

SULFONİLÜRE GRUBUNDAN YENİ BİR ORAL ANTİDİABETİK  
(GLİBORNÜRİD) İLE YAPILAN KLİNİK ARAŞTIRMA

Dr. Ayhan Arınoğlu<sup>(x)</sup>

Dr. Şazi İmamoğlu<sup>(xx)</sup>

ÖZET

Bu çalışma üçü erkek, yedisi kadın on senil tip diabetli vakada yapılmıştır. Vakalara ağızdan elli mili - gram glibornürid verilmiş ve otuzar dakika ara ile yüzelli dakika kan şekeri takibi yapılmıştır. Elde edilen neticeler istatistiki olarak hesaplanmış ve kan şekerinde otuzuncu dakikadan itibaren anlamlı bir düşüş husule geldiği tespit edilmiştir.

SUMMARY

CLINICAL STUDIES OF THE EFFECTS OF A NEW ORAL ANTIDIABETIC DRUG. (GLIBORNURID)

Ten patients with maturity-onset diabetes were studied. After overnight fast, 50 mg. glibornurid was given orally, serum samples were drawn at 30,60,90,120,150 minutes. The percent fall in blood glucose levels were found to be highly significant ( $p < 0.01$ ) from 30 to 150 minutes.

Sulfonilüre grubu ilaçların kan şekerini düşürücü etkilerinin görülmesinden sonra<sup>(1,2,3,4)</sup> bu sahada yoğun bir araştırma başlamıştır. Bu araştırmalar sonunda diabetin

---

(x) Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Doçenti.

(xx) Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Asistanı.

ağız yolu ile tedavisi sahasına, sulfonilüre, grubundan birçok ilaç girmiştir; carbutamide, tolbutamide, chlorpropamide, acetoheksamide, gliclamide, glybuthiazol, glycodiazine, glibenclamide ve glibornurid.

Biz bu çalışmada, bu grup ilaçların sonuncusunun (glibornurid) klinik tesirini araştırdık.

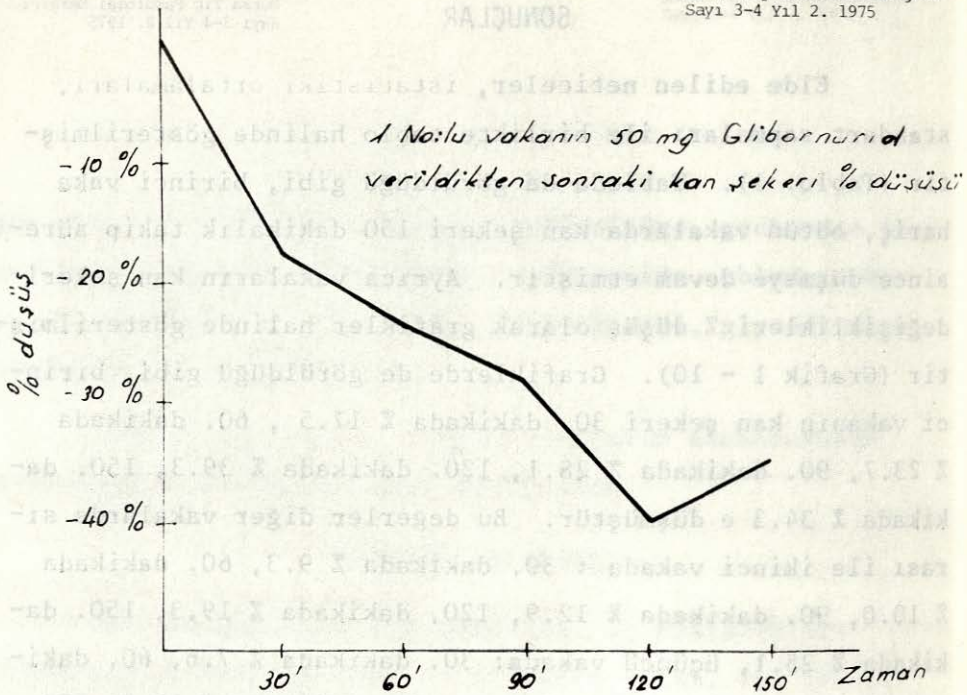
### MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Bursa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden ve klinikte yatan, üçü erkek, yedisi kadın on diabetli hastada yapılmıştır. Erkeklerin yaşları 41-62, kadınların yaşları 50-63 arasındadır. Hastaların hepsi de senil tip diabetik idiler. Hastaların ikisinin (1-4 nolu) diabeti yeni tespit edildi. Diğer sekizinin hastalıklarının tespitlerinden itibaren geçen müddet iki ile on yıl arasında idi. Sekizi de düzensiz olarak oral antidiabetik ilaç kullanmakta idiler. Hastaların hiç birinde keto-asidosis yoktu.

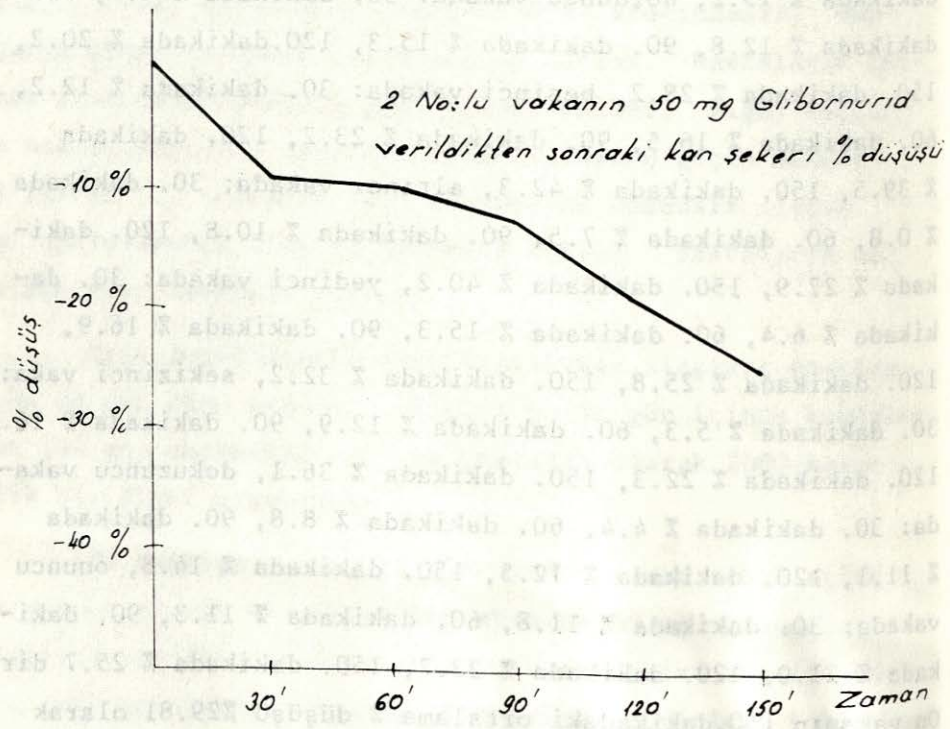
Oral antidiabetik alan hastaların ilaçları testten en az üç gün önce kesildi. Ayrıca bu üç gün içinde kendilerine 150 gr. karbonhidratlı ve yaklaşık olarak 2000 kalorilik bir diyet uygulandı.

14 saatlik bir açlık döneminden sonra sabah açlık kan şekeri alındı ve müteakiben ağızdan 50 mg. glibornurid (Glutril) verildi. Bundan sonra otuzar dakika ara ile beş defa daha kan şekeri alındı. Kan şekeri tayinleri Folin-Wu metodu ile yapıldı.

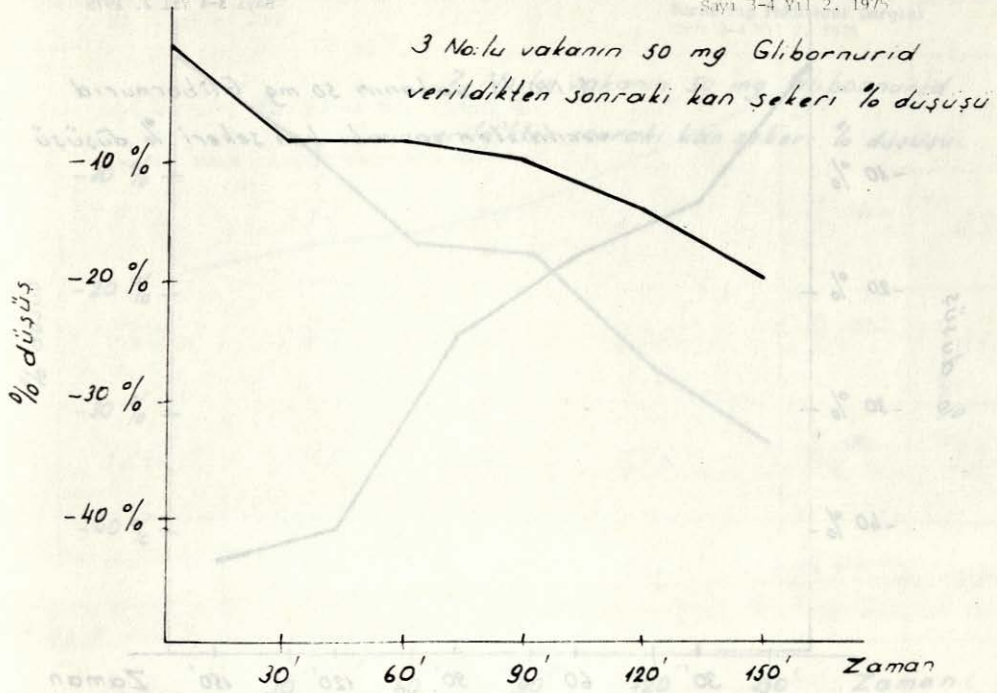
Elde edilen neticeler, istatistikî ortalamaları, standart sapmaları ile birlikte tablo halinde gösterilmiştir (Tablo: 1). Tabloda da görüldüğü gibi, birinci vaka hariç, bütün vakalarda kan şekeri 150 dakikalık takip süresince düşmeye devam etmiştir. Ayrıca vakaların kan şekeri değişiklikleri % düşüş olarak grafikler halinde gösterilmiştir (Grafik 1 - 10). Grafiklerde de görüldüğü gibi, birinci vakanın kan şekeri 30. dakikada % 17.5, 60. dakikada % 23.7, 90. dakikada % 28.1, 120. dakikada % 39.3, 150. dakikada % 34.3 e düşmüştür. Bu değerler diğer vakalarda sırası ile ikinci vakada : 30. dakikada % 9.3, 60. dakikada % 10.0, 90. dakikada % 12.9, 120. dakikada % 19.3, 150. dakikada % 25.1, üçüncü vakada: 30. dakikada % 7.6, 60. dakikada % 7.6, 90. dakikada % 9.2, 120. dakikada % 13.8, 150. dakikada % 19.2, dördüncü vakada: 30. dakikada % 4.9, 60. dakikada % 12.8, 90. dakikada % 15.3, 120. dakikada % 20.2, 150. dakikada % 28.2, beşinci vakada: 30. dakikada % 12.2, 60. dakikada % 16.5, 90. dakikada % 23.2, 120. dakikada % 39.5, 150. dakikada % 42.3, altıncı vakada: 30. dakikada % 0.8, 60. dakikada % 7.5, 90. dakikada % 10.8, 120. dakikada % 27.9, 150. dakikada % 40.2, yedinci vakada: 30. dakikada % 6.4, 60. dakikada % 15.3, 90. dakikada % 16.9, 120. dakikada % 25.8, 150. dakikada % 32.2, sekizinci vaka: 30. dakikada % 5.3, 60. dakikada % 12.9, 90. dakikada % 16.9, 120. dakikada % 22.3, 150. dakikada % 36.1, dokuzuncu vakada: 30. dakikada % 4.4, 60. dakikada % 8.8, 90. dakikada % 11.1, 120. dakikada % 12.5, 150. dakikada % 14.8, onuncu vakada: 30. dakikada % 11.8, 60. dakikada % 11.3, 90. dakikada % 21.0, 120. dakikada % 23.7, 150. dakikada % 25.7 dir. On vakanın 150.dakikadaki ortalama % düşüşü %29.81 olarak hesaplanmıştır.



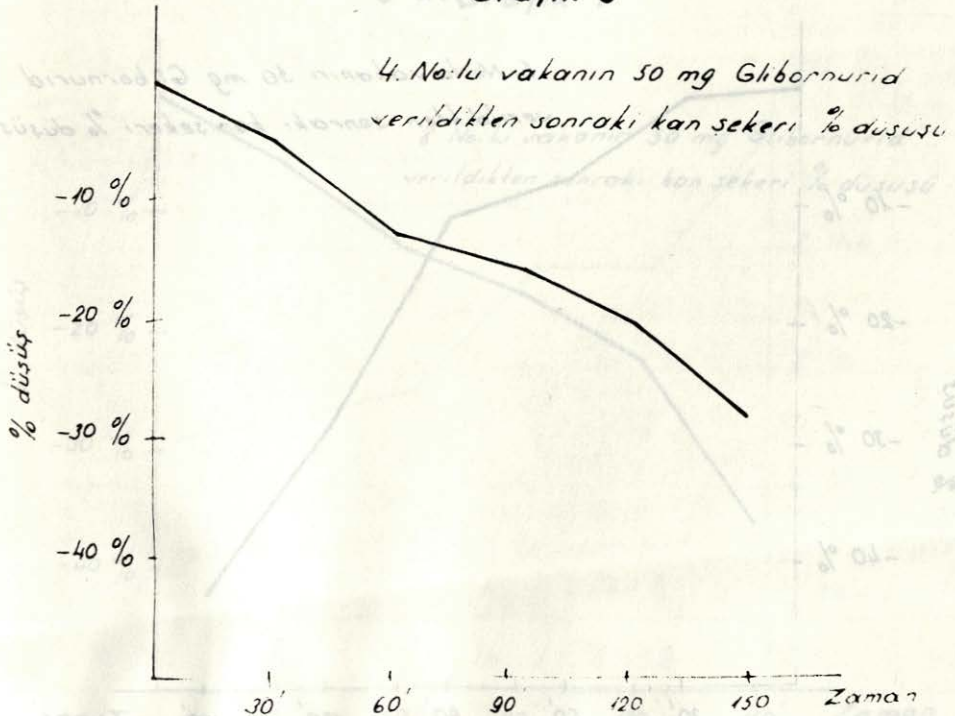
Grafik 1



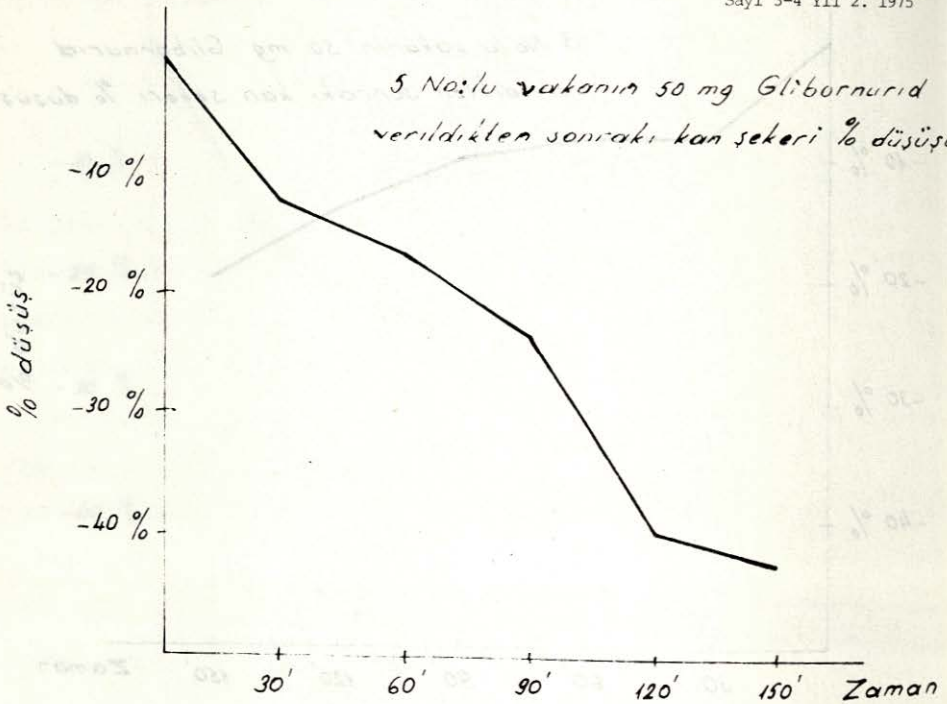
Grafik 2



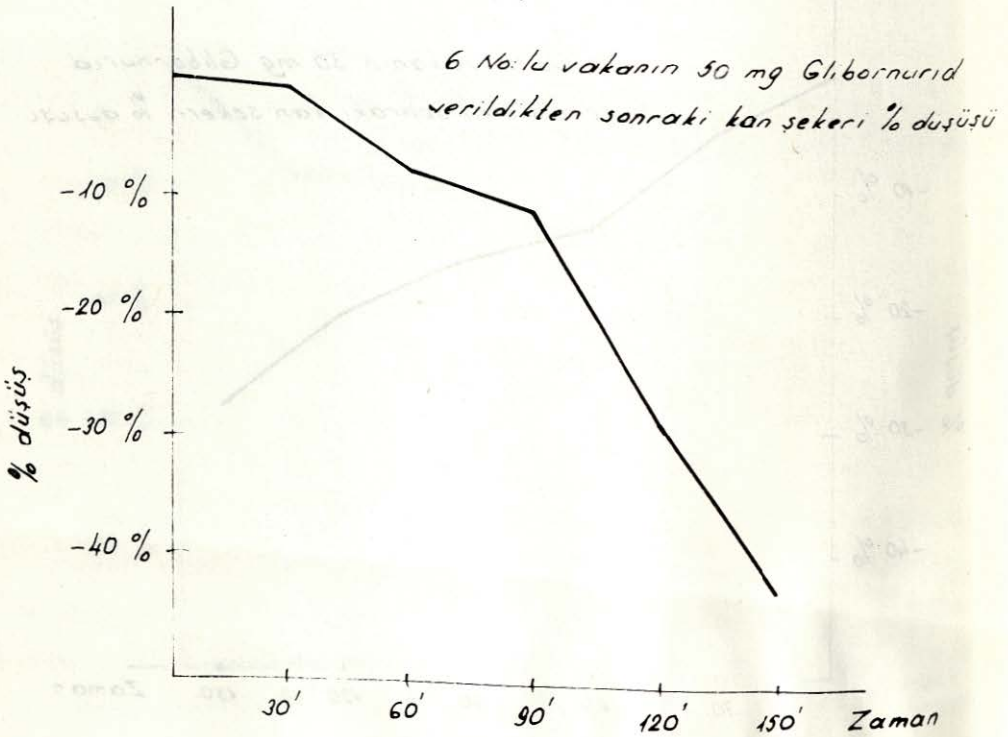
Grafik 3



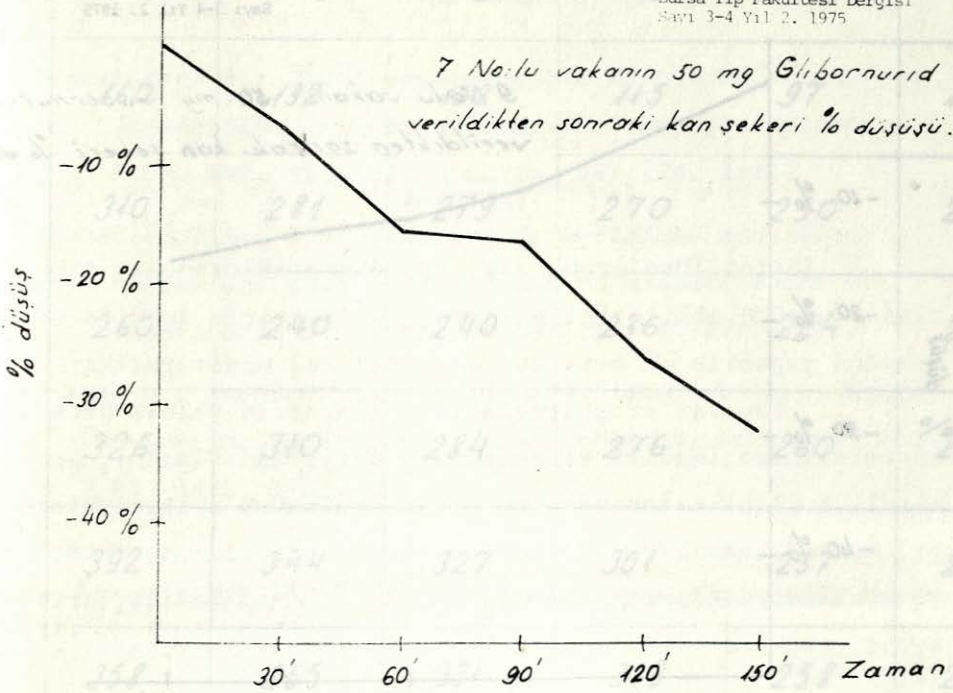
Grafik 4



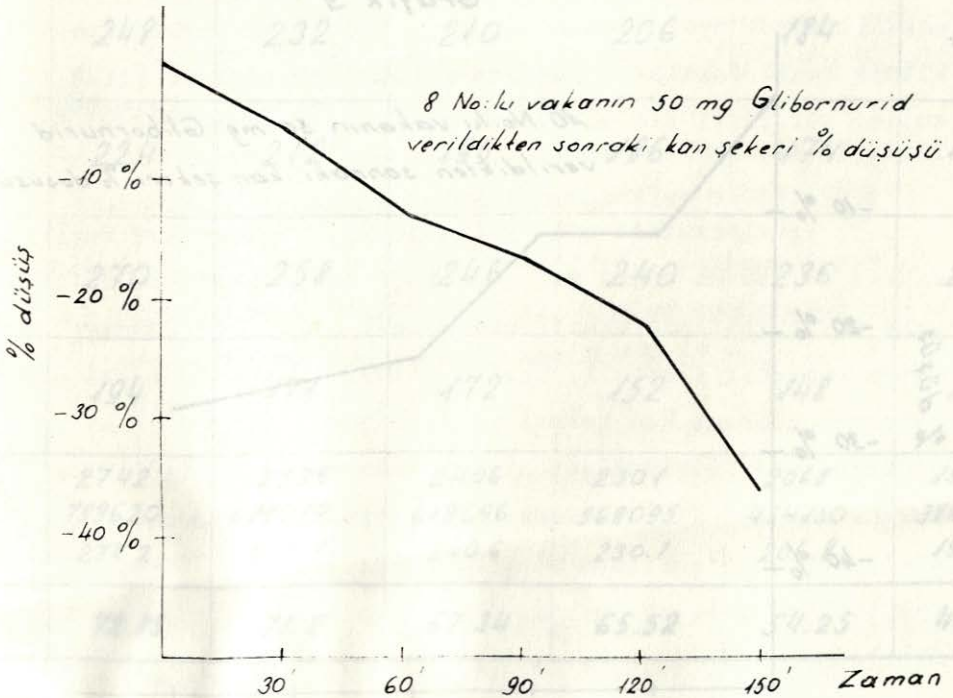
Grafik 5



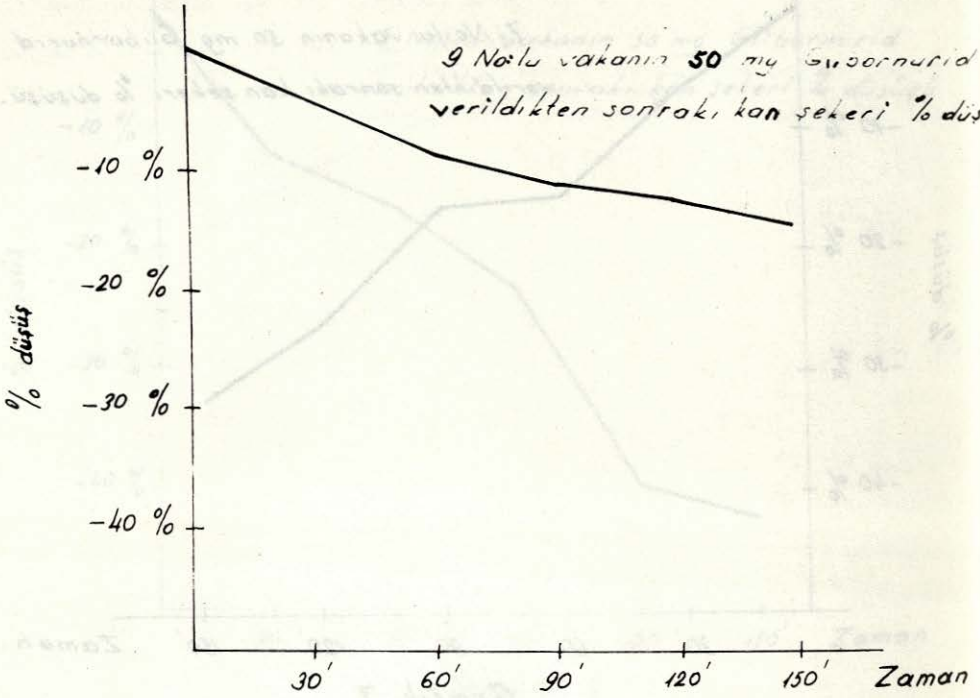
Grafik 6



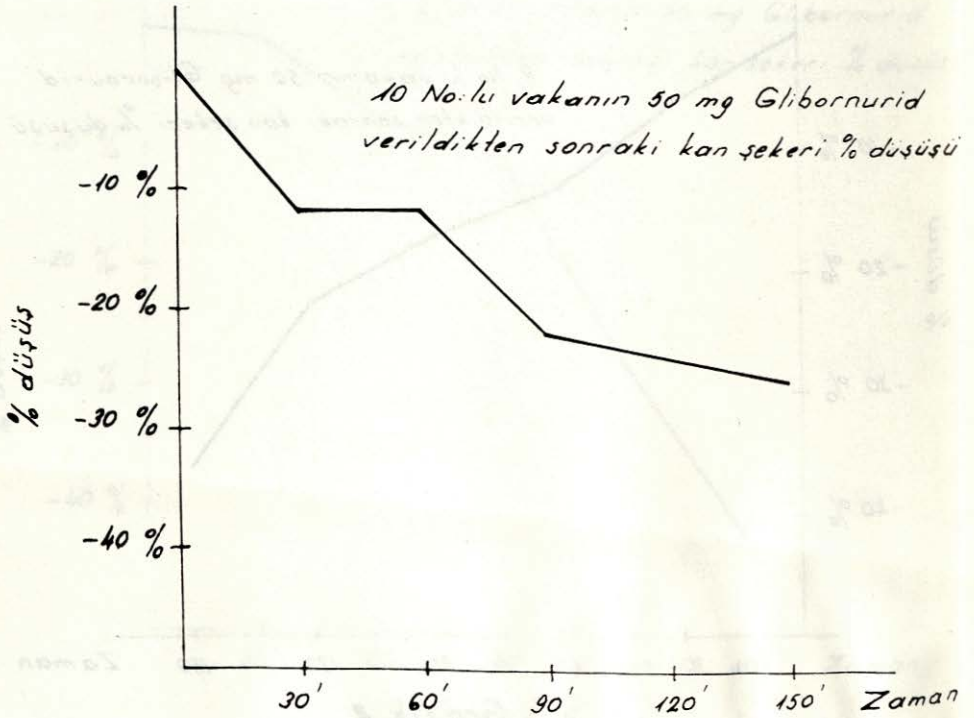
Grafik 7



Grafik 8



Grafik 9



Grafik 10



| Vaka no:     | Ac mg % | 30' mg % | 60' mg % | 90' mg % | 120' mg % | 150' mg % |
|--------------|---------|----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 1<br>E. G    | 160     | 132      | 122      | 115      | 97        | 105       |
| 2<br>M. A    | 310     | 281      | 279      | 270      | 250       | 232       |
| 3<br>Z. G    | 260     | 240      | 240      | 236      | 224       | 210       |
| 4<br>H. B    | 326     | 310      | 284      | 276      | 260       | 234       |
| 5<br>G. T    | 392     | 344      | 327      | 301      | 237       | 226       |
| 6<br>S. D    | 358     | 355      | 331      | 319      | 258       | 214       |
| 7<br>M. P    | 248     | 232      | 210      | 206      | 184       | 168       |
| 8<br>R. A    | 224     | 212      | 195      | 186      | 174       | 163       |
| 9<br>H. K    | 270     | 258      | 246      | 240      | 236       | 230       |
| 10<br>G. D   | 194     | 171      | 172      | 152      | 148       | 144       |
| $\Sigma x$   | 2742    | 2535     | 2406     | 2301     | 2068      | 1926      |
| $\Sigma x^2$ | 799620  | 689019   | 619696   | 568095   | 454150    | 389006    |
| $\bar{x}$    | 274.2   | 253.5    | 240.6    | 230.1    | 206.8     | 192.6     |
| S            | 72.85   | 71.8     | 67.34    | 65.52    | 54.25     | 44.79     |

Tablo: 1 - On vakanın elde edilen kan şekeri değerleri ve istatistiki yönden ortalama ve sapmaları.

## TARTIŞMA

Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerin kan şekerini düşürücü etkilerini gösterebilmeleri için insülin sekresyonu yapabilecek beta hücrelerinin bulunması gerekir (5,6,7). Yapılan araştırmalar, bu ilaçların yalnız beta hücrelerinden insülin sekresyonunu arttırmadıklarını, uzun süreli kullanılmalarında hem adacık volümünü arttırdıklarını, hem de beta hücrelerinde granüllerin tekrar teşekkülünü hızlandırdıkları göstermiştir (5,8,9,10). Bu ilaçların ayrıca pankreas dışı etkileri olduğu da bildirilmiştir (11,12,13,14).

Sülfonilüre grubu oral antidiabetiklerin tesir mekanizmaları aynı olduğuna göre, çeşitli preparatların klinik tesir farkları, başlıca metabolize olma ve itrah edilme süratleri ile ilgili olarak kabul edilmektedir (5,15,16,17,18,19).

Vakalarımızda oral yolla 50 mg. glibornürid verildikten 30 dakika sonra kan şekerinde düşme başlamış ve bir vaka hariç (birinci vaka), bütün test süresince düşmeye devam etmiştir (Tablo 1, Grafik 1-10). Test sonundaki on vakanın ortalama kan şekeri yüzde düşüşü 29.81 dir, ki bu oldukça yeterli bir düşüş olarak kabul edilebilir (17,20,21). Ayrıca Tablo 1 deki kan şekeri ortalama değerlerinin eşler arası farkın signifikan olup olmadığı yönünden "t testi" uygulanarak yapılan istatistiki hesaplanmalarında otuzuncu dakikadan itibaren anlamlı bir düşme (p 0.01) husule geldiğini göstermiştir.

1. Loubatières, A.: *Etude physiologique et pharmacodinamique de certains dérivés sulfonamides hypoglycémiantes.* Arch. Int. Physiol. Biochim. 54: 174, 1946.
2. Loubatières, A.: *L'utilisation de certaines substance sulfamides dans le traitement du diabete sucré et experimentale.* La presse Medicale 63:1701, 1955.
3. Franke, H., Fuchs, J.: *Ein nucus antidiabetisches prinzig.* Ergebrine, klinischen untersuchungen. Dtsih. Med. Wsehi. 80: 1449, 1955.
4. Loubatières, A.: *The hypoglycemic sulfonamides: History and development of the problem from 1942-1955.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 71:4, 1957.
5. Marble, A., White, P., Bradley, R.F., Krall, L.P.: *Joslin's Diabetes Mellitus.* Lea and Febiger, Philedelphia. 1973. p. 305.
6. Renald, A.E., Winegrad, A.I., Froesch, E.R., Thorn, G.W.: *Sulfonilurea symposium: Studies on the site of the arylsulfonylureas in man.* Metabolism 5:757, 1956.
7. Volk, B.W., Goldner, M.G., Weisenfeld, S., Lazarus, S.S.: *Functional and histological studies concerning the action of sulfonylureas.* Ann. N. Y. Acad. Sci. 71:141, 1957.
8. Davidson, J.K., Haist, R.E.: *Islet weight studies in rats treated with tolbutamide.* Diabetes 11:115 (suppl.), 1962.
9. Lazarus, S.S., Volk, B.W.: *Ultramicroscopic and histochemical studies on pancreatic beta cells stimulated by tolbutamide.* Diabetes 11:2 (suppl.), 1962.

10. Berker, F., Şaşmaz, O., Yaramancı, T., Devrim, S., Alkan, M.A., Öner, M., Sandalcı, Ö., Arınık, A., Erdem, T., Gürkan, N., Biochemical and morphologöcal studies on the effects of glucose, L. Leucin, Tolbutamide and protein on insulin secretion and release. Med. Bull. Istanbul, 1: 171, 1968.
11. Brown, J., Salamon, D.H.: Effects of tolbutamide and carbutamide on thyroid function. Metabolizm 5:813, 1956.
12. Mirsky, I.A., Gitelson, S., Perusutti, G.: Inhibition of the diabetojenic action of somatotropin by tolbutamide. Ann. N.Y. Acad. Sci. 74: 499, 1959.
13. Feldman, J.M., Lebomitz, H.E.: Appraisol of the extrapancreatic actions of sulfonylureas. Arch. Intern. Med. 123: 314, 1969.
14. Mannaerts, G., Debeer, L., Schepper, P.J.: Metabolic effects of hypoglycemic sulfonylureas, III-Effect of chlorpropamide on energy metabolism and ketogenesis in the isolated perfused rat liver. Biochem. pharm. 23: 75, 1974.
15. Dunran, L.J.P., Clarke, B.F.: Pharmacology and made of action of the hypoglycemic sulfonylureas and diguanides. Ann. Rev. Pharmacol. 5:151, 1965.
16. Smith, D.L., Vecchio, T.J., Faut, A.A.: Metabolism of antidiabetic sulfonylureas in man. Metabolism 14: 229, 1965.
17. Pawell, T., Howells, L.: Diabetes mellitus treated with chlorpropamide and tolbutamide. Diabetes 15: 269, 1966.

Dr. Oya Kutlay (XX)

Dr. Figen Sağlam (XXX)

### ÖZET

Bu çalışmada yeni bir kurar, dialliyl-bis-nor-toksi-ferin diklorid kullanılmıştır ve diğer kurarlarla kıyaslanmıştır. Ameliyat sırasında rahat bir çalışma olanağı sağlanması ve ameliyat bittikten sonra yeterli solunumun sağlanabilmesi bakımından diğer kurarlarla üstün olduğu belirlenmiştir.

18. Küçükçakırlar, T., Arınık, A., Sandalcı, Ö., Berker, F.:  
Diabetiklerde tolbutamidin tek doz ve fraksiyon doz şeklinde kullanılmasının kan şeketine tesirlerinin araştırılması. İst. Tıp Fak. Mec. 35:589, 1972.
19. Arınık, A., Sandalcı, Ö., Güven, Ö., Berker, F.: Tolbutamidde sekonder cevapsızlık husule gelmiş on diabetik vakanın diğer bir sulfonilure bileşiğine (Glibenclamide) cevabının araştırılması. İst. Tıp Fak. Mec. 36:306, 1973.
20. Vecchio, T.J., Smith, D.L., Orter, H.L., Brill, R.: Oral sodium tolbutamide in the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes 13: 30, 1964.
21. Lunell, N.O., Persson, B., Tharell, J.: The acute effects of a new sulfonylurea (RO 6-4563) on blood glucose, insulin, free fatty acids, glycerol and Beta-OH-Butyric acid in maturity-onset diabetes. Recent Hypoglycemic sulfonylureas-Mechanisms of action and clinical indications, Ed. Dubach, u.c., Bückert, A., Bern, Stuttgart, Vienna, 1971, pp. 234.