

Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsü

**ORAL ANTİDİABETİK TOLBUTAMİDE'İN FARMAKOLOJİSİ
NORMAL VE SPLENEKTOMİ'Lİ TAVŞANLAR
ÜZERİNDEKİ TESİRİ**

Dr. Oğuz KAYAALP

Ağız yolu ile verilebilen antidiabetik bir ilaç bulmak için uzun zamandanberi araştırmalar yapılmaktadır. Bu mevzuda ilk netice, 1918 de Watanabe'nin 150 - 250 mgm. kgm. dozunda Guanidin verdiği tavşanlarda kan şekeri seviyesinde düşme müşahade etmesi ile alınmıştır. Bu maddenin nörotoksik tesirleri görüldüğünden terk edilmiş ve yeni deriveleri denenmiştir. Bunlardan Decamethylendiguanidin E. Frank tarafından 1926 da klinikte kullanılmıştır. Synthalin adı ile piyasaya çıkarılan bu yeni bileşik de toksik tesirleri dolayısı ile kullanılma imkânı bulamamıştır.

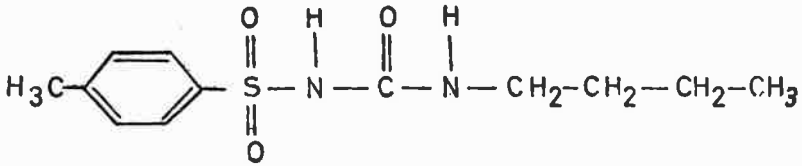
Bazı sülfamid derivelerinin Diabet tedavisinde kullanılması ise, 1942 de Janbon ve arkadaşlarının bu maddeleri şimioterapötik olarak intani hastalıkların tedavisinde kullanırken kan şekeri seviyesinin bu ilaçlardan müteessir olduğunu tesadüfen tesbit etmeleri ile başlamıştır. Bunlar para - aminobenzène - sulfamido - isopropyl - thiodiazole (IPTD, VK 57, 2254 RP) un tifolu hastalıklarda birkaç vak'ada ölüme kadar giden hipoglisemik ârızalara sebep olduğunu görmüşlerdir. 1955 de Achelis ve Hardebeck; Bertram, Bendfeldt ve Otto; Franke ve Fuchs bir sülfamid derivesi olan N₁ - (p - aminobenzènesulfonyl) - N₂ - butylurée (Carbutamide, BZ 55, Invenol, Nadisan, Orabetic) nin kan şekerini düşürücü tesiri olduğunu görmüşler ve bunu klinikte kullanmışlardır. Şimioterapötik olarak yapılp tali olarak hipoglisemik tesirleri tesbit edilen bu maddelerden sonra, 1956 da Ehrhart münhasıran hipoglisemian bir madde elde etmek için yaptığı metodik araştırmalar neticesinde yeni bir madde keşfetti. N₁ - (p-méthylbenzène sulfonyl)-N₂ - butylurée terkinde olan ve D 860, Tolbutamide, Rastinon, Artosin, Drinase diye adlandırılan bu yeni madde, halen bu sahada mevcut ilaçların tedavi bakımından en müsaiti olarak görülmektedir.

Biz burada Tolbutamide'in farmakolojisinden umumî olarak bahsettikten sonra bununla normal ve splenektomili tavşanlarda yaptığımız tecrübelerin neticelerini bildireceğiz.

Tolbutamide'in Farmakolojisi

Tolbutamide, N₁ - (p-méthylbenzènesulfonyl) - N₂ - butyluree'dir.

Açık formülü :



Kapalı formülü C₁₂H₁₈O₄N₂S'dir.

Beyaz billûrî bir madde olup suda hemen hemen hiç erimez; aseton ve alkolde kolayca erir. Kalevillerle suda kolay eriyen tuzlar teşkil eder.

Açık formülünün tetkikinden anlaşılacağı gibi bu madde sülfamid değildir; zira benzol nüvesinde para mevkiinde NH₂ grubu yoktur, bunun yerini CH₃ grubu almıştır.

1. *Kan şekeri üzerine tesiri* — Tolbutamide'in spesifik farmakolojik tesiri, kan şekeri seviyesinde düşme husule getirmesidir. Bu tesir sıçanlarda, kobaylarda, kedi ve köpeklerde tetkik edilmiştir. Bunların hepsinde kan şekeri düşürdüğü tesbit edilmiş ve bu düşüş çeşitli cinsten hayvanlarda birbirine oldukça benzer bulunmuştur.

Tecrübeler en fazla köpekler üzerinde yapılmıştır. Bunlarda eşik doz aşağı yukarı 2,5 mgm./kgm. dir. 5 mgm./kgm. lık bir doz, kan şekerinde % 30 nisbetinde ve 24 saat kadar süren bir düşme husule getirir. Per oral olarak verilen 100 mgm./kgm. lık tek bir doz aç bırakılmış hayvanlarda 1 saat içinde kan şekerini % 30 nisbetinde düşürür. Yiyecek verilmesine rağmen bu düşüş 72 saat kadar devam eder; sonra başlangıç seviyesine avdet eder. Bu doz günlük doz olarak uzunca bir müddet (6 hafta) verilince kan şekeri seviyesinin % 60 mgm. civarında seyrettiği ve bu esnada hayvanın durumunda herhangi bir bozukluk vukua gelmediği görülmüştür.

Bunun iki misli 4-5 gün müddetle verilmiş, kan şekeri seviyesi % 30 mgm.'a düşmüş ve hayvanlar hipoglisemi komasına girmiştir.

2. *Şimioterapötik tesir* — Tolbutamide şimioterapötik tesir göstermez. Bunun sebebi terkibindeki Benzol nüvesinde para mevkiinde amino gurubunun bulunmamasıdır. Böyle bir tesirin olmayışı Tolbutamide gibi per oral olarak ve uzun müddet kullanılması gereken bir ilâç için büyük bir avantajdır. Moreau ve arkadaşları 6 hastada iki ay süren bir tedavi sonunda barsak florasında miktar ve evsaf itibarı ile bir değişiklik husule gelmediğini bildirmişlerdir.

3. *Tesir mekanizması*. — Oral antidiabetiklerin kan şekeri seviyesinde düşme husule getirebilmesi için pankreasın bulunması elzemdir. Pankreatektomi yapılmış veya Alloxan verilerek Langerhans adacıklarındaki B-hücreleri tamamiyle tahrip edilmiş hayvanlarda Tolbutamide'in tesirsiz olduğu görülmüştür. Kan şekeri seviyesinde düşme görülmesi için pankreasın 1/10 u kadar küçük bir parçasının bırakılması kâfi gelmektedir.

Diğer taraftan bu maddelerin verilmesini müteakip B-hücrelerindeki granülasyonlar geçici olarak kaybolmaktadır. Endokrinoloji sahasında yapılan araştırmalar göstermiştir ki, bu granülasyonlar Insulin depo şeklini teşkil ederler. O haldede B-hücrelerindeki granülasyonların kaybolmasını Insulin sekresyonu şeklinde tefsir edebiliriz.

Bunlar ve bunlara benzer diğer bazı müşahedeler oral antidiabetiklerin Insulin'in ifraz yeri olan B-hücrelerine tesir ettikleri ve bunların ifraz fonksiyonunu stimüle ettikleri şeklindeki mütalâayı teyit etmektedir. Bu tesir B-hücresi üzerine direkt tesirdir ve parasempatik stimülasyonuna bağlı olmadığı görülmüştür (Loubatière). Oral antidiabetiklerin tesir mekanizması hakkındaki mütalâalardan en fazla tecrübî delillere istinat edeni ve dolayısı ile en fazla taraftar toplayanı yukarıda zikredilendir.

Diabetologlar diabetlileri klinik olarak iki gruba ayırırlar. Birinci grubu astenik bünyeli ve Insulin'e hassas olan juvenil diabetliler, ikinciye stenik bünyeli ve Insulin'e nisbeten mukavim olan yaşlı diabetliler teşkil ederler. Oral antidiabetikler birinci grupta hiç müessir değildir, buna mukabil ikin-

ci gruptakilerde ekseriya müessir olurlar. Bu nokta, bu iki çeşit diabetin patojenileri hakkındaki fikirlerle bir arada mü-talâa edilince yukarıdaki izah tarzı lehine bir delil olarak alınabilir.

Bu ilâçların Insulin'e zıt tesir eden sistem üzerine inhibisyon yaptıkları iddia edilmişse de sonradan yapılan araştırmalar bunu teyid etmemiştir. Karbonhidrat metabolizması üzerine ve karaciğerin Insulinase faaliyeti üzerine müessir olduklarını gösteren bazı müşahadeler bildirilmiştir. Depankreatize köpeklerde Insulin'in Tolbutamide ile konbine verilmesi halinde sadece Insulin verilmesi halindekienden daha büyük bir kan şekeri seviyesi düşmesinin görülmesi bununla izah edilmektedir.

4. *Akut toksisite.* — Akut toksisite tecrübeleri fare ve sıçanlarda yapılmıştır. Nişasta peltesi içinde Tolbutamide'in % 10 luk süspansiyonu farelere per oral olarak verilmiş ve 24 saatlik müşahade müddeti içinde LD₅₀ kilogram başına 2,5 gm. bulunmuştur. Aynı şartlar altında beyaz sıçanlar için LD₅₀ nin 4 gm. olduğu görülmüştür. Tolbutamide sodium tuzunun farelerde LD₅₀ si, ağız yolu ile 1,3 gm. kgm. entravenöz yol ile 0,6 gm. /kgm. deri altı yolu ile 0,75 gm./kgm. olarak tesbit edilmiştir. (Biz bir kobaya per oral olarak 4 gm. kgm. dozunda Tolbutamide verdik ve 48 saatlik müşahade periodu içinde ölüm husule gelmediğini gördük).

Akut entoksikasyon halindeki hayvanlar depresyon ve konvülsiyonlar gibi serebral belirtiler göstererek telef olurlar. Bu esnada hipoglisemi yerine paradoksal olarak hiperglisemi görülür. (Tecrübelerimizden birinde entravenöz yol ile 600 mgm./kgm. Tolbutamide verdiğimiz bir tavşanda bir saat sonra kan şekeri seviyesinin % 280 mgm.'a çıktığını tesbit ettik).

5. *Kronik toksisite* — Köpeklerde 6 ay süren kronik toksisite tecrübeleri yapılmıştır. Bunlara per oral olarak günde 100 mgm./kgm. Tolbutamide verilmiş, tecrübenin başında ve sonra 4 haftada bir kan tablosu, idrar ve bakiye azot kontrol edilmiştir. Bunlar daima normal bulunmuştur. Hayvanların kan şekeri seviyesi bu süre içinde % 60 mgm. civarında seyretmiş ve umumî durumlarında hiç bir bozukluk görülmemiştir. Tecrübe esnasında 4 haftada bir öldürülen hayvanların organ-

ları üzerinde yapılan mikroskopik ve makroskopik tetkiklerde herhangi bir patolojik değişikliğe rastlanmamıştır.

6. *Rezorpsiyonu, akıbeti ve itrahı.* — Tolbutamide'in rezorbe olabilmesi için suda eriyen sodium tuzu haline geçmesi gerekir. Bu, barsağın kalevi vasatında vukua gelir. Bundan dolayı barsağın kalevilik derecesi rezorpsiyon sür'atı üzerine tesir eder. Kemiricilerde, barsağın kaleviliği et yiyenlere ve insanlara nisbetle düşük olduğundan, rezorpsiyon daha yavaş ve daha az olur. Per oral verilen 100 mgm./kgm. dozundaki Tolbutamide'in köpeklerde müessir olduğu halde sıçanlarda müessir olmaması bunu teyid eder.

S_{3.5} ile işaretlenmiş Tolbutamide ile yapılan kan seviyesi araştırmaları sırasında, köpeklerde oral yol ile 100 mgm./kgm. lık tek doz halinde verilince azami kan seviyesinin takriben 3 saat sonra husule geldiği ve bunun aşağı yukarı % 25 mgm. olduğu tesbit edilmiştir.

Tolbutamide organizmada, para mevkiindeki methyl grubunun okside olması ile karbonik asid haline geçer. Bu değişme farmakolojik tesirlerini kaybettirir ve böbrekten bu şekilde itrah edilir; sülfamid olmadığından asetilleşmesi bahis konusu değildir. Bu itrah mahsulü, idrarda albümin aramak için kullanılan Sülfosalisilik asid ve Pikrik asid gibi maddelerle kaba floküller teşkil ederek çöker. O halde Tolbutamide verilmesi psöde - albüminüri'yi mucip olur.

7. *Tali tesirler* — Klinik müşahedeler Tolbutamide'in, BZ 55 den daha az olmak üzere çeşitli tali tesirleri olduğunu göstermiştir. En çok görüleni ürtiker, ekzantem ve dermatoz'lar gibi allerjik cilt reaksiyonlarıdır. Sulfamidlerle ve bu arada Carbutamide'le yapılan tedavinin mahzurlarından birini teşkil eden kan diskrazileri Tolbutamide'le tedavi esnasında nadir olarak görülmüştür. Böbrek tahribine rastlanmamıştır. Walker ve arkadaşları 72 hastada bir seneden daha uzun bir müddetle yapmış oldukları Tolbutamide tedavisi esnasında 2 vak'ada ciltte ekzantem, 4 vak'ada (2 sinde tedavinin kesilmesini mucip olacak derecede) karın ağrıları, bir vak'ada kusma ve diğer bir vak'ada melena ile müterafık düodenel ülser aktivasyonu tesbit etmişlerdir. Lökosit ve trombosit sayısı ile karaciğer fonksiyonları üzerine hiçbir tesiri olmadığını görmüşlerdir.

En çok korkulacak tali tesir muhakkak ki, Tolbutamide'le uzun süreli tedavi esnasında B - hücrelerine yapılan devamlı stimülasyon neticesinde bunlarda bitkinlik hali husule geleerek diabetin daha da ağırlaşmasıdır. Bu ihtimal hakkında bir şey söyleyebilmek için vakit henüz erken görülmektedir.

Tecrübelerimiz

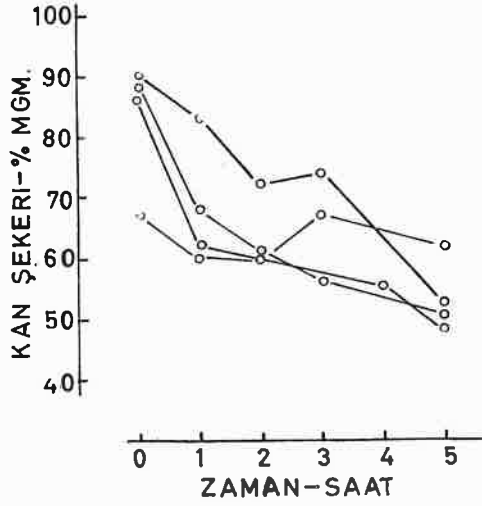
Tecrübelerimizde per oral olarak alınan sübstans ve sodium tuzu halindeki Tolbutamide'in tesirlerini görmek ve bu maddenin normal ve splenektomi'li hayvandaki tesirlerini mukayese etmek gayesini güttük.

Metod : Tecdübelerimizde (Boehringer) firmasının «Artosin» adlı Tolbutamide preparatını kullandık. Sübstans halindeki Tolbutamide'i per oral olarak, gomme arabique'le % 5 lik süspansiyonu şeklinde verdik. Tolbutamide'in sodium tuzu olarak «Artosin» ampullerinin % 10 kesafetinde olan solüsyonunu kullandık.

Tecdübelerimizi 1500 - 2500 gm. ağırlığındaki beyaz tavşanlarda yaptık. Hayvanlar tecrübeden evvel 20 saat aç bırakıldı. Oral yol ile ilâç vermek için kauçuk mide túbünden istifade ettik, Kan nümunelerini kulak venlerini delip kanatmak sureti ile aldık ve her seferinde ikişer nümune ile çalıştık. Kan şekeri seviyesi ilâç verilmesini takip eden 5 - 6 saat boyunca takip edildi. Kan şekeri tayıni Hagedorn - Jansen usulü ile yapıldı.

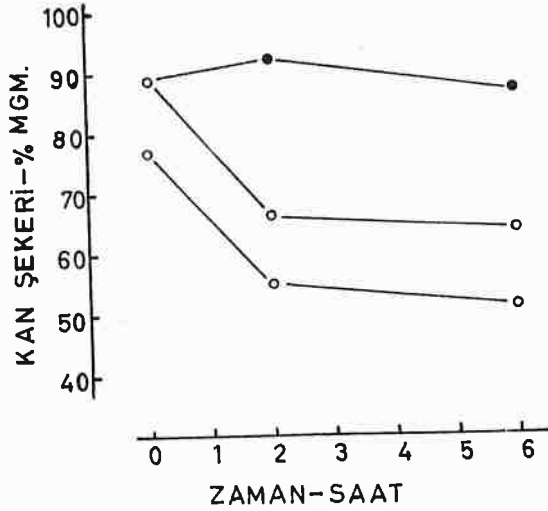
Splenektomi eter narkozu altında sağ hipokondrden girilerek yapıldı. Splenektomili hayvanların tecrübede kullanılabilmesi için 15 gün beklendi.

Neticeler — Normal hayvanlardaki tesir : Per oral olarak 250 mgm./kgm. Tolbutamide sodium tuzu verilen dört tavşandan üçünde, müşahade müddeti olan 5 saat boyunca gelişen bir düşme görüldü; birinde muntazam ve kayde değer bir düşme görülmeydi (Şekil. 1). Bunların hiçbirinde konvülsiyon veya depresyon tesbit edilmedi. Kan şekeri eğrisinin bu 5 saat içindeki seyri bir hayvandan diğerine oldukça fark gösterdi. Buna mukabil kan şekeri seviyesinde muntazam düşme görülen üç hayvanda, 5 saat sonraki kan şekeri seviyesi % 4 mgm. lık bir hata ile aşağı yukarı birbirinin aynı oldu.



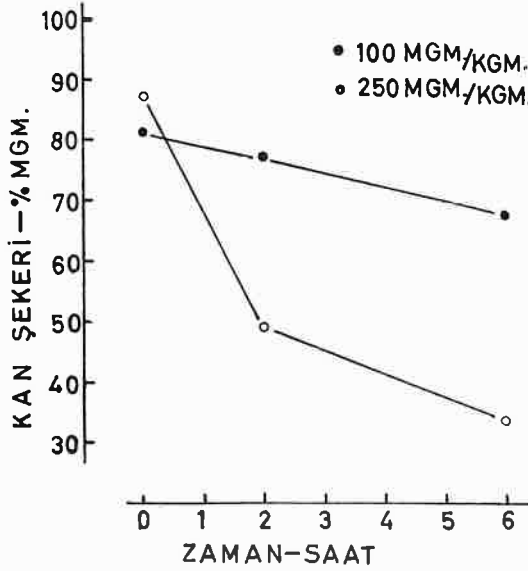
Şekil 1. Per oral verilen 250 mgm./kgm. dozunda Tolbutamide - Sodium'un tavşanlara tesiri. İlaç —0— da verildi.

Entravenöz olarak 100 mgm./ kgm. Tolbutamide verilen iki tavşanda, kan şekeri seviyesinde ilaç verilmişinden iki saat sonra ortalama % 22,5 mgm. lık ve altı saat sonra ortalama % 25,5 mgm. lık bir düşme tesbit edildi. Kan şekeri eğrileri birbirine paralel seyretti (Şekil. 2).



Şekil 2. Entravenöz olarak verilen 100 mgm./kgm. dozunda Tolbutamide'in tavşanlara tesiri. İlaç —0—da verildi. En üstteki eğri ilaç verilmemiş tavşana aittir.

Per oral olarak 100 mgm./kgm. Tolbutamide sübstans verilen bir tavşanda kan şekeri seviyesinde altı saat nihayetinde % 13 mgm. ı bulan bir düşme oldu. Aynı madde 250 mgm./kgm. dozunda verilince sür'atli ve büyük bir düşme görüldü; altı saat sonraki kan şekeri seviyesi % 34 mgm, idi Bu esnada depresyon ve konvülsiyon görülmeydi (Şekil. 3)



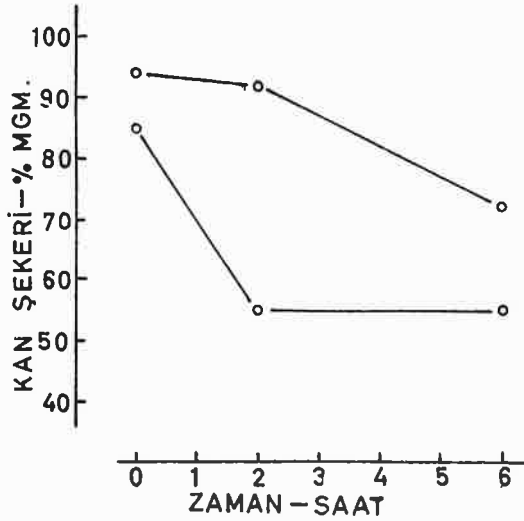
Şekil 3. Per oral verilen Tolbutamide - Sübstans'ın tavşanlara tes'iri. İlâç —0— da verildi.

Bu arada ilâç verilmemiş bir tavşanda kan şekeri seviyesinin altı saatlik seyrini takip ettik, % 92 mgm, ilâ % 87 mgm. arasında seyretti. (Şekil. 2)

Splenektomili hayvanlardaki tesir: Splenektomi yapılmış iki tavşana entavenöz olarak 100 mgm./kgm. dozunda Tolbutamide verildi ve her ikisinde de kan şekeri seviyesinde düşme tesbit edildi. Bunlardan birinde 6 saat sonunda kan şekeri seviyesi % 30 mgm. lık bir düşme gösterdi. (Şekil. 4)

Neticenin münakaşası :

1 — Sübstans ve sodium tuzu halindeki Tolbutamide'in normal tavşanlara tesiri birbirinden pek farklı olmadı. Bhusus, bu ikisinin tesirlerini mukayese ederek, sodium tuzunun daha sür'atli ve daha fazla rezorbe olduğunu söyleyemeyiz.



Şekil 4. Entravenöz olarak verilen 100 mgm./kgm. dozunda Tolbutamide'in splenektomili tavşanlara tesiri. İlaç —0— da verildi.

Maamafih literatürde tavşan ve diğer kemiricilerde barsağın kaleviliğinin rezorpsiyon sür'atı üzerinde rol oynadığı ve bunun neticesi olarak per oral verilen Tolbutamide'e kaleviler ilâve edilirse rezorsiyon sür'atının arttığı bildirilmiştir.

2 — Per oral ve entravenöz olarak verilen Tolbutamide'in tesiri birbirine benzer. Buna bakarak Tolbutamide'in rezorpsiyonunun iyi olduğuna hükmedebiliriz.

3 — Tolbutamide splenektomi yapılmış tavşanda da müessirdir.

Hülâsa

Tolbutamide'i tavşanlara ağız yolu ile sübstans ve sodium tuzu halinde tatbik ettik. Her iki şekli de birbirine benzer tesir husule getirdi. Rezorpsiyon sür'atleri arasında sodium tuzu lehine bir sür'atlilik tesbit edilmedi. Splenektomili iki tavşanda Tolbutamide'in müessir olduğu görüldü.

L i t e r a t ü r

Maske, H. : Dtsch. med. Wschr. 21 (1956)

Scholz, J., Bander, A. : Dtsch. med. Wschr. 21 (1956)

Root, M. A. : J. Pharmacol. and Exp. Therap. 4, vol. 119 (1957)

- Miller, Jr., L., Krake, J. J., Brook M. J. V.** : j. Pharmacol. and Exp. Therap. vol. 119 (1957)
- Aiman, R., Kulkarni, R. D.** : Brit J. Pharmacol. and Chemother. 4, vol. 12 (1957)
- Walker, G., Slater, J. D. H., Westlake, E. K., Nabarro, J. D. N.** : Brit. med. J., Aug., 10, 1957.
- Butterfield, W. J. H., Kelsey Fry, I., Hardwick, C., Holling, H. E.** : Brit. med. J., Aug., 10, 1957.
- Loubatières, A.** : Presse méd. 63 (1955)
- Hoff, F.** : Triangle 4, vol. III. (1958)
- Moreau, R., Denil, R., Sarrazin, A., de Traverse, P. M., Marénet, M.** : Presse méd. 54 (1956)
- Mihich E., Prino, G.** : Arch. Int. pharmacodyn. 4, vol. CX (1957).