

T.C
ANKARA UNİVERSİTESİ
ANTALYA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI KURSUSU

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE OLUŞAN
KARBONHİDRAT METABOLİZMASI BOZUKLUĞUNDA
GLUKOZ - ÇİNKO İLİŞKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ayşe SAYGIN

T344/1-1

Ankara - 1980

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
GİRİŞ VE AMAÇ	I
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	7
BULGULAR	17
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	40
ÖZET	42
KAYNAKLAR	I-VIII

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliğine pek çok metabolik bozukluk eşlik eder. Bunlardan birisi de karbonhidrat metabolizmasında ortaya çıkan bozukluktur ve nedeni kesinlikle aydınlanmış değildir. Üremili hastaların en az yarısında, glukozun metabolize edilmesinde kusur olduğu görülmüştür. (6, 10, 56, 70, 85, 90)

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek oranda gözlenen bu metabolik bozukluk, erken ateroskleroz nedenlerinden biridir. (6, 45, 49, 57). Yine, erken ateroskleroz, hemodializ ve böbrek transplantasyonu gibi yöntemlerle tedavi gören böbrek hastalarında en başta gelen ölüm sebebi'dir. Bu nedenle, üremide ortaya çıkan karbonhidrat metabolizma bozukluğu, son zamanlarda daha fazla önem kazanan bir konu olmuştur. (5, 7, 25, 45, 49, 84)

Üremide gözlenen karbonhidrat metabolizması, bozukluğunun ana nedeninin insülin direnci olduğu kabul edilmektedir (25, 35, 45, 89) insülin direnci, kusurlu insülin yapımı, dolaşımda insülin antagonisti maddelerin bulunusu, glukoz fosforilasyon bozukluğu, metabolik artıkların birikimi insülin yarı ömrünün uzaması ve hücresele düzeyde antagonizma oluşması gibi nedenlerle açıklanmak istenmiştir. (10, 22, 25, 28, 45, 60, 76, 85) Bunlar arasında en fazla onaylanan görüş, hücre reseptörü düzeyinde antagonizma oluşmasıdır. (6, 23, 25, 28, 30)

Çeşitli hormonal ve metabolik bozukluklarda eser elementlerin rolü yakın zamanda anlaşılmaya başlamıştır. Eser elementlerin gerek eksiklik, gerekse de fazlalıklarının hastalık yaratabileceği görülmüştür. (21, 43, 74, 84)

Konumuzla ilişkili bulunan çinko, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili yaklaşık 70 enzimin yapısına giren bir eser elementtir. (13, 14, 34, 62, 63, 66, 67, 72, 78, 87) Normal büyüme ve gelişmede temel bir unsur olduğu gibi, normal bir glukoz toleransında da çinko varlığı

gerekmektedir. Çinko, insülinin gerek sentez, gerek salınım, gerekse de çevreî etkinliğinde rol alır. (38, 64, 65, 80, 81)

Çinko iyonunun, insülinin depolanmasında da gerekli olduğu anlaşılmıştır. (27, 53, 64, 65, 80, 81)

Üremideki karbonhidrat metabolizması bozukluğunun nedeni kesin bilinmediğinden, özellikle insülin metabolizmasıyla ilişkili elementlerin ve diğer maddelerin ayrıntılı incelenmesi zorunluluğu doğar. Bu incelemede statik (bazal) eser element değerlerinden çok, insülin salınım evrelerinde saptanan dinamik değerleri daha kıymetlidir. Normal kişiler, glukoz tolerans testi sırasında, insülinemi ve glisemi değişiklikleri ile beraber, serum çinko düzeyinde de bazı değişiklikler gösterirler. Oral veya damar içi glukoz tolerans testlerinde, glukoz yükselirken, çinko yoğunluğu düşmektedir. (24, 40)

Üremideki, karbonhidrat metabolizması bozukluğunda çinkonin rolüne değinen bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Bu nedenle çalışmamızda, üremideki karbonhidrat metabolizma bozukluğunun çinko ile ilişkisini araştırmayı uygun bulduk.

GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliğinde oluşan karbonhidrat met bolizma bozukluğu ve bunun eser elementlerden çinko ile olan bağlantısına gimeden önce, normal karbonhidrat metabolizması ve insüline ait bilgilerin kısaca hatırlatılması yararlı bulunmuştur.

İnsülin sentez, depolanma ve salınması: İnsülin, pankreas beta hücre adacıklarında, kaba endoplazmik retikulum üzerindeki ribozomlarda pro-insülin olarak sentezlenir. Daha önce belirtildiği gibi, bu sentez kademesinde çinko iyonu gerekmektedir. Sonra proteolitik parçalanma ile pro-insülin, insülin haline değişir. İnsülin golgi aygıtında granüller halinde paketlenir. İnsülin bu sırada çinko ile birleşmiştir. İnsülin salınımı için hiçbir uyarı yokken, insülin böyle granüler halde depolanmaktadır. Bir uyarı halinde, insülin salınması emiyositozis ile olmaktadır. Burada olgunlaşan granül, mikrotubullere yapışıp hücre çeperine ilerler, hücre membranı ile kaynaşır, granül yırtılarak içindekileri hücreler arasına boşaltır, (92). Bu işlem enerji (ATP) gerektiren aktif bir olaydır. (9, 61)

İnsülin salgılanmasında en önemli uyarıcı glukozdur. Glukozda hızlı yükselme ile birlikte, insülinde de hızlı bir yükselme (pik) oluşur. Kısa süren bu inisyel faz (1. faz) dan sonra sekresyon azalarak devam eder. Bu da insülin salınımının 2. fazıdır.

Hiçbir dış uyarı yokken de insülin salınımı vardır. (Bazal insülin salınımı). O halde insülin salınımında: 1- Bazal 2- Stimülasyonla ortaya çıkan diye iki safha ayırmak doğru olur. Stimülasyonla oluşan insülin salınımı da:

- a) İlk faz (inisyel faz)
- b) İkinci faz (sekonder faz)

olarak ayrılır.

Bazal insülin salınımı, beta hücre adacıklarının durumunu yansıtır. Bu salgıyı da kısmen glukoz kontrol etmektedir. Stimülasyonla insülin salınımının erken devresinde insülin, küçük insülin kaynağından salınır. Bu kaynak az miktarda insülin kapsar. Geç devrede ise ilave ve geniş insülin kaynağından insülin salınır. Geniş insülin kaynağından salınım, yalnızca depolanmış insülinin verilışı değildir. İnsülinin bu sırada sentezlenmesi de bu kaynağın oluşmasına yardım eder. (92)

Glukoz, her üç tipte salgılanmayı da uyarabilmektedir. İnsülinin normal kişilerde en önemli yıkım yeri böbrektir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, bazal insülin düzeyinin yüksek oluşu, yıkımlarındaki azalmaya ait de olabilir. (25, 55, 58, 73, 91, 93)

Oremide karbonhidrat metabolizması: Oremili hastalarda açlık hiperglisemisi, ketozis ve ailede diabet anamnezi son derece nadirdir. Buna karşılık, oral veya damar içi glukoz tolerans testi sırasında bozukluk gösterirler. Başlıca değişiklik, glukozun açlık değerine inişindeki gecikmedir. (37, 45, 46)

Açlık glukozunun normal olmasına karşın üremililerde açlık insülini normalden yüksektir. (Periferik insülin direnci) (13, 14, 16, 35) Ayrıca dışardan verilen insüline yanıtta, glukoz normalden daha az ve geç olarak düşme gösterir. (İnsülin antagonizması) (25, 28, 35, 36, 90, 91)

Oremililerde damar içi glukoz uyarımını takiben erken insülin yanıtı çeşitli araştırmacılar tarafından farklı bulunmuştur. Normal (50), artmış (42), azalmış (36). Ancak testin son kısımlarında insülin, tüm araştırmacılar tarafından yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni de tam ortaya konamamıştır.

Oremide, insülin harmonu antagonistlerinden growth hormon araştırılmış, growth hormon yüksek bulunmuştur. Ancak growth hormon artışı ile karbonhidrat intoleransı derecesi arasında bağlantı görülmemiştir. (22, 25,

60, 79, 85) Yine anti- insülin hormonlardan olan glukagon ve adrenokortikoidler genellikle normal bulunmuştur. Üremide biriken toksik maddelerin, karbonhidrat intoleransı ile bağlantısı olup olmadığı araştırılmıştır. Üre yüksekliği ve karbonhidrat intoleransı arasında bir bağlantı gösterilememiştir. (8, 29, 36) Üremik asidozun, bu metabolik kusurla olan bağlantısı araştırılmış ve bağlantı bulunmamıştır (25, 28)

Kronik hemodializ uygulaması, üremik hastalarda, bozuk karbonhidrat toleransını kısmen düzeltmekte, buna karşılık bu hastalar normallere göre yine de bozuk karbonhidrat toleransı göstermektedirler. (22, 26, 35, 84, 88)

Yine kronik hemodializ uygulanan hastalarda, bozuk karbonhidrat toleransının çok az düzelmesine karşın, insülin düzeyinde anormal artışlar saptanmıştır. Hiperinsülinizm, üremik hastaların çoğunda var olan hiperlipidemiye artırıp, üremiye eşlik eden erken aterosklerozda rol oynayabilir. (6, 45, 49, 57)

Üremideki hiperinsülinemi, karaciğerde trigliserid yapımını artırır. (6, 69, 82). Ayrıca üremiklerde, trigliseridlerin periferden temizlenmeleri azalmıştır. (15, 32, 33)

Her iki olay, üremiklerde hipertrigliseridemiye sağlar. Ayrıca üremik serumun, in vitro olarak, lipoprotein lipaz aktivitesini baskıladığı saptanmıştır. (54) Bu nedenlerle üremililerde hiperlipidemi oluşur ve erken ateroskleroz kolaylaşır.

Üremide eser elementler: Üremide eser elementler çok iyi araştırılmamıştır. Üremililerde çinkonun diğer bazı eser elementlerle birlikte karaciğer ve dalakta biriktiği, doku düzeyleri saptanarak ortaya konmuştur. Böbrekte ise çinko düzeyinin düştüğü görülmüştür.

Üremililerde, plazma çinko düzeyleri genellikle normallerden düşük bulunmuştur. (18, 48, 52) Bu düşüklük, total vücut eksikliğinden çok,

vücuttaki dağılımına bağlı bulunabilir. Çinko, proteine bağlanan bir element olduğundan düşük plazma düzeyi, ya proteine zayıf bağlanışından ya da proteinüriden ötürü, plazma protein düzeyinin düşmesinden olur. Öremide kanda pH değişikliği ve plazma proteinlerine bağlanma bakımından çinko ile yarışabilecek bazı maddelerin kanda birikmesi, çinkonun proteine bağlanışını zayıflatabilir. (94) Bu nedenle yalnız plazma düzeyine bakarak, çinkonun vücut depolarının artmış veya azalmış olduğunu söylemek son derece zordur. (18, 48)

Öremililerde, ayrıca çinko absorpsiyonunun biraz azalmış olduğu bildirilmiştir. (1, 66). Ancak bu, çinko düşüklüğünü tek başına açık-
lacak değerde bulunmamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, A.O.T.F. İç Hastalıkları Kliniğinde, yatırılarak incelenen ve kronik böbrek yetmezliği tanısı alan hastalardan bir grup üzerinde yapılmıştır.

Hasta grubu, yaşları 16-50 arasında 15 E, 7K olmak üzere 22 hastadan oluşmaktadır. (Çizelge 1) Yaşları hasta grubuna benzer olarak 20-45 arasında olan 6 sı E, 6 sı K 12 sağlıklı kişi de kontrol grubu olarak alınmıştır. (Çizelge 2)

Yaşları 50 nin yukarısında olan kişiler çalışmaya özellikle alınmışlardır. Çünkü, 50 yaşından sonra glukoz metabolizmasında biraz bozukluk olabilmektedir.

Olguların Özellikleri :

Çalışmaya alınmış olan kronik böbrek yetmezlikli olguların tümü, ideal vücut ağırlıklarının altında, ailesel diabet hikayesi olmayan, açlık glisemi düzeyleri normal olan kişilerdi. Çalışmanın yapıldığı sırada digital ve antihipertansif tedavi dışında ilaç almıyorlardı. Herhangi bir dializ yöntemi de uygulanmıyordu. Hastalar hikaye, fizik muayene, çeşitli laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmiş ve böbrek hastalığının cinsi ve böbreğin fonksiyon durumu araştırılmıştır. Hastaların 6 sında, tanıları, böbrek biyopsisi ile de kesinleştirilmiştir.

Hastaların 24 saatlik idrarda proteiniüri değerleri (eser- 5 gr) arasında idi. Ortalama $2,004 \pm 1.53$ gr olarak saptandı. Böbrek hastalığının hikayesi en yeni 30 gün en eski 8 yıl olarak belirlendi.

Protein elektroforezi ile saptanan protein fraksiyonlarından albumin düzeyi ortalamaları 44.17 ± 3.70 %, α_2 - globulin düzeyi ortalamaları

ÇİZELGE I

NO	İSGİ	CİNS	YAŞ	PROT. NO	ÜRE	KREAİNEMİ	KR. LİRENS	ALBUMİN (G ₁)	ALBUMİN (%)	α ₂ -GLJUBULİN	PROTEİNÜRİ gr/24 saatte	EKG	BEZİLE	TANI
1	FÜ	K	42	<u>1173</u> 1173	134	8	20	3.3	50.0	10.3	1.5	SVH	N	K.GN
2	NK	K	25	<u>2309</u> 2309										
2	NK	K	25	<u>219</u> 3661	135	7.1	17	3.3	37.6	33.5	6.0	SVH	SVB	K.GN
3	MÇ	E	45	<u>2270</u> 34226	75	3.3	55	3.3	43.7	19.3	2.0	N	N	Amiloid
4	NG	K	30	<u>116</u> 1865	150	8.5	15	3.9	48.4	12.9	1.5	İN	İN	K.GN
5	ŞÖ	E	18	<u>106</u> 1816	80	2.3	86	3.3	40.3	17.2	2.3	N	N	K.GN
6	OK	E	18	<u>241</u> 4218	180	14	10	3.2	40.0	10.0	2.5	N	N	S.L.E
7	MÇ	E	21	<u>102</u> 1744	125	16	5	3.3	42.3	17.2	1.5	SVH	SVB	K.GN
8	MÖ	E	35	<u>560</u> 10264	61	10.4	23	4.5	48.4	12.9	0.71	SVH	N	K.PN
9	NK	E	35	<u>256</u> 4502	126	9.6	27	3.2	40.0	12.0	0.80	N	SVB	K.GN
10	ES	E	21	<u>260</u> 4575	160	7.7	20	3.9	45.0	11.0	2.0	N	N	K.GN
11	YÇ	E	50	<u>263</u> 4608	80	3.1	87	3.7	47.2	10.4	0.5	N	SVB	K.GN
12	SS	K	21	<u>274</u> 4683	110	15	7.2	3.3	46.8	11.9	4.5	SVH	SVB	K.GN
13	İT	E	16	<u>342</u> 5834	84	2.5	39	4.3	47.6	15.9	3.5	N	SVB	K.GN
14	AA	K	22	<u>287</u> 4809	162	14.5	2.0	4.2	45.8	14.5	0.75	N	N	K.GN
15	NH	E	26	<u>403</u> 6852	73	4.2	30	3.3	40.0	10.4	0.40	N	N	K.GN
16	RB	E	26	<u>357</u> 7786	190	17.1	4	4.0	48.0	11.4	3.0	SVH	N	K.GN
17	ŞG	E	42	<u>479</u> 8174	69	2.2	90	3.2	45.0	13.0	4.5	N	N	K.GN
18	GK	K	40	<u>470</u> 8287	160	7.4	21	3.4	47.0	14.2	0.21	N	N	K.GN
19	HA	E	31	<u>527</u> 9098	225	11.5	1.5	3.3	40.0	14.0	0.75	N	N	K.GN
20	SS	E	38	<u>523</u> 9039	119	7.7	25	3.9	47.0	10.4	2	N	N	K.GN
21	BY	K	42	<u>534</u> 10120	100	7.4	7	74.0	41.7	22.9	0.260	N	N	K.PN
22	ÖY	E	23	<u>541</u>	130	9	12	3.6	40.7	10.8	2.5	N	N	K.GN

NO	OLGU	CINS	YAS	KREATİNEFİ	KR. KLİRENS	ÖRE	ALBUMİN (gr)	ALBUMİN (%)	α ₂ -GLOBİLİN
1	AK	E	40	1.2	157	20	4.2	52.0	9.5
2	ZK	E	42	1.3	192	36	3.9	51.8	9.5
3	SÜ	K	20	1.4	125	24	5.2	50.0	11.0
4	DT	K	35	0.7	243	15	6.4	55.0	12.0
5	HÜ	E	+0	0.9	158	46	4.0	49.6	6.5
6	İK	E	20	1.3	137	30	4.0	30.4	15.9
7	BD	E	25	1.2	280	30	4.2	43.7	11.3
3	GK	K	22	0.7	293	29	6.8	55.0	10.4
3	FK	K	26	0.8	135	13	4.4	52.0	12.4
10	CD	E	30	1.0	186	20	4.5	61.7	9.3
11	DD	K	24	0.8	210	16	4.1	48.7	12.8
12	SC	K	26	0.7	190	15	4.6	50.0	11.0

CİZELGE 2

6
1

14.46 ± 5.74 % olarak bulunmuştur. Hastaların hepsinde anemi vardı ve hafiften şiddetliye kadar değişmekteydi.

Hastaların 15 inde hipertansiyon mevcuttu ve hipertansiyonlu hastaların 6 sında EKG de sol ventrikül hipertrofisi bulgusu, Teleda sol ventrikül büyüklüğü vardı.

Kontrol grubu olarak İç Hastalıkları Polikliniğinde incelenip normal bulunan genç kişiler alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar inceleme sonuçları Çizelge 1 ve 2 de gösterilmiştir. Bu incelemelerden kan elektrolitleri, kreatinin, üre, ürik asit, günlük idrar miktarı, gram cinsinden günlük proteinüri değerleri en az 3 kez bakılıp, ortalama değerleri alınmıştır.

Laboratuvar incelemeleri içinde kreatinin, üre, total kolesterol, total lipit, karaciğer flokulasyon testleri, SGOT, SGPT değerleri Merckotost^R in hazır kitleri kullanılarak spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir. Ca ve P değerleri, Technicon Autoanalyzer' de değerlendirilmiştir. Kan protein fraksiyonları, Gelman serum protein elektroforez yöntemi ile incelenmiştir.

Yöntem :

Kronik böbrek yetmezlikli hastalara damar içi glukoz verilerek, karbonhidrat toleransı ve bu yükleme sırasında insülin ve karbonhidrat metabolizmasında rolü olan elementlerden çinkonun, serum düzeyinde olan değişiklikler incelenmiştir.

Oral yolla yapılan glukoz tolerans testlerinde bazı barsak hormonları (gastrin, sekretin, glukagon ve gastrik inhibitör peptid) insülin salgısını uyarmaktadır. (20) Oysa damar içi verilen glukoz, bu barsak evresini atlayarak, pankreas ada hücrelerini doğrudan uyarmaktadır. (83)

Öremililerde bu barsak hormonlarının durumu iyi bilinmemektedir. O nedenle oral glukoz tolerans testi sonuçlarının değerlendirilmesinin sağlıklı olamayacağı düşünülmüştür. Aynı nedenle, çalışmamızda, damar içi glukoz tolerans testi uygulanması yeğlenmiştir.

Glukoz tolerans testi için öngörülen standard koşullar, hem hasta hem de kontrol grubunda sağlanmıştır. Testin yapılışından üç gün önce başlayarak hastalara ve kontrol olgularına günde 250 - 300 gr karbonhidrat içeren diyet verilmiş ve en az oniki saatlik gece açlığını takiben test uygulanmıştır. Test sabahı, aç karına, 0.5 gr/kg olarak hesaplanmış miktar, % 30 luk serum glukoz halinde, ön kol veninden 4 - 6 dk içinde verildi. 0. 5. 15. 30. 45. 60. ıncı dakikalarda kan örneği alınarak test sonlandırıldı. Kan şekeri için kan alınan dakikalarda ayrıca çinko düzeyini de belirlemek için de kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri yaklaşık bir saat bekletildikten sonra 1500 devirde 10 dk santrfüj edildi. Santrfüj işleminden hemen sonra, kan şekeri için alınan örneklerin serumlarından 0- Toluidin yöntemi ile kan şekerleri belirlendi.

Öremik hastalarda, glukoz gibi davranan bazı maddeler kanda birikime uğrar. Bu nedenle, serumda kan şekerini belirlerken glukoz spesifik yöntemlerin kullanılması zorunludur. (2, 83, 88) Çalışmamızda da kan şekeri düzeyleri glukoz spesifik kabul edilen 0- Toluidin yöntemi ile Merckotest^R in hazır kitleri kullanılarak belirlenmiştir.

Çinko düzeylerini belirlemek için alınan kan örneklerinin serumları, çalışılınca kadar, ağızları parafilmle kapatılmış olarak -20 derecede bekletildi. Çinko analizlerinin yapılacağı zaman çıkarılıp, serumlar erir erimez çalışıldı. Çinko analizleri için alınan kan örnekleri ve bunlardan ayrılan serumların bulunduğu cam malzeme özel olarak hazırlandı. Kullanılan tüp ve pipetler sabunlu su ile yıkandıktan sonra, distile sudan geçirilerek

yirmi dört saat nitrik asitte bekletildi. Asitten çıkarılan malzeme üç kez distile sudan geçirilerek, yarım saat deiyonize suda bırakıldı, sonra ters çevrilip sporlara kondu ve 150 derecede bir saat bırakıldı. Kan örnekleri hastadan, enjektör kullanılmadan, direkt olarak iğne ile damla damla alınmıştır.

Toplanan kan örneklerinden kan şekerleri ve çinko düzeyleri saptanmış ve glisemi düzeyleri ile çinko düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

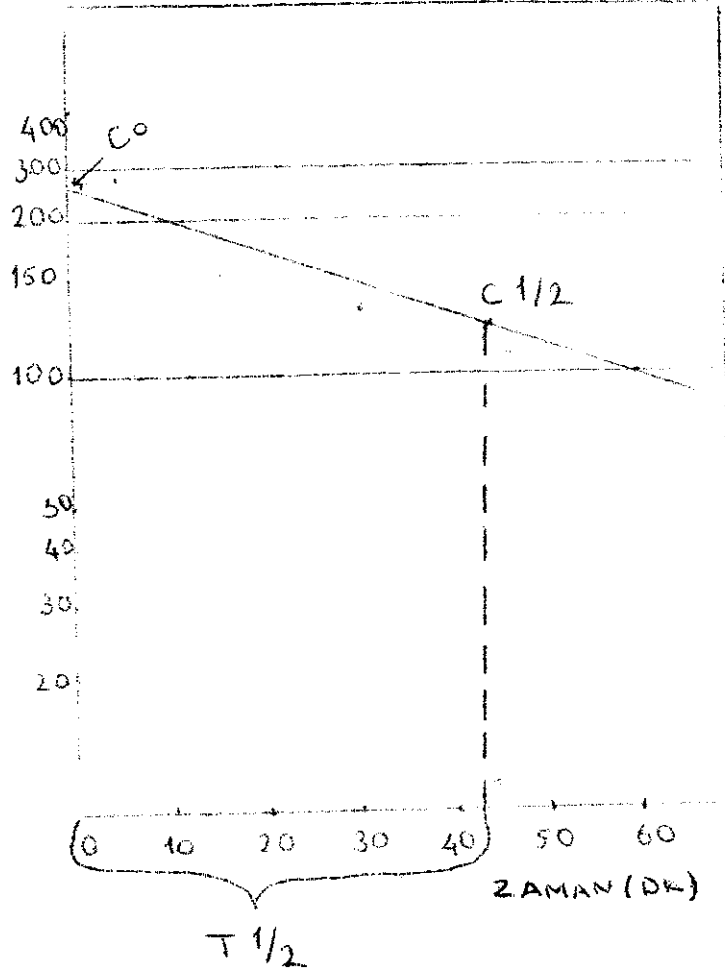
Böbrek yetmezlikli hasta grubu sonuçları, kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Damar içi glukoz tolerans testi sonuçlarını belirlemek için K_G hızı (dakikada kan şekerinin düşme hızı yüzdesi) kullanılmıştır. Günümüzde damar içi glukoz tolerans testini değerlendirmede K_G değerleri yaygın şekilde kullanılmaktadır. (3, 4, 12, 18, 42, 44)

K_G hızları, grafiksel yöntemle saptanabilir. Çalışmamızda bu yöntem kullanılmıştır. (Grafik 1)

K_G değeri (dakikada kan şekerinin düşme hızı yüzdesi) şöyle belirlenir:

1. 2 devir x 70 bölmelik semilogaritmik grafik kağıdı alınır.
2. Kan şekeri değerleri alındıkları dakikalarda grafik kağıdı üzerinde işaretlenir.
3. Bu noktalar, göz kararı ile en doğru çizgi elde edilecek şekilde birleştirilir. Bu işlem sırasında, çizginin altında ve üstünde kalan noktaların uzaklıklarının eşit olmasına özen gösterilir.
4. Kan şekeri çizgisi üzerinde en yüksek şeker düzeyi belirlenir (C_0)
5. C_0 değeri ikiye bölünerek ($C_{1/2}$ (yüzde mgr) elde edilir.



GRAFİK 1 K_G DEĞERİNİN SEMİLOGARİTMİK GRAFİK KAĞIDI YARDIMI İLE BELİRLENMESİ

6. Çizginin $C_{1/2}$ değerini kestiği nokta işaretlenir.
7. Elde edilen noktadan aşağıya, zaman çizgisine doğru dik bir çizgi inilir. Bu dik çizginin, zaman çizgisini kestiği noktanın 0 noktasına olan uzaklığı yaklaşık $T_{1/2}$ değerini verir. $T_{1/2}$ (kan glukozunun belli bir değerden yarıya kadar inmesi için geçen zaman)
8. $T_{1/2}$ değeri Lundboak (5) tarafından belirlenmiş olan formülle yerleştirilir ve K_G hızı elde edilir.

$$K_G = \frac{0.693}{T_{1/2}} \times 100 = \dots\dots\% \text{ cektika}$$

K_G değerlerinin yorumu: Sağlıklı kişilerde K_G hızları araştırılmış ve ortalama olarak 1.72 bulunmuştur. (92)

Yaş arttıkça bu değer biraz düşebilir. Bir çalışmada ailesel diabet hikayesi olmayan ve obez bulunmayan 130 kişi incelenmiş ve burada en düşük K_G değeri 1.31 olarak bulunmuştur. (92) Klinik uygulamada 1.30 un altındaki değerlerin anormal kabul edilmesi önerilmektedir. Karbonhidrat toleransı ve ileri derecede bozuk olduğunda K_G hızı 1.00 in altındadır. (92)

Serumda Çinko Düzeyinin Belirlenmesi^(x):

Ölçümler, Perkin-Elmer 103 atomik absorpsiyon spektrofotometresinde, (intensitron hollow) çinko lambası kullanılarak yapıldı. Bu amaçla, lambanın selektörü 3'e, lamba akımı 8 mA'e, aralık 7 armstrong'a (slit 7 a), aspirasyon süresi 4 sn (Damping - int 3), dalga boyu 84 armstrong'a ayarlandı.

Çinko düzeyi belirlenecek olan serum örnekleri, ölçümü kolaylaştırmak amacıyla, 1/5 oranında deiyonize su ile sulandırıldı. Atomik

x: A.O.T.F Fizyopatoloji Kürsüsünde çalışılmıştır.

absorbsiyon spektrofotometresinde örneklerin absorbansları okundu. Sulandırım oranları dikkate alınarak, çizilmiş olan standard çinko eğrisinden % microgram (μg) olarak sonuçlar belirlendi.

Ölçümler için gerekli eriyikler ve standartları, Perkin Elmer el kitabının önerilerine göre hazırlandı ve kullanıldı.

Standard çinko eriyiklerinin hazırlanması:

1. 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lik konsantre çinko eriğini hazırlamak için 1gr saf metal çinko 20 ml N HCl asit içerisinde eritildi. Deiyonize su ile 1 lt'ye tamamlandı.
2. 500 μg 1 ml lik dilüe çinko eriğini hazırlamak için konsantre çinko eriğinden 5 ml alındı. Deiyonize su ile 1 lt'ye tamamlandı.
3. Kör (blank) eriği: 5 ml glycerol üzerine 100 ml deiyonize su eklendi.
4. Dilüe çinko eriğinden 4, 6, 8, 10, 20, 40 ml alınarak, herbirisi deiyonize su ile 100 ml'ye tamamlandı. Böylece % 20, 30, 40, 50, 100, 200 μg 'lık standard çinko eriyikleri hazırlandı. Her birine 5 ml glycerol eklendi. Bu işlemlerden sonra, çinko eriyiklerinin absorbansları tek tek okunarak ortalamaları alındı. Değerler, grafik kağıdı üzerinde işaretlenerek standard çinko eğrisi çizildi.

Serum örneklerinde belirlenen absorbans değerleri grafikteki yerlerine uygulanarak çinko eğrisini kestiği noktada, örneklerin çinko düzeyleri saptandı. Sulandırımalar dikkate alınarak, % μg olarak değerler belirlendi. Her 5 ölçümden sonra, standard çinko eriyiklerinin absorbans değerleri yeniden ölçülerek duyarlık kontrolü yapıldı.

İstatistikî incelemeler:

Çalışmamızda, üremili hastalarla kontrol grubunun İVGTTRİnin çeşitli evrelerindeki sonuçları birbiriyle karşılaştırmada ve yine her olgunun sonuçlarını bazal düzey ile karşılaştırmada eş yapma yöntemi kullanıldı. Bazı parametreler arasındaki ilişkiler, en küçük kareler yöntemi ile belirlenerek, ilişki mevcutsa, regresyon doğruları çizildi. Sonuçların anlamlılık derecesi standard t testi ile kontrol edildi.

BULGULAR

Intravenöz glukoz tolerans testi (İVGTT) sonuçları:

Kronik böbrek yetmezlikli 22 hasta ve kontrol grubu olarak alınan 12 sağlıklı kişinin İVGTT sonuçları toplu olarak çizelge 3 ve 4 de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun kan şekeri düzeyleri arasındaki farkların önem kontrolü çizelge 5 de verilmiştir.

Açlık kan şekeri ortalaması düzeyleri kontrol grubunda 75.000 ± 4.63 , kronik böbrek yetmezlikli olgularda 82.41 ± 13.55 bulunmuştur. Olgularımızın hiçbirinde açlık hipoglisemisi veya hiperglisemisi saptanmamış olup, tümünün bazal kan şekeri düzeyleri normaldi. Ancak hasta grubunun açlık kan şekeri düzeyleri kontrol grubuna göre biraz yüksek kalmıştı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$)

İVGTT nin 5. dakikasında belirlenen kan şekeri ortalamaları, kontrol grubunda 224.58 ± 51.60 , hasta grubunda 198.91 ± 33.81 idi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p > 0.2$)

15. dakikada alınan kan şekeri ortalama düzeyleri, kontrol grubunda 177.00 ± 43.99 , hasta grubunda 174.36 ± 33.93 idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.5$)

Glukoz verilisinden sonraki 30. dakikada, ortalama kan şekeri düzeyleri kontrol grubunda 138.41 ± 29.61 , hasta grubunda 141.23 ± 20.37 idi. Gruplar arası fark istatistiksel önem taşııyordu. ($p > 0.5$)

Testin 45. dakikasında ortalama kan şekeri düzeyleri kontrol grubunda 106.08 ± 13.85 , hasta grubunda 115.09 ± 16.38 idi. Verilen değerlerden anlaşılacağı gibi bu dakikada, 30. dakikada olduğu gibi hasta grubunun kan şekeri ortalama düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksekti.

Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olacak ölçüde bulunmadı.
($p < 0.2$)

Testin sonlandırıldığı 60. dakikada kontrol grubunda kan şekerleri düzeyleri ortalaması 83.33 ± 6.76 , hasta grubunda 99.36 ± 17.24 idi. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi. ($p < 0.005$) Bu dakikada, hasta grubunun kan şekerleri düzeyleri ortalaması, kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek kalmıştı.

Ayrıca, hasta grubunda ve kontrol grubunda yer alan tüm olguların IVGTT sonuçları, kan şekerlerinin dakikada % düşme hızı (K_G) hesaplanarak değerlendirildi.

K_G değerleri ortalaması kontrol grubunda 1.821 ± 0.43 üremili hasta grubunda 1.102 ± 0.37 dk % olarak bulundu. Grupların K_G değerleri ve aralarındaki farkların önem kontrolü çizelge 6, 7 de gösteriliyor.

Kronik böbrek yetmezlikli hasta grubunda K_G değerleri, kontrol grubundakilere göre belirgin şekilde düşüktü ($p < 0.0001$). Yani hasta grubunda açıkça gözlenen glukoz intoleransı bulunmaktaydı. Her olgunun K_G değerinin hesaplanması ile, kronik böbrek yetmezlikli hastaların % 68 inde (15 hasta) glukoz tolerans bozukluğu olduğu saptanmış oldu. Genel olarak 1.30 un altındaki değerler anormal glukoz toleransını gösterir kabul edilmektedir. 1.00 in altındaki değerler ise ciddi karbonhidrat intoleransını belirler. (92). Bu bilgi ışığında hastalarımızın % 68 inde (15 hasta), glukoz intoleransı, % 40 ında (9 hasta), önemli derecede glukoz intoleransı bulunduğu ortaya çıktı.

Üremik hastaların K_G hızları ile serum üre, kreatinemi, bazal çinko değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Yine K_G hızları ile kreatinin klirens değerleri arasında bir bağıntı saptanamamıştır.

KONTROL GRUBUNUN İVGET SONUÇLARI (2mg) DAKİKALAR

NO	OLGU	AÇLIK	5	15	30	45	60
1	AK	82	179	142	113	97	80
2	ZK	80	205	180	140	110	87
3	SÇ	75	265	195	150	110	90
4	DT	80	300	280	220	140	100
5	HÇ	78	192	159	127	98	80
6	İK	75	260	200	160	120	83
7	ED	70	160	135	117	95	82
8	GK	77	169	137	113	100	83
9	EK	68	225	136	126	88	72
10	GD	75	310	220	140	110	82
11	DD	70	180	150	120	97	80
12	SC	70	250	190	135	108	81
ORTALAMA (\bar{X})		75.00	224.58	177.00	138.41	106.08	83.33
ST. HATA ($S_{\bar{X}}$)		4.63	51.60	43.49	29.61	13.85	6.78

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ OLGULARIN İVGGT SONUÇLARI

NO	OLGU	AÇLIK	DİKKET KALARI				
			5	15	30	45	60
1	FÖ	75	170	150	120	100	70
2	NK	65	163	127	110	100	100
3	MÇ	60	240	200	160	100	90
4	MG	80	210	190	150	112	97
5	ŞÜ	90	160	142	130	110	105
6	OK	110	195	180	165	140	123
7	MÇ	80	197	213	164	121	103
8	MÖ	83	172	196	150	117	98
9	MK	70	165	180	115	196	75
10	ES	75	205	200	140	122	115
11	YÇ	73	187	159	140	113	92
12	SS	82	210	170	139	117	110
13	İT	70	183	157	122	103	87
14	AA	80	210	159	142	120	100
15	NH	80	220	150	130	100	82
16	RB	80	190	157	128	100	82
17	ŞG	85	210	176	143	117	100
18	GK	110	320	290	200	164	130
19	HA	100	210	170	157	135	130
20	ŞS	70	190	150	119	100	73
21	BY	100	179	152	140	127	116
22	ÖY	95	190	158	143	119	108
ORTALAMA (\bar{X})		82.41	198.91	174.36	141.23	115.09	91.36
ST.HATA ($S\bar{X}$)		13.55	33.81	33.93	20.37	16.38	17.24

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALAR VE KONTROL GRUBUNUN İVGT SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

DAKİKA	KR.BÖB.YET HASTALAR	KONTROL GRUBU	ÖNEM KONTROLÜ
AÇLIK	82.41 ± 13.55	75.00 ± 4.63	p < 0.05
5	198.91 ± 33.81	224.58 ± 51.60	p > 0.2
15	174.36 ± 33.93	177.00 ± 43.49	p > 0.5
30	141.23 ± 20.37	138.41 ± 29.61	p > 0.5
45	115.09 ± 16.38	106.08 ± 13.85	p < 0.12
60	99.36 ± 17.24	83.33 ± 6.78	p < 0.005

ORTALAMA ± ST.HATA

ÇİZELGE 5

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN K_G DEĞERLERİ
KARŞILAŞTIRILMASI

HASTA GRUBU	1.102 ± 0,37	p < 0,0001
KONTROL	1,821 ± 0.43	

ÇİZELGE 6

PROTEİN BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTA VE KONTROL GRUBUNUN

K_G DEĞERLERİ(%dk)

OLGU	KONTROL	KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALAR			
I	1.40	I	1.72	I3	1.27
2	1.61	2	0.54	I4	1.15
3	2.01	3	1.54	I5	1.47
4	2.31	4	1.30	I6	1.23
5	1.61	5	0.70	I7	1.20
6	2.30	6	0.71	I8	1.50
7	1.30	7	0.85	I9	0.70
8	1.30	8	0.78	20	1.70
9	1.86	9	1.33	21	0.60
10	2.56	10	0.80	22	0.81
11	1.50	11	1.24		
12	2.10	12	1.02		
ORTALAMA (\bar{x})	1.821			1.102	
ST. HATA ($S_{\bar{x}}$)	0.43			0.37	

İVGTT sırasındaki çinko bulguları :

İVGTT sırasında olguların serum çinko düzeyleri toplu olarak çizelge 8, 9 da gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farkların önem kontrolü ise çizelge 10 da verilmiştir.

Bazal serum çinko düzeyleri ortalaması, kontrol grubunda 68.33 ± 7.17 , üremili hasta grubunda 46.82 ± 7.48 % μg olarak saptanmıştır. Bazal serum çinko düzeyleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak çok anlamlı fark bulunmuştur. ($p < 0.0001$)

Çinkoyu bağlayıcı proteinlerden olan serum albumin düzeyi hasta grubunda, 3.61 ± 0.41 , kontrol grubunda 4.69 ± 0.96 gr% olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olup ($p < 0.0001$), hasta grubunun serum albumin düzeylerinin kontrol grubuna göre açıkça düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Bununla beraber, albumin değerinde düşme ile çinko değerinde düşme arasında olumlu bağıntı bulunamamıştır. Aynı bağıntı diğer araştırmacılar tarafından da saptanamamıştır. (18)

Çinkoyu bağlayan bir diğer protein fraksiyonu olan α_2 - globulinin, protein elektroforezi ile saptanan düzeylerinin incelenmesi ile, her iki grupta da α_2 - globulin düzeylerinin yeterli olduğu ve düşüklük göstermediği bulunmuştur. α_2 -globulin fraksiyonu tam aksine böbrek yetmezlikli grupta daha yüksek kalmış, kontrol grubu ile aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. α_2 - globulin düzeyleri ortalamaları kontrol grubunda 10.96 ± 2.30 , hasta grubunda 14.46 ± 5.75 % olarak saptandı. ($p < 0.05$)

Bu sonuçtan da anlaşılacağı gibi, serum bazal çinko düzeyi düşüklüğü ile α_2 -globulin fraksiyonu düzeyleri arasında bir bağıntı söz konusu değildi.

KONTROL GRUBUNUN İVGT SIRASINDA

NO	OLGU	SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİ (µg)					
		AÇLIK	5	15	30	45	60
I	AK	60	45	50	50	45	45
2	ZK	65	50	50	45	45	45
3	SÇ	60	55	50	55	50	50
4	DT	70	62	55	50	50	45
5	HÖ	60	50	45	50	50	45
6	İK	80	65	75	70	70	65
7	ED	65	60	60	50	55	50
8	GK	70	60	55	65	65	60
9	FK	65	55	50	50	50	50
10	GD	80	60	75	65	60	70
11	DD	70	50	60	60	50	50
12	SC	75	55	50	50	50	50
ORTALAMA (X̄)		68,33	55,58	56,25	55,00	53,33	52,50
ST. HATA (Sx̄)		7,17	5,99	9,80	7,97	7,78	8,39

KRONİK BÜBREK YETMEZLİKLİ HASTA GRUBUNUN İVGGT SIRASINDAKİ SERUM ÇİNKÜ DOZEYLERİ (% µgr)

NO	OLGU	AÇLIK	DAKİKALAR				
			5	15	30	45	60
1	FÜ	50	50	50	50	45	50
2	NK	40	40	35	35	40	30
3	MÇ	50	50	55	50	50	45
4	NG	50	50	55	55	50	40
5	SÜ	40	40	50	50	40	40
6	OK	40	40	40	30	35	40
7	MÇ	35	40	35	35	40	40
8	MÜ	50	40	40	40	40	40
9	NK	60	50	45	50	50	45
10	ES	45	40	40	45	45	45
11	YÇ	45	45	45	40	40	45
12	SS	40	40	30	35	30	40
13	İK	55	50	55	50	45	50
14	BP	50	45	50	40	40	50
15	NH	50	50	45	50	50	50
16	RD	30	35	40	30	40	40
17	ŞG	40	40	40	45	35	35
18	GK	60	55	60	55	50	50
19	HA	50	40	45	50	50	50
20	ŞS	50	50	40	45	50	45
21	BY	50	50	55	50	50	55
22	ÖY	50	50	40	50	50	50
ORTALAMA(\bar{x})		46.82	45.00	45.00	44.54	43.86	44.54
ST.HATA($S_{\bar{x}}$)		7.48	5.56	7.86	7.70	6.16	5.96

Serum bazal çinko değerleri ile hastaların günlük proteinüri değerleri arasında orta derecede anlamlı ve ters yönde bir ilişki saptanmıştır. Yani proteinüri oranı arttıkça serum bazal çinko değerinin düştüğü görülmüştür.

Hasta grubunda, proteinüri değerleri (eser-6gr) arasında değişmekteydi ve ortalama değer 2.004 ± 1.530 idi. Serum bazal çinko değerleri ve proteinüri oranları arasında ters yönde ve anlamlı korrelasyon saptandı ($r = - 0,519$) Grafik 2.

Condon ve arkadaşları da proteinüri mevcudiyeti halinde idrarla çinko kaybının arttığını bulmuşlar, ancak bunu serumdaki düşüklüğü açıklayacak ölçüde bulmamışlar ve arada bağıntı gösterememişlerdir. (18)

Testin 5. dakikasında serum çinko düzeyleri kontrol grubunda 55.58 ± 5.99 , hasta grubunda 45.00 ± 5.56 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$)

5. dakikada, kontrol grubunda, serum çinko değerlerinde, bazal değerlere göre önemli düşme olmaktadır. Hasta grubunda ise bu düşme olmamakta, serum çinkosu bazal değere göre önemli fark göstermemektedir. Kontrol grubu serum bazal çinko düzeyleri ortalaması 66.33 ± 7.17 , 5. dakika çinko düzeyleri ortalaması 55.58 ± 5.99 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$)

Hasta grubunda bazal çinko değerleri ortalaması 46.82 ± 7.48 5. dakika çinko değerleri ortalaması 45.00 ± 5.56 idi. Hasta grubunun bazal ve 5. dakika çinko değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.2$).

Testin 15. dakikasında kontrol grubunda çinko düzeyleri ortalaması 56.25 ± 9.80 , hasta grubunda 45.00 ± 7.86 bulunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarının bu dakikadaki çinko düzeyi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak yine anlamlı olmuştur. ($p < 0.001$)

Kontrol grubunun 15. dakikada saptanan çinko düzeyleri ortalaması, bazal değere göre oldukça düşüktü ve aradaki fark, istatistiksel önemi koruyordu. ($p < 0.005$). Ancak kontrol grubunda bu dakikada serum çinkosu 5. dakikaya göre hafifçe yüksekti. Bununla birlikte 5. dakika ve 15.dakika arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.5$)

Hasta grubunda 5. dakikada olduğu gibi, 15. dakikada da bazal çinko değerlerinden önemli sapma olmamıştı. Hasta grubu bazal çinko değerleri ortalaması 46.82 ± 7.48 15. dakika çinko değerleri ortalaması 45.00 ± 7.86 idi. ($p > 0.2$)

Testin 30. dakikasında, serum çinko düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 55.00 ± 7.97 , hasta grubunda ise 44.54 ± 7.70 bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark yine istatistiksel olarak anlamlıydı. ($p < 0.001$) Kontrol grubunda, bu dakikada saptanan serum çinko düzeyi, bazal değere göre yine oldukça düşüktü. Kontrol grubu, bazal çinko düzey ortalaması 66.33 ± 7.17 , 30. dakika 55.00 ± 7.97 . ($p < 0.001$). Yani, çinko düzeyinde 5. dakikada başlamış olan düşüklük, bu dakikada da devam etmekteydi. Ancak kontrol grubunda, 5. dakikada bazale göre ani ve hızlı düşme olmasına karşın, 15. ve 30. dakikada oluşan değişiklikler 5. dakikaya göre önemli farklar göstermemekteydi.

Kontrol grubunda çinko düzeyleri ortalaması 5. dakikada 55.53 ± 5.99 , 30. dakikada 55.00 ± 7.97 . Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.5$).

Hasta grubunda 30. dakikada belirlenen çinko düzey ortalaması, bazal değere göre önemli değişiklik göstermiyordu. Hasta grubu bazal çinko değerleri ortalaması, 46.82 ± 7.48 30. dakikada çinko değerleri ortalaması 44.54 ± 7.70 . Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. ($p > 0.2$)

Yine hasta grubunun bu dakikadaki çinko düzey ortalaması, 5. dakikaya göre de önemli değişiklik göstermiyordu. ($p > 0.5$)

Testin 45. dakikasında, çinko düzey ortalamaları, kontrol grubunda 53.33 ± 7.78 , hasta grubunda 43.86 ± 6.16 . Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p < 0.001$)

Kontrol grubunda bu dakikada da çinko düşmeye devam ediyordu. Kontrol grubunun bazal ve 45. dakika çinko düzey ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Kontrol grubu bazal çinko düzey ortalaması 68.33 ± 7.17 , 45. dakika çinko düzey ortalaması 53.33 ± 7.78 . ($p < 0.001$)

Ancak kontrol grubunda 5. dakikadan sonra ortaya çıkan düşmeler önemsizdi. 5. çinko düzey ortalaması 55.58 ± 5.99 , 45. çinko düzey ortalaması 53.33 ± 7.78 . Aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.2$)

Hasta grubunda, 45. dakikada serum bazal çinko değerine göre hafif düşme görülmüş, fakat bu düşüklük önemsiz kalmıştır. Hasta grubunda serum bazal çinko düzeyleri ortalaması 46.82 ± 7.48 , 45. dakıda 43.86 ± 6.16 bulundu. ($p > 0.1$)

Testin sonlandırıldığı 60. dakikada serum çinko düzeyleri ortalamaları kontrol grubunda 52.50 ± 8.39 hasta grubunda 44.54 ± 5.96 olarak bulundu. Gruplar arasında diğer tüm dakikalarda olduğu gibi 60. dakikada da anlamlı fark korunuyordu. ($p < 0.005$)

Kontrol grubunda 60. dakikada belirlenen serum çinko düzeyi ortalaması, tüm test boyunca elde edilen en düşük çinko değerini

gösteriyordu. Basal çinko düzeyi ile 60. dakika çinko düzeyi arasındaki fark, kuşkusuz istatistiksel olarak önemliydi. ($p < 0.001$)

Ancak, kontrol grubunda çinkonun ilk düşme gösterdiği 5. dakika ile 60. dakikada belirlenen çinko düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamadı. ($p > 0.1$)

Hasta grubunda, testin son dakikasında da serum çinkosu, bazal değere göre önemli değişiklik göstermemiştir. Bazal çinko düzeyleri ortalaması 46.82 ± 7.40 , 60. dak çinko düzeyleri ortalaması 44.54 ± 5.96 ($p > 0.1$) ile sonuç istatistiksel önem taşımıyordu.

Kontrol grubunun test süresince saptanan çinko düzey ortalamalarının incelenmesiyle anlaşılacağı gibi, kontrol olgularında en yüksek çinko düzeyi bazal çinko değeri en düşük çinko düzeyi 60. dakikada belirlenen çinko değeri idi. Glukoz infüzyonunu hemen takibeden dönemde (5. dakikada) çinkodaki düşme en hızlı olmuş, bundan sonra ortaya çıkan düşüklükler, bazal değere göre önemli, fakat 5. dakikaya göre önemsiz kalmıştır.

Kontrol olgularında tüm test süresinde, çinko düzeyleri bazale göre düşme göstermiş, test sonunda yeniden bazal değere ulaşamamıştır.

Hasta grubunda bazal çinko değerleri ve test süresince saptanan çinko değerlerinin tamamı, kontrol olgularına göre belirgin şekilde düşük bulunmuştur.

Hasta grubunda, test süresince bazal çinko düzeyinden önemli sapmalar olmamış, serum çinko düzeyi değişiklikleri istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Kontrol olgularında IVGTT süresince, serum çinkosunda önce hızlı, sonra yavaş devam eden ve tüm test boyunca süren düşme saptandı.

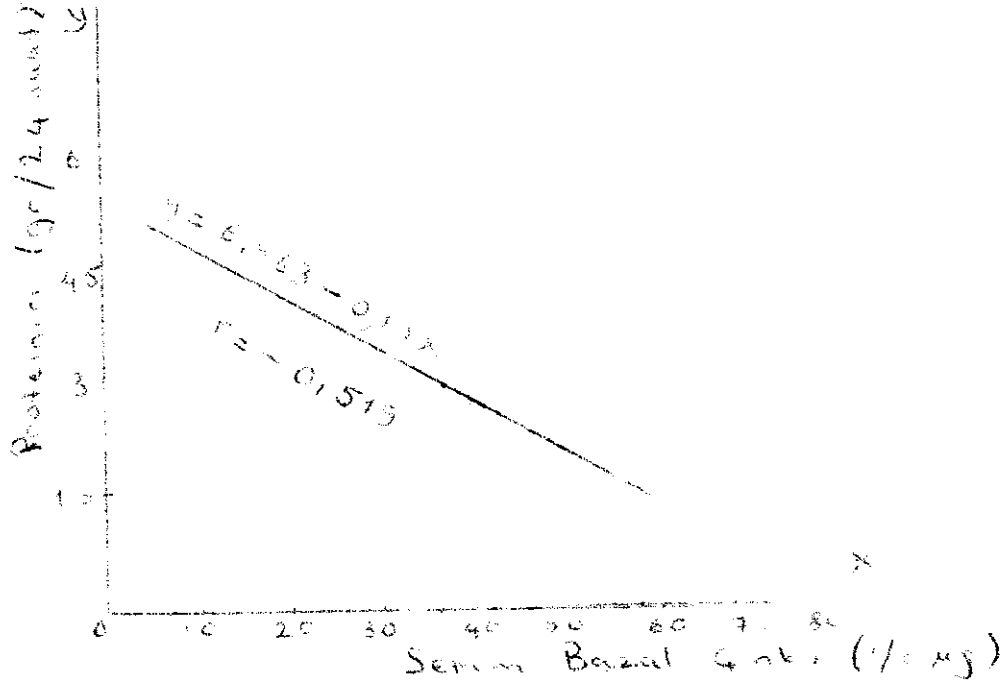
Önemli hasta grubunda test süresince çinkoda böyle bir değişiklik bulunamadı.

KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN İVGTT SIRASINDAKİ SERUM ÇİNKO DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DAKİKALAR	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	ÖNEM KONTROLÜ
AÇLIK	46.82 ± 7.33	68.33 ± 7.17	p < 0.0001
5	45.00 ± 5.56	55.58 ± 5.99	p < 0.0001
15	45.00 ± 7.86	56.25 ± 9.80	p < 0.0001
30	44.54 ± 7.70	55.00 ± 7.97	p < 0.0001
45	43.86 ± 6.16	53.33 ± 7.78	p < 0.0001
60	44.54 ± 5.96	52.50 ± 8.39	p < 0.005

ORTALAMA ± HATA

ÇİZELGE 10



GRAFİK 2

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde karbonhidrat metabolizmasında bozukluk olmakta ve bu esas olarak kendisini glukoz yükleme testi sırasında göstermektedir.

Karbonhidrat intoleransı bu hastalarda, oral veya damar içi glukoz verilisinden sonra, glukozun açlık düzeyine inmesinde gecikme olarak belirmektedir. (6, 16, 37, 45, 46, 56, 70, 85, 90)

Çalışmamızda, olguların I/GTT sonuçları, K_G hızları (dakikada kan şekerinin yüzde olarak düşme hızı) saptanarak değerlendirilmiştir. (3, 4, 12, 18, 42, 44, 92)

Damar içi uygulanan glukoz, pankreas adacık hücrelerini doğrudan uyarmaktadır. Oysa, oral yolla verilen glukoz, bazı barsak hormonları aracılığı ile insülin salgısını ve test sonuçlarını etkilemektedir. (20, 83) Daha önce de belirtildiği gibi, üremide bu barsak hormonlarının durumu iyi araştırılmadığından hasta grubumuzda IVGTT çalışması Oral glukoz tolerans testine göre daha uygun bulunmuştur.

Kontrol grubu olarak aldığımız sağlıklı kişilerde, ortalama K_G değerleri 1.82 ± 0.43 olduğu halde, böbrek yetmezlikli hasta grubunda 1.10 ± 0.37 bulunmuştur. ($p < 0.0001$). Üremili 22 hastada en düşük K_G değeri 0.54, en yüksek değer 1.72 % dakika olmuştur. (Çizelge 7)

Hem kontrol, hem hasta grubunun 0-Toluidin yöntemi ile belirlenen açlık kan şekerleri düzeyleri normaldi. Hipoglisemi ve hiperglisemi saptanmamıştı. Ancak hasta grubunun kan şeker düzeyleri ortalaması, kontrol grubuna göre biraz daha yüksekti. Kontrol grubunun bazal kan şeker düzeyleri ortalaması 75.00 ± 4.63 , hasta grubunun bazal kan şeker düzeyleri ortalaması 82.41 ± 13.55 idi. ($p < 0.05$). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Böbrek yetmezlikli hasta grubunda, testin son dakikasında ortalama kan şekerleri düzeyleri, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek kalmış ve açlık düzeylerine inmesinde gecikme olmuştur. (Çizelge 4)

Çalışmamızda K_G hızları 1.30 un altında olan hastalarda karbonhidrat metabolizması bozukluğu bulunduğunu kabul ettik. Klinik uygulamada 1.30 un altında olan değerlerin anormal olarak kabul edilmesi gereği bildirilmektedir. (92) Bizim çalışmamızda da, kontrol grubu olarak alınan 12 sağlıklı kişide 1.30 un altında K_G değeri bulunamamıştır.

Hastalarımızın % 68 inde (15 hasta), karbonhidrat metabolizması bozukluğu açıkça görüldü. % 40 olguda (9 hasta), bu bozukluk önemli derecede idi. Üremide karbonhidrat metabolizması bozukluğunun % 50-60 oranında görüldüğü bildirilmektedir. (25, 35, 45, 79) Bizim sonuçlarımız da literatüre uygunluk göstermiştir.

Üremide gözlenen karbonhidrat metabolizmasındaki değişiklik, diabetes mellitustakine benzemez. Üremideki değişiklik daha çok obezitedekine benzemektedir. (92) Üremililerde, kan şekerleri, glukoz spesifik yöntemlerle saptanmışsa, açlıkta normal değerlerde saptanır. Üremide birikime uğrayan bazı maddeler, eğer glukoz özgül O-Toluidin gibi bir yöntem kullanılmamışsa glukoz gibi davranıp, kan şekerini yüksek gibi gösterebilirler. (2, 83, 88) Çalışmamızda gerçek glukoz değerlerini belirleyebilmek için glukoz özel O-Toluidin yöntemi kullanılmıştır.

Hastalarımızda K_G hızları ile belirlenen karbonhidrat metabolizması bozukluğu, böbrek hastalığının cinsi ve böbrek fonksiyonları ile herhangi bir ilişki göstermemiştir.

Kontrol grubu ile üremili hastalarımızın serum bazal çinko değerleri arasında önemli farklılık bulunmuştur. Bazal çinko değerleri ortalamaları kontrol grubunda 68.33 ± 7.17 , hasta grubunda 46.82 ± 7.48 idi. ($p < 0.0001$). Yani üremili hastalarda serumda bazal çinko değerleri önemli derecede düşüktü. Normalde serumda çinko % 50 - 120 μg arasında değişmektedir. Üremili 22 hastamızın 20 sinde bazal çinko düzeyi 50 μg ve daha altında olarak belirlendi.

Çinko, karbonhidrat metabolizmasında önemli rolü olan bir eser element olarak kabul edilmektedir. Çinko, insülinin gerek sentez, gerek salınım, gerekse de çevrel etkinliğinde rol almaktadır. Çinko, insülinin kristalleşip, stabilizasyonunda da görevlidir. (38, 64, 65, 80, 81). Çinkonun insülinin depolanmasında da gerekli olduğu anlaşılmıştır. (27, 53, 64, 65, 80, 81)

Çinko nukleik asit ve protein sentezini hızlandırır. Ribozomal yapıları stabilize eder. (72)

Pankreasın Langerhans adacıklarında çinko kapsamı yüksektir ve çinkonun insülin etkisini uzattığı iyi bilinir. Bu nedenle çinko eksikliğinin bozuk karbonhidrat toleransında rolü olabileceği düşünülmüş ve diabetes mellitus ile çinko arasındaki ilişki araştırılmıştır. Proteinürisi olmayan diabetli hastalarda, idrarla çinko atılımının normalin üzerinde olduğu ortaya konmuştur (19,40) Diabetli kişilerle, diabetli olmayanların pankreaslarının çinko kapsamları araştırılmış ve diabetli kişilerdeki çinko düzeyleri ortalamasının, kontrollerin ancak yarısı değerinde olduğu görülmüştür. (75)

Çinko eksikliği bulunan sıcanlarda, damar içi glukoz yükleme yapılmış ve diabetik eğri elde edilmiştir. (24, 40)

Radyoaktif çinko ile yapılan çalışmalarda, çinkonun pankreasta hızlı metabolize edildiği saptanmıştır. (13, 62) Pankreasta çinkonun hızlı metabolize edilmesi, çinko eksikliği halinde pankreas ve ilişkili endokrin işlevlerin bozulacağı kanısını doğurmuştur. (47) Üremide, çinkonun karaciğer ve dalakta biriktiği, böbrekte ise düşük oranda bulunduğu, doku düzeyleri saptanarak bulunmuştur. Üremililerde, plazma çinko düzeyleri genellikle normallerden düşük bulunmuştur. (18, 41, 48) Bu düşüklük, total vücut eksikliğinden çok, vücuttaki dağılımına bağlı olabilir. Bu nedenle yalnız plazma düzeyine bakarak, üremililerde çinkonun vücut depolarının artmış veya azalmış olduğunu söylemek doğru olmamaktadır.

Normal bir erişkin vücudunda 1,4-2,3 gr çinko bulunmaktadır. Gıda ile alınan çinko günde 10-15 mgr dır. Bunun ancak % 5-10'u ince barsaktan emilir. (62) Asit pH emilimi kolaylaştırır. Diyetinde bulunan phytatlar çinko emilimini bozar. (77). Vücutta çinko eksikliği halinde emilim hızlanır (77)

Üremililerde, çinko emiliminin normallere göre azalmış olduğu bildirilmiştir. (1, 66) Ancak bu serumda çinkonun düşüklük derecesi ile bağıntılı bulunmamıştır.

Çinko, plazmada 2/3 oranda albumine (gevşek olarak), 1/3 oranda α_2 makroglobuline (sıkıca) bağlanır. (11, 39, 59, 71, 77, 94). Normalde çinkonun % 2-8 inin ultrafiltrabl olduğu belirtilmiştir. (Proteine bağlı olmayan fraksiyon) (94)

Üremide biriken bazı maddeler, (amino asit, polipeptit, spesifik protein fragmanları) çinkoyu bağlayıcı proteinlerle kompetisyona girerek çinkonun plazma proteinlerine bağlanışını zayıflatabilir. (31, 68) Böylece filtre edilebilen serbest çinko düzeyi artar, idrarla çinko kaybı fazlasıyla olabilir. (94)

Deneysel olarak üremi oluşturulmuş hayvanlarda da plazma çinkosu düşmüştür ve bu daha çok çinkonun başka kompartmanlara kayması şeklinde yorumlanmıştır. (18)

Üremiklerde, serumda bazal çinko düşüklüğü, azalan albumin fraksiyonundan ötürü, bağlanma yetersizliğinden olabilir gibi gözükmektedir. Ancak, yapılan çalışmalarda albumin düzeyi ile plazma çinko düzeyi arasında olumlu bir bağıntı bulunamamıştır. (18) Bizim çalışmamızda da üremililerde, kontrollere göre albumin düzeyi önemli derecede düşüktü. Bununla beraber, albumin değerleri ile bazal çinko değerleri arasında bir korrelasyon saptanmadı. Plazma pH değişikliği ile serum çinko düzeyi arasında da bir bağıntı bulunamıştır. (18, 41)

Üremili hastalarda az veya çok proteinüri mevcut olduğundan, bazal çinko düşüklüğünün buna ait olabileceği de düşünülmüş ve çeşitli araştırmacılar tarafından proteinüri derecesi ve çinko düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Proteinüri mevcudiyetinde idrarla çinko atılımının da biraz arttığı saptanmış ancak proteinüri derecesi ile çinko düşüklük derecesi kesin bağıntılı bulunamamıştır. (18).

Bizim çalışmamızda bazal çinko değerleri, proteinüri değerleri ile anlamlı ve ters oranlı bir bağıntı göstermekteydi. İlişki orta derecede anlamlı bulundu. ($r = -0,519$) (Grafik 2)

Thiazid grubu diüretikler, idrarla çinko atılımını artırır. (94) Üremililerde, sık kullanılan bu grup diüretikler, çinko eksikliğine yardımcı olabilir.

Çalışmamızda, üremililerde, çinkoyu bağlayıcı bir diğer protein fraksiyonu olan α_2 -globulin yüksek düzeyde saptandığından, çinko eksikliği ile α_2 -globulin düzeyleri arasında hiçbir ilişki bulunmadığı açıktır.

Normal kişilerde, çinkonun başlıca atılma yeri mide-barsak kanalıdır. Ancak çok az miktarda çinko, idrar ve terle atılmaktadır. (17, 21)

Normalde, glukoz verilisini takiben serum çinko düzeylerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Normal şahıslarda, glukoz yükselir yükselmez çinko yoğunluğu düşmeye başlar. (24). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar alınmıştır. Kontrol grubunda glukozun yüksek bulunduğu 5. dakikadan itibaren serum çinko düzeyinde düşme başlamıştır. Bu düşüklük test süresince devam etmiştir. Davies ve arkadaşları, oral glukoz tolerans testi uyguladıkları 67 sağlıklı kişide en düşük çinko düzeyini 45-60. dakikalarda bulmuşlardır. Diabetli kişilere aynı çalışma yapılmış ve serum çinkosunda düşme bulunmamıştır (24)

Kontrol grubumuzda, serum çinkosu tüm test boyunca bazal değere göre düşme göstermekteydi. En düşük değer 60. dakikada saptanmıştır. Kontrol grubunda ilk 5. dakikada serum çinkosunun hızlı düşmesi glukozu akut insülin yanıtında (akut insülin salınımı = inisyel faz) çinkonun önemli rol aldığıının indirekt kanıtı olarak düşünülmüştür. Testin diğer kısımlarında, çinkonun hızı azalmış şekilde düşmeye devam etmesi, çinkoya bu devrede de gereksinme olduğunu ve insülinin bu devredeki sentez ve salınımında rol oynadığını gösterebilir.

Çinkonun, nukleik asit ve protein sentezindeki rolü çok iyi bilindiğinden ve önemli varsayıldığından, çinkonun serumdan devamlı kaybı, insülinin sentezine (sekonder fazda, insülinin geniş insülin kaynağından salınımının önemli rol oynadığı) etkisi olabilir.

salınımı sentezide gerektirmektedir) de girdiğini hatıra getirir.

Hasta grubumuzda, diabetli kişilerde bildirildiği gibi, glukoz yükleme sırasında çinkoda anlamlı düşme gözlenmemiştir.

Hasta grubunun bazal çinko değerleri, kontrol grubuna göre esasen düşük bulunmuş, test sırasında daha fazla düşme göstermemiştir. Tüm test boyunca hasta grubunun serum çinko düzeyleri, bazal çinko düzeylerine göre anlamsız derecede değişiklik göstermiştir.

Bu durum test sırasında, hastalarda çinkonun kullanılmadığı göstermektedir.

Kontrol grubunda, en düşük çinko değeri 60. dakikada saptanmıştır. Hasta grubunun ise, bu dakikadaki çinko değeri, bazal değere göre önemli değişiklik göstermiyordu, ve bu dakikadaki kan şeker düzeyleri ortalaması hasta grubunda, kontrollere göre belirgin şekilde yüksek kalmıştı.

O halde, hasta grubunda, özellikle 60. dakikada kan şekerleri düzeylerinin kontrollere göre önemli derecede farklı bulunmasının ve test sonunda kan şekerlerinin bazal değere inemeyişinin nedeni serum çinkonun kullanılmayışı olabilir. Bu dakikada kontrol grubunun en düşük çinko düzeyi göstermesi, kan şekerini açlıktaki değerine indirmede çinkonun önemli rolü olduğuna işaret edebilir.

Oremililerde, çoğunlukla erken insülin yanıtında küntleşme bulunmuştur. (35, 42, 50) Salınımdaki bu küntlüğe, çinko eksikliği de yardım edebilir. Oremililerde glukoz yükleme testi sırasında, testin son dönemlerinde insülin düzeyi tüm araştırmacılar tarafından yüksek bulunmuştur. Yüksek insülin düzeyine rağmen, glukozun da yüksek kalışı (periferik insülin direnci), insülinin çevrel etkinliğinde rolü olan çinkonun, bu hastalarda düşük olmasına ait de olabilir.

Çinkonun serumdan kaybı, metalloprotein (metallothionein) denilen ve çeşitli dokularda mevcut olan çinko bağlayıcı proteinlere bağlanmasıyla olmaktadır. (59,771) Metalloproteinler, çinkonun serumdan dokuya girişini sağlarlar. Çinko eksikliği oluşturulmuş farelerde, dokularda çinkoyu bağlayıcı protein sentezinde azalma gözlenmiştir. (71) Serumda çinko yoğunluğu ileri derecede düşük olduğu zaman, dokulara çinko girişini sağlayan çinko bağlayıcı proteinlerin sentezi hemen hemen durur (59, 71) Böylece çinkonun serumda daha da fazla düşmesi önlenmiş, çinko homeostazi sağlanmış olur. Aksine, serumda çinko yoğunluğu arttıkça dokuda çinkoyu bağlayıcı proteinlerin sentezi artar ve çinkonun dokulara girişini kolaylaştırır. Bunun da çinko intoksikasyonundan koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. (71)

Üremililerde, beslenme yetersizliği, çinko absorpsiyonunda azalma (1, 66), düşük albumin düzeyinden ötürü plazma proteinlerine bağlanışında zayıflama (18), proteine bağlanma bakımından çinko ile yarışabilecek bazı toksik maddelerin birikimi (94), proteinüri sonucu idrarla çinko kaybının artışı (1, 18, 66) gibi çeşitli faktörlerin etkisiyle serumda bazal çinko düzeyi düşebilmektedir. Bu düşüklük sonucu, dokulara girişini sağlayan çinko bağlayıcı proteinlerin sentezinin de azalması doğal olarak beklenir. Bu, serumda çinkonun aşırı düşmesini önleyen ana homeostatik mekanizma olarak görülmektedir. Fakat bu durumda çinko, dokudaki metabolik ve hormonal işlevini yapamamaktadır.

Metalloprotein sentezini etkileyen ana faktörün serumdaki çinko yoğunluğu düzeyi olduğu kesinlikle anlaşılmıştır. (71) Ancak sentezi etkilemesi olası bulunan diğer hormonal ve enzimatik etkenler iyi incelenmediği gibi, metalloproteinlerin üremililerdeki sentezine ait de bir araştırmaya rastlanılmamıştır.

Çalışmamızda, üremili hastalarımızda, test sırasında çinko düzeyinin önemli değişiklik göstermemesi ve bazal düzeyini korumasında, metallo-protein sentezindeki azalmanın rolü olabileceği sonucunu çıkardık. Böylece olasılıkla çinkonun pankreas dokusuna girişi önlenmekte, çinko ile ilişkili metabolik ve hormonal işlevler aksamakta ve karbonhidrat intoleransı kolaylaşmış olmaktadır.

SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, IVGTT kronik böbrek yetmezlikli hastalara ve sağlıklı 12 kişiden oluşan kontrol grubuna uygulanmış ve K_G hızları hesaplanarak test sonuçları belirlenmiştir. Buna göre üremili hastalarımızın % 68 inde karbonhidrat metabolizması bozukluğu saptanmıştır. Hastalarımızın % 40 ında bu bozukluğun önemli derecede olduğu görülmüştür.
2. Serumda bazal çinko değerleri hasta grubunda, kontrollere göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum literatüre uygunluk göstermektedir. (18, 48)
3. Normallerde, test sırasında glukozda yükselme ile beraber, serum çinkosunda ani düşme belirmiştir. Bu ani düşmenin, insülinin akut salınım yanıtı ile ilişkili olduğu ve serum çinkosunun insülin salınımı için kullanıldığı düşünülmüştür. Bu durum literatürde bildirilen bulgulara uygunluk göstermektedir. (24)
4. Yine normallerde serum çinkosundaki düşmenin tüm test boyunca devam ettiği saptanmıştır. En hızlı düşme, ilk 5 dakikada olmakta, sonra çinko daha yavaş hızda düşmeye devam etmektedir. En düşük değer normal kişilerde 60. dakikada saptanmıştır.
5. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, test sırasında çinko düzeyinde oluşan değişiklikler anlamsız bulunmuştur. Bu durumda, test sırasında üremili hastalarda çinkonun kullanılmadığı kanısına varılmıştır. Bu durumun ise, olasılıkla, serum bazal çinko değerine aşırı düşüklüğünden ötürü, metalloprotein sentezindeki azalmaya ait olduğu düşünülmüştür.

6. IVGTT sonuçlarına göre, hasta ve kontrol grubu arasında 60. dakikada kan şeker düzeyleri bakımından anlamlı fark bulunmuş ve hasta grubunda kan şekerleri yüksek düzeyde saptanmıştır. Bu dakikada normallerde serum çinko düzeyi en düşük değerini gösterirken, hasta grubunda bazal değere göre anlamlı değişiklik görülmemiştir. Hasta grubunda bu dakikadaki hipergliseminin çinkonun kullanılmasındaki kusura ait olduğu düşünülmüştür.
7. Çinko, insülinin çevrel etkinliğinde de rol aldığından, hasta grubunda bazal çinko değerlerinin önemli derecede düşük oluşu, periferik insülin duyarsızlığında bu düşüklüğün de rol oynayabileceğini hatıra getirmiştir.
8. Hasta grubunda bazal çinko değerleri düşüklüğü, günlük proteinüri oranları ile orta derecede anlamlı ve ters yönde bağıntı göstermiştir. Yani proteinüri arttıkça bazal çinko değerinin de düştüğü bulunmuştur. ($r = -0.519$) (Grafik 2)
9. Hasta grubunun, bazal çinko değerleri ile serum albumin, α_2 -globulin düzeyleri arasında bir bağıntı bulunmamıştır.
10. Özet olarak, kronik böbrek yetmezlikli şahıslarda, serum bazal ve test sırasındaki çinko değerleri normallere göre düşük bulunmuştur. Çinkonun, karbonhidrat metabolizmasındaki önemli rolü dikkate alınarak, üremili hastalardaki glukoz metabolizması bozukluğunun çinkodaki eksikliğine ve test sırasında kullanılmasındaki kusura ait olabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

Çalışmamızda, kronik böbrek yetmezliğinde oluşan karbonhidrat metabolizması bozukluğunda glukoz-çinko ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 1980 yılı içinde A.O.T.F İç Hastalıkları Kliniğininde yatırılarak incelenen 22 kronik böbrek yetmezlikli olgu ve polikliniğe başvuran 12 sağlıklı kişi alınmıştır.

Hastalara ve kontrol grubunu oluşturan olgulara damar içi glukoz yükleme testi (IVGTT) uygulanmış ve test sırasında kan şekerleri ile serum çinko düzeyleri belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlar biyoistatistik yöntemlerle incelenmiş ve birbirleriyle karşılaştırılarak önem kontrolü yapılmıştır.

IVGTT sonuçları, K_G hızları belirlenerek değerlendirilmiş, böylece kronik böbrek yetmezlikli hastalarımızın % 68 inde karbonhidrat metabolizması bozukluğu olduğu belirlenmiştir. % 40 olguda ise bu bozukluğun önemli derecede olduğu bulunmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, serum bazal çinko değerleri, normallere göre oldukça düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, hastaların proteinüri değerleri ile ters yönde ve orta derecede anlamlı bir bağıntı göstermiştir. Proteinüri oranları arttıkça, bazal çinko değerlerinin düştüğü saptanmıştır.

Normal kişilerde IVGTT sırasında, serum çinkosunda tüm test boyunca süren düşme gözlenirken, böbrek yetmezlikli hastalarda serum çinkosundaki değişiklikler önemsiz ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Bu bulgular, normal karbonhidrat toleransı için çinkonun gerekli olduğunu ve normal kişilerde test sırasında çinkonun kullanıldığını gösterebilir.

Buna karşılık bozuk karbonhidrat toleransı olan hasta grubunda çinko düzeyi değişmemektedir. Bunun çinkoya bağlayıcı metalloproteinlerin sentezindeki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Normallerde, test sırasında çinkonun en düşük düzeyde saptandığı 60. dakikada, hasta grubunda çinko değeri bazale göre değişiklik göstermemektedir. Bu bulgu 60. dakikada hasta grubunun, kontrollere göre yüksek kan şekere düzeyi göstermesini açıklamaya yardım eder özellikte bulunmuştur.

Çinkonun, insülinin çevrel etkinliğinde rolü olmasından ötürü, bazal çinko değerlerinin hasta grubunda düşük oluşu, periferik insülin duyarsızlığını kolaylaştıran bir unsur olarak düşünülmüştür.

Sonuç olarak karbonhidrat metabolizması bozukluğu üremililerde, oluşturacağı komplikasyonlar bakımından üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Bu metabolizma bozukluğunda, çalışmamızın sonuçlarına göre önemli rolü gözüken çinkonun, böbrek hastalarında plazmada düşük bulunuşu ve kullanılmayışı, düzeltilmesi gereken bir durum olarak görülmüştür.

KAYI AELAR:

1. Alfrey, A.C. , Smith, W.R. :Trace metals on regular dialysis p. 647 in replacement of renal function by dialysis ed by Drucker, G. , Parsons, P.N. , Maher, J.F. 1979 Martinus, Dijkhoff Publisher , Boston
2. Alp, N. , Gürçay, A. :Kronik böbrek yetmezlikli şahıslarda ağızdan glukoz ve intravenöz insüline alınan cevap Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni 8(I):74 - 85 ,1975
3. Andres, R. :Effect of Age in interpretation of Glucose and Tolbutamide Tolerance tests in Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment by Fajans, S.S. , Sussman, K.K. , Am Diab Assoc vol III, New York , 1971
4. Andres, R. :Aging and Diabetes in Symposium on Diabetes Mellitus by Delig, P. , Bondy, P.K. Med Clin N Amer 55(4) :835 , 1971
5. Bagdade, J.D. , Casaretto, A. , Albers, J. :Effects of Chronic uremia, Hemodialysis and Renal Transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man J Lab Clin Med 87: 37 , 1976
6. Bagdade, J.D. :Disorders of Carbonhydrate and Lipid metabolism in uremia Nephron 14: 153 - 162 , 1975
7. Bagdade, J.D. , Porte, D. , Bierman, E.L. :Hypertriglyceridemia A metabolic consequence of chronic renal failure New Eng J Med 279: 180 ,1968
8. Balestri, P.L. , Rindi, P. , Biagini, M. and Giovanetti S. : Effect of uremic serum, urea, creatinine and methylguanidine on glucose metabolism Clin Sci 42: 395 ,1972
9. Bansal, S. , Rizvi, S.I. , Rao, L.B. , Vaishnava, H. : Effect of Hypocalcemia on glucose Tolerance, Insuline release and free fatty acid levels in human subjects Postgrad Med J 51: 471 -475, 1975
10. Bilbrey, G.L. , Balooza, G.R. , Hite, H.G. , Atkins, G. , Kul, A.R. , Knochel, J.F. :Hyperglucagonemia in uremia Reversal by renal transplantations Ann Int Med 82: 525-528 ,1975

11. Boyett, J.D. , Sullivan, J.F. :Distribution of protein bound zinc in normal and cirrhotic serum metabolism
19 148- 157 , 1970
12. Brunzel, J.D. , Robertson, R.F. , Lerner, R.L. , Hazard, .R. , Ensick, J.F. -Bierman, E.L. and Porte, H. :Relationships between Fasting Plasma Glucose Levels and Insuline secretion during intravenous glucose tolerance tests JCE andM 42: 222 ,1976
13. Burch, R.E. ,Bann, E.K.J. ,and Sullivan, J.F. : Fewer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human nutrition Clin Chem 21: 501 ,1975
14. Burch, R.E. , Sullivan, J.F. :Clinical and Nutritional aspects of zinc deficiency and excess Med Clin N Amer 60: 675 , 1976
15. Cattran, D.C. , Steiner, G. ,Berton, S.S.A. , Wilson, D.R. :Lipopartriglyceridemia in uremia and the use of triglyceride turnover studies to define pathogenesis Trans Amer Soc Inter Organs 20: 148 , 1974
16. Cerletty, J.H. , and Enebry, F.H. :Azotemia and glucose intolerance Ann Intern Med 66: 1097 ,1967
17. Cin, Ş. ,Çavdar, A.O. , Arcasoy, A. :Değişik sosyo-ekonomik koşullarda, çocuk ve gençlerde iz elementlerin incelenmesi, Buray Matbaası, Ankara, 1978
18. Condon, J.D. , Freeman, R.H. :Zinc metabolism in Renal Failure Ann Intern Med 73: 531 , 1970
19. Constam, G.R. , Leeman, T. , Almasy, E. et al :Weitene Beobachtungen über der Zinc-stoffmechel bei Diabetes Mellitus Schweiz Med Wochschr 94:1104 -1111 ,1964
20. Crockett, S.E. , Cataland, S. , Talko, J.H., Lazzaferri, E.L. :The Insulinotropic effect of Endogenous gastric inhibitory peptide in normal subjects J Clin Endocrinolog Metab 42: 1098, 1976

- 21.Çavdar, A.O. , Arcasoy, A. , Güzdaşoğlu, S. , Cin, Ş. ve İrten, J. :Demir eksikliği, iz elementler TBTAK - Ankara, 1976 s. 58
- 22.Davidson, B.A. , Fisher, M.B. , Dabir- Vaziri, F. , Schaffer, H. :Effect of protein intake and dialysis on the abnormal growth hormon, glucose and insulin homeostasis in uremia Metabolism 25: 455- 464 , 1976
- 23.Davidson, B.A. , Lowrie,E.G. and Hampers, C.L. :Lack of Dialysabl İnsuline antagonists in uremia Metabolism 18: 387-394 ,1969
- 24.Davies, I.J.T. , Musa,A. and Dormandy, T.L. :Measurements of plasma zinc J Clin Path 21: 359-365 ,1968
- 25.De Bronzo, R.A. , Andres, R. ,Edgar,F. , and alker, G.G. :Carbonhydrate metabolism in uremia Med 52: 469-481, 1973
- 26.El- Bishti, H.H. , Counahan, R. , Bloom,S.R. , Chantler, G. : Hormonal and metabolic responses to intravenous glucose in children on regular hemodialysis Am J Clin Nutr 31: 1865- 1869 ,Oct 1978
- 27.Falkner, S. , and Pihl,B. :Structural lability of zinc containing secretion granules of pancreatic beta cells after exposure to hydrogen sulphide Diabetologia 4: 239, 1968
- 28.Feldman, R.A. and Singer, I. :Endocrinologia and Metabolism in uremia and dialysis A Clinical Review Med 54:345 , 1975
- 29.Ferranini, E. ,Navaesi, R. ,Pilo, A. ,Iorelli,E. : Methylguanidine and insüline responses in patients of maintenance hemodialysis The Lancet 2(7933) :1028-9, 1976
- 30.Lier, J.S. , Kahn, R. , Roth, J.:Receptors,Antireceptors antibodies and mechanism of insülin resistance New Eng J Med 300(8): 413 , 1979
- 31.Giroux, E.L. , Henkin, R.E. :Competition for zinc among serum albumin and amino acids Biochim Biophys Acta 273: 64-72 ,1972

32. Gregg, R. , Diamond, A. , Mondon, C.E. and Reaven, G.M. :
The effects of chronic uremia and Dexamethasone on triglyceride kinetics in the rat Metabolism 26: 875, 1977
33. Gregg, R. , Mondon, C.E. , Reaven, E.P. and Reaven, G.M. :
Effect of acute uremia on triglyceride kinetics in the rat Metabolism 25: 1557 ,1976
34. Hambidge, K.M. : Role of zinc and other trace metals in pediatric nutrition and health Ped Clin N Amer 24:95, 1977
35. Hampers, C.L. , Lowrie, E.G. , Soeldner, J.S. , Merrill, J.P. :
Uremia and carbohydrate metabolism in Kluthe, Deryline and Lurton Uremia: An International Conference on Pathogenesis Diagnosis and Therapy, Thieme, Stuttgart, 1972 p. 173
36. Hampers, C.L. , Soeldner, J.S. , Doak, F.B. and Merrill, J.P. :
Effect of Chronic renal failure and Hemodialysis on Carbohydrate metabolism J Clin Invest 45:1713 -1731 , 1966
37. Harrison, T.R. : Principles of Internal Medicine Mc Graw Hill Book Com Eight Ed. New York, 1977
38. Henkin, R.I. : Trace metals in endocrinology Ped Clin N Amer 60: 779 , 1976
39. Henkin, R. I. , Smith, F.R. : Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis Am J Med Sci 264:401-409, 1972
40. Loffken, L. , and Rausch-Stroman, J.G. : Die Zinc ausscheidung bei diabetikern unter penicillamine Z. Klin Chem Klin Biochem 7: 4-7, 1969
41. Holiday, M. A. , Chantler, C. : Metabolic and nutritional factors in children with renal insufficiency Kidney Intern: vol 14 306-312 1978
42. Lutching, R.H. , Hegstrom, R.L. , Scribner, B.H. : Glucose intolerance in patients on long term intermittent dialysis Ann Intern Med 65(2): 275, 1968
43. Luth, B.J. : Environment and the Kidney Arch Environ Health II: 710 , 1965
44. Mahn, C.B. , Soeldner, J.S. , Gleason, R.E. , Rojas, L. , Camerini-Davalos, R.A. and Marble, A. : Clinical and Chemical Diabetes in offspring of Diabetic couples New Eng J Med 281: 343-47 , 1969

45. Knochel, J.P., Seldin, D.V. :The Pathophysiologia of uremia in Brenner, B.H. and Rector, F.C. :The Kidney W.B. Saunders comp. Philadelphia ,1976
46. Doloğlu, S. :Endokrinoloji Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınlardan Ankara, 1961
47. Koo, S.I. and Turk, D.E. :Effect of zinc on the ultrastructure of the pancreatic aciner cells and intestinal epithelium in the rat *J Nut* 107: 896, 1977
48. Kopple, J.D. :Dietary requirements in Massry, S.G. , Sellers, A.L. :Clinical aspects of uremia and dialysis 1976, Springfield Illinois , USA p. 453
49. Lindler, A. , Charra, B. , Sherrad, J.D. and Scribner, B.L. :Accelerated Atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis *New Eng J Med* 290: 697-701 ,1974
50. Lowrie, E.G. , Soeldner, J.S. , Hamper, S.C.L. and Merrill, J.P. :Glucose metabolism and insuline secretion in uremia prediabetic and normal subjects *J Lab Clin Med* 76:603,1970
51. Lundbeak, K:Intravenous Glucose Tolerance as a tool in definition and diagnosis of Diabetes Mellitus *Dr Med J I*:1507- 1513 ,1962
52. Mahajan, S.K. , Prasad, A.S. , Labbani, P. , Briggs, W.A. , McDonald, E.D. :Zinc metabolism in uremia *J Lab Clin Med* 34: 5, 1979
53. Maske, H. :Interaction between insuline and zinc in the islets of Langerhans, *Diabetes* 6: 335, 1957
54. Murase, T. , Catron, D.C. , Rubenstein, D. and Steiner, G. :Inhibition of lipoprotein Lipase by uremic plasma, a possible cause of hypertriglyceridemia *Metabolism* 24: 1279 , 1975
55. Navalesi, R. , Pilo, A. , Lenzi, S. , and Donato, L. :Insuline metabolism in Chronic Uremia and anephric state Effect of the dialytic treatment *J Clin Endocrinol Metab* 40:70 , 1975
56. Neubauer, E. : Uber Hyperglykagnie bei Hochdrucknephritis und die Beziehung zwischen glykamic andglucosurie beim Diabetes Mellitus *Biochem* 2 25:285, 1910
57. Norbeck, H. , Orö, L. , Carlson , L. A. :Serum Lipid and Lipoprotein concentrations in chronic uremia *Acta Med Scand* 200: 487-492 ,1976

58. O'Brien, J.P. and Sharpe, A.R. : The influence of renal disease on the insulin I^{131} disappearance curve in man Metabolism 16: 76- 83 ,1967
59. Oh, S.H. , Deagen, J.T. , Whanger, P.D. , Nesvig, P.H. : Biological function of metallothionein V. Its induction in rats by various stresses Am J Physiol 234(3) E 282-5, 1978
60. Orskov, H. , Christensen, J. : Growth hormone in uremia Scand J Clin Invest 27:51 -60, 1971
61. Ostlund, R.E. : Contractile Proteins and Pancreatic beta cell secretion Diabetes 26:245, 1977
62. Orten, J.M. : Biochemical aspects of zinc metabolism in Prasad, A.S. (Ed), Zinc metabolism Springfield, Charles, C. Thomas, 1966 p.38
63. Parisi, A.F. and Vallee, B.L. : Metalloenzymes : Characteristics and significans in biology of medicine Am J Clin Nutr 22: 1222 , 1969
64. Peterson, J.D. , Coulter, C.L. and Steiner, D.F. : Structural and crystallographic observations on hagfish insulin Nature 251: 239 ,1974
65. Praissman, M. and Rupley, O.A. : Comparison of protein structure in crystal and in solution II. Tritium-hydrogen exchange of zinc-free and zinc insulin Biochem 7:2431 ,1968
66. Prasad, A.S. ; Metabolism of zinc and its deficiency in human subjects in Prasad, A.S. (Ed) Zinc metabolism Charles, C. Thomas Springfield, 1966 p.250
67. Prasad, A. S. : Zinc deficiency in man Am J Dis Child 130: 359 ,1976
68. Prasad, A.S. , and Oberleas, D. : Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro J. Lab Clin Med 76: 416-425 ,1970
69. Peaven, G.M. , Lerner, M.L. , Stern, P.P. and Barquhan, J.W. : Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia J Clin Invest 46(II): 1956 ,1967
70. Renner, D. , Heintz, R. : Inhibition of certain steps of glucose degradation in uremia in Kluthe, R. , Beklyne, G., Burton, B. : Uremia : An Int Conf on Pathogenesis, diagnosis and treatment p.195

71. Richards, M.P. , Cousins, R.J. :Zinc - binding proteins
Relationship to short term changes in zinc metabolism
Proc Soc Exp Biol Med 153(I): 52 -6 ,1976
72. Riordan, J.F. ;Biochemistry of zinc Med Clin N Amer
60: 661 , 1976
73. Rubenstein, A.H. , Spitz, I. :Role of the Kidney in insü-
lin metabolism and excretion Diabetes 17: 161 ,1968
74. Schroeder, H.A. :The Biological Trace elements
J Chron Dis 18: 217-28 ,1965
75. Scott, D.A. and Fisher, A.M. :The insüline and zinc con-
tent of normal and diabetic pancreas J Clin Invest 17:
725 ,1938
76. Schervin, R.S. , Bastl, C. , Finkelstein, F.D. :Influence
of uremia and hemodialysis on the turnover and metabolic
effects of glucagon J Clin Invest 57:722-31 ,1976
77. Smith, K.T. , Cousins, R.J. , Silbon, T.L. , Failla, L.L.
:Zinc absorbtion and metabolism by isolâted, vascularly
rat intestine J Nutr 108(II) 1849-57 ,1978
78. Sondstead, L.H. , Vo-Khættu, K.P. , Solomons, I. :Condi-
tioned zinc deficiencies in trace elements in human health
and diseasea edited by Prasad, A.S. New York , Academic
Press ,I , 1976 p.33
79. Spitz, I.H. , Rubenstein, A.H. , Bershon, I. ,Abrahams,C.
and Lowy, C. :Carbonhydrate metabolism in renal disease
Q J Med 39(154) :201-226, 1970
80. Steiner, D.F. ; CocrySTALLitation of pro insüline and
insüline Nature 243 :528, 1973
81. Steiner, D.F. : Insüline today?Diabetes 26: 322 , 1977
82. Stout, R. H. , Belf, H.B. :insüline- stimulated lipogene-
sis in arterial tissue in relation to diabetes and ateroma
The Lancet 280 702 - 703 , 1968
83. Swenson, R.S. , Peterson, D.L. , Bshleman, H. and Reaven,
G.H. :Effect of acut uremia on various aspects of carbon-
hydrate metabolism in dogs Kidney Int 4: 267-272 ,1973
84. Swenson, R.S. , Weisinger, J. , Reaven, G.H. :Evidence
that hemodialysis does not improve the glucose tolerance
of patients with chronic renal failure
Metabolism 23: 929-36 ,1974

85. Tchoboutsky, G. , Rosseline, G. , Assan, R. , Derot, M. :
Glucose intolerance in Uremia *Diabetologia* 5: 25-28 ,1969
86. Ulmer, B.D. ; Trace elements *New Eng J Med* 297:318 ,1977
87. Underwood, E.J. :Trace elements in human and animal
nutrition 3rd. ed New York Academic Press 1971 p.208
88. Weisinger, J.R. , Reaven, G.H. , Coplon , F.S. , Swenson,
R.S. :The Effect of dialysis on true plasma glucose
tolerance in uremia *Trans Amer Artif Int Organs*
19: 277-281 , 1973
89. Westervelt, F.B. : Metabolic and Endocrine Abnormalities
in Massry, S.G. , Selers, A.L. :Clinical aspects of ure
mia and dialysis 1976 Springfield, Illinois, USA p.212
90. Westervelt, F.B. , Schreiner, G.E. :The Carbonhydrate
intolerance of uremic patients *Ann Intern Med* 57(2): 269,
1962
91. Westervelt, F.B. : Insuline effect in uremia
J Lab Clin Med 74: 79,84 ,1969
92. Williams, R.H. :Textbook of Endocrinology Fifth ed
W.B. Saunders Com Philadelphia, 1974
93. Yasuda , R. , Sato, T., Furuyama, T. and Yashinaga, K. :
Relationship between insulin response to oral glucose
load and creatinine clearance *Diabetes* 24: 1066-71,1975
94. Yunice, A.A. , Ling, R.W. , Fraik, S. , Haygood, C.C. ,
Lindeman, R.D. :Urinary zinc excretion following infus
ions of zinc sulfate, cysteine, histidine or glycine
Am J Physiol 235(I) 40-5, 1978