

The Relationship between Copper and Zinc Levels in the Serum and Urine and the Risk of Ulcerative Colitis

Mohammad Shokrzadeh¹,
Tarang Taghvaei²,
Parvin Haghghi-hasanalideh³,
Mohammad-Hossein Shahidi⁴

¹ Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center AND Department of Toxicology and Pharmacology, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Inflammatory Disease of Upper Gastrointestinal Tract Research Center, School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Student of Pharmacy, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD, Department of Laboratory Sciences, Dr. Shahidi Pathobiology Laboratory, Sari, Iran

(Received February 24, 2013; Accepted August 25, 2013)

Abstract

Background and purpose: Ulcerative colitis (UC), a subtype of inflammatory bowel diseases (IBD), is an immune-mediated chronic intestinal condition. Changes in the copper (Cu) and zinc (Zn) concentrations have been reported previously in IBD. Due to controversial results, the aim of this study was to evaluate and compare serum and urine levels of Zn and Cu in patients with UC and control group.

Materials and methods: This case-control study was conducted on 50 patients with UC and 49 healthy volunteers. Urine and venous blood samples were collected from patients and healthy volunteers and separated serum and urine samples were kept at -20°C. Levels of Zn and Cu were measured in blood serum and urine using atomic absorption spectrophotometry. Data were analyzed then.

Results: Mean serum levels of Zn and Cu in patients with UC were 72.6 ± 15.2 and 138.3 ± 42.6 µg/dl, respectively; the values in normal individuals were 104.0 ± 37.9 and 110.0 ± 38.5 µg/dl, respectively. Mean urine levels of Zn and Cu in UC patients were 128.7 ± 37.5 and 8.7 ± 2.3 µg/dl, respectively; in normal individuals, the values were 109.0 ± 34.0 and 4.1 ± 1.5 µg/dl, respectively. The differences between the two groups were significant ($P < 0.01$). In patients, the overall mean Zn concentration in serum was lower and in urine was greater than the controls. The serum and urine Cu concentrations were higher in those with UC.

Conclusion: According to the results, trace element levels such as Zn and Cu in patients with UC are subjects to change. As UC is an inflammatory disease and Cu levels are increased during inflammation, serum and urinary Cu levels were higher. The decrease in serum and increase urinary Zn in patients with UC is debatable. So, for future studies, Zn supplementation and examining mucosal healing process is suggested.

Keywords: Copper, zinc, ulcerative colitis (UC)

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(106): 78-84 (Persian).

رویی و مس در کولیت اولسراتیو

محمد شکرزاده^۱ترنگ تقوایی^۲پروین حقیقی حسنعلیده^۳محمدحسین شهیدی^۴

چکیده

سابقه و هدف: کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis یا UC) یکی از انواع بیماری‌های التهابی روده (IBD) یا Inflammatory bowel disease) و مزمن است که با واسطه ایمنی ایجاد می‌شود. تغییرات مس و روی در این بیماران در مطالعات قبلی گزارش شده است. با توجه به تناقضات موجود هدف از انجام این مطالعه اندازه‌گیری غلظت سرمی و ادراری این فلزات در بیماران مبتلا به UC و مقایسه آن‌ها با گروه شاهد است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت مورد-شاهدی روی ۵۰ بیمار مبتلا به UC و ۴۹ داوطلب سالم انجام گرفت. پس از جداسازی سرم از خون تام و گرفتن نمونه ادراری از هر دو گروه، نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس سطح سرمی و ادراری روی و مس توسط روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی اندازه‌گیری شد. در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین غلظت سرمی روی و مس در بیماران مبتلا به UC به ترتیب $15/2 \pm 72/6$ و $42/6 \pm 138/3$ میکروگرم در دسی‌لیتر و در گروه شاهد به ترتیب $37/9 \pm 104$ و $38/5 \pm 110$ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. مقادیر ادراری روی و مس بیماران به ترتیب $37/5 \pm 128/7$ و $2/3 \pm 8/7$ میکروگرم در دسی‌لیتر و در گروه شاهد به ترتیب 34 ± 109 و $1/5 \pm 4/1$ میکروگرم در دسی‌لیتر بود. اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/01$). میانگین غلظت سرمی روی در بیماران کمتر و غلظت ادراری آن بیشتر از گروه شاهد بود. غلظت سرمی و ادراری مس افراد بیمار به طور میانگین بیشتر از گروه شاهد بود.

استنتاج: شواهد تغییرات عناصر روی و مس در بیماران UC را نشان می‌دهد. UC یک بیماری التهابی است. سطح مس هنگام التهاب افزایش می‌یابد و بالا بودن سطح سرمی و ادراری مس می‌تواند بدین علت باشد. علت کاهش میزان سرمی و افزایش ادراری روی در بیماران قابل بحث می‌باشد. پیشنهاد می‌شود برای مطالعات تکمیلی آینده مکمل روی تجویز شود و روند بهبودی زخم‌های موکوسی مورد بررسی قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی: روی، مس، کولیت اولسراتیو

مقدمه

بروز عفونت در میزبان طبیعی، فعال‌سازی کامل بافت لنفاوی روده‌ها رخ می‌دهد، اما به سرعت در اثر فروکش کردن، پاسخ ایمنی و ترمیم بافت مهار می‌شود. در بیماران IBD این فرآیند به طور طبیعی تنظیم نمی‌شود (۱). UC یک بیماری مخاطی است که به طور معمول رکتوم و به دنبال آن با گسترش

بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease یا IBD) یک بیماری مزمن روده با واسطه‌ی ایمنی است. کولیت اولسراتیو (Ulcerative colitis یا UC) و بیماری کرون دو نوع اصلی IBD هستند. در ایران UC شیوع بیشتری دارد. هنگام

این مقاله بخشی از پایان‌نامه دانشجویی در رشته داروسازی ساری به شماره ثبت ۳۰۸ می‌باشد.

مؤلف مسئول: محمد شکرزاده - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات علوم دارویی.

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی و گروه سم‌شناسی و داروشناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استادیار، گروه طب داخلی، مرکز تحقیقات بیماری‌های التهابی دستگاه گوارش فوقانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. دانشجوی داروسازی، مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دکتری علوم آزمایشگاهی، آزمایشگاه پاتوبیولوژی دکتر شهیدی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۲/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۲/۱۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۶/۳

E-mail: mslamuk@yahoo.com

پروگزیمال همه یا بخشی از کولون را درگیر می کند (۱).

اسهال، خونریزی از رکتوم، دفع بلغم و درد کرامپ شکمی علایم اصلی UC هستند. اساس درمان بیماری IBD خفیف تا متوسط، سولفاسالازین و سایر ترکیبات 5-ASA (5-Aminosalicylic acid) است (۱).

روده محتوی آنزیم‌هایی است که محصولاتی مثل رادیکال‌های آزاد تولید می کنند. اکسیژن ناشی از رادیکال‌های آزاد مثل سوپراکسید (O_2^-)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و رادیکال‌های هیدروکسیل (OH°) نقش میانجی‌گری را در آسیب روده‌ای در بیماران مبتلا به IBD دارند (۲). هنگامی که التهاب رخ می دهد، میزان زیادی از سلول‌های فاگوسیت‌کننده جذب و فعال می شوند که باعث تولید بسیاری از رادیکال‌های آزاد می شوند. مطالعات نشان داده‌اند که مونوسیت‌های خون محیطی (۳) و ماکروفاژهای ایزوله شده روده (۴، ۵) و نیز تعداد بالای از نوتروفیل‌های محیطی که به روده این بیماران مهاجرت می کنند، توانایی تولید اکسیژن از این رادیکال‌های آزاد را دارند (۶-۷). انفارکتوس‌های متعدد که در روده بیماران مبتلا رخ می دهد، نشان‌دهنده اپیزودهای ایسکمیک گذرا (۸) در UC است که باعث ایجاد سطح بالایی از رادیکال‌های آزاد می شود. این روند آغاز یک آبشاری است که ناشی از فعالیت لکوسیت‌ها می باشد و در نهایت در ایجاد زخم‌های موکوسی نقش خواهد داشت (۹).

روی در بیش از ۸۰ آنزیم متابولیزه کننده که در مسیرهای متابولیکی نقش دارند وجود دارد (۱۰، ۱۱)، از جمله در ساختمان شیمیایی پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر متالوتیونین و سوپر اکسید دیسموتاز (cu/zn-SOD) روی موجود است (۱۲، ۱۳). مس نیز کوفاکتور حداقل ۳۰ آنزیم می باشد و ممکن است به عنوان کاتالیزت در تشکیل ROS (Reactive oxygen species) و پراکسیداسیون لیپیدهای غشا عمل کند (۱۴-۱۶). از ترکیبات اصلی آنزیم‌های متالوپروتئین مس است. این آنزیم‌ها در واکنش‌های اکسایش-کاهش، نقش دارند (۱۲، ۱۳).

سوپر اکسید دیسموتاز آنزیمی سیتوپلاسمیک می باشد و در جایگاه فعال آن روی و مس وجود دارد. این آنزیم ارگانسیم را در مقابل واکنش سمی سوپر اکسید محافظت می کند (۱۷-۱۹). متالوتیونین، یک پروتئین متصل شده به فلز است که عملکرد اصلی آن تنظیم متابولیسم روی و مس است (۲۰، ۲۱) و به علت خاصیت نوکلئوفیلی توانایی اتصال به گونه‌های فعال اکسیژن را دارد و آن‌ها را از محیط خارج می کند (۲۲).

با توجه به مطالب ذکر شده، هنگامی که در روده بیماران مبتلا به کولیت التهاب رخ می دهد، محتویات رادیکال‌های آزاد به علت فعالیت آنزیمی در روده افزایش می یابد. افزایش این رادیکال‌های آزاد در روده خطر ابتلا به زخم‌های موکوسی روده را افزایش می دهد. از طرفی پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر متالوتیونین و سوپر اکسید دیسموتاز وجود دارند که باعث کاهش رادیکال‌های آزاد در محیط روده می شوند و ساختمان شیمیایی آن‌ها حاوی دو عنصر روی و مس می باشد. با توجه به این تغییرات روی و مس می تواند در تولید این آنزیم‌ها تأثیر گذار باشد و این امر در آسیب‌های روده‌ای نقش داشته باشد. تغییرات این عناصر در این بیماران در مطالعات قبلی گزارش شده است. با توجه به تناقضات موجود در مطالعات قبلی، هدف از انجام این مطالعه اندازه‌گیری غلظت سرمی و ادراری روی و مس در بیماران مبتلا به UC و مقایسه آن با گروه شاهد (افراد سالم) بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۹۹ نفر در دو گروه (بیمار و شاهد) مختلف در کلینیک دکتر شهیدی شهرستان ساری در سال ۱۳۹۱ انجام شد. انتخاب حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی (۲۳-۲۵) و با مشاوره با متخصص آمار و استفاده از محاسبات حجم نمونه مربوط به مطالعات مورد-شاهدی تعیین شد. گروه اول شامل ۵۰ بیمار مبتلا به IBD از نوع UC و گروه دوم به عنوان گروه شاهد و سالم شامل ۴۹ نفر بود. گروه شاهد

از بین افراد داوطلب و سالم که سلامت آن‌ها با معاینات بالینی توسط پزشک متخصص طرح تأیید گردیده بود، انتخاب شدند. افراد گروه شاهد هم‌زمان سولفات روی یا دی‌پنی‌سیلامین دریافت نمی‌کردند. افراد مبتلا به نارسایی کلیوی و کبدی، افراد الکلی، زنان باردار، افراد مصرف‌کننده داروهای ضد بارداری و انواع مولتی‌ویتامین‌های حاوی روی نیز وارد این مطالعه نشدند. دو گروه مورد و شاهد از نظر سنی با یکدیگر تطابق داشتند. رابطه بین شدت بیماری و غلظت عناصر در این مطالعه مد نظر نبود و هدف تنها بررسی تغییرات سرمی و ادراری فلزات در بیماران مبتلا به UC بود.

از هر یک از بیماران و شاهدان که به تشخیص پزشک متخصص وارد مطالعه شدند، بعد از کسب رضایت و تکمیل پرسشنامه، اطلاعات دموگرافیک و ضمیمه‌ای، مقدار ۵ میلی‌لیتر خون از عروق محیطی (ساعت دست) گرفته شد و در لوله‌های پلی‌پروپیلن استریل منتقل گردید. این نمونه‌ها پس از درج مشخصات کامل و تحت شرایط استریل به سرعت به آزمایشگاه جهت سانتریفوژ و جداسازی سرم (۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۳ دقیقه) منتقل شدند. هم‌زمان با گرفتن خون از افراد، نمونه ادراری نیز گرفته شد و در ظرف پلاستیکی جمع‌آوری گردید. تمامی نمونه‌های سرمی و ادراری در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد از جمع‌آوری نمونه‌ها، آماده‌سازی برای اندازه‌گیری روی و مس صورت گرفت. جهت تعیین غلظت روی و مس در نمونه‌های سرمی و ادراری ابتدا محلول‌های استاندارد روی و مس ساخته شدند. برای هر دو فلز ۴ محلول استاندارد با غلظت‌های ۵، ۲/۵، ۰/۵ و ۰/۱ ذره در میلیون تهیه شد. محلول استاندارد مس با استفاده از مس (II) نترات (Merke) و محلول استاندارد روی با استفاده از روی سولفات (Merke) تهیه شدند. نمونه‌ها از فریزر خارج شدند و بعد از باز شدن یخ آن‌ها و رسیدن به دمای اتاق، جهت تعیین مقدار فلزات در سرم، ۱ میلی‌لیتر از هر کدام با ۳ میلی‌لیتر گلیسرول ۹۸ درصد (Kiankaveh) در لوله‌های آزمایش رقیق شدند. در مورد نمونه‌های ادراری نیز ۴ میلی‌لیتر از هر کدام به لوله‌های آزمایش بدون اضافه نمودن گلیسرول انتقال

یافتند. ابتدا غلظت محلول‌های استاندارد ساخته‌شده با استفاده از دستگاه جذب اتمی شعله (Flame atomic absorption) مدل وریان A100 در طول موج ۲۱۳/۹ برای فلز روی و طول موج ۳۲۴/۸ برای فلز مس خوانده شدند. منحنی استاندارد برای مس و روی توسط دستگاه ترسیم شد و معادله خط برای غلظت‌های استاندارد تعیین گردید که میزان $r = 0.989$ به دست آمد (۲۶). سپس نمونه‌های ادراری و سرمی آماده‌شده توسط دستگاه مورد سنجش کمی قرار گرفت، که بر اساس نمودار استاندارد به دست آمده، غلظت فلزات مورد بررسی در نمونه‌ها توسط دستگاه سنجش و بر حسب میکروگرم در دسی‌لیتر محاسبه شد. بعد از به دست آوردن نتایج، برای مقایسه میانگین غلظت‌های روی و مس در دو گروه بیمار و شاهد و بررسی تفاوت آن‌ها از آزمون Student-t توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده شد. $P < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد (۲۷، ۲۵).

یافته‌ها

در گروه بیمار ۵۰ نفر (۲۴ درصد مرد و ۷۶ درصد زن) و در گروه شاهد ۴۹ نفر (۴۷ درصد مرد و ۵۳ درصد زن) بررسی شدند. میانگین سنی گروه شاهد 37.7 ± 7.5 سال و گروه بیمار 37.4 ± 9.9 سال بود ($P = 0.714$). غلظت سرمی مس و روی در دو گروه بیماران و شاهد در جداول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است.

همان‌طور که در جداول شماره ۱ و ۲ دیده می‌شود از نظر آماری میانگین غلظت سرمی روی و مس در بیماران و افراد شاهد تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0.001$).

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی مس (میکروگرم در دسی‌لیتر) در دو گروه

فاصله اطمینان ۹۵ درصد	انحراف معیار \pm میانگین		حداکثر
	حداقل	حداکثر	
گروه شاهد (۴۹ نفر)	$11.0 \pm 3.8/5$	۹۸/۹	۱۲۱/۰
گروه بیمار (۵۰ نفر)	$13.8/3 \pm 4.2/6$	۱۲۶/۱	۱۵۰/۳
مقدار P	< 0.001	-	-

جدول شماره ۳: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی روی (میکروگرم در دسی لیتر) در دو گروه

انحراف معیار \pm میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		گروه شاهد (۴۹ نفر)
	حداقل	حداکثر	
$104/0 \pm 37/9$	۹۳/۱	۶۸/۳	گروه شاهد (۴۹ نفر)
$72/6 \pm 15/2$	۱۱۴/۹	۷۶/۹	گروه بیمار (۵۰ نفر)
$< 0/001$	-	-	مقدار P

جدول شماره ۶: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت سرمی روی و مس (میکروگرم در دسی لیتر) بین زنان و مردان

انحراف معیار \pm میانگین	مقدار P	انحراف معیار \pm میانگین		زنان
		شاهد	بیمار	
$99/8 \pm 41/2$	$< 0/001$	$74/1 \pm 14/6$	$133/5 \pm 41/4$	روى
$104 \pm 33/6$	$0/010$	$68/0 \pm 16/5$	$108/3 \pm 34/5$	مس
$108/3 \pm 34/5$	$< 0/001$	$152/1 \pm 36/2$	$111/3 \pm 46/0$	روى
$104 \pm 33/6$	$0/014$	-	-	مس

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح ادراری مس (میکروگرم در دسی لیتر) در دو گروه

انحراف معیار \pm میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		گروه شاهد (۴۹ نفر)
	حداقل	حداکثر	
$4/1 \pm 1/5$	۳/۶	۴/۵	گروه شاهد (۴۹ نفر)
$8/7 \pm 2/3$	۸/۰	۹/۳	گروه بیمار (۵۰ نفر)
$< 0/001$	-	-	مقدار P

جدول شماره ۷: مقایسه میانگین و انحراف معیار غلظت ادراری روی و مس (میکروگرم در دسی لیتر) بین زنان و مردان

انحراف معیار \pm میانگین	مقدار P	انحراف معیار \pm میانگین		زنان
		شاهد	بیمار	
$100/2 \pm 40/8$	$< 0/001$	$131/4 \pm 40/0$	$119/6 \pm 22/4$	روى
$3/94 \pm 1/5$	$< 0/001$	$8/6 \pm 2/4$	$9/1 \pm 2/1$	مس
$119/6 \pm 22/4$	$0/927$	$4/2 \pm 1/5$	-	روى
$3/94 \pm 1/5$	$< 0/001$	-	-	مس

گروه نشان می دهند

جدول شماره ۵: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح ادراری روی (میکروگرم در دسی لیتر) در دو گروه

انحراف معیار \pm میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		گروه شاهد (۴۹ نفر)
	حداقل	حداکثر	
$109 \pm 34/0$	۹۹/۸	۱۲۰/۰	گروه شاهد (۴۹ نفر)
$128/7 \pm 37/5$	۱۱۸/۰	۱۳۹/۵	گروه بیمار (۵۰ نفر)
$0/012$	-	-	مقدار P

جدول شماره ۸: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح ادراری مس (میکروگرم در دسی لیتر) در دو گروه

انحراف معیار \pm میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصد		گروه شاهد (۴۹ نفر)
	حداقل	حداکثر	
$109 \pm 34/0$	۹۹/۸	۱۲۰/۰	گروه شاهد (۴۹ نفر)
$128/7 \pm 37/5$	۱۱۸/۰	۱۳۹/۵	گروه بیمار (۵۰ نفر)
$0/012$	-	-	مقدار P

بحث

در مطالعه حاضر میزان غلظت سرمی روی در بیماران مبتلا به UC کمتر از گروه شاهد بود. از طرفی دفع ادراری آن نیز نسبت به گروه شاهد افزایش داشت و این اختلاف در دو گروه معنی دار بود. همچنین غلظت سرمی و ادراری مس نیز در بیماران مبتلا به UC بیشتر از گروه شاهد به دست آمد.

مطالعات مختلف نشان می دهد که به طور معمول سطوح سرمی روی و مس در بیماران مبتلا به UC در مقایسه با افراد سالم دچار تغییر می شوند (۳۱-۲۸، ۲۵، ۱۱، ۱۰). در مورد ارتباط فلزات سنگین با IBD مطالعاتی صورت گرفته است. نتایج حاصل از این مطالعات با یکدیگر متفاوت می باشد. به همین دلیل، ما در این مطالعه به بررسی غلظت سرمی و ادراری فلز مس و روی در مبتلایان به UC که یکی از انواع IBD است، پرداختیم.

مطالعه Johtatsu و همکاران نشان داد که از بین ۳۱ نفر افراد مبتلا به بیماری کرون، در ۹ نفر آن ها سطح سرمی روی پایین تر از حد طبیعی بود و میانگین مقادیر سرمی روی در مقایسه با گروه شاهد کمتر بود. در این مطالعه مصرف مکمل

جدول شماره ۹: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح ادراری روی (میکروگرم در دسی لیتر) در دو گروه

در دو گروه بیمار و شاهد نشان می دهند. مطابق جدول شماره ۶، در بررسی غلظت سرمی فلزات مس و روی بین هر دو گروه زن و مرد سالم با زن و مرد بیمار مبتلا به UC ارتباط معنی داری مشاهده شد. همچنین مطابق جدول شماره ۷، غلظت ادراری فلزات مس و روی بین در زنان دو گروه تفاوت معنی داری داشت، اما غلظت ادراری مس تنها در زنان دو گروه تفاوت معنی داری داشت اما در مورد مردان تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

نقش دارند (۳۵، ۳۰). تولید رادیکال‌های آزاد در بیماری IBD افزایش می‌یابد. عناصری مثل روی و مس در ترکیبات آنتی‌اکسیدان‌های مختلف مثل آنزیم‌های متالوتیونین و سوپراکسید دیسموتاز وجود دارند. کمبود آن‌ها ممکن است باعث آسیب در عملکرد اکسیداتیو گردد (۳۰). جهت سنتز متالوتیونین در سلول‌های بافتی، عواملی از قبیل غلظت سرمی روی و هورمون‌های مختلف نیاز است (۳۶).

Mulder و همکاران روی محتویات آنزیم‌های متالوتیونین و سوپراکسید دیسموتاز که دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی در روده هستند، مطالعه نمودند. محتویات موکوسی سوپراکسید دیسموتاز در موکوس التهابی بیماران IBD نسبت به گروه شاهد کاهش داشت، در حالی که این کاهش در موکوس غیر التهابی دیده نشد. آنزیم متالوتیونین در موکوس التهابی و غیر التهابی نسبت به گروه شاهد کاهش داشت (۳۵).

اثرات مکمل خوراکی روی در سطح متالوتیونین و سوپراکسید دیسموتاز در IBD بررسی شد. ۱۴ بیمار مبتلا به IBD برای ۴ هفته ۶۰ میلی‌گرم در روز مکمل روی دریافت می‌کردند. بعد از طی دوره ۴ هفته‌ای غلظت پلاسمایی روی نسبت به ابتدای مطالعه و گروه شاهد افزایش داشت. غلظت متالوتیونین در موکوس التهابی و غیر التهابی روده به صورت معنی‌داری بعد از دریافت مکمل افزایش داشت، ولی غلظت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در بافت تغییر نیافت. التهاب بافتی، سطح آلبومین پلاسمایی و فعالیت بیماری در بیماران در طول مطالعه دچار تغییر نشد (۳۷).

از آن جایی که در این مطالعه سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به UC کم بود و از طرفی طبق شواهد به دست آمده در این مطالعه، دفع ادراری آن نیز در بیماران در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت، بنابراین سنتز متالوتیونین (که از جمله آنزیم‌های کاتالیزکننده رادیکال‌های آزاد است) دچار مشکل خواهد شد. در نهایت، کاتالیز رادیکال‌های آزاد در محیط کاهش پیدا می‌کند و خطر زخم‌های موکوسی افزایش پیدا می‌یابد.

از این رو، برای مطالعات تکمیلی آینده پیشنهاد می‌شود

روی (روزانه ۱ میلی‌گرم) به صورت خوراکی برای ۲ ماه تا حدودی باعث بهبودی سطح سرمی آن در مبتلایان به کرون شد (۲۷). کمبود روی در بیماران مبتلا به کرون نتیجه روندهای مختلف است که شامل کاهش دریافت، اشکال در جذب موکوسی، افزایش دفع و هیپوآلبومینمی می‌باشد (۲۷). Fernandez-Banares و همکاران روی ۲۹ نفر از افراد مبتلا به IBD مطالعه‌ای انجام دادند. ۱۵ نفر از افراد مورد مطالعه مبتلا به کولیت فعال بودند. سطح سرمی روی در این گروه پایین‌تر از گروه شاهد بود (۲۴).

در مطالعه حاضر نیز سطح سرمی روی پایین‌تر از گروه شاهد بود و نتایج حاصل از مطالعات ذکر شده با نتایج حاصل از مطالعه ما هم‌سو بوده‌اند.

ولی در مطالعه‌ای دیگر سطح سرمی روی در افراد مبتلا به UC نسبت به گروه شاهد بالاتر نشان داده شد (۳۱). در یک مطالعه دیگر در ۱۵ نفر مبتلا به UC غلظت پلاسمایی روی در محدوده طبیعی گزارش شد (۳۲). همچنین در مطالعه‌ای دیگر که روی بیماران مبتلا به UC فعال انجام شده بود، غلظت پلاسمایی روی بین دو گروه شاهد و بیمار اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد و سطح روی طبیعی گزارش شد. در حالی که غلظت موکوسی روی کاهش یافته بود (۳۰). نتایج این مطالعه با نتایج حاصل از مطالعه ما متفاوت بود.

مس در عملکرد برخی آنزیم‌ها مثل کاتالاز، پروکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز است نقش دارد (۳۴، ۳۳).

در مطالعه Fernandez-Banares و همکاران مشخص شد که سطح سرمی مس در ۱۵ بیمار مبتلا به کولیت فعال بالاتر از گروه سالم بود و نسبت مس به روی در بیماران بالاتر از گروه شاهد بود (۲۴). از طرفی در مطالعه Ringstad و همکاران بیماران مبتلا به کرون و UC سطح سرمی مس بالاتری نسبت به گروه شاهد داشتند (۳۱).

در مطالعه ما نیز سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به UC از گروه شاهد بیشتر بود و این اختلاف معنی‌دار بود که با نتایج مطالعات ذکر شده یکسان است.

رادیکال‌های آزاد اکسیژن در آسیب‌های بافتی در IBD

سپاسگزاری

از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق به ما یاری رساندند، به خصوص همکاران محترم آزمایشگاه پاتوبیولوژی دکتر شهیدی و مسؤول آزمایشگاه آنالیز دانشکده داروسازی و نیز بیماران مورد مطالعه و خانواده‌های گرامی آن‌ها کمال تشکر را داریم.

که مکمل روی تجویز شود و روند بهبودی زخم‌های موکوسی مورد بررسی قرار گیرد. از طرفی افزایش سرمی مس و ترکیبات حاوی مس در بیماری‌های التهابی مثل آرتريت روماتوئید در بررسی‌های قبلی ثابت شده است (۳۸، ۳۹). از آن جا که UC یک بیماری التهابی است افزایش سطح سرمی و ادراری مس می‌تواند بدین علت باشد.

References

- Fauci AS. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York, NY: Mcgraw-Hill Publ. Comp; 2008. p. 188-9, 191, 196, 209, 221.
- Parks DA. Oxygen radicals: mediators of gastrointestinal pathophysiology. Gut 1989; 30(3): 293-8.
- Kitahora T, Suzuki K, Asakura H, Yoshida T, Suematsu M, Watanabe M, et al. Active oxygen species generated by monocytes and polymorphonuclear cells in Crohn's disease. Dig Dis Sci 1988; 33(8): 951-5.
- Verspaget H, Beeken W. Mononuclear phagocytes in the gastrointestinal tract. Acta Chir Scand Suppl 1985; 525: 113-26.
- Mahida YR, Wu KC, Jewell DP. Respiratory burst activity of intestinal macrophages in normal and inflammatory bowel disease. Gut 1989; 30(10): 1362-70.
- Verspaget HW, Pena AS, Weterman IT, Lamers CB. Diminished neutrophil function in Crohn's disease and ulcerative colitis identified by decreased oxidative metabolism and low superoxide dismutase content. Gut 1988; 29(2): 223-8.
- Crama-Bohbouth GE, Arndt JW, Pena AS, Verspaget HW, Tjon A, Tham RTO, et al. Value of Indium-111 Granulocyte Scintigraphy in the Assessment of Crohn's Disease of the Small Intestine: Prospective Investigation. Digestion 1988; 40(4): 227-36.
- Wakefield AJ, Sawyerr AM, Dhillon AP, Pittilo RM, Rowles PM, Lewis AA, et al. Pathogenesis of Crohn's disease: multifocal gastrointestinal infarction. Lancet 1989; 2(8671): 1057-62.
- Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury. Role of reactive oxygen metabolites. Dig Dis Sci 1988; 33(3 Suppl): 6S-15S.
- Matsui T. Zinc deficiency in Crohn's disease. J Gastroenterol 1998; 33(6): 924-5.
- McClain C, Soutor C, Zieve L. Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease. Gastroenterology 1980; 78(2): 272-9.
- Powell SR. The antioxidant properties of zinc. J Nutr 2000; 130(5S Suppl): 1447S-54S.
- Prasad AS, Beck FW, Doerr TD, Shamsa FH, Penny HS, Marks SC, et al. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: an interpretive review. J Am Coll Nutr 1998; 17(5): 409-18.
- Kim SY, Kim JW, Ko YS, Koo JE, Chung HY, Lee-Kim YC. Changes in lipid peroxidation and antioxidant trace elements in serum of women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cancer. Nutr Cancer 2003; 47(2): 126-30.
- Huang YL, Sheu JY, Lin TH. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. Clin Biochem 1999; 32(2): 131-6.
- Longu S, Mura A, Padiglia A, Medda R, Floris G. Mechanism-based inactivators of plant copper/quinone containing amine oxidases. Phytochemistry 2005; 66(15): 1751-8.
- Niwa Y, Somiya K, Michelson AM, Puget K. Effect of liposomal-encapsulated superoxide dismutase on active oxygen-related human disorders. A preliminary study. Free Radic Res Commun 1985; 1(2): 137-53.
- Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Company; 1999. p. 531-2.
- Zowczak W, Iskra M, Paszkowski J. Oxidase activity of copper and zinc in serum of cancer patients. J Trace Elem Med Biol 2001; 15(2-3): 193-6.
- Nath R, Kambadur R, Gulati S, Paliwal VK, Sharma M. Molecular aspects, physiological function, and clinical significance of metallothioneins. Crit Rev Food Sci Nutr 1988; 27(1): 41-85.
- Bremner I. Nutritional and physiological significance of metallothionein. Experientia Suppl 1987; 52: 81-107.
- Vasak M, Hasler DW. Metallothioneins: new functional and structural insights. Curr Opin Chem Biol 2000; 4(2): 177-83.
- Dalekos GN, Ringstad J, Savaidis I, Seferiadis KI, Tsianos EV. Zinc, copper and immunological markers in the circulation of well nourished

- patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10(4): 331-7.
24. Fernandez-Banares F, Mingorance MD, Esteve M, Cabre E, Lachica M, Abad-Lacruz A, et al. Serum zinc, copper, and selenium levels in inflammatory bowel disease: effect of total enteral nutrition on trace element status. *Am J Gastroenterol* 1990; 85(12): 1584-9.
 25. Ojuawo A, Keith L. The serum concentrations of zinc, copper and selenium in children with inflammatory bowel disease. *Cent Afr J Med* 2002; 48(9-10): 116-9.
 26. Andoh A, Hirashima M, Maeda H, Hata K, Inatomi O, Tsujikawa T, et al. Serum selenoprotein-P levels in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2005; 21(5): 574-9.
 27. Johtatsu T, Andoh A, Kurihara M, Iwakawa H, Tsujikawa T, Kashiwagi A, et al. Serum concentrations of trace elements in patients with Crohn's disease receiving enteral nutrition. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41(3): 197-201.
 28. El-Tawil AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003; 35(6): 337-41.
 29. Dronfield MW, Malone JD, Langman MJ. Zinc in ulcerative colitis: a therapeutic trial and report on plasma levels. *Gut* 1977; 18(1): 33-6.
 30. Sturniolo GC, Mestriner C, Lecis PE, D'Odorico A, Venturi C, Irato P, et al. Altered plasma and mucosal concentrations of trace elements and antioxidants in active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(6): 644-9.
 31. Ringstad J, Kildebo S, Thomassen Y. Serum selenium, copper, and zinc concentrations in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28(7): 605-8.
 32. Ainley CC, Cason J, Carlsson LK, Slavin BM, Thompson RP. Zinc status in inflammatory bowel disease. *Clin Sci (Lond)* 1988; 75(3): 277-83.
 33. Mazzetti I, Grigolo B, Borzi RM, Meliconi R, Facchini A. Serum copper/zinc superoxide dismutase levels in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26(4): 245-9.
 34. Prasad AS, Oberleas D. Trace Elements in Human Health and Disease: Zinc and copper. New York, NY: Academic Press; 1976. p. 114.
 35. Mulder TP, Verspaget HW, Janssens AR, de Bruin PA, Pena AS, Lamers CB. Decrease in two intestinal copper/zinc containing proteins with antioxidant function in inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32(10): 1146-50.
 36. Dunn MA, Blalock TL, Cousins RJ. Metallothionein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987; 185(2): 107-19.
 37. Mulder TP, van dS, V, Verspaget HW, Griffioen G, Pena AS, Janssens AR, et al. Effect of oral zinc supplementation on metallothionein and superoxide dismutase concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9(5): 472-7.
 38. Rainsford KD. Copper and Zinc in Inflammatory and Degenerative Diseases. New York, NY: Springer; 1998.
 39. Sorenson JRJ, International Copper Research Association. Inflammatory diseases and copper. New York, NY: Humana Press; 1982.