferating duodenal ulcer tissue, (2) the serum zinc pool may serve as a major zinc source.

Key words: **Zinc, duodenal ulcer**

Peptik ülser de mukoza ve müsküler tabakayı içeren bir yara olduğundan, bu çalışmada duodenum ülserli hastaların serum ve doku çinko seviyelerinde değişiklik olup olmadığı araştırılmıştır.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya önceden ülser öyküsü olmayan ve endoskopik olarak duodenumda 0,5 cm'den büyük ülseri saptanan 17 hasta ve kontrol grubu olarak da dispeptik yakınmaları olup ancak yapılan endoskopilerinde patolojik bir bulgu saptanmayan 16 olgu alınmıştır. Duodenum ülserli 17 hastanın 11'i erkek 6'sı kadın olup, yaş ortalamaları 43,1 yıldır. Kontrol grubunun ise 6'sı erkek, 10'u kadın olup yaş ortalamaları 46,0 yıldır. Endoskopiden önce, endoskop, biyopsi kanalı ve biyopsi forsepsleri çinkosuz su ile yıkanmıştır. Ülserli hastalardan ülser kenarından 2-3 adet,

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarında serum ve doku çinko düzeyleri ve istatistiksel değerlendirme sonuçları

Parametre	Hasta grubu (n= 17)	Kontrol grubu (n= 16)	p
Serum çinko ($\mu\text{g/dl}$, mean $\pm$ SD)	68.6 $\pm$ 10.4	72.4 $\pm$ 8.7	>0.05
Doku çinko ($\mu\text{g/g}$, doku, mean $\pm$ SD)	40.4 $\pm$ 14.3	32.5 $\pm$ 7.7	<0.05
Korelasyon katsayısı (r)	0.5053	0.1264	
p	<0.05	>0.05	

kontrol hastalarından bulbusdan 2-3 adet biyopsi örneği alınarak, çinkosuz su ile yıkanmış şişelere konulmuş ve işlem yapılana kadar -30°C 'de saklanmıştır. Ayrıca her hastadan 10 cc venöz kan örneği alınıp, serumu ayrıldıktan sonra -30°C 'de saklanmıştır. Serum çinko konsantrasyonları, desilitrede mikrogram olarak, atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçülmüştür. Dokuda çinko ölçümü ise Kadakia ve ark. tarafından belirtilen yöntem ile yapılmıştır (2). Örnekler önce 100°C 'de kurutulmuş, daha sonra 80°C 'de 1 saat konsantre nitrik asit ile muamele edilerek 100°C 'de bir gece bekletilmiştir. Kurutulmuş örnekler %3'lük nitrik asit ile işlem gördükten sonra oda ısısında 1,5 saat bekletilmiştir. Daha sonra 1500 devirde 30 dk santrifüj edilerek atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile gram doku başına mikrogram olarak saptanmıştır.

İstatistiksel analiz

Sonuçlar ort $\pm$ SD olarak verilmiştir. İki grup arasındaki farkın değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. 0.05'den küçük değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir. Serum ve doku çinko düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmede Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

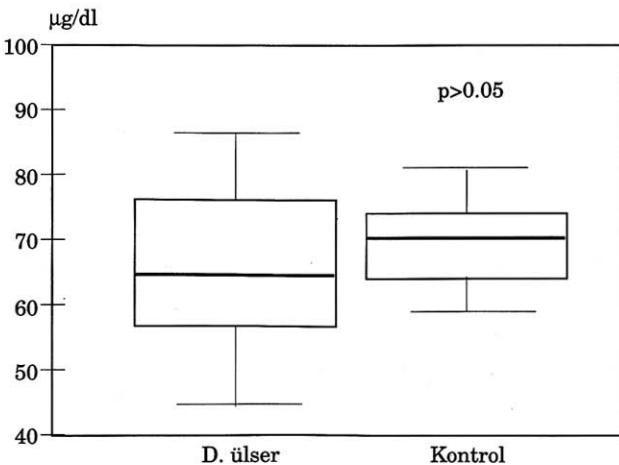
BULGULAR

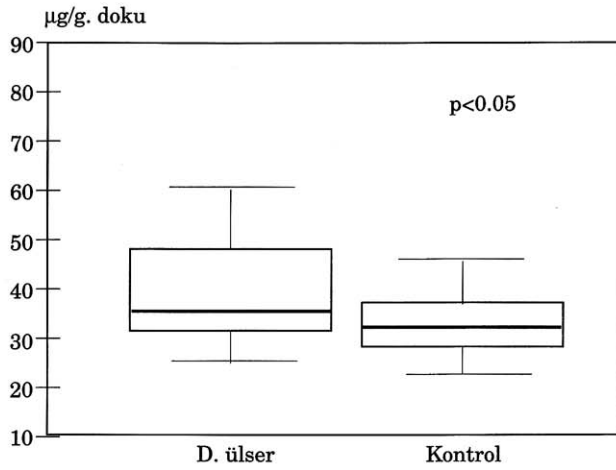
Duodenum ülserli hastalarda serum çinko düzeyi $68,6 \pm 10,4 \mu\text{g/dl}$, kontrol grubundakine ($72,3 \pm 8,7 \mu\text{g/dl}$) göre farklı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Grafik 1). Duodenum dokusu çinko düzeyleri ise duodenum ülserli hastalarda kontrol grubundakine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $40,4 \pm 14,3 \mu\text{g/gram}$. doku vs $32,5 \pm 7,7 \mu\text{g/gr}$ doku; $p<0,05$) (Grafik 2). Kontrol grubunda serum ve doku çinko düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken ülserli hastalarda pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 1).

TARTIŞMA

Serum çinko düzeyleri günlük çinko alımı (10-15 mg/gün) ile fizyolojik çinko kayıpları (yaklaşık 8-12 mg/gün) arasındaki hassas bir denge ile ayarlanmaktadır. Çinkodan zengin besinlerin alınmasının azalması, ya da çinko bağlayan maddelerin tüketiminin artması da serum çinko düzeylerinin azalmasına yol açabilmektedir (2). Bununla birlikte çeşitli hastalıklarda diğer eser elementlerde olduğu gibi serum çinko düzeylerinde önemli değişiklikler olabilmektedir. Peptik ülserli hastalarda yapılan ve özellikle mide suyu analizlerini de içeren çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmektedir (14). Bazı çalışmalarda ülserli hastalar ile normal sağlıklı kişiler arasında serum çinko düzeyleri açısından fark bulunamaz iken ülserli hastalarda düşük olan serum çinko düzeylerinin remisyonda anlamlı olarak yükseldiğini gösteren çalışmalar bildirilmiştir (2,4,5). Bu çalışmamızda duodenum ülserli hastalarda, serum çinko düzeylerinin kontrol grubuna göre farklı olmadığını saptadık (Grafik 1).

Çinko, DNA metabolizması ve protein sentezinde önemli bir kofaktör olduğundan, yara iyileşmesi sürecinde inflamasyonlu dokuda çinko artışı olur. Peptik ülserde olduğu gibi hücre çoğalması ile seyreden durumlarda kandan dokuya çinko geçişi olmakta ve serum çinko düzeylerinde azalma

**Grafik 1.** Hasta ve kontrol grubunda serum çinko düzeyleri



Grafik 2. Hasta ve kontrol grubunda duodenum dokusu çinko düzeyleri

meydana gelmektedir (2,6). Akut ve kronik özefajitlerde yapılan çalışmalarda, serumdan dokuya çinko taşınmasının, makrofajlardan salınan interlökin 1 ve 6 tarafından başlatıldığı ve interlökinlerin metallothionein sentezini artırdığını göstermiştir. Metallothionein ise serum çinkosunu bağlayarak dokuya taşımakta ve sonuçta doku çinkosu artarken serum çinkosu azalmaktadır (2). Bu azalma özellikle kronik vakalarda daha belirgindir. Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan vakaların daha önceden ülser vb. mide problemlerinin olmaması da serum çinko düzeylerinde anlamlı azalma izlenmemesinin bir nedeni olabilir. Çinko yakın ilgisi nedeniyle, inflamasyonlu dokunun organizmanın hazır kaynağı olan serum çinkosunu kullandığı düşünülmektedir (6). Ayrıca ülserli dokuda olduğu gibi hücre proliferasyonunda artış, rejenere olan dokuya çinko akımını artırarak, dokuda yüksek çinko seviyelerine yol açar. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara paralel olarak duodenal ülserli hastalardan alınan doku örneklerinde çinko düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk (Grafik 2) (2,5,6). Yapılan korelasyon analizinde kontrol grubunda serum çinko düzeyleri ile duodenum dokusu

çinko düzeyleri arasında bir ilişki bulunamazken ($r= 0,1264$, $p>0.05$), ülserli hastalarda anlamlı pozitif bir ilişki ($r= 0.5053$, $p<0.05$) olduğunu saptadık. İlk bakışta paradoks gibi görünen bu sonuç, hasta grubunun nispeten akut vakalardan oluştuğu dikkate alınırca duodenum ülserinde serum çinko düzeylerinin başlangıçta çok fazla etkilenmediğini düşündürmektedir.

İnflamasyonlu dokuda çinko artışı özellikle yara iyileşmesi açısından önem taşır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, çinkonun hidrojen iyonunun geriye difüzyonunu önlediği, mukus sentezini artırdığı, glandüler mukozadaki lizozomlar ile mast hücrelerinde membran stabilizasyonunu sağladığı ve hasarlı dokuda enzim sistemi üzerine olumlu etki yaptığı bulunmuştur (7,8). Çinkonun bu etkileri dikkate alınarak deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, çinko içeren preparatların gerek stress ülserlerinin gerekse nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlar bağlı gastrik erozyonların önlenmesinde oldukça etkili olduğunu göstermiştir (7-11). Yine klinik çalışmalarda da gerek peptik ülser iyileşmesinde ve gerekse de nonsteroid anti-inflammatuar ilaçlara bağlı ülser insidansının azaltılmasında çinko içeren preparatların plaseboya göre daha etkili oldukları ve H_2 reseptör antagonistlerinden ise farklı olmadıkları gösterilmiştir (12,13).

Sonuç olarak bu çalışma, duodenum ülserli hastalarda özellikle doku çinko seviyelerinde değişiklik olduğunu göstermektedir. Bu değişiklik, çinko alım ve kaybı arasındaki dengeyle ilişkili olabileceği gibi, inflamasyonda rol oynayan interlökin 1 ve 6 vb. faktörlere bağlı olabilir. Literatürdeki diğer çalışmalar da gözönüne alındığında özellikle serum çinkosu düşük olan duodenum ülserli hastalara çinko verilmesi mukozal iyileşme bakımından faydalı olabilir. Ayrıca çinkodan başka diğer eser elementlerin araştırılması da hastalığın etyopatogeneze ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Lee HH, Prasad SA, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol* 1989; 256: G87-G91.
2. Kadaika SC, Wong KH, Maydonovitch CL, Nelson NR, Henkin RI. Serum and tissue zinc concentration in patients with endoscopic esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 513-516.
3. Tanaka Y, Shiozawa S, Morimoto I, Fujita T. Role of zinc in interleukin 2 (IL-2) mediated T-cell activation. *Scand J Immunol* 1990; 31:547-552.
4. Ma EL, Jiang ZM. Ion-exchange chromatography in simultaneous determination of serum copper and zinc levels in patients with cancer of digestive tract. *Chin Med J Engl* 1993; 106:118-121.
5. Erzinkian KL, Lukasheva MV, Gobedzhavshili SD, Tropkov VA, Gabeva EV. Zinc metabolism in duodenal ulcer. *Russ Med ZH* 1992; 5-12:14-18.
6. Prasad AS, Rabbani P, Abasi A, Bowersox E, Jox MRS. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 1978; 89:478.

7. Li KM. Effect of zinc sulphate on acetic acid-induced gastric ulceration in rats. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42:657-659.
8. Cho C, Luk CT, Ogle CW. The membrane-stabilizing action of zinc carnosine in stress-induced gastric ulceration in rats. *Life Sci* 1991; 189-194.
9. Bulbena D, Escolar G, Navarro C, Bravo L, Pfeifer CJ. Gastroprotective effect of zinc acexamate against damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. A morphological study. *Dig Dis Sci* 1993; 38:730-739.
10. Lapenna D and Cuccunulla F. Gastroprotective effect of zinc (letter). *Dig Dis Sci* 1994; 39:1882-1884.
11. Rainsford KD, Whitehouse MW. Antiulcer activity of a slow-release zinc complex, zinc monoglycerolate (Glyzinc). *J Pharm Pharmacol* 1992; 44:476-482.
12. Jimenez E, Bosch F, Galmes JL, Banos JE. Meta-analysis of efficacy of zinc acexamate in peptic ulcer. *Digestion* 1992; 51:18-26.
13. Rodriguez de Laferma A, Diaz Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. Spanish Study Group on NSAID Induced Gastroenteropathy Prevention. *J Rheumatol* 1994; 21:927-933.
14. Powell JJ, Greenfield SM, Thompson RP. Concentrations of metals in gastric juice in health and peptic ulcer disease. *Gut* 1992; 33:1617-1620.

7. Li KM. Effect of zinc sulphate on acetic acid-induced gastric ulceration in rats. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42:657-659.
8. Cho C, Luk CT, Ogle CW. The membrane-stabilizing action of zinc carnosine in stress-induced gastric ulceration in rats. *Life Sci* 1991; 189-194.
9. Bulbena D, Escolar G, Navarro C, Bravo L, Pfeifer CJ. Gastroprotective effect of zinc acexamate against damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. A morphological study. *Dig Dis Sci* 1993; 38:730-739.
10. Lapenna D and Cuccunulla F. Gastroprotective effect of zinc (letter). *Dig Dis Sci* 1994; 39:1882-1884.
11. Rainsford KD, Whitehouse MW. Antiulcer activity of a slow-release zinc complex, zinc monoglycerolate (Glyzinc). *J Pharm Pharmacol* 1992; 44:476-482.
12. Jimenez E, Bosch F, Galmes JL, Banos JE. Meta-analysis of efficacy of zinc acexamate in peptic ulcer. *Digestion* 1992; 51:18-26.
13. Rodriguez de Laferma A, Diaz Rubio M. Multicenter clinical trial of zinc acexamate in the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug induced gastroenteropathy. Spanish Study Group on NSAID Induced Gastroenteropathy Prevention. *J Rheumatol* 1994; 21:927-933.
14. Powell JJ, Greenfield SM, Thompson RP. Concentrations of metals in gastric juice in health and peptic ulcer disease. *Gut* 1992; 33:1617-1620.