

## Epiliktik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası serum çinko ve bakır düzeyleri (\*)

Dr.Cafer Marangoz, Dr. Musa K.Onar,  
Dr. Gülten Tunalı, Dr.Cemil Çelik

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.B.D., Nöroloji A.B.D.,  
Biyokimya A.B.D

✓ 42 epilepsili hastada tedavi öncesi serum çinko (Zn) ve bakır (Cu) değerleri ile aynı gruptan 16 hastada tedavi sonrası serum Cu ve Zn değerleri atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile tayin edildi. Sonuçlar birbirleriyle ve 20 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Serum Zn düzeyi ortalaması hasta grubunda tedavi öncesi 79,42±17,7 µgr/100 ml tedavi sonrası 83,6±18,3µg/100 ml, kontrol grubunda 86,95±18,6 µgr/100 bulundu. Serum Cu düzeyi ortalaması hasta grubunda tedavi öncesi 117±21,9 µgr/100ml, tedavi sonrası 123,1±18,4 µgr/100 ml, kontrol grubunda 119,4± 19,4 µgr/100 ml bulundu. Gruplar arasında önemli fark yoktu(p>0,05). Difenilhidantoin (DPH) kullanan hastalarda serum Zn düzeyinde azalma, Cu düzeyinde ise artış saptandı. Fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamsızdı. Yalnız karbamazepin (CBZ) kullanan hastalarda serum Cu düzeyinde anlamlı artış görüldü (p<0.05).

Sonuç olarak epileptik hastaların serum Cu ve Zn düzeylerinde ilaç tedavisi öncesi kontrol grubuna göre önemli fark olmadığı, CBZ tedavisinden sonra hastaların serum Cu düzeylerinde görülen artışın karbamazepinin santral veya periferik etkilerine bağlı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Çinko, Bakır, Epilepsi

### SERUM ZINE AND COPPER LEVELS OF EPILEPTIC PATIENTS BEFORE AND AFTER DRUG THERAPY

✓ In 42 epileptic patients the serum levels of copper (Cu) and zinc (zn) were determined before drug therapy had begun by atomic absorption spectrophotometry. In 16 of these patients the serum levels of Zn and Cu were also determined at least 3 months after therapy. The results were compared with each other and a control comprising 20 healthy individuals. The mean serum Zn levels of the patients prior to drug therapy, undergoing therapy and the control group were 79.42±17.7 , 83.6±18.3 and 86.95± 18.61 µg/100 ml respectively. The mean serum copper levels of the patients prior to therapy, undergoing therapy and the control group were 117± 21.9, 123.1±18.4 and 119.4, respectively. There were no statistically significant differences between the groups (p> 0.05). Serum Zn levels decreased in patients using diphenylhydantoin (DPH) and increased in patients using carbamazepin (CBZ). But, neither of these results were statistically significant. However, serum Cu levels increased significantly in patients using CBZ (p<0.05) while there were no increase in patients using DPH. We conclude that there were no significant changes in the serum Cu and Zn levels of epileptic patients before drug therapy as compared to controls. The significant increase in serum Cu levels of epileptic patients after CBZ therapy as compared to the levels before therapy could be due to the central or peripheral actions of CBZ and needs further investigation.

**Key Words:** Zinc, Copper, Epilepsy

İki değerlikli katyonlar (özellikle çinko) ile epilepsi (1-4) ve deneysel epilepsi (5,6) arasında bir ilişkinin olduğuna işaret eden çok sayıda çalışma vardır.

Memeli beyin korteksinde ve hipokampus-

ta çinko kolantrasyonu oldukça yüksektir (7). Son çalışmalar sinaptik fonksiyonlar ile ilgili olan çinkonun uyarıcı akson uçlarındaki yuvarlak keseciklerde depolandığı (8) ve

\* Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

nöronlar uyarıldığında sinaptik aralığa geçerek etki ettiğini göstermiştir (9,10).

Siçan ve tavşanda beyin korteksine verilen çinkonun epileptiform aktiviteye sebep olduğu bulunmuştur (5,6).

Tedavi görmekte olan epilepsili hastalarda serum çinko ve bakır seviyeleri araştırılmış, fakat elde edilen sonuçlar genellikle farklı olmuştur. Bu hastalarda serum bakır seviyesinin arttığını (3,4,11,12,13) çinko seviyesinin ise azaldığını (1,3,4,14) bildiren çalışmalar vardır. Bunun yanında serum bakır seviyesinin değişmediğini (2,11,13,16,17,18) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Şimdiye kadar bu konuda yapılan çalışmaların önemli bir eksikliği tedavi görmemiş yeterli sayıda hasta grubunun olmamasıdır. Diğer taraftan, çalışmaların bir kısmında hastalar kullanılan ilaç çeşidine, nöbet tipine ve cinsiyetlerine göre ayrılmamıştır (3,4). Halbuki bu faktörler sonucu etkileyebilir.

Sunulan çalışmanın amacı, tedavi görmemiş nisbeten büyük bir hasta grubundan işe başlayarak, sağlıklı kontrol grubu ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası epilepsili hasta grubunda kullanılan ilaç, nöbet tipi ve cinsiyet farklılığını da dikkate alarak serum çinko ve bakır seviyelerini araştırmaktır.

#### MATERYAL ve METOD

Çalışmada ilk defa epilepsi tanısı konmuş 40 hasta ile 18 sağlıklı kişide serum çinko ve bakır değerleri tesbit edildi. Hasta grubunun 23'ü erkek, 17'si kadın; kontrol grubu ise 9 erkek ile 9 kadından ibaretti. Yaş ortalaması hastalarda 20,7±10,9; kontrol grubunda ise 23, 3±9,4 (ortalama ±SD) idi. Hemolizli olduklarından 4 kan örneği (2 hasta, 2 kontrol) değerlendirmeye alınmadı.

Nöbet tiplerine göre hastalar grand mal epilepsi (%85), psikomotor epilepsili (%12,5) ve petit mal epilepsili (%2,5) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Epilepsinin dışında nörolojik hastalığı olanlar hasta grubuna dahil edilmedi.

40 hastanın ancak 16'sında 3 aylık tedavi sonrası serum örnekleri alınabildi. Bunlardan 8'i anti-epileptik olarak difenilhidantoin; 8'i de karbamazepin almaktaydı.

Venöz kan örnekleri plastik enjektörlerle saat 8.00-10.00 arasında alındı. Kan örnekleri sülfürik asit solusyonunda bekletil-

dikten sonra distile su ve deiyonize sularla üçer defa yıkanmış cam tüplere alındıktan hemen sonra santrifüj edildi. Hemolizli örnekler işlem dışı bırakıldı. Elde edilen serum örnekleri, toplama işlemi tamamlanıncaya kadar, derin dondurucuda saklandı.

Çinko ve bakır tayini Perkin-Elmer 2280 model atomik absorpsiyon spektrofotometresinde yapıldı. Standart solusyonların hazırlanması, okuma işlemi ve okunan sonuçların değerlendirilmesinde daha önce uygulanan yol izlendi (4). İstatistik değerlendirmelerde Mann-Whitney U Testi ve Wilcoxon Eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.

#### BULGULAR

Epileptik hastalarda tedavi öncesi serum çinko ve bakır düzeyleri kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında farkların anlamlı olmadığı ( $p>0,05$ ) görüldü (Tablo 1).

Tablo 1: Epilepsili Gruplar İle Kontrol Grubunda Serum Çinko ve Bakır Değerleri ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Çinko*	Bakır*
Epilepsili				
T.öncesi	40	20.7±10,9	79,4±17,7	117±21,9
T.sonrası	15	22.2±12	83,6±18,3	123,1±18,4
Sağlıklı kont.	18	23,3±9,4	86,9±18,6	119,4±19,4

\* Ortalama ±SD

Hem hasta hem de kontrol grubu cinsiyetlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol grupları ile hasta grupları arasında serum çinkosu (Tablo 2) bakımından anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 2: Tedavi Öncesi Epilepsili Grup ile Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Çinko Değerleri ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Çinko*
Erkek			
Epilepsili	23	20,9±9,8	76,8±16,74
Kontrol	9	23,2±7,4	88,2±14,6
Kadın			
Epilepsili	17	20,6±12	82,2±19,05
Kontrol	9	23,3±11,6	85,8±24,57

\* Ortalama ±SD

Üç ay veya daha fazla antiepileptik aldıktan sonra serum örnekleri tekrar araştırılan 16 hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası çinko değerleri tablo 3'de, bakır değerleri de Tablo 4'de görülmektedir. Tablo 3'de hastalar kullandıkları ilaçlara göre değil, cinsiyete göre gruplara ayrılmıştır. Her iki cinstede tedavi öncesi, tedavi sonrası arasında serum çinko ve bakır konsantrasyonları bakımından önemli bir fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

Tablo 3: Epilepsili Grupta Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum Çinko Değerleri ( $\mu\text{g} / 100\text{ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Çinko*
Erkek			
T.öncesi	6	24,8±11	78±24,8
T.sonrası	6	24,8±11	78,6±12,3
Epilepsili Kadın			
T.öncesi	10	28,8±10,8	83 ± 21,2
T.sonrası	10	28,8±10,8	85,3±19,3

\* Ortalama ± SD

Tablo 4: Tedavi Öncesi Epilepsili Grup ile Sağlıklı Kontrol Grubunda Serum Bakır Değerleri ( $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Bakır*
Erkek			
Epilepsi	23	20,9±9,8	114,1±17,3
Kontrol	9	23,2±7,4	118,4±21,9
Epilepsili Kadın			
Epilepsi	17	20,6±12	117,5±25,7
Kontrol	9	23,3±11,6	120,3±17,9

\* Ortalama ± SD

Tablo 5'de alınan antiepileptiklerin serum çinko seviyesine, Tablo 6'da da gene alınan antiepileptiklerin serum bakır seviyesine olan etkileri görülmektedir. Karbamazepin serum çinko seviyesini biraz yükselttiği; difenilhi-

dantoin de biraz düşürdüğü halde aradaki farklar istatistik açıdan önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ). Karbamazepin kullananlarda serum bakır seviyesi ( $131,5 \pm 10,6$ ) tedavi öncesine göre  $114,6 \pm 12,7$  anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Difetilhidantoin kullananlarda ise tedavi öncesi-tedavi sonrası serum bakır değerleri arasında önemli bir fark tesbit edilmedi.

Tablo 5: Antiepileptiklerin Serum Çinko Seviyesine Etkisi ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Çinko*
Sağlıklı kontrol	18	23,3±9,4	86,9±18,6
Epilepsili			
Tedavi öncesi	8	25,3±13,4	83,2±17,6
Karbamazepin	8	26,4±14	90,7±10,6
Tedavi öncesi	8	20,1±10,5	80,1±12,46
Difenilhidantoin	8	20,1±10,5	76,4±20,9

\* Ortalama ± SD

Tablo 6: Antiepileptiklerin Serum Bakır Seviyesine Etkisi ( $\mu\text{g}/100\text{ml}$ )

Grup	n	Yaş*	Çinko*
Sağlıklı kontrol	18	23,3±9,4	119,4±19,4
Epilepsili			
Tedavi öncesi	8	25,3±13,4	114,6±12,7
Karbamazepin	8	26,4±14	131,5±10,6
Tedavi öncesi	8	20,1±10,5	115 ±38,1
Difenilhidantoin	8	20,1±10,5	116,1±20,5

\* Ortalama ± SD

Tablo 7 sunulan çalışmanın, bu konuda yapılan diğer çalışmalar arasındaki yerini göstermektedir.

**Tablo 7:** Epilepside Serum Çinko ve Bakır Değerlerine Ait Çeşitli Kayıtlar

Kaynak	Dif.		Karb.		İlaç Belirsiz	
	Zn	Cu	Zn	Cu	Zn	Cu
Barbeau ve Donaldson (1)	↓	NS*				
Vasiliades ve Sahawneh (11)	NS	↑				
Schott (12)	NS	↑				
Pippenger ve ark. (15)	↑	↑	↑	↑		
Palm ve Hallmans (13)	NS	↑				
Smith ve Bone (2)	NS	NS	NS	NS		
Yavuzer ve ark. (3)					↓	↑
Parlak ve ark. (4)					↓	↑
Wherther ve ark. (16)	NS	↓				
Taylor ve Ghose (17)	NS	↑	NS	↑		
Steidl ve Svomova (14)	↓					
Yuen ve ark. (18)			NS			
Sunulan çalışma	↓NS	NS	↑NS	↑		

\* NS: Önemsiz;  
Dif: Difenilhidantoin

↓: Azalma  
Karb: Karbamazepin

↑: Artma

## TARTIŞMA

Sunulan çalışmanın sonuçlarına göre tedavi görmemiş epilepsili hastalarda serum çinko konsantrasyonu sağlıklı kontrollerdekinden biraz daha azdır. Fakat aradaki fark istatistik açıdan önemli değildir. Bakır için de aynı durum söz konusudur.

Epileptik nöbetin tipi ile serum Zn ve Cu konsantrasyonu arasında bir ilişki bulunmadı. Vakaların %85'inin Grand mal tipinde olması sonucu etkilemiş olabilir. Araştırmacıların bir kısmı nöbet tipinden söz etmektedirler (1,3,4,11,13). Bununla birlikte epilepsinin tipi (19) ve nöbet frekansı (17) ile serum Zn veya Cu seviyesi arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Çinkonun beyinde gama amino butirik asit (GABA) sentezini sağlayan glutamik asit dekarboksilaz (GAD) enzimini duraklatarak (20,21) veya karbonik anhidrazın (CA) aktivitesini artırarak (22), ya da  $Na^+ - K^+ - ATP$ 'a duraklatarak (1) epileptik nöbetlerin başlamasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Asetozolamid Zn atomuna bağlanarak CA'nın aktivitesini inhibe eder ve bu yolla anti-epileptik etki gösterir (23).

Antikonvulsan maddelerin Zn metabolizmasını değiştirerek, özellikle sinapslarda Zn seviyesini düşürerek onun epileptik etkisini azalttıkları ileri sürülmüştür (24). Fakat elde ettiğimiz sonuçlara göre difenilhidantoin serum çinko seviyesini ancak önemsiz ölçüde azaltmış, bakır seviyesini etkilememiş; karbamazepin ise çinko seviyesini önemsiz ölçüde, bakır seviyesini ise önemli ölçüde arttırmıştır. Antikonvulsan alanlarda serum bakır seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmaların yanında (3,11,12,13,15,16) önemli bir fark bulunmayanlar (1,2) da vardır.

İstatistik açıdan önemli olmasa bile elde ettiğimiz sonuçlara göre difenilhidantoin ile karbamazepinin serum çinko seviyesine olan etkileri tamamen farklıdır. Karbamazepin artırıcı yönde etki ederken, difenilhidantoin azaltıcı yönde etki eder. Bu farklılığı izah etmek güçtür. Ancak elde edilecek sonuçların nöbet tipleri, hatta alt tipleri, cinsiyet, yaş, stresler, kan alma zamanı bütün hastaların aynı coğrafi bölgeden olup olmamaları, ilaç dozları ve beslenme gibi faktörler tarafından etkilenebileceği unutulmamalıdır.

Serum bakır seviyesinin yükselmesi, bakırın vücut dışına atılışının azalması (13) veya bakır absorpsiyonunun artması, ya da

diğer dokulardan antikonvulsif maddelerin etkisiyle kana daha fazla geçmesiyle açıklanabilir. Kanda veya barsakta antikonvulsif madde ile metal arasında kelatlaşma olduğu ve böylece mineral absorpsiyonunun arttığı gösterilmiştir (13,15).

Epilepsili hastalarda serum bakır seviyesinin yüksek oluşu, vücutta çinko ile bakır arasında bulunan antagonizmaya bağlanmıştır (13). Eğer bu doğru ise, bakır seviyesi yükseldiği zaman çinko seviyesinin düşmesi gerekir. Halbuki bakır seviyesini yüksek bulan birçok araştırmacı çinko seviyesinin değişmediğini (2,11,12,13,16,18) hatta yükseldiğini (15) bildirmişlerdir. Hallmes ve Hall (13) 'e göre çinkonun bir kısmı antikonvulsif maddeye bağlanarak "maskeli" bir çinko yetmezliğinin görülmesine sebep olabilir.

Beyin omurilik sıvısı ile dokulardaki iki değerlikli kationların özellikle çinkonun durumu tesbit edilmeden epilepside bu metallerin davranışlarını ve rollerini açıklamak oldukça zordur. Çünkü, bir hücre içi iyon olan çinkonun kandaki miktarı total çinko miktarının % 1'idir (26). Ayrıca plazmada bulunan çinko hemen hemen tamamen plazma proteinlerine bağlı olduğu için sadece serum çinko konsantrasyonunu ölçmek yoluyla epilepside çinkonun durumunu açıklamak güvenilir bir yol olmayabilir.

Sunulan çalışmanın, aynı konuda yapılmış diğer çalışmalar arasındaki yerini gösteren 7. Tablo'daki bilgilere ek olarak tedavi döneminde valproik asit alanlarda serum çinko seviyesinin önemsiz derecede düştüğü (2,24) veya hiç değişmediği (26); serum bakır seviyesinin ise önemsiz ölçüde yükseldiği (2) veya hiç değişmediği (24-26) şeklindeki bulguları da belirtmek gerekir.

Özet olarak sunulan çalışmada en az üç ay süreyle karbamazepin alan epilepsili hastalarda serum bakır seviyesinin anlamlı ölçüde yükseldiği, çinko seviyesinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığı bulundu. Epilepsili hastalarda tedavi öncesi serum bakır konsantrasyonu normal, hatta sağlıklı kontrol grubundan biraz daha azdı. Bu nedenle tedavi sonrasında serum bakır seviyesindeki yükselmenin karbamazepinin santral veya periferik etkileriyle açıklanabileceği sonucuna varıldı.

**Geliş Tarihi:** 5.10.1992

**Yayına Kabul Tarihi:** 20.03.1993

#### KAYNAKLAR

1. Barbeau A, Donaldson J. Zinc, taurine and epilepsy. *Arch Neurol* 1974; 30: 52-58.
2. Smith WB, Bone I. Copper, zinc and magnesium plasma levels in epilepsy. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 1072.
3. Yavuzer S, Güvener A, Özelçi G, Zaloğlu N, Akcıl İE, Bilgen İ, Karan O, Aydın N, Karagöl U. İdiopatik epilepside iz elementler ve antioksidan mekanizmalar. *T.Kl.Tıp Bil. Araşt. Dergisi* 1985; 3 : 82-87.
4. Parlak Ö, Arı Z, Marangoz C. Epilepside serum, çinko ve bakır değerleri. *DOĞA Tıp . ve Ecz.D* 1986; 10: 201-206.
5. Donaldson J, St-Pierre T, Minnich J and Barbeau A. Seizures in rats associated with divalent cation inhibition on  $Na^+ - K^+ - ATPase$ . *Can.J.Biochem* 171; 49: 1217-1224.
6. Pei Y, Zhao D, Huang J, and Cao L: Zinc-induced seizures. A new experimental model of epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24: 160-176.
7. Frederickson CJ, Klitenick MA, Manton W, and Kirkpatrick JB. Cytoarchitetic distribution of zinc in hippocampus of man and the rat. *Brain Res* 1983; 273: 335-339.
8. Perez-Clausell J, and Danscher G: Intravesicular localisation of zinc in rat telencephalic boutons. A histochemical study. *Brain Res* 1985; 337: 91-98.
9. Assaf SY, Chung SH. Release of endogenous  $Zn^{2+}$  from brain tissue during activity. *Nature* 1984; 308: 734-736.
10. Smart TG, Constanti A. Pre-and postsynaptic effects of zinc in vitro prepyriform neurones. *Neurosci.Lett* 1983; 40:205-211.
11. Vasiliades J, Shawneh T. Effects of diphenylhydantoin and serum copper, zinc and magnesium. *Clin.Chem* 1975; 21: 637-638.

12. Schott GD. Plasma zinc levels with anticonvulsant therapy. *Br. J.Clin. Pharmacol* 1978;5: 279-280.
13. Palm R, Hallmans G. Zinc and copper metabolism in phenytoin therapy. *Epilepsia* 1982; 23: 453-461.
14. Steidl L, Tolde I, Svomova V. Metabolism of magnesium and zinc in patients treated with antiepileptic drugs and with magnesium lactate. *Magnesium* 1987; 6: 284-295.
15. Pippenger CE, Garlock C, Fernandez F, Slavin W, Iannone J. Effects of antiepileptic drugs on manganese, zinc and copper concentrations in whole blood, RBC and plasma of epileptics. (Eds: R Canger, F Angeleri, JK Panry). *Advances in epileptology XIth Epilepsy international symposium* Raven Press, New York 1980, 435-438.
16. Werther CA, Cloud H, Ohtake M, Tamura T. Effects of longterm administration of anticonvulsants on copper, zinc and ceruloplasmin levels. *Drug-Nutrient Interaction* 1986; 4: 269-274.
17. Taylor A, Ghose K. Diurnal variation of serum copper and zinc in epileptics receiving anticonvulsant. *Human Toxicol* 1986; 5: 195-200.
18. Yuen WC, Whiteoak R, Thompson RPH: Zinc concentration in leucocytes of patients receiving antiepileptic drug. *J.Clin.Pathol* 1988; 41: 553-555.
19. Karagöl U. Epilepsili çocuklarda serum çinko ve bakır değerleri. *Ankara Tıp Fak. Nöroloji Kliniği Dergisi* 1981; 11: 1-6.
20. Chung SH, Johnson MS. Divalent transition-metal ions ( $\text{Cu}^{2+}$  and  $\text{Zn}^{2+}$ ) in the brains of epileptogenic and normal mice. *Brain Res* 1983; 280: 323-334.
21. Wu JY, Roberts E: Properties of brain-glutamate decarboxylase: Inhibition studies. *J.Neurochem* 1974; 23: 759-767.
22. Engstrom FL, Kemp JW, Woodbury DM. Subcellular distribution of carbonic anhydrase and  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{HCO}_3^-$  ATP'ases in brains of DBA and  $\text{C}^{59}$  mice. *Epilepsia* 1984; 25: 759-764.
23. Gotta FL, Sessions-Hodge R. Control of petit mal by acetazolamide. *J.Ment Sci* 1957; 130: 214-217.
24. Lerman-Sagie T, Statter M, Szabo G, Lerman P. Effects of valproic acid therapy on zinc metabolism in children with primary epilepsy. *Clin.Neuropharmacol* 1987; 10: 80-86.
25. Hurd RW, Wilder BJ, Street JJ, Sciscent BL. Zinc binding by valproic acid. *Neuroscience Abst* 1981; 7: 813.
26. Hurd RW, Rinsvelt HA, Wilder BJ, Karas B, Maenhaut W, De Reu L: Slenium zinc and copper changes with valproic acid. Possible relation to drug side effects. *Neurology* 1984; 34: 1393-1395.

