

283818

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİYABETLİ HASTALARDA TEŞHİS İÇİN UYGULANAN TÜM
GLİKOZ ÖLÇÜM SONUÇLARINA İLAÇ VE BESİN MADDELERİNİN
ETKİSİ**

Analitik Toksikoloji ve Bromatoloji Programı
DOKTORA TEZİ

AYŞE GÜL CENİK

ANKARA - 1982

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DİYABETLİ HASTALARDA TEŞHİS İÇİN UYGULANAN TÜM
GLİKOZ ÖLÇÜM SONUÇLARINA İLAÇ VE BESİN MADDELERİNİN
ETKİSİ

Analitik Toksikoloji ve Bromatoloji Programı
DOKTORA TEZİ

AYŞE GÜL GENİK

Rehber Öğretim Üyesi : Prof.Dr. SUNA DURU

ANKARA - 1982

Başta tezimi yöneten değerli hocam Prof. Dr. Suna Duru olmak üzere laboratuvar olanaklarından yararlandığım Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya Enstitüsünün Başasistanlarına, H.Ü. Tıp Fak. Endokrinoloji bölümünden Doç . Dr. Aydan Uzman'a, kan bankası şefi Doç.Dr. Tekin Kanra'ya, H.Ü. Ecz. Fak. Analitik Toksikoloji ve Bromotoloji Bilim Dalında Doç.Dr. Filiz Hıncal'a, Dr. Ecz. Gönül Şahin'e ve bölüm asistanlarından Dr. Ecz. Hilal Özgüneş ve Ecz. Nurşen Başaran'a ayrıca tez çalışmam süresince yakın desteklerini gördüğüm H.Ü. Hastanesi Büyük Eczanesindeki çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
I- GENEL BİLGİLER	3
I.1. İlaçların laboratuvar testlerine etkileri.	3
I.2. Diyabet	4
I.2.1. Tanım ve tarihçe	4
I.2.2. Diyabette etiyolojik etmenler	7
I.2.2.1. Kalıtım.....	7
I.2.2.2. Çevresel etmenler.....	8
I.2.2.3. Diğer etmenler.....	8
I.2.3. Diyabetin sınıflandırılması.....	9
I.2.3.1. İnsüline bağımlı diyabet.....	10
I.2.3.2. İnsüline bağımlı olmayan diyabet.....	10
I.2.3.3. Belli durum ve sendromlarla olan diyabet..	11
I.2.3.4. Bozulmuş glikoz toleransı.....	11
I.2.3.5. Hamilelik diyabeti.....	12
I.2.3.6. Glikoz toleransının geçmişteki anomalisi..	13
I.2.3.7. Glikoz toleransının potansiyel anomalisi..	13
I.2.4. Diyabetin komplikasyonları.....	13
I.3. Glikoz Ölçüm Yöntemleri.....	15
I.3.1. Normal kan glikoz düzeyi.....	15
I.3.1.1. Kan glikoz düzeyinin değiştiği durumlar...	17
I.3.2. Kanda glikoz ölçüm yöntemleri.....	18
I.3.2.1. Açlık kan şekeri ölçümü.....	18
I.3.2.2. Glikoz tolerans testleri.....	21
I.3.2.2.1. Oral glikoz tolerans testleri.....	21
I.3.2.2.1.1. Test öncesi etmenler.....	22
I.3.2.2.1.2. Test anındaki etmenler.....	23
I.3.2.2.1.3. Test sonuçlarının değerlendirilmesi.....	24

I.3.2.2.2.	Intravenöz glikoz tolerans testleri.....	28
I.4.	Kalsiyum dobesilat.....	29
I.5.	Pentoksifillin	29
I.6.	Nikotinil alkol tartarat.....	30
II-	MATERYAL ve YÖNTEM	31
II.1.	Materyal	31
II.1.1.	Kullanılan araç ve gereçler.....	31
II.2.	Yöntem.....	31
II.2.1.	Kan örneklerinin alınışı.....	31
II.2.2.	İlaç çözeltilerinin hazırlanması.....	33
II.2.3.	Kan örneklerine ilaç çözeltilerinin eklen- mesi.....	33
III-	BULGULAR	36
IV-	TARTIŞMA	47
Ö Z E T -	Türkçe	51
Ö Z E T -	Yabancı dilde.....	52
K A Y N A K L A R	53
ÖZGEÇMİŞ		

GİRİŞ ve AMAÇ

Şeker hastalığı (diyabet - diabetes mellitus) klinik olarak sık idrara çıkma (poliüri), sık sık su içme (polidipsi), aşırı yemek yeme (polifaji) şeklinde kendini gösteren, karbohidrat metabolizmasındaki bozukluk sonucu hiperglisemi ve glikozüri ile ortaya çıkan, tüm dünyada olduğu gibi yurdumuzda da oldukça sık rastlanan kronik bir hastalıktır (1,2).

Diyabetin tanısı, seyrinin izlenmesi ve tedavisinde laboratuvar testlerinin önemi büyüktür. Glikoz metabolizmasındaki bu bozukluğu ortaya çıkarmak için idrarda glikoz ve aseton aranması, açlık ve tokluk kan şekerinin saptanması, glikoz yükleme (oral ve iv. glikoz tolerans testleri) ve glikoz-kortizon yükleme gibi testler uygulanmaktadır (1,3,4). Laboratuvar bulgularının yaş, cins, diyet, bedensel faaliyetler ve emosyonel durumla yakın ilişkisi olduğundan sonuçların değerlendirilmesinde bu etmenlerin göz önünde bulundurulması gerekmektedir(5). Bunun yanı sıra hastanın kullandığı ilaç ve besinler de test sonuçlarını biyolojik ve kimyasal yollarla etkileyebilir(6,7). Hastalığın sağlıklı bir biçimde izlenebilmesi için bu etkileşimlerin iyi bilinmesi gereklidir. Diyabetli hastalara çok sıkı bir diyet uygulanması, çalışmamızda besin-laboratuvar testi etkileşmesi üzerinde durmamıza neden olmuştur.

Diyabet uzun dönemde organizmada çeşitli bozukluklara neden olur. Bu bozuklukların en önemlilerinden biri de da-

marsal hastalıklardır (8,9). Damarsal hastalıklar arasında ateroskleroz, arteriyoskleroz, kapiller mikroanjyopati ve retinopati sayılabilir(8). Bu bozuklukların tedavisinde kan glikoz düzeyinin kontrol altında tutulması yanında çeşitli ilaçlar da kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında kalsiyum dobesilat (kalsiyum 2,5-dihidroksi benzen sülfonat), nikotinil alkol tartarat (3-hidroksi metil piridin tartarat) ve pentoksifillin (3,7-dihidro 3,7-dimetil-1-(5-oksoheksil)-1H-purin-2,6 dion) kimyasal yapıları bakımından glikoz ölçümlerinde kullanılan test yöntemini etkileyerek sonuçları değiştirebilecek özelliktedirler. Bu maddelerin taşıdığı indirgen özellikteki fonksiyonel gruplar, indirgenme reaksiyonu esasına dayanan glikoz ölçüm yöntemlerini etkileyebilir. Bu nedenle çalışmamızda söz konusu etkileşimlerin nicel ve nitel olarak araştırılması amaçlandı.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesine başvuran diabetes mellitus tanısı konulan hasta dosyaları arasından sistematik örnekleme tekniği ile belirli sayıda dosya incelendi. Damarsal hastalıklarda en sık kullanılan ve kimyasal yapısı bakımından indirgen özellikte olan ilaçlar arasından yukarıda sözü edilen üç ilaç üzerinde çalışma uygun görüldü.

Invitro olarak yapılan bu çalışmanın ilgili bölümlerce bir ekip çalışması halinde ve invivo koşullarda yapılmasının ilaç-laboratuvar testi etkileşmesi açısından kliniğe daha yararlı olacağı kanısındayız.

I- GENEL BİLGİLER

I.1. İlaçların Laboratuvar Testlerine Etkileri

Tıpta tanı, hastalığın seyri ve tedavisi için yapılan laboratuvar testleri büyük önem taşır. Tedavinin ilk basamağını oluşturan laboratuvar testlerindeki hatalar, tedaviyi yanlış yöne sürüklemesi bakımından oldukça önemli sorunlar doğurabilir. Bu hatalar testi yapan kişinin uygulamasından gelebileceği gibi, kullanılan ilacın testi etkilemesi şeklinde de olabilir. Bu bakımdan ilaç-test etkileşmesinin göz önünde tutulması gerekmektedir. İlacın test sonuçlarını etkilediği biliniyorsa, uygulanan yöntem değiştirilir veya ilaç kesilip belli bir süre sonra aynı yöntem yinelenir(10).

İlaçların laboratuvar test sonuçlarına etkisi genellikle iki grupta toplanabilir: İlacın farmakolojik veya toksikolojik etkisine bağlı olarak (tanıya yönelik laboratuvar test sonuçlarında) meydana getirdiği etkiler ve ilacın test yöntemi ile kimyasal olarak etkileşmesi (6,11).

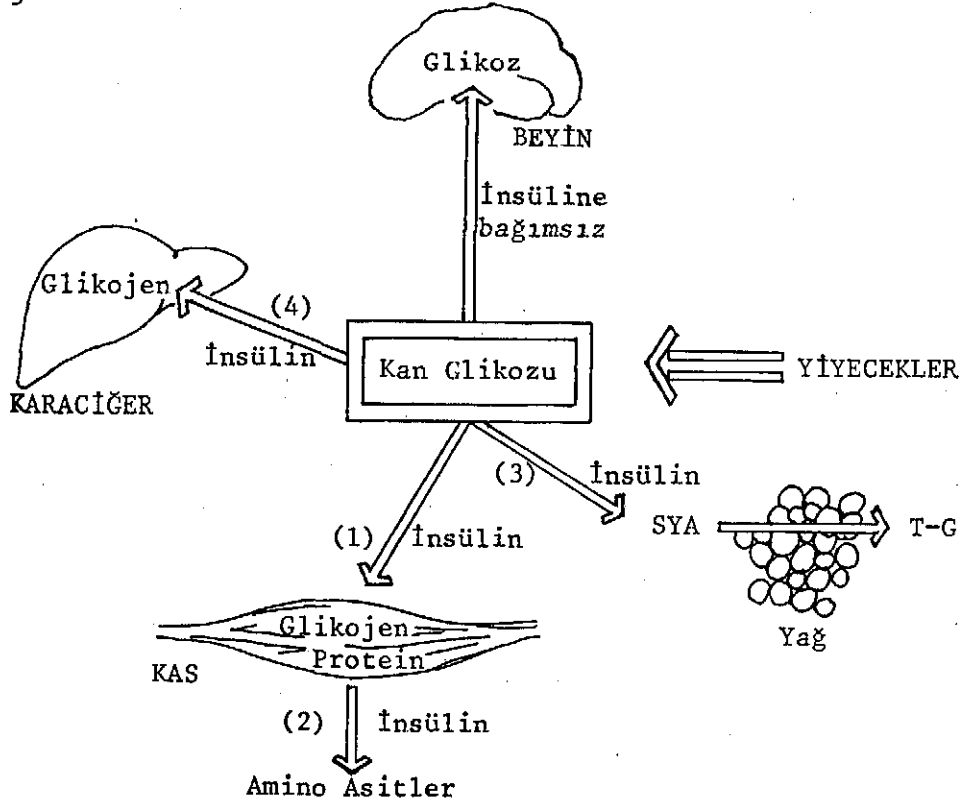
Farmakolojik Etki : Bu etki, hastanın durumu, alınan ilacın dozu, ilacın kullanım süresi ile ilgilidir. Böyle bir etkileşimde elde edilen test sonucu, hastalıktan değil tedavide kullanılan ilaçtan ileri gelmektedir. Örneğin test sonucu hipofosfatemi ve hiperkalsemi görülen hasta belki de çok sıkı bir antiasit tedavisi görmektedir. Bu durumda tedavi şemasının bir süre için değiştirilmesi önerilebilir. Toksik etkiler, ters reaksiyonlar ve allerji, bu tip etkileşimlerin alt grubu olarak düşünülebilir.

Kimyasal Etki : Bu tip etki bazen çok belirgin olabilir. Proteine bağlı iyot (PBI) testini iyot içeren vitamin ve öksürük şurubu gibi ilaçlar çok belirgin olarak etkilerler. Ancak tüm etkileşimler bu kadar açık gözlenmiyebilir. İlacın test yöntemini etkilediği saptanırsa, bir başka analitik yöntemle çalışma yoluna gidilir.

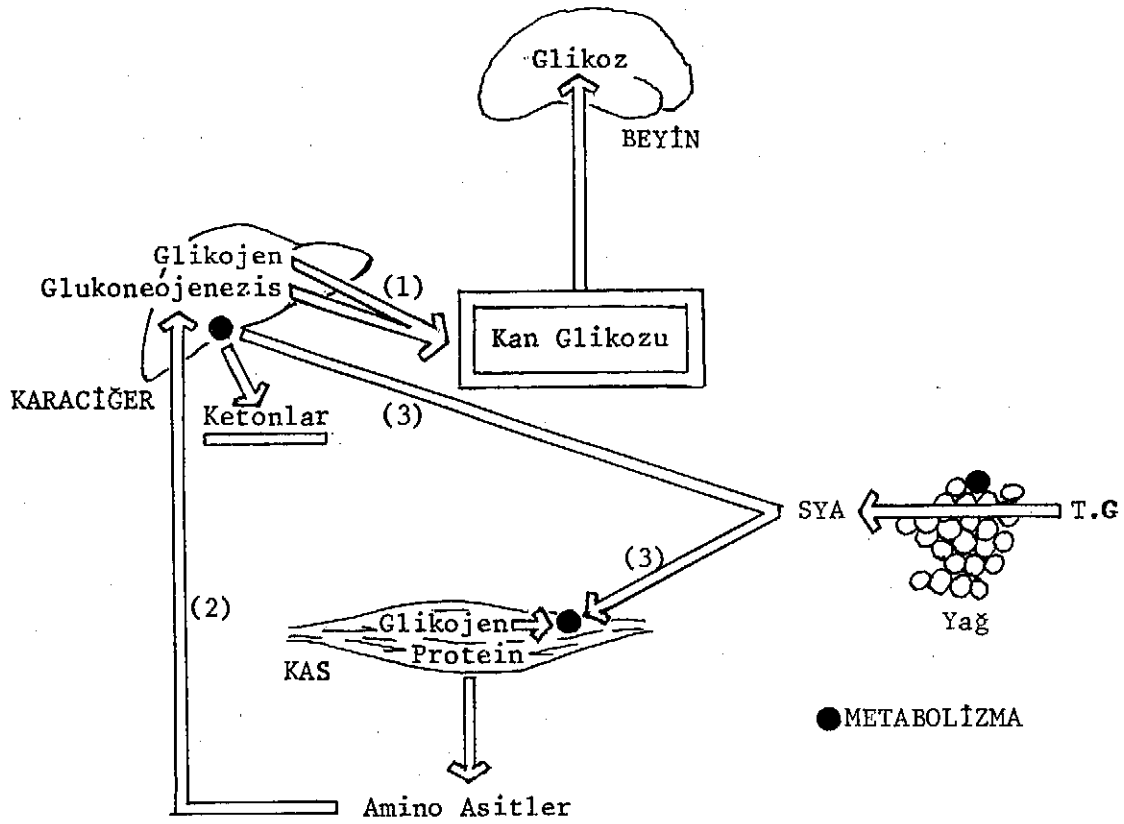
I.2. Diyabet :

I.2.1. Tanım ve Tarihçe

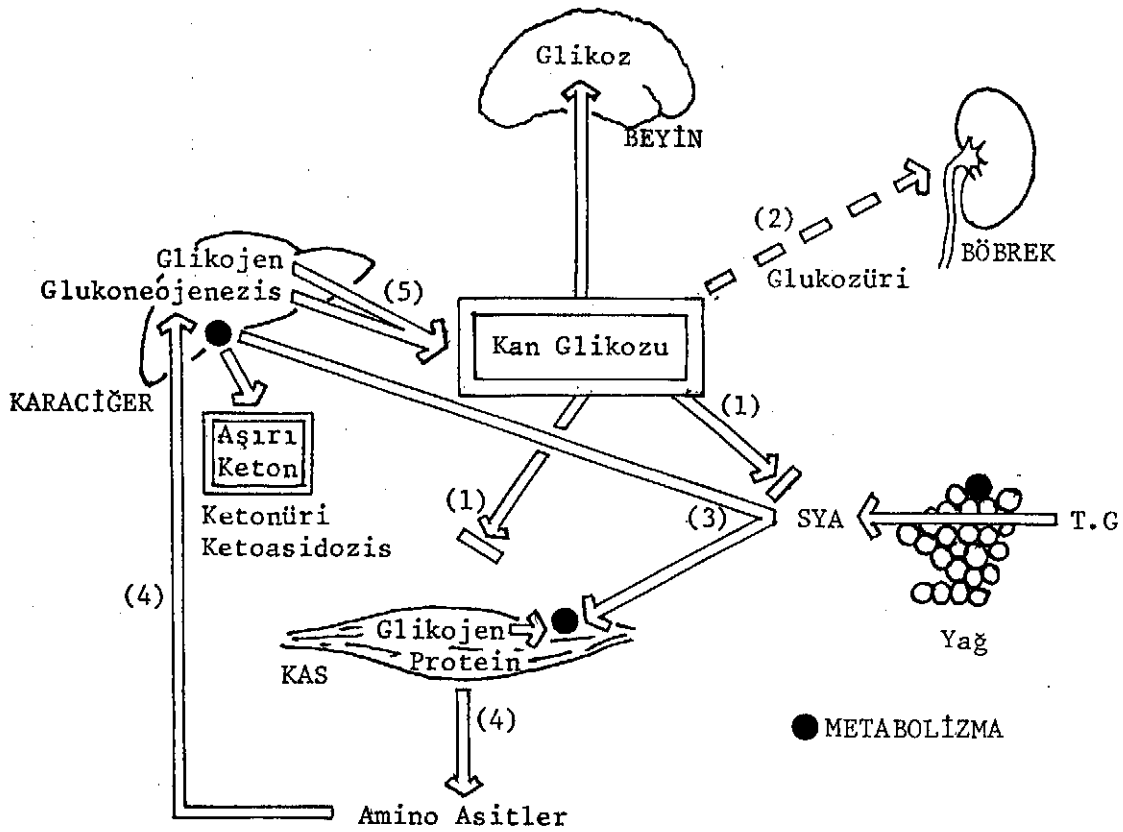
Şeker hastalığı (diyabet-diabetes mellitus) klinik olarak sık idrara çıkma (poliüri), sık sık su içme (polidipsi), aşırı yemek yeme (polifaji) şeklinde kendini gösteren, karbohidrat metabolizmasındaki bozukluk sonucu hiperglisemi ve glikozüri ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır (Şekil 1,2,3). Bu hastalıkta genellikle insülin kullanımının yokluğu veya yetersizliği söz konusudur.



Şekil 1 : Normal karbohidrat metabolizması (Toklukta)



Şekil 2: Normal karbohidrat metabolizması (Açlıkta)



Şekil 3 : Diyabette karbohidrat metabolizması.

Diyabetin tarihçesi oldukça eskiye dayanmaktadır. Mısırlılara ait "Ebers" papirüslerinde, diyabete benzer belirtilerden sözedildiği saptanmıştır. Kapadokyalı Aretaeus bu hastalığa Yunancada sifondan akma anlamına gelen "diabetes" adını vermiştir. VI. yüzyılda Hintli hekimler diyabetli hastaların idrarının tatlı olduğunu fark etmişlerdir. XVIII. yüzyılda bu tatlı maddenin şeker olduğu anlaşılmış ve hastalığın adına tatlı anlamına gelen "mellitus" sözcüğü eklenmiştir. Diyabetle ilgili ilk patolojik bulgular 1889'da Oscar Minkowski ve Baron von Mering'in pankreasın yaşam için gerekli olup olmadığını izlemek için yaptıkları çalışmalar sırasında ortaya çıkmıştır(12). Araştırmacılar pankreası çıkarılan köpek idrarına çok sayıda sineğin konması üzerine idrarı incelemişler ve şeker bulunduğunu saptamışlardır. Bu sonucun pankreasın çıkarılmasına bağlı olduğu kanısına varılmıştır. Araştırmacıların bu buluşu, pankreasta glikoz metabolizmasını düzenleyen bir salgının bulunduğunu ortaya koymuş, ve pankreasın antidiyabetik madde içeren bu salgısına 1909 yılında insülin adı verilmiştir (12). Yapılan deneysel çalışmalarda, pankreası çıkarılan köpeklere pankreas yedirmek veya saf olmayan pankreas ekstralarını enjekte etmek ortaya çıkan hiperglisemi ve glikozüri gibi belirtileri düzeltmemiştir. Daha sonraki çalışmalar oral yolla verilen pankreas dokusunun midedeki proteolitik enzimlerle yıkıldığını göstermiştir (13). Pankreas ekstresi enjeksiyon şeklinde uygulandığında pankreasta doğal halde bulunan aynı tip enzimler, protein yapısındaki insülini etkisiz hale getirmektedirler (14). Banting ve Best 1921 yılında protein yapısını bozan enzimleri uzaklaştırarak elde ettikleri pankreas ekstralarını, pankreası çıkarılmış

köpeğe enjekte etmişler ve bir kaç saat içinde kanda glikoz düzeyinin düştüğünü saptamışlardır (12). Böylece diyabetin insülin ile tedavi edilebileceği fikri doğmuştur. Daha sonraki çalışmalarla çok çeşitli antidiabetik ilaçlar tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

I.2.2. Diyabette etiyolojik etmenler :

Yapılan çalışmalar diyabetin basit ve tek bir etiyolojik nedenle açıklanabilecek bir hastalık olmadığını göstermektedir (13). Etiyolojik etmenler şu şekilde sıralanabilir:

I.2.2.1. Kalıtım :

Diyabet etiyolojisinde genetik yapının önemi vardır. Yetişkin tip diyabetiklerde hastalığın aile hikayesiyle ilişkisi bilinmektedir. Anne ve babadan herhangi birisinin şeker hastası oluşu, bunların çocuklarında da hastalık olasılığını artırmaktadır (15). Pyke, yüz tek yumurta ikizinde yaptığı incelemelerin sonuçlarını şu şekilde bildirmiştir : "İkizlerden birisinde elli yaşından sonra diyabet görülürse, diğerinde de birkaç yıl içinde mutlaka diyabet ortaya çıkmaktadır. Eğer ikizlerden birinde kırk yaşından önce diyabet görülürse, diğerinde diyabet görülme olasılığı % 50 civarında kalmaktadır"(13).Pyke'ın elde ettiği bu sonuçlar, yetişkin tip diyabette genetik etmenin rol oynadığını, juvenil tip diyabette ise çevresel etmenlerin daha etkili olabileceğini düşündürmüştür. Diyabette kalıtımın etkisini Brant ve ark. % 23,5, Cryzek % 16,6 ve Redhead ise % 31,6 olarak bildirmişlerdir (16). Türkiye'de yapılan araştırmalarda bu oranın % 19,4-% 37,6 arasında bulunduğu saptanmış-

tır (17). Diyabetin genetik açıdan araştırılması yönündeki çalışmalarında antijenlerle diyabet arasında histolojik bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir (18). Juvenil diyabetli hastalarda HLA antijenlerinden HLA-B8 ve HLA-B15'in normal kişilerden iki-üç defa daha fazla olduğu, yetişkin tipteki diyabetlilerde ise böyle bir ilişkinin olmadığı görülmüştür(1).

I.2.2.2. Çevresel etmenler :

Kızamıkçık ve kabakulak gibi bazı viral enfeksiyonlardan sonra juvenil diyabet görülmesi, bazı virüslerin diyabet etiolojisinde etken rol oynayabileceklerini düşündürmüştür(19, 20). Craigh, farelerde EMC virüsü ile diyabet oluştuğunu, hayvanların pankreaslarının histopatolojik incelenmesinde lökosit infiltrasyonu ve beta hücrelerinde nekroz saptandığını bildirmiştir (13).

Bazı ilaçların ve çevresel kirleticilerin pankreasın beta hücrelerinde yıkıma neden olduğu ve böylece diyabete ortam hazırladığı kabul edilmektedir. Deney hayvanlarında gösterilmiş olduğu gibi, alloksan ve streptozotosin seçici toksik etki yapan kimyasal maddeler olarak bilinmektedir (21,22).

I.2.2.3. Diğer etmenler :

Diyabet her yaşta görülmesine karşın, 35 yaşından sonra önemli ölçüde artış gösterir ve en çok 55-70 yaşlarında görülür (23,24).

Yapılan çalışmalar diyabet oranının kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu göstermektedir. 25-54 yaşlar ara-

sında kadın-erkek oranı 2:1 bulunmuştur (16). Çok çocuklu kadınların çocuksuz veya az çocuklu olanlara oranla daha çok diyabete yakalandığı görülmektedir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda daha erken evlenen ve daha çok hamile kalan ikizde diyabet görülme oranı daha sonra evlenen ve daha az hamile kalan ikize oranla önemli derecede yüksektir(16).

Radyoaktif işaretli insülin moleküllerinin reseptörlere bağlanma oranı araştırıldığında, şişman diyabetli hastalarda insülin reseptörlerinin azaldığı gözlenmiş ve aynı hastalara zayıflama diyeti uygulandığında insülin reseptörü sayısında normale dönüş saptanmıştır (25). Yapılan araştırmalarda diyabetin oluşumunda şişmanlığın rolünün farklı oranlarda olduğu bildirilmektedir (16,17). Diyabetin sosyo-ekonomik koşullarla ilgili olduğunu düşündüren gözlemler de vardır. Beslenme düzeyi yüksek olan gelişmiş ülkelerde diyabet görülme sıklığı, gelişmekte olan ülkelerekinden daha yüksektir (16).

I.2.3. Diyabetin sınıflandırılması :

Değişik merkezlerde diyabet tanımlamalarının, glikoz intolerans tanımının farklılık göstermesi ve bunların sonuçlarının karşılaştırılmasının doğru olarak yapılamaması, ayrıca diyabetin farklı etiyopatolojik nedenlere bağlı kabul edilmesi sınıflandırılmasında birlik sağlanamamasına neden olmuştur. Bu karışıklığa son vermek, tanım ve sınıflamada birlik sağlamak amacıyla 1978'de National Diabetes Data grubu tarafından diyabetin yeni ve gelişmiş bir sınıflandırılması yapılmıştır(26). Bunun sonucu diyabetin kliniği, nedeni ve tanısında

birlik sağlanarak tüm epidemiyolojik bilgilerin bir merkezde toplanabileceği ve doktorların hastalarını iyi bir sınıflama içinde değerlendirebilecekleri umulmaktadır.

Bu sınıflama şu şekilde özetlenebilir.

I.2.3.1. İnsüline bağımlı diyabet

Eski terminolojide "juvenil diyabet, juvenil başlanğıçlı diyabet olarak isimlendiriliyordu. Bu tip diyabette juvenil diyabet teriminin kullanılması doğru değildir. Her yaşta başlayabileceği için yaşa bağılı tanı koymamak gerekir. Etiyolojisinde genetik etmenlerden çok, çevresel etmenler önem taşır. HLA tipi anormal immun cevap ve otoimmun reaksiyonlar söz konusudur (27). Hastalar, ketozisten korunmak ve yaşamın devamı için enjektabl insülin kullanmak zorundadırlar. İnsülinopeni bu tip diyabetin başlıca özelliğidir. Adacık hücresi (islet cell) antikorları sıklıkla bulunur.

I.2.3.2. İnsüline bağımlı olmayan diyabet (Tip 2).

Bu grup iki alt gruba ayrılır. Şişman olmayan tip ve aşırı şişman tip. Eski terminolojide yetişkin diyabet, olgunlukta başlayan diyabet, ketozise dirençli diyabet, stabil diyabet olarak isimlendiriliyordu. Etiyolojisinde çok değişik etmenler söz konusudur. Otozomal dominant geçiş gösterilmiştir. Çevresel etmenler, genetik etmenler üzerine eklenir. Şişmanlıkta etiyolojik etmen kabul edilir ve ölçüt olarak kullanılır. Mikroanjyopati, retinopati, katarakt, nöropati gibi

bozukluklar bu tip diyabette görülür (28). Bu gruptaki hastalar insüline bağımlı olmadıkları halde enfeksiyon ve stres gibi durumlarda ortaya çıkan ketozisi ve hiperglisemiye düzeltmek için insülin kullanabilirler. Serum insülin düzeyi yükselmiş, düşmüş veya normal olabilir. Hastalığın başlangıcı genellikle 40 yaşından sonradır. Hastaların % 60-90'ı şişmandır. Bu hastaların glikoz toleransı zayıflama ile düzelebilir(26).

I.2.3.3. Belli durum ve sendromlarla ortaya çıkan diyabet :

Insülin reseptör anomalileri, çeşitli genetik sendromlar, pankreas hastalıklarından sonra görülen diyabet, hormonal etkenlerle ya da ilaç ve kimyasal etmenlere bağlı olarak ortaya çıkan diyabet türleri bu grubu oluşturur. Eski terminolojide ise sekonder diyabet olarak isimlendirilmekteydi. Bu grupta yer alan bazı tip diyabetlerde etiyolojik neden bilinmemektedir. Örneğin pankreas malign tümörleri sonucu sekonder diyabet oluşması gibi (29). Her sendromun kendine özgü belirtileri yanında diyabet de bulunur.

I.2.3.4. Bozulmuş glikoz toleransı :

Bu grupta aşırı şişman ve şişman olmayan kişiler yanında, aşağıdaki nedenlere bağlı bozulmuş glikoz tolerans testi sonucu gösteren kişiler de bulunur. Bozulmuş GTT etkenleri, pankreas hastalığı, hormonal nedenler, ilaç ve kimyasal maddeler, insülin reseptör anomalileri ve çeşitli genetik sendromlardır. Eski terminolojide bu tip diyabet, asemptomatik, kimyasal, subklinik, sınır, latent diyabet olarak isimlendirilmekteydi.

Bu grupta yer alan hastalar diyabetik kabul edilmezler fakat bunların diyabete yakalanma olasılığı normal kişilerden fazladır. Bu kişilerde, kısa dönemde kalori kısıtlaması ve kilo kaybıyla glikoz toleransının düzelebildiği saptanmıştır (30). Bozulmuş glikoz toleransı olan kişilerin çoğu normale dönebilir. Bu hastalarda sadece açlık kan şekeriyle tanı konulamaz. Glikoz intoleransı normale diyabetik arasındadır. Bu gruptaki hastalarda damarsal bozuklukların, EKG anomalilerinin, aterosklerotik hastalığa eğilimin arttığı bildirilmektedir (26). Ancak renal ve retinal bozukluklar görülmemektedir. Tanı, oral glikoz tolerans testine dayanırsa da önce plazma glikoz düzeyinin 140 mg/100 ml den az olduğu saptanmalıdır (26).

1.2.3.5- Hamilelik diyabeti (Gestasyonel diyabet):

Eski terminolojide de aynı şekilde isimlendiriliyordu. Bugün için tam olarak bilinmeyen metabolik ve hormonal değişiklikler sonucu ortaya çıkan diyabettir. Hamilelik diyabeti nedenlerinin bir kısmından, insüline dirençlilik sorumlu olabilir. Bu hastaların özel klinik belirtileri olduğu için, ayrı bir grup olarak kabul edilmektedirler. Diyabetle kontrol edilebilen bu grup hastalarda fetüste doğum öncesi hastalık ve ölüm oranı yüksektir (31). Glikoz intoleransı hamilelikte başlamış veya saptanmıştır. Daha önceden diyabeti olan hamileler bu gruba alınmamaktadırlar. Doğum öncesi fetüste komplikasyonların artışı yanı sıra doğumdan 5-10 yıl sonra diyabetin ağırlaştığı izlenmiştir. Tanı, oral glikoz testine dayanmakla beraber, yeni ölçütler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (32).

1.2.3.6. Glikoz toleransının geçmişteki anomalisi

Bu grupta yer alan hastalar için eski terminolojide latent diyabet, prediyabet terimleri kullanılmaktaydı. Bu kişilerde bugün normal glikoz toleransı olduğu halde, geçmişte kendiliğinden veya bir uyarıya cevap olarak bozulmuş glikoz toleransı veya hiperglisemi olduğu gösterilmiştir. Hamilelikten sonra normal glikoz toleransına dönen kişiler, bu grup için tipik bir örnektir. Diğer bir örnek de kilo kaybettikten sonra normal glikoz toleransı gösteren şişman diyabetiklerdir (25,30). Ayrıca yanıklarda, kemik yaralanmalarında, karın ameliyatlarında ve bazı enfeksiyonlarda bozulmuş glikoz toleransı görülmektedir. Genellikle bu kişilerde stres ortadan kalktıktan sonra glikoz toleransı normale döner (33-36).

1.2.3.7. Glikoz toleransının potansiyel anomalisi :

Eski terminolojide prediyabet, potansiyel diyabet olarak isimlendiriliyordu. Bu gruba giren kişilerde hiçbir zaman anormal glikoz toleransı gösterilmemiştir. Fakat diyabetin gelişme olasılığı yüksektir. Bu kişilerde adacık hücreleri (islet cell) antikorları bulunur.

1.2.4. Diyabetin komplikasyonları :

Diyabetin uzun dönemde neden olduğu komplikasyonlar çeşitli sistemlerde görülmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Kalp-damar sisteminde, gözde, sinir sisteminde ve böbreklerde çok ciddi sakatlıklara yol açabildiği gibi aynı zamanda hastanın hayatı tehdit eder niteliktedir. Bu komplikasyonların ortaya çıkmasında rol oynayan patolojik olayları açıklamak için bazı görüşler ortaya atılmıştır. Bunlardan biri, diyabet-

lilerde hücrelerdeki fizyolojik yaşlanmanın normal kişilere göre daha erken ortaya çıktığı şeklindedir(37). Diğer bir görüşe göreyse glikozun metabolizma ürünü olan sorbitolün göz merceğinde ve sinir dokusunda birikmesi osmotik basınç değişikliğine ve hücrelerde şişmeye neden olmaktadır(38,39). Yüksek kan şekerinin moleküler düzeyde hücrelere ne şekilde zarar verdiğini açıklamaya çalışan bir görüş de, glikozun hücre proteinlerine bağlanarak hücrede fonksiyonel ve yapısal bozukluklara neden olduğu yönündedir. Bu konuda çalışan araştırmacılar glikozun enzim gerektirmiyen bir işlemle hemoglobin molekülüne bağlanarak, bunların elektrik yüklerini ve biyokimyasal özelliklerini değiştirdiğini saptamışlardır(37). Diyabetlilerde glikozun hemoglobine bağlanma derecesinin bulunması sonucu klinik değerlendirmelerde hemoglobine bağlı glikoz testi önem kazanmıştır. Hemoglobin taşıyan eritrositlerin yarı ömrü ortalama dört aydır. Glikoz hemoglobin molekülüne bir defa bağlandıktan sonra buradan son derece yavaş ayrılmaktadır. Bu durumda diyabetli hastalardaki şeker bağlı hemoglobin oranının saptanması, birkaç aylık bir süre içinde kan şekerinin ne derece iyi kontrol altında tutulduğu hakkında en iyi sonuç veren bir ölçütdür(37).

Glikozun, diyabetli hastalarda kan damarlarının çeperine ve sinir hücrelerini saran 'schwan' kılıfı proteinlerine de aynı şekilde bağlanabileceği ve bu şekilde bozukluklara neden olabileceği düşünülmüştür. Diyabetli hastalarda sinir hücreleri etrafındaki yalıtım bozulduğu için motor ve duyu sinirlerinde uyarı iletim hızı yavaşlamaktadır. Motor sinir uyarısındaki bu yavaşlamanın doğrudan kan şekerindeki artma ile orantılı olduğunu gösterilmiştir (38).

Kan şekeri kontrolünün diyabetik komplikasyonları önleyip, önlemeyeceği konusu tartışılmaktadır. Genç diyabetiklerde kan şekerinin sıkı bir şekilde kontrol altında tutulması önerilmektedir. Daha yaşlı hastalarda, dejeneratif bozukluklar yerleşmiş olduğundan, sıkı bir kontrolün bu bozuklukları ne derece düzelteceği hakkında yeterli bir açıklık yoktur(1,8,37).

I.3. Glikoz ölçüm yöntemleri :

Glikoz ölçümleri kan, idrar ve beyin-omurilik sıvısında yapılmaktadır. Ölçümler glikozun moleküler yapısındaki aldehit grubunun indirgen özelliğine dayanmaktadır. Glikoz ölçümlerimizi biyolojik materyal olarak kanda yaptığımız için burada normal kan şekeri ve kanda glikoz ölçüm yöntemleri üzerinde durmak yararlı olacaktır.

I.3.1. Normal kan glikoz düzeyi :

Yetişkinde saptanan açlık venöz kan glikoz düzeyi 85 mg/100 ml'dir. Tam kan değerine göre serum ve plazmadaki değerler biraz daha yüksektir (65-110 mg/100 ml) (40-42). Mc-Donald ve ark. plazma glikoz konsantrasyonu ile tam kan glikoz konsantrasyonu arasında doğrusal bir ilişki bulmuşlar ve aşağıdaki şekilde göstermişlerdir (41).

$$P = 1.153 w + 6.61$$

P : Plazma veya serumdaki glikoz konsantrasyonu(mg/100 ml)

w : Tam kandasi glikoz konsantrasyonu (mg/100 ml).

Thustison ve ark. da benzer bir eşitlik ortaya koymuşlardır (43).

$$P = 1.170w + 0.11$$

Bu iki formül tam kan değerlerini plazma değerlerine çevirmede, ± 5 mg/100ml hata sınırları içinde birbirine yakın sonuçlar vermektedir.

Kan glikozu ölçüm yöntemlerine göre, ölçülen değerler arasında fark olmaktadır. Örneğin normal kan glikoz değeri: Folin-Wu yönteminde 72-132 mg/100ml tam kanda, Somogyi-Nelson yönteminde 65-110mg/100ml tam kandadır (44,45).

Yöntemler arasındaki bu farka neden olan en önemli etken, albümin ve diğer benzer maddeleri ortamdan uzaklaştırıcı reaktiflerin etkinliğidir. Bu reaktifler glikoz dışındaki maddeleri uzaklaştırabilmeli (albümin, sakkaroit gibi) ve kan glikozunu bozucu bir etki oluşturmamalıdır. Bu reaktifler genellikle dört grupta incelenir.

a) Tungustik asit : Bu asit Benedict, Folin-Wu, ve Fontes-Thivole yöntemlerinde kullanılmaktadır. Tungustik asitle elde edilen süzüntüye glikoz dışındaki maddelerin bir kısmı da geçebilmektedir. Bu nedenle bu yöntemle gerçek kan glikozundan daha yüksek değerler elde edilmektedir.

b) Civa (II) nitrat: Bu reaktif Baudouin-Lewin yönteminde kullanılmaktadır.

c) Kolloidal çinko hidroksit : Hagedorn- Jansen, Fujita-Iwatake ve Somogyi-Shaffer Hartman yöntemlerinde kullanılan güvenilir bir reaktifdir.

d) Çinko sülfat-Baryum hidroksit çözeltisi: Bu çözelti Laubermattice, Somogyi-Nelson yöntemlerinde kullanılır. Serum ve plazmanın albüminini uzaklaştırmada çok iyi sonuç veren bir

reaktifdir. Bu reaktifin tuz ve diğer doku ekstrelerinin kan süzütüsüne geçmesine engel olması ve sodyum florür benzeri antikoagülan maddeleri çöktürmesi gibi üstünlükleri vardır(46).

Kan glikozu ölçümleri arter, ven veya kapiller kan örneklerinde yapılır. Glikoz değeri bakımından kapiller kan arter kanına çok yakın olup 100 ml'de sadece birkaç mg daha fazla glikoz içerir. Arter kanındaki glikoz, ven kanındaki glikozdan daha fazladır. Çünkü arter kanındaki glikozun bir kısmı dokularda harcanır. Arter ve ven kanları arasındaki glikoz farkı dokuların glikoz kullanımını gösterdiğinden, ven kanı glikoz saptanmasında daha çok kullanılmaktadır. Yalnız böbreğin glikoz eşiğini saptamada veya glikozürinin, renal olup olmadığını anlamak için arter kanında glikoz ölçümü yapılabilir. Glikoz tolerans testlerinde de daima ven kanı kullanılmalıdır.

I.3.1.1. Kan glikoz düzeyinin değiştiği durumlar:

Diyabetli hastada açlık kan şekeri 500 mg/100 ml'ye kadar yükselebilir. Genellikle açlık kan şekerinin 120 mg/100 ml'yi geçtiği durumlar enderdir. Tiroid ve hipofiz bezinin hiperaktivitesi, adrenalinin fazla salınması durumlarında kan glikozunda küçük artışlar görülebilir. Pankreatit ve pankreas kanserinde bir miktar artma görülürse de bu ilerlemiş vakalar hariç 150 mg/100 ml'yi geçmez. Enfeksiyon hastalıklarında ve bazı intrakraniyal hastalıklarda (menenjit, ensefalit, tümör, kanama gibi) kan glikozunda orta derecede artma görülebilir. Anestezi de süresine ve derinliğine bağlı olarak kan glikozunda yükselmeye neden olabilir(47).

Hipoglisemi en sık, diyabet tedavisinde insülinin aşırı dozda verilmesi sonucu görülür. Ayrıca hipotiroidizm (miks-ödem ve kreatinizm), hipopitüitarizm (Simmonds hastalığı), hipoadrenalizmde (Addison hastalığı) kan glikozu düşmektedir. Simmonds ve Addison hastalığının ağır vakalarında kan glikozu 20 mg/100 ml'ye kadar düşebilmektedir. Glikojen depolama hastalığında da düşük kan glikozu değerleri bulunmaktadır(8,48).

I.3.2. Kanda glikoz ölçüm yöntemleri:

Glikoz, kanda saptanan ilk maddelerden biridir. Kan kimyasındaki diğer maddelere göre daha çok ölçüm yöntemi ileri sürülmüş bir karbohidrattır.

I.3.2.1. Açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümü :

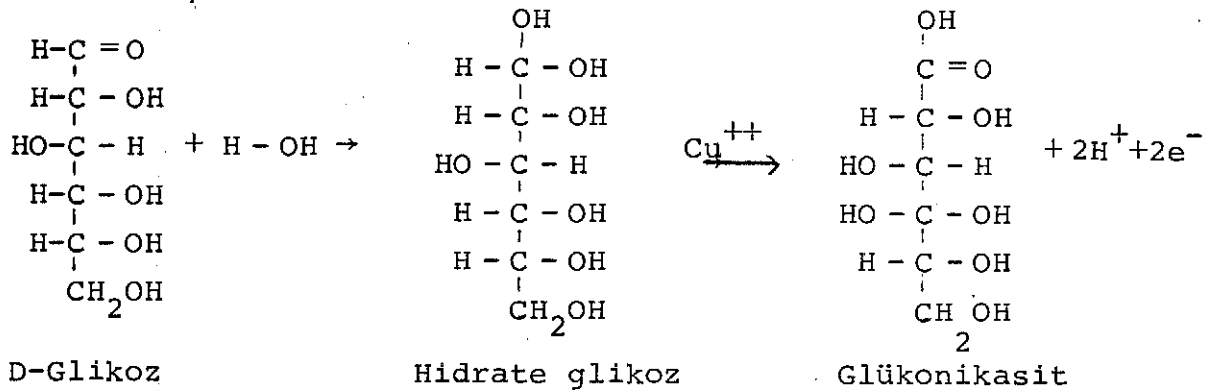
Kan glikozu üzerindeki çalışmalar 1913'e kadar oldukça azdı. 1913'de Bang'ın mikro bakır yöntemi ile Lewis ve Benedict'in pikrat yöntemi ortaya konuldu. Hagedorn ve Jansen 1923'de demir(III) siyanür ile yapılan titrimetrik bir yöntem geliştirdiler. 1929'da Folin ve Malmors kandaki glikoz miktarını, alkali potasyum ferrisiyanür ile oksitliyerek demir(II) siyanür miktarını fotometrik olarak ölçen bir yöntem geliştirdiler. 1930 da Somogyi-Shaffer ve Hartman bakır(II) iyonlarının iyodimetrik titrasyonuna dayanan bir yöntem, 1944'de Nelson ve Somogyi çinko hidroksit jeli ile sakkaroidleri ortamdaki uzaklaştırarak kan glikozunu ölçen bir yöntem geliştirdiler(45,49).

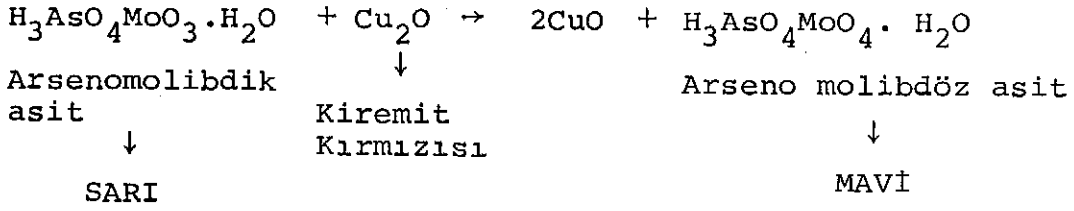
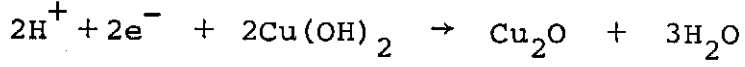
Günümüzde kan glikozu ölçümünde en çok kullanılan yöntemler Somogyi-Nelson, o-toluidin, glikoz-oksidad yöntemleridir (40,41,42,45). Bu yöntemlerin çoğu glikozun sıcakta alkali ortamda, bakır veya siyanür iyonlarını indirgemesi esasına dayanır. Kanda bulunan glikoz, α - β - D-glikozdur. Glikozu

bir aldehit grubu içeren aldoheksos olarak tanımlıyabiliriz. Bu indirgemenin derecesi kolorimetrik, spektrofotometrik, titrimetrik ve gazometrik yöntemlerle saptanabilir(40,41,42,45). Ayrıca glikoz için daha özgül olan glikoz-oksidaz ile yapılan enzimatik bir yöntem de bildirilmektedir(40,41,42,45).

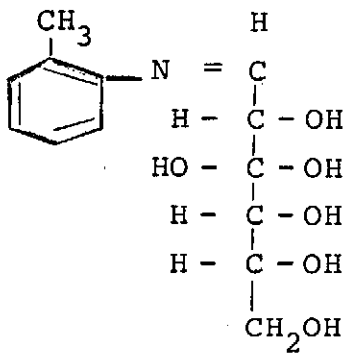
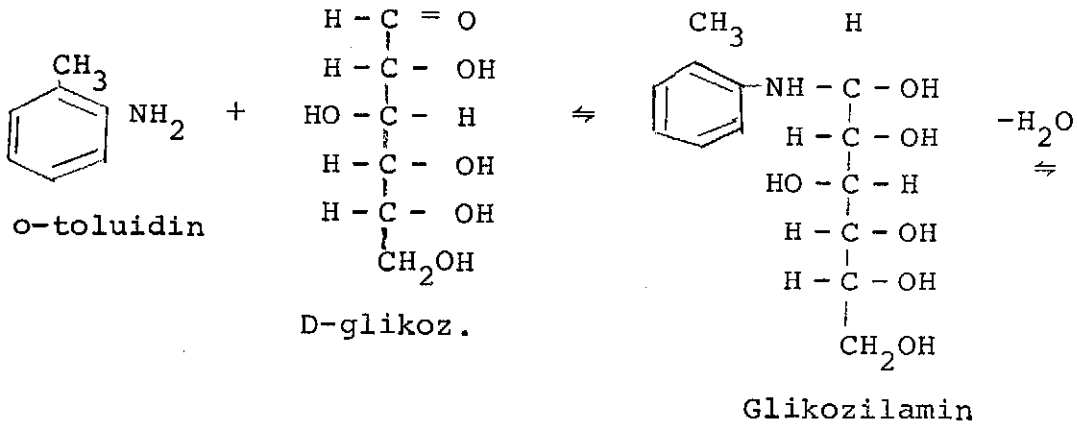
Kanda glikoz tayini için günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler kısaca şöyledir:

Somogyi-Nelson: Bakır (II) nin indirgenmesine dayanan bir yöntemdir. Glikoz sıcakta ve alkali ortamda bakır(II) yi bakır (I) e indirger. Bakır (I) iyonları arsenomolibdatı indirgeyerek mavi renkli bir kompleks meydana getirir. Bu rengin şiddeti, glikoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu iki reaksiyon stokiyometrik değildir. Zaman, ısı ve reaktiflerin konsantrasyonu gibi koşullar, glikoz miktarı ile renk şiddeti arasındaki doğrusal olan ilişkiyi değiştirebilir. Yöntemde kesin bir maksimum absorbands bildirilmemekle beraber en iyi sonuçların 500 nm de alındığı gözlenmektedir (41,42).





o-toluidin: Glikozun asetik asitteki çözeltisinin o-toluidinle kondensasyonu sonucu oluşan yeşil rengin şiddeti, glikoz miktarı ile doğru orantılıdır. Belirgin hemoliz ve hiperbilirubinemi bu yöntemi bozar(41,42).



(YEŞİL) Schiff bazı

Glikoz-oksidadaz: Glikozun, glikoz-oksidadaz tarafından oksidadasyonu esasina dayanir. Olusan peroksidit miktari, uygun kro-mojenik oksijen tutucularinin bulunduğu ortamda, peroksidazla saptanir. Bu oksidadasyon reaksiyonu glikoz için özgüldür. Özellikle askorbik asit ve hemoglobin gibi maddeler yüksek konsant-rasyonda bu yöntemi bozar(41,42).

Karbohidrat metabolizması üzerindeki çalışmalarında tek başına açlık kan şekeri ölçüm sonuçları yeterli olmayabilir. Bu nedenle glikoz tolerans testleri (GTT) uygulanır.

I.3.2.2. Glikoz tolerans testleri :

Glikoz tolerans testlerinin esası Allen'in paradoksal kanununa dayanır. Buna göre, normal kimselerin glikozu aldıkları oranda kullanmalarına karşın diyabetikler glikoz fazlasını kullanamazlar(46).

Glikoz tolerans testleri oral veya iv olarak uygulanabilir. OGTT ve ivGTT şeklinde gösterilebilir. Bu testlerin sonuçlarını karşılaştırmak için bir standardizasyona gidilmiştir. Buna göre testler bazı özel koşullar altında uygulanır ve sonuçlar ortak özelliklere göre değerlendirilir.

I.3.2.2.1. Oral glikoz tolerans testleri (OGTT)

Diyabetin yanı sıra glikoz toleransını etkileyen etmenler test öncesi, test anında ve test sonuçlarının değerlendirilmesi olarak üç aşamada incelenebilir.

I.3.2.2.1.1. Test öncesi etmenler :

Diyet : Sağlıklı kişilerde aşırı karbohidrat kısıtlanması glikoz toleransını azaltmaktadır. Bu nedenle bir grup araştırmacı testin üç gün öncesinden itibaren günde 300 g lık karbohidrat içeren diyet uygulamasını önerirler. Bir başka araştırmacı grup ise 50 g karbohidratın glikoz toleransını çok az azalttığını öne sürmüşlerdir. Bugün genellikle benimsenen görüş ise testten üç gün önce günde 150g karbohidrat içeren bir diyet uygulanması yönündedir(50).

Fiziksel aktivite: Yatak istirahatinin genellikle glikoz toleransını azalttığı gözlenmiştir. Bu nedenle test çoğu kez poliklinik hastalarına uygulanmaktadır(51).

Hastalık ve travma: Ameliyat, fiziksel travma ve yarıklar glikoz toleransını azaltır(34,35). Bu nedenle hastalıkların geçmesinden belli bir zaman aralığı sonunda test uygulanmaktadır.

Endokrin sistem bozuklukları : Akromegali, hiperadrenokortisizm, tirotoksikoz gibi endokrin sisteme ait birçok hastalıkta anormal glikoz toleransı ve hiperglisemi görülebilmektedir(8,52). Hamilelik ve oral kontraseptifler de geçici diyabete neden olabilirler(53-56). Katekolaminler kan şekerini yükseltirler(8,57). Feokromastomada da kan şekeri yükselir.

İlaçlar : Bazı ilaçlar kan şekerini yükseltir, bazıları ise azaltır. Hormonlar (oral kontraseptifler gibi), salisilatlar, nikotinic asit ve diüretikler glikoz toleransını azaltırlar(58-62). Benzodiazepinler, insülin, sülfonilüre grubu ilaç-

lar ve monoaminoksidaz inhibitörleri glikoz toleransını artırırlar(63). Teofillin, hipokalsemili hastalarda insülin salınımını uyararak kan şekerini düşürür(64). Glikoz oral yolla verildiğinde atropin, insülin salınımını azalttığı halde, glikoz iv verildiğinde aynı etkiyi göstermemektedir(65).

I.3.2.2.1.2. Test anındaki etmenler:

Yiyecek ve diğer kısıtlamalar: Testen en az sekiz, en çok onaltı saat önce kişi aç bırakılmalıdır. Son akşam yemeğinde kişi alkol ve ilaç almamalıdır. Su gereksinimi giderilebilir.

Test zamanı: En uygun zaman sabah 7-12 saatleri arasıdır.

Glikoz yükleme dozu: Yükleme dozu olarak vücudun her metrekaresi için 40 g olarak glikoz dozu önerilir. Diğer bir uygulama ise vücut ağırlığının her kg için 1g olacak şekilde yükleme dozu verilmesi şeklindedir. Yetişkinlere verilen glikoz miktarı genellikle 50,75,100g dır. 1970'de C.W.Sisk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 50 ve 100g dozda oral glikoz tolerans testi uygulanmış ve aralarında belirgin bir farklılık bulunamamıştır(66).

Kişinin aktivitesi : Test sırasında hastanın yürümesi dışında ağır egzersize izin verilmez (51). Test sırasında kişinin stresde olmaması istenir.

Örnek alma zamanları: Örnekler 0,60,120 ve 180. dakikalarda alınır.

I.3.2.2.1.3. Test sonuçlarının değerlendirilmesi:

Örneklerin alınması: Genellikle antikübital venden örnek alınır. Tam kan santrifüj edilip plazma veya serum ayrılır. Serumun dayanıklılığı tam kandan daha fazladır. Plazma glikozu ile tam kan glikozu arasında bir ilişki söz konusudur. Tam kan sonuçlarını 1.15 ile çarpıp her 100 ml için 6 mg olarak hesaplanan sabit ile toplarsak serum veya plazma glikozunu bulmuş oluruz(67). Sonuçları değerlendirirken örneğin venden mi, kapillerlerden mi alındığı iyi bilinmelidir.

Örneklerin saklanması : Saklama sırasında bakteri kontaminasyonu ve enzimatik glikolizis önlenmelidir. Steril kaplar ve antibakteriyel maddeler kullanarak sterilizasyon sağlanır.Enzimatik glikolizis ise kan alınmasından en çok yarım saat sonra alyuvarların yok edilmesi ile önlenebilir(68).

Örneklerin analizi: Glikoz oksidaz veya Somogyi-Nelson yöntemiyle örneklerin analizi yapılır. Glikoz oksidaz ile elde edilen değerler gerçek değerlerin biraz altında iken, Somogyi-Nelson ile elde edilen değerler gerçek değerlerin biraz üstündedir. Bugün elle uygulanan yöntemlerin en elverişlisi Somogyi-Nelson, gelişmiş tekniklerin en elverişlisi de otoanalizer cihazı ile yapılan yöntemlerdir.

Glikoz tolerans testlerinin değerlendirilmesi; Wilkerson-Point, Fajans-Conn ölçütlerine ve Amerikan Üniversite diyabet araştırma grubuna göre yapılmaktadır.

Wilkerson-Point ölçütü : 100 g glikoz hastaya verilir. Antikübital venden kan alınır. Somogyi-Nelson yöntemi ile glikoz miktarı saptanır. Aşağıda gösterildiği gibi değerlendirilir.

Zaman (Kan örneklerinin alınma zamanı)	Tam kan (Glikoz değeri mg/100 ml)	Plazma (Glikoz değeri mg/100 ml)	Puan
0	110	130	1
1	170	195	1/2
2	120	140	1/2
3	110	130	1

Bu yöntemle göre toplam iki veya daha çok puan alan kişi diyabetik kabul edilir(1,5,8).

Fajans-Conn ölçütü: İdeal vücut ağırlığına göre verilecek glikoz miktarı 1,75g/kg dan hesaplanır. Venöz kan örneği alınır. Uygun yöntemle sonuçlar okunur. Aşağıdaki gibi değerlendirilir.

Zaman (Kan örneklerinin alınma zamanı)	Tam kan (Glikoz değeri mg/100 ml)	Plazma (Glikoz değeri mg/100 ml)
1	160	185
1.5	140	165
2	120	140

Tablodakilerden daha yüksek glikoz değerleri elde edilirse hasta diyabetik kabul edilir(1,5,8).

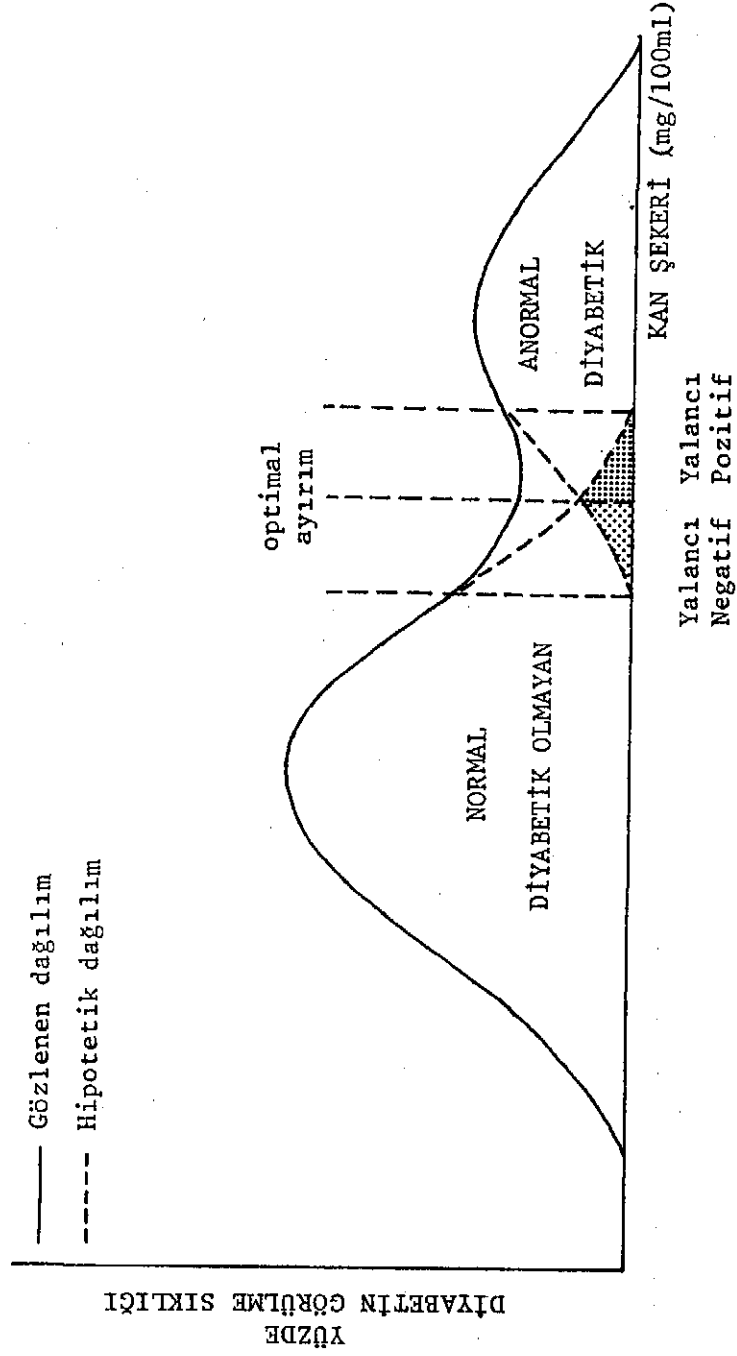
Amerikan Üniversitesi diyabet araştırma grubu ölçütü:
Vücut yüzeyinin her metrekaresine 30-40 g olacak şekilde glikoz

verilir. Antikübital venden örnek alınır. Hoffman'ın ferrisiyanür yöntemi ile otoanaliz cihazında değerler okunur. 0,1,2 ve 3. saatlerin sonunda toplam değer 500-600 mg veya daha fazla çıkarsa hasta diyabetik kabul edilir (1,5,8).

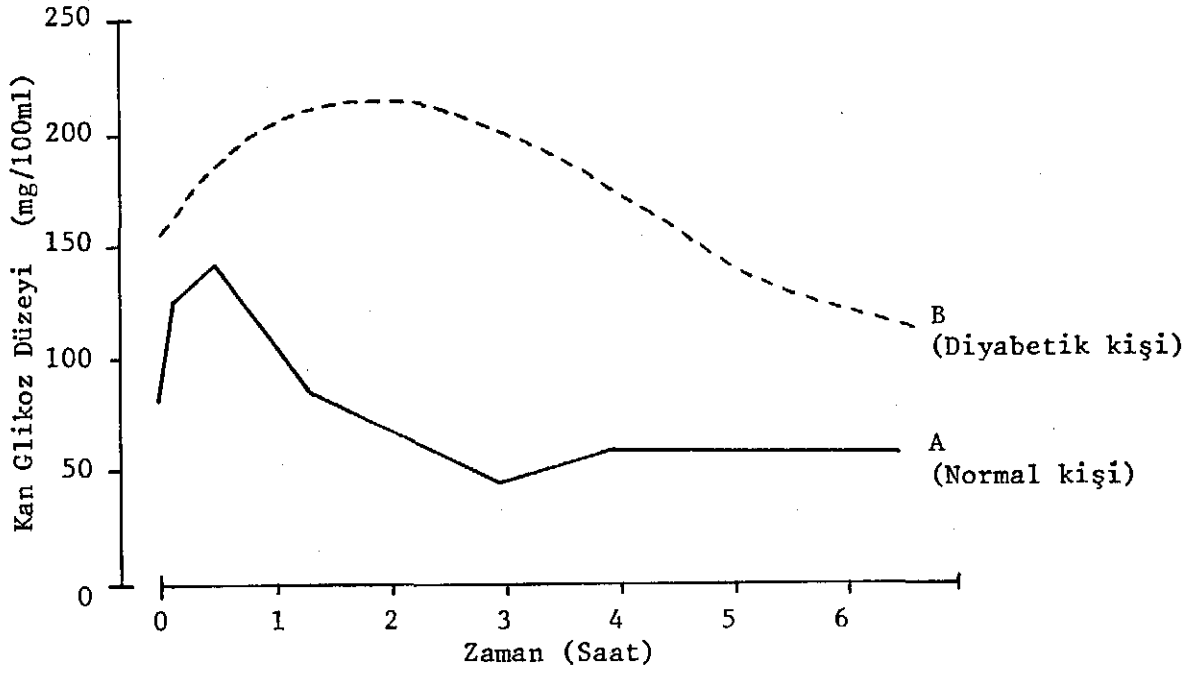
OGTT'lerin değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler birbiriyle karşılaştırıldığında en az hatalı sonuç elde ettiğimiz en uygun olanıdır (69). GTT'lerin sonuçları grafiğe geçirilerek diyabetik ve diyabetik olmayan kişiler ayırdedilir. Eğer elde edilen eğri iki pikli olursa diyabetiklerle diyabetik olmayanlar daha kolay ayrılabilir (5) (Şekil 4).

Şekil 4'de böyle bir eğri görülmektedir.

GTT'de normal bir kişinin kan şekeri birinci saatte en üst düzeye ulaşır ve 160 mg/100 ml'yi geçmez. En çok üç saat içinde normal düzeye iner. İdrarda şeker hiç görülmez veya çok az görülür. Diyabetli bir kimsedeysse yükselme ikinci saat sonuna kadar devam eder ve normale dönüş daha uzun zaman alır. İdrarda şeker görülür Şekil 5'de normal ve diyabetli kişilere ait glukoz tolerans eğrisi görülmektedir. Kan şekeri fazla yükselmediği halde idrarda şeker görülmesi renal diyabeti belirler. Aksine kan şekeri çok yükseldiği halde idrarda şeker görülmemesi ise bir böbrek bozukluğunu gösterir.



Şekil 4 : GTT sonuçlarının grafiğe geçirilerek diyabetik ve diyabetik olmayan kişilerin değerlendirilmesi.



Şekil 5 : Glikoz tolerans eğrisi.

1.3.2.2.2. Intravenöz glikoz tolerans testleri(iv GTT)

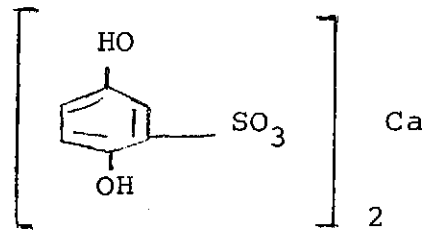
Eğer glikozun barsaktan absorpsiyonu ile ilgili bir bozukluk söz konusu ise hipotiroidizm, sprue, celiac hastalıkları gibi glikoz absorpsiyonunu azaltan veya tirotoksikozisde olduğu gibi absorpsiyonu hızlandıran durumlarda iv GTT'leri uygulanır. 0.5 g/kg dozda % 50 lik glikoz çözeltisi iv olarak verilir. 0,30, 60, 90 ve 150. dakikalarda kan ve idrar örnekleri alınarak glikoz düzeyi saptanır. Normal bir kişide glikoz infüzyonunu izleyen kan şekeri düzeyi 250 mg/100 ml'yi geçmez. İdrar şeker içerebilir. 30. dakikadan itibaren kan şekerinde düşme başlar, 60. dakikada ise açlık değerlerinin ± 10 mg/100 ml civarındadır. Diyabetiklerde ise 60. dakikada hâlâ kan şekeri değeri yükselmeye devam eder. Normale dönüş 3 veya daha fazla saat

sonra olur. Hiç bir hastada açlık değerinin altına düşmez.

OGTT'leri ile iv GTT'lerinin tekrarlanabilirlikleri açısından birçok çalışmalar yapılmış, her iki test arasında bir farklılık olmadığı görülmüştür. Oral ve intravenöz glikoz tolerans testleri arasında insulin salgılanması açısından iyi bir ilişki olduğu ancak kan glikoz düzeyleri bakımından bir farklılık olduğu görülmüştür (70).

I.4. KALSİYUM DOBESİLAT :

Beyaz, kokusuz bir tozdur. Suda çözünür. Diabetik retinopati ve diğer damar hastalıklarında kapiller permeabiliteyi artırdığı iddia edilmektedir (71,72,74). Günlük dozu 500-750 mg olup, bölünmüş dozlarda verilir. İntravenöz enjeksiyondan 5 dakika sonra max. absorbans görülür. Kan düzeyi 65 µg/ml.dir. İlaç, iv verildiğinde % 75'i, oral yoldan verildiğinde ise % 50 si ilk 24 saat içinde idrara geçer (73).

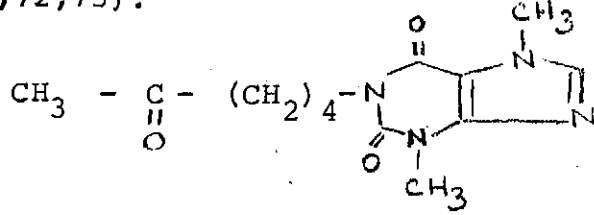


Kalsiyum 2.5 - dihidroksi benzen sülfonat.

I.5. PENTOKSİFİLLİN

Beyaz, kokusuz, kristalize bir tozdur. Su, metanol, etanol ve kloroformda çözünür. Damar genişletici bir ilaç olup daha çok periferik damar hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Günlük dozu üç kez 200 mg. dir. Daha sonra doz günde üç kez 100

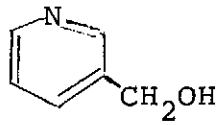
mg.a düşürülür. Mide barsak kanalından kolay absorbe olur. Birçok metaboliti vardır. Atılımı bifaziktir. Intravenöz enjeksiyondan sonra yarı ömrü 8,3 dakika ve 1,8 saat olarak bildirilmiştir (71,72,75).



3.7 - dihitro 3.7-dimetil-1-(5-oksoheksil)1-H-purin,
2,6 dion.

I.6. NİKOTİNİL ALKOL TARTARAT

Acı tadı olan, beyaz, kristal bir tozdur. Su, alkol ve eterde çözünür. 2,4 g nikotinil tartarat 1g nikotinil alkole eşdeğerdir. Damar düz kaslarına direkt etkili olup damar genişleticidir. Günlük dozu dört kez 25-50 mg dır. Mide barsak kanalından absorbe olur. Kısmen nikotinik aside metabolize olur. İdrarla atılır (71,72).



3-hidroksi metil piridin tartarat.

II- MATERYAL ve YÖNTEM

II-1. Materyal

II-1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Heparin (Roche)

Nikotil alkol tartarat (Roche)

Pentoksifillin (Hoechst)

Kalsiyum dobesilat (Tek)

Neocuproin-bakır reaktifi (Technicon)

Sodyum karbonat 0.25M (Merck)

Sodyum klorür % 0.9 (Merck)

Brij 35 (Lauril, setil, stearil ve oleil eterlerin karışımı)
(Technicon)

II.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Otoanaliz cihazı (Technicon Glucose AA II-02)

Santrifüj Cihazı (Internasyonal centrifuge size 2 model K
No:A7314X-1)

PH-metre (PHM 72 MK2 Digital acid-base analyzer)

Mikropipet

II.2. Yöntem

II.2.1. Kan örneklerinin alınışı

Çalışmamızda 20 sağlıklı yetişkinden antikoagülan olarak heparin konulmuş özel vakumlu kan şişelerine 100-150 cc kan örneği alındı. Kan örnekleri H.Ü. Hastaneleri ve Gülhane Askeri Tıp Fakültesi kan merkezlerinden sağlandı. Bu kişiler ve bunların kan şekeri değerleri Tablo I de gösterilmiştir.

Deneklerden alınan kan örnekleri 2300 devir/dakika da 15 dakika santrifüj edildi. Plazma kısmı alınıp $+4^{\circ}\text{C}$ de saklandı.

	ADI	CİNSİ	YAŞI	KAN ŞEKERİ (mg/1000 ml)
1	B.E.	E	30	86
2	M.N.	E	22	95
3	S.S.	E	23	110
4	A.B.	E	22	79
5	C.E.	K	31	84
6	A.C.	K	32	78
7	G.E.	K	34	82
8	N.B.	E	20	93
9	C.K.	E	21	98
10	H.A.	E	21	78
11	A.A.	E	22	85
12	R.U.	E	30	93
13	A.İ.	K	31	108
14	M.A.	E	32	110
15	S.E.	K	38	95
16	T.Ö.	E	32	88
17	Z.C.	E	35	90
18	H.H.	E	33	96
19	İ.D.	E	24	80
20	F.A.	E	25	82

II.2.2. İlaç çözeltilerinin hazırlanması

Çalışmamızda kullandığımız nikotinil alkol tartarat, pentoksifillin ve kalsiyum dobesilat suda çözünen maddelerdir. Bu ilaç aktif maddelerini 0-100 mikrogram/ml konsantrasyonda olacak şekilde distile suda çözülerek, potasyum hidrojen fosfat tamponu ile çözeltilerin PH sı 7.4 e ayarlandı. Tampon çözeltinin hazırlanışı : 50 ml 0.1 M potasyum hidrojen fosfat çözeltisine 39.1 ml 0.1 M NaOH çözeltisi karıştırılıp distile suyla 100 ml'ye tamamlandı.

II.2.3. Kan örneklerine ilaç çözeltilerinin eklenmesi

Değişen konsantrasyonlarda her üç ilaç aktif maddesi çözeltisinden 0.2 ml alınarak 3.8 ml kan örneğine eklendi. Bu eklemeler sırasında son hacmin hep aynı kalmasına dikkat edildi. Kontrol grubu içinse 3.8 ml kan örneğine 0.2 ml serum fizyolojik (% 0.9) konulmuştur. Bu şekilde hazırlanan kontrol ve değişik konsantrasyonlarda ilaç aktif maddesi içeren kan örneklerinin 0.1 ml'sinde otoanaliz cihazı yardımıyla glikoz ölçümleri yapılmıştır. Ölçümleri yapmak için önce otoanaliz cihazı digital printerde % 100 mg'lık glikoz standardı ile 100 e, distile su ile de sıfıra ayarlanarak kalibre edildi. Standart eğri çizildiğinde 50-200 mg/100 ml glikoz düzeyleri arasında doğrusal ilişki görüldü. Standart eğri Şekil 6'da gösterilmiştir. Kolorimetrede 460 nm de okuma yapılarak sonuçlar elde edildi. Yöntemimize ait kesinlik ve verim hesapları Tablo A ve B'de gösterilmiştir. Kan örneklerine 0-1000 mikrogram/ml arasında değişen konsantrasyonlarda kalsiyum dobesilat, pentoksifillin ve nikotinil alkol tartarat çözeltileri son hacim eşit olacak şe-

kilde eklenerek her konsantrasyon için glikoz değeri ayrı ayrı saptandı.

ilaç eklenmeden önce ve sonraki glikoz düzeyleri arasındaki değişmeler, eşler arasındaki farkın önem kontrolü testi (76) ile istatistiksel açıdan incelendi.

TABLO A - YÖNTEMİN KESİNLİĞİ

Örnek No.	Okunan glikoz düzeyi (mg/100 ml)	\bar{X}	S.
1	166-115-117-113-110-112-117	114.29	2.69
2	92-94-90-95-96-91-93	93	2.16
3	85-88-82-87-82-81-78	83.29	3.55

Kan örneğinin Glikoz düzeyi mg/100 ml	Eklene n glikoz mg/100 ml	Beklene n glikoz düzeyi	Okunan glikoz düzeyi \bar{X}	$S_{\bar{X}}$	S	V	% VERİM
85	10	95	88.29	1.32	3.50	3.96	92.84
85	50	135	133.86	1.56	4.14	3.09	99.14
85	100	185	185.57	0.65	1.72	0.93	100.30
85	200	285	283.57	0.95	2.57	0.91	99.49
85	300	385	373.14	0.94	2.48	0.66	96.91
85	400	485	472.43	1.00	2.64	0.56	94.40

$S_{\bar{X}}$: Standart hata

S : Standart sapma

V : Varyasyon katsayısı

TABLO B : YÖNTEMİN VERİM HESABI.

III-BULGULAR

Kalsiyum dobesilat: Bu ilaç etken maddesinin sekiz farklı seyreltimi hazırlanarak önceden boş olarak kan şekeri düzeyleri saptanmış on kişinin kan örneklerine eklendi. 0-1000 mikrogram/ml arasında konsantrasyonu değişen kalsiyum dobesilat eklenmiş kan örneklerinin glikoz düzeyleri yeniden saptandı. İlaç eklenmeden ve eklendikten sonraki kan glikoz düzeyleri ve bunlar arasındaki değişimin istatistiksel sonuçları Tablo II de gösterilmiştir. Şekil 6 da kan örneklerine eklenen kalsiyum dobesilat konsantrasyonundaki değişime karşın kan glikoz düzeyindeki ortalama değişme gösterilmiştir.

Pentoksifillin : Bu ilaç etken maddesinin dokuz farklı seyreltimi hazırlanarak önceden boş olarak kan şekeri düzeyleri saptanmış on kişinin kan örneklerine eklendi. 0-1000 mikrogram/ml arasında konsantrasyonu değişen pentoksifillin eklenmiş kan örneklerinin glikoz düzeyleri yeniden saptandı. İlaç eklenmeden ve eklendikten sonraki kan glikoz düzeyleri ve bunlar arasındaki değişimin istatistiksel sonuçları Tablo III de gösterilmiştir. Şekil 7 de kan örneklerine eklenen pentoksifillin konsantrasyonundaki değişime karşın, kan glikoz düzeyinde gözlenen azalma mutlak değerler gözönüne alınarak gösterilmiştir.

TABLO II- KALSİYUM DOBESİLAT EKLENEN VE EKLENMİYEN KAN GLİKOZ DÜZEYLERİ VE BUNLAR ARASINDAKİ DEĞİŞİMİN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ.

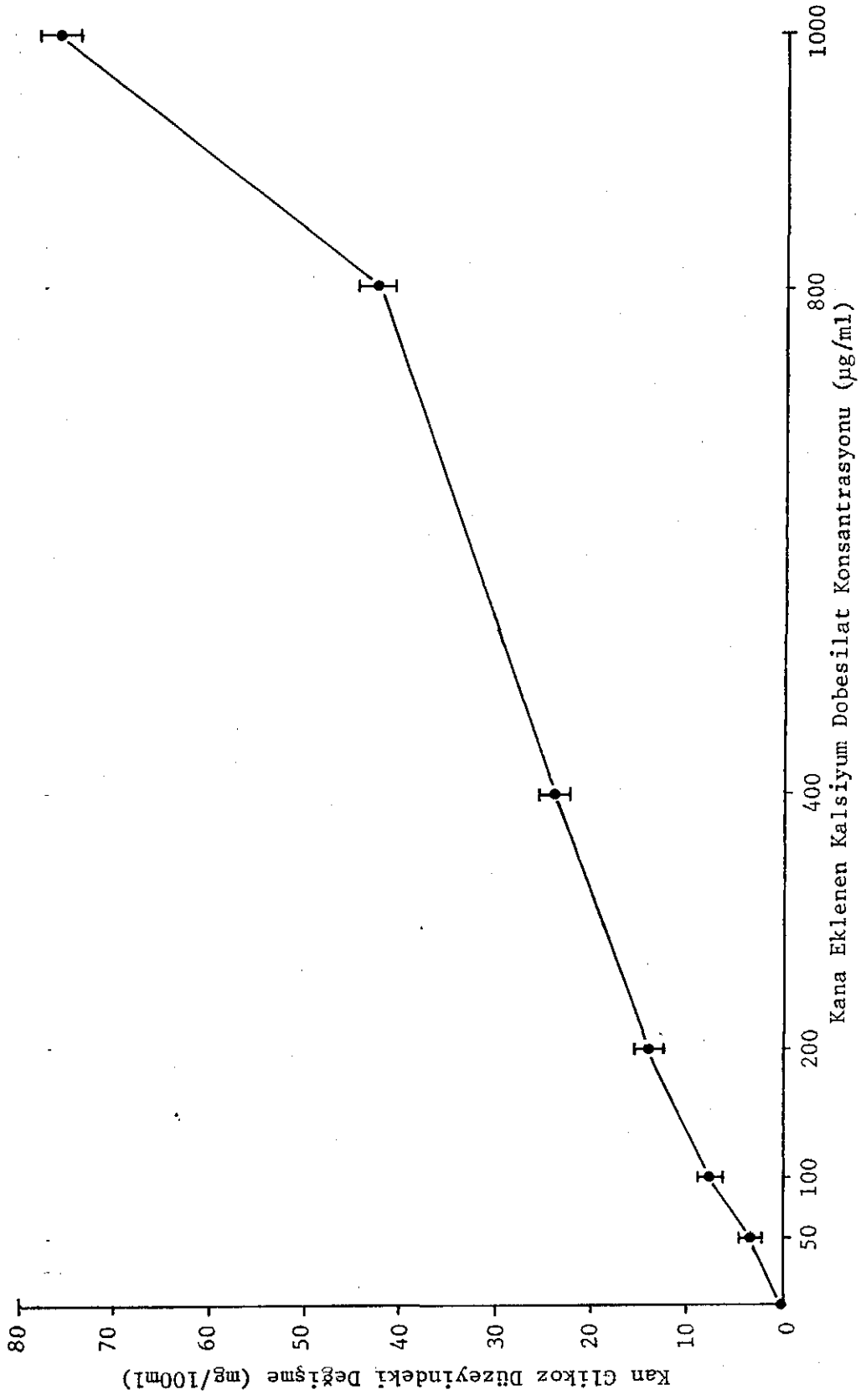
Deney Sayısı	Kalsiyum Dobesilat Düzeyi Mikrogram	Kan örneğinin glikoz düzeyi mg/100 ml	Kalsiyum dobesilat eklenen kandaki Düzeyi mg/100 ml	İki okuma arasındaki Fark mg/100 ml	İstatistiksel Bulgular
1	0	86	86	0	
2	0	95	97	+ 2	
3	0	110	109	- 1	$\bar{X} = 0,3$
4	0	79	81	+ 2	$S = 1.6363$
5	0	84	85	+ 1	$S_x = 0.517$
6	0	78	76	- 2	$t = 0,579$
7	0	82	85	+ 3	$P > 0.05$
8	0	93	92	- 1	
9	0	98	98	0	
10	0	78	77	- 1	
11	25	86	89	+ 3	
12	25	95	98	+ 3	$\bar{X} = 3.7$
13	25	110	112	+ 2	$S = 1.33749351$
14	25	79	83	+ 4	$S_x = 0.4229525847$
15	25	84	89	+ 5	$t = 8.748025509$
16	25	78	81	+ 3	$P < 0.05$
17	25	82	86	+ 4	
18	25	93	98	+ 5	
19	25	98	100	+ 2	
20	25	78	84	+ 6	
21	50	86	88	+ 2	
22	50	95	96	+ 1	$\bar{X} = 3.5$
23	50	110	114	+ 4	$S = 1.58113883$
24	50	79	84	+ 5	$S_x = 0.5$
25	50	84	87	+ 3	$t = 7$
26	50	78	82	+ 4	$P < 0.05$
27	50	82	85	+ 3	
28	50	93	99	+ 6	
29	50	98	100	+ 2	
30	50	78	83	+ 5	

TABLO II- DEVAM.

31	100	86	91	+ 5	
32	100	95	103	+ 8	
33	100	110	114	+ 4	$\bar{X} = 5.9$
34	100	79	86	+ 7	$S = 2.233582076$
35	100	84	89	+ 5	$S_x = 0.70632067$
36	100	78	89	+ 11	$t = 8.353146454$
37	100	82	88	+ 6	$P < 0.01$
38	100	93	98	+ 5	
39	100	98	102	+ 4	
40	100	78	82	+ 4	
<hr/>					
41	200	86	105	+ 19	
42	200	95	111	+ 16	$\bar{X} = 14.3$
43	200	110	122	+ 12	$S = 3.198958164$
44	200	79	93	+ 14	$S_x = 1.011599394$
45	200	84	102	+ 14	$t = 14.13603062$
46	200	78	89	+ 11	$P < 0.01$
47	200	82	91	+ 9	
48	200	93	110	+ 17	
49	200	98	111	+ 13	
50	200	78	92	+ 14	
<hr/>					
51	400	86	106	+ 20	
52	400	95	122	+ 27	$\bar{X} = 24.3$
53	400	110	136	+ 26	$S = 2.406010991$
54	400	79	101	+ 22	$S_x = .7608474807$
55	400	84	108	+ 24	$t = 31.93806987$
56	400	78	103	+ 25	$P < 0.01$
57	400	82	105	+ 23	
58	400	93	121	+ 28	
59	400	98	123	+ 25	
60	400	78	101	+ 23	

TABLO II-DEVAM.

61	800	86	127	+ 41	
62	800	95	138	+ 43	$\bar{X} = 43.3$
63	800	110	156	+ 46	$S = 2.983286778$
64	800	79	119	+ 40	$S_x = 0.9433981132$
65	800	84	131	+ 47	$t = 45.8979082$
66	800	78	126	+ 48	$P < 0.01$
67	800	82	126	+ 44	
68	800	93	136	+ 43	
69	800	98	137	+ 39	
70	800	78	120	+ 42	
<hr/>					
71	1000	86	162	+ 76	
72	1000	95	169	+ 74	$\bar{X} = 76$
73	1000	110	183	+ 73	$S = 2$
74	1000	79	157	+ 78	$S_x = 0.632455532$
75	1000	84	162	+ 78	$t = 120.1665511$
76	1000	78	153	+ 75	$P < 0.01$
77	1000	82	158	+ 76	
78	1000	93	167	+ 74	
79	1000	98	177	+ 79	
80	1000	78	155	+ 77	



ŞEKİL - 6

TABLO III- PENTOKSİFİLÜN EKLENEN VE EKLENMİYEN KAN GLİKOZ DÜZEYLERİ VE BUNLAR ARASINDAKİ DEĞİŞİMİN DEĞERLENDİRİLMESİ

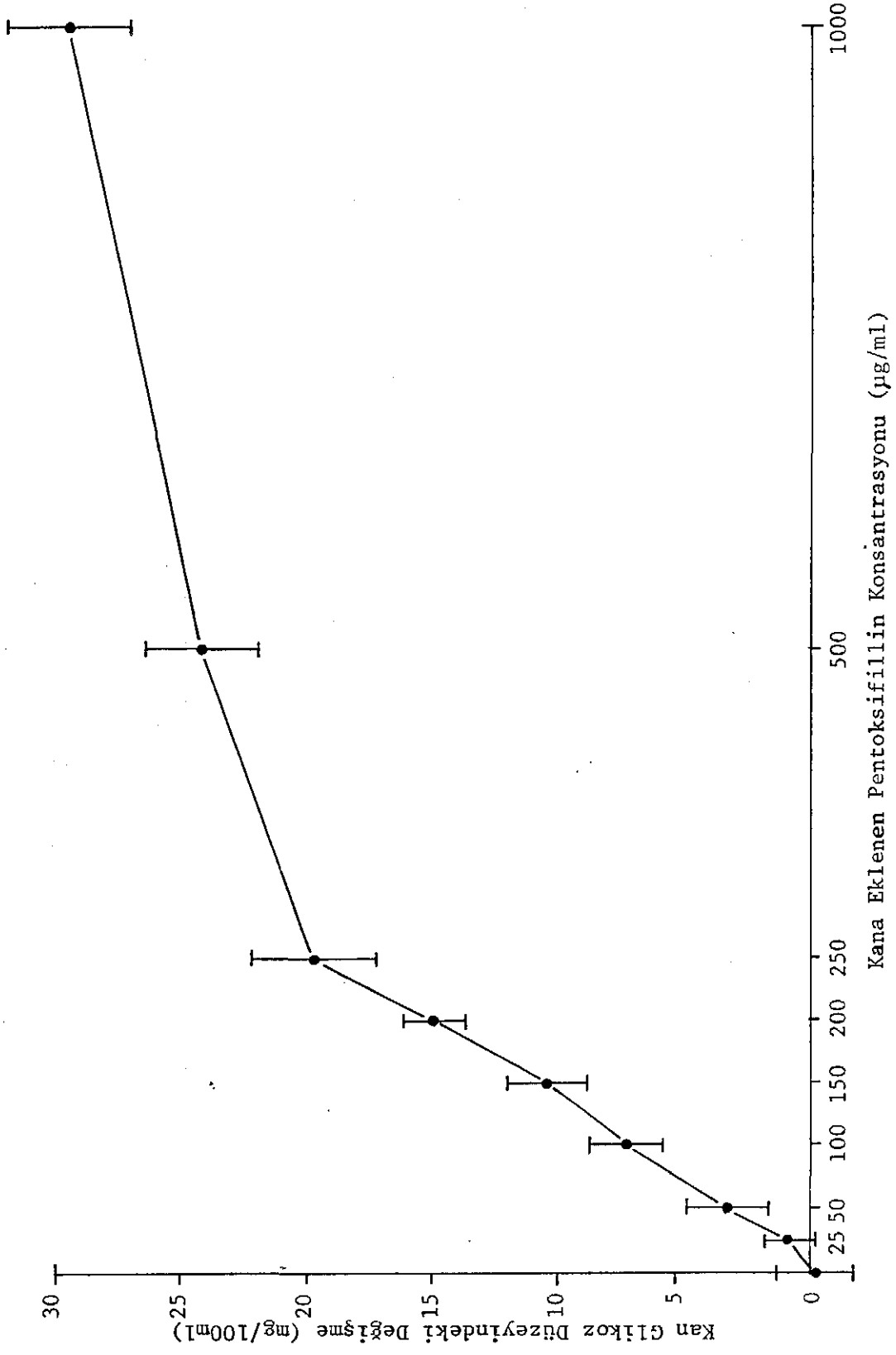
Deney Sayısı	Pentoksifil- lin düzeyi. (mikrogram)	Kan örneğinin glikoz düzeyi : mg/100 ml	Pentoksifillin eklenen kandaki Glikoz düzeyi mg/100 ml	İki okuma arasındaki fark mg/100 ml	İSTATİSTİKSEL BULGULAR
1	0	85	85	0	
2	0	93	95	+ 2	
3	0	108	107	- 1	$\bar{X} = 0.3$
4	0	110	112	+ 2	$S = 1.636391694$
5	0	94	95	+ 1	$S_{\bar{x}} = 0.5174724899$
6	0	88	86	- 2	$t = 0.5797409638$
7	0	90	93	+ 3	$P > 0.05$
8	0	96	95	- 1	
9	0	80	80	0	
10	0	82	81	- 1	
11	25	85	86	+ 1	
12	25	93	92	- 1	$\bar{X} = - 0.8$
13	25	108	108	0	$S = 1.032795559$
14	25	110	108	- 2	$S_{\bar{x}} = 0.3265986324$
15	25	94	92	- 2	$t = -2.449489743$
16	25	88	88	0	$P < 0.05$
17	25	90	90	0	
18	25	96	95	- 1	
19	25	80	79	- 1	
20	25	82	80	- 2	
21	50	85	84	- 1	
22	50	93	88	- 5	$\bar{X} = -3.2$
23	50	108	103	- 5	$S = 2.097617696$
24	50	110	105	- 5	$S_{\bar{x}} = 0.6633249581$
25	50	94	90	- 4	$t = -4.824181513$
26	50	88	85	- 3	$P < 0.01$
27	50	90	84	- 6	
28	50	96	95	- 1	
29	50	80	80	0	
30	50	82	80	- 2	

TABLO III- DEVAM

31	100	85	76	-9	
32	100	93	84	-9	$\bar{X} = -7.3$
33	100	108	100	-8	$S = 1.636391694$
34	100	110	104	-6	$S_x = 0.5174724899$
35	100	94	85	-9	$t = -14.10703012$
36	100	88	80	-8	$P < 0.01$
37	100	90	84	-6	
38	100	96	88	-8	
39	100	80	75	-5	
40	100	82	77	-5	
<hr/>					
41	150	85	74	-11	
42	150	93	83	-10	$\bar{X} = -10.4$
43	150	108	96	-12	$S = 1.646545205$
44	150	110	98	-12	$S_x = 0.5206833117$
45	150	94	82	-12	$t = -19.97375327$
46	150	88	79	-9	$P < 0.01$
47	150	90	80	-10	
48	150	96	88	-8	
49	150	80	72	-8	
50	150	82	70	-12	
<hr/>					
51	200	85	70	-15	
52	200	93	77	-16	$\bar{X} = -14.9$
53	200	108	93	-15	$S = 1.370320319$
54	200	110	94	-16	$S_x = 0.4333333333$
55	200	94	80	-14	$t = -34.38461538$
56	200	88	75	-13	$P < 0.01$
57	200	90	76	-14	
58	200	96	80	-16	
59	200	80	67	-13	
60	200	82	65	-17	

TABLO III- DEVAM

61	250	85	64	-21	
62	250	93	70	-23	
63	250	108	86	-22	$\bar{X} = -19.7$
64	250	110	88	-22	$S = 2.406010991$
65	250	94	76	-18	$S_x = 0.7608474807$
66	250	88	73	-15	$t = -25.8921801$
67	250	90	72	-18	$P < 0.01$
68	250	96	77	-19	
69	250	80	60	-20	
70	250	82	63	-19	
71	500	85	62	-23	
72	500	93	67	-26	$\bar{X} = -24.2$
73	500	108	80	-28	$S = 2.299758441$
74	500	110	84	-26	$S_x = 0.7272474743$
75	500	94	70	-24	$t = -33.27615544$
76	500	88	68	-20	$P < 0.01$
77	500	90	65	-25	
78	500	96	73	-23	
79	500	80	58	-22	
80	500	82	57	-25	
81	1000	85	54	-31	
82	1000	93	65	-28	
83	1000	108	80	-28	$\bar{X} = -29.6$
84	1000	110	75	-35	$S = 2.59058123$
85	1000	94	67	-27	$S_x = 0.8192137152$
86	1000	88	60	-28	$t = -36.13220757$
87	1000	90	61	-29	$P < 0.01$
88	1000	96	65	-31	
89	1000	80	53	-27	
90	1000	82	50	-32	



ŞEKİL - 7

Nikotinil alkol tartarat : Bu ilaç etken maddesinin de beş farklı seyretimi hazırlanarak önceden boş olarak kan şekeri düzeyleri saptanmış on kişinin kan örneklerine eklendi.0-1000 mikrogram/ml arasında konsantrasyonu değişen nikotinil alkol tartarat eklenmiş kan örneklerinin glikoz düzeyleri yeniden saptandı. İlaç eklenmeden ve ilaç eklendikten sonraki kan glikoz düzeyleri ve bunlar arasındaki değişimin istatistiksel sonuçları Tablo IV de gösterilmiştir.

TABLO IV- NİKOTİNİL ALKOL TARTARAT EKLENEN VE EKLENMİYEN KAN GLİKOZ DÜZEYLERİ VE BUNLAR ARASINDAKİ DEĞİŞİMİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Deney Sayısı	Nikotinil Alkol Tartarat Düz. (mikrogram)	Kan örneğinin glikoz düzeyi mg/100 ml.	Nikotinil Alkol Tar. eklenen Kandaki Glikoz Düz. mg/100 ml.	İki okuma arasındaki fark mg/100 ml.	İSTATİSTİKSEL BULGULAR
1	0	85	84	-1	$\bar{X} = 0,1$ $S = 2.078995484$ $S_{\bar{X}} = 0.6574360974$ $t = 0.152106038$ $P > 0.05$
2	0	93	94	+1	
3	0	108	108	0	
4	0	110	113	+3	
5	0	94	92	-2	
6	0	88	85	-3	
7	0	90	92	+2	
8	0	96	95	-1	
9	0	80	83	+3	
10	0	82	81	-1	
11	5	85	83	-2	$\bar{X} = -0.4$ $S = 2.424412873$ $S_{\bar{X}} = 0.7666666667$ $t = -0.439130435$ $P > 0.05$
12	5	93	94	+1	
13	5	108	109	+1	
14	5	110	109	-1	
15	5	94	95	+1	
16	5	88	90	+2	
17	5	90	87	-3	
18	5	96	92	-4	
19	5	80	79	-1	
20	5	82	84	+2	

TABLO IV. DEVAMI

21.	10	85	86	+1	
22	10	93	91	-2	
23	10	108	107	-1	$\bar{X} = 1$
24	10	110	108	-2	$S = 2.260776861$
25	10	94	97	+3	$S_{\bar{x}} = 0.714920353$
26	10	88	89	+1	$t = 1.398757212$
27	10	90	90	0	$P > 0.05$
28	10	96	100	+4	
29	10	80	84	+4	
30	10	82	84	+2	
<hr/>					
31	100	85	83	-2	
32	100	93	91	-2	$\bar{X} = 1.5$
33	100	108	110	+2	$S = 3.40750805$
34	100	110	108	-2	$S_{\bar{x}} = 1.077548658$
35	100	94	98	+4	$t = 1.392048506$
36	100	88	90	+2	$P > 0.05$
37	100	90	90	0	
38	100	96	97	+1	
39	100	80	89	+9	
40	100	82	85	+3	
<hr/>					
41	1000	85	85	0	
42	1000	93	92	-1	$\bar{X} = 0.5$
43	1000	108	107	-1	$S = 2.953340858$
44	1000	110	114	+4	$S_{\bar{x}} = 0.9339283817$
45	1000	94	95	+1	$t = 0.5353729577$
46	1000	88	83	-5	$P > 0.05$
47	1000	90	92	+2	
48	1000	96	94	-2	
49	1000	90	85	+5	
50	1000	82	84	+2	

T A R T I Ő M A

Çalışmamızda kan glikoz düzeyi ölçümünde sıklıkla kullanılan 2,9-dimetil-1,10 fenantrolin hidroklorür (neocuproine)-bakır reaktifi ile glikoz ölçüm yöntemine, diyabetli hastalarda çok kullanılan kalsiyum dobesilat, pentoksifillin ve nikotinil alkol tartarat gibi ilaç etken maddelerinin çeşitli konsantrasyonlardaki etkisi incelenmiştir.

İncelenen her üç ilaç etken maddesi de diyabetli hastalardaki damarsal bozuklukların tedavisi amacıyla çok sık kullanılmalarının yanı sıra, kimyasal yapı bakımından da glikoz ölçüm yöntemimizin esasını oluşturan bakır (II) iyonlarını bakır (I) iyonlarına indirgiyebilecek özellikte oluşları nedeniyle bu çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların sosyo-ekonomik ve kültürel özellikleri nedeniyle çalışmalarımızı invivo olarak yürütme olanağı bulunamamıştır. Beslenme, ilaç kullanımı, sigara ve alkol alışkanlığı gibi özelliklerin sonuçları etkileme olasılığının yüksek olmasına karşın, bu bilgilerin düzenli toplanamaması, istenen zamanda ve miktarda kan örneğinin sağlanamaması invitro koşullarda çalışmamıza neden olmuştur.

Literatürde ilaç-laboratuvar testi etkileşmesi üzerinde yapılan çalışmaların çoğu invivo koşullarda yapılan metabolik çalışmalardır. Bununla beraber C.S. Frings invitro koşullarda kan glikoz değerlerini dekstran ekledikten sonra o-toluidin yöntemi ile ölçmüş ve bu değerlerin belirgin bir şekilde

arttiğini göstermiştir(77).

Kan glikoz düzeyinin ölçülmesinde çok sayıda yöntem kullanılmaktadır (40-42). Otoanaliz cihazına uygulanan yöntemlerden biri olan ferrisiyanür yönteminde diğer indirgen maddeler sonuçları etkileyebilir. Örneğin, üremili hastadan alınan kan örneğinin yüksek konsantrasyonda kreatin ve ürik asit içermesi bu yöntemle bu tip hastalarda ölçülen glikoz düzeyi hakkında yanılgılara neden olur. Folin-Wu yönteminde proteinler tungustik asit ile çöktürülmektedir. Kanda tabii halde bulunan glutation gibi indirgen maddelerin bu reaktifle çöktürülememesi sonuçların daha yüksek çıkmasına neden olmaktadır. Somogyi-Nelson yönteminde ise proteinleri çöktürücü reaktifin özelliğinin iyi olması nedeniyle sonuçlar daha sağlıklıdır. Glikoz oksidaz ve heksokinaz yöntemleri glikoz ölçümleri için en özgül ve duyarlı olan yöntemlerdir. Hemoglobinin glikoz bağlama özelliğinden dolayı tam kan örneklerinde çalışılmaması bu yöntemin sakıncalı yönüdür. Ayrıca ekonomik olmaması nedeniyle ülkemizde rutin çalışmalara girmemiştir. o-Toluidin yöntemi uygun filt-rat kullanıldığında özgül olmakla beraber, belirgin hemoliz ve hiperbilirubinemi durumlarında yöntemin duyarlılığı azalmaktadır.

Çalışmalarımızda uyguladığımız yöntemin otoanaliz cihazında, az miktarda kan örneği ile (0.01-0.03 ml) çalışmaya ve kısa zamanda sonuç almaya olanak vermesi üstünlüklerindedir. Bunların yanı sıra neocuproinin bakır (I) iyonlarına duyarlılığının arsenomolibdattan çok daha fazla olması, oluşan kompleksin PH: 3-10 arasında dayanıklı olması, klorür, tartarat, sitrat, fosfat, asetat gibi iyonların yöntemi etkilememesi

en çok kullanılan yöntemlerden biri olmasında önemli rol oynar (78-80). Ayrıca Ankara'da yatak sayısı bakımından önde gelen yedi büyük hastanenin rutin biyokimya laboratuvarlarının çoğunda Neocuproin-bakır yöntemi esasına dayanan glikoz ölçüm testlerinin uygulanması da bu yöntemi seçmemizde etken olmuştur.

İlaç çözeltilerinin hazırlanmasında 0-1000 mikrogram/ml arasında kalsiyum dobesilat için sekiz, pentoksifillin için on, nikotinil alkol tartarat için ise beş ayrı konsantrasyonda ilaç çözeltisi hazırlanarak kan örneklerine eklenmiştir. Nikotinil alkol tartaratın glikoz ölçümüne etkili olmayışının çalışmamız sırasında gözlenmesi beş konsantrasyonda çalışmamızı yeterli kılmıştır. Bu üç aktif madde için konsantrasyon aralığının seçiminde bu ilaçların normal tedavi dozu göz önünde tutulmuştur.

50 mikrogram/ml kalsiyum dobesilat eklenen kan örneklerinde kan glikoz düzeylerindeki 3.5 mg/100 ml'lik artış istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kan örneklerine eklenen kalsiyum dobesilat miktarları sırasıyla 100,200,400,800 ve 1000 mikrogram/ml'ye artırılmasıyla, kan glikoz düzeyindeki artışta sırasıyla 5.9, 14.3, 24.3, 43.3 ve 76 mg/100 ml olup istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.01$).

25 mikrogram/ml pentoksifillin eklenen kan örneklerinde kan glikoz düzeyindeki -0.8 mg/100 ml'lik değişme istatistiksel bakımdan önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Kan örneklerine eklenen pentoksifillin miktarları sırasıyla 50,100,150,200, 250,500 ve 1000 mikrogram/ml'ye artırılmasıyla kan glikoz düzeyindeki artışta sırasıyla -3.2,-7.3,-10.4,-14.9,-19.7,-24.2,

ve -29.6 mg/100 ml olup istatistiksel olarak önemlidir($p < 0.01$). İstatistiksel verilerin ışığı altında, pentoksifillinin kimyasal yapısı bakımından yöntemi kalsiyum dobesilata göre ters yönde etkilediğini düşünmekteyiz.

Nikotinil alkol tartaratta ise, yukarıda söz edilen konsantrasyon aralığında ilacın kan glikoz düzeyinde neden olduğu değişme istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur.

Kalsiyum dobesilat, pentoksifillin ve nikotinil alkol tartaratın normal tedavi dozunda hastaya uyguladığında, bunların kimyasal yapılarına bağlı olarak kan glikoz düzeylerinde neden oldukları değişmeler, özellikle ilk iki ilaç için istatistiksel olarak önemlidir. Fakat glikoz ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmuş aralığın geniş olması bu bulguların klinik açıdan çok önemli olmaması sonucunu doğurmuştur. Yalnız kalsiyum dobesilatın ve pentoksifillinin yüksek dozda verilmesi halinde böbrek ve karaciğer bozukluğu olan diyabetiklerde ilacın atılımının ve metabolizmasının değişmesine bağlı olarak, tedavi dozunda ulaştığı serum konsantrasyonunda bile bu etkileşmeye neden olması beklenebilir.

Ö Z E T

Bu çalışmada, diyabetli hastaların kullandığı ilaçlarla, glukoz ölçüm yöntemlerinin etkileşmelerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu nedenle, diyabetli hastaların yaygın olarak kullandıkları kalsiyum dobesilat, pentoksifillin, nikotinil alkol tartarat bu çalışma kapsamına alınmıştır. Bu bileşiklerin çeşitli konsantrasyonlarda, 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin hidroklorür (neocuproine)-bakır reaktifiyle yapılan glukoz ölçüm yöntemine etkileri araştırılmıştır.

Kalsiyum dobesilat ve pentoksifillinin neden olduğu kan glukoz ölçüm sonuçlarındaki değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

S U M M A R Y

In this study, the interactions of the drugs, used by diabetics, with blood glucose determination methods have been aimed to be studied. Therefore, Calcium dobesilate, pentoxyfilline, nicotinyll alcohol tartarate, which is performed by 2,9-dimethyl-1,10-phenontroline hydrochloride (neocuproine)-copper reagent, have been investigated.

The changes of results in the blood glucose determination, caused by Calcium dobesilate and pentoxyfilline have been found to be significant statistically.

K A Y N A K L A R

- 1- Bostancı, N., Şeker Hastalığı Diabetes Mellitus, Bateş Dağıtım, İstanbul, 1977.
- 2- Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 1973-74, S.S.Y.B. yayını No: 456 Ankara, 1977.
- 3- Kimble, M.A., "Diabetes "Clinical Pharmacy, and Therapeutics. Herfindel E.T., Hirschman J.L.(ed) The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1976.
- 4- Goldenberg, S., Frankel S."Carbohydrates" Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis Frankel S., Sonnenwirth A.C.(ed) Mosby Company, Saint Louis, 1970.
- 5- Report of the committee on statistics of the American Diabetes Association. June 14, 1968. Standardization of the oral glucose tolerance test. Diabetes, 18,5(1969).
- 6- Hansten, P.D., Drug interaction Lea-Febiger, Philadelphia, 1975.
- 7- Karan, A., İlaçlar ve laboratuvar testleri arasındaki etkileşimler. Ankara Eczacı Odası Bülteni Yıl : 4, Sayı: 1 1982.
- 8- Williams, R.H., Porto, D."The Pancreas" Textbook of Endocrinology. Williams, R.H.(ed) W.B. Saunders Company. Philadelphia 1974.

- 9- Tuzlacı, M., Bağrıaçık, N. 'Diabetes' Mellitusta Klinik Radyoloji. İstanbul İst.Üniv.Cerrahpaşa Tıp Fak.1974.
- 10- Bouchard V.E., Bell, J.E. "Drug interference with diagnostic tests" Perspectives in Clinical Pharmacy Francke D.E., Whitney H.A.K.(ed) Drug Intelligence publications, Hamilton 1972.
- 11- "Drug induced modifications of laboratory test values" Clinical Pharmacy Handbook Kabat H.F.(ed) Lea-Febiger, Philadelphia 1969.
- 12- Larner, J., "Insulin and oral hypoglycemic drugs, Glucagon" Gilman, A.G., Goodman, L.S., Gilman, A.(ed) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing co. New-York, 1980.
- 13- Notkins, A.L. The causes of diabetes, Scientific American, 241,5,1979.
- 14- Steiner, D.F., Hallund, O., Rubenstein, A.A., Cho, S., Bayliss, C., Isolation and properties of proinsulin, intermediate forms and other minor components form crystalline bovine insulin, Diabetes, 17,725,1968.
- 15- Rimoin, D.L., and Schinke, R.N., "Genetic Disorders of the Endocrine Glands" c.v-Mosby co. Saint Louis,1971.
- 16- "Diyabetes mellitus epidemiyolojisi" Gülesen, Ö., Epidemiyoloji, Bursa, 1981.
- 17- Bağrıaçık, N., 1977'de Türkiye'de diyabetin durumu, Cerrahpaşa Tıp Fak. Dergisi, 8,240,251,1977.

- 18- Curie, C.M., HLA antigens and susceptibility to juvenile diabetes: do additive relative risks imply genetic heterogeneity, *Tissue Antigens*, 17,2,1981.
- 19- Hinden, E., Mumps followed by diabetes, *Lancet*, 1,1381,1962.
- 20- Gamble, D.R., Kinsley, M.L., Fitzgerald, M.G., Bolton, R., Taylor, K.W., Viral antibodies in diabetes mellitus, *Brit.Med.J.*, 3,627,1969.
- 21- Klimes, I., et al, Inhibition of stress induced hyperglucagonemia by administration of glucose in normal and alloxan diabetic rat, *Endocrinol. Exp.(Bratisl.)*15,2, 1981.
- 22- Harrison, H.E., et al, Impaired growth hormone secretion in streptozotocin diabetic rats, *Horm. Metab. Res.*, 12,10, 1980.
- 23- Zimmet, P., Whitehouse, S., The effect of age on glucose tolerance studies in a Micronesian population with a high prevalence of diabetes, *Diabetes*, 28, 1979.
- 24- Andres, R., Aging and diabetes, *Med.Clin.North.Amer.*55, 1971.
- 25- Karam, J.H., Grodsky, G.M., Forsham, P.M., Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay, *Diabetes*, 12,197,1963.

- 26- National Diabetes Data Group, Classification and diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance, *Diabetes*, 28, Dec, 1979.
- 27- Irvine, W.J. Ed.O.: *The Immunology of Diabetes Mellitus*. Edinburgh, teviot Scientific Publications 1979.
- 28- Fajans, S.S, Coloutier, M.C. and Crowther, R.L.: Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes*, 27, 1112, 1978.
- 29- Murphy, R. Smith, F.H.: Abnormal carbohydrate metabolism in pancreatic carcinoma. *Med. Clin. N. Amer.* 47, 1963.
- 30- O'Sullivan, J.B. and Mechan, C.M.: Prospective study of 352 young patients with chemical diabetes. *N.Engl.J. Med.* 278,1038,1968.
- 31- O'Sullivan, J.M. et al.: Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *J. Obst. Gynecol.* 116; 7,901,1973.
- 32- Abell, D.A., and Beischer, N.A.: Evaluation of the three-hour oral glucose tolerance test in detection of significant hyperglycemia and hypoglycemia in pregnancy. *Diabetes* 24: 824,1975.
- 33- Datey, K.K., and Nanda, N.C.: Hyperglycemia after acute myocardial infarction. *N.Engl. J. Med.* 276: 262,1967.
- 34- Allison, S.P., et al.: Intravenous glucose, insulin and free fatty acid levels in burned patients. *Lancet*, 2:113,1968.
- 35- Ross, H., et al.: Effect of abdominal operation on glucose tolerance. *Lancet*, 2: 563,1966.

- 36- Chupin, M. et al.: Glucose intolerance in viral hepatitis. *Diabetes* 27: 661,1978.
- 37- Koloto, G.B.: Blood sugar and complications. *Science*, 203, 16,1979.
- 38- Ward, J.D., Baker, R.W.R., Davies, B.H., Effect of blood sugar control on the accumulation of sorbitol and fructose in nervous tissue. *Diabetes*, 21: 1173,1972.
- 39- Gabbay, K.H. Factors affecting the sorbitol pathway in diabetic nerve, *Diabetes* 18,336,1969.
- 40- Alsan, S., Modern ilaç ve tedavi, Ankara tabip odası yayın. Ankara, 1981.
- 41- Bauer, J.D., Ackerman, P.G., Toro, G.(ed) *Clinical Laboratory Methods*. Saunder Co.,1974.
- 42- Tietz, N. *Fundamentals of clinical chemistry*. Saunder Co., 1976.
- 43- Thustison, W.A., Bowen, A.J., Crampton, J.H., *Clinical interpretation of plasma glucose values*. *Diabetes* 15,11 (1966).
- 44- Faulkner, W.R., King, J.W., Damm, H.C.(ed) *Handbook of Clinical Laboratory Data* 2 nd ed. The Chemical Rubber Co., Ohio, 1968.
- 45- Henry, R.C., Cannon, D.C., Wilkelman, J.W., *Clinical chemistry*. 2nd.ed. Harper and Raw, London, 1974.

- 46- Aras, K., Erşen, G.: Tıbbi Biyokimya karbonhidratlar ve şeker hastalığı. Sevinç matbaası, Ankara, 1973.
- 47- Clark, R.S., The hyperglycaemic response of different types of surgery and anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 42,45 1970.
- 48- Yund, İ. Pratik Laboratuvar Metodları, Batur Matbaası, İstanbul, 1975.
- 49- Somogyi, M. : Notes on sugar determination. J. Biol. Chem. 195, 19, 1952.
- 50- Wilkerson, H.L.C., Hyman, H., Kaufman, M., Francis, J. McCuistion, A.C., Diagnostic evaluation of oral glucose tolerance tests in nondiabetic subjects after various level of carbohydrate intake. New.Eng. J. Med., 262, 21, 1960.
- 51- Reinheimer, W., Davidson, P.C., Albrink, M.J., Effect of moderate exercises on plasma glucose insulin and free fatty acids during oral glucose tolerance tests. J. Lab. and Clin. Med. 71,3, 1968.
- 52- Woeber, K.A., Arky, R., Braverman, L.E., Reversal by guanethidine of abnormal oral glucose tolerance in thyrotoxicosis. Lancet, I, 895, 1966.
- 53- Wingerd, J., Duffy, T.J., Creek, W., Oral contraceptive use and other factors in the standart glucose tolerance test. Diabetes, 26,11, 1977.

- 54- 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.
- 55- 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.
- 56- O'Sullivan, J.B., Mahan, C.M., Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13,3, 1964.
- 57- Constantino, N.V., Kabat, H.F., Drug-induced modification of Laboratory test values. *Amer. J. Hosp. Pharm.* 30,24, 1973.
- 58- 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.
- 59- De Cork, N.M., "The effect of aspirin on glucose tolerance tests" *The Med. J. Aust.* Oct.28: 813,1967.
- 60- Gruan, H., Adlersberg, D. "The effect of Large doses of nicotinic acid on circulating lipids and carbohydrate tolerance." *Amer. J. Med. Sci.* 237:12, 1959.
- 61- Gaut ,N.Z, Taylor Russel, "Effects of Large doses of nicotinyl alcohol on serum lipids Levels and carbohydrate tolerance". *The J. Clin. Pharm.* Now-Dec. 370,1968.

- 62- Kohner, E.M., Doller, C.T. "Effect of diuretic therapy on glucose tolerance in hypertensive patients" *Lancet* May 15 : 986,1971.
- 63- Seltzer, H.S., Drug-induced hypoglycemia. *Diabetes* 21, 955,1972.
- 64- Zileli, M.S., Gedik, O. "Effects of hypocalcemia and theophylline on glucose tolerance and insulin release in human beings" *Diabetes*. 26,8,1977.
- 65- Henderson, J.R., Jefferys, D.B., Jones, R.H., Stanley, D., The effect of atropine on the insulin release caused by oral and intravenous glucose in human subjects. *Acta. Endoc.* 83, 1976.
- 66- Sisk, C.W., Burnham, C.E., Stewart, J., McDonald, G.W., Comparison of the 50 and 100 gram oral glucose tolerance test. *Diabetes*, 19,11, 1970.
- 67- Ruiter, J., Weinberg, F., Morrison, A. The stability of glucose in serum. *Clin. Chem.* 9, 1963.
- 68- Giampietro, O., Navalesi, R., Buzzigoli, G., Boni, C., Benzi, L., Decrease in plasma glucose concentration during storage at -20°C . *Clin. Chem.* 26,12,1980.
- 69- Kobberling, J., Creutzfeldt, W., Comparison of different methods for the evaluation of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 19,11,1970.

- 70- Ganda, O.P., Day, J.L., Soeldner, J.S., Connon, J.J., Gleason, R.E., Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance tests. *Diabetes* 27,7, 1978.
- 71- Wade, A., Reynolds, J.E.F.(ed). *Martindale The Extra Pharmacopoeia* 27th.ed. The pharmaceutical press, London, 1978.
- 72- Windholz, M., Budavari, S., Stroumstos, L.Y., Fertig, M.N. (ed). *The Merck Index, an encyclopedia of chemicals and drugs*. 9th.ed. Merck Co. Inc. New Jersey 1976.
- 73- Benakis, A., Glasson, B., Bouvier, C.A., Ritschard, J., Jung, A., Krahenbuhl, B., Hachen, H.J. *Métabolisme et pharmacocinétique du dobésilate de calcium chez l'Homme*. *Thérapie* 29,211,1974.
- 74- Larsen, H.W., Sander, E., Hoppe, R. The value of calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy. *Diabetologia*. 13,105, 1977.
- 75- Hinze, H.J., BedeBem G., Soder, A. Struktur der Ausscheidungsprodukte des 3.7-Dimethyl 1-(5-oxo-hexyl)-xanthins (BL191) beim Menschen. *Arzneim Forsch.* 22, No.7,1972.
- 76- Sümbüloğlu, K. Sağlık Bilimlerinde araştırma teknikleri ve istatistik. *Matiş yayınları*, Ankara, s.124,1978.
- 77- Frings, C.S. Effect of dextrans on o-Toluidin methods for glucose. *Clin. Chem.* 16,7,1970.

- 78- Bittner, D.L., Hall, S.G., McCleary, M.L. A method for determination of uric acid using the cupric-phenanthroline indicator system. Am. J. Clin. Pathol. 40, 423, 1963.
- 79- Brown, M.E. Ultra-micro sugar determinations using 2,9-dimethyl 1,10-phenanthroline hydrochloride (neocuproine) Diabetes.10 : 1,1961.
- 80- Smith, G.F., McCurdey W.H.Jr. 2,9-dimethyl-1,10-phenantrolin, new specific in spectrophotometric determination of copper. Anal. Chem. : 24,371,1952.

ÖZGEÇMİŞ

1951 yılında İstanbul'da doğdum. Ankara Kız Lisesinden 1968 de mezun oldum. Aynı yıl H.Ü. Ecz. Fakültesine girdim. 1974 de mezun oldum. 1975'de H.Ü. Hastanesinde eczacı olarak çalışmaya başladım. 1977 yılında H.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Toksikoloji ve Bromatoloji Bilimdalı'na doktora öğrencisi olarak girdim. Evli ve bir çocukluyum. Halen aynı görevde çalışmaktayım.