

Kolesterol Diyetli Farelerde Submandibular Bez Ekstrelerinin Serum Çinko Düzeyine Etkileri

The Effects of Submandibular Gland Extracts on the Serum Zinc
Levels of Cholesterol Fed Mice

Deniz ERBAŞ*

Bilge GÖNÜL*

Gülin GÜVENDİK**

ÖZET

Diyetteki Zn miktarının farklandırılması plazma total ve HDL-kolesterol düzeylerine etki eder. EGF prekürsör molekülünün dönüşümünde enzim proteini moleküle bağlı kaldığı için sabit, yüksek molekül ağırlıklı bir kompleks oluşur. Zn iyonu bu kompleksi daha fazla stabilize edebilir. Bu nedenlerle kolesterol diyeti, serum Zn iyonu ve EGF aktivitesi taşıyan submandibular bez (SMG) ekstrelerinin etkilerinin birbiri ile bağlantısını araştırdık. Bir ay % 1 g kolesterol + % 3 g mısır yağı eklenmiş diyeti ile beslenen erkek fareler kullanıldı. EGF aktivitesi kontrol edilmiş erkek fare SMG ekstreleri deneklere 10 gün enjekte edildi. Serum Zn iyonu düzeyleri, kolesterol diyetli grupta belirgin artış gösterdi. Ekstreli gruptaki artış belirgin bulunmadı.

SUMMARY

Plasma total cholesterol and HDL-cholesterol levels are affected by varying the amount of zinc in the diet. In the process of the conversion of the EGF precursor molecule, the stable high molecular weight complex is formed since the binding protein (enzym) remains attached. Zinc ion may further stabilize the complex. That is why we investigated the relation between cholesterol diet serum zinc level and the effect of submandibular gland (SMG) extract which had EGF activity.

Redaksiyona verildiği tarih: 8.1.1987

* Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Gazi Üniversitesi

** Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

We used the male mice which were fed -4- 1% g cholesterol + 3 % g corn oil for one month. We prepared the submandibular gland extracts of male mice and controlled the EGF activity. These extracts were injected for 10 days to the male mice.

There was a significant increase in the serum zinc levels of cholesterol diet group. The increase of the serum Zn levels of cholesterol diet + SMG extract group were not significant.

Anahtar Kelimeler: Kolesterol diyeti, submandibular bez ekstresi, epidermal büyüme faktörü (EGF), serum çinko düzeyi.

Bugüne kadar yapılan birçok araştırma, çinko (Zn) diyeti total kan kolesterolü ve HDL-kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. HOOPER ve çalışma arkadaşları, ratlarda yüksek çinko diyetinde serum kolesterol düzeylerinin artışından hareketle Zn'nun aterojenik etkisinin olabileceğini düşünmüşler ve insanlarda oral çinko uygulamalarının lipoprotein değerlerine etkilerini saptamışlardır. Sonuçta da antiaterojenik lipoprotein olarak nitelendirilen yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin farmakolojik dozlarda Zn uygulaması ile belirgin düşme gösterdiğini ve insanda çinkonun aterojenik olabileceğini ortaya atmışlardır(1). FREEL-AND-GRAVES ve çalışma arkadaşları ise kadınlarda farmakolojik dozlarda çinko alımının HDL-kolesterol düzeyinde düşme yarattığını ve bu etkinin doza bağlı olarak değişmediğini göstermişlerdir(2).

CROUSE ve çalışma arkadaşları da düşük dozda Zn uygulamalarının kan total ve HDL-kolesterol düzeylerinde değişme yapmadığını saptamışlardır(3). CHANDRA, çok yüksek dozda çinko alımının serum yüksek dansiteli lipoprotein düzeyini az miktarda arttırdığını saptamıştır(4). LEFEVRE ve arkadaşları ise çeşitli miktarlarda diyet çinkosunun plazma total kolesterol, serbest kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinde belirgin değişiklik yapmadığını ancak diyetteki çinko seviyesi artınca HDL-Apo C konsantrasyonunun yükseldiğini gösterdiler (5).

Görüldüğü gibi çinko ve kolesterol düzeyleri arasındaki bağında birbirine ters sonuçlar bulunmaktadır. Bu arada Zn iyonlarının organizmadaki birçok önemli etkisinin yanında epidermal büyüme faktörü (EGF)'nün oluşumunda önem taşıyan arjinin esterpeptidaz ekli öncül molekülün oluşturduğu kompleksi stabilize etmek görevi de vardır(6). Dolayısı ile bedendeki çinko miktarı ve EGF arasında da ilişki olabilir(7).

Kolesterol organizmada sentez edilirse de kan kolesterolü diyetteki kolesterol absorpsiyonundan da etkilenmektedir(8).

Bu verilere dayanılarak çalışmamızda, organizmada kolesterol, Zn, EGF arasında bağlantı olup olmadığını araştırabilmek amacı ile kolesterol diyeti yapılan deneklerde, EGF taşıyan submandibular bez ekstresi uygulamalarının serum Zn düzeyine etkisi araştırılmıştır.

DENEL KISIM

Materyal ve Metod

Deneylerde 30-35 g ağırlığındaki yetişkin erkek fareler kullanıldı. Denekler havalandırılabilir, doğal ışıklandırman şartlarda ayrı kafeslerde beslendi.

Denekler 3 gruba ayrıldı: Birinci grup diyeti, kontrol amacı ile hiç işlem görmemiş farelerden oluşturuldu. Serbest su ve yem ile beslendi. İkinci grup bir ay süre ile yemlerine % 1 g kolesterol + % 3 g mısır yağı eklenmiş diyet ile beslenen farelerden oluşturuldu (8). Üçüncü grup, ikinci grupta olduğu gibi diyete alınmış ayrıca son 10 gün 0.005 ml/1.5 g/24 h dozunda intraperitoneal yolla submandibular bez ekstresi uygulanmış farelerden (9) oluşturuldu.

Bir ay sonunda dekapite edilerek toplanan kanlar 12 saat buzdolabında bekletildi. Serumları ayrıldı. Varian Techtron Model 1200 tipi atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile Zn tayinleri yapıldı (10).

Sonuçlar istatistik açıdan Student "t" testi ile karşılaştırılarak değerlendirildi.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Tablo 1 ve Şekil 1'de görüldüğü gibi kolesterol diyetli deneklerde serum Zn düzeyi kontrollere oranla belirgin artış göstermiştir. Buna karşılık kolesterol diyetli deneklere submandibular bez ekstresi uygulanması serum Zn düzeyinde önemsiz bir artışa neden olmuştur.

Kolesterol diyetli deneklerde plazma total kolesterolünün arttığı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (8, 11). Aterosklerotik vakalarda ise serum Zn düzeyinin azaldığına ilişkin bulgular vardır (12). Miyokardiyal hastalıklarda serum Zn düzeyinde artma saptanmıştır (13). Bu arada PETERS ve çalışma arkadaşları iskemik miyokard dokusunda Zn konsantrasyonunun arttığını histolojik olarak gös-

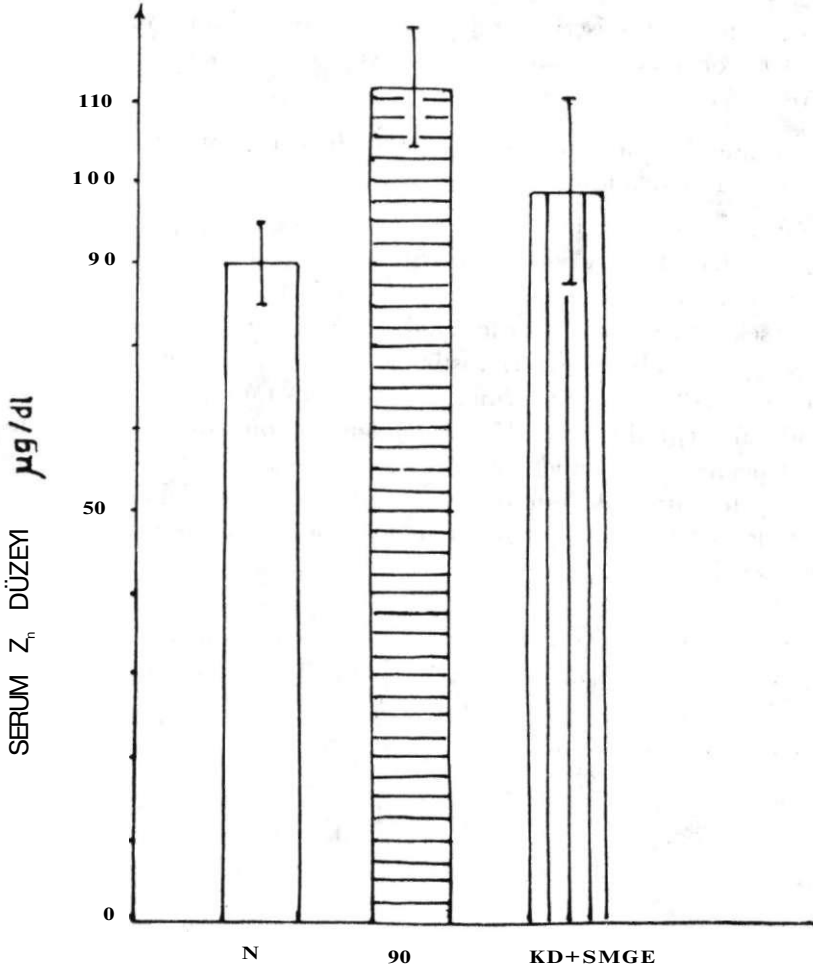
termişlerdir (14). Kalb hastalıklarında; HDL-kolesterol düzeyinin düşmesi yanında trigliserit, total kan kolesterolü miktarının artışı nedeni ile koroner kalb hastalıkları için risk faktörü olarak kabul edilmişlerdir (15).

Görüldüğü gibi kolesterol ve çinko düzeyi arasında önemli bir bağlantı bulunmaktadır.

Zn iyonlarının EGF'nin oluşumu sırasında görev yapan kompleksi stabilize edebileceği yayınlanmıştır(6). Submandibular bez ekstrelerinin ise EGF taşıdığı, erkeklerde bu faktörün bezdeki miktarının çok yüksek olduğu ve farelerde kandaki EGF'nin kaynağının kısmen tükrük bezleri olduğu gösterilmiştir (9,16). O halde kolesterol diyeti uyguladığımız deneklerde serum Zn düzeyinin total kolesterol düzeyi yanında artmış bulunması (17) beklenen bir sonuçtur. Bu sonuç diyetli deneklerde lümendeki Zn miktarının bağıl olarak azalmasına veya diyete katılan kolesterol ve mısır yağı nedeni ile intestinal ve pankreatik salgılarda artış olması ile Zn absorpsiyonunun artmasına bağlı olabilir.

Tablo 1. Kolesterol diyesi ve SMG ekstresinin serum Zn düzeyine etkisi.

| Gruplar | Normal (N) | Kolesterol Diyetli (KD) | Kolesterol Diyeti + SMG Ekstreli (KD + SMG) |
|--|---|--|---|
| Serum Zn | 100.5 | 123.5 | 85 |
| Düzeyleri | 107.8 | 120 | 54 |
| (µg/dl) | 89 | 110.5 | 89.6 |
| | 72.5 | 120.8 | 64.6 |
| | 81.9 | 124.5 | 129 |
| | 90.7 | 122.6 | 108 |
| | 90.7 | 91.7 | 124.5 |
| | | 77.6 | 104 |
| | | | 131 |
| | | | 93.8 |
| | n = 7 $\bar{X} = 90.44$ ± 10.68 | n = 8 $\bar{X} = 111.4$ ± 16.3 | n = 10 $\bar{X} = 98.35$ ± 24.9 |
| İstatistik Analiz Sonuçları : | | | |
| Normal-Kolesterol Diyetli | : | t = 2.85 | P < 0.02 |
| Kolesterol Diyetli-(Kolesterol Diyetli- + Ekstreli) | : | t = 1.28 | n.s. |
| Normal-(Kolesterol Diyetli + Eks- treli) | : | t = 0.786 | n.s. |



Şekil 1. Kolesterol diyeti ve submandibular bez ekstresi uygulamalarının serum Zn düzeyine etkisinin normal deneklerle karşılaştırılması.

N: Kontrol Grubu

KD: Kolesterol Diyetli Grup

KD+SMGE: Kolesterol Diyeti + Submandibular bez ekstresi verilen Grup

LİTERATÜR

- 1- Hooper, P.L., Visconti, L., Garry, P.J., Johnson, G.E., Zinc lowers high density lipoprotein cholesterol levels, *JAMA*, **244**, 1960, (1980).
- 2- Freeland-Graves, J.H., Friedman, B.J., Wu-Hsin Han, R.D., Shorey, R.L., Young R., Effect of zinc supplementation on plasma high density lipoprotein cholesterol and zinc. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 988, (1982).
- 3- Grouse, S.F., Hooper, P.L., Atterboom, H.A., Papenfuss, R.L., Zinc ingestion on and lipoprotein values in sedentary and endurance trained man, *JAMA*, **252** (6), 785, (1984).
- 4- Chandra, R.K., Excessive intake of zinc impairs immune responses, *JAMA*, **252** (11), 1443, (1984).
5. Lefevre, M., Meen, C.L., Lönnerdal, B., Hurley, L.S., Scheemach, B.O., Different effects of plasma high density lipoproteins in rats, *J. Nutr.*, **115**, 359, (1985).
- 6- Barka, T., Biologically active polypeptides in submandibular glands, *J. Histochem. Cytochem.*, **28** (8), 836, (1980).
- 7- Erbaş, D., Gönül, B., Güvendik, G., EGF'nin lipid metabolizması ile ilişkisini araştırılması, *Biyokimya Dergisi*, **11** (1), 102, (1986).
- 8- Ozansoy, G., Gönül, B., The relation between cholesterol diet and 6- aminonicotinamide inhibition of cholesterol metabolism, *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, **367**, 362, (1986).
- 9- Cohen, S., Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animals *J. Biol. Chem.*, **207** (5), 1555, (1962).
- 10- Cin, Ş., Çavdar, A., Arcasoy, A., İz elementlerin incelenmesi, Nuray Matbaası Ankara, (1972).
- 11- Öner, G., Bor, N.M., Şermet, A., Açar, A., Tanalp, R., Çinkonun aterojenize etkisi, *Türk Klin. Tip. Bil. Araştırma Dergisi*, **3** (1), 25, (1985).
12. Karcioğlu, Z., Sarper, R., Zinc and copper in medicine, 378, Charles C. Thomas Publisher, Illinois, USA, (1980).
- 13- Gönül, B., Söylemezoğlu, T., Güvendik, G., Çehiz, N., Kalb-damar hastalıklarında total kan kolesterol, HDL-kolesterol, çinko düzeyleri, *Biyokimya Dergisi*, **11** (1), 38, (1986).
- 14- Peters, P.D., Yarom, R., Dormann, A., X-ray microanalysis of intracellüler zinc: EMMA-4 examinations of normal and injured muscle and myocardium *J. Ultrastructure Res.* **57**, 121, (1976).
- 15- Kennon, T.F., HDL-cholesterol and coronary heart disease, *Southern Medical Journal*, **73** (2), 169, (1980).
- 16- Murphy, R.A., Watson, A.Y., Metz, J., Forsman, W.G., The mouse submandibular gland: An exocrine organ for growth factors, *J. Histochem. Cytochem.*, **28** (8), 890, (1980).
- 17- Erbaş, D., Gönül, B., Güvendik, G., The relation between EGF and lipid metabolism of the cholesterol fed mice and controls, *Biol. Chem. Hoppe Seyler* **367**, 260, (1986).