



Diazem ve Dormicum Uygulanan Ratlarda Serum İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi

Öznur Güngör¹, Nurhayat Özdemir¹

¹ İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı, Malatya

Başvuru Tarihi: 25.11.2011
Kabul Tarihi: 04.04.2012



DOI: 10.7247/jiumf.19.3.4

Amaç: Diazem ve Dormicum nörolojik hastalıklarda yaygın olarak başvuru alan ilaçlar olup kronik uygulamalarda çeşitli yan etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu ilaçların metabolize edilme süreçlerinde, vücut için büyük hayati role sahip iz elementlerle olan ilişkisi büyük önem arz etmektedir. İnsan sağlığı ve hastalıklarda iz elementler önemli bir rol oynar. Bu nedenle çalışmamızda altı hafta süresince diazem, dormicum ve bu ilaçlarının taşıyıcıları verilen ratların kan serumlarındaki iz element seviyelerindeki değişimin araştırılması.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda diazem (diazepam) 1mg/kg, dormicum (midazolam) 0,75 mg/kg dozlarında intraperitoneal olarak günde iki defa ve altı hafta boyunca uygulandı. Uygulama süreci sonrası alınan kanların serumlarında iz elementlerin ölçümü taramalı elektron mikroskobuna bağlı elektron dağılım spektroskopisi SEM-EDS kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmamızda serumda 32 iz element düzeyi belirlenmiş olup ilaç uygulanan gruplar ile taşıyıcı ve kontrol grupları arasında önemli değişimlerin olduğu saptanmıştır. Özellikle diazem grubunda K, Fe, Cu, Zn, Se, Sb, Hg, Pb, Mn, Zr, In ve Bi; taşıyıcıda ise Na, K, Mo, Zr, Ag ve In elementlerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalış saptanmıştır. Ayrıca dormicum grubunda ise K, Mo, Zr, Ag ve In elementleri; taşıyıcıda ise Na, K, Mo, Ag ve In elementlerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalış saptanmıştır.

Sonuç: Diazem ve Dormicum ilaçlarının kronik uygulama sonrası iz elementlerin düzeylerinde değişimler meydana getirdiği, ayrıca bu ilaçların uygulanma dönemlerinde, vücutta hayati öneme sahip iz elementlerin serum düzeylerinin takip edilmesi gerekliliği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Diazepam; Midazolam; SEM-EDS; İz Element.

Determination of the Change in Serum Trace Element Levels in the Rats Exposed to Diazem and Dormicum

Aim: Diazepam and midazolam are widely used medicines in neurological illnesses and there are some side effects which have been observed with chronic usage of these medicines. The interaction of these medicines with trace elements during metabolism has vital importance. Trace elements have an important role on diseases and health. For this reason, rats were exposed to diazepam and midazolam and carriers of these medicine and determination of the change in trace elements levels was aimed in this six-week study. **Material and Methods:** Diazepam and midazolam, respectively in 1mg/kg and 0.75 mg/kg doses, were given intraperitoneally twice a day for six weeks. Trace element levels taken from the blood serum samples after giving the medicine were analyzed by SEM-EDX. The levels of 32 trace elements were determined and major differences were observed between control, carriers and experimental groups. In diazepam group, K, Fe, Cu, Zn, Se, Sb, Hg, Pb, Mn, Zr, In and Bi elements and in carriers group, Na, K, Mo, Zr, Ag and In elements were found to reveal statistically meaningful decreases. K, Mo, Zr, Ag and In elements for midazolam group and Na, K, Mo, Ag and In elements in carriers group display a statistically meaningful decrease compared to control group.

Results: Chronic usage of Diazepam and Midazolam causes change in serum trace elements levels and these vital levels must be observed when these medicines are used.

Key Words: Diazepam; Midazolam; SEM-EDX; Trace Element.

İletişim Adresi: Dr. Öznur GÜNGÖR
İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü Analitik Kimya Anabilim Dalı, Malatya
Cep: 0 5333931786
e-mail: oznur.gungor@inonu.edu.tr

Giriş

Doğada 92 element ve bunların insan sağlığı üzerinde pek çok etkiye sahip olan yüzlerce izotopu

Günger ve ark.

bulunmaktadır. Biyolojik etkinliklere katılma derecelerine göre, metaller yaşamsal ve yaşamsal olmayan metaller olarak sınıflandırılırlar. Yaşamsal olarak tanımlananların; organizma yapısında belirli bir derişimde bulunması gereklidir. Ayrıca bu metaller biyolojik tepkimelere katıldıklarından dolayı düzenli olarak besinler yoluyla alınmalıdır. Buna karşın, yaşamsal olmayan metaller çok düşük derişimler de dahi psikolojik yapıyı etkileyerek sağlık problemlerine yol açabilmektedirler.

Vücudumuzda biyolojik fonksiyonlarda görev alan elementleri makro ve iz elementler şeklinde de iki grup altında toplamak mümkündür. Eğer bir elementin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg' dan fazla ise makro, az ise iz element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum (Ca), fosfor (P), potasyum (K), sodyum (Na), magnezyum (Mg), klor (Cl) gibi elementler vücudumuz için makro, demir (Fe), çinko (Zn), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), selenyum (Se), krom (Cr), kobalt (Co), alüminyum (Al), vanadyum (V), molibden (Mo), kalay (Sn), arsenik (As), civa (Hg), nikel (Ni), kadmiyum (Cd), kurşun (Pb), antimon (Sb), talyum (Tl), sülfür (S), rubidyum (Rb), niyobyum (Nb), indiyum (In) ve baryum (Ba) gibi elementler ise iz elementlerdir. Bütün bunların ışığında iz elementlerin büyük bir kısmı canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gerektiği rapor edilmiştir.¹

Vücudumuzun doğal dengesi yaşamamızın ve beslenmemizin tüm alanlarında önemlidir. Bu denge özellikle iz elementlerden kaynaklanıyorsa daha da can alıcıdır. İz elementler vücutta denge halinde buldukları zaman birçok yaşamsal olayda görev aldığı gibi insan sağlığının dengeli bir şekilde devam ettirilmesinde de önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunlara örnek olarak çeşitli antioksidan enzimlerin kofaktörü olmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları (örneğin tiroit hormonundaki iyot gibi), özümleme işlemine katılmaları, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasına yardımcı olmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları verilebilir. Ayrıca vücudumuzda her gün küçük elektriksel uyarıların üretilmesinde ve ilgili dokulara iletilmesinde mineraller ve iz elementler rol oynamaktadır. Bu uyarılar olmadan kalbimizdeki tek bir kas bile görevini yerine getiremediği gibi, beyin fonksiyonlarını gerçekleştirilememekte, hücreler su basıncını dengelemek için osmozu başaramamakta ve besinleri alamamaktadır.^{2,3} Hücre sıvısı, vücut dokuları ve organlar içinde bulunan otuz yakın iz elementlerin alınımı başlıca besin ve hava yoluyla olmaktadır.¹

Sağlıklı bir kişinin kan yapısı ile hasta olan ve bu sebeple ilaçlar kullanan kişilerin kan yapısı aynı değildir. Organizma temel olarak organik ve inorganik maddelerden kurulmuştur. Organik yapıyı; protein, lipid, karbonhidrat, hormon gibi maddeler, inorganik yapıyı ise su ve mineraller oluşturur. Alınan ilaçların özelliklerine göre kanımızdaki kimi değerler yükselirken kimi değerlerin de düşmesi kaçınılmazdır. Bu sebepten yola çıkarak benzodiazepin grubu ilaç verilen ratların kanındaki iz element miktarlarının değişimi incelenmiştir.

Benzodiazepinler benzen ve yedi köşeli diazepin halkasından oluşurlar. Benzodiazepinlerin bir kısmının diazepin halkasının beşinci pozisyonunda ikinci bir benzen halkası mevcuttur ve buradaki farklılık ilacın terapötik özelliklerini belirler. 1977'de santral sinir sisteminde (SSS) benzodiazepin reseptörlerinin tarif edilmesinden sonra benzodiazepinlerde önemli gelişmeler olmuştur. İki tip benzodiazepin reseptörü tarif edilmiştir (BZ1, BZ2). BZ1 reseptörleri özellikle uykuya aracılık eder. BZ2 reseptörleri kognisyon, bellek ve motor kontrolle ilişkilidir.^{4,5}

Midazolam SSS depresyonu yapan, imidazol grubu içeren kısa etki süreli bir benzodiazepindir. Fryer ve Walser tarafından 1976 yılında sentezlenmiştir.⁶ Diazepam ise uzun etki süreli bir benzodiazepin olup 1956 yılında sentezlenmiştir. Farklı canlılarda iz elementlerin konsantrasyon ölçümünde kan, plazma ve idrar gibi vücut sıvıları ile kıl ve saç gibi yapılar kullanılabilir.^{7,8} İz elementler ve bunların vücuttaki fonksiyonları konusunda bilgilerimiz hala sınırlıdır fakat bu konudaki çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Gelecekte dokularda depolanan iz elementlerin insan sağlığı üzerindeki rolleri hakkında daha fazla bilgi elde edileceği ve bunların hastalıkların teşhisinde biyolojik belirleyiciler gibi kullanılabileceği düşünülmektedir.^{9,10}

Bu çalışmada altı hafta boyunca günde iki doz (Diazem için 1 mg/kg, Dormicum için 0,75 mg/kg) ilaca maruz kalan ratların kan serumlarındaki iz element düzeylerindeki değişim elektron dağılım spektroskopisi (EDS) yardımıyla araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim Merkezinden alınan ağırlıkları 180-240 gram arasında değişen Wistar Albino cinsi genç yetişkin dişi ratlardan 50 adet kullanıldı. Deneysel hayvanları işaretlendirilerek 5 gruba ayrıldı; kontrol grubu, diazem ve diazem taşıyıcı grup ayrıca dormicum ve dormicum taşıyıcı grup. Ratlar, 12 saat aydınlık/ karanlık, havalandırılmı ve sabit sıcaklık odalarda, özel kafeslerde, rat yemi ile beslenerek ve içebildikleri kadar çeşme suyu

Diazem ve Dormicum Uygulanan Ratlarda Serum İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi

verilerek barındırıldı. Üç hafta boyunca günde iki doz ilaç uygulaması yapıldı. İntraperitoneal yolla uygulanan dozlar; diazem (diazepam) için 1mg/kg, dormicum (midazolam) için 0,75 mg/kg dır. Piyasadan ampul şeklinde temin edilen her iki ilacın taşıyıcı gruplarının hazırlanışı: Diazem için; 828 mg propilen glikol, 170,8 mg etil alkol, 96 mg sodyum benzoat, 3,7 mg benzoik asit, 31,4 mg benzil alkol, 2 mL enjeksiyonluk su. Dormicum için; 2,8 mg(%37'lik HCl), 45 mg NaCl, pH 3,3 olacak şekilde 1 N NaOH, 5 mL'ye tamamlayacak miktarda enjeksiyonluk su.

Ratları bayıltmak için anestezi madde olarak ketamin/ksilazin karışımı kullanıldı. Karışım ketamin 80 mg/kg'lık ve ksilazin 5 mg/kg'lık doz karışımını içerecek şekilde i.p. yolla verildi ve bayıltma işlemi 3-4 dakika içerisinde tamamlandı. Bayıltma işleminden sonra, abdomenlerden bir kesik yapılarak vücudun iç kısmı yukarı doğru göğüs kafesine kadar açıldı. Bu esnada iç organlara temas edilmemesine özen gösterildi. Kalbe girilerek alınabilecek maksimum kan hacmi alındı ve mavi kapaklı kan tüplerine konuldu. Tam kan örneklerinden serum elde etmek amacıyla 2 saat soğuk ortamda bekletildi. Sonrasında soğutmalı Nüve NF 800R markalı santrifüj cihazında +4 °C'da 10 dak. 10000Xg santrifüjlendi. Elde edilen serum örnekleri karbon bantların üzerine damlatıldı. Daha sonra bu karbon bantlar oda sıcaklığında 24 saat bekletilerek kurutuldu ve BAL-TEC SCD 050 cihazıyla 2 dakika karbonla kaplanarak LEO EVO 40 marka taramalı elektron mikroskoba bağlı elektron dağılım spektroskopisi (EDS) cihazında iz element ölçümleri gerçekleştirildi.

EDS, her elementi karakteristik X-ışını spektrumlarına göre tanıyarak, onların örnek içindeki oranlarını yüzde olarak belirleyen bir analiz cihazıdır. Bu cihazın çalışma prensibi şu şekildedir; incelenen doku örneği üzerine elektron ışınları yolların, bu ışınlar örnek içinde bulunan elementlerle etkileşime girer ve her element için farklı olan Ka, La ve Ma enerji düzeylerinde geri doğru yansıtılırlar. Bu yansımalar her elementin örnek içinde bulunma miktarına bağlı olarak farklı bir şiddettedir. EDS analiz cihazı da geri doğru yansıyan bu şiddetleri yüzdeye çevirerek her bir elementin doku içinde bulunma miktarını yüzde olarak göstermektedir. Kullandığımız cihaz elementlere özgü K α ve L α değerleriyle ilişkili olarak ölçme kapasitesine sahip olduğundan bizim ölçmek istediğimiz tüm elementler için iki kez ölçüm alındı. Bu nedenle her analiz kendi içinde yüzde oranları yansıtmaktadır.

İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirildi. Elde edilen iz element verilerin değerlendirilmesinde "Varyans analizi (Anova) ve Duncan çoklu aralık testleri" kullanıldı. Kontrol grupları ile hastalardan alınan kan örneklerine ait verilerin karşılaştırılması sonucunda elde edilen p değerleri 0.05'den küçük olduğunda (p<0.05) istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.

Sonuçlar

Kontrol, Diazem, Diazem Taşıyıcı, Dormicum, Dormicum Taşıyıcı gruplarında ölçülen eser element sonuçları Tablo 1-2'de verilmiştir.

Tablo 1. Grupların eser element sonuçları.

	Kontrol	Diazem	Diazem taşıyıcı	Dormicum	Dormicum taşıyıcı
Na	55,98 ± 1,71	63,56 ± 0,93 ^a	49,23 ± 2,60 ^c	54,99 ± 2,81	46,27 ± 1,39 ^d
Mg	0,31 ± 0,11	0,43 ± 0,09	0,90 ± 0,25 ^c	0,65 ± 0,09	0,34 ± 0,10
Al	0,44 ± 0,19	0,36 ± 0,14	0,64 ± 0,04	0,27 ± 0,05	0,13 ± 0,02
K	2,73 ± 0,28	1,29 ± 0,18 ^a	0,57 ± 0,08 ^c	1,25 ± 0,28 ^b	0,84 ± 0,11 ^d
Fe	0,84 ± 0,11	0,44 ± 0,04 ^a	1,34 ± 0,10 ^c	1,25 ± 0,12 ^b	1,43 ± 0,17 ^d
Co	0,65 ± 0,08	0,36 ± 0,03	1,21 ± 0,09	0,92 ± 0,10	1,47 ± 0,17 ^d
Ni	0,60 ± 0,07	0,32 ± 0,03	1,01 ± 0,09 ^c	0,90 ± 0,09 ^b	1,20 ± 0,15 ^d
Cu	0,71 ± 0,09	0,36 ± 0,04 ^a	1,07 ± 0,07 ^c	0,91 ± 0,08	1,33 ± 0,14 ^d
Zn	0,73 ± 0,09	0,42 ± 0,04 ^a	1,39 ± 0,07 ^c	1,11 ± 0,11 ^b	1,33 ± 0,15 ^d
As	0,31 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,59 ± 0,06 ^c	0,48 ± 0,07	0,50 ± 0,13
Se	1,83 ± 0,27	0,91 ± 0,12 ^a	3,69 ± 0,18 ^c	1,67 ± 0,10	4,16 ± 0,22 ^d
Mo	27,34 ± 0,38	26,57 ± 0,31	24,02 ± 0,77 ^c	24,51 ± 0,75 ^b	23,84 ± 0,57 ^d
Cd	1,47 ± 0,07	1,36 ± 0,09	2,31 ± 0,11 ^c	1,79 ± 0,15	2,16 ± 0,13 ^d
Sb	0,49 ± 0,06	0,28 ± 0,03 ^a	0,67 ± 0,07	0,47 ± 0,07	0,77 ± 0,06 ^d
Ba	0,48 ± 0,05	0,31 ± 0,03	1,03 ± 0,13 ^c	0,47 ± 0,05	1,06 ± 0,07 ^d
Hg	2,16 ± 0,33	1,22 ± 0,15 ^a	4,60 ± 0,16 ^c	2,34 ± 0,13	4,39 ± 0,27 ^d
Pb	2,85 ± 0,42	1,60 ± 0,22 ^a	5,65 ± 0,41 ^c	3,32 ± 0,24	5,78 ± 0,16 ^d

Günger ve ark.

Tablo 2. Grupların eser element sonuçları.

	Kontrol	Diazem	Diazem Taşıyıcı	Dormicum	Dormicum Taşıyıcı
Si	0,12 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,92 ± 0,03 ^c	0,47 ± 0,01 ^b	0,26 ± 0,03 ^d
P	1,17 ± 0,13	1,95 ± 0,22 ^a	3,28 ± 0,14 ^c	2,17 ± 0,16 ^b	4,16 ± 0,15 ^d
S	6,10 ± 1,01	5,63 ± 0,61	18,66 ± 2,59 ^c	14,35 ± 0,66 ^b	15,34 ± 0,68 ^d
Ca	1,07 ± 0,05	1,36 ± 0,07	3,57 ± 0,22 ^c	2,63 ± 0,19 ^b	3,82 ± 0,23 ^d
V	1,50 ± 0,13	1,19 ± 0,15	1,81 ± 0,21	1,76 ± 0,13	1,95 ± 0,13
Cr	1,49 ± 0,10	1,16 ± 0,12	1,66 ± 0,13	1,42 ± 0,12	1,82 ± 0,08
Mn	2,29 ± 0,14	1,77 ± 0,19 ^a	2,58 ± 0,14	2,47 ± 0,17	3,03 ± 0,18 ^d
Rb	1,47 ± 0,06	1,85 ± 0,25	3,81 ± 0,36 ^c	2,98 ± 0,19 ^b	2,68 ± 0,23 ^d
Sr	0,62 ± 0,17	0,87 ± 0,17	1,61 ± 0,08 ^c	1,12 ± 0,17 ^b	1,23 ± 0,08 ^d
Zr	5,76 ± 0,66	2,61 ± 0,07 ^a	2,38 ± 0,09 ^c	2,80 ± 0,23 ^b	5,14 ± 0,32
Nb	0,61 ± 0,11	0,64 ± 0,11	2,17 ± 0,13 ^c	1,93 ± 0,14 ^b	1,39 ± 0,08 ^d
Ag	58,97 ± 1,13	68,26 ± 1,37 ^a	35,96 ± 1,00 ^c	47,08 ± 1,94 ^b	35,61 ± 2,84 ^d
In	1,13 ± 0,08	0,45 ± 0,04 ^a	0,78 ± 0,03 ^c	0,66 ± 0,03 ^b	0,83 ± 0,06 ^d
Sn	0,94 ± 0,07	0,92 ± 0,11	1,47 ± 0,09 ^c	1,45 ± 0,11 ^b	1,50 ± 0,09 ^d
Bi	16,63 ± 0,60	11,17 ± 0,57 ^a	19,26 ± 0,88 ^c	16,58 ± 0,82	21,16 ± 0,67 ^d

*Değerler ortalama ve (±) standart hata şeklinde gösterildi (n=10). Aynı satır içerisinde farklı harfler ile belirtilen ortalamalar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). (a; kontrole göre diazem verilen gruptaki değişim, b; kontrole göre dormicum verilen gruptaki değişim, c; kontrole göre diazem taşıyıcı grubundaki değişim, d; kontrole göre dormicum taşıyıcı grubundaki değişim.)

Tartışma

Son yıllarda Tıp, Biyoloji ve Çevre Bilimi gibi pek çok farklı alanlarda iz elementlerin önemi ile ilgili çalışmalarda bir artış gözlenmiş, beraberinde farklı analitik metotların geliştirilmesini de sağlamıştır. Örneğin Uda ve arkadaşları böbrek, testis ve üriner kanserli dokulardaki iz element düzeylerini araştırmak için tanecek oluşturan X-ışını yayılımı (PIXE) tekniğini,¹¹ Kalmogorov ve arkadaşları ise kanserli dokulardaki iz element yoğunluğunu saptamak için sinkrotron radyasyon X-ışını floresan analizi ve enerji yayan X-ışını floresan (EDXRF) tekniklerini kullanmışlardır.¹² Yine Johansson ve arkadaşları akciğer kanserli hastaların tümörlü dokuları ve kan hücreleri içindeki iz elementleri analiz etmek,¹³ Kubala Kucus ve arkadaşları kötü ve iyi huylu akciğer dokularındaki iz elementleri analiz etmek,¹⁴ Mc Gahan ve arkadaşları kan plazmasındaki bakır konsantrasyonunu belirlemek,¹⁵ Al-Kofahi ve arkadaşları ise böbrek taşlarını analiz etmek için PIXE ve Rutherford geri yayılım spektrofotometri tekniğini kullanmışlardır.^{16,17} Bu çalışmada ise, her elementi karakteristik X-ışını spektrumlarına göre tanıyarak, onların numune içindeki oranlarını yüzde olarak belirleyen SEM-EDS tekniğini kullanarak kan serumundaki iz element düzeyleri belirlenmiştir. Bu teknik diğer tekniklere göre gerek

örnek hazırlama kolaylığı, gerekse de periyodik çizelgedeki istenilen elementin kısa bir sürede ve ucuz bir maliyetle belirlenmesini sağlaması açısından oldukça avantajlıdır.

Bu çalışmada altı hafta boyunca günde iki doz diazem, diazem taşıyıcı, dormicum ve dormicum taşıyıcı verilerek klinik olarak bağımlı hale getirilen ratların kan serumlarındaki iz element yüzde oranlarını belirleyebilmek amacıyla ölçümler gerçekleştirilmiş ve sonuçlar tablo halinde verilmiştir. Tablolardaki sonuçlardan da görüldüğü gibi hücrenin temel fonksiyonlarında görev alan elementlerin yüzde oranları kontrol grubuna göre her iki ilaç grubunda da magnezyum (Mg) da artma, selenyum (Se) da azalma ve sodyum (Na) elementinde ise diazem grubunda artma dormicum grubunda azalma, krom (Cr), bakır (Cu) ve vanadyum (V) gibi toksik elementlerin miktarlarında ise diazemli grupta azalış dormicumlu grupta artış söz konusudur. Ayrıca kan serumlarında oldukça düşük miktarlarda demir (Fe), kobalt (Co), nikel (Ni), bakır (Cu), çinko (Zn), arsenik (As), silisyum (Si) ve kalay (Sn) ölçülürken, kontrol grubuna göre her iki ilaç grubunda bu elementlerin miktarlarında tersinir değişim belirlenmiştir. Tersinir değişim; diazemli grupta azalma dormicumlu grupta artma ya da diazemli grupta artma dormicumlu grupta azalma şeklindedir. Kan serumunda

Diazem ve Dormicum Uygulanan Ratlarda Serum İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi

oldukça düşük miktarda bulunan alüminyum (Al), antimon (Sb), baryum (Ba) elementlerinin ölçümü kontrol grubuna göre her iki ilaç grubunda da azalış, stronsiyum (Sr) ve niyobyum (Nb) elementlerinde ise kontrol grubuna göre her iki ilaç grubunda da artış şeklindedir.

Literatür taramalarında Levander¹⁸ ve Willett¹⁹ tarafından yapılan çalışmalarla selenyum eksikliğinin tümör oluşumunu tetiklediğini ve alyuvarlarda bulunan glutatyon oksidaz enzimidaki bir hasar ya da eksikliğinin selenyum yetersizliğine yol açtığını ortaya konulmuştur. Ayrıca çalışmalar selenyumun hücreyi kansere ve serbest radikallerin oluşumuna karşı koruduğunu, eksikliğinde kanser oluşum riskinin ve serbest radikallerin arttığını göstermiştir.^{18,20} Yaptığımız çalışmada diazem kullanılan grupta kontrole göre selenyum düzeyinde anlamlı azalma gözlemlendi.

Kronik karaciğer hastalığında düşük serum selenyum düzeyleri karaciğer hasarının patogeneğinde önemlidir. Bu element toksik oksijen radikallerinin düzeyini kontrol etmede önemli role sahiptir.²¹ Yapılan çalışmalarda karaciğer sirozunda serum selenyum düzeyi düşük bulunmuştur.²¹⁻²³ Düşük serum selenyum düzeyi karaciğer hastalığının evresi ve albumin düzeyi ile ilişkilidir. Thuluvath ve ark.²⁴ çalışmasında da serum selenyum ile albumin düzeyleri arasında doğru orantılı ilişkili bulunmuştur. Selenyum metabolizması karaciğerde olmaktadır. Karaciğer hastalıkları selenyum düzeyini etkilemektedir.²³ Selenyum antioksidan etkiye sahiptir ve hücre membranlarını toksik oksijen metabolitlerinin zararlı etkilerinden korur.^{21,25} Yaptığımız çalışmada diazem kullanılan grupta kontrole göre selenyum düzeyinde anlamlı azalma gözlemlendi.

Çinko antioksidan etkili bir enzim olan süperoksit dismutazın ve dokuları serbest radikallerin zararlı etkilerinden koruyan metalloproteinlerin yapısında yer alır.²⁶ Bağırsaklardan emilen çinko, transferrine bağlı olarak karaciğere taşınır.²⁷ Ayrıca Çinkonun yara iyileşmesindeki etkileri, Lavy²⁸ ile Pories ve ark.²⁹'nın çalışmalarıyla gösterilmiştir. Yara iyileşmesinde, çinkonun kollajen metabolizmasını ilgilendiren çeşitli basamaklarda önemli rolleri vardır. Büyüme ve gelişme geriliği, çinko eksikliğinin en önemli bulgularıdır.²⁸ Yaptığımız çalışmada çinko düzeyinde kontrol grubuna göre diazem verilen grupta anlamlı azalma diğer yandan dormicum verilen grupta anlamlı artma oldu.

Kan glukoz konsantrasyonunun normal düzeni için krom gerekli bir eser elementtir. Sıçanlardaki deneysel krom eksikliği, azalmış glukoz toleransına ve sonunda diyabet'e benzeyen bir duruma neden olur.³⁰

Uzun süreli serum kalsiyum düzeyinin düşük olması katarakta, mental depresyona ve diğer psikiyatrik semptomlara neden olabilir.³¹

Mangan vücutta başlıca karaciğer ve böbreklerde depo edilir. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına, hücre fonksiyonlarına ve hücre zarının yapımına katılır. Diyetle fazla miktarda mangan bulunması kandaki yağ asitleri kompozisyonunu değiştirir: kolesterol ve kandaki yağlar artar. Karaciğer ve kalbin normal fonksiyonları etkilenir.³²⁻³⁴

Kurşun bir tür nörotoksindir ve anormal beyin ve sinir sistemi fonksiyonlarına sebep olmaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda kanda kurşun miktarı arttıkça IQ seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir.³⁵ Diğer taraftan kurşun nörotoksik özelliğinden dolayı sinir sisteminde iletimin azalmasına da yol açmaktadır.³⁵ Yaptığımız çalışmada kurşun düzeyinde kontrol grubuna göre diazem verilen grupta anlamlı azalma gözlemlendi.

Vücudumuzda potasyum eksikliği kas felci geçirilmesine, anormal kalp ritimlerine, erken yaşta osteoporoz ve hipertansiyona sebep olabilir.³⁶⁻⁴¹ Ayrıca postmenopozal kadınlarda kemik döngüsü için çok önemlidir.⁴² Yaptığımız çalışmada her iki ilaç grubunda da kontrole göre anlamlı azalma tespit edildi.

Yapılan araştırmalarda Cu ve Zn'nun karsinogenezde de önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Meme, akciğer, gastrointestinal ve jinekolojik kanser hastalarında Cu ve Zn'nun miktarlarına bakılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sadece akciğer kanserlilerde Zn miktarı düşük bulunmuştur.⁴³ Yücel ve ark. tarafından akciğer kanserli hastalarda yapılan çalışmada kontrol grubuna göre Cu miktarının fazla, Zn miktarının ise anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Kanserde Zn'nun koruyucu rolünün önemi büyüktür.⁴⁵ Yaptığımız çalışmada diazem verilen grup da kontrole göre anlamlı azalma tespit edildi.

Diazem ve Dormicum gibi kronik kullanıma sahip ilaçların metabolize edilmeleri sürecinde vücut için hayati role sahip iz elementlerle olan ilişkisi büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda kronik olarak uygulanmış Diazem ve Dormicum gruplarına ait serum örneklerinde 32 iz element düzeyi belirlenmiş olup ilaç uygulanan gruplar ile taşıyıcı ve kontrol grupları arasında önemli değişimlerin olduğu saptanmıştır. Özellikle diazem grubunda K, Fe, Cu, Zn, Se, Sb, Hg, Pb, Mn, Zr, In ve Bi, taşıyıcıda ise Na, K, Mo, Zr, Ag ve In elementlerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalış saptanmıştır. Ayrıca dormicum grubunda ise K, Mo, Zr, Ag ve In elementleri, taşıyıcıda ise Na, K, Mo, Ag ve In elementlerinde kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı azalış saptanmıştır. Sonuçlarımızda da

görüldüğü üzere diazem uygulaması iz elementlerdeki değişimin ortaya çıkmasında dormicum'a göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu değişimlerin olası sebepleri kullanılan ilaçların sakinleştirici etkisiyle meydana gelen iştahsızlık, metabolik yavaşlama, anabolik faaliyetlerin azalması ve böbrek yoluyla atılım olayların artmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu sonuçlar iz element düzeylerindeki değişimin, kronik kullanıma sahip ilaçların kullanım dönemlerinde takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Kaynaklar

1. Peereboom JWC. General Aspects of Trace Elements and Health. *The Sci Total Environment* 1985; 42(1-2): 1-27.
2. Alexander GS. Minerals, Trace Elements and Human Health; 4th Ed, Life Sciences Pres: Tacoma, Washington, 1995.
3. Reusser ME, Mccarron DA. Micronutrient Effects on Blood Pressure Regulation. *Nutr Rev* 1994; 52(11): 367-75.
4. Reves GJ, Glass PSA, Lub Warsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Anesthesia, Miller RD (ed); 5th. Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000; 228-72.
5. Malamed SF. Pharmacology. In: Sedation A Guide to Patient Management, Malamed SF (ed), Missouri: Mosby Company 1989; 330-79.
6. Dundee JW, Nunn JF, Utting JE, Brown BR. Pharmacology of Intravenous Anesthetics and Hypnotics. *General Anesthesia*, 5 th Ed. Butterworth and Co Ltd Cornwall 1989; 115-34.
7. Buxaderas SC, Rovira FR. Whole Blood and Serum Copper Levels in Relation to Sex and Age. *Rev Esp De Fisiol* 1986; 42(2): 213-17.
8. Chawla LS, Verma PN, Puri VK. Study of Trace Elements Zn, Fe, Cu, Mg in Normal Healthy Population. *J Assoc Phys India* 1982; 3: 41-7.
9. Braithwaite R. Clinical Applications of Trace Element Analysis. Regional Laboratory for Toxicology and SAS Trace Element Service, City Hospital, Birmingham 2004.
10. Feinendegen LE, Kasperek K. Medieval Aspects of Trace Element Research. In: Bratter P, Schramel P, editor(s). *Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and Biology*. Berlin: Walter de Gruyter & Co 1980; 1-36.
11. Uda M, Maeda K, Sasa Y, Kusuyama H, Yokode Y. An Attempt to Diagnose Cancer by PIXE. *Nucl Instrum Methods Phys Res B* 1987; 22(1-3): 184-7. DOI: [10.1016/0168-583X\(87\)90322-3](https://doi.org/10.1016/0168-583X(87)90322-3)
12. Kolmogorov Y, Kovaleva V, Gonchar A. Analysis of Trace Elements in Scalp Hair of Healthy People, Hyperplasia and Breast Cancer Patients with XRF Method. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sec A* 2000; 448(1-2): 457-60. DOI: [10.1016/S0168-9002\(00\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)00236-9)
13. Johansson E, Lindh U, Johansson H, Sundstrom. Micro-PIXE Analysis of Macro- and Trace Elements in Blood Cells and Tumours of Patients with Breast Cancer. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sec B* 1987; 22(1-3): 179-83. DOI: [10.1016/0168-583X\(87\)90321-1](https://doi.org/10.1016/0168-583X(87)90321-1)
14. Kubala-Kukus A, Braziewicz J, Banas D, Majewska U, Gozdz S. Trace Element Load in Cancer and Normal Lung Tissue. *Nucl Instrum Methods Phys Res Sec B* 1999; 150(1-4): 193-9. DOI: [10.1016/S0168-583X\(98\)01057-X](https://doi.org/10.1016/S0168-583X(98)01057-X)
15. McGahan MC, Bito LZ. Determination of Copper Concentration in Blood Plasma and in Ocular and Cerebrospinal Fluids Using Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry. *Anal Biochem* 1983; 135(1): 186-92. DOI: [10.1016/0003-2697\(83\)90749-2](https://doi.org/10.1016/0003-2697(83)90749-2)
16. Al-Kofahi MM, Hallak AB. Analysis of Kidney Stones by PIXE and RBS Techniques. *X-Ray Spectrom* 1996; 25(5): 225-8. DOI: [10.1002/\(SICI\)1097-4539\(199609\)25:5<225::AID-XRS168>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4539(199609)25:5<225::AID-XRS168>3.0.CO;2-P)
17. Ekinci R, Ekinci N. An Alternative Method for the Determination of Element Concentrations in Schizophrenic, Lung Cancer and Leukaemia Patient Bloods. *J Quan Spectros Radiat Trans* 2004; 86(4): 379-85. DOI: [10.1016/j.jqsrt.2003.12.005](https://doi.org/10.1016/j.jqsrt.2003.12.005)
18. Levander OA. Scientific Rationale for the 1989 Recommended Dietary Allowance for Selenium. *J Amer Diat Assoc* 1991; 91(12): 1572-6.
19. Willett WC, Polk BF, Morris JS, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B, et al. Prediagnostic Serum Selenium and Risk of Cancer. *Lancet* 1983; 2(8342): 130-4.
20. The Essential Trace Elements. Erişim: <http://www.webelements.com> (erişim tarihi: 15.02.2008).
21. Kaplan AL, Resoe JA. Trace Elements, Clinical Chemistry, Mosby Company, St Louis Missouri; USA 1996; 535-41.
22. Nomura FF, Takekoshi K. Zinc and Selenium Metabolism in Liver Cirrhosis. *Nippon Rinsho* 1994; 52(1): 165-9.
23. McClain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace Metals in Liver Disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11(4): 321-39. DOI: [10.1055/s-2008-1040450](https://doi.org/10.1055/s-2008-1040450)
24. Thuluvath PJ, Triger DR. Selenium Chronic Liver Disease. *J Hepatol* 1992; 14(2-3): 176-82. DOI: [10.1016/0168-8278\(92\)90155-1](https://doi.org/10.1016/0168-8278(92)90155-1)
25. Draper HH, Bettger WJ. Role of Nutrients in the Cause and Prevention of Oxygen Radical Pathology. In: Armstrong D, ed. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. New York: Plenum Press, 366, 1994; 269-89.
26. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence Supporting Zinc As An Important Antioxidant for Skin. *Int J Dermatol* 2002; 41(9), 606-11. DOI: [10.1046/j.1365-4362.2002.01567.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01567.x)
27. Ülger H, Coşkun A. Çinko: Temel Fonksiyonları ve Metabolizması. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 5(2): 38-44.
28. Lavy UI. The Effect of Oral Supplementation of Zinc Sulphate on Primary Wound Healing in Rats. *Br J Surg* 1972; 59(3): 194-6.
29. Pories WJ, Henzel JH, Rob CG, Strain WH. Acceleration of Healing with Zinc Sulphate. *Ann Surg* 1967; 165(3): 432-6.
30. Schwartz K, Mertz W. Chromium (III) and the Glucose Tolerance Factor. *Arch Biochem Biophys* 1959; 85: 292-5.
31. Altınışık M. Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 2006, Ders notları.
32. Akin I. İz Elementler ve Sığır Tırnak Hastalıkları. *Veteriner Cerrahi Dergisi* 2004; 10(3-4): 54-61.
33. Tiemann TT, Franco LH, Peters M, Frossard E, Kreuzer M, Lascano CE, et al. Effect of Season, Soil Type and Fertilizer on the Biomass Production and Chemical Composition of Five Tropical Shrub Legumes with

Diazem ve Dormicum Uygulanan Ratlarda Serum İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi

- Forage Potential. *Grass Forage Sci* 2009; 64(3): 255-65. DOI: [10.1111/j.1365-2494.2009.00691.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2494.2009.00691.x)
34. McDowell LR. Minerals in Animal and Human Nutrition; Academic Press, Inc, New York, USA 1992. *Animal Feed Sci Tech* 1993; 41(2): 167-9.
35. Kahvecioglu Ö, Kartal G, Güven A, Timur S. Metallerin Çevresel Etkileri. TMMOB Metalürji Mühendisleri Odası, Metalürji Dergisi 2006; 136.
36. Sheng HW. Sodium, Chloride and Potassium. In: Stipanuk M, Ed. *Biochemical and Physiological Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000; 686-710.
37. Fulgoni VL. Limitations of Data on Fluid Intake. *J Amer Col Nut* 2007; 26(5): 588-91.
38. Mumoli N, Cei M. Licorice-Induced Hypokalemia. *Int J Cardiol* 2008; 124(3): 42-4. DOI: [10.1016/j.ijcard.2006.11.190](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.190)
39. Zhu K, Devine A, Prince R L. The Effects of High Potassium Consumption on Bone Mineral Density in A Prospective Cohort Study of Elderly Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 2009; 20(2): 335-40. DOI: [10.1007/s00198-008-0666-3](https://doi.org/10.1007/s00198-008-0666-3)
40. He FJ, Marciniak M, Carney C. Effects of Potassium Chloride and Potassium Bicarbonate on Endothelial Function, Cardiovascular Risk Factors, and Bone Turnover in Mild Hypertensives. *Hypertension* 2010; 55(3): 681-8. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147488](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147488)
41. Berry SE, Mulla UZ, Chowienczyk PJ, Sanders TA. Increased Potassium Intake from Fruit and Vegetables or Supplements does not Lower Blood Pressure or Improve Vascular Function in UK Men and Women with Early Hypertension: A Randomised Controlled Trial. *Br J Nutr* 2010; 104(12): 1839-47. DOI: [10.1017/S0007114510002904](https://doi.org/10.1017/S0007114510002904)
42. He FJ, Markandu ND, Coltart R, Barron J, MacGregor GA. Effect of Short-term Supplementation of Potassium Chloride and Potassium Citrate on Blood Pressure in Hypertensives. *Hypertension* 2005; 45(4): 571-4. DOI: [10.1161/01.HYP.0000158264.36590.19](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000158264.36590.19)
43. Zowczak M, Iskra M, Paszkowski J, Manczak M, Torlinski L, Wysocka E. Oxidase Activity of Ceruloplasmin and Concentrations of Copper and Zinc in Serum of Cancer Patients. *J Trace Elem Med Bio* 2001; 15(2-3): 193-6. DOI: [10.1016/S0946-672X\(01\)80066-3](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(01)80066-3)
44. Yücel I, Arpacı F, Ozet A, Döner B, Karayılanoglu T, Sayar A, et al. Serum Copper and Zinc Levels and Copper/Zinc Ratio in Patients with Breast-Cancer. *Bio Trace Elem Res* 1994; 40(1): 31-8. DOI: [10.1007/BF02916818](https://doi.org/10.1007/BF02916818)
45. Wu T, Sempos CT, Freudenheim JL, Muti P, Smit E. Serum Iron, Copper and Zinc Concentrations and Risk of Cancer Mortality in US Adults. *Ann Epidemiology* 2004; 14(3): 195-201. DOI: [10.1016/S1047-2797\(03\)00119-4](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(03)00119-4)

Bu makaleye atıf yapmak için: Güngör Ö, Özdemir N. Diazem ve Dormicum Uygulanan Ratlarda Serum İz Element Düzeylerindeki Değişimin Belirlenmesi. *JIUMF* 2012; 19(3): 146-52. DOI: 10.7247/jiumf.19.3.4