

### บทที่ 3

#### Zinc

โลหะ zinc เป็นสิ่งที่จำเป็นในเมตาโบลิซึมของมนุษย์และสัตว์ ขณะนี้มีมากกว่า 70 Metalloenzyme ที่ต้องใช้ zinc ในการทำงาน และมีเมตาโบลิซึมหลายขบวนการที่ต้องใช้ zinc. โลหะ zinc ปรากฏใน enzyme ต่างๆ เช่น Dehydrogenase, Aldolases, Peptidases และ Phosphatase (Vallee และ Wacker, 1976)

#### ขบวนการเมตาโบลิซึมและการกระจายในร่างกายของ zinc

Zinc ถูกดูดซึมจากลำไส้เล็ก โดยการจับตัวจาก ligand ของตับอ่อน ในผู้ใหญ่จะมี zinc 2 กรัม พบมากที่ Choroid และ Spermatozoa นอกจากนี้ยังพบมากกว่า 100 ไมโครกรัมต่อกรัมในผม เล็บ ต่อมลูกหมากและกระดูก ผิวหนังมี zinc 50 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักเปียก (wet weight) ในพลาสมาปกติจะมี zinc อยู่ 90 ไมโครกรัมต่อเดซิลิตร

Zinc ในพลาสมาส่วนใหญ่จับกับ albumin แต่ก็มีโปรตีนตัวอื่นด้วย เช่น Alpha-macroglobulin, transferrin, ceruloplasmin, haptoglobin และ gamma globulins นอกจากส่วนที่จับกับโปรตีนแล้วยังมีส่วนน้อย (2-3% ของ oral zinc) ในพลาสมาที่คงอยู่เป็น ultrafiltrate โดยจับกับ amino acid และส่วนน้อยที่เป็นรูปอิออน ประมาณ 20-30% ของ zinc ที่กินจะถูกดูดซึม ปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมก็คือขนาดของร่างกาย จำนวนของ zinc ในอาหาร และสารอื่นๆในอาหารที่มีผลเกี่ยวข้อง เช่น calcium, phytase, fiber และสาร chelating ต่างๆ zinc ถูกขับออกทางปัสสาวะประมาณ 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน ภายในภาวะปกติจะเสีย zinc ทางเหงื่อ 0.5 มิลลิกรัมต่อวัน Endogenous zinc จะเสียทางเดินอาหารประมาณ 1-2 มิลลิกรัมต่อวัน (Berness, 1978) การเปลี่ยนแปลงของ zinc ในพลาสมา พบได้ตั้งแต่ในระยะต้น (4-6 สัปดาห์) และสัมพันธ์กับความรุนแรงของการควบคุม zinc ในอาหาร ดังนั้น zinc ในพลาสมาจะช่วยในการประเมิน zinc ในคน ถ้าไม่มีการติดเชื้อ หัวใจขาดเลือด และความเครียดที่จับพลงเข้ามาเกี่ยวข้อง เพราะทั้ง 3 ปัจจัยทำให้

zinc กระจายไปส่วนอื่น และทำให้การประเมิน zinc ในร่างกายเป็น การยาก (Prasad และคณะ, 1978)

#### แหล่งความต้องการของร่างกาย

คณะกรรมการโภชนาการและอาหารของ National Academy of Science แนะนำว่า

ความต้องการ zinc ในเด็กแรกเกิด ถึง 6 เดือน	= 3 มิลลิกรัมต่อวัน
6-12 เดือน	= 5 มิลลิกรัมต่อวัน
1 ปี -10 ปี	= 10 มิลลิกรัมต่อวัน
ในเด็กและผู้ใหญ่ต้องการ	= 15 มิลลิกรัมต่อวัน

เนื้อและปลาเป็นแหล่งที่สำคัญของ zinc

#### คุณสมบัติทางชีวเคมี

zinc มีส่วนสำคัญกับขบวนการเมตาโบลิซึม เอ็นไซม์ และขบวนการทางชีวเคมี เช่นการสังเคราะห์ DNA ในวงจรของเซลล์ zinc มีบทบาทในช่วงการเปลี่ยนจาก G2 ไปสู่ไมโทซิส จากระยะ S ไปสู่ G2 และจาก G1 ไประยะ S (Prasad และ Oberleas, 1974) Zinc อาจมีผลต่อเอ็นไซม์ที่ต้องพึ่ง zinc ซึ่งเกี่ยวข้องกับความอัตราการทำลาย (Catabolic rate) และการสังเคราะห์ทางชีวภาพ (Biosynthesis) ของ DNA และ RNA (Prasad, 1979)

ผลของ zinc ต่อเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ (Prasad, 1979)

3 ตำแหน่งพื้นฐานที่ zinc มีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ คือ

1. ปฏิสัมพันธ์ (Interaction) ระหว่าง zinc กับ functional groups บางส่วนที่ภายใน plasma membrane เปลี่ยนแปลง fluidity ของเยื่อหุ้มหรืออาจจะทำให้คงตัวมากขึ้น (stabilize)

2. Zinc ขัดขวาง ATPase ที่จะจับกับ plasma membrane ซึ่งจะมีผลทำให้หยุดการทำงานที่อาศัยพลังงานของ plasma membrane หรือมีผลเพิ่มความแข็งแกร่งของโครงสร้างของเยื่อหุ้ม

3. การบดบัง receptor บนเยื่อหุ้มทำให้หยุดการปลดปล่อยสาร เช่น ป้องกันการปล่อย histamine จาก mast cell

บทบาทของ zinc กับระบบต่อมไร้ท่อ

Zinc มีผลกับลูกอ้วนทะของหนู โดยในภาวะขาด zinc จะเปลี่ยนแปลงการสร้าง steroid ของลูกอ้วนทะ

### ปฏิสัมพันธ์ของ zinc กับโลหะ

Zinc แข่งขันกับ แคดเมียม ตะกั่ว ทองแดง เหล็ก และแคลเซียม ในการจับที่ตำแหน่งเดียวกัน และผลการรักษาของ zinc ทำให้เกิดภาวะทองแดงต่ำในเลือดของมนุษย์

### ผลของ zinc ในปฏิกิริยา free-radical

Zinc ป้องกันผลเสียจาก free-radical ที่ต้องการเหล็กเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และอาจจะป้องกันการบาดเจ็บ (Injury) จาก free radical บทบาทของ zinc และภูมิคุ้มกัน

ในภาวะขาด zinc จะทำให้ T-cell ในส่วน peripheral ลดลงและมีการเพิ่มของ Null cell ทั้งภูมิคุ้มกันแบบปฐมภูมิและภูมิคุ้มกันแบบจดจำ จะสูญเสียหน้าที่ไปในหนูที่ขาด zinc ในภาวะที่ขาด zinc จะมีการกดอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับน้ำเหลือง และมีความผิดปกติในการตอบสนองต่อเม็ดเลือดแดงแก่ ในการใช้ zinc sulphate ทาเฉพาะที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้แบบ delay ที่ผิวหนัง และภาวะที่ zinc เห็นยวนำการเกิด Immunopotential อาจช่วยในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อบริเวณผิวหนังแบบเรื้อรังที่เกิดจากเชื้อรา ไวรัส และไมโครแบคทีเรีย (Robert และคณะ, 1985) Zinc มีผลกระทบต่อไวรัส โดยการยับยั้งการแบ่งตัวของ Rhinovirus ซึ่งมีกลไกที่เป็นไปได้ 2 กลไก คือ อาจจะกระตุ้น protease หรืออีกกลไกหนึ่งคือ จับและเปลี่ยนแปลงสสารซึ่งจะไม่ทำให้ไวรัสแบ่งตัว ซึ่งกลไกแบบหลังน่าจะถูกต้องเพราะ zinc หยุดการเติบโตของไวรัสอย่างทันที และบ่งว่าส่วนประกอบของ virion ถูกกระทบโดยตรงจาก zinc นอกจากนี้ zinc ยังทำปฏิกิริยากับ Capsid ของ Rhinovirus และแม้แต่จำนวนเล็กน้อยของ zinc ก็ทำให้ amorphous ตกตะกอน โดยสรุป zinc ion จับกับ capsid polypeptides ของ Rhinovirus ป้องกันการรวมตัวของ DNA ของ virus และหยุดยั้งการแบ่งตัว (Cleavage) (Kolent, Daves และ Butterworth, 1974)

### ผลของ zinc ต่อแบคทีเรีย

ทั้งๆที่ zinc จำเป็นสำหรับการเติบโตของเซลล์แบบ Eukaryo type และ Prokaryo type แต่ในหลอดทดลองพบว่า ถ้าความเข้มข้นของ zinc มากเกินไปจะหยุดการเติบโตของแบคทีเรียส่วนใหญ่ (Soderberg และคณะ, 1989) แบคทีเรียแกรมบวกดูเหมือนจะตอบสนองต่อ zinc ion มากกว่าแบคทีเรียแกรมลบ ตัวอย่าง เช่น

Streptococcus group A,C,G

(MICS < 32-130 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

Staphylococcus aureus, Streptococcus group B

(MICS < 130-260 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)

Escherichis coli, Klebsiella Sp. enterobacter Sp.

(MICS < 260-520 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

Proteus Sp. Pseudomonas aeruginosa

(MICS < 520-2080 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

กลไกเป็นไปได้คือ zinc ยังยั้งการทำงานของเอ็นไซม์และช่วยให้เกิดการ aggregate ของ bacteria (Sugarman, 1983)

**Zinc** กับ การหายของบาดแผล

การหายของบาดแผล แบ่งเป็น 3 ระยะ

1. Inflammatory (คงอยู่ 4-6 วันหลังเกิดติดเชื้ที่แผล)
2. Fibroplasia (จาก 3-5 ถึง 14-21 วัน)
3. Remodeling (จาก 14-21 วัน)

1. การเข้ามารวมตัวกันของ platelet และการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งการเกิดของสาร vasoactive และ chemotactic เกิดขึ้นก่อน เกิดเลือดสำคัญต่อการแข็งตัวของเลือดและการปลดปล่อยสารที่ช่วยในการ แบ่งตัวของเซลล์ mast cell ปล่อย histamine ทำให้เม็ดเลือดขาวชนิด หลายนิวเคลียส เคลื่อนตัวเข้ามาและกำจัดแบคทีเรียไปจากบาดแผล macrophage มาช่วยกำจัดกินแบคทีเรีย และมีส่วนสำคัญในการเปลี่ยนแปลงจาก ระยะ inflammatory ไปสู่ระยะ fibroplasia บทบาทของ lymphocyte ในการหายของบาดแผลยังไม่แน่นอน ทั้งๆที่เป็นตัวปล่อย lymphokines ซึ่ง สามารถกระตุ้นให้ fibroblast แบ่งตัวและสังเคราะห์ collagen

2. การจัดตัวของ granulation tissue

Reepithelialization เริ่มภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังเกิด การติดเชื้ของแผลบริเวณพื้นผิว กระบวนการเริ่มด้วยการเข้ามาของ epidermal cell ระหว่าง 2 วันแรกของการเกิดแผลและมีการเพิ่มขึ้น อย่างรวดเร็วของเซลล์หลังจากวันที่ 2-3 เนื่องจากว่าไม่มี basement membrane การมาของ epithelial cell จึงถูกกำหนดโดย matrix ของ fibrin และ fibronectin เมื่อ epithelial cell มาพบกันที่ จุดศูนย์กลางของแผล การแบ่งตัวก็หยุดลง เรียกว่า contact inhibition

การหดตัว (contraction) ก็เป็นส่วนสำคัญในการปิดของแผล เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนของ fibroblast ไปเป็น myofibroblast

3. เนื้อเยื่อ matrix จะค่อยๆเปลี่ยนแปลงทั้งที่ไม่มี การเพิ่มจำนวนของ collagen แต่ collagen ที่อยู่ก็จะเปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่าง และองค์ประกอบทางเคมี เช่น มีการเพิ่มขึ้นของ caliber, reorientation และเปลี่ยนแปลงจาก collagen type III ไปสู่ type I และมีการเกิด cross-link การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้จะทำให้บาดแผลแข็งแรงขึ้น

เพราะว่า zinc สำคัญกับโครงสร้างและหน้าที่ของโครมาติน และเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ DNA จึงเป็นไปได้ที่การแบ่งตัวที่รวดเร็วของเซลล์ในแผลเกี่ยวข้องกับการต้องการเพิ่มของ zinc และอาจช่วยโดยการใส่ zinc ในตำแหน่งของแผล (Prasad และ Oberleas, 1974) ข้อขัดแย้งระหว่างผลของการหายโดยการให้ zinc แบบ systemic หรือใส่ที่แผล อาจอธิบายได้จากเภสัชวิทยาของ zinc ที่เข้มข้นเมื่อให้ที่แผลเลย การให้ zinc ทางแผลดูเหมือนว่าจะช่วยทำให้แผลหายเร็วขึ้น ในผู้ป่วยที่ไม่ขาด zinc บ่งว่า zinc เป็นสารอาหารที่สำคัญช่วยเสริมปฏิกิริยาทางเภสัชในการหายของแผล Zinc oxide ซึ่งเป็น zinc ที่ออกฤทธิ์ยาวที่สามารถส่งเสริมให้เกิด epithelialization ในทางตรงข้าม zinc sulfate ซึ่งละลายง่ายในน้ำจะไม่ได้ผลในการช่วยแผลให้หายเร็ว (Agren, 1990)

#### ผลของ Zinc ต่อ Epithelial cell

Zinc ช่วยให้ epidermal cell ของหนูที่ขาด zinc แบ่งตัวได้เร็ว (Stephen, JK และ Hsu JM, 1973) แม้แต่ 5 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ยังช่วยเพิ่ม Mitogenic (10% เหนือกลุ่มควบคุม) Zinc หยุดการเพิ่มจำนวนของ epithelial cell ที่ความเข้มข้นเหนือระดับนี้ (Borovansky J และ Riley RA, 1989) อย่างไรก็ตามผลต่อต้านการแบ่งจำนวนพบน้อยเมื่อมีซีรัมหรืออยู่ในตัวกลางที่มี pH สูง (Leitskar J และ Helgeland K, 1988)

#### การใช้ zinc ในการรักษา

การกิน zinc จะได้ผลกับผู้ป่วยที่มีระดับ zinc ในเลือดต่ำเท่านั้น (Agren, 1990) การให้ zinc sulfate ทางแผลโดยตรงช่วยในการหายของแผล ในเด็กขาดอาหารที่มี zinc ในเลือดต่ำ (Golden, MHN, Golden BE และ Jackson AA, 1980) การให้ zinc oxide ทางแผลจะช่วย Reepithelialization ในแผลของผู้ป่วยที่มี zinc ใน

เลือดปกติ (Agren, 1990)

### การดูดซึม zinc

ในบาดแผล ระดับของ zinc เพิ่มขึ้นโดยการปิดทับด้วย zinc sulfate, zinc oxide

ในผิวหนังปกติ ระดับของ zinc เพิ่มขึ้นใน epidermis, dermis เมื่อปิดด้วย zinc oxide (Agren, 1990)

### ภาวะ zinc ในเลือดสูง

ได้มีการรายงานภาวะ zinc ในเลือดสูงแบบกรรมพันธุ์ โดยที่มีระดับในพลาสมาระหว่าง 250-435 ไมโครกรัมเปอร์เซ็นต์ ไม่พบผลทางคลินิกที่ชัดเจนของภาวะ zinc ในเลือดสูง (Smith, 1976)

### พิษของ zinc

มีรายงานพิษของ zinc 3 รายงานในมนุษย์ (Prasad AS, 1976)

1. ใช้จากไอโลหะ : มีอาการทางปอด ใช้ สิ้น กระเพาะและลำไส้อักเสบ ในคนงานที่สูดไอโลหะเข้าทางเดินหายใจ

2. ผู้ชายอายุ 16 ปี ที่กิน zinc sulfate 12 กรัมใน 2 วันมีอาการพิษจาก zinc

3. ผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการ hemodialysis โดยใช้ น้ำที่ใช้เก็บในถังเก็บน้ำแบบ galvanized มีอาการพิษจาก zinc Zinc มีโทษน้อยกว่า Trace element อื่นๆ Zinc ไม่สะสมและการดูดซึมผูกผันกับปริมาณที่ได้รับการอาเจียนจะช่วยป้องกันด้วย จริงๆแล้ว zinc sulfate 2 กรัมเป็นสาเหตุต้นอาเจียน อาการพิษจาก zinc ในมนุษย์ คือ ภาวะขาดน้ำ ความผิดปกติของเกลือแร่ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ และการทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์กัน มีรายงานภาวะไตวายเฉียบพลันจาก zinc chloride อาการต่างๆจะเกิดในเวลาหลายชั่วโมงหลังจากการกิน zinc ไปจำนวนมาก ถ้ากิน 45 กรัมของ zinc sulfate มีรายงานว่าถึงแก่ความตาย ซึ่งปกติคนต้องการ zinc 15-20 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่ง 45 กรัมเป็นจำนวนที่มากมหาศาล มีรายงานภาวะทองแดงต่ำในผู้ป่วยโลหิตจางแบบ sickle cell ที่ใช้ zinc เป็นเวลานาน