

# Yeni Keşfedilen Merkaptobenzimidazol Türevi Bir Maddenin Antihipoksik Etkisi

Hakani Sabiroğlu\*, Mehmet Kara\*\*, Hasan Yılmaz\*\*\*, Asmağül Rahimova\*\*\*\*

**Özet:** Bu çalışmada, laboratuvarımızda yeni keşfettiğimiz merkaptobenzimidazol türevi olan bir maddenin ırkı belirsiz farelerde antihipoksik etkisi incelendi. Bu maddenin hematik hipoksi (1.0, 5.0 ve 10.0mg/kg), hiperkapni ile etkilenen hipoksi (1.0, 5.0 ve 10.0 mg/kg) ve akut hipobarik hipoksi (0.1, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0 ve 30.0mg/kg) zamanı araştırıldı. Bu maddenin akut hipobarik hipoksi (5.0 ve 10.0mg/kg) ve hiperkapni ile etkilenen hipoksi zamanına (5.0mg/kg) antihipoksik etkisinin olduğu, ancak hematik hipoksi üzerine antihipoksik etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Merkaptobenzimidazol, akut hipobarik hipoksi, hiperkapnik hipoksi, hematik hipoksi.

Günümüzde korku, heyecan ve psikoemosyonel durumların profilaksi ve tedavisi, trankilizanların bir grubu olan benzodiazepinler ile olur (1-4). Ancak benzodiazepinlerin sedatif, miyorelaksasyon, bağımlılık, dizartri, amnezi gibi arzu edilmeyen yan etkileri vardır (3,5). Bu nedenle etkili ve yan etkisi olmayan yeni maddelerin araştırılması ve bulunması gerekmektedir.

Benzimidazol bileşikleri çok sayıda doğal maddelerin (ferment enzim, nükleik asit, alkaloid) yapısına girdiği için, bu bileşikler üzerine bütün dünyada çok sayıda araştırma yapılmıştır (6-9). Bununla ilgili olarak benzimidazol bileşiklerinin kimyası hızlı bir şekilde gelişme göstermiştir. Yapılan araştırmalar neticesinde bu bileşiklerin, antidepressif, analjezik, antihistaminik, trankilizan, antifungal, psikotrop, nöroleptik, antimikrobiyal, antikanser, antiiskemik ve antiaritmik etkileri bulunmuştur (7-13). Bazı araştırmacılar benzimidazol bileşiklerinin antihipoksik etkiye sahip olduklarını ve vücudun akut oksijen azlığı durumunda oksijen oranını yükselttiğini belirlemişlerdir (14,15). Hatta bir merkaptobenzimidazol bileşiği olan bemitil, tıpta bir ilaç olarak kullanılmaktadır (15). Bu nedenle bu araştırmaya merkaptobenzimidazol türevi olan bu maddenin antihipoksik etkisinin olup olmadığını ortaya koymak için başvurulmuştur (Şekil I).

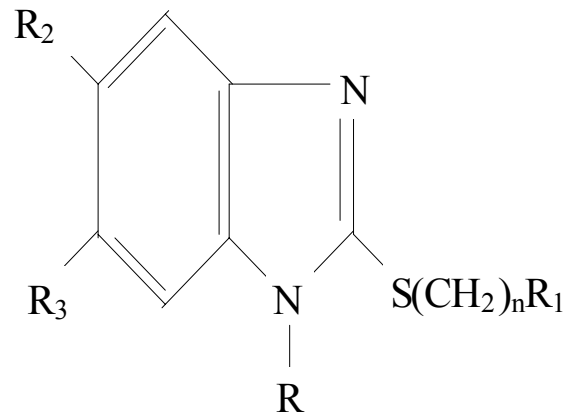
\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, Van

\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Van

\*\*\*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Van

\*\*\*\* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

**Yazışma adresi:** Prof. Dr. Hakani Sabiroğlu  
Tıp Fakültesi Hastanesi Maraş Cad. 65300, Van  
Fax: 90.432.216.75.19



Şekil I. Merkaptobenzimidazol bileşiklerinin kimyasal formülü

n : 0, 2, 3

R : H, aralkiller

R<sub>1</sub>: alkil, alkenil, dialkylaminler

R<sub>2</sub> ve R<sub>3</sub> : H, alkiler, alkoksi, nitro, halojen

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, bir merkaptobenzimidazol türevi olan bu maddenin antihipoksik etkisini araştırmak için, ağırlığı 18-24 gram olan ve sayıları her grupta 12-18 arasında değişen ırkı belirsiz fareler kullanılmıştır. Kontrol grubu hayvanlara ise serum fizyolojik uygulanmıştır.

Alınan sonuçlar bir parametrik yöntem olan student t testi ile incelenmiştir (16).

Bu çalışmada bu maddenin antihipoksik etkisini araştırmak için günümüzde kullanılmakta olan farklı metodlardan faydalanılmıştır :

1) Akut hematik hipoksi: Bu metod, cilt altına veya periton içine Sodyum Nitrit (NaNO<sub>2</sub>) maddesinden 300mg/kg dozda uygulanması ile yapılır. Bu deneyin yapılmasından 20-30 dakika sonra hayvanlarda %100 ölüm olur. Bu deneyde kullanılan maddenin antihipoksik etkisi olduğu

zaman, deneyde kullanılan hayvanların yaşama süresi uzamakta ve ölecek deneme hayvanlarının sayısında düşme görülmektedir (17).

2) Hiperkapni ile etkilenen hipoksi: Hipoksinin bu şekli deneme hayvanlarının, hacmi 200ml olan hava geçirmeyen cam kaba konulması ile yapılır. Hava geçirmeme özelliği, cam kabın parafinli kapakla örtülmesi ile elde edilir (18).

3) Akut hipobarik hipoksi: Bu hipoksiya özel bir cihaz ile yapılır. Bu cihazın yardımı ile barokamerada basınç düşürülür, yani suni olarak yerden 11.000 metre yükseklikte olan "basınç" elde edilir. Barokameranın etrafında olan sıcaklık 18-20°C olur. Önce hayvanların bulunduğu cihazın barokamerasındaki basınç, 50m/saniye hız ile azaltılarak 10.000m yükseklikteki basınç elde edilir ve bir dakika beklendikten sonra 11.000m yükseklikteki basınç elde edilinceye kadar düşürülür. Bu cihazın barokamerasında basınç düşürüldükçe buna uygun yükseklikler elde edilir ve bu durum cihazın göstericisi ile takip edilir. İzlemeye 30 dakika süre ile devam edilir ve bu süre sonunda hayvanların ölmesi ile kontrol bitmiş olur (19).

### Bulgular

Merkaptobenzimidazol türevi olan bu maddenin 1.0, 5.0 ve 10.0mg/kg dozlarda hematik hipoksi zamanı araştırıldı. Yapılan deneyde bu maddenin uygulanan dozlarda hayvanların yaşama süresini ve ölüm sayısını değiştirmediği ortaya çıktı (Tablo I). Bu teste göre bu maddenin antihipoksik etkisi görülmedi. Hematik hipoksi zamanında bu maddenin antihipoksik etkisinin saptanmamasına rağmen, deneysel araştırmalar devam ettirilmiştir.

Bu maddenin hiperkapni ile etkilenen hipoksi zamanı farklı dozlarda incelendi ve 5.0mg/kg dozda farelerin yaşama süresini önemli ölçüde yükselttiği tespit edildi (Tablo II). Araştırmaları derinleştirerek merkaptobenzi-midazol türevi

olan bu maddenin farklı dozları uygulanarak akut hipobarik hipoksi zamanı araştırıldı.

Tablo I. Hematik hipoksi zamanında farelerin yaşama süresi (Ort ± SD)

Dozlar (mg/kg)	Hayvan sayısı	Yaşama süresi (dakika olarak)
Kontrol	10	18.3 ± 2.1
1.0	8	15.8 ± 0.7
5.0	8	16.5 ± 0.8
10.0	8	17.7 ± 3.1

Tablo II. Hiperkapni ile etkilenen hipoksi zamanında farelerin yaşama süresi (Ort ± SD)

Dozlar (mg/kg)	Hayvan sayısı	Yaşama süresi (dakika olarak)
Kontrol	10	28.6 ± 1.0
1.0	8	30.9 ± 1.3
5.0	8	36.4 ± 1.5**
10.0	8	29.9 ± 1.7

\*\*P<0.01

Bu maddenin 5.0 mg/kg ve 10.0 mg/kg dozlarda farelerin yaşama süresini kontrol grubuna göre önemli ölçüde yükselttiği ortaya kondu. Ayrıca bu çalışmada bu maddenin 11.000m yükseklikteki basınçta 6 farenin yaşamasını sağladığı belirlendi (Tablo III).

Yapılan bu deneysel çalışmalar, bu maddenin antihipoksik etkisi olduğunu ortaya çıkardı.

### Tartışma

Günümüzde ilaç olarak kullanılan benzodiazepinlerin korku, heyecan, nevroz gibi durumlarda etkili olduğu daha önce belirlenmiştir (2,20,21,22). Ancak, benzodiazepinlerin bu pozitif etkileri yanında çok sayıda arzu edilmeyen bağımlılık, dizartri, amnezi, miyorelaksan, zehirlilik gibi yan etkileri de vardır (3,5,21,23).

Tablo III. Akut hipobarik hipoksi zamanında farelerin yaşama süresi (Ort ± SD) (dakika olarak).

Dozlar (mg/kg)	Kontrol grubu		Uygulama grubu	
	Fare sayısı	Yaşama süresi	Fare sayısı	Yaşama süresi
0.1	8	11.5 ± 0.1	8	12.3 ± 0.5
1.0	8	11.8 ± 0.4	8	12.3 ± 0.6
5.0	10	11.5 ± 0.2	16	13.2 ± 0.6*
10.0	8	11.3 ± 0.2	12	17.3 ± 1.9**
20.0	8	11.5 ± 0.2	12	12.9 ± 0.6
30.0	8	11.3 ± 0.1	12	13.7 ± 0.1

\*P<0.05, \*\*P<0.01

Bu nedenle günümüzde yan etkileri olmayan etkili yeni benzodiazepinlerin bulunması oldukça önemlidir. Günümüzde ilaç olarak kullanılan

benzodiazepinlerin (fenazepam, gidazepam, lorazepam, oksazepam, klordiazepoksid gibi) sadece anksiyolitik etkisi vardır (2,21). Bazı

araştırmacılar (14,19,24) ise, merkaptobenzimidazol türevi bazı maddelerin antihipoksik etkisinin olduğunu göstermişlerdir.

Yeni keşfettiğimiz bir merkaptobenzimidazol türevi olan bu maddenin, geniş bir doz aralığında selektif anksiyolitik etkiye sahip olması, diğer benzodiazepinlerde olan bağımlılık, dizartri, amnezi, miyorelaksan, zehirlilik gibi yan etkilere sahip olmaması ve antihipoksik etkisinin bulunması nedeniyle gelecekte nörolojik hastalıkların tedavisinde ideal bir ilaç olabileceğini söyleyebiliriz.

### The Antihypoxic Effect of Newly Discovered Chemical Derived From Mercaptobenzimidazol

**Abstract:** *In this study, it was investigated the antihypoxic effect of chemical derived from mercaptobenzimidazol. We newly discovered in our laboratory in genetically unidentified mice. This agent was investigated in the hematic hypoxia (1.0, 5.0, and 10.0mg/kg) and acut hypobaric hypoxia (0.1, 1.0, 5.0, 10.0, 20.0 and 30.0mg/kg). This chemical agent showed an antihypoxic effect in the acut hypobaric hypoxia (5 and 10mg/kg) and a hypercapnic hypoxia (5mg/kg). However this chemical did not show any antihypoxic effect on the hematic hypoxia.*

**Key Words :** *Mercaptobenzimidazole, acut hypobaric hypoxia, hypercapnic hypoxia, hematic hypoxia.*

#### Kaynaklar

- Seredenina SB Otyot po planovoy NIR, NII farmakologii, Moskova, Medisina, 1991, pp:347.
- Scolnick P, Paul SM The mechanisms of action of the benzodiazepines. Med. Res. Rev. 1(1): 3-22, 1981.
- Tai H, Ociwicz RJ, Bofinger DP A salt-free isocratic high-pressure liquid chromatophrafik method for the Quantitation of benzodiazepines in serum, Clin. Biochem. 26: 165-171, 1993.
- Voronina TA: Farmakologiya soedineniy benzodiazepinovogo ryada, Aftoreferat diss. dokt. med. nauk. Moskova, 1979.
- Doble A, Martin JL Multiple benzodiazepine reseptors: no reason for anxiety, Trends Pharmacol. Sci. 13(12): 76-81, 1992.
- Pojarski AF., Garnoski AD., Simonov AM. Uspehi himiii imidazola.Uspehi himii. 2:261-302, 1966.
- Nakajima S., Tanaca I., Seki T. et all. Antifungal substances.I.Syntesis and antifungal effekts 2-mercaptopbenzimidazoles derivatives. Jap.Pat. C.A. pp:8124, 1959.
- Nacajima S, Tanaca I, Aka T, et all. I- and s-benzimidazole 2-thioether derivatives. Jap. Pat. C.A., 58:13964, 1963.
- Benzimidazole derivatives having antiinflammatory, antipyretic and central nervous system depressive activities. Fr. Pat. C.A., 74:130379, 1971.
- Antipyretic 2-mercaptopbenzimidazoles. Brit. Pat. C.A., 72, 12729, 1970.
- Ueno K., Sato M. Derivatives of dissubstited benzimidazoles. Fr.Pat. C.A. pp:50181 1978.
- Ueno K., Sato M., Arimoto M. et all. Derivatives of dissubstited benzimidazoles. Belg.Pat. C.A. 85. pp: 160031, 1976.
- Rahimov HS, Seredinin SB, Blednov YA, i dr. Proizvodnie 2-merkaptopbenzimidazola, obladayuşie selektivnoy anksiolitiçeskoj aktivnostyu. Ros. Pat. pp:94022663, 10.06.94.
- Sitnik SI, Pastuşenkov VA Ispolzovanie bemitila v tselyak optimizatsii rabotosposobnosti çeloveka operatora v ekstremalnik usloviyak deyatelnosti, Fiziologiçeskie aktivnie veşestva, 25: 9-12, 1993.
- Smirnov AV. Bemetil: mekanizm deystviya svyazannie s nim effekti. Fiziologiçeskie aktivnie veşestva. 25: 5-9 1993.
- Belenkiy ML Elementi koliçestvennoy otsenki farmakologiçeskogo effekta. Riga 1963, pp:130.
- Germane SK, Eberlins OE, Kojuhov AN Metodi otbora novih psikotropnih preparatov, V kn.: Nauçno-metodologiçeskie aspekti biologiçeskih issledovaniy novih lekarstvennih preparatov. Riga, 1985, pp:86-99.
- Guirgea C, Mouravieff-Lesuisse F Central hypoxia models and correlations with agains brain, In: Thomas AR. Proc., 10<sup>th</sup> Cong. coll. intern neuro-psycopharmacology, London ets., Pergamon Press, 1978, 1623-1631.
- Korablyov MV, Lukienko PI Protivogipoksiçeskie sredstva, Minsk. Belarus, 1976, pp: 127.
- Hiroshi K, Yoshino K, Kiroyasu T et all. Anticonflict action of tandospirine in a modified Geller-Seifter conflict test in rat. Jap. J. Pharmacol., 58:283-289, 1991.
- Seredenin SB, Blednov YA Search for tranquilizers with selective anxiolytics effects, Can. J. Pharmacol., Monreal, Canada, 13. 23. 3, 1994.
- Voronina TA Spektr farmakologiçeskoj aktivnosti gidazepam i ego mesto sredi izvestnih trahkvilizatorov, V kn. : Gidazepam. Kiev, 1992, pp: 63-75.
- Voronina TA Recent developments in the search for novel nonbenzodiazepine anxiolytics. Can. J. Phys. Pharmacol., Monreal, Canada, 13.21.1, 1994.
- Bobkov YG, Vinogradov VM Farmakologiçeskaya korreksiya umstvennoy i fiziçeskoj rabotosbosobnosti, Moskova, 1984.