

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Dahiliye Biyofizik Anabilim Dalı

Tip 1 Diyabetik hasta eritrositlerinde
azalmış glikoz metabolizması

Dr. Vildan Nur Civelek

İHTİSAS TEZİ

Tarih: 22-11-1990

ÖZET

Tip 1 Diyabetik hasta eritrositlerinde azalmış glikoz metabolizması

Yazar: Vildan Nur Civelek

Adres: Dahiliye, Biyofizik Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye.

Tip 1 Diyabet hastalığı tüm dünyada henüz tam çözülemeyen, ayrıntılı nedenleri bulunamamış önemli bir sağlık problemidir. Hastalıkla ilgili metabolik ölçümlerin yapılması, hastalığı anlayıp sorunları tanımlayıp, uygun tedaviler geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Son yıllarda ilerleyen radyoaktif fizik ve kimya sanayisi, tıp alanında yeni metodların gelişmesine yardımcı olmuştur. Ascroft yöntemi, fizik sanayisi ile üretilen radyoaktif Glikoz molekülün, tıpkı radyoaktif olmayan Glikoz gibi canlı hücrelerce besin maddesi olarak su molekülüne parçalanabilme esasına dayanmaktadır.

Canlılıklarını kaybeden hücreler glikozu suya parçalayabilme özelliğinde değillerdir. Ne kadar çok glikoz molekülünü su molekülüne parçalarsa, hücreler o kadar çok Glikoz Utilizasyonu yapmış demektir. Radyoaktif etiketleme metodunda; ne kadar çok radyoaktif molekülü, radyoaktif su molekülüne parçalarlarsa, hücreler o kadar çok canlıdır; veya, metabolizmaları yüksek demektir.

Çalışmada, Tip 1 Şeker Hastalığı teşhisi konmuş hastalardan ve sağlıklı insanlardan izole edilen kırmızı kan hücrelerinde, radyoaktif etiketleme tekniği kullanarak, hücre içi glikoz kullanımının kantitatif olarak ölçülmesi; ve, sağlam insan eritrosit metabolizması ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ölçümlere göre, Tip 1 Diyabet hasta eritrositlerinin İnsulin hormonuna cevabı normaldir, bir bozukluk yoktur; ancak Kontrol guruba göre, sırası ile 2.8, 5.6, 11.2 ve 16.8 mM glikoz yoğunluklarında, in vitro beslenen canlı eritrositlerin Glikoz Utilizasyon hızı, azalmıştır, anormaldir. Tip 1 Diyabetik gurup eritrositleri, özellikle osmotik basıncı artıran yüksek glikoz miktarı (insülinin varlığı veya yokluğunda 16.8 mM) ile beslenince, Glikoz Utilizasyon hızı Kontrol Guruba kıyasla yetersiz bulunmuştur.

Kısacası, Tip 1 Diyabet hasta eritrositlerinde Glikoz Utilizasyon hızı azalmıştır. Saptadığımız Glikolitik yolak anormalliği sadece eritrosit değil, vücudun diğer hücrelerinde oksijensiz glikoz utilizasyon yetersizliğinin göstergesi olabilir; Tip 1 Diyabet hastalarda görülen damarsal bozukluklar, özellikle göz dibi hasarlarında altta yatan neden, böylesi bir metabolik yetersizlikten kaynaklanabilir.

SUMMARY

Quantification of Type 1 Diabetic Human Erythrocyte Metabolism In the Presence of D-Glucose and Insulin Hormone.

AUTHOR: Vildan Nur Civelek

ADDRESS: Istanbul University Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medicine and Biophysics. Kocamustafapasa, Istanbul TURKEY

Type 1 Diabetes is an important health problem in the world that has not yet been fully resolved. Metabolic measurements related to the disease will help to understand the disease and identify the problems and develop appropriate treatments.

The radioactive physics and chemistry industry, which has advanced in recent years, has helped to develop new methods in in vitro experimental medicine. The Ascroft method is based on the principle that the industrial radioactive glucose molecules can be broken down into water molecules as nutrients, just like non-radioactive D-Glucose.

When the red blood cells lose their vitality, their ability to break down glucose into water is lost. The more glucose molecules break down into water molecules, the more glucose they have utilized. In this radioactive labeling method; if more radioactive molecules (D-[5-³H] glucose) break down into the radioactive water molecule (³HOH), means that more cells are alive or their metabolism is high.

In the study, the described radioactive labeling method is employed to quantify Glucose Utilization in live erythrocytes isolated from healthy subjects and from patients diagnosed with Type 1 Diabetes.

According to measurements, Type 1 Diabetes erythrocytes is normal in response to the insulin hormone, there is no abnormality in insulin induced incremental glucose utilization rates (%); but in comparison to healthy group erythrocytes, the glucose utilization rate of erythrocytes isolated from Type 1 Diabetic group, fed in vitro, at 2.8, 5.6, 11.2 and 16.8 mM glucose intensities respectively, is decreased. Especially when fed with a high glucose amount (16.8 millimolar of Glucose; both in the presence and absence of Insulin) that increases the osmotic pressure; the erythrocytes of Type 1 Diabetic group found to be inadequate in comparison to healthy group.

In summary, the measurements in the erythrocytes of Type 1 Diabetic (n=20) and Kontrol (n=25) groups performed at increasing amounts of glucose, both in the presence (insulin; 2.10⁻⁹ mol.Lt⁻¹) and absence of Insulin indicated that the rate of glucose utilization in the diabetic group was decreased on the average by 17±6 % (statistically significant; student's t-test).

The glycolytic pathway abnormality we have detected may not only be indicative of erythrocyte but may be indicative of the inadequate anaerobic Glucose Utilization in other cells of the body; the underlying cause of vascular malformations in Type 1 Diabetes patients, particularly eye retinopathy, may be due to such metabolic insufficiency.

In conclusion, Glucose Utilization rate in erythrocytes from Type 1 Diabetes is below the normal range.

İÇİNDEKİLER

SUMMARY	2
İÇİNDEKİLER.....	3
BÖLÜM I	6
1. İNSAN VUCUDU; SİSTEMLER.....	6
2. Doku türleri:	6
2.1. Epitel Dokusu.....	6
2.2. Kas Dokusu	6
2.3. Sinir Dokusu	6
2.4. Destek Dokusu	6
2.4.1. Bağ doku:.....	6
2.4.2. Kan Doku.....	6
2.4.3. Kemik doku	7
2.4.4. Kıkırdak doku	7
2.4.5. Yağ doku.....	7
3. HÜCRE	7
3.1. Eritrosit	7
BÖLÜM II	8
4. ERİTROSİT METABOLİZMASI.....	8
4.1. GLİKOZ METABOLİZMASININ YOLAKLARI	9
4.1.1. HEKZOZ MONOFOSFAT ŞANTI.....	9
4.1.2. DİREKT GLİKOLİTİK YOLAK.....	10
5. GLİKOZ METABOLİZMASINDA YER ALAN ENZİMLER	11
HEKZOKİNAZ.....	11
GLİKOZ FOSFAT İZOMERAZ	12
FOSFOFRUKTOKİNAZ.....	13
ALDOLAZ.....	13
TRİOZFOSFAT İZOMERAZ	13
GLİSERALDEHİD FOSFAT DEHİDROGENAZ.....	13
FOSFOGLİSERAT KİNAZ	14
BİFOSFOGLİSEROMUTAZ-BİFOSFOGLİSERAT FOSFATAZ.....	14
MONOFOSFOGLİSEROMUTAZ.....	14
ENOLAZ.....	14
PİRÜVAT KİNAZ.....	14
LAKTAT DEHİDROGENAZ	15
GLİKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ.....	15

FOSFOGLUKONOLAKTONAZ.....	15
FOSFOGLUKONAT DEHİDROGENAZ.....	16
RİBOZFOSFAT İZOMERAZ.....	16
RİBULOZFOSFAT EPİMERAZ.....	16
TRANSKETOLAZ.....	16
TRANSALDOLAZ.....	16
L-HEKZONAT DEHİDROGENAZ.....	16
6. GLİKOZ DIŞINDA BAŞKA SUBSTRATLARIN ENERJİ KAYNAĞI OLARAK KULLANIMI	17
6.1. ADENozİN VE İNOZİN.....	17
6.2. FRUKTOZ.....	17
6.3. MANNOZ.....	18
6.4. GALAKTOZ.....	18
6.5. DİHİDROKSİASETON VE GLİSERALDEHİD.....	18
7. GLİKOJEN METABOLİZMASI.....	18
8. ERİTROSİTİN GLUTATYON METABOLİZMASI.....	19
9. METHEMOGLOBİNİN İNDİRGENMESİ.....	20
10. DİĞER ERİTROSİT ENZİMLERİ.....	20
11. NÜKLEOTİD SENTEZİ.....	21
12. RETİKÜLOSİT METABOLİZMASI.....	23
BÖLÜM III (GENEL BİLGİLER)	24
13. DIABETES MELLİTUS.....	24
13.1. Tip 1 DM.....	24
13.2. Tip 2 DM.....	24
13.3. Gestasyonel diyabet.....	24
13.4. DiğER Özel Diyabet türleri.....	24
Diyabetin en önemli belirtilerine genel bakış.....	26
Diyabetik acil durumlar.....	26
Diyabetik ketoasidoz.....	26
Hiperosmolar koma.....	28
14. Diyabetin komplikasyonları.....	28
15. Diyabet Patofizyoloji:.....	29
16. TANI.....	31
Açlık Kan Şekeri Testi (Açlık Plazma Glikoz) laboratuvar düzeyi.....	32
Glikoz Tolerans Test.....	32
Klinik ve Gündelik Plazma Glikoz.....	32
Glikozile hemoglobin miktarı.....	32
17. Diabetes mellitus'un önlenmesi ve yönetimi:.....	33

Yaşam tarzı, Diyabetik diyet.....	33
İlaçlar	33
Ameliyat.....	34
Destek	34
18. Epidemiyoloji	34
19. Diyabetin tarihçesi.....	34
BÖLÜM IV	35
20. AMAÇ	35
21. YÖNTEM VE GEREÇLER:.....	35
21.1. Çalışma Materyali:.....	36
22. BULGULAR	36
23. İRDELEME:.....	45
24. KISALTMALAR	51
25. TEZ PROJESİ MALİ KAYNAKLARI, AÇIKLAMA.	52
KAYNAKLAR.....	53
TABLO DİZİNİ	58
ŞEKİL DİZİNİ	59

BÖLÜM I

GENEL BİLGİLER

1. İNSAN VUCUDU; SİSTEMLER

Fonksiyon ve şekilleri aynı olan hücreler bir araya gelerek dokuları, dokular bir araya gelerek organları, yapı ve fonksiyonel ilişkileri olan organlar da sistemleri oluşturur.

İnsan vücudunu oluşturan sistemler:

- Hareket sistemi
- Sinir sistemi
- Endokrin sistem
- Dolaşım sistemi
- Solunum sistemi
- Sindirim sistemi
- Boşaltım sistemi
- Üreme sistemi
- Duyu organları

Vücudumuzda farklı görevleri olan çeşitli organlar bulunur. Organlara sinir, kan ve lenf damarları gelir.

Bir organın oluşumunda değişik yapı ve işlevleri olan dokular bir araya gelmiştir.

2. Doku türleri:

Hücre farklılaşması sonucu oluşan dört başlıca doku şöyledir:

- 2.1. Epitel Dokusu:** Organizmada bulunan dokulardan en sade kuruluştaki olanıdır. Hücreler aralarında çok az mesafe bırakacak şekilde yan yana ve üst üste dizilmişlerdir.
- 2.2. Kas Dokusu:** Dokunun fonksiyonel hücreleri iplik biçimindedir; aralarını bağ dokusu doldurmuştur.
- 2.3. Sinir Dokusu:** Hücreler uzantılarıyla birbirlerine; ya da, başka hücrelerle bağlanmışlardır. Yani hücreler birbirlerinden ayrı mesafelerdedirler ancak birbirleriyle bağlantılıdır.
- 2.4. Destek Dokusu:** Hücrelerarası maddenin bol olduğu dokulardır.

Destek doku hücreleri yapı ve işlevlerine göre beşe ayrılır. Bunlar;

2.4.1. Bağ doku: Mezoderm'den oluşmuştur.

Görevleri; hücreler arası boşlukları doldurur, hücreleri birbirine bağlar, koruma sağlar ve doku hasarı olursa onarılmasında etkilidir.

2.4.2. Kan Doku: Vücutta bulunan damarların içinde dolaşan sıvı dokudur. Kan hücreleri ve plazma olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Dokunun %55 kısmını

plazma (ara madde), %45 lik kısmını da kan hücreleri (eritrosit, akyuvar, kan pulcukları) meydana getirmektedir.

2.4.3. Kemik doku

2.4.4. Kıkırdak doku

2.4.5. Yağ doku

diğer doku guruplarıdır.

3. HÜCRE

Canlı organizmasını oluşturan en küçük ve işlevsel birim, hücredir. İnsan vücudunu oluşturan doku, organ ve yapılar birçok hücrenin ve hücreler arası destek yapıların bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Hücrelerin şekilleri, boyları ve büyüklükleri birbirinden farklıdır. Yassı, yuvarlak, prizmatik, ipliksi, küpsü, yıldız, kirpiksi şekilde olanları vardır. İnsan hücreleri ortalama 15- 20 mikron çapındadır. En küçük hücre, 2-4 mikron çapında beyindeki mikroglia hücresidir. En büyük hücre ise 150-200 mikron çapındaki yumurta döl hücresidir. Bazı hücrelerin boyları birkaç mikron iken sinir hücresinin (nöron) boyu uzantılarıyla birlikte bir metreyi bulur.

Fosfolipidler, hücre membranlarının yapıtaşlarıdır, hücrelerde çoklu temel roller üstlenirler; fosfolipid çift katmanı birçok enzimatik reaksiyon için destek matriksi ve yüzeyi sağlarlar, doğal reaktiviteleri ve olası katalitik rolleri araştırılmaya devam edilmektedir. Canlılarda yer alan diğer moleküller gibi; fosfolipidler, ileri lipoksidasyon son ürünlerinin ve gelişmiş glikasyon son ürünlerinin oluşumuna yol açan oksidanlar dahil olmak üzere, reaktif maddeler tarafından enerji gereksiniminin olmadığı, enzimatik olmayan modifikasyonların sık hedefleridir. Fosfolipid çift katmanın bu tür modifikasyonları yaşlanma ve diyabet sırasında birikebilir, hücre zarının doğal fizikokimyasal ve canlılık özelliklerini bozar.

Hücre membranı fosfolipitlerin katalizör bir ortam sağlama yoluyla bazı reaksiyonları artırdığını öne sürülmektedir. Fosfolipit çift katmanı, Oksijen molekülünün reaktif türlerinin etkisine karşı çok hassastır.

3.1. Eritrosit

Eritrosit kan hücresidir. Tek bir damla kan sadece binlerce lökosit içerirken, milyonlarca eritrosit içerir. Mikrolitre (μL) kan başına yaklaşık 5 milyon eritrosit bulunur. Ortalama çapı sadece 7–8 mikrometre olan, oldukça küçük hücrelerdir. Konkav şekilleri itibarı ile, hacimden ziyade, membran yüzeyleri fazladır. Eritrositlerin temel işlevleri, nefes almayla akciğere giren Oksijen gazını içine almak; ve onu vücudun tüm dokularına götürmektir. Ayrıca akciğer nefes verirken atsin diye, vucuttaki istenmeyen Karbondioksit gazını, dokulardan alır, akciğerlere bırakır. Lökositler, bir diğer gurup kan hücresi, genellikle savunma işlevlerini yerine getirmek için kan damarlarını terk etmelerine rağmen, eritrositler hep damarlar içinde kalır.

Hemoglobin eritrositlerin üçte bir ağırlığını oluşturan, alt ünitelerden oluşan bir proteindir. Heme gurup demir ve Porfirin'den oluşmuştur. Hemoglobin proteinde, Oksijeni bağlayan porfirinli demir

kısımdır. Hemoglobin akciğerlerde olduğu gibi yüksek oksijenli yerlerde, oksijene bağlanır. Oksijenin yüksek oranda yüklenip taşınabilmesi için hemoglobin proteini şarttır. Hemoglobin O₂ verir, doku artığı karbondioksitle bağlanır. Hemoglobin kan damarlarını genişleten bir nörotransmitter olan Nitrik Oksit gazına da bağlanabilerek regüle olur, eritrositlerin daha fazla O₂ bırakmasını ve dokulardan daha fazla CO₂ yüklenmesini sağlar. Eritrositten bırakılan S-Nitrotiyol gurup vazodilatasyon sağlar. Hidrojen Sülfür eritrositlerde oluşan bir diğer gaz moleküldür, damarların vazodilatasyonunu sağlar. Fosfotidilserin ve Fosfotidilinositol-4,5-bifosfat lipid yapıları, eritrositin membranının iskelet proteinlerine bağlanarak, eritrositin hareketini sağlar. Hipoksik dokularda hemoglobinden oksijenin serbestlenmesini sağlayan 2,3-difosfogliserat bulunur.

BÖLÜM II

4. ERİTROSİT METABOLİZMASI

Kırmızı kan hücreleri, elektrokimyasal gradyana karşı iyonları pompalamak ve hemoglobini indirgenmiş halde tutmak için gereken enerjiyi sağlayan aktif metabolik bir düzeneğe sahiptir. Metabolik enerjinin temel kaynağı glikozdur. Glikoz, glikolitik yolak ve Hekzokinaz Monofosfat Şantı üzerinden metabolize olur. Glikoliz ile glikoz, Pirüvat ve Laktat'a katabolize edilir; bu iki madde eritrositte glikoz metabolizmasının son ürünleridir; çünkü eritrositte Pirüvatın daha ileri oksidasyonu için gerekli olan mitokondriler bulunmaz. Glikolizde ADP fosforile edilerek ATP oluşur, NAD⁺ da indirgenerek NADH meydana gelir. Hemoglobinin oksijene afinitesinin önemli bir regülatörü olan Bifosfogliserat glikoliz sırasında ortaya çıkar. Hekzozmonofosfat Şantında Glikoz-6-fosfat okside olurken NADP⁺, NADPH'a indirgenir. Glikozun yanında kırmızı kan hücreleri diğer bazı şeker ve nükleozidleri de enerji kaynağı olarak kullanabilme kapasitesine sahiptir. Kırmızı kan hücreleri de novo Pürin sentez kapasitesinden yoksundur ancak Pürin bazlarından Pürin nükleotid sentezine imkan tanıyan bir kurtarma yolağına sahiptir. Kırmızı kan hücreleri yüksek konsantrasyonda Glutasyon içerir; bu moleküllerin neredeyse tamamı Glutasyon Redüktaz'ın katalitik aktivitesi üzerinden NADPH sayesinde indirgenmiş halde tutulur. Glutasyon, enerji kaynağı olarak ATP'ye ihtiyaç duyulan iki basamaklı bir işlemde Glisin, Sistein ve Glutamik Asitten sentez edilir. Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz kırmızı kan hücrelerini oksidatif hasardan koruma işlevi görürler. Retikülositlerin eritrositlere matürasyonu esnasında birtakım enzimlerin aktivitelerinde ani düşüş gözlenir. Ancak, enzimlerin enzimatik aktivitelerinde yaşlanma ile olan düşüş çok yavaştır, ya da böyle bir düşüş hiç meydana gelmez.

Kırmızı kan hücresinde oksijen bağlanması, taşınması ve dağıtımı için metabolik enerji harcanmasına gerek olmasa da, kırmızı kan hücresinin fonksiyonunu etkin şekilde gerçekleştirmesi ve dolaşımında ortalama 120 gün olan ömrünü tamamlayabilmesi için bir enerji kaynağına ihtiyacı vardır. Bu enerji şunların devamı için gereklidir:

- (1) hemoglobindeki demiri iki değerlikli formda tutmak,
- (2) yüksek plazma kalsiyum ve sodyum düzeyleri ile düşük plazma potasyum düzeyi tarafından oluşturulan gradyana karşı hücre içinde yüksek potasyum ve düşük kalsiyum ve sodyum düzeylerini idame ettirmek
- (3) kırmızı kan hücresi enzimlerinin sülfidril gruplarını, hemoglobini ve membranları aktif, indirgenmiş forma tutmak
- (4) hücrenin bikonkav şeklinin devamını sağlamak.

Eğer kırmızı kan hücresinde enerji kaynağı tükenirse, sodyum ve kalsiyum içeri dolarken potasyum tükenir ve hücrenin şekli bikonkav diskten küreye döner. Bu şekildeki bir hücre dalağın filtre edici etkisi ve durumu fark eden monosit-makrofaj sistemi tarafından hızla dolaşımdan uzaklaştırılır. Eğer hayatta kalsa bile enerjiden yoksun böyle bir hücre, eritrosit içindeki çok yüksek oksijen konsantrasyonları tarafından hemoglobinin methemoglobine okside olmasıyla giderek kahverengileşir. Böyle bir hücre oksijen ve karbon dioksit transportu olan işlevini yerine getiremez. [1].

Glikoz gibi bir substrattan enerji elde edilmesi süreci ve bu enerjinin kullanımı çok sayıda enzimler sayesinde gerçekleştirilir. Kırmızı kan hücresi dolaşıma girmeden önce çekirdeğini ve dolaşıma girdikten sonraki 1-2 gün içinde RNA'sının çoğunu kaybettiğinden ömrü boyunca yıkıma uğrayan enzimlerinin yerine yenilerini koymak üzere yeni enzim molekülleri sentezleyebilme kapasitesine sahip değildir. Kırmızı kan hücrelerinde bulunan enzimlerin çoğu çekirdekli kemik iliği hücresi, az bir kısmı da retikülosit aşamasındayken oluşmuş olanlardır.

4.1. GLİKOZ METABOLİZMASININ YOLAKLARI

Glikoz kırmızı kan hücresinin normal enerji kaynağıdır. Eritrosit tarafından iki ana yol üzerinden metabolize edilir; glikolitik yolak ve Hekzoz Monofosfat Şantı. Bu yolakların basamakları diğer dokularda ve organizmalarda bulunanlar ile temel olarak aynıdır; buna Escherichia Coli ve mantarlar gibi göreceli olarak basit olan organizmalar da dahildir. Ancak çoğu hücrenin aksine kırmızı kan hücrelerinde sitrik asit döngüsü yer almaz. Yalnızca retikülositler, eşlik eden yüksek verimli ATP üretimi ile birlikte pirüvatın CO₂'e kadar yıkımı için bir miktar kapasiteye sahiptirler. Matür kırmızı kan hücreleri glikozdan enerji eldesinin neredeyse tamamını anaerobik glikoliz üzerinden gerçekleştirmek zorundadır. Kırmızı kan hücrelerince metabolize edilmeden önce glikozun membrandan geçmesi lazımdır. Membran, glikoz ve diğer şekerleri hücre dış yüzeyinden kombine edip, membranın iç yüzeyinde bunları salabilen bir taşıyıcı içerir. Kırmızı kan hücresi membranında insülin reseptörleri bulunmasına rağmen kırmızı kan hücresine glikoz transportu insülininden bağımsızdır.

4.1.1. HEKZOZ MONOFOSFAT ŞANTI

Kırmızı kan hücresinde metabolize edilen Glikozun hepsi direkt glikolitik yolağın üzerinden geçmez. Metabolizmanın direkt oksidatif bir yolağı olan Hekzoz Monofosfat Şantı da işlev görmektedir. Bu

yolakta Glikoz-6-Fosfat, birinci pozisyonda okside olarak, karbon dioksit meydana gelir. Glikozun oksidasyon sürecinde $NADP^+$ $NADPH$ 'a indirgenir. Glikozun dekarboksilasyonu ile oluşan Pentoz Fosfat bir dizi moleküler yeniden düzenlemeye uğrayarak, sonuçta bir trioz olan, gliseraldehid-3-fosfat ve bir heksoz olan Fruktoz-6-Fosfat meydana getirebilir. Bunlar anaerobik glikolizin normal ara bileşiklerindedir, metabolik akışa tekrar geri katılabilirler. Glikoz Fosfat İzomeraz enzim reaksiyonu serbestçe tersinir olup, Fruktoz-6-Fosfat molekülünün Glikoz-6-Fosfat'a dönüşümüne imkan tanıdığından, Heksoz Monofosfat yolağı üzerinden geri kazanım da mümkündür. Anaerobik Embden-Meyerhof glikolitik yolağın tersine, Heksoz Monofosfat yolağında yüksek enerjili fosfat bağı oluşumu gerçekleşmez. Bu yolağın primer fonksiyonu $NADP^+$ molekülünün indirgenmesi olarak görünmektedir ve gerçekten de bu yolaktan geçen Glikozun miktarı, $NADPH$ 'ın oksidasyonu sonucu ortamda bulunan $NADP^+$ 'nin miktarı ile düzenleniyor gibi görünmektedir. $NADPH$ primer olarak eritrositte, okside glutatyonun ($GSSG$) indirgenmiş glutatyon (GSH) dönüşümünü ve hemoglobin ve GSH 'ın karışık disülfidlerinin indirgenmesini katalizleyen enzim olan Glutatyon Redüktaz'ın aracılığı yoluyla Disülfid içeren Glutatyonun indirgenmesi için bir substrakt olarak işlev görüyor görünmektedir. $NADP^+$ aynı zamanda Katalaz enzimine de güçlü şekilde bağlanır ve aktivitesini etkiliyor olabilir.

4.1.2. DİREKT GLİKOLİTİK YOLAK

Embden-Meyerhof direkt glikolitik yolağında (1) [Şekil 1], glikoz anaerobik olarak Pirüvat ya da Laktat molekülüne katabolize olur. Glikozu, metabolize olmaya hazırlamak için ATP formundaki yüksek-enerjili fosfattan 2 mol kullanılsa da, her bir mol glikozun metabolizması sırasında 4 mol'e kadar ADP molekülü, ATP'ye fosforile olur ki, bu da metabolize edilen her bir mol glikoz için 2 mol net ATP kazancı anlamına gelir. Glikolizde, Hekzokinaz, Fosfofruktokinaz ve Pirüvat Kinaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar esas itibarıyla geri dönüşümsüzdürler; dolayısıyla bu enzimlerin katalitik görevlerinin yanında regülatör rollerinin de olması beklenir. Gerçekte, her biri bir kontrol bölgesi gibi işlev görür. Aktiviteleri, allosterik efektörlerin tersinebilir bağlanması ya da kovalent modifikasyonlar ile düzenlenir. Buna ek olarak, bu önemli enzimlerin miktarları, değişen metabolik ihtiyaca yanıt olarak transkripsiyonun düzenlenmesi yoluyla değişime uğrar. Tersinir allosterik kontrol, fosforilasyon yoluyla düzenleme ve transkripsiyonel kontrol için gerekli olan süreler tipik olarak sırasıyla milisaniyeler, saniyeler ve saatler düzeyindedir. Hem Hekzokinazın hem Fosfofruktokinaz enzimin optimum pH düzeyleri görece olarak yüksektir; pH düzeyi 7'nin altında olduğunda çok az aktivite gösterirler. Bu nedenle, eritrosit glikoliz pH düzeylerine çok hassas olup, pH düzeyindeki artışla birlikte uyarılır. Ancak, fizyolojik pH düzeylerinin üzerine çıkılsa bile Hekzokinaz ve Fosfofruktokinaz aktivitesi çok az Fruktoz Difosfat ve Trioz Fosfat birikimine neden olur, çünkü Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz reaksiyonu için gerekli NAD molekülünün ortamda bulunabilirliği hız sınırlayıcı faktördür.

1,3-bifosfogliserat oluşumundan sonra metabolik akışın dallanması, her bir mol glikozun metabolizmasıyla oluşan ATP miktarı yönünden kırmızı kan hücresine esneklik sağlar. 1,3-bifosfogliserat, 2,3-bifosfogliserat (2,3-BPG) ya da diğer adıyla 2,3-difosfogliserat (2,3-DPG)'a metabolize edilebilir ve böylelikle Gliseratın 1.pozisyonundaki yüksek enerjili fosfat bağı "harcanmış" olur. Rapoport Luebering Şant ilgili Fosfataz enzimi, Bifosfogliseratın 2.pozisyonundaki fosfat grubunu kopararak, 3-fosfogliserat oluşumuna neden olur. Alternatif olarak 3-fosfogliserat direkt olarak 1,3-bifosfogliserattan Fosfogliserat Kinaz basamağı üzerinden oluşturularak, bir mol ADP'nin ATP'ye fosforilasyonu ile sonuçlanır. Glikozun 2,3-BPG basamağı üzerinden metabolizması ile herhangi bir yüksek-enerjili fosfat bağı eldesi gerçekleşmezken, Fosfogliserat Kinaz üzerinden metabolizması ile her bir mol glikoz için ATP formunda iki yüksek enerjili bağ oluşumu meydana gelir. Direkt glikolitik yolağın bu bölümü "enerji tutuşu (energy clutch)" olarak adlandırılmıştır. Metabolizmanın bu dallanma noktasında gerçekleşen düzenleme yalnızca ADP'nin ATP'ye fosforilasyon hızını belirlemekle kalmaz, aynı zamanda hemoglobinin oksijene olan afinitesinin önemli bir regülatörü olan 2,3-BPG'ın konsantrasyonunu da etkiler. 2,3-BPG konsantrasyonu, Bifosfogliserat Mutaz tarafından 1,3-BPG'den oluşturulma hızı ile Bifosfogliserat Fosfataz tarafından yıkım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Hidrojen iyonu Bifosfogliserat Mutaz reaksiyonunu inhibe eder, Fosfataz reaksiyonunu stimüle eder. Böylece, kırmızı kan hücresi 2,3-BPG düzeyleri büyük ölçüde pH'a hassastır; pH'ın artması 2,3-BPG düzeylerinde artışa neden olurken asidoz, 2,3-BPG molekülünün tükenmesine yol açar. Oksihemoglobinin deoksihemoglobine olan oranının da 2,3-BPG sentezini etkilemesi de, yalnızca deoksihemoglobinin 2,3-BPG molekülüne bağlanıyor oluşu ve dolayısıyla oluşumuna yol açan enzimlerin geri besleme inhibisyonu için ortamda bulunabilen serbest 2,3-BPG konsantrasyonunu etkiliyor olması gerçeği itibariyle mümkündür. Ancak, elde olan kanıtlar pH'ın primer kontrol edici faktör olduğunu düşündürmektedir.

Glikozun Embden-Meyerhof yolağı ile metabolizması, NADH formunda indirgen enerji de sağlayabilir. NAD^+ kofaktör molekülünün, NADH'a indirgenmesi Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz enzim basamağında gerçekleşir (Şekil 1). Eğer NADH, methemoglobinin hemoglobine indirgenmesinde tekrar okside olursa, Glikoz metabolizmasının son ürünü Pirüvat olur. Ancak NADH methemoglobin tarafından tekrar okside olmazsa, Pirüvat, Laktat Dehidrogenaz basamağında indirgenerek Glikoz metabolizmasının son ürünü olarak Laktatı oluşturur. Oluşan 3 karbonlu Laktat ya da Pirüvat moleülleri, eritrosit membranından hücre dışına taşınıp, vücudun başka bir yerinde metabolize edilir.

5. GLİKOZ METABOLİZMASINDA YER ALAN ENZİMLER

HEKZOKİNAZ

Hekzokinaz ATP tarafından Glikozun 6.pozisyonunda fosforilasyonunu katalizler. Böylelikle Glikozun, anaerobik yolak ya da Hekzoz Monofosfat yolağı üzerinden kullanımını için ilk basamağı meydana

getirir. Mannoza veya Fruktoz gibi, Glikoz'dan farklı şeker molekülleri de bu enzim için substrat olabilirler. Kırmızı kan hücresinde bulunan Hekzokinaz enzimi Galaktozu fosforile etmez.

Hekzokinaz reaksiyonunun ortalama normal aktivitesi sağlam bir hücredeki Glikoz kullanım hızının yaklaşık 5 katı kadardır. Retikülositler, matür kırmızı kan hücrelerine göre çok daha yüksek Hekzokinaz aktivitesine sahiptir.

Hekzokinaz Glikoz için çok düşük Km değerine sahiptir (10^{-5} Molar veya % 0.9 mg). Bu özelliği çok düşük glikoz konsantrasyonlarında bile Hekzokinaz'ın maksimum hızda (V_{max}) çalışıp Glikozu fosforile edeceği anlamına gelir.

Hekzokinazların aracılık ettiği hücre içi reaksiyonlar aşağıdaki gibi tanımlanabilir:



ATP den kopan fosfat ile bağlanan Glikoz elektriksiz olarak negatif bir değerdedir. Negatif yüklü Fosforile Glikoz molekülü, konsantrasyonu eritrosit içinde çok artsa bile, GLUT 1 transport yolu ile az yoğun olduğu dışarı ortama atılamaz, hücrede hapis kalır.

Hekzokinaz magnezyum'a mutlak gereksinim duyar. Ürünü olan Glikoz-6-Fosfat tarafından güçlü şekilde inhibe edilir; bu güçlü inhibisyonun etkisinden inorganik fosfat iyonu ve yüksek Glikoz konsantrasyonu ile kurtuluyor gözükmektedir. İnorganik fosfat kırmızı kan hücrelerinde Glikoz tüketim hızını artırır. Bu etkinin Hekzokinaz üzerinden değil de Fosfofruktokinaz reaksiyonunun uyarılması üzerinden gerçekleştiği öne sürülmüştür, böylelikle hücre içinde Glikoz-6-fosfat konsantrasyonu azalarak Hekzokinaz inhibisyon etkisinden kurtarılmış olur. 2,3-BPG GSSG ve diğer disülfidler Hekzokinazı inhibe eder. Hekzokinaz enzimi, Glutasyon'un ayrıca bazı formları ile inhibisyona uğrayabilen yapıda bir enzimdir, Hekzokinaz enziminin aktivitesi, Glutasyon üstünden, İnsulin veya diğer hormonlarca düzenlenebilir.

İnsan Hekzokinaz enzim proteini elektroforez ile iki ana banda ayrılır. Protein bantları tip I karaciğer enzimine aittir. Kromatografik olarak incelendiğinde kırmızı kan hücresi Hekzokinaz enziminin, büyük bir fraksiyonunun eritrositlere ve özellikle de retikülositlere özgü olduğu bulunmuştur.

Hekzokinaz I geni klonlanmış ve yapısı belirlenmiştir. Hekzokinaz eksikliği, herediter Non-sferositik Hemolitik Anemi'nin nadir nedenlerinden biridir.

GLİKOZ FOSFAT İZOMERAZ

Glikozfosfat izomeraz (GPI), Glikoz-6-fosfat ve Fruktoz-6-fosfatın birbiri arasında dönüşümünü katalizler. Elektroforezde, normal enzim, hepsi aynı genin ürünü olan üç banda ayrılır; elektroforetik hareketliliği etkileyen mutasyonlar bilinmektedir. İnsan GPI geni klonlanmıştır ve yapısı ve kodlayan sekansı belirlenmiştir. Glikoz Fosfat İzomeraz eksikliği Herediter Nonsferositik Hemolitik Anemi'nin nedenlerinden biridir.

FOSFOFRUKTOKİNAZ

Kırmızı kan hücresi iki farklı tipte Fosfofruktokinaz içerir. Enzimin klasik formu (tip I) ATP tarafından Fruktoz-6-Fosfatın 1.karbonundan fosforilasyonunu katalizler. Tip II enzim olan Fruktoz-6-Fosfat-2-Kinaz, Fruktoz-6-Fosfat molekülünün, ikinci karbonunu fosforile eder. Bu reaksiyonun ürünü olan fruktoz-2,6-difosfat, tip I Fosfofruktokinazın güçlü bir allosterik aktivatörüdür. Tip I Fosfofruktokinaz enzimi, aktivitesi için magnezyuma ihtiyaç duyar; ve, ADP, inorganik fosfat, amonyak ve fruktoz-2,6-difosfat tarafından uyarılır. Fruktoz-2,6-difosfatın regülatör olarak varlığı kırmızı kan hücrelerinde gösterilmiştir.

Kırmızı kan hücresi tip I Fosfofruktokinaz enzimi, kas (M) ve karaciğer (L) altünitelerinden meydana gelen bir dizi tetramer şeklindedir. Ayrıca trombosit (P) altünitesi de tanımlanmıştır.

Fosfofruktokinaz-I enziminin M ve L altüniteleri ve Fosfofruktokinaz-II enzimi klonlanmış ve dizilendirilmiştir. Tip I Fosfofruktokinaz eksikliği hafif hemolitik anemi ile ve tip VII glikojen depo hastalığı ile ilişkili olabilir.

ALDOLAZ

Aldolaz Fruktoz-1,6-Difosfatı tersinir olarak iki trioza parçalar. Fruktoz-1,6-Difosfat molekülünün "üst" yarısı Dihidroksiaseton Fosfat (DHAP), "alt" yarısı ise Gliseraldehid-3-Fosfatı meydana getirir. Kırmızı kan hücreleri, kaslarda olduğu gibi Aldolaz-A enzimini içerir, Aldolaz-B (karaciğer aldolazı) içermez. Hemolizatlarda izoelektrik fokuslanmasında ise, diğer dokularda olduğu gibi beş izoenzime ayrılır. İzoenzimler muhtemelen tabii polipeptid zincirlerinin karışık tetramerlerini ve posttranskripsiyonel deamidasyona uğramış zincirleri temsil etmektedir.

TRİOZFOSFAT İZOMERAZ

Triozfosfat izomeraz (TPI) anaerobik glikolitik yolağın en yüksek aktiviteye sahip enzimidir. (Şekil 1). Metabolik görevi, aldolaz tarafından oluşturulan iki trioz olan Dihidroksiaseton Fosfat ve Gliseraldehid-3-fosfatın birbiri aralarındaki dönüşümünü katalizlemektir. [2]. Denge durumu Dihidroksiaseton Fosfattan yana olsa da, Gliseraldehid-3-Fosfat, Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz enziminin etkisiyle sürekli olarak oksidasyona uğrar ve dolayısıyla eşitlikten kaldırılır. TPI eksikliği, ciddi nöromusküler bozuklukların eşlik ettiği herediter nonsferositik hemolitik anemisi olan hastalarda tespit edilmiştir.

GLİSERALDEHİD FOSFAT DEHİDROGENAZ

Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenazın iki işlevi vardır; Gliseraldehid-3-Fosfatı okside ve fosforile etmek ve 1,3-BPG üretmek. Bu süreçte, NAD⁺ NADH'a indirgenir. Bu enzim eritrosit membranı ile yakından ilişkilidir. Hemoglobin tarafından aktivitesinin iki ila üç kat uyarılması düzenleyici bir role sahip olabilir.

FOSFOGLİSERAT KİNAZ

Fosfogliserat kinaz, 1,3-BPG'nin 1.karbonundaki yüksek enerjili fosfatın ADP'ye transfer edilerek ATP oluşmasını sağlar. Bu reaksiyon kolaylıkla geri döndürülebilir. Enzimin elektroforetik olarak saptanabilen mutasyonları tanımlanmıştır ve ailelerdeki geçişi Fosfogliserat Kinazın yapısal geninin cinsiyet kromozomunda yer aldığı doğrulanmaktadır. Fosfogliserat Kinazın amino asit dizilimi belirlenmiştir, Fosfogliserat Kinaz için cDNA klonlanmış ve dizilendirilmiştir ve X-kromozomu üzerindeki bağlantı ilişkileri belirlenmiştir. Fosfogliserat Kinazın eksikliği, nöromusküler anormalliklerin sıklıkla eşlik ettiği nonsferositik hemolitik anemi'nin nedenlerinden biridir .

BİFOSFOGLİSEROMUTAZ-BİFOSFOGLİSERAT FOSFATAZ

Aynı protein molekülü eritrosit içinde hem Bifosfogliserat Mutaz hem Bifosfogliserat Fosfataz aktivitelerinden sorumludur. Bu enzim, eritrositlerde 2,3-BPG konsantrasyonlarını düzenliyor olması nedeniyle önemlidir. Bifosfo Gliseromutaz rolünde iken bu enzim, Fosfogliserat Kinaz enzimi ile 1,3-bifosfogliserat substratı için yarışır. 1,3-bifosfogliseratı 2,3-bifosfogliserata dönüştürür, bu esnada yüksek enerjili Açılıfosfat bağının enerjisi dağılır. Ürünü olan 2,3-bifosfogliserat tarafından ve inorganik fosfat tarafından inhibe edilir, 2-fosfogliserat ve artmış pH seviyeleri tarafından aktive edilir. Aktivitesi için 3-fosfogliserata ihtiyaç duyar. Bifosfogliserat Fosfataz, 2,3-BPG'nin 2.karbonundan fosfat grubunun koparılmasını katalizler. Ürünü olan 3-fosfogliserat tarafından ve sülfidril reaktifleri tarafından inhibe edilir. Hafif derecede asit pH'da en yüksek aktiviteyi gösterir ve Bisülfid ve Fosfogliserat tarafından güçlü şekilde uyarılır.

Bifosfogliseromutaz-Bifosfogliserat Fosfataz enzim eksikliği eritrositlerde 2,3-BPG düzeylerinin belirgin düşüşü ile sonuçlanır. Bunun sonucu olarak gerçekleşen hemoglobin oksijen disosiyasyon eğrisindeki sola kayma polisitemiye neden olur.

Fosfataz aktivitesinin en güçlü aktivatörü olan Fosfoglikolat eritrositlerde çok düşük yoğunlukta bulunur, fakat bu maddenin kırmızı kan hücrelerindeki kaynağı gizemini korumaktadır. Fosfoglikolatı hidrolize eden enzim olan Fosfoglikolat Fosfataz da eritrositlerde saptanmıştır.

MONOFOSFOGLİSEROMUTAZ

3-fosfogliserat ve 2-fosfogliserat arasındaki denge fosfogliseromutaz tarafından oluşturulur. 2,3-Bifosfogliserat dönüşüm için esansiyel bir kofaktör olarak işlev görür.

ENOLAZ

Enolaz 2-Fosfogliserat ile Fosfoenolpirüvat (PEP) arasındaki dengeyi oluşturur. [3]. (Şek. 1).

PİRÜVAT KİNAZ

ATP ve Pirüvat oluşumunu sağlayan PEP'tan ADP'ye fosfat transferi Pirüvat Kinaz tarafından katalizlenir. Glikoz Utilizasyonunda, enerji elde edilen basamaklardan biri de Piruvat Kinaz enzim basamağıdır. Pirüvat Kinaz'ın farklı izozimleri mevcuttur. Eritrositlerde bulunan R tipi enzim L ya da

karaciğer enzimine yakın benzerlik gösterir; her ikisi de aynı genin ürünüdür. Karaciğer ve kırmızı kan hücresi enzimleri arasındaki küçük farklılıklar RNA işlemindeki farklılıklara bağlıdır. Pirüvat Kinaz allosterik bir enzimdir, Fruktoz Difosfat molekülünün yokluğunda PEP'e ilişkin sigmoid kinetik sergiler. Çok az miktarlarda Fruktoz Difosfat varlığında bile hiperbolik kinetik gözlenir, dolayısıyla düşük PEP konsantrasyonlarında enzim aktivitesi Fruktoz Difosfat tarafından büyük ölçüde artırılır. Pirüvat kinaz enzimi ATP ve alanin amino asit molekülü tarafından, allosterik olarak, inaktive edilir. Pirüvat kinaz ayrıca, glikozun pirüvat ve diğer substratlardan glikoz ürettiği biyokimyasal bir yol olan glukoneojenez için düzenleyici bir enzim olarak da görev yapar. Glukoneojenez, doğrudan glikoz rezervleri tükendiğinde açlık zamanlarında, eritrosite glikoz sağlamak için hücre içi diğer kaynakları kullanır. Fosfoenolpirüvat molekülü, bir glukoneojenez tepkimesi dizisi yoluyla glikoza dönüştürülür, tekrar glikolitik yoldan geçer. Benzer enzimleri kullanmasına rağmen, glukoneojenez glikolizin tam tersi değildir. Bunun yerine glikolizin geri dönüşümsüz basamakları ilişkili bir eylemdir. Ayrıca, glukoneojenez ve glikoliz, hücre sinyalleme ile karşılıklı olarak düzenlendikleri için herhangi bir anda hücrede eşzamanlı olarak meydana gelmez. Pirüvat Kinaz eksikliği Nonsferositik Hemolitik Anemi'nin en sık nedenidir.

LAKTAT DEHİDROGENAZ

Laktat dehidrogenaz (LDH) enzimi Pirüvat'ın Laktat'a NADH tarafından tersinir indirgenmesini katalizler. Enzim H (kalp) ve M (kas) altünitelerinden oluşmuştur. Kırmızı kan hücrelerindeki baskın bulunan tip LDH-H'tır. Ancak H altünitesinin herediter yokluğu genellikle klinik belirti vermeyen iyi seyirli bir durumdur. LDH eksikliği en sık Japonya'da gözlenmektedir.

GLİKOZ-6-FOSFAT DEHİDROGENAZ

G-6-PD en kapsamlı çalışılan eritrosit enzimidir. Glikoz-6-Fosfat molekülünün 6-fosfoglukonolaktone oksidasyonunu katalizler, 6-fosfoglukonolaktone ise hızlıca 6-fosfoglukonik asite hidrolize olur. Reaksiyonda NADP⁺ indirgenerek NADPH oluşur. Substrat özgülüğü, Michaelis sabitleri ve optimum pH eğrilerine ilişkin detaylı bilgi mevcuttur. NADP⁺'nin yokluğunda, G-6-PD inaktif altünitelere ayrılır. Enzim, fizyolojik miktarlardaki NADPH ile güçlü şekilde; ve, daha az olarak da fizyolojik konsantrasyonlarda ATP ile inhibe olur. Retikülositlerde matür kırmızı kan hücrelerine göre çok daha aktiftir. Birçok elektroforetik mutasyonla birlikte enzimin aktivitesini, stabilitesini ve kinetik özelliklerini ilgilendiren mutasyonlar bilinmektedir.

FOSFOGLUKONOLAKTONAZ

Hekzoz Monofosfat yolağında bir ara bileşik olan ve Glikoz-6-Fosfat molekülünün, Glikoz-6-fosfat Dehidrogenaz tarafından oksidasyonunun direkt ürünü olan 6-fosfoglukonolaktone, fizyolojik pH'da göreceli olarak yüksek bir hızda kendiliğinden hidrolize olsa da enzimatik hidroliz çok daha hızlı gerçekleşir. Enzimin kısmi eksikliği gözlenmiş olup muhtemelen iyi seyirlidir.

FOSFOGLUKONAT DEHİDROGENAZ

Fosfoglukonat Dehidrogenaz, Fosfoglukonat'ın, Ribuloz-5-fosfat ve CO₂'e oksidasyonu ile birlikte, NADP⁺'ın NADPH'a indirgenmesini katalizler. (Şekil 1). Fosfoglukonat Dehidrogenaz enzimin aktivitesi, insülin hormon etkisinde daha fazla olur. Fosfoglukonat Dehidrogenaz ile indirgenen NADPH glutatyon aktivitesini etkiler; NADPH NADP'ye dönüşürken, Glutatyon indirgenir. Fosfoglukonat Dehidrogenaz, İnsülin'in etkisinde kaldığında, protein veya membran lipid katmanlarının, S-H veya diğer tiyol bağlarla birbirine inşaatında muhtemelen rol oynar. Enzimin elektroforetik hareketliliğinde değişkenlik insanlar ve bazı hayvan türlerinde yaygındır. Enzimin eksikliği nadir gözlenmiştir ve temelde zararsız, veya eritrosit ilgili bir problem olarak görünmektedir.

RİBOZFOSFAT İZOMERAZ

Ribozfosfat İzomeraz, ribuloz-5-fosfat ile riboz-5-fosfatın birbiri aralarında dönüşümünü katalizler.

RİBULOZFOSFAT EPİMERAZ

Ribulozfosfat Epimeraz, ribuloz-5-fosfat molekülünü ksiluloz-5-fosfata dönüştürür.

TRANSKETOLAZ

Transketolaz enzimi ksiluloz-5-fosfatın iki karbon atomunun riboz-5-fosfata transferini sağlayarak 7 karbonlu bir şeker olan sedoheptuloz-7-fosfat ile 3 karbonlu bir şeker olan gliseraldehid-3-fosfat'ı meydana getirir. Ksiluloz-5-fosfat ile eritroz-4-fosfat arasındaki reaksiyonu da katalizleyerek Fruktoz-6-fosfat ve gliseraldehid-3-fosfat oluşumunu sağlar. Tiyamin pirofosfat, Transketolazın bir koenzimidir ve eritrosit Transketolaz aktivitesi gıdalarla yeterli miktarda tiyamin vitamini alımının bir göstergesi olarak kullanılmıştır.

TRANSALDOLAZ

Sedoheptuloz-7-fosfat ve gliseraldehid-3-fosfat'ın Eritroz-4-Fosfat ile Fruktoz-6-Fosfat molekülüne dönüşümü transaldolaz enzimi tarafından katalizlenir. Bu reaksiyon, Fosfoglukonat Dehidrogenaz basamağında oluşan 5 karbonlu şekerlerin Embden-Meyerhof yolağının ara metabolik bileşiklerine dönüşümünü sağlayan bir dizi moleküler yeniden düzenleme reaksiyonlarından biridir.

L-HEKZONAT DEHİDROGENAZ

Kırmızı kan hücreleri, Glikoz, Galaktoz, Gliseraldehid gibi aldoz molekülleri, karşılık gelen Poliollerine (örneğin, Glikozu Sorbitole, Galaktozu Dulsitole, Gliseraldehidi Gliserole) indirgeme kapasitesine sahip olan L-Hekzonat Dehidrogenaz enzimi içerirler. NADPH bu reaksiyon için hidrojen vericisi görevini üstlenir. Bu reaksiyonu katalizleyebilen bir diğer enzim olan Aldoz Redüktaz da kırmızı kan hücrelerinde bulunabilir .

6. GLİKOZ DIŞINDA BAŞKA SUBSTRATLARIN ENERJİ KAYNAĞI OLARAK KULLANIMI

Eritrosit, Glikoz'a ek olarak birtakım başka substratları da enerji kaynağı olarak kullanabilme kapasitesine sahiptir. Bunlar arasında Adenozin, İnozin, Fruktoz, Mannoz, Galaktoz, Dihidroksiaseton ve Laktat bulunur. Kan dolaşımındaki eritrositler, enerji kaynakları olarak, normalde Glikoza gereksinim duyarlar.

6.1. ADENOZİN VE İNOZİN

Adenozin deneysel kan koruyucu maddesi olarak kullanılmıştır ve insan kırmızı kan hücreleri tarafından in vivo olarak da metabolize edilebileceği öne sürölmüştür. Adenozin, Adenozin Deaminaz (ADA) enzim tarafından İnozin'e deamine edilir, bu enzim eritrositlerde Pürin nükleotidlerin miktarında düzenleyici rol oynuyor görünmektedir. ADA eksikliği ciddi kombine immün yetmezlik ile ilişkilidir. Bu hastalıkta, normalde eritrositler içinde bulunmayan Deoksiadenin Nükleotid molekülleri aşırı birikir. Eritrosit ADA aktivitesindeki herediter artış kırmızı kan hücresinde ATP'yi tüketerek Nonsferositik Hemolitik Anemiye neden olur. Anlaşılamayan nedenlerden dolayı ADA aktivitesi AIDS hastalarının ve Diamond-Blackfan Anemisi olan hastaların kırmızı kan hücrelerinde de artış gösterir.

ADA reaksiyonu ile oluşan ya da kırmızı kan hücrelerine direkt eklenen İnozin eritrosit içine girerek Hipoksantin ve riboz-1-fosfat (R-1-P) oluşturmak üzere fosforolize uğrayabilir:

Bu reaksiyon, ATP kullanılmadan, eritrosite fosforile bir şeker olan R-1-P'i getirdiği için, özellikle önem taşır. R-1-P daha sonra daha ileri metabolize edilerek yüksek enerjili fosfat elde edilebilir. Nükleosid Fosforilaz enzim reaksiyonu, fosforillenmemiş substratın metabolize edilmesi için, öncesinde ATP harcanmadan, ATP kazanılan tek yol olarak görünmektedir. İnozin kullanımı bu nedenle kan bankacılığı alanında epey ilgi görmüştür. Nükleozid Fosforilaz eksikliği immün yetmezlik ile ilişkilendirilmiştir.

6.2. FRUKTOZ

Fruktoz, Glikoza kıyasla daha düşük bir hızla olsa da, eritrosit tarafından rahatlıkla kullanılabilir, Fruktoz molekölü, Hekzokinaz reaksiyonunda 6.pozisyonda fosforilasyona uğrar:

Fruktoz-6-Fosfat anaerobik glikolitik yolda yer alan normal metabolik ara bileşiklerden biridir. Dolayısıyla, Fruktoz fosforilasyonunun sonuçları, Glikozun fosforilasyonunun sonuçları ile tamamen aynıdır.

Fruktoz, bir diğer eritrosit enzimi olan Sorbitol Dehidrogenaz tarafından da metabolize edilebilir. Bu enzim fruktoz molekölünü, karşılığı Poliöl olan Sorbitol moleküle indirgerken, NADH molekölü hidrojen vericisi olarak görev alır. Reaksiyon tersinirdir ve dolayısıyla L-Hekzonat Dehidrogenaz ve Sorbitol Dehidrogenaz sayesinde Glikoz molekölünden Fruktoz oluşumu için bir yolak mevcuttur.

6.3. MANNOZ

Mannoz da Hekzokinaz reaksiyonunda fosforile edilir:

Eritrositler tarafından daha ileri metabolize edilebilmesi için Mannoz-6-fosfat molekülünün Fruktoz-6-Fosfat molekülüne izomerize edilmesi gerekir. Bu reaksiyon Fosfomannoz İzomeraz enzimi tarafından gerçekleştirilir

Eritrosit Fosfomannoz İzomeraz enzimi optimum pH değeri olan 5,9 da bile çok düşük aktivite gösterir. Dolayısıyla Mannoz kullanım hızı Fosfomannoz İzomerazın aktivitesi tarafından sınırlandırılır. Genç eritrositlerde, Fosfomannoz İzomeraz enzim aktivitesi daha yüksektir, bu nedenle olgunlaşmış eritrositlere göre Mannoz molekülünü daha hızlı kullanabilirler.

6.4. GALAKTOZ

Galaktozun eritrositler tarafından kullanımı diğer birçok substrata göre daha karmaşıktır. Düşük Galaktoz konsantrasyonlarında metabolizması Galaktokinaz, Galaktoz-1-fosfat üridil transferaz ve Fosfoglukomutaz yoluyla gerçekleşir. Fruktoz, Mannoz ve Glikoz moleküllerinin aksine, Galaktoz 1.pozisyonda fosforillenir.

Galaktokinaz reaksiyonunda oluşan Galaktoz-1-fosfat, Galaktoz-1-fosfat Üridil Transferaz reaksiyonunda, Üridin Difosfoglukozun (UDPG), Glikoz-1-fosfat parçası ile değiştirilir:

Bu reaksiyonda oluşan Üridin Difosfokalaktoz (UDPgalaktoz) UDPG molekülüne epimerize olur: Transferaz reaksiyonundaki a-Glikoz-1-fosfat, Glikoz-1,6-difosfat molekülünün koenzim olarak işlev gördüğü Fosfoglukomutaz (PGM) reaksiyonunda, a-Glikoz-6-fosfat molekülüne dönüştürülür .

Oluşan a-Glikoz-6-fosfat, Fosfoglukoz İzomeraz (Glikoz-6-fosfat izomeraz) tarafından Fruktoz-6-Fosfat'a dönüştürüldükten sonra, direkt metabolik akışa katılabilir. Eğer ortamda NADP⁺ mevcut ise, b-Glikoz-6-fosfat molekülüne anomerize olarak Hekzoz Monofosfat yolağına girebilir. Çok yüksek konsantrasyonlarda Galaktoz, henüz pek anlaşılammış başka bir yolak ile metabolize oluyor görünmektedir. Söz konusu yolağın Galaktoz-1-fosfat Üridil Transferaz ile ilişkili olmadığı ve NAD⁺'yi indirgeme kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir.

6.5. DİHİDROKSİASETON VE GLİSERALDEHİD

Daha önce işaret edildiği üzere Gliseraldehid eritrositlerde L-Hekzonat Dehidrogenaz reaksiyonunda Gliserol'e indirgenebilir. Ayrıca, Gliseraldehid ve Dihidroksiasetonun her ikisi de, Triozkinaz enziminin varlığında ATP tarafından fosforile olabilir. Diğer kinazlar gibi bu enzim de magnezyum'a ihtiyaç duyar. Bu enzimin kaydadeğer bir özelliği ise Dihidroksiaseton için olağanüstü düşük Km değeridir. Substratının sadece 0.5 µM konsantrasyonunda bile, substratına yarı doymuş haldedir. Triozkinaz reaksiyonunun ürünleri olan Dihidroksiaseton fosfat ve Gliseraldehid-3-fosfat normal metabolik ara bileşikler olup olağan şekilde metabolize edilebilirler.

7. GLİKOJEN METABOLİZMASI

Glikojen, a-(1,4)- ayrıca a-(1,6)-glikozidik bağlarla bağlanmış dallı-zincirli bir glikoz polimeridir.

Eritrositler glikojen yapım ve yıkım kapasitesine sahiptirler; Glikoziltransferaz ve α -1,4-glukan-6-glikoziltransferaz (Monosakkaritler arasında glikozit bağ oluşmasını sağlar) enzimleri içerirler ve glikojen oluştururlar. Kırmızı kan hücrelerinde glikojenin yıkımı için Fosforilaz ve Amilo-1,6-Glikosidaz (dallanmayı geri döndüren enzim) de bulunur. Glikojen sentezi için kullanılacak olan glikozun aktivasyonu, UDP-glikoz-pirofosforilaz enzimi tarafından gerçekleştirilir. Normal kırmızı kan hücrelerinde yalnızca çok az miktarda glikojen bulunur ve kırmızı kan hücresinde bulunduğu düşünülenin çoğu da gerçekte trombosit ve lökosit glikojeni olabilir. Glikojenin kırmızı kan hücresi metabolizmasındaki işlevi anlaşılamamıştır.

Glukagon ve epinefrin, glikojen yıkımını aktive eden ve glikojen sentezini inhibe eden kaskad reaksiyonlarını aktive eden hormonlardır.

8. ERİTROSİTİN GLUTATYON METABOLİZMASI

Kırmızı kan hücresi sülfhidril içeren tripeptit olan İndirgenmiş Glutatyon (GSH)'dan yüksek konsantrasyonlarda (yaklaşık 2 mM) içerir. Kırmızı kan hücresinde GSH'ın, yaklaşık 4 gün gibi hızlı bir devire sahip olduğu görülmektedir. Sentezi kırmızı kan hücresi hemolizatları tarafından katalizlenir.

Eritrositte GSH'ın önemli bir işlevi Hidrojen Peroksit'in detoksifikasyonu olarak görülmektedir. Hidrojen Peroksit Glutatyon Peroksidaz enzimi sayesinde suya indirgenir. GSH ayrıca hemoglobinin, membran proteinlerinin ve okside olabilecek enzimlerin sülfhidril gruplarını indirgeyerek eritrositin bütünlüğünün sürdürülmesinde de görev alır. Peroksitlerin ve okside protein Sülfhidril Grupları'nın indirgenmesi sürecinde GSH molekülleri GSSG'ye dönüştürülür; ya da, karışık disülfidler oluşturabilir. Başka bazı disülfidler gibi GSSG de kırmızı kan hücresi Hekzokinaz'ını inhibe etme kapasitesine sahiptir, ancak bu etki için fizyolojik düzeylerden daha yüksek düzeylere ihtiyaç duyuluyor görülmektedir.

Glutatyon Redüktaz kırmızı kan hücresinde GSSG'nin GSH'e indirgenmesi için etkili bir mekanizma sunar. Bir Flavin enzimdir; ayrıca, NADPH ya da NADH moleküllerini hidrojen vericisi olarak kullanabilir. Sağlam hücrede yalnızca NADPH sistemi işlev görüyor görülmektedir. Glutatyon Redüktaz GSH ve proteinlerin karışık disülfidlerini indirgeyebilme kapasitesine sahip görülmektedir. Enzimin kalıtsal eksiklikleri mevcut olsa da, kırmızı kan hücresi Glutatyon Redüktazının aktivitesi, diyetteki riboflavin vitamini içeriğinden önemli ölçüde etkilenir.

Kırmızı kan hücreleri, bazı disülfidlerin GSH-bağımlı indirgenmesini katalizleyebilen Tiyoltransferaz enzimi de içerirler.

Okside Glutatyon, en az iki GSSG ile aktive olan ATPazlardan oluşan bir sistem tarafından eritrositlerden aktif olarak atılır. GSSG transportuna ilave olarak bu sistemin, Glutatyon-S-Transferaz etkisiyle oluşan elektrofil molekülleri; ve, GSH molekülünün tiyoester konjüгатlarını transport etme kapasitesi var görülmektedir.

9. METHEMOGLOBİNİN İNDİRGENMESİ

Normal kırmızı kan hücrelerinde Methemoglobinin indirgenmesi primer olarak NADH-bağımlı bir sistem üzerinden gerçekleştirilir. Methemoglobin Redüktaz (NADH Diaforaz; ya da, Sitokrom b5-Redüktaz olarak da bilinir), Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz enzim reaksiyonunda oluşturulan NADH'ı kullanarak sitokrom-b5'i indirger, bu bileşik de daha sonra Methemoglobindeki demiri üç değerlikli formdan, iki değerlikli forma indirger.

Kırmızı kan hücreleri ayrıca, sadece Metilen Mavisi gibi bir suni elektron taşıyıcısının varlığında işlev gören bir NADPH-bağımlı Methemoglobin-İndirgeyici Sistem içerirler. Methemoglobinin GSH ve Askorbik Asit tarafından enzimatik olmayan indirgenmesi, kırmızı kan hücrelerindeki toplam Methemoglobin-İndirgeme Hızının yalnızca küçük bir bölümünden sorumludur.

10. DİĞER ERİTROSİT ENZİMLERİ

Eritrositler yüksek konsantrasyonda Karbonik Anhidraz-I içerir. Karbon dioksit ile karbonik arasındaki dengeyi katalizleyen bu enzim eritrosit'in oksijen ve karbon dioksit taşımaya yardım eder. Kırmızı kan hücreleri, hidrojen peroksit molekülünü su ve oksijene ayrıştıran Katalaz enziminin zengin kaynaklarıdır. Katalaz'ın herediter eksikliği herhangi bir hematolojik bozukluğa yol açmıyor görünmektedir. Bu enzim yalnızca göreceli olarak yüksek Peroksit konsantrasyonları var olduğunda etkin olarak çalışır. Düşük konsantrasyonlardaki Peroksit molekülleri, Glutasyon Peroksidaz enzimi tarafından detoksifiye edilir. Süperoksit Dismutaz da eritrositlerde bulunur. Muhtemelen hemoglobin ve diğer kırmızı kan hücresi bileşenlerini yüksek oranda reaktif Superoksit anyonuna karşı korumada önemli rol üstlenmektedir.

Kırmızı kan hücresi membranı yüksek miktarda Asetilkolinesteraz içerir. Bu enzimin aktivitesi Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri'de azalmış olsa da; bu durum etyolojide rol oynamaz. Bu sadece altta yatan Fosfatidil-İnozitol ilgili bir defektin dışı vurumudur. Kırmızı kan hücresi Kolinesteraz aktivitesinin herediter yokluğu herhangi bir hematolojik etki ile ilişkilendirilmemiştir. AMP-deaminaz, kırmızı kan hücresindeki adenin nükleotid düzeylerinde düzenleyici rol oynaması nedeniyle özellikle önemli görünmektedir. ADA'dan tamamen farklı bir enzim olan AMP Deaminaz AMP'yi Adenin kısmından amonyak kopararak, İnozin Monofosfata dönüştürür. Bu enzimin ciddi eksikliği rapor edilmiş olup artmış kırmızı kan hücresi ATP düzeylerine neden olmaktadır. Ancak, bunun hematolojik sonuçları bulunmamaktadır.

Kırmızı kan hücresi membranı Protein Kinaz aktivitelerine de sahiptir. Bu türden birtakım enzimler ATP'nin terminal fosfatını başlıca spektrinin 2.bandı ve "band 3" olmak üzere çeşitli hücre iskeleti ile ilişkili protein alıcılarına transfer ederler. Bir çeşit Protein Kinaz cAMP tarafından uyarılmaya görece olarak duyarsız olup cGMP'den etkilenmez. Kazein ve histonlar gibi ekzojen protein alıcılarını ve de endojen hücre iskeleti proteinlerini fosforile etme kapasitesine sahiptir. Tavşan eritrositlerinde membran ilişkili Kazein Kinaz'ın çarpıcı şekilde yaşa bağımlılık gösterdiği bulunmuştur. Bu enzimin kırmızı kan hücresi membranının yapısal özelliklerinde üstlendiği rol henüz net değildir. Eritrositlerde

birtakım proteolitik sistemler tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan Kalpain, yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum tarafından aktive edilmektedir. Retikülositler Ubikuitin içerir ki, kırmızı kan hücresi retikülositten eritrosit aşamasına doğru olgunlaştıkça, ATP ve birtakım kısmen tanımlanabilmiş enzim aktiviteleri ile birlikte mitokondriyal matriksin ve ihtiyaç duyulmayan enzimlerin yıkımı için önemli bir mekanizma olarak işlev görüyor olabilir. Kırmızı kan hücresi membranının Nötral Proteaz aktiviteleri içerdiğine de inanılmaktadır. Multikatalitik Proteinaz ya da buna yakından benzeyen enzimler de saptanmıştır.

Birtakım farklı membran ATPazları belirlenmiştir. Her biri bir taşıma işlevine sahip görünmektedir ve her biri ATP'yi hidrolize etmek üzere taşınan madde tarafından uyarılmaktadır. Dolayısıyla, Na^+ - K^+ -ATPaz, her iki Potasyum iyonuna karşı üç Sodyum iyonu şeklindeki sabit bir oran ile, Sodyum'u hücre dışına, Potasyum'u ise hücre içine taşıma işlevi gören bir membran enzimidir. Bağlanmış lipide ihtiyaç duyuyor görünmektedir ve Ouabain tarafından inhibe edilir. Ca^{2+} ATPaz, kalsiyumu kırmızı kan hücresinden dışarı atmakla görevlidir. Yine kırmızı kan hücrelerinde tanımlanmış olan bir Kalsiyum transport düzenleyicisi olan Kalmodulin'e bağlanır. Mg^{2+} -ATPaz'ın işlevi daha az netlik kazanmıştır, tam ATPaz işlev için magnezyum iyonuna ihtiyaç duyarlar.

Kırmızı kan hücrelerinde G-proteinleri mevcuttur.

Kırmızı kan hücrelerinde bulunan Aldehid Dehidrogenaz eritrositlerin Formaldehid gibi aldehidleri Methemoglobinin indirgenmesi için bir substrat olarak kullanılmasına imkan verir ve bu enzim ilaç detoksifikasyonunda da rol oynuyor olabilir. Eritrositlerde Amino Asit-aktive edici enzimler, Dipeptidazlar, Format-Aktive edici Enzim, Glutamik-Okzaloasetik Transaminaz, 1 gliokzalaz, Pridoksin Kinaz, Üroporfirinojen-1-Sentaz, Ribonükleazlar, Prolin-5-Karboksilat Redüktaz, Asit Fosfataz, Prolidaz, Nükleozit Difosfokinaz, (ADP-riboz)n Glikohidrolaz, Ribonükleaz, Ribonükleaz İnhibitörü, Arilamin-N-Asetiltransferaz, Fosfatidilinozitol-3-monofosfat-4-Kinaz, fosfatidilinozitol-4-Kinaz, Protein Palmitoil Açıltransferaz, Kalpromotin, D-Dopakrom Totomeraz, Tiyopürin Metiltransferaz, UMP Sentetaz ve başka birçok enzimin varlığı ve çoğunun da karakteristikleri rapor edilmiştir.

11. NÜKLEOTİD SENTEZİ

Birçok hücre de novo pürin nükleotit sentezi, Riboz-5-Fosfat ve ATP'den Fosforibozil Pirofosfat (PRPP) sentezi ile başlayan bir dizi enzimatik reaksiyon ile heterosiklik Pürin halkasının meydana getirilmesi ile gerçekleştirir. Folat koenzimleri'nin düzenleyiciliğinde metil gruplar eklenir ve Glutamin, Lizin ve Aspartik Asit tarafından azot sağlanır. De novo yolağın ilk ürünü olan İnozin-5'-Monofosfat (IMP), daha sonra daha ileri enzimatik dönüşümler ile AMP'ye ve Guanozin-5'-fosfata çevrilir. Pirimidin nükleotitler de novo olarak, Karbamil Fosfat molekülü ve Aspartik Asit molekülünün Karbamil Aspartat oluşturmak üzere reaksiyonu ile başlayan yollar üzerinden sentez edilir. Daha ileri ara bileşikler arasında Dihidroorotat, Orotat ve Orotidin-5'-fosfat bulunur, bu sonuncusu da en son olarak Uridin-5'-fosfata dönüştürülür.

Pürin ve pirimidin nükleotid sentezinin tüm reaksiyonlarının eritroid prekürsörlerde gerçekleşiyor olsa da olgun eritrositlerin pürin nükleotid ihtiyacının karşılanması kurtarma yolu olarak adlandırılan mekanizmaya bağlıdır. Adenin Fosforiboziltransferaz (APRTaz) Tip I PRTaz ailesinin bir parçası olup insanlarda ve çoğu hayvanda de novo nükleotid sentezine bir alternatif sunan nükleotid kurtarma yolunda görev alır.

HGPRT'ın kırmızı kan hücrelerindeki fonksiyonu net anlaşılamamıştır; çünkü, Guanin ve İnozin nükleotidlerin rolü hala tanımlanmamıştır. Bu enzimin cinsiyet kromozomuna bağlı kalıtılan yokluğu, hiperürisemi ve kendi kendine zarar verme ile karakterize nörolojik bir bozukluk olan Lesch-Nyhan sendromuna sebep olur. Kırmızı kan hücreleri Adenozini fosforile ederek Adenin nükleotidleri sentezleyebilirler. Bu reaksiyon Adenozin Kinaz tarafından katalizlenir. Ribonükleotidler ile deoksiribonükleotidler arasındaki köprüyü Ribonükleotid Redüktaz enzimi sağlar. Tüm bölünen hücreler DNA sentezi için deoksiribonükleotidlere ihtiyaç duyar. Ribonükleotidler yalnızca protein sentezinde kullanılacak RNA'nın sentezi için değil, başka birçok fonksiyonu yerine getirmek için de gereklidir. Örneğin, ATP ve GTP birçok biyokimyasal işlem için gerekli olan enerjiyi sağlar ve birçok enzimatik reaksiyonun regülatörü olan siklik nükleotidler için prekürsör olarak işlev görür. Üridin nükleotidler çeşitli karbonhidrat dönüşümlerinde ve glikoprotein ve glikolipidlerin sentezinde ara bileşik olan hizmet eden şeker taşıyıcılarıdır.

Olgun eritrosit az miktarda Pirimidin nükleotidler içerir. Eritrositler'in Galaktoz'u metabolize edebilme kapasitesi; Pirimidin nükleotid olan UDP-Glikoz'un, eritrositteki bir fonksiyonunu yansıtır. Ancak, kırmızı kan hücresi vücutta Galaktoz metabolizmasının gerçekleştiği sıradan bir yer olduğundan, Pirimidin nükleotidin bu fonksiyonunun fazla bir fizyolojik öneme sahip olduğu da düşünülmemektedir. Pirimidin-5'-nükleotidaz enzimi spesifik olarak Pirimidin mononükleotidleri defosforile eder ve böylelikle kırmızı kan hücresinde Riboz polinükleotidlerin katabolizmasında rol oynar.

Nikotinik asit nükleotidleri olan NAD^+ ve $NADP^+$ da hücrenin biyokimyasal düzenine zaruri bileşenleridir ve sentezleri için yollar mevcuttur. NAD^+ Nikotinik Asitten sentez edilir. Nikotinik Asit halkasına, Desamido-NMN Pirofosforilaz enziminin düzenleyiciliğinde PRPP eklenir ve Desamido Nikotinik Asit Mononükleotid oluşturulur. Pirofosfat bağı ile AMP eklendikten sonra, NAD^+ 'ın sentezinin tamamlanması için Glutamin bir amino grubu sağlar. $NADP^+$ sentezi için tek bilinen yolak, NAD Kinaz varlığında NAD^+ 'ın ATP tarafından fosforilasyonunu ilgilendirir. Oral yoldan büyük miktarda Nikotinik Asit alınması kırmızı kan hücresi NAD^+ konsantrasyonunda artışa sebep olurken $NADP^+$ için böyle bir etki görülmez. NAD^+ , nikotinamid-riboz bağlantısında Piridin nükleotidleri hidrolize eden NADaz enzimi tarafından yıkılır. Enzimler serbest Nikotinamidin Piridin nükleotid bağı Nikotinamid ile değişimini katalizleyebilirler. Görünen herhangi bir ciddi etkinin olmadığı bu aktivitenin yokluğu daha önce belgelenmiştir.

12. RETİKÜLOSİT METABOLİZMASI

Retikülositlerin enerji metabolizması daha yaşlı olan eritrositlere göre daha aktiftir. Retikülositlerde glikolizin hızını düzenlemede önemli olan enzimlerin aktiviteleri artmıştır. Retikülositler olgunlaştıkça bazı glikolitik enzimlerde ani azalma gerçekleştiğini gösterir kanıtlar artmaktadır. Göreceli olarak hızlı şekilde glikoliz gerçekleştirme kapasitelerine ilave olarak retikülositlerde mitokondirlerle birlikte bütün mitokondriyel enzimler de mevcuttur. Bu sayede Glikozu sadece Embden-Meyerhof yolağı ve Hekzoz Monofosfat şantı üzerinden değil, Krebs döngüsü üzerinden de metabolize edebilirler. Retikülositlerin oksijen tüketim hızları, olgun kırmızı kan hücrelerinin 60 katıdır; ve, Glikoz tüketimi de 7,5 kat daha fazladır. Bu metabolik kapasite sayesinde ADP'yi ATP'ye fosforile edebilme kapasiteleri büyük oranda artmıştır ve Hem sentezi için Süksinat oluşturabilirler.

BÖLÜM III (GENEL BİLGİLER)

13. DIABETES MELLITUS

Yaygın bir biçimde ‘diyabet’ olarak adlandırılan diabetes mellitus (DM), uzun sürelerle Yüksek Kan Şekeri seviyeleri ile seyreden, metabolik bir hastalıktır. [4,5,6,7,8]. Yüksek Kan Şekeri belirtileri arasında sık idrara çıkma, susama ve açlık hissinin artması sayılabilir. Eğer tedavi edilmezse, diyabet birçok komplikasyona neden olabilir. Akut komplikasyonlar diyabetik ketoasidoz, ketotik olmayan artmış osmotik basınçlı koma veya ölüm olabilir. Ciddi uzun dönem komplikasyonları; kalp hastalığı, felç, kronik böbrek yetmezliği, iyileşmeyen kesiler, yaralar, ayak ülseri ve gözlerde hasarı içerir. Diyabet, ya pankreasın beta-hücrelerinin yeterli insülin üretmemesi; ya da, vücuttaki yağ hücresi, kas hücresi gibi hücrelerin insülin üretimine düzgün yanıt vermemesinden kaynaklanır.

Diabetes mellitus başlıca dört gruba ayrılır:

13.1. Tip 1 DM

pankreasın yeterli insülin üretmede yetersizliğinden kaynaklanır. Bu form daha önce “insüline bağlı diabetes mellitus” ya da “Juvenil diyabet” olarak anılırdı. Nedeni bilinmemektedir. Tip 1 DM insülin enjeksiyonları ile tedavi edilmelidir.

13.2. Tip 2 DM

hücrelerin insüline düzgün yanıt vermede yetersiz kaldığı insülin direnci durumuyla başlar. Hastalık ilerledikçe insülin eksikliği de gelişebilir. [8]. Bu form, daha önce “insüline bağlı olmayan diabetes mellitus” veya “yetişkin başlangıçlı diyabet” olarak anılırdı. Aşırı kilolu Tip 2 DM hastalarda, bazen sadece kilo vermek en etkili önlem olabilir. [9]. Tip 2 DM insülinle birlikte ya da insülin kullanmadan, ilaçlarla tedavi edilebilir.[10].

13.3. Gestasyonel diyabet

üçüncü gruptur ve diyabet öyküsü olmayan hamile kadınlarda, hamilelik nedeniyle, kan şekerinde artış oluşmasıdır . Hamilelik diyabeti genellikle bebeğin doğumundan sonra kendiliğinden düzelir.

13.4. Diğer Özel Diyabet türleri

"Diğer spesifik tipler" birkaç düzine bireysel nedenlerden oluşan bir derlemedir. Diyabet bir zamanlar düşünüldüğünden daha çeşitlidir ve insanlar formların kombinasyonlarına sahip olabilir. Bir niteliği olmayan diyabet terimi genellikle diabetes mellitus anlamına gelir.

Diyabetin diğer nedenlerinin kapsamlı listesi [11]:

- 13.4.1. Pankreas Beta-hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar
 - 13.4.1.1. MODY tip (Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet)
 - 13.4.1.2. Mitokondriyal DNA mutasyonları
- 13.4.2. İnsülin işlemede veya insülin etkisinde genetik bozukluklar
 - 13.4.2.1. Proinsulin dönüşümde kusurlar
 - 13.4.2.2. İnsülin gen mutasyonları
 - 13.4.2.3. İnsülin reseptör mutasyonları
- 13.4.3. Pankreas dış salgı bezi kusurları
 - 13.4.3.1. kronik pankreas iltihabı
 - 13.4.3.2. pankreotektomi
 - 13.4.3.3. pankreatik neoplazi
 - 13.4.3.4. Kistik fibroz
 - 13.4.3.5. hemokromatozis
 - 13.4.3.6. Pankreasın Fibrokalsiyel hastalığı
- 13.4.4. Endokrin hastalıkları
 - 13.4.4.1. Büyüme Hormonu fazlalığı (Akromegali)
 - 13.4.4.2. Kuşing Sendromu
 - 13.4.4.3. Tiroid hormonu fazlalığı
 - 13.4.4.4. Feokromositoma
 - 13.4.4.5. Glukagonoma
- 13.4.5. İnfeksiyonlar
 - 13.4.5.1. Sitomegalovirüs enfeksiyonu
 - 13.4.5.2. Koksaki virus B
- 13.4.6. Çeşitli ilaçlar
 - 13.4.6.1. Glukokortikoidler
 - 13.4.6.2. Tiroid hormon
 - 13.4.6.3. β-adrenerjik ilaçlar
 - 13.4.6.4. Statin gurubu ilaçlar.

Prediyalet, bir kişinin kan şekeri düzeyinin bazı şartlarda; örneğin, ani aşırı şeker tüketiminde, normalden yüksek, ancak tip 2 DM tanısı için yeterince yüksek olmadığı zaman ortaya çıkan bir durumu ifade eder. Tip 2 DM geliştirebilecek kaderinde olan insanlar, prediyalet durumunda uzun yıllar yaşarlar; diyet, egzersiz yönetimi ile hiçbir zaman Diyabet hastasına dönüşmeyebilirler.

Yetişkin latent otoimmün diyabet (LADA), yetişkinlerde gelişen tip 1 DM durumudur. LADA'sı olan yetişkinler, başlangıçta etyolojiden ziyade, geç yaşta ortaya çıkan Diyabet nedeni ile, sıklıkla tip 2 DM'ye sahip gibi yanlış teşhis edilirler.

Diyabetin bazı durumlarında, genetik hasarlı insulin reseptörü protein yapısı, normal insulin hormonu ile gerektiğinde uyarılmayabilir. Veya, pankreasın insülin proteinini hasarlı işlemesi sonucu, periferik dokulara giden anormal insulin hormonu gerektiğinde işlev görmeyebilir.

Tüm Pankreas organında kapsamlı hasara yol açabilen herhangi bir hastalık, beta-hücrelerini de bozup, diyabete neden olabilir (örneğin kronik pankreatit ve kistik fibrozis). İnsülin-antagonist hormonların aşırı salgılanması ile bağlantılı hastalıklar (hormon fazlalığı çıkarıldıktan sonra genellikle diyabet sorunu çözülür) diyabete neden olabilir. Birçok ilaç insülin salgısını bozabilir ve bazı toksinler pankreasın beta hücrelerine zarar verebilir.

Doğuştan diyabet, kistik fibrozis ilgili diyabet, yüksek doz glukokortikoid tarafından tetiklenen steroid diyabet ve monogenik diyabet, diğer diyabet biçimleridir.

Diyabetin en önemli belirtilerine genel bakış

Tedavi edilmeyen diyabetin klasik belirtileri: kilo kaybı, poliüri (çok ve sık idrara çıkma), polidipsi (artan susama hissi ve sıvı alımındaki aşırı artış) ve polifajidir (artmış açlık). [12]. Belirtiler tip 1 DM'de hızlı bir şekilde (haftalar ya da aylar) gelişirken, tip 2 DM'de ise genellikle çok daha yavaş sinsi gelişebilir, hemen göze çarpmayabilir, ya da bulunmaz.

Daha birçok diğer belirti ve bulgu DM hastalığına özgü olmasa da, diyabet başlangıcını gösterebilir.

Yukarıda bilinen kardinal belirtilere ek olarak, bulanık görme, baş ağrısı, yorgunluk, kesiklerin yavaş iyileşmesi ve kaşıntılı deri ile kendini belli edebilir. Uzun müddet hep yüksek seyreden kan şekeri, göz lensinde aşırı glikoz emilimine, görme değişikliğiyle sonuçlanan yapısal şekil değişikliklerine neden olabilir. Tip 1 diyabet hastaları hızlı değişen görme bozuklukları için hazırlıklı olmalıdırlar. Tip 2 diyabet hastalarında görme bozuklukları genellikle aşamalı olarak gerçekleşir.

Diyabette ortaya çıkabilen bir dizi deri döküntüleri genel olarak diyabetik dermadromlar olarak bilinir.

Diyabetik acil durumlar

Diyabetik hastalar (genellikle Tip 1 DM'si olanlar), bulantı, kusma ve karın ağrısı, nefeste aseton kokusu, Kusmal nefes olarak bilinen derin nefes alma ve ciddi vakalarda bilinç düzeyinde azalma ile karakterize metabolik bir durum olan diyabetik ketoasidoz atakları da geçirebilir. [13].

Diyabetik ketoasidoz

Diyabetik ketoasidoz (DKA) vücutta insülin yokluğu nedeniyle gelişir. İnsülin yokluğu ve bununla ilişkili olarak Glukagon düzeylerindeki yükselme, karaciğerde glikojenoliz yoluyla glikojenden; ve, ayrıca da, glukoneogenez artan oranlarda oluşturan glikozun dolaşıma salınmasına neden olur. Yüksek glikoz düzeyleri idrara taşıdığına, osmotik basıncının etkisiyle, beraberinde su ve solütleri (sodyum ve potasyum gibi) de çeker. Bu da poliüri, dehidrasyon ve kompensatuar susamaya neden olur. İnsülin

yokluğu yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin de salımına (lipoliz) yol açar, bunlar da karaciğerde beta oksidasyon olarak adlandırılan süreçte keton cisimlerine (asetoasetat ve β -hidroksibütirat) dönüştürülür. İnsülinle düzenlenen glikoz dağıtımını olmadığında β -Hidroksibütirat bir enerji kaynağı olarak işlev görür ve açlıkta da koruyucu mekanizma olarak çalışır. Ancak keton cisimleri düşük pKa değerine sahiptir ve bu nedenle kanı asidik hale (metabolik asidoz) getirirler. Kan öncelikle bu değişime bikarbonat tampon sistemi ile tepki verir, ancak bu sistemin kapasitesi çabucak aşılır ve asidozu kompanse etmek için diğer mekanizmaların da çalışmaları gerekir. Bu mekanizmalardan biri kan Karbon Dioksit düzeylerini düşürmek amacıyla hiperventilasyondur (bir tür kompensatuar respiratuar alkaloz). Aşırı şekilde bu hiperventilasyon Kusmal solunumu şeklinde karşımıza çıkar. Enfeksiyon gibi çeşitli durumlarda insüline olan talep artar ancak yetersiz kalan pankreas tarafından bu talep karşılanamaz. Kan şekerleri artar, dehidrasyon oluşur ve insülinin normal etkilerine olan direnç daha da artarak bir kısır döngü oluşur.

Yukarıda bahsedilen bu mekanizmaların sonucu olarak DKA olan ortalama bir yetişkinde, Sodyum, Potasyum, Klor, Fosfat, Magnezyum ve Kalsiyum'daki önemli noksanlıklara ek olarak toplam vücut suyunda yaklaşık 6 litrelik (ya da 100 ml/kg) açık oluşur. Glikoz düzeyleri sıklıkla tehlikeli düzeydedir, 13,8 mmol/L (248 mg/dL) yi aşar. Kimyasal olarak keton yerine Karboksilik Asit içermesine rağmen β -hidroksibütirat diyabetik ketoasidozdaki temel "keton cismi"dir.

DKA tip 1 diyabetlilerde daha siktir çünkü bu diyabet formunda Langerhans adacıkları tarafından insülin üretiminde mutlak eksiklik söz konusudur.

Tip 2 diyabette pankreas beta-hücrelerinden insülin üretimi mevcut olsa da diğer organlardaki insülin direnci nedeniyle, mevcut insülin vücudun gereksinimlerini karşılayabilecek düzeyde değildir. Tip 2 DM'de genel olarak üretilen bu miktarlar ketogenezi baskılamaya yetecek düzeydedir.

DKA'un klinik tablosu, ayrıca Glukagon ve Adrenalin gibi çeşitli karşı-düzenleyici hormonlar ve sitokinlerin salınımı ile ilişkilidir ki, sitokinler enfeksiyon yokluğunda dahi iltihap belirteçlerinde artışa yol açar. DKA'un en tehlikeli komplikasyonu beyin ödemidir.

Tanı, Tetkikler:

Diyabetik ketoasidoz tanısı, hiperglisemi (yüksek kan şekeri), kan ya da idrarda keton varlığı ve asidoz kombinasyonunun gösterilmesi ile konur. Vakaların % 10 kadarında kan şekeri ciddi artış göstermez ("öglisemik diyabetik ketoasidoz").

Arter kan gazı ölçümü asidozu göstermek amacıyla sıklıkla yapılır. Ketonlar idrarda (asetoasetat) ve kanda (β -hidroksibütirat) ölçülebilir.

Kriterler:

Diyabetik ketoasidoz diğer diyabetik acillerden kan ve idrarda büyük miktarda keton mevcudiyeti ve belirgin metabolik asidoz ile ayrılır. Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD, bazen "hiperozmolar non-ketotik durum" ya da "HONK" olarak adlandırılır) tip 2 diyabetlilerde çok daha yaygındır; ve kanda aşırı miktar glikoz molekülü ve dokularda belirgin dehidrasyon varlığı ile artmış plazma su

basıncı (320 miliosmol/kg'ın üzerinde) oluşur; hafif asidoz ve ketonemi oluşabilir ancak DKA'daki gözlenen düzeylerdeki gibi değildir. DKA ve HHD arasında bir miktar örtüşme mevcuttur, çünkü DKA'da da osmolarite artabilir.

Ketoasidoz her zaman diyabet nedeniyle oluşmaz. Alkol aşırı tüketimi ve açlık nedeniyle de oluşabilir; her iki durumda da glikoz düzeyleri normal ya da düşüktür. Metabolik asidoz diyabetli bireylerde, etilen glikol ya da paraldehid zehirlenmesi nedeniyle de oluşabilir.

Şayet DKA, tip 2 diyabetli bir kişide gelişirse, bu hastaların durumları "ketoza meyilli tip 2 diyabet" olarak isimlendirilir. Bu olayın kesin mekanizması bilinmemektedir, ancak hem insülin salımını hem insülin etkisinde bozulma olduğu yönünde kanıtlar vardır. Tablo düzeltildikten sonra insülin üretimi devam eder ve hasta tip 2 diyabette önerildiği şekilde diyet ya da tablet ilaç tedavisini sürdürebilir.

Hiperosmolar koma

Tip 2 DM'de hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasıyla kötüleşen; kanda miktarca artmış glikoz molekülünün yükselttiği kan osmotik sıvı basıncının zararlarıyla gelişen, keton cisimlerinde artışın bulunmadığı komadır.

14. Diyabetin komplikasyonları

Diyabetin tüm türleri uzun dönemde komplikasyon riskini artırır. Bunlar tipik olarak yıllar (10-20 yıl) sonra gelişebilir, veya o zamandan önce tanı almamış olanlarda ilk belirti komplikasyon olabilir.

Önemli uzun dönem komplikasyonları kan damarlarının hasarı ile ilgilidir. Diyabet kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkarır ve diyabetteki ölümlerin yaklaşık %75'i koroner arter hastalığı nedeniyle. [14]. Diğer "makrovasküler" hastalıklar, inme ve periferik damar hastalığıdır.

Küçük kan damarlarındaki hasar nedeniyle oluşan diyabetin başlıca komplikasyonları gözlerin, böbreklerin ve sinirlerin hasar görmesidir.[15]. Diyabetik retinopati olarak bilinen göz hasarı göz retinasındaki kan damarlarının hasarından kaynaklanır ve kademeli görme kaybı ve körlüğe neden olabilir.[16]. Diyabetik nefropati olarak bilinen böbrek hasarı, idrarda protein kaybı ve nihayetinde bazen diyaliz veya böbrek nakli gerektiren kronik böbrek hastalığına yol açabilir. Diyabetik nöropati olarak bilinen vücut sinirlerinin hasarı, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Nöropatik belirtiler, uyuşukluk, karıncalanma, ağrı ve deride hasara yol açan değişmiş ağrı hissi içerebilir. Diyabetle ilişkili ayak sorunları (Örneğin diyabetik ayak ülseri gibi) oluşabilir ve bazen tedaviye direnç göstererek, amputasyon gerektirebilir. Ayrıca, proksimal diyabetik nöropati, kaslarda ağrılı kas harabiyeti ve kas güçsüzlüğüne neden olur.

Beyin damarlarında hemoroji'den ziyade iskemik nedenlere bağlı geçici veya kalıcı lezyonlar, felç oluşabilir.

15. Diyabet Patofizyoloji:

Normal pankreas beta hücrelerinin insülin salgılama mekanizması ve insülin proteini üretimi az veya çok sabittir. İnsülin hormonu salınımı, başta emilebilir glikoz içerenler olmak üzere, gıdalar tarafından tetiklenir.

İnsülin vücutta, özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusundan çoğu hücre içine kandan glikoz alımını düzenleyen temel hormondur. Bu nedenle insülin eksikliği ya da reseptörünün duyarsızlığı diabetes mellitus'un tüm formlarında önemli bir rol oynar. [17].

İnsan vücudu üç ana yerden glikoz elde eder: Besinlerin bağırsak emilimi, karaciğerde glikozun depolama şekli olan glikojenin yıkımı ve vücutta karbonhidrat olmayan yapılardan glikoz üretimi olan glukoneogenez. İnsülin vücutta glikoz düzeyleri dengelemede önemli bir rol oynar.

İnsülin glikojen yıkımını ya da glukoneogenez sürecini inhibe eder; bu aktivitesi, yağ ve kas hücrelerine glikoz taşınmasını stimüle eder ve glikojen şeklinde glikoz depolanmasını uyarabilir.

Genellikle yemek yedikten sonra kan şekeri düzeylerinin yükselmesine yanıt olarak, insülin hormonu, pankreasta Langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri (β -hücreleri) tarafından kana salgılanır.

İnsülin vücut hücrelerinin yaklaşık üçte ikisi tarafından; kandaki glikozu emip, yakıt olarak gerekli diğer moleküllere dönüşüm ya da depolama fonksiyonu için kullanılır. Düşük glikoz düzeyleri, beta hücrelerinden azalmış insülin salınımı ve glikojen'in glikoza yıkımıyla sonuçlanır. Bu işlem, esas olarak insüline ters bir şekilde hareket eden glukagon hormonu tarafından kontrol edilir [18].

Eğer mevcut insülin miktarı yeterli değilse, hücreler insülin etkisine zayıf bir şekilde yanıt veriyorsa (insülin duyarsızlığı ya da insülin direnci) ya da insülinin kendisi kusurlu ise; glikoz, kendisine ihtiyaç duyan vücut hücreleri tarafından, düzgün bir şekilde absorbe edilmez ve karaciğer ve kaslarda uygun bir şekilde saklanmaz. Net etki sürekli yüksek kan glikozu düzeyleri, kötü protein sentezi ve asidoz gibi diğer metabolik bozukluklardır.

Kandaki glikoz konsantrasyonu zamanla yüksek kalmaya devam ederse, böbrekler reabsorbsiyonun eşik değerine ulaşacak ve glikoz idrarla atılacaktır (glikozüri) [19]. Bu, idrarın osmotik basıncını artırır ve böbrekten suyun tekrar emilmesini inhibe eder; artan idrar üretimi (poliüri) ve artan sıvı kaybı ile sonuçlanır. Kaybedilen kan hacmi, vücut hücreleri ve diğer vücut bölümlerinde tutulan suyun osmotik fonksiyonu olarak değiştirilir, dehidrasyon ve artan susuzlukla (polidipsi) sonuçlanır.

Tip 1 ve Tip 2 Diyabet klinik belirtilerin kıyaslanması:

	Tip 1 DİYABET	Tip 2 DİYABET
Başlangıç	Aniden gelişir	Yavaş gelişir
Başlangıç yaşı	Çoğunlukla çocuklarda	Çoğunlukla yetişkinlerde
Vücut Kitle İndeksi	Zayıf veya normal	Genellikle Obez
Ketoasidoz	Sık	Nadir
Otoantikolar	Genellikle mevcut	Yok
Endojen insulin	Düşük veya hiç yok	Normal, azalmış, veya yükselmiş
Yaygınlık	~10%	~90%

Tip 1 Diabetes mellitus:

Tip 1 diabetes mellitus, insülin eksikliğine neden olan pankreastaki Langerhans adacıklarında insülin üreten beta hücrelerinin kaybı ile karakterize edilir. Bu tür, immün aracılı veya idiyopatik olarak sınıflandırılabilir. Tip 1 diyabetin çoğunluğu, T-hücre aracılı bağışıklık saldırısının beta hücreleri ve böylece insülin kaybına yol açan immün aracılı doğaya sahiptir. [20] Kuzey Amerika ve Avrupa'da diabetes mellitus vakalarının yaklaşık %10'una neden olur. En çok etkilenen insanlar başlangıcında diğer taraftan sağlıklıdır ve sağlıklı bir ağırlıkları vardır. İnsülin duyarlılığı ve tepkisi, özellikle erken evrelerde genellikle normaldir. Tip 1 diyabet çocuk veya yetişkinleri etkileyebilir, ancak bu diyabet vakalarının çoğunluğunun çocuklarda olmasından dolayı geleneksel olarak "çocuk diyabeti" olarak adlandırıldı.

Aynı zamanda sabit olmayan diyabet ya da kararsız diyabet olarak da bilinen "kırılgan" diyabet, genellikle insüline bağımlı diyabette herhangi bir nedenden dolayı meydana gelmeyen glikoz düzeylerinde dramatik ve tekrarlayan sapmalarını geleneksel olarak tarif etmek için kullanılan bir terimdir. Ancak bu terim hiçbir biyolojik temele dayanmamaktadır ve kullanılmamalıdır. [21] Yine de tip 1 diyabet sık olarak ketozis ve bazen ciddi düşük kan şekeri düzeyleri ile düzensiz ve öngörülemeyen yüksek kan şekeri seviyeleriyle seyredebilir. Diğer komplikasyonlar, düşük kan şekere bozulmuş ters düzenleme yanıtı, enfeksiyon, gastroparezi (diyet karbonhidratların düzensiz

absorbsiyonuna yol açan) ve endokrin bozukluklardır (örneğin, Addison hastalığı). Bu olguların, tip 1 şeker hastalığı olan kişilerin % 1-%2'sinden daha az sıklıkta meydana geldiğine inanılmaktadır. [22]. Tip 1 diyabet, diyabet riskini etkilediği bilinen bazı HLA genotipleri de dahil olmak üzere birden fazla genler ile bir ölçüde kalıtılmaktadır. Tip 1 diyabet insidansının artışı, modern yaşam tarzını yansıtmaktadır. [23]. Genetik olarak yatkın kişilerde, diyabet başlangıcı viral enfeksiyon ya da diyet gibi bir ya da daha fazla çevresel faktör [24] tarafından tetiklenebilir. Çeşitli virüslerin ilişkisi olduğu gösterilmiştir fakat bugüne kadar insanda bu hipotezi destekleyecek sıkı bir kanıt yoktur. [25]. Diyet faktörleri arasında gliadinin Tip 1 Diyabet gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür, ancak tam anlaşılmaş değildir. [26] [27].

Tip 2 Diabetes mellitus:

Tip 2 diyabetik nispeten düşük insülin salgılanması ile kombine edilebilen insülin direnci ile karakterize edilir. Vücut dokularının insüline yetersiz yanıtı insülin reseptörlerinin dahil olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, özel bozukluklar bilinmemektedir. Bilinen bir bozukluk nedeniyle olan Diabetes mellitus ayrı bir şekilde sınıflandırılır. Tip 2 DM diyabetin en sık görülen tipidir.

Tip 2'nin erken evrelerinde baskın anormallik azalmış insülin duyarlılığıdır. Bu aşamada, yüksek kan şekeri, insülin duyarlılığını arttıran ya da karaciğer glikoz üretimini azaltan çeşitli önlem ve ilaçlarla tersine döndürülebilir.

Tip 2 DM, ağırlıklı olarak yaşam tarzı faktörleri ve genetikten kaynaklanır.[28] Birincil nedeni aşırı Vücut Kitle İndeksi; ve, yetersiz egzersizdir. Obezite (Boy ve vücut ağırlığına dayanan vücut kütle indeksinin, ortalama sağlıklı kişi değerleriyle kıyaslayınca, artmış olması ile tanımlanır), fiziksel aktivite eksikliği, kötü beslenme, stres ve kentleşmenin de dahil olduğu yaşam tarzı faktörlerinin tip 2 DM gelişiminde önemli olduğu bilinmektedir [29]. Aşırı vücut yağı, Çin ve Japon kökenli vakaların %30'u, Avrupa ve Afrika kökenli olguların %60-80'i ve Pima yerlileri ve Pasifik Adalıların vakalarının %100'ü ile ilişkilidir. Obez olmayanlar bile, genellikle yüksek bel-kalça oranına sahiptir. Tip 2 DM in önlenmesi ve tedavisi; sağlıklı bir diyet, düzenli fiziksel egzersiz, normal bir vücut ağırlığı içerir. Kan basıncının kontrolü ve doğru ayak bakımının sürdürülmesi diyabet hastalığı olan kişiler için önemlidir.

Diyet faktörleri de tip 2 DM geliştirme riskini etkiler. Fazla şekerli içecek tüketimi artan risk ile ilişkilidir [30]. Egzersiz eksikliğinin vakaların % 7'sine neden olduğuna inanılmaktadır [31] [32][33] [34]. Tek yumurta ikizlerde Tip 2 DM görülme sıklığı % 90 dır.

16. TANI

Kan glikoz miktarı, Glikozile hemoglobin ve Glikoz tolerans testi.

Diabetes mellitus, tekrarlayan ya da kalıcı yüksek kan şekeri ile karakterize edilir ve aşağıdakilerden herhangi bir tanı/test sonucuyla teşhis edilir [35].

- **Açlık Kan Şekeri Testi** (Açlık Plazma Glikoz) laboratuvar düzeyi ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)
- **Glikoz Tolerans Test** de, (örneğin 75 gram glikoz) ağızdan şeker yüklemesinden 2 saat sonra Plazma Glikoz miktarı ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl).
- Yüksek kan şekeri **klirik belirtileri** ile birlikte seyreden ve **Gündelik Plazma Glikoz** laboratuvar test sonucu ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) (11.1 mM).
- **Glikozile hemoglobin miktarı** (HbA_{1c}) laboratuvar testi değeri ≥ 48 mmol/mol (≥ 6.5 %).

Pozitif bir kesin yüksek kan şekeri sonucu yokluğunda, farklı bir gün, yukarıdaki yöntemlerden herhangi biri ile, sonuç tekrar teyit edilmelidir. Prognostik avantajı daha fazla olmayan, buna karşın zahmetli, zaman alan bir test olan glikoz tolerans testinden ziyade, açlık kan şekeri (En az 8 saat açlık) testi daha tercih edilir.

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre,

- İnsanlarda Normal Açlık Kan Şekeri: 6.1 mmol/L (6.1 mM) miktarın altındadır.
- 6.1-6.9 mmol/l (110 to 125 mg/dl) Açlık Kan Şeker'i miktarı olan insanların Anormal Açlık Kan Şeker seviyesine sahip olduğu kabul edilir.
- Eğer Açlık Kan Şekeri 7 mmol/Litre veya daha yüksek miktara çıkmışsa, kişi Diyabet Hastasıdır.

OGTT henüz hastalık belirtileri ortaya çıkmamış, riskli guruptakileri bile erkenden tanımakta daha duyarlı bir yöntemdir. Ancak, sağlıklı düzende yaşayan birçok insan anormal OGTT bulguya rağmen, hiçbir zaman Diyabet hastası olmadan yaşamlarını sürdürebilirler.

Oral Glikoz Tolerans Test (OGTT) de, 8-12 saatlik açlık sonrasında, kişi glikoz ihtiva eden sıvı içer, 2 saat sonra kan şekeri miktarı ölçülür. Oral Glikoz Tolerans Test e göre:

- Glikoz yüklemesinden 2 saat sonra Kan Şekeri 7.8 mmol/Litre den düşükse, kişi **normaldir**.
- **Anormal** Glikoz Tolerance (IGT) de; 2 saat sonra Kan Şekeri miktarı 7.8 mmol/Litre den yüksektir.
- Glikoz yüklemesinden 2 saat sonra, Kan Şekeri 11.1 mmol/Litre veya daha yüksek ise kişi Diyabet **hastas**ıdır.

Herhangi bir nedene bağlı kardiyovasküler hastalık ve ölüm risklerinin belirlenmesi için Glikozile Hemoglobin testi, Açlık Kan Şekeri testinden daha iyidir . [36].

Nadir bir hastalık diabetes insipidus da diyabetes mellitus a benzer belirtiler vardır, ancak şeker metabolizmasında bozukluk yoktur.

17. Diabetes mellitus'un önlenmesi ve yönetimi:

Tip 1 diyabet için bilinen hiçbir önlem yoktur.

Tüm vakaların %85-90'ına denk gelen tip 2 diyabet, normal vücut ağırlığının korunması, fiziksel egzersiz yapılması ve sağlıklı bir diyetin tüketilmesi ile genellikle önlenebilir ya da geciktirilebilir.

Yüksek seviye fiziksel aktivite diyabet riskini %28 azaltır.[37]. Diyabeti önlemek için yardımcı olmada etkili olduğu bilinen diyet değişiklikleri, kepekli tahıl ve lif açısından zengin bir diyet sürdürmek ve fındık, bitkisel yağlar ve balıkta bulunan çoklu doymamış yağlar gibi doğal yağlar seçmektir.[38]. Sofra şekerli içecekleri sınırlamak diyabeti önlemeye yardımcı olabilir.

Tip 2 diyabet ve ana değiştirilebilir risk faktörleri (aşırı kilo, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik ve sigara kullanımı) arasındaki ilişki dünyanın tüm bölgelerinde benzerdir. Diyabetin altında yatan belirleyicilerinin, sosyal, ekonomik ve kültürel değişimi yönlendiren temel güçlerin bir yansıması olduğuna dair artan kanıtlar vardır: küreselleşme, kentleşme, nüfusun yaşlanması ve genel sağlık politikası ortamı. [39].

Yönetime genel bakış

Diabetes mellitus çok özel durumlar dışında bilinen bir tedavisi olmayan kronik bir hastalıktır. [40]. Hastalığın yönetimi, düşük kan şekere neden olmadan, kan şekeri seviyelerini normale yakın tutmaya yöneliktir. Bu, genellikle sağlıklı bir diyet, egzersiz, kilo kaybı ve uygun ilaçların kullanımı ile gerçekleştirilebilir (Tip 1 diyabet durumunda insülin; Tip 2 diyabette ağızdan alınan ilaçlar, aynı zamanda muhtemelen insülin).

Hastalık hakkında öğrenme ve tedaviye aktif olarak katılma önemlidir, çünkü komplikasyonlar kan şekeri seviyelerini iyi yöneten insanlarda çok daha az yaygın ve daha az şiddetlidir. [41] [42] [43]. Tedavinin amacı % 6,5 HbA_{1C} seviyesidir, ancak bundan düşük olmamalıdır belki biraz yüksek ayarlanabilir. Ayrıca, diyabetin negatif etkilerini hızlandırabilen diğer sağlık sorunlarına da dikkat edilir. Bunlar yüksek kolesterol düzeyleri, obezite, yüksek tansiyon ve düzenli egzersiz eksikliğini içerir. [44] [45]. Özelleşmiş ayakkabı, riskli diyabetik ayakta ülser riskini, yeniden ülserasyonu azaltmak için yaygın olarak kullanılır. Ancak bunun etkinliği için kanıtlar belirsiz kalmaktadır.

Yaşam tarzı, Diyabetik diyet

Diyabeti olan kişiler hastalık ve tedavi hakkında eğitimden, normal vücut ağırlığına ulaşmak için iyi beslenmeden ve kısa ve uzun vadeli kan şekeri seviyelerini kabul edilebilir sınırlarda tutma amacı ile egzersizden yararlanabilirler. Buna ek olarak, kardiyovasküler hastalık ilişkili yüksek riskleri göz önüne alındığında, yaşam tarzı değişiklikleri kan basıncını kontrol etmek tavsiye edilir. [46].

İlaçlar

Tip 1 diyabet sadece insülin hormon ile tedavi edilebilir, tipik olarak, normal insulin ve NPH (orta etkili insulin); ya da, sentetik insülin analoglarının kombinasyonu ile tedavi edilebilir.

Ameliyat

Pankreas nakli, nadiren böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığı da dahil olmak üzere hastalığın ciddi komplikasyonlarına sahip tip 1 diyabet hastaları için düşünülür.

Obezite ve tip iki diyabeti olanlarda kilo kaybı ameliyatı genellikle etkili bir önlemdir. Birçoğu ameliyat sonrası az miktarda ilaçla ya da hiç ilaç olmadan normal kan şekeri seviyelerini sürdürebilir ve uzun dönem mortalite azalır.[50]. Ancak, %1'den daha az bir kısmında olsa da, ameliyatlı vakalarda, kısa vadeli mortalite riski vardır. Ameliyat seçeneğinin, hem kilosunu ve hem de kan şekerini kontrol altında tutamayanlarda dikkate alınması tavsiye edilir.[47,48,49,50,51,52].

Destek

Genel Sağlık Pratisyenleri, Endokrinolog, Dahiliye Doktorları hastalık bakımını bir ekip yaklaşımı ile paylaşırlar. Telesağlık desteği etkili bir yönetim tekniği olabilir. [53].

18. Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı erişkinlerde % 8.5'tir, 1980 yılındaki % 4.7 oranının neredeyse iki katıdır.[54]. Tip 2 vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturur. Bazı veriler kadın ve erkeklerde oranların kabaca eşit olduğunu belirtir; erkeklerde yüksek Tip 2 Diyabet insidansı, muhtemelen insülin duyarlılığında cinsiyetle ilgili farklılıklar, obezite ve bölgesel vücut yağ birikmesinin sonuçları ve yüksek tansiyon, sigara ve alkol alımı gibi diğer katkıda bulunan faktörler nedeniyle birçok popülasyonda bulunmuştur.[55][56].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabetin başlıca ölüm nedenlerinden 8. olduğunu tahmin etmektedir. Diabetes mellitus dünya çapında meydana gelmektedir fakat daha gelişmiş ülkelerde (özellikle tip 2) daha sık görülür. Ancak oranlardaki en büyük artış, %80'den fazla diyabetik ölümlerin olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmüştür. Gelişmekte olan ülkelerde oranlardaki artış, giderek artan hareketsiz yaşam tarzları, daha az fiziksel güç gerektiren işler; ve, yoğun yüksek enerjili, fakat vitamin ve diğer gerekli besin fakiri gıdaların artan alınımı ile belirtili, küresel beslenme geçişi içeren kentleşme ve yaşam tarzı değişikliklerini takip etmektedir.

19. Diyabetin tarihçesi

Diyabet, M.Ö. 1500 yıllarında, bir Mısır el yazmasında, "aşırı idrar boşalması" olarak tarif edilen ilk hastalıklardanı. İlk tarif edilen durumların tip 1 diyabet olduğu düşünülmektedir. Galen'in kariyeri boyunca iki olgu gördüğü yorumlarıyla birlikte hastalığın Roma İmparatorluğu döneminde nadir olduğu düşünülmüştür. Bu muhtemelen eskilerin diyet ve yaşam tarzlarından dolayı ya da klinik semptomların hastalığın ilerlemiş aşamasında gözlendiğinden dolayı olmuştur.

Tip 1 ve tip 2 diyabet, 400-500 CE'de Hint hekim Sushruta ve Charaka tarafından ilk defa ayrı koşullar olarak gençlikle alakalı tip 1 ve aşırı kilo ile tip 2 olarak tanımlanmıştır. Kanadalı Frederick Banting ve Charles Herbert Best 1921 ve 1922'de insülini izole edip saflaştırdığında, 20. yüzyılın

başlarına kadar etkili tedavi geliştirilmemiştir. Bunu 1940 yılında normalden daha uzun etkili insülin NPH'nin geliştirilmesi takip etmiştir.

Etimoloji: Diabetes kelimesi Antik Yunan'da "bir sifon, aldığı gibi veren" anlamına gelen Latince diabētēs'ten gelmektedir. "Diabetes" kelimesi ilk 1425 civarında yazılmış tıbbi bir metinde günümüz anlamında İngilizce olarak kaydedilmiştir. Mellitus kelimesi tatlılık anlamındaki Latince "mel"den gelmektedir. Bu tatlı tadı Eski Yunanlılar, Çin, Mısırlılar, Hintliler ve Persler tarafından idrarda fark edilmiştir.

BÖLÜM IV

20. AMAÇ

Daha önceki çalışmalarda, deneysel fare eritrositlerinde Glikolitik Yolak (Embden-Meyerhof) üzerinden glikoz tüketimi ayrıntılı hesaplanmıştır; ancak, benzer metabolizma çalışmaları, sağlıklı insan eritrositleri ve Tip 1 Diyabetik gurup eritrositlerinde yeterince yoktur.

Diyabetin tanı ve tedavisinde, eritrosit içi glikoz tüketilmesinin ileri tekniklerle saptanması faydalıdır.

Bu çalışmada, Tip 1 diyabetik hastalardan izole edilen canlı eritrositlere, onların başlıca besin maddeleri verilince (6 karbonlu bir sofrta şekeri olan D-Glikoz), Glikoz molekülü Laktat molekülüne kadar yıkılırken (Embden-Meyerhof) (Şekil 1), total Glikoz tüketim saptanması amaçlandı.

Bu yöntemde, D-[5-³H]-Glikoz kullanımı ile glikoliz yolağında, triozfosfat izomeraz ve enolaz basamaklarında açığa çıkan (³H)Su moleküllerinin kantitatif olarak ölçümü esas alındı. Radyoaktif su (³HOH) molekülündeki radyoaktif atomların çıkardığı nükleer beta ışınımın miktarı Beta-Işın Dedektörlü aletler ile sayıldı. Radyoaktivitenin beta-sayıcıda artışı, eritrosit başına glikoz metabolizması artışı şeklinde yorumlandı.

21. YÖNTEM VE GEREÇLER:

Yöntemde, 5 inci Karbon atomunda bir adet trityum hidrojen ile radyoaktif işaretlenmiş D-[5-³H]-Glikoz ile beslenen eritrositlerde, aneorobik glikoz tüketimi esnasında Triozfosfat Izomeraz ve Enolaz basamağında (Şekil 1) açığa çıkan radyoaktif özellikli su (³HOH) moleküllerin kantitatif ölçümü esas alındı.

Çalışma, 'İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi (Çapa), Dahiliye Diyabet ve Endokrinoloji Anabilim Dalı klinikleri', Türkiye; 'İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye', Dahiliye ve Biyofizik Ana Bilim Dalları; ayrıca, İstanbul Üniversitesi, DETAM, Çapa, İstanbul, Türkiye'de gerçekleştirildi. Çalışmada benzer yaş ve cinsiyette (Ortalama yaş: 28.4 ± 8.3), n: 20 Tip 1 diyabetik hasta ile, n: 25 sağlıklı kontrol insana ait kol veni heparinli kan örneklerinden izole edilen eritrositlerde, fizyolojik glikoz konsantrasyonunda (5.6 mM), in vitro, glikoz utilizasyonu ölçümleri

yapıldı. Tip 1 Diyabetik hasta gurubuna KOAH tanılı; veya, kanama diyatezi bulunan diyabetik hastalar dahil edilmedi.

Heparinli kan örnekleri uygun Krebs Ringer Fosfat (KRP) tamponunda 4 aşamalı santrifüj yıkama işleminden geçirildi. Serum, lökosit ve trombositler çalışma dışı tutuldu. Son yıkama işleminden sonra elde edilen eritrosit süspansiyonundan 400 mikrolitre, KRP tamponuyla 1 ml'ye tamamlandı. Glikoz utilizasyon ölçümünde Ashcroft tarafından uygulanan yöntemin modifiye şekli ile kullanıldı [57, 58,59,60]. Bu amaçla içinde % 2 oranında distile su bulunan kapalı (plastik materyalli, sıvı sintilasyon sayıcı alet mini şişesi) ortamdaki milimetrik cam tüplere, 20 mikrolitre sulandırılmış 10^6 eritrosit süspansiyonuna, 20 mikrolitre (final D-Glikoz konsantrasyonu, 5.6 mM olarak, veya istenen diğer miktar hazırlanmış) içinde % 1 oranında D-[^3H]-Glikoz bulunan KRP tamponu eklenerek reaksiyon başlatıldı. 37° 'de 1 saat inkübasyondan sonra tüpler kapalı ortamdan çıkarılıp, 200 mikrolitre HCl ekleyerek, canlı eritrositlerin tüm canlı reaksiyonları, metabolizmaları geri dönüşümsüz durduruldu. Tüpler tekrar kapalı ortama konularak 20 saat süre ile 30°C 'de çöktürülmesi sağlandı ve Beta Işın Sayıcı Alet ile radyoaktivite ölçümü yapıldı. Maksimum ve Background standart solüsyonların ölçümlerine göre bulunan sonuçlar oranlanarak hesaplandı. Ayrıca, eritrosit yerine benzer koşullarda eklenen trityumlu H_2O 'nun buharlaşmasının, maksimum $^3\text{H}_2\text{O}$ standart solüsyonuna oranı ile hesaplanan recovery değeri ile bulunan sonuçlar düzeltildi. Her çalışma her deneyde 5 kez tekrarlandı ve sağlıklı insan ve hasta gurupta 10 ayrı örnekte çalışıldı.

Sonuçların hematokrit değerine göre ayarlanmış standart eritrosit volümü veya standart eritrosit sayısına göre ayrı ayrı hesaplanarak karşılaştırılabilmesi amacı ile tüm örneklerde hazırlanan in vitro eritrosit materyali hematokrit ve eritrosit sayımları yapıldı.

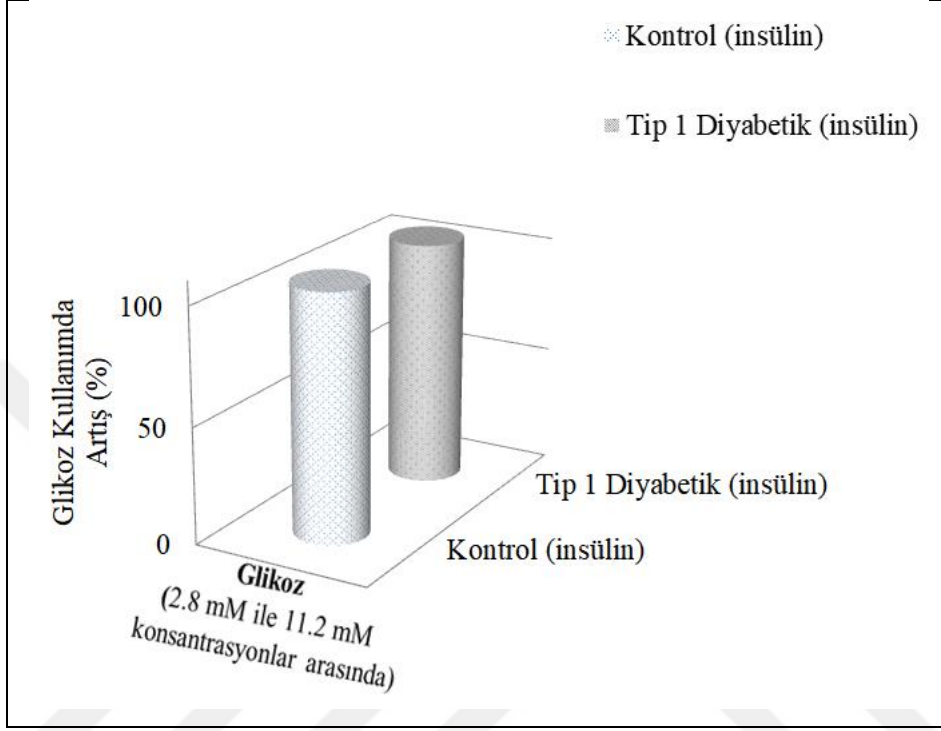
21.1. Çalışma Materyali: Krebs Ringer Fosfat Tamponu (pH: 7.4'e ayarlanmış ve 4mg/ml Albumin eklenmiştir), D-[^3H]-Glikoz (1 mCi/ml, 15.7 Ci/mMol, Amersham, UK), $^3\text{H}_2\text{O}$ (25 Ci/ml), Amersham, UK, Human İnsulin, Merck, D-GLİKOZ (Monohidrat, Hw 198.17 g/mol, Merck, FDR). Glikoz çeşitli geometrik durumlarında bir moleküldür, deneysel çalışmada D-Glikoz anomer kullanılmıştır.

22. BULGULAR

22.1. Sağlıklı insan gurubunda, fizyolojik miktarda Glikoz besini ve İnsülin hormonu varlığında, Eritrosit İçi Ortalama Glikoz Tüketimi: 307.4 ± 21 (pmol/60 dak/ 10^6 eritrosit \pm Standart Sapma) bulunmuştur.

Deneysel elde edilen ölçümlerle, canlı eritrositlerin 60 dakika boyunca in vitro ortamda D-Glikoz ile beslenip, glikozu Hidrojen (H) türevi olan ve buharlaşabilen asit birleşiklere; veya, su (H_2O) molekülüne metabolize edebilme kapasitesinde oldukları saptanmıştır.

22.2.(A). İnsülin hormonunun etkisinde Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda eritrosit içi glikoz kullanım artışında bir fark bulunmamıştır.



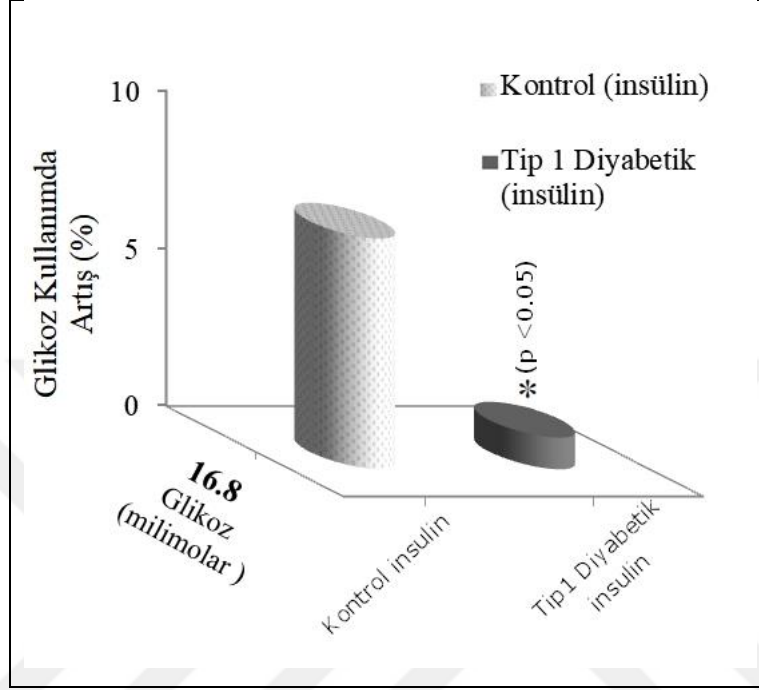
Şekil 2. İnsülin hormonunun Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda eritrosit içi glikoz kullanımına etkisinin karşılaştırılması:

Kontrol gurubuna kıyaslandığında; Tip 1 Diyabetik gurup eritrositleri glikoz ile beslenirken (2.8 mM, veya 5.6 mM, veya 11.2 mM), İnsülin(2.10^9 mol/Lt) etkisinde ölçülen glikoz kullanım (%) oranlarında bir farklılık saptanmadı. Artan glikoz ile Doğru Orantılı bir artış gözlemlendi.

İnsülin Hormonu, hem sağlıklı kontrol gurup eritrositlerinde; hem de, Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, glikoz kullanımını, sırası ile, % 6 ve % 5 (İstatiksel Standart Sapma: % 2 ve % 3 oranlarda, anlamlı olarak artırdı. Student's t test $p < 0.05$).

Hem sağlıklı hem Tip 1 Diyabetik gurupta İnsülin hormonunun varlığı ve Glikozun artan miktarlarında, doğru orantılı aynı yönde artan glikoz utilizasyonu mevcuttur. Seçilen (2.8 mM, veya 5.6 mM, veya 11.2 mM) Glikoz yoğunlukları ile beslenince, Tip 1 Diyabetik eritrositlerinde, İnsülin hormonuna metabolik cevap bozulmamıştır.

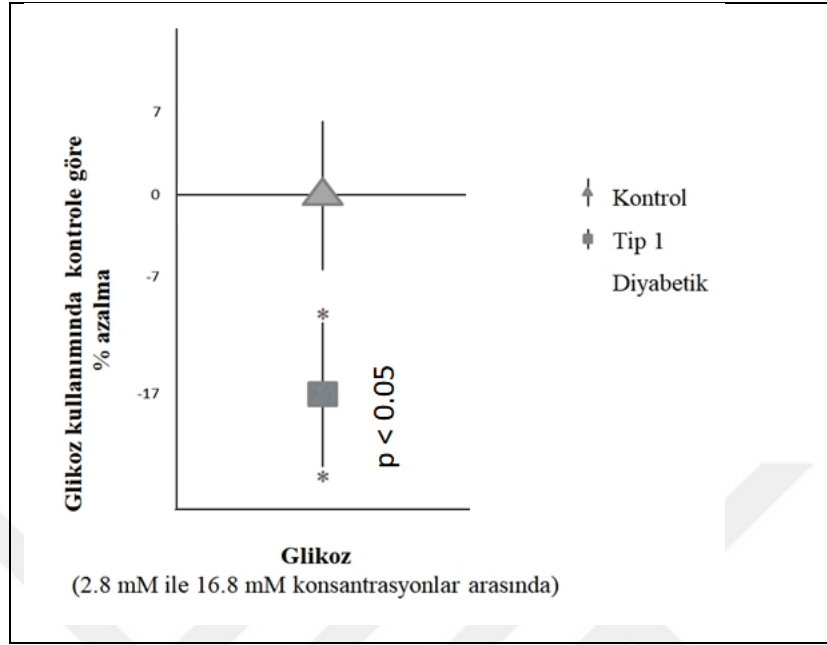
22.3. (B). İnsulin Hormonu, Tip 1 Diyabetik eritrositlere, aşırı Glikoz ile birlikte verildiğinde, glikolizi yeter düzeyde arttıramamıştır.



Şekil 3. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit glikoz kullanımının yüksek glikoz konsantrasyonuna (16.8 mM), insülin hormon mevcudiyetinde; ve, yokken cevabının karşılaştırılması: İnsülin, sağlıklı Kontrol Gurup'da, glikozun yüksek yoğunluğunda, glikozun parçalanmasını, metabolizmasını istatistiksel anlamlı artırırken ($p < 0.05$); aksine, diyabetik eritrositlerde, insülin'in etkisi az miktarda saptansa bile, istatistiksel anlamlı kabul edilecek, normal metabolik artışa ulaşılmamıştır. Osmotik basıncın arttığı 16.8 mM glikoz yoğunluğunda, diyabetik gurup eritrositlerde metabolizma yetersizdir.

İnsülin, 16.8 mM glikoz ile birlikte Tip 1 Diyabetik eritrositlere verildiğinde, glikolizi yeter düzeyde arttıramamıştır.

22.4. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit içi glikoz utilizasyonu (% oran) karşılaştırılmasında, Tip 1 Diyabetik gurupta istatistiksel anlamlı azalma saptanmıştır.



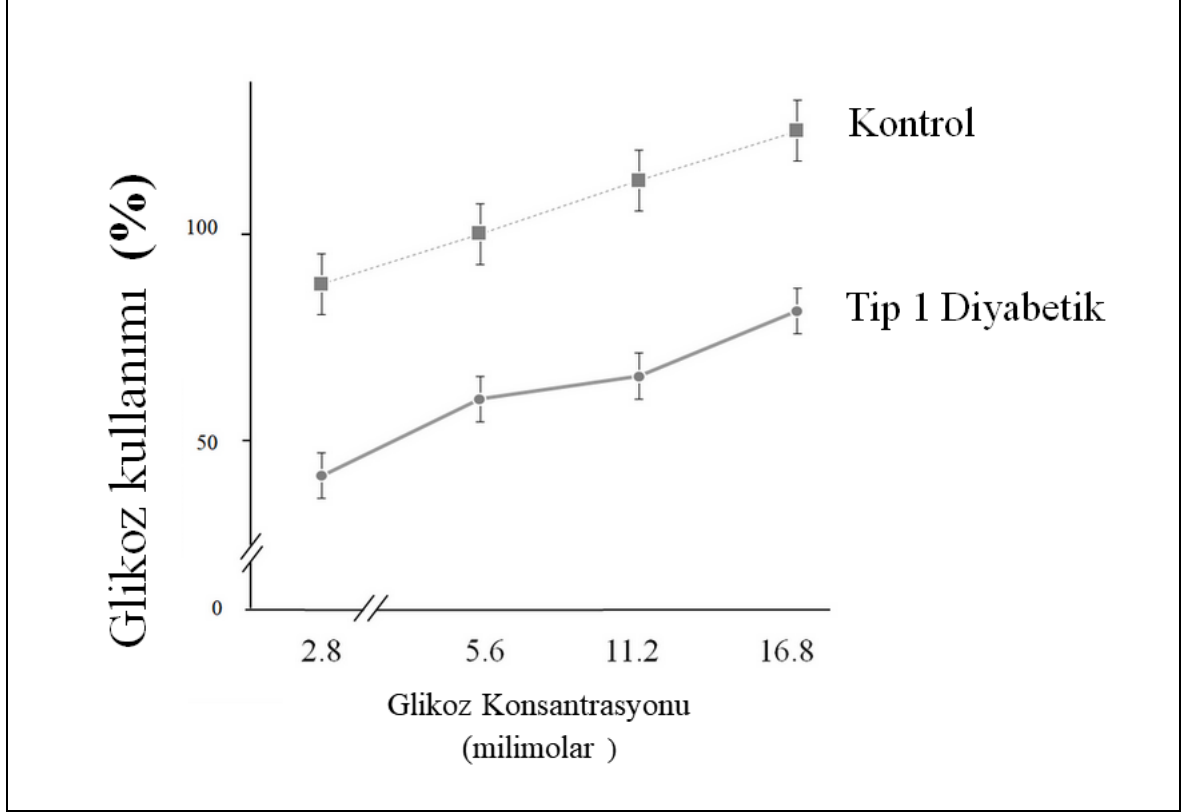
Şekil 4. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit içi glikoz kullanımını % oran karşılaştırılması: In vitro deneyler, canlı izole eritrositler Glikoz ile beslenirken, insülin ($2 \cdot 10^9$ mol/Lt) ortamdayken; veya, yokken gerçekleştirilmiştir. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik gurup eritrositlerin glikozu parçalayabilme yeteneklerinin, glikoz yoğunluğuna bağlı olarak, insülin hormon mevcudiyetinde; ve, yokken cevabının karşılaştırılması, farklı cevapların olduğunu ortaya koymuştur.

Kontrol gurubu eritrosit içi glikoz kullanım oranı 2.8 mM ile 16.8 mM konsantrasyonlar arasında insülin etkisinden bağımsız yüzde yüz normal değer kabul edildiğinde; Tip 1 Diyabetik gurup eritrosit Glikoliz oranında, normalden 17 ± 6 oranda azalma hesaplanmıştır; (İstatiksel $*p < 0.05$).

Pikomol (pmol) cinsindeki Glikoz Utilizasyon rakamların direk kıyaslanmasından ziyade, önce pmol değerlerin yüzde artışa mutlak eşdeğer rakamı hesaplanmış, ‘Diyabetik Eritrosit’, ‘Kontrol Eritrosit’ diye ayrılarak, birbirine % artış kıyası yapılmıştır.

Tip 1 Diyabetik eritrosit stoplazmasında, glikozu yetersiz parçalayabilme bozukluğunun, insülin etkisinde mi daha belirgin, yoksa özellikle glikoz ile mi, bağlantılı olduğunu anlamak için, sonraki analizlerde, insülin ortama ekmeden de aynı deney çalışılmıştır.

22.5. Sağlıklı ve Tip 1 diyabet İnsan Gurubunda Eritrosit İçi Glikoz Tüketiminin Artan Glikoz Miktarlarına Cevabı; Sağlıklı ve Tip 1 diyabet İnsan Gurubunda insulin yokken de farklılıklar bulunmuştur.



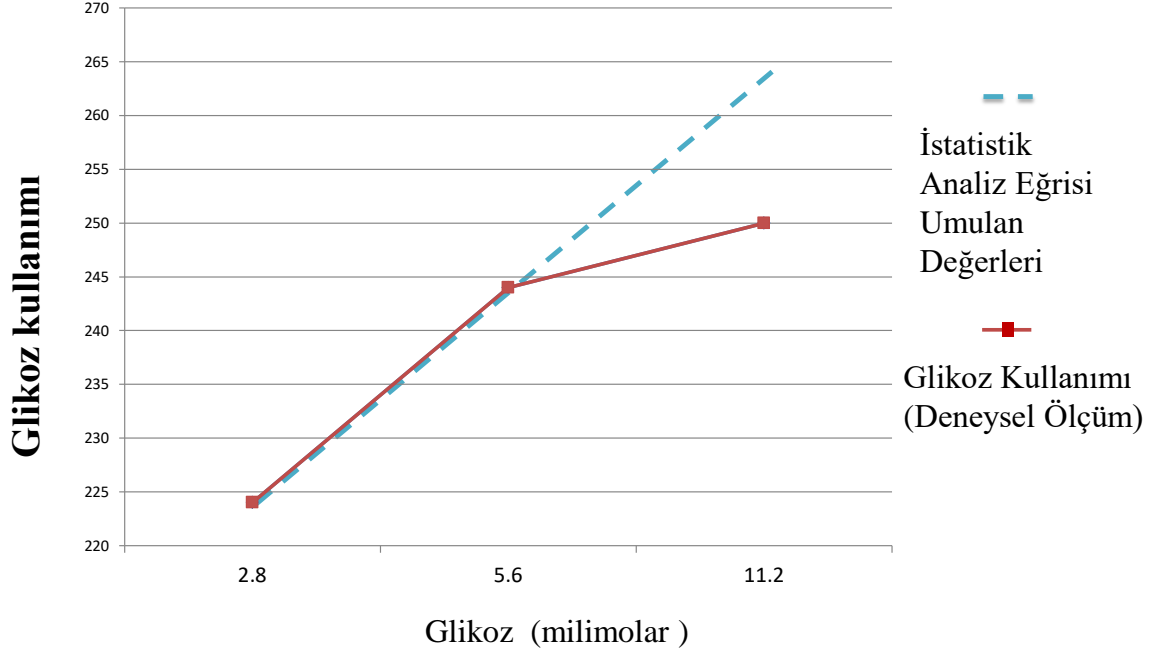
Şekil 5. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit içi glikoz kullanımının artan glikoz konsantrasyonlara cevabının karşılaştırılması:

Glikoz konsantrasyonu arttıkça, her iki gurupta da glikoz kullanımında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ölçümler, insülin ortamda bulunmazken yapılmıştır. Özellikle 2.8 mM olmak üzere, ayrıca daha yüksek, tokluk düzeyi 11.2 mM glikoz konsantrasyonlarda, Tip 1 Diyabetik gurup kontrole nazaran yetersiz glikoz kullanımı göstermiştir.

Tüm glikoz konsantrasyonlarında Tip 1 Diyabetik glikoz kullanımı, kontrol guruba nazaran istatistiksel olarak düşük bulunmuştur; $p < 0.005$.

Hem sağlıklı hem Tip 1 Diyabetik gurupta, eritrositler tek besin maddesi Glikoz olduğunda canlı kalmış, artan Glikoz miktarlarına doğru orantılı metabolik aktivite artış ile cevap vermişlerdir.

22.6. İstatiksel Regresyon Analizi ile; Tip 1 Diyabetik gurup eritrositlerinin, insülin hormonu yokluğunda, 11.2 mM glikoz yoğunluğundaki cevabı, olması gerekenden az bulunmuştur.



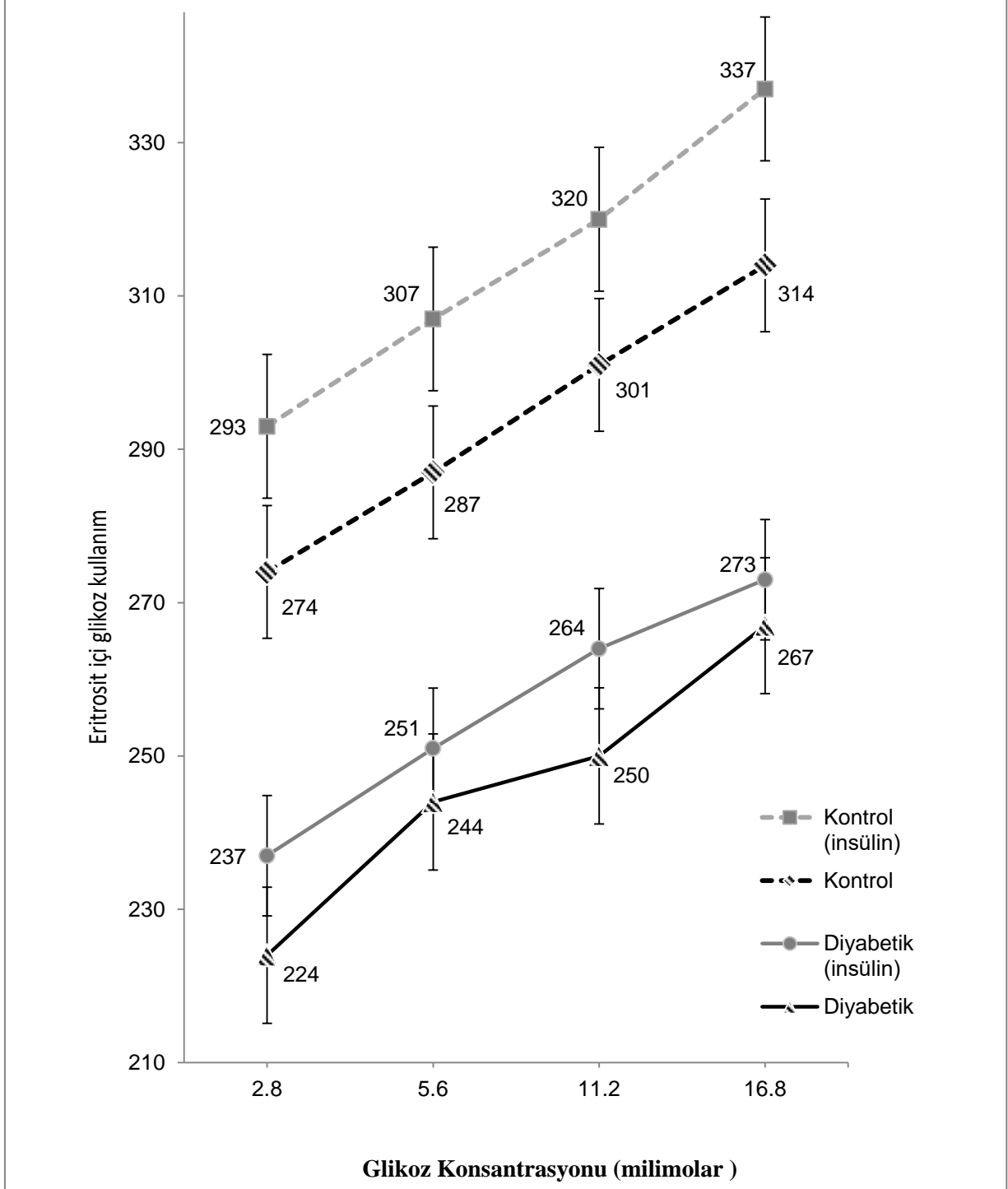
Şekil 6. Deneysel Ölçüm ile bulunan Glukoz Utilizasyonu Artış mutlak pmol değerinin; İstatiksel Regresyon Analizi uygulayarak oluşturulan analiz eğrisindeki, umulan değerlerle kıyaslanması: Ortama daha çok glukoz konunca, deneysel ölçümle bulunan Tip 1 Diyabetik gurup Glukoz Utilizasyon oranı; İstatistik Polinomial Analiz Eğrisi Umulan artış ile kıyaslanmasında, umulan değeri yakalayamamıştır. Analiz Eğrisi, insulin yokluğunda, 5.6 mM ve 11.2 mM ortamda beslenen sağlıklı kontrol gurup eritrositlerinin deneysel Glukoz Kullanımı pikomol değerlerinden geçen, kontrol gurup verilerine dayalı istatistiksel bir polinomdur.

Eritrosit beslenme ortamı (sırası ile 2.8, 5.6, ve 11.2 mM) seçenekleri içinden (TABLO 1); 5.6 dan, 11.2 miktara artan, glukozlu beslenme ortamının 249.7 ± 28 (pmol /60dk / 10^6 diyabetik eritrosit) cevabı istatistiksel kıyaslama ile yetersiz bulunmuştur.

Şekil 6. da istatistiksel (görsel grafikte kesikli doğrusal artışlı çizgi ile) belirlenen istatistiksel eğri, sağlıklı kontrol gurup eritrositlerinin, 5.6 mM dan (286.9 ± 19.3 değerden), 11.2 mM (300.6 ± 30.1) % artış değerleri analizi ile bulunmuştur.

Tip 1 Diyabetik gurubun, özellikle, 11.2 mM daki glukoz utilizasyonu, normalden yaklaşık % 5 kadar düşüktür.

22.7. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik Gurup eritrositlerin, farklı ortamlarda, Glikoz Utilizasyonu cevaplarında farklılık bulunmuştur.



Şekil 7. Glikoz Utilizasyonu değerlerinin pikomol /60 dakika /10⁶ eritrosit cinsinden karşılaştırılması.

(10^6 eritrosit için; 60 dakikalık inkubasyon süresince ölçülen rakamsal değerler, grafik(x,y) üstünde konumlandırılarak görsel karşılaştırılmıştır.).

Farklı glikoz miktarlarında beslenen, Kontrol ve Tip 1 Diyabetik eritrositlerin, insülinin varlığı ve yokluğunda, Tablo 1 de özetlenen, deneysel sonuç \pm SD matematiksel ortalamaları, matematiksel x y ekseninde, her glikoz ortamına tekabül eden koordinatlarıyla gösterilmiştir. İstatistiksel ortalama değerler üstündeki vertikal barlar, x y eksen üzerinde (\pm İstatistiksel Standart Hata) grafiksel boyut görselleridir.

x, y grafik de toplam 16 koordinatta pikomol değerleri ile ifade edilen glikoz kullanım değerleri dört farklı beslenme ortamına tekabül etmektedir, horizontal (x ekseninde) eritrositlerin beslenme ortamını sıfatlayan 4 farklı konsantrasyon sırası ile 2.8, 5.6, 11.2, ve 16.8 mM dır. Sıfır yani hiç glikozun ortamda olmadığı ortam fizyolojik değildir, deneysel çalışılmamıştır, o nedenle x eksende ilk koordinat 2.8 mM dan başlamaktadır.

Glikozun artırılması, ve İnsülin hormonunun eritrosit beslenme ortamına eklenmesiyle, tüm guruplarda Glikoz Utilizasyonu değerlerinde artış görülmektedir.

22.8. Sağlıklı insan gurubu ile Tip 1 Diyabetik hasta Gurup Eritrosit Glikoz Tüketiminin İstatiksel Metodlarla Karşılaştırılması.

Farklı glikoz yoğunluklarında beslenen Kontrol ve Tip 1 Diyabetik canlı eritrosit gurupların, Ascroft yöntemiyle glikoz utilizasyonu değerleri (10^6 eritrosit için, 60 dakikalık, pikomol cinsinden) birbirine kıyaslanmıştır. Sonuçlar, aritmetiksel pikomol değerleri (\pm Standart Sapma) halinde istatistiksel analiz edilmiştir.

Glikoz Utilizasyon Hızı (pmol /60 dakika / 10^6 eritrosit)

Glikoz (mmol/Litre)	Kontrol Gurubu *		Tip 1 Diyabetik Gurup *	
	insulin mevcut	insulin yok	insulin mevcut	insulin yok
2.8	293.1 \pm 28	274.2 \pm 29.1	236.1 \pm 29.7	223.8 \pm 29.3
5.6	307.4 \pm 21	286.9 \pm 19.3	251.2 \pm 23.1	243.7 \pm 21.2
11.2	320.1 \pm 32	300.6 \pm 30.1	264.3 \pm 30.2	249.7 \pm 28.1
16.8	336.5 \pm 34	313.7 \pm 35.6	272.9 \pm 27.1	266.9 \pm 30.3

TABLO 1. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik eritrositlerin glikoz kullanım değerleri.
İstatistiksel Student's t-test *p<0.005

Tabloda \pm Standart Sapma ile listelenen rakamlar, sekiz farklı in vitro beslenme ortamında çalışılan kan örneklerinden izole edilen eritrositlere ait pmol/60dk/ 10^6 eritrosit birim cinsinden bulgulardır. (Kontrol gurup n=25; Tip 1 Diyabetik Gurup n=20).

5.6 mM yoğunluğundaki glikoz ile beslenme ortamında, fizyolojik insulin hormonlu, Kontrol grubunda 307.4 \pm 21 (pikomol /60 dakika / 10^6 eritrosit) değere karşın, Tip 1 diabetiklerde glikoz ütilizasyonu düşük, 251.2 \pm 23.1 saptanmıştır.

Tip 1 Diabetiklerde insülininsiz ortamda Glikoz (5.6 mM) ütilizasyonu 243.7 \pm 66 pmol/60 dak/ 10^6 eritrosit; ve, normal kontrol grubunda ise 286.0 \pm 37 pmol/60 dak/ 10^6 eritrosit bulunmuştur. 2.8 mM Glikoz miktarı, eritrositlerin nispeten aç kaldığı; 11.2 mM Glikoz miktarı ise, eritrositlere yüksek Glikoz sağlandığı ortamdır. Glikozun, besi maddesinin hiç olmadığı normal sıcaklıktaki bir ortamda eritrositler 60 dakika canlı kalamayacaklarından, deneyler 2.8 mM, 16.8 mM arasında Glikoz miktarları ile beslenen eritrositlerde çalışılmıştır.

Hem sağlıklı insan gurubunda, hem Tip 1diyabet hasta gurubunda, verilen glikoz miktarı arttıkça (2.8, 5.6, 11.2, 16.8 mM), eritrosit glikoz utilizasyonu, artan glikoz yoğunluğu ile, doğru orantılı olarak, artmıştır. İnsülin mevcut iken tüm guruplarda yüksek glikoz utilizasyon değerleri saptanmıştır.

İnsülinin varlığında, farklı glikoz konsantrasyonlarında, gerek sağlıklı insan, gerek hasta gurup eritrositlerinde, Glikoz Utilizasyon hızında benzer oranda artış olmuştur.

İnsülin mevcut değilken glikoz yoğunlukları kıyaslandığında, özellikle 11.2 mM'lık konsantrasyonda ölçülen olmak üzere, Tip 1 Diyabetik gurupta düşük oranda artışlar saptanmıştır (Şekil 6.). Tip 1 Diyabetik gurupta, eritrositler tek besin maddesi Glikoz olduğunda ve İnsülin ortamdan kaldırılınca, kontrol guruba göre anormal Glikoz parçalayabilme faaliyeti göstermişlerdir; kontrol guruba göre daha az glikoz molekülünü küçük parçalarına ayırabilmişlerdir, daha az ATP formunda enerji sağlayacak enzim faaliyeti göstermişlerdir (Şekil 1).

Tablo 1 de, Kontrol ve Tip 1 Diyabetik gurup eritrositlerinin, beslenme ortamlarına, farklı Glikoz miktarları konduğunda, ölçülen metabolizmalarını karşılaştırılmaktadır. Deneylein bir kısmı İnsulin hormonu eritrositlerin beslenme ortamında mevcut değilken gerçekleştirilmiştir. Her iki gurupta da, eritrosite verilen glikoz arttıkça, kullanımı da artmaktadır. Ancak Tip 1 Diyabetik gurup eritrositlerde, sağlıklı guruba kıyasla, Glikoz Utilizasyonu azalmıştır.

Hem sağlıklı hem Tip 1 Diyabetik gurupta, İnsülin hormonunun mevcudiyeti ve Glikozun artan varlığında, artan glikoz utilizasyonu görülmektedir.

Tip 1 Diyabetik gurupta özellikle İnsülin hormonuna atfedilecek yetersiz cevap saptanmamıştır. Yetersiz Glikoz Utilizasyonunun asıl nedeninin, İnsulin etkisindeki bir bozukluk değil; Tip 1 Diyabetik eritrositlerin Glikozu, insülininden bağımsız, bilinmeyen bir nedenle, yetersiz parçaladığı saptanmıştır.

23. İRDELEME:

Radyoaktif Madde Teknolojisi:

Bugüne kadar hücre için enerji kaynağı olan glikoz dan ATP formunda enerji oluşum hızı ilgili bilgi almak için farklı yöntemler denenmiştir. Bu konuda ilk araştırmalar, çalışmanın başında ve sonundaki glikoz ölçümlerinin yapılarak aradaki farkın saptanması yöntemine dayanmaktaydı. Fakat bu yöntem, özellikle hücre içi çalışmalarda sensivitesinin ve spesifitesinin zayıflığı nedeni ile günümüzde kullanılmamaktadır. Tüm Karbon atomları radyoaktif işaretli Glikoz kullanımı ile, eritrosit içi metabolik ürünlerinin işaretlenmesi yöntemi, tek başına D-[U-C14]-Glikoz'un hücre içinde, ayırd edilmesi zor bir çok ürünleri de işaretlediğinden, canlı bütün halde eritrosit inkübasyonunda spesifik bir yöntem olarak kullanılmaya uygun değildir. Ayrıca Glikoz'un beşinci karbon atomu yerine üçüncü karbon atomunun trityum ile radyoaktif işaretlendiği D-[3-H³]-Glikoz kullanımı, bazı dokularda D-[5-³H]-Glikoz kadar başarılı sonuçlar vermemiştir. Son yıllarda eritrosit glikoliz yolak hızının, radyoaktif glikoz molekülü ile ölçülmesinde en önemli radyoaktif araştırmalardan birisi Ascroft ve gurubunun

yaptığı çalışmadır. Çalışmamızda D-[5-³H]-Glikoz ile eritrositleri radyoaktif etiketleme metodu farklı gurupları incelemede tutarlı sonuçlar vermiştir [57,58,61,67,68].

In vivo ve in vitro teknoloji kıyaslama:

Ascroft yöntemde in vitro ölçümler, eritrositlerin 37 santigrat sıcaklıkta normal canlı kalabildikleri, bir saat gibi kısa sürelerde denenmiştir.

İnsan vücudunda in vivo ortamda eritrositler oksijen ve diğer atık maddeleri alırlar. Örneğin eritrositler kanda yüzerken eğer Oksijen miktarı azalmış dokulara rastgelirlerse, hemoglobinlerinde taşıdıkları Oksijeni azalmış dokulara verirler, Oksijensiz doku ortamlarında, eritrosit hemoglobin proteinleri ile ilgili işlevlerinde, 2,3 DPG enerjilerini harcarlar. 2,3 DPG yi oluşturacak enerji esas olarak Glikoliz (Rapaport-Luebering) ile sağlandığından, glikoz utilizasyonu hızı durağan değildir, uyarılıp ayarlanabilir. 2,3 DPG havuzu, bir yandan Glikoz Utilizasyonu ile dolar, diğer yandan, hemoglobin proteinin işlevleri için harcanır. Ascroft in vitro yöntemde, in vivo şartların değişen asidite, Oksijen basıncı ilgili parametreler problemi, 2-3 DPG açısından bertaraf edilmiştir; in vitro canlı eritrositlerde, 2-3 DPG yıkılması, harcanması ilgili şartlar sabit tutulmuştur. Oksijenini kaybetmiş eritrositlerde glikolitik aktivite daha fazladır, daha çok 2,3-DPG sentezlerler. Akciğer hasta eritrositleri in vitro ölçüm ortamına farklı 2,3 DPG havuzu ile girerler. Eritrosit 2-3 DPG havuzu çok kullanılıp azalmış ise, ve glikoliz ile bu depolar dolacaksa, glikolizde azalma değil, aksine artış beklenir. Çalışmamızda, akciğer hastalıklı eritrositler dışlanmıştır.

Ascroft yöntem, glikoliz yoluyla laktat ve piruvata yıkımı sırasında Trioz Fosfat İzomeraz ve Enolaz düzeyinde açığa çıkabilecek 2 molekül trityum'un, radyoaktif Glikoz'un 5 inci karbonuna barındırılması; beta ışınımı yapan radyoaktif glikozun da, tıpkı radyoaktif olmayan glikoz gibi canlı eritrositlerde farksız parçalanabilmesi esasına dayanmaktadır. Eritrositlerde mitokondri, yağ asidi beta-oksidasyonu olmadığı; enerjilerini çok daha az sayıda anabolik enzimin çalışmasından elde ettikleri için, bu yöntem özellikle eritrositlerde çok hassas ölçümleri olanaklı kılmıştır. Yapılan çalışmalar bu yöntemi desteklemektedir.

Bu yöntem ile glikojen üzerinden yıkılan glikoz oranı saptanamamaktadır. Fakat bu yolla yıkım oranının eritrositlerde ihmal edilebilecek oranda az olması, ayrıca yöntemin sensivite ve spesifitesinin diğer tüm yöntemlerden yüksek olması nedeni ile çalışmamızda bu metod kullanılmıştır (62).

Glikozun hücreye girme ve hapis olma safhası:

Eritrosit de maksimum glikoz transport kapasitesinin Glikoz Utilizasyon değerinden yaklaşık 12.000 kat fazla olduğu bilinmektedir. Glikozun eritrosit membranından hücre içine girmesi kolaylaştırılmış taşınma ile olur, bu aşamada enerji gereksinimi olmadan, insülin hormon etkisi gerekmeden, glikoz membrandaki protein kapıcıklarından (GLUT 1) eritrosit sitoplazmasına girer. Bu kapıcıklar hem hücrenin dışından hücre içine, hem hücrenin içinden dışına doğru, glikozun konsantrasyon farkı gücüne bağlı olarak yoğunluk eşitlenmesini sağlar. Hücre içine giren Glikoz'u hücrede tutabilmek sonraki bir basamaktır. Bu başlangıç basamağı, ATP nın harcanıp, kopan fosfat molekülüne bağlanan

glikoz'un, artık kolaylanmış taşınmayla dışarıya kaçamaması ile sağlanır. Hekzokinaz enziminin glikoz'a bağladığı fosfat sayesinde hücreden çıkamayan glikozun ana kaderi, Karbon sayısını azaltıp, çeşitli basamaklardan geçip 3 karbonlu Pirüvat ya da Laktat'a kadar parçalanmaktır. Her ne kadar eritrosit beslendiği Glikoz'u içinde tutmak için, ilk aşamada ATP formunda enerji harcarsa da, sağlıklı glikolizin ileriki basamaklarında, harcadığından daha çok ATP oluşturacağından, net bilançosu, ATP kayıp değil, kazanç hanesinde olacaktır.

Eğer tip 1 diyabetik GLUT 1 membran proteinleri normalden az olsaydı, insulin ile varılan in vitro mutlak yüzde glikoz kullanım oran artışlar mümkün olamazdı. Hücre dışı sıvıda mevcut glikoza rağmen yetersiz glikoliz hızı, GLUT 1 proteinlerin membranda az oluşundan değil, hatalı işlevin glikoz transportunu takip eden sonraki basamaklarda olduğunu düşündürmektedir. Glikozun hücre içi miktarını sınırlandırmada allosterik inhibisyona uğrayabilen heksokinaz, fosfofruktokinaz ve PK rolünün önemli rolü olduğu düşünülebilir [63].

Glikojen havuzunun glikoz düşük miktarda iken durumu.

Eritrositler aç kaldığında, dış ortamdan aldıkları glikoz olmayınca, hücre içi glikojen veya diğer enerji maddelerin tüketimi ön plana geçecektir. Eğer glikojen depoları Tip 1 Diyabetik gurupta yetersiz ise, Ascroft metoduyla düşük değerler özellikle eritrositlerin nispeten aç kaldığı, glikozun yetersiz olduğu 2.8 mM gibi bir konsantrasyonda olmalıdır. Oysaki, in vitro deneysel sonuçlara göre, glikoz kullanımındaki hata (TABLO 1, Şekil 7), glikojenin devreye muhtemelen girmediği; eritrosit içi enzimlere substrate miktarını, hücreye giren glikozun artırdığı, 11.2 mM konsantrasyonda saptanmıştır. Benzer mantıkla, heksoz monofosfat şanti 5 karbonlu şekerlerin Embden-Meyerhof yolağına geri kazanımı (glukoneogenesis), 11.2 mM değil, düşük miktarda glikozla beslenirken (2.8 mM) olmalıydı. 11.2 mM da (İnsülin yokken) görülen belirgin azalma Heksoz Monofosfat Şant yetersiz 5-Karbonlu ürün havuzu diye düşünülmemektedir (Şekil 5). 2.8 mM gibi dış ortam glikoz konsantrasyonunda, hücrede glikoz karbon atomlarının glikojen havuzuna gitmesi umulmamaktadır. İnsülin yokken, 11.2 mM ise Glikoz atomlarının direk Embden Meyerhof yoldan Enolaz enzime uğramadan, Heksoz Monofosfat Şant'a yönlendiği durumdur.

Insulin'in Heksoz Monofosfat Şanta etkisi:

Insulin hormonu Heksoz Monofosfat Şant a pozitif etki yaparak, hem Embden Meyerhof hem HMS üstünden glikoz utilizasyonunu artıran bir hormondur. İnsülin yağ hücreleri gibi birçok diğer hücrede, HMS aktivitesini HMP CO₂ oluşumunu glikozun neredeyse bulunmadığı ortamda bile artırır. Bazı tiyol gruplar benzeri okside glutatyon (GS-SG), kırmızı kan hücresi Hekzokinaz'ı inhibe etme kapasitesine sahiptir. HMP üzerinden, Okside Glutatyon (GS-SG), GSH (Redükte Glutatyon) olunca Hekzokinazı aktifleştirebilir. GLUT1 glikoz transporter proteini, insulin ile direk olarak etkilenmese de, eritrositlerde insülin ile hızlanan substrat tüketimi, glikozun GLUT 1 üstünden hücreye girmesini artıracaktır. İnsülin'in bu HMS ve Embden-Meyerhof yolak (Şekil 1) hızını artıran etkisi Tip 1 diyabetik eritrositlerde (Şekil 2) normal işliyor görünmektedir.

Eritrositte ATP ve DPG formunda enerji moleküllerinin oluşması ve NADH/NAD oranı , asidite ve substrat ilişkileri önemlidir.

Glikolizde, Hekzokinaz, Fosfofruktokinaz ve Pirüvat Kinaz tarafından katalizlenen reaksiyonlar esas itibariyle geri dönüşümsüzdürler; dolayısıyla bu enzimlerin katalitik görevlerinin yanında regülatör rollerinin de olması beklenir. Gerçekte, her biri bir kontrol bölgesi gibi işlev görür. Aktiviteleri, allosterik efektörlerin tersinebilir bağlanması; ya da, kovalent modifikasyonlar ile düzenlenir.

Glikolitik yolağın en önemli enzimleri, hücre içindeki asiditeye çok duyarlıdır. Asit ortamda glikoliz çok yavaşlar. Hem Hekzokinaz'ın hem Fosfofruktokinaz'ın optimum asidite düzeyleri görece olarak yüksektir; pH düzeyi 7'nin altında olduğunda çok az aktivite gösterirler. Ancak, fizyolojik pH düzeylerinin üzerine çıktığında Hekzokinaz ve Fosfofruktokinaz aktivitesi yine de çok az Fruktoz Difosfat ve Trioz Fosfat birikimine neden olur, çünkü Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz reaksiyonu için gerekli NAD nin ortamda bulunabilirliği hız sınırlayıcı faktör olarak karşımıza çıkar.

Kırmızı kan hücresinde glikolitik metabolizmanın düzenlenmesi sadece NAD veya asidite ile ilgili değil, glikoz türevi substratların enzimleri aktive veya inhibe etmesi ile de ayarlanır. Bazı reaksiyonların Glikoz türevleri diğer farklı reaksiyon enzimlerini stimüle edebilir. Örneğin, Pirüvat Kinaz reaksiyonu, Fosfofruktokinaz enziminin ürünü olan Fruktoz Difosfat'a oldukça hassastır. Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, ortamda insülin ve glikoz varlığında (16.8 mM yoğunluk hariç) konsantrasyonlarda glikozla beslenirken, stoplazmada artan glikoz türevi substratların, gerek PFK, gerekse Pirüvat Kinaz ı regülasyon kapasitesinde bir bozukluk düşünülmemektedir.

Eritrositteki yüksek enerjili moleküllerin ATP veya 2,3-DPG formda oluşumu Heksoz Monofosfat Şant değil, Embden Meyerhof yolak üstünden gerçekleşir. Glikoliz yolu aynı zamanda NADH formunda enerji sağlayabilir (Şekil 1). NAD nin indirgenmesi Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaz basamağında gerçekleşir.

Eğer NADH methemoglobini hemoglobine indirgeyip reokside olmuşsa, glikoz metabolizmasında son ürün Pirüvat, reokside olmamışsa Laktat olacaktır. Laktat eritrositten dışarı çıkıp 3 Karbonun hücreden kaybına aracı olacaktır. Dolayısıyla eritrosit, hücrenin ihtiyacına göre her bir mol Glikoz başına fosforile edilen ADP miktarında ayarlama yapabilen esnek bir Embden-Meyerhof yolağına sahiptir.

Glikolizde NADH/NAD oranı, eğer Sodyum Florid gibi bir ajan ile geri dönüşümsüz artırılırsa, Gliseraldehid Fosfat Dehidrogenaze enzimi çalışmaz; hücreye giren Glikoz ilk önce Heksoz Monofosfat Şantında altı karbon glikozun sayısını azaltırken (veya artırırken) NAD bağımsız Hekzokinaz ve PFK enzimleri ATP havuzu tüketerek çalışmaya devam eder, Heksoz Monofosfat şantı Embden-Meyerhof yolak'ın sağladığı yüksek enerjili ATP sağlayan enzimlere sahip değildir. [63,64,65,66]. Enerjisiz kalan eritrosit hücreye giren glikozu ilelebet fosforilleyemez ve glikoz eritrosit içine yığılsada metabolize olamaz.

Aşırı yoğun Glikoz ile membran lipid katmana Osmotik Basınç etkisi:

16.8 mM fizyolojik eritrosit glikoz ortamı değildir. Osmotik basınç problem devreye girmiştir, artan hücre dışı glikoz su basıncı, hatta artmış hücre içi basınç nedeniyle özellikle tip 1 Diyabetik eritrosit hücre metabolizması, muhtemelen hücre yağ katmanlı membranı bozulmuştur. (Şekil 3).

Süregiden diyabetik eritrositer metabolik azalma, enerji depolarının azalması durumu.

Hücrede membran yağ katmanlarından kaynaklanan; veya, serbest depolanan 2,3 DPG, bir müddet hemoglobinin görevini yapmasını sağlar; veya, Rapaport Luebering yolaktan Glikolizi besleyerek piruvata doğru parçalanırken ADP den ATP oluşmasını sürdürür. Glukoneogenezis Heksoz Monofosfat Şant havuzundan sağlanabilir; insulinin varlığında bile, aşırı strese, Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, Heksoz Monofosfat Şant havuzundaki, Glikozun Beş Karbonlu Türev Molekülleri hücrede giderek iyice azalır yıkılırlar. Glikozun Heksoz Monofosfat Şant daki Yedi Karbonlu Türevleri, Embden Meyerhof yolağa geri kazanılamazlar. Heksoz Monofosfat Şant bağlantılı glutasyon işlevi bozulur. NADPH/NAD oranı yenilenemez. ATP nin oluşamadığı bir hücre sonunda işe yaramaz bir hücre haline gelir, nitekim enerjisiz hücre canlı kalamaz.

Hücresinin canlı işlevlerini sürdürebilmesi ATP yi şart koşar. Ancak, eritrositte bazı ATP harcayan işlevler, bozukluk, veya gerekmediği için gerçekleşmezse, glikolitik yolak gereksiz yere ATP üretmez, ATP ihtiyacına uyum sağlar ve Glikoz tüketimini azaltır. Eritrositin glikoz metabolizmasını azaltması daha ziyade hücre içindeki ATP harcayan bir döngünün Tip 1 Diyabetiklerde artık çalışmayıp ATP bilançosunu yeter göstermesinden olabilir. Glikolitik yolak tüm enzimler, kofaktörler sağlıklı olsa da; sadece ATP harcayan bir düzenin farkı, Embden Meyerhof ve Heksoz Monofosfat Şantını yavaşlatabilir.

Bu yöntem glikolitik yolağın bir bozukluğunu ölçmekten ziyade, ATP yapmaya doğru hücrenin metabolik hızlanabilme faaliyetini hesaplamaktadır. Belkide, Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, henüz saptanamayan bir yapılanma nedeniyle, hücre içinde spesifik bir enzim üstünde, mesela Heksokinaz üstünde kendi yapısından kaynaklanan inhibisyon olmadan, yağ moleküllerinin CoA gibi bir parçaya ATP kullanarak bağlanması azalınca, ATP harcanmıyordu; veya, membranlardan Sodyum gibi iyonların dengesini sağlayan ATP harcayarak çalışan enzimler diyabetiklerde az ATP harcıyordu. Gerek artan miktar glikoza, gerek artan insüline Tip 1 Diyabetik eritrositlerde olumlu cevap, bozukluğun glikoliz yolaktan ziyade, eritrositte bazı işlevlerdeki tembellikten ötürü, ATP gerekliliğinin talep edilmemesi ile açıklanabilir. Örneğin bazı membran lipidlerinin defektli tiyol esterifikasyonu ATP yi gerektiğince kullanmayacak, yeter glikolitik yolak kapasitesi olsa bile, ATP üretimini azaltma hedefinde glikolizi yavaşlatacaktır.

Sonuç olarak çalışmamızda artan konsantrasyonlarda artan glikoz kullanımı, Hekzokinaz enziminin her iki grupta da gerektiği gibi çalışma kapasitesinde olabileceğini göstermektedir. Fakat, Tip 1 Diyabetik gurup Hekzokinaz enzimi, hücre içi diğer inhibe edici faktörler nedeniyle fizyolojik glikoz

ve insulin miktarlarında tam kapasite faaliyette değildir. İnsülin hormonu'nun, Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, Pentoz Monofosfat Şantın tam kapasite faaliyetinde, bir hatası var görünmemektedir.

Bu yöntemle ulaştığımız bulgularla, glikozun eritrosit içinde parçalanıp kullanılmasının, ister sağlıklı insan, isterse diyabette olsun, organizmanın gereksinimine ve ortamdaki glikoz konsantrasyonuna bağımlı olarak değişebilir bir mekanizma ile ayarlandığını ayrıca çalışmamızda elde ettiğimiz değerlerin eritrosit içi glikoz parçalanması olayının kantitatif olarak izlenmesinde önemli bir gösterge olduğunu söyleyebiliriz.



24. KISALTMALAR

2,3 DPG	2,3 Difosfogliserat
2,3 BPG	2,3 Bifosfogliserat
HMS	Heksoz Monofosfat Şant
$^3\text{H}_2\text{O}$	Trityumlu radyoaktif su
^3HOH	Trityumlu radyoaktif su
$[\text{}^3\text{H}]\text{Su}$	Trityumlu radyoaktif su
D-[5- ^3H]Glikoz	5 numaralı karbonu radyoaktif hidrojenli D-Glikoz Molekülü
Ci	Curie
PK	Piruvat Kinaz
ADP	Adenozin Difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
HMY	Heksoz Monofosfat Yolak
DHAP	Dihidroksi Aseton Fosfat
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotit
NADP	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
pH	Hidrojen İyonu Yoğunluğu
mM	milimolar
pmol	pikomol
Lt	Litre
HCl	Hidroklorik Asit
Mg	Magnezyum
Eritrosit	Kırmızı Kan Hücresi
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
DM	Diabetes Mellitus
SS	Standart Sapma
SH	Standart hata
p<	İstatistiksel Olasılık Küçüktür

25. TEZ PROJESİ MALİ KAYNAKLARI, AÇIKLAMA.

Tez Yazarının adı soyadı: Vildan Nur Civelek

Bu çalışmanın bulguları, SCI de yer alan dergi olan Diabetes (Diabetes, 1991 June 1 (40), 160-160) isimli uluslararası dergide

‘Vildan Nur Civelek ‘ (başlıca yazar), olarak yayınlanmıştır.

M. Sabri kızı, Türkiye, Rize 1962 yılı doğumlu, Dr. Vildan Nur Civelek, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi’ne üstün fen (Fen puan: 636) puanıyla tayin olup, 1978-1984 yılı mezunudur.

Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurulu ve Üniversitelerarası Kurul, Tababet ve Şuabatı 1219 nolu kanun (Türkiye Cumhuriyeti dâhilinde tababet icra ve her hangi surette olursa olsun hasta tedavi edebilmek için 6 yıllık tıp fakültesinden diploma sahibi olmak şarttır) kanununa dayanarak, eğitimini tamamlayıp ‘TIP DOKTORU, VİLDAN NUR CİVELEK’ ünvanına, ayrıca

VİLDAN NUR CİVELEK, TIP DOKTORU DİPLOMASI’na sahiptir.

Sonrasında ayrıca, T.C. Sağlık Bakanlığı, Aralık, 1986 tarihli, Tescilli Tıp Doktoru ünvanlıdır. (İhtisas Dairesi; VİLDAN NUR CİVELEK; Tıp Doktoru Diploma No: 38024).

Bu tez çalışması, şahsım Acil Uzman Tıp Doktoru ‘Vildan Nur Civelek’e ait Türkiye Cumhuriyeti Yükseköğretim Kurulu ve Üniversitelerarası Kurul ve İstanbul Üniversitesi DETAM araştırma bilimsel araştırma fonlu projeler ile yürütülmüştür.

İhtisas Projemi gerçekleştirirken, Türkiye Cumhuriyeti Devleti Tıp Doktoru, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi memur kadromun adı ‘Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Tıp Doktoru ve Araştırma Görevlisi Tıp Doktoru’ dur.

Dahiliye/Diyabet Profesör Drs: ‘M. Temel Yılmaz’, ‘İlhan Satman’; ‘Sevim Büyükdevrim, Biyofizik Profesör Dr: ‘Sinan Önen’, Tez Projede görevli danışman ortaklardır.

Projede diğer emeği geçen İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Doktoru meslekdaşlarıma teşekkür ederim. Özellikle böylesi radyoaktif ortamlı bir çalışmada, projede yoğun çalışması ile, radyasyon maruzluk yükümü hafifleten Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı meslekdaşımdan, Biyofizik Uzman Doktoru ‘Faruk Erdoğan’a projedeki görevi için ayrıca teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

- 1-Williams WJ, Beutler E: Hematology: Mc GRAW Hill Book Company. New York, NY, 19:1749, 177-184 (1987).
- 2-Maquat LE, Chilcote R, Ryan PM: Human triosephosphate isomerase cDNA and protein structure. *J Biol Chem* 260:3748, 1989.
- 3-Chen S-H, Giblett ER: Enolase: Human tissue distribution and evidence for three different loci. *Ann Hum Genet* 39:277, 1976.
- 4-www.diabetes.org/ Amerikan Diyabet Topluluğu (ADA) güncel yayınları (1990)
- 5-http://www.idf.org/ Uluslararası Diyabet Federasyonu güncel yayınları (1990)
- 6-harvard.edu/education/continuing-education text book/audio (1993)
- 7-Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dahiliye Ders Notları (1983)
- 8-The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Hardcover 14th Edition (1982)
- 9-Vazquez G et al. Comparison of body mass index, waist circumference and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiologic Reviews*. 2007;29:115–28.
- 10- Judith E. Tintinalli, et. al. Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide, 8th edition. ISBN: 007179476X
- 11- Richard N Mitchell et all: Robbins Basic Pathology (8th ed.). Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7.
- 12-Cooke DW, Plotnick L (November 2008). "Type 1 diabetes mellitus in pediatrics". *Pediatr Rev*. 29 (11): 374–84; quiz 385. doi:10.1542/pir.29-11-374. PMID 18977856.
- 13-"Insulin Basics". American Diabetes Association. Retrieved 24 April 2014.
- 14-Ferri's Clinical Advisor 2018: 5 Books in 1, 1e (Ferri's Medical Solutions) by Fred F. Ferri MD FACP
- 15-"Diabetes Programme". World Health Organization. Retrieved 22 April 2014.
- 16-Cukierman, T (8 Nov 2005). "Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies". Springer-Verlag. Retrieved 28 Apr 2013.
- 17-Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hirsch AG, Brandenburg NA (June 2007). "Lost productive time and costs due to diabetes and diabetic neuropathic pain in the US workforce". *J. Occup. Environ. Med*. 49 (6): 672–9. doi:10.1097/JOM.0b013e318065b83a. PMID 17563611.
- 18-Kim E. Barrett et al. (2012). Ganong's review of medical physiology. (24th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 0071780033.
- 19-Robert K. Murray (2012). Harper's illustrated biochemistry (29th ed.). New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 007176576X.

- 20-Rother KI (April 2007). "Diabetes treatment—bridging the divide". *The New England Journal of Medicine*. 356 (15): 1499–501. doi:10.1056/NEJMp078030. PMC 4152979 . PMID 17429082.
- 21- <http://5minuteconsult.com/> Wolters Kluwer Health, Inc. and/or its affiliates. Aralık 2017
- 22-Dorner M, Pinget M, Brogard JM (May 1977). "Essential labile diabetes". *MMW Munch Med Wochenschr* (in German). 119 (19): 671–4. PMID 406527.
- 23-Phillips JE, Couper JJ, Penno MA, Harrison LC, ENDIA Study Group (2016). "Type 1 diabetes: a disease of developmental origins.". *Pediatr Diabetes* (Review). PMID 27526948.
- 24-Petzold A, Solimena M, Knoch KP (2015). "Mechanisms of Beta Cell Dysfunction Associated With Viral Infection.". *Curr Diab Rep* (Review). 15 (10): 73. doi:10.1007/s11892-015-0654-x. PMC 4539350 . PMID 26280364.
- 25-Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B, Rabi DM (Aug 18, 2016). "Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future". *Can J Diabetes* (Review). pii: S1499-2671(15)30052–6. PMID 27545597.
- 26-Serena G, Camhi S, Sturgeon C, Yan S, Fasano A (2015). "The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes.". *Nutrients*. 7 (9): 7143–62. doi:10.3390/nu7095329. PMC 4586524 . PMID 26343710.
- 27-Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A (2009). "Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms.". *Ann N Y Acad Sci*. 1165: 195–205. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04037.x. PMC 2886850 . PMID 19538307.
- 28- Bambra CL, Hillier FC, Cairns JM, et al.: How effective are interventions at reducing socioeconomic inequalities in obesity among children and adults? Two systematic reviews. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2015 Jan. (Public Health Research, No. 3.1.)
- 29-Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. pp. 1371–1435. ISBN 978-1-4377-0324-5.
- 30-Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB (2010-03-23). "Sugar Sweetened Beverages, Obesity, Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease risk". *Circulation*. 121 (11): 1356–64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.876185. PMC 2862465 . PMID 20308626.
- 31-Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT (1 July 2012). "Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy". *The Lancet*. 380 (9838): 219–29. PMC 3645500 . PMID 22818936.
- 32-International Diabetes Federation. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes. IDF Publ., Brussels, 2005.
- 33-Jameson JL, Kasper DL, Fauci AS, et al (Editors). *Harrison's Endocrinology*. Sixteenth

Edition, McGraw-Hill, New York, 2006.

34-The Practical Guide on Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publications, 2000.

35-"Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications" (PDF). World Health Organisation. 1999.

36-Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL (2010). "Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults". *N. Engl. J. Med.* 362 (9): 800–11. PMC 2872990 . PMID 20200384.

37-Kyu, Hmwe H et al: Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *BMJ* 2016; 354 :i3857

38-"The Nutrition Source". Harvard School of Public Health. Retrieved 24 April 2014.

39-World Health Organization, Chronic diseases and their common risk factors. (http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/media/Factsheet1.pdf) Geneva, 2005.

40-No cure for diabetes (<http://www.webmd.com/diabetes/is-there-a-diabetes-cure>) (Retrieved 2015, WebMD website)

41-Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B (December 2005). "Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes". *The New England Journal of Medicine.* 353 (25): 2643–53. doi:10.1056/NEJMoa052187. PMC 2637991 . PMID 16371630.

42-The Diabetes Control; Complications Trial Research Group (April 1995). "The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy.". *Annals of Internal Medicine.* 122 (8): 561–8. doi:10.1059/0003-4819-122-8-199504150-00001. PMID 7887548.

43-Ripoll, Brian C. Leutholtz, Ignacio (2011-04-25). Exercise and disease management (2nd ed.). Boca Raton: p. 25. ISBN 978-1-4398-2759-8. CRC Press.

44-National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 66: Type 2 diabetes (<http://guidance.nice.org.uk/CG66>). London, 2008.

45-Cavanagh PR (2004). "Therapeutic footwear for people with diabetes". *Diabetes Metab. Res. Rev.* 20 (Suppl 1): S51–5. doi:10.1002/dmrr.435. PMID 15150815.

46-Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR (August 2000). "Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study". *BMJ.* 321 (7258): 412–9.

doi:10.1136/bmj.321.7258.412. PMC 27455 . PMID 10938049.

47-"Pancreas Transplantation". American Diabetes Association. Retrieved April 2014.

48-Picot, J; Jones, J; Colquitt, JL; Gospodarevskaya, E; Loveman, E; Baxter, L; Clegg, AJ (September 2009). "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation". *Health technology assessment (Winchester, England)*. 13 (41): 1–190, 215–357, iii–iv. doi:10.3310/hta13410. PMID 19726018.

49-Franchetti, KJ; Goldfine, AB (April 2009). "Bariatric surgery for diabetes management". *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 16 (2): 119–24. doi:10.1097/MED.0b013e32832912e7. PMID 19276974.

50-Schulman, AP; del Genio, F; Sinha, N; Rubino, F (September–October 2009). " "Metabolic" surgery for treatment of type 2 diabetes mellitus". *Endocrine Practice*. 15 (6): 624–31. doi:10.4158/EP09170.RAR. PMID 19625245.

51-Colucci, RA (January 2011). "Bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: a viable option". *Postgraduate Medicine*. 123 (1): 24–33. doi:10.3810/pgm.2011.01.2242. PMID 21293081.

52-Dixon, JB et al. (16 June 2012). "Bariatric surgery for type 2 diabetes". *Lancet*. 379 (9833): 2300–11. doi:10.1016/S0140-6736(12)60401-2. PMID 22683132.

53-Polisena J, Tran K, Cimon K, Hutton B, McGill S, Palmer K (2009). "Home telehealth for diabetes management: a systematic review and meta-analysis". *Diabetes Obes Metab*. 11 (10): 913–30. doi:10.1111/j.1463-1326.2009.01057.x. PMID 19531058.

54-World Health Organization, *Global Report on Diabetes*. Geneva, 2016.

55-Gale EA, Gillespie KM, "Diabetes and gender." *Diabetologia*, 2001; 44(1):3-15.

56-Meisinger C, Thorand B, Schneider A et al., "Sex differences in risk factors for incident type 2 Diabetes Mellitus: The MONICA Augsburg Cohort Study." *JAMA Internal Medicine*, 2002; 162(1):82-89.

57-Ashcroft SJH, Weerasinghe LCC, Bassett JM, Randle PJ. The pentose cycle and insulin release in mouse pancreatic islets. *Biochemical Journal*. 1972;126(3):525-532.

58-Malaisse WJ, Giroix MH, Dufrane SP, Malaisse-Lagae F, Sener A.: Environmental modulation of the anomeric specificity of glucose metabolism in normal and tumoral cells. *Biochim Biophys Acta*, 847(1), 48-52 (1985).

- 59-Yılmaz MT, Şener A, Hatemi H, Biyal F, Malaisse WJ: D(5 H³) Glikoz ile hücre içi total glikoz ütilizasyon ölçüm yönteminin çeşitli parametrelere göre değerlendirilmesi. Cerr Tıp Fak. Derg 18, 161-168 (1957)
- 60-Hellman B, Idahl LA, Sehlin J, Täljedal IB: Influence of anoxia on glucose metabolism in pancreatic islets: lack of correlation between fructose-1,6-diphosphate and apparent glycolytic flux. Diabetologia 11, 495-500 (1975)
- 61-Bontemps F, Hue L, Hers H : Phosphorylation of glucose in isolated rat hepatocytes. Sigmoidal kinetics explained by the activity of glucokinase alone. Biochem J 174, 603-611 (1978)
- 62-Moses SW, Bashan N, Gutman A (December 1972). "Glycogen metabolism in the normal red blood cell". Blood. 40 (6): 836-43. PMID 5083874.
- 63-Jacquez JA: Red blood cell as glucose carrier: significance for placental and cerebral glucose transfer. Am J Physiol 256, R 289-298 (1984).
- 64-Freig AS, Segel GB, Shohet SB, Nathan DG: Energy Metabolism in Human Erythrocytes: II. J Clin Inves 51, 1547-1554 (1972).
- 65-Rose IA, Warms JVB: Control of Glycolysis in the Human Red Blood Cell. J Biol Chem 241: 21, 4848-4854 (1966).
- 66-Giroix MH, Şener A, Malaisse WJ: Pentose cycle pathway in normal and tumoral islet cells, FEBS letters 185, 1-3 (1985).
- 67-Brown D, Garratt CJ: A simple method for determining total glucose utilisation by isolated adipocytes using [5- ³ H]-glucose. Analy Biochem 61, 492-499 (1974).
- 68- Malaisse WJ, Yılmaz MT, Malaisse-Lagae F, Sener A. Underestimation of D-glucose phosphorylation as measured by ³H₂O production from D-[2-³H]glucose. Biochem Med Metab Biol. 1988 Aug;40 (1):35-41.

TABLO DİZİNİ

TABLO 1. Farklı glikoz miktarlarında beslenen kontrol ve Tip 1 Diyabetik canlı eritrosit gurupların, Ascroft yöntemiyle glikoz utilizasyonu değerleri (10^6 eritrosit için 60 dakikalık, pikomol cinsinden).



ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1. Eritrositlerde Glikoz Metabolizması (Glikoliz); Embden-Meyerhof Yolağı.

ŞEKİL 2. İnsülin hormonunun Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda eritrosit içi glikoz kullanımına etkisinin karşılaştırılması.

Kontrol gurubuna kıyaslandığında; Tip 1 Diyabetik gurup eritrositleri glikoz ile beslenirken (2.8 mM, 5.6 mM veya 11.2 mM), (2.10^{-9} mol/Lt), İnsülin etkisinde ölçülen glikoz kullanım (%) oranlarında bir farklılık saptanmadı.

İnsülin Hormonu, hem sağlıklı kontrol gurup eritrositlerinde; hem de, Tip 1 Diyabetik eritrositlerde, glikoz kullanımını, sırası ile % 6 ve % 5 (İstatiksel Standart Sapma: % 2 ve % 3 oranlarda anlamlı olarak artırdı. (İstatistiksel Student's t test $*p<0.05$).

ŞEKİL 3. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, insülin hormon mevcudiyetinde ve yokken, eritrosit glikoz utilizasyonun, aşırı yüksek glikoz konsantrasyonuna (16.8 milimolar) cevabının karşılaştırılması.

İnsülin, sağlıklı Kontrol Gurupda, glikozun yüksek konsantrasyonunda glikolizi istatistiksel anlamlı artırırken; Diyabetik eritrositlerde insülinin etkisi olsada, istatistiksel anlamlı, metabolik artış bulunmamıştır. İnsülin, 16.8 mM glikoz ile birlikte Tip 1 Diyabetik eritrositlere verildiğinde, glikolizi yeter düzeyde arttıramamıştır.

ŞEKİL 4. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit içi glikoz kullanımı % oran karşılaştırılması.

Kontrol gurubu eritrosit içi glikoz kullanım oranı 2.8 mM ile 16.8 mM konsantrasyonlar arasında insülin etkisinden bağımsız yüzde yüz normal değer kabul edildiğinde, Tip 1 Diyabetik gurup eritrosit Glikoliz oranında, normalden % 17 ± 6 oranda azalma hesaplanmıştır (İstatiksel Student's t test $*p< 0.05$)

ŞEKİL 5. Kontrol ve Tip 1 Diyabetik guruplarda, eritrosit içi glikoz kullanımının, artan glikoz konsantrasyonlara, insülin hormonundan bağımsız cevabının karşılaştırılması.

Glikoz konsantrasyonu arttıkça, her iki gurupta da glikoz kullanımında anlamlı farklılık bulunmuştur. Ölçümler, insülin ortamda bulunmazken yapılmıştır.

Özellikle nispeten bazal miktar (2.8 mM) olmak üzere; ayrıca yüksek 11.2 mM glikoz konsantrasyonlarda, Tip 1 Diyabetik gurup kontrole nazaran yetersiz glikoz kullanımı göstermiştir. Tüm glikoz konsantrasyonlarında Tip 1 Diyabetik glikoz kullanımı, kontrol guruba nazaran istatistiksel olarak düşük bulunmuştur; $*p<0.005$.

ŞEKİL 6. İstatiksel Regresyon Analizi

DeneySEL Ölçümle bulunan Glikoz Utilizasyonunun; İstatistik Polinomial Analiz Eğrisi Umulan Değerlerle kıyaslanması.

DeneySEL Ölçüm ile bulunan Glikoz Utilizasyonu Artış mutlak pikomol değerinin, İstatiksel Regresyon Analizi uygulayarak oluşturulan analiz eğrisindeki umulan değerlerle kıyaslanması.

ŞEKİL 7. Farklı glikoz miktarlarında beslenen, Kontrol ve Tip 1 Diyabetik eritrositlerin, insülinin varlığı ve yokluğunda, Glikoz Utilizasyonu değerlerinin pikomol cinsinden karşılaştırılması (10⁶ eritrosit için; 60 dakikalık inkubasyon süresince): Glikozun artırılması, ve İnsülin in eritrosit beslenme ortamına eklenmesiyle, tüm guruplarda Glikoz Utilizasyonu değerlerinde artış görülmektedir.

TITLE: Impaired D-Glucose Utilization as Measured by $^3\text{H}_2\text{O}$ Production in Erythrocytes of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

AUTHOR: VILDAN N. CIVELEK et al.

PUBLICATION YEAR: 1991

JOURNAL: DIABETES

ISSN: Print. 0012-1797

IMPACT FACTOR: 8.5

VOLUME: Suppl. 1 (40)

PAGES: 160-160

PUBLISHER: American Diabetes Association

Impaired D-Glucose Utilization as Measured by $^3\text{H}_2\text{O}$ Production in Erythrocytes of Patients with Type 1 Diabetes Mellitus:

VILDAN N. CIVELEK et al.

Istanbul University, Istanbul University Medical Research Center (DETAM), Istanbul, Turkey.

The glucose metabolism in the diabetic erythrocyte has been a subject of debate and yet is an unsolved "mystery". In an attempt to evaluate abnormalities associated with diabetes, the rate of glucose utilization in erythrocyte samples isolated from type I diabetic patients was determined in vitro by measuring the production of $^3\text{H}_2\text{O}$ from D-(5- ^3H) glucose as an index of combined glycolytic and pentose phosphate shunt fluxes. The measurements in the erythrocytes of diabetic (n=20) and control (n=25) groups carried out at different concentrations of glucose, both in the presence and absence of insulin ($2 \cdot 10^{-9}$ mol.Lt $^{-1}$) indicated that (Table) the rate of glucose utilization in diabetic group was decreased on the average by $17 \pm 6\%$ at all concentrations of glucose ($p < 0.05$), while insulin did not exert any significant effect on either group.

TABLE:

Glucose concentration (mmol.L $^{-1}$)	Glucose utilization rate (pmol. 60min. 10^6 eryth.)			
	Control group*		Diabetic group*	
	with insulin**	without insulin**	with insulin***	without insulin***
2.8	293.1 \pm 28	274.2 \pm 29.1	236.1 \pm 29.7	223.8 \pm 29.3
5.6	307.4 \pm 21	286.9 \pm 19.3	251.2 \pm 23.1	243.7 \pm 21.2
11.2	320.1 \pm 32	300.6 \pm 30.1	264.3 \pm 30.2	249.7 \pm 28.1
16.8	336.5 \pm 34	313.7 \pm 35.6	272.9 \pm 27.1	266.9 \pm 30.3

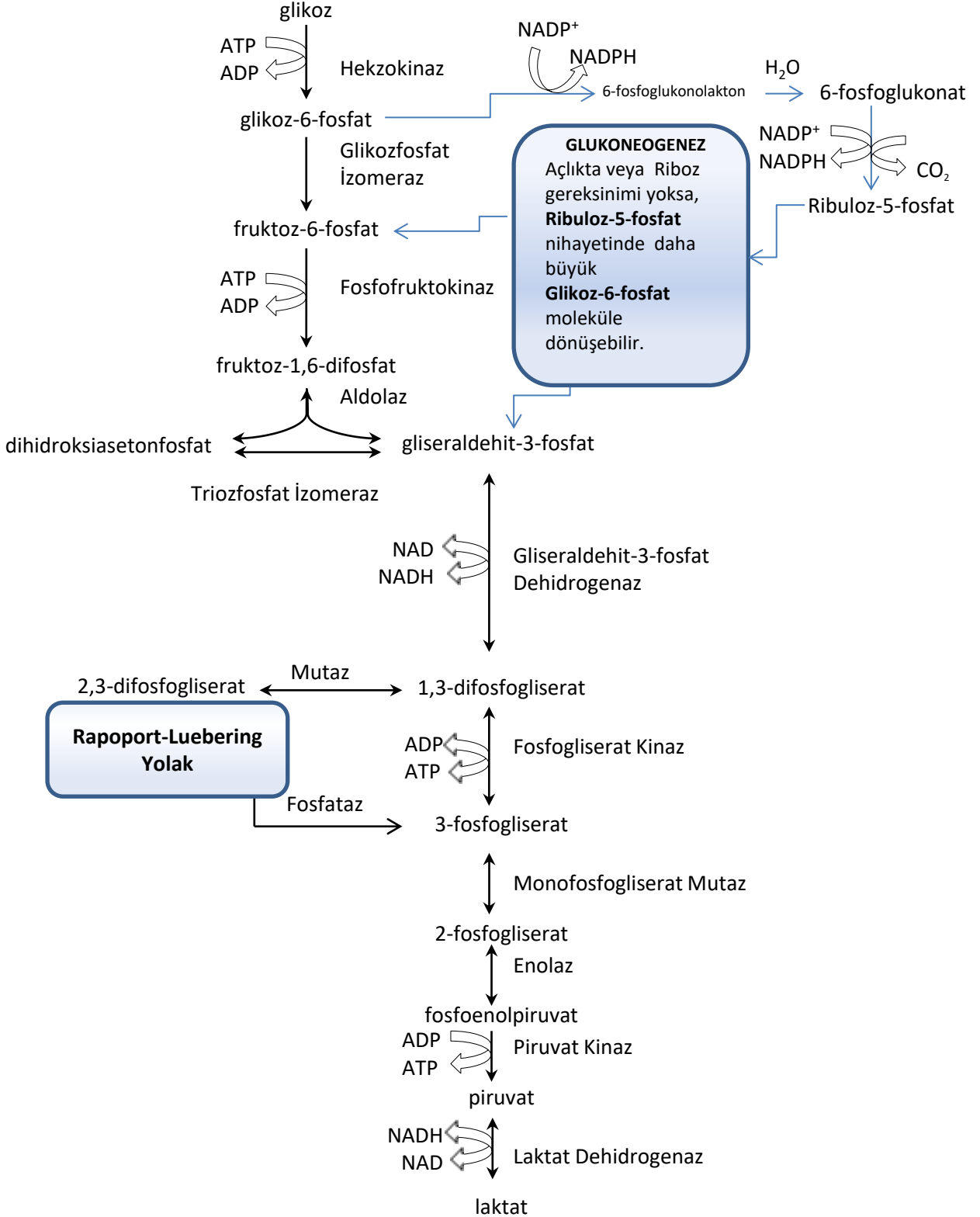
All values between diabetic and control groups are significantly different ($p < 0.05$); students t-test).

**NS

***NS

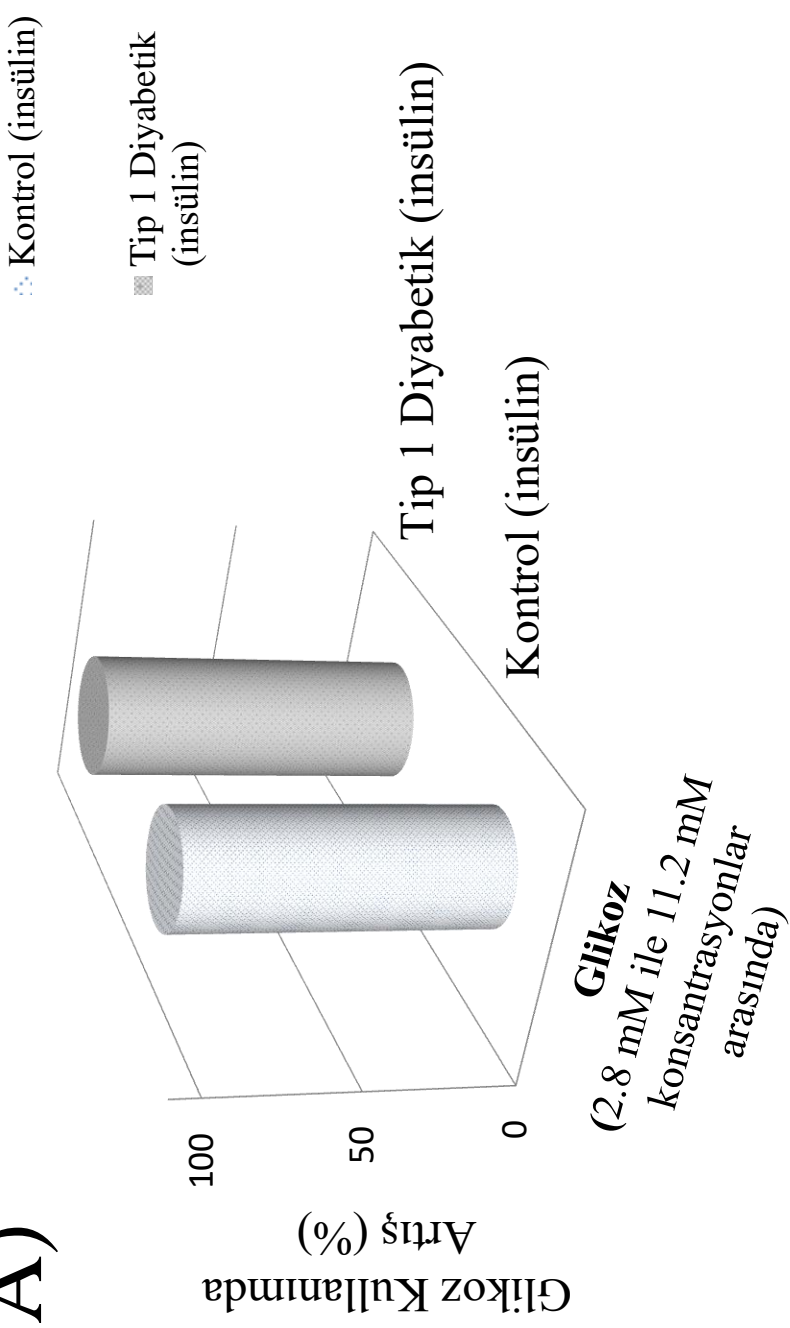
In conclusion, the erythrocytic glucose utilization rate is reduced in diabetes mellitus; whereas, neither insulin deficiency nor the response to the change in glucose concentration is the responsible cause. Considering the uniqueness of the mammalian erythrocyte in that about 95% of its total energy requirement is provided by glucose catabolism, there may be a possible causal relationship between impaired glucose utilization and altered erythrocytic properties that may contribute to the abnormalities of micro circulation in diabetes mellitus.

EMBDEN MEYERHOF YOLAK



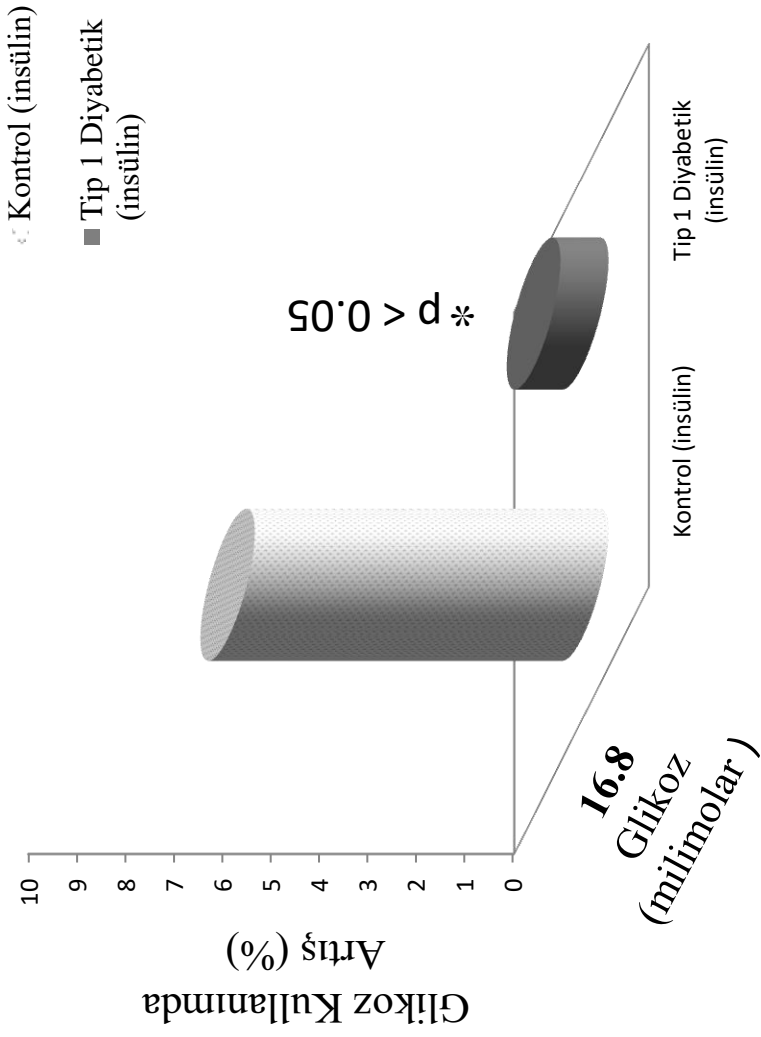
ŞEKİL 1

A)



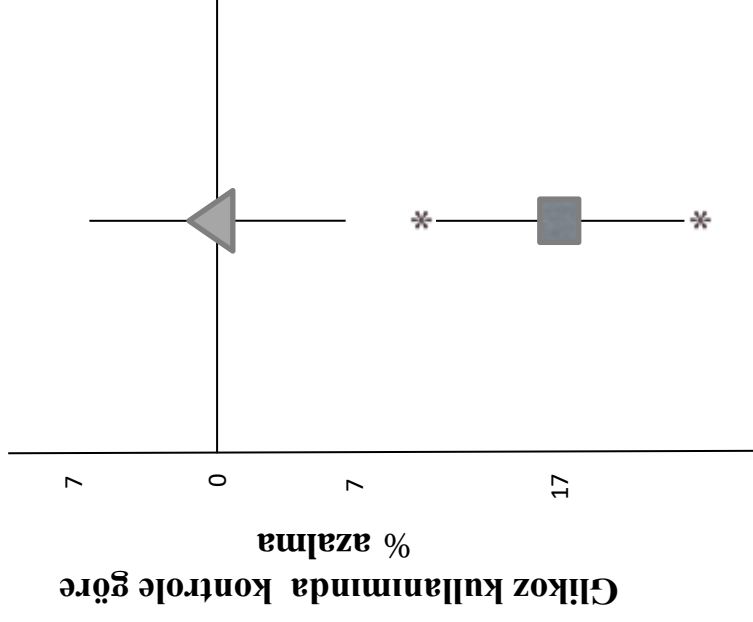
ŞEKİL 2

B)



ŞEKİL 3

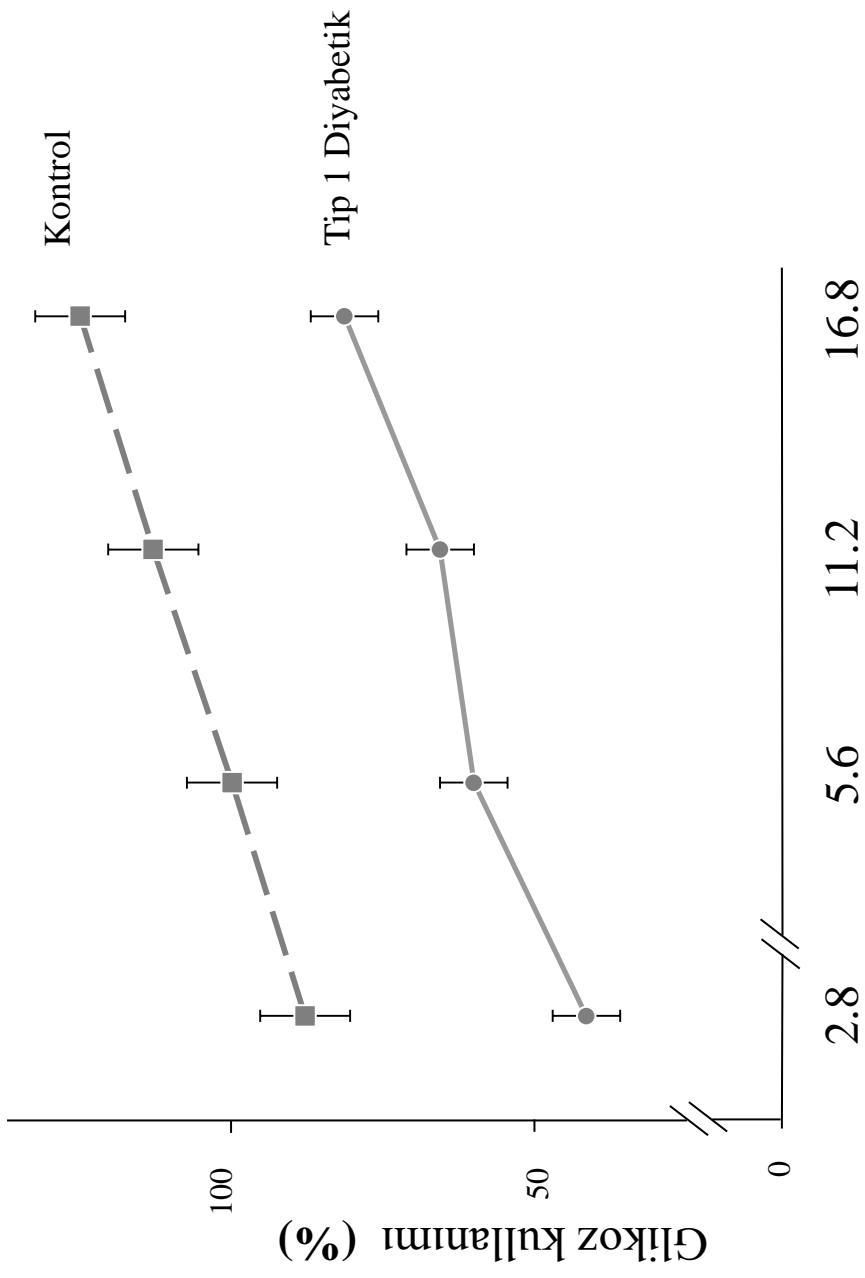
- ▲ Kontrol
- Tip 1 Diyabetik



Glikoz

(2.8 mM ile 16.8 mM konsantrasyonlar arasında)

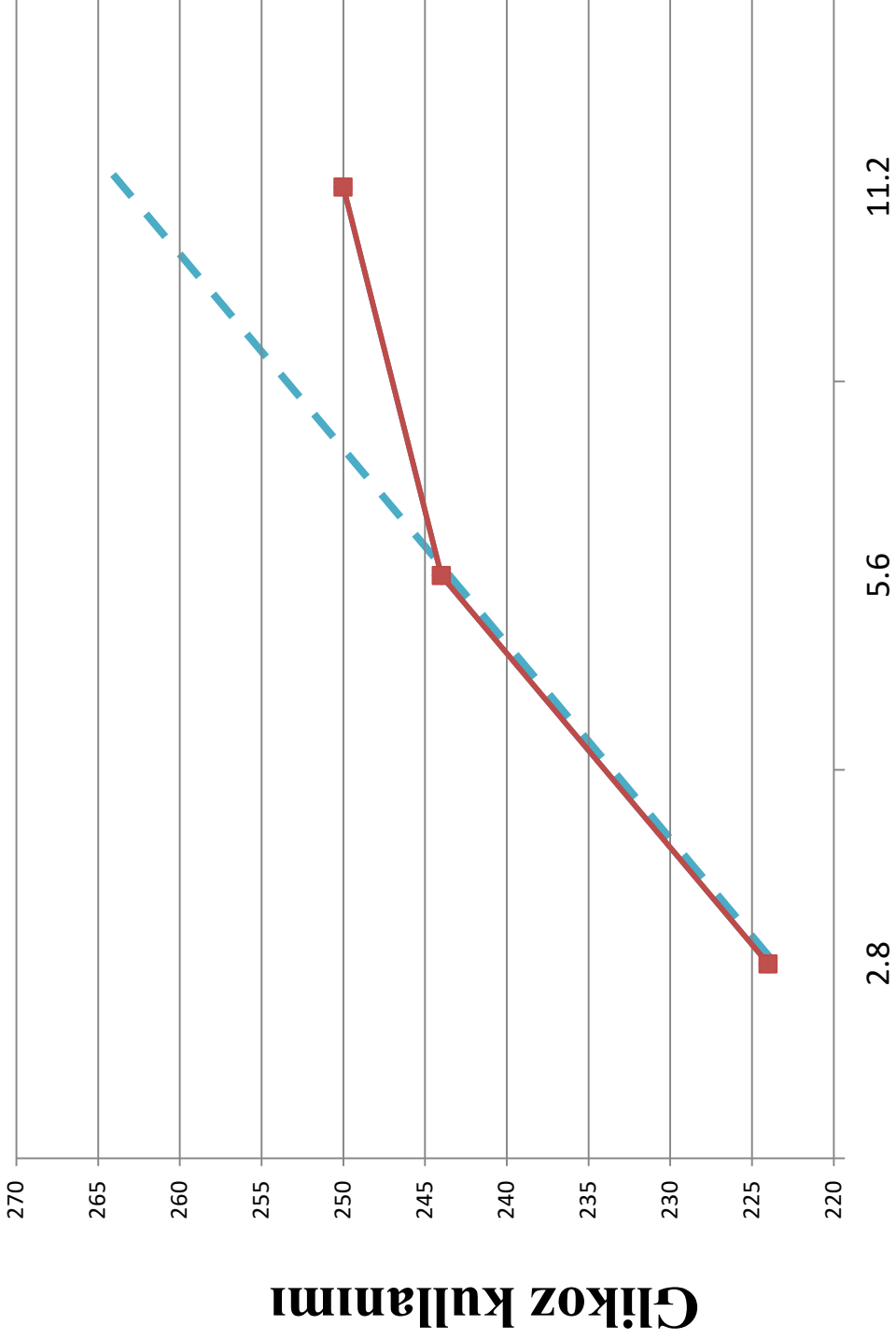
ŞEKİL 4



Glukoz Konsantrasyonu (milimolar)

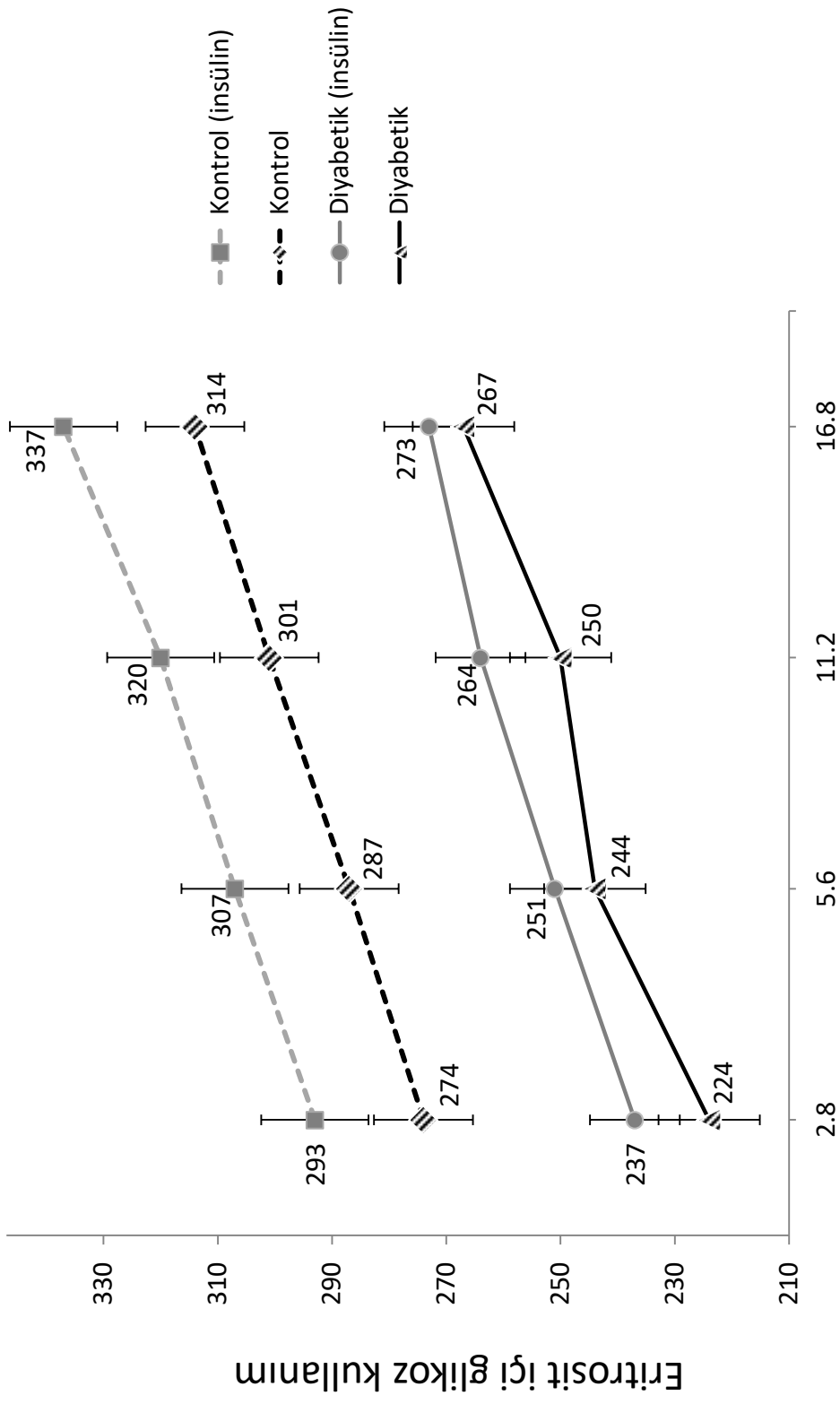
ŞEKİL 5

İstatistiksel Regresyon Analizi



Glikoz (milimolar)

ŞEKİL 6



Glikoz Konsantrasyonu (milimolar)

ŞEKİL 7

Eritrosit Glikoz Utilizasyonu
(pikomol/60 dakika/10⁶ eritrosit)

Glikoz (mmol/Litre)	Kontrol Gurubu*		Tip 1 Diyabetik Gurubu*	
	insulin mevcut	insulin yok	insulin mevcut	insulin yok
2.8	293.1±28	274.2±29.1	236.1±29.7	223.8±29.3
5.6	307.4±21	286.9±19.3	251.2±23.1	243.7±21.2
11.2	320.1±32	300.6±30.1	264.3±30.2	249.7±28.1
16.8	336.5±34	313.7±35.6	272.9±27.1	266.9±30.3

TABLO 1