

KALSİYUM DOBESİLAT, PENTOKSİFİLİN VE
NİKOTİNİL ALKOL TARTARATIN KAN GLİKOZ ÖLÇÜM
SONUÇLARINA ETKİLERİ

*The Effects of Calcium Dobesilate, Pentoxifylline and Nicotinyl Alcohol
Tartrate on The Results Obtained From Blood Glycose
Determination Test*

Dr. Ayşe Gül CENİK¹

*Bu çalışmada, diyabetli hastalarda sık görülen damar hastalıklarını tedavi amacıyla kullanılan ilaçlarla, glikoz ölçümlerinde en sık başvuru-
lan bir yöntem arasındaki muhtemel etkileşmeler araştırılmıştır. Bu ne-
denle diyabetli hastaların yaygın olarak kullandıkları kalsiyum dobesilat,
pentoksifilin ve nikotinil alkol tartarat çalışmanın kapsamına alınmıştır.
Bu ilaçların değişik konsantrasyonlarda 2,9-dimetil, 1,10-fenantrolin hid-
roklorür (neocuproine) - bakır reaktifi ile yapılan glikoz ölçüm yöntemi-
ne etkileri araştırılmıştır.*

*Kalsiyum dobesilat kan glikoz ölçüm sonuçlarında istatistiksel an-
lamda önemli bir artmaya, pentoksifilin ise azalmaya neden olmuştur.
Nikotinil alkol tartarat etkisiz bulunmuştur.*

*In this study, the interactions between the drugs commonly used in
diabetic patients and blood glucose determination method have been
studied. For this reason, the effects of calcium dobesilate, pentoxifylline
and nicotinyl alcohol tartrate on the results obtained with neocuproine -
copper reagent method have been evaluated. The changes caused by
calcium dobesilate and pentoxifylline in the blood glucose determination
have been found to be significant statistically. However, nicotinyl alcohol
tartrate has no effect.*

Diyabetin tanısı, seyri ve izlenmesi ve tedavisinde laboratuvar test-
lerinin önemi büyüktür. Glikoz metabolizmasındaki bu bozukluğu ortaya
çıkarmak amacıyla çok çeşitli testler geliştirilmiştir (7, 11). Laboratuvar
bulgularının yaş, cins, diyet, bedensel faaliyetler, emosyonel durum ve
benzeri faktörlerle yakın ilişkisi olduğundan sonuçların değerlendirilme-

(1) S. Ü. Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi.

sinde bu etmenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Bunun yanısıra hastanın kullandığı ilaç ve besinler de test sonuçlarını biyolojik ve kimyasal yollarla etkileyebilirler (9, 10). Hastalığın sağlıklı bir biçimde izlenebilmesi için bu etkileşmelerin iyi bilinmesi gereklidir.

Diyabet, uzun dönemde organizmada çeşitli bozukluklara neden olur. Bu bozuklukların en önemlilerinden biri de damar hastalıklarıdır. Damar hastalıklarından ateroskleroz, arterioskleroz, kapiller mikroangiopati ve retinopati diyabetlilerde sık görülür (18). Bu patolojik durumların tedavi ve önlenmesinde kan glikoz düzeyinin kontrol altında tutulması yanında çeşitli ilaçlar da kullanılmaktadır. Kalsiyum dobesilat (calcium 2,5-dihydroxy benzene sulfonate), pentoksifilin (3,7 dihydro 3,7 dimethyl 1 - (5-oxohexyl) - 1H purine - 2,6 dion) ve nikotinil alkol tartarat (3-hydroxy methyl pyridine tartarate) taşıdıkları indirgen özellikteki fonksiyonel gruplar nedeniyle, indirgenme reaksiyonu esasına dayanan glikoz ölçüm yöntemlerini etkileyebilirler (13).

Literatürde ilaç-laboratuvar testi etkileşmesi üzerinde yapılan çalışmaların çoğu in vivo koşullarda yapılan metabolik çalışmalardır. Bununla beraber, C. S. Frings in vitro koşullarda kan glikoz değerlerini o-toluidin yöntemi ile ölçmüş ve dekstran ekledikten sonra bu değerlerin belirgin bir şekilde arttığını göstermiştir (5).

Bu çalışmada, diyabetli hastaların sık olarak kullandıkları kalsiyum dobesilat, pentoksifilin ve nikotinil alkol tartaratın kimyasal yapıları bakımından glikoz ölçüm yöntemimizin esasını oluşturan bakır (II) iyonlarını, bakır (I) iyonlarına indirgeyebilecekleri düşünülmüş ve bu etkileşmenin laboratuvar sonuçlarını ne derecede değiştirebileceği araştırılarak bunun tedavi açısından doğuracağı sonuçlar tartışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne 1970 - 1981 yılları arasında başvuran diabetes mellitus tanısı konulmuş tüm hasta dosyalarından sistematik örnekleme metoduna göre seçilen 100 dosyada kalsiyum dobesilat, pentoksifilin ve nikotinil alkol tartaratın en çok kullanılan ilaçlar olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda güvenilir olması, az kana ihtiyaç duyulması ve rutin olarak sık kullanılması nedeniyle neocuproine - bakır reaktifi ile yapılan glikoz tayin yöntemi seçilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi ve Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne başvuran 20 sağlıklı kişiden sağlanan heparinli kan örnekleri santrifüje edilerek plazmaları alındı ve çalışılana kadar +4°C de saklandı.

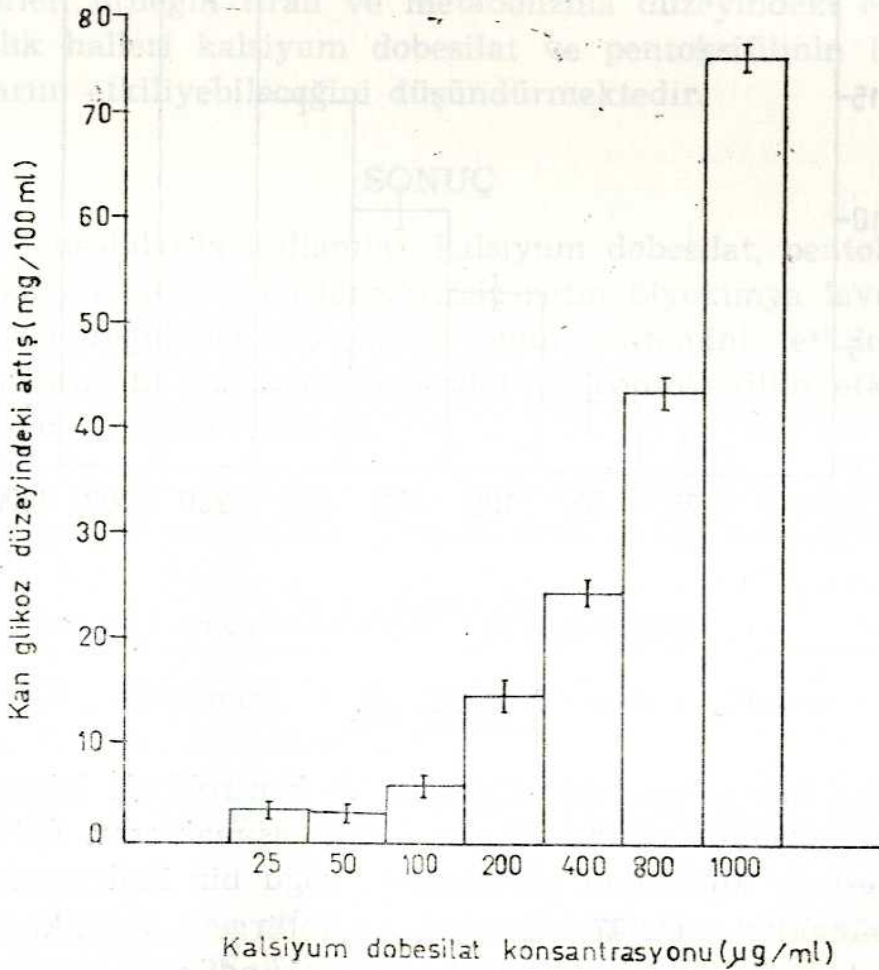
Distile suda kalsiyum dobesilatın 8, pentoksifilin 9, nikotinil alkol tartaratın 5 farklı konsantrasyonu hazırlanarak pH'ları potasyum dihidrojen fosfatla 7.4'e tamponlandı. Bütün konsantrasyonların 20 kan örneğine etkileri ayrı ayrı incelendi. Deney grubunda 3.8 ml plazma örneğine 0.2 ml ilaç çözeltisi, kontrol grubunda da aynı hacimde plazmaya yine 0.2 ml serum fizyolojik eklenerek sonuçlar otoanaliz cihazında (Technicon Glucose AA II - 02) 460 nm de okundu.

Kullanılan Kimyasal Maddeler :

Kalsiyum dobesilat (Tek), pentoksifilin (Hoechst), nikotinil alkol tartarat (Roche), heparin (Roche), neocuproine - bakır reaktifi (Technicon), sodyum karbonat (Merck), sodyum klorür (Merck), Brij 35 (lauril, setil, stearyl ve oleil eterlerin karışımı; Technicon), potasyum dihidrojen fosfat (Merck), sodyum hidroksid (Merck).

Bulguların istatistiksel analizinde student'ın t - testi uygulandı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

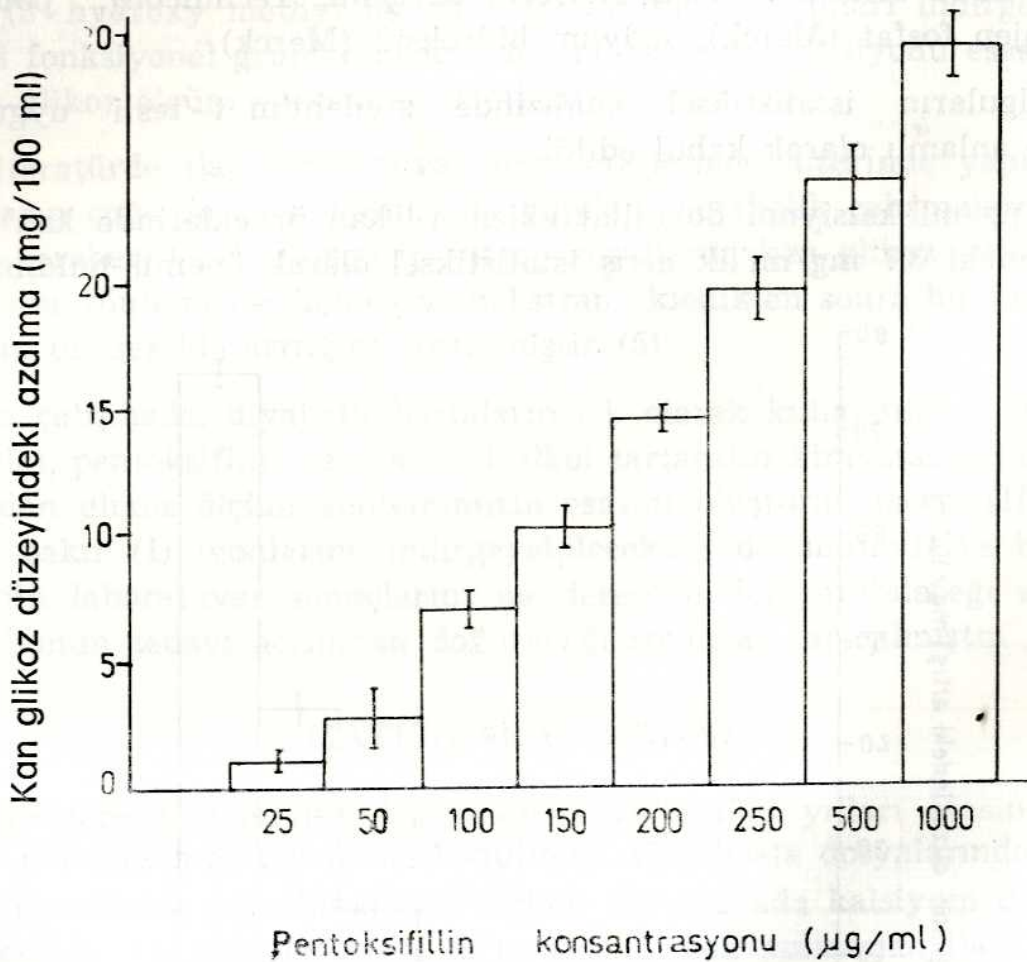
25 $\mu\text{g/ml}$ kalsiyum dobesilat eklenen kan örneklerinde kan glikoz düzeyindeki 3.7 mg/ml'lik artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur



($p < 0.05$). Kan örneklerine sırasıyla 50, 100, 200, 400, 800, 1000 $\mu\text{g/ml}$ kal-siyum dobesilat eklenmesi kan glikoz düzeyinde sırasıyla 3.5, 5.9, 14.3, 24.3, 43.3 ve 76 mg/ml artışlara neden olmuştur (Şekil I; $p < 0.01$).

25 $\mu\text{g/ml}$ pentoksifilin eklenen kan örneklerinde kan glikoz düzeyin-deki 0.8 mg/100 ml'lik azalma istatistiksel bakımdan önemli bulunmuş-tur ($p < 0.05$). Kan örneklerine sırasıyla 50, 100, 150, 200, 250, 500, 1000 $\mu\text{g/ml}$ pentoksifilin eklenmesi kan glikoz düzeyinde sırasıyla 3.2, 7.3, 10.4, 14.9, 19.7, 24.2, 29.6 mg/100 ml azalmalara neden olmuştur (Şekil II; $p < 0.01$).

Nikotinil alkol tartarat ile kan glikoz düzeyinde istatistiksel olarak önemli bir değişme gözlenmemiştir ($p > 0.05$).



TARTIŞMA

Diyabetin tanısı, seyirinin izlenmesi ve kontrolünde laboratuvar test sonuçlarının güvenilir olması büyük önem taşımaktadır. Glikoz düzeyi-nin ölçülmesinde kullanılan yöntemlerin çoğu bir indirgenme reaksiyo-nuna dayanmaktadır (1, 17). Bu nedenle indirgen özellikteki kimyasal maddelerin bu yöntemleri etkilemeleri mümkündür.

İlaçların glikoz düzeyine etkileri daha çok in vivo yöntemlerle çalışılmıştır. Örneğin: Peterson ve ark. (14), Szabo ve ark. (16), Wingerd ve ark. (19) oral kontraseptiflerin; De Cork (3), Field ve ark. (4) salisilatların; Gruan ve ark. (8), nikotinic asidin; Gaut ve ark. (6), nikotinil alkolün; Kohner ve ark. (12) diüretiklerin glikoz toleransını azaltıklarını göstermişlerdir. Buna karşın Seltzer ve ark. (15) benzodiazepinlerin, sülfonilüre grubu ilaçların ve monoaminoksidaz inhibitörlerinin glikoz toleransını artırdıklarını bildirmişlerdir. Zileli ve ark. (20) ise teofilinin hipokalsemili hastalarda kan glikoz düzeyinde azalma yaptığını tesbit etmişlerdir.

Ancak bu konuda in vitro çalışmalara oldukça az raslanmaktadır. C. S. Frings, o-toluidin yöntemine dekstranın etkisini in vitro olarak çalışmış ve kan glikoz düzeyinde belirgin bir artış görüldüğünü saptamıştır (5). Bu çalışmada ise, kalsiyum dobesilat kan glikoz düzeyinde anlamlı bir artışa pentoksifilin de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Nikotinil alkol tartarat etkisiz bulunmuştur. Ancak glikoz ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmuş aralığın geniş olması (2, 18), bu bulguların klinik açıdan anlamlı olmadığını ortaya koymaktadır. Fakat ilaçların plazma düzeyinde anormal artışa neden olabilecek faktörler, örneğin itrah ve metabolizma düzeyindeki etkileşmeler veya hastalık halleri kalsiyum dobesilat ve pentoksifilin laboratuvar test sonuçlarını etkileyebileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Diyabetli hastalarda kullanılan kalsiyum dobesilat, pentoksifilin ve nikotinil alkol tartaratın, hastanelerimiz rutin biyokimya laboratuvarlarının da sıklıkla uygulanan bir glikoz ölçüm yöntemini etkileyip etkilemedikleri araştırıldı. Kalsiyum dobesilat ve pentoksifilin etkili, nikotinil alkol tartarat etkisiz bulundu.

KAYNAKLAR

1. Bauer, J. D., Ackerman, P. G., Toro, G. (ed) : *Clinical Laboratory Methods*. Saunder Co., 1974.
2. Bostancı, N. : *Şeker Hastalığı Diabetes Mellitus*, Bateş dağıtım İstanbul, 1977.
3. De Cork, N. M. : *The effect of aspirin on glucose tolerance tests* *The Med. J. Aust.*, Oct. 28 : 813, 1967.

4. Field, J. B., Boyle, C., Remer, A. : Effect of salicylate infusion on plazma insulin and glucose tolerance in healty persons and mild diabetics. *Lancet*, 1 : 1191, 1967.
5. Frings, C. S. : Effect of dextrans on o-toluidin methods for glucose. *Clin. Chem.*, 16, 7, 1970.
6. Gaut, N. Z., Taylor, R. : Effects of large doses of nicotinyl alcohol on serum lipids levels and carbohydrate tolerance, *The J. Clin. Pharm.*, Nov-Dec., 370, 1968.
7. Goldenberg, S., Frankel, S. : «Carbohydrates» *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*, Frankel, S., Sonnerwirth, A. C. (ed) Mosby Company, Saint Louise, 1970.
8. Gruan, H., Adlersberg, D. : The effects of large doses of nicotinic acid on circulating lipids and carbohydrate tolerance, *Amer. J. Med. Sci.*, 237 : 12, 1969.
9. Hansten, P. D. : *Drug Interaction*, Lea-Febiger, Philadelphia, 1975.
10. Karan, A. : İlaçlar ve laboratuvar testleri arasındaki etkileşmeler, *Ankara Ecz. Odası Bülteni* 4 : 1, 1982.
11. Kimble, M. A. : «Diabetes» *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. Herfindel, E. T., Hirschman, J. L. (ed) *The Williams and Wilkins Com.* Baltimore, 1976.
12. Kohner, E. M., Doller, C. T. : Effect of diuretic therapy on glucose tolerance in hypertensive patients, *Lancet*, May, 15 : 986, 1971.
13. Mahan, H. : *Bruce, University Chemistry*, Addison - Wesley Publishing Company, Inc., Massachusetts, 1972.
14. Peterson, W. F., Steel, M. W., Coyne, R. V. : Analysis of the effect of ovulatory suppressant on glucose tolerance, *Am. J. Obst. Gynec.* 95 : 4, 1966.
15. Seltzer, H. S. : Drug induced hypoglycemia, *Diabetes* 21 : 955, 1972.
16. Szabo, A. J., Cole, H. S., Grimaldi, R. D. : Glucose tolerance in gestational diabetic women during and after treatment with a combination type oral contraceptive, *New Eng. J. Med.* 282 : 12, 1970.
17. Tietz, N. : *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunder Co. 1976.
18. Williams, R. H., Porto, D. : «The Pancreas» *Texbook of Endocrinology*. William, R. H. (ed) W. B. Saunders Company, Philadelphia 1974.
19. Wingerd, J., Duffy, T. J., Creek, W. : Oral contraceptive use and other factors in the standart glucose tolerance test, *Diabetes* 26 : 11, 1977.
20. Zileli, M. S., Gedik, O. : Effects of hypocalcemia and theophyline on glucose tolerance and insulin release in human beings, *Diabetes*, 26 : 8, 1977.