

T.C
İstanbul Üniversitesi
Çocuk Sağlığı Enstitüsü

18

ÇOCUKLARDA AKUT STRES HİPERGLİSEMİSİNDE
HORMONAL DEĞİŞİKLİKLERİN VE KISA SÜRELİ PROGNOZUN
İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Aygün Dindar

Yürütücü: Doç.Dr.Hülya Günöz

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İstanbul - 1987

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KISALTMALAR	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	25
BULGULAR	30
TARTIŞMA VE SONUÇLAR	45
ÖZET	61
KAYNAKLAR	63
EK TABLOLAR	73

KISALTMALAR

CRH	Kortikotropin releasing hormon
ACTH	Adrenokortikotrop hormon
PRL	Prolaktin
BH	Büyüme hormonu
TSH	Tirotropin
β -LPH	β -Lipotropin
β -END	β -Endorfin
LH	Luteinizan hormon
FSH	Folikül Stimülan hormon
c-AMP	siklik adenozin monofosfat
T ₃	Triiodotironin
T ₄	Tiroksin
OGTT	Oral glükoz tolerans testi
KH	Karbonhidrat
RIA	Radioimmunoassay

GİRİŞ

Stres, H.Selye tarafından "Bir gereksinim karşısında, organizmanın özgün olmayan ve aşırı durumlarda patolojik olabilen normal ve uyumsal yanıtı" olarak tanımlanmıştır(71).

Stresin, organizmada yarattığı tepkiler zincirinin ilk evresi "Alarm tepkisi"dir. Bu evre, organizmanın yaşamını sürdürme amacına yönelik nöroendokrinolojik ve biokimyasal değişiklikleri içerir.

İnsanda stresle ilgili, laboratuvar koşullarında yapılan araştırmalarda, suni oluşturulan stresin, gerçek stres yoğunluk ve süresine erişemediği saptanmıştır. Bu nedenle pek çok psikonöroendokrinolojik stres çalışmaları doğal koşullarda yapılmaktadır(56).

Akut stres uyarısında erken ve önemli yanıt hiperglisemidir(1). Plazma glikoz düzeyinin normal sınırlarda (60-150 mg/dl) sürdürülmesi, MSS işlevi için yaşamsal önem taşır. Bilindiği gibi MSS glikoz sentez edemez, ancak birkaç dakika yetebilecek miktarı depo eder. Kısa süreli hipoglisemi beyin işlev bozukluğuna, uzamış ve ciddi hipoglisemi ise beyin ölümüne yol açar. Bu nedenle organizmanın glikoz düzenleyici sistemleri hipoglisemiyi önlemek ve düzeltmek üzere gelişmişlerdir(14).

Çocuklarda çeşitli infeksiyonlar ve serebral olaylar gibi akut stres uyarılarını takiben gelişen hiperglisemi klinik olarak zaman zaman gözlenmektedir.

Bu çalışmada, nöroendokrinolojide son on yılda; özellikle stres yanıtında büyük önem kazanan β -endorfin ile hipofiz (BH, prolaktin, TSH), adrenal (kortizol) ve pankreas (insülin ve glukagon) hormonları arasındaki ilişkiyi akut stres hiperglisemili çocuklarda inceleme ve kısa sürede izleme amaçlandı.

Kliniğimiz acil polikliniğine kısa sürede genel durum bozukluğuna neden olan çeşitli yakınmalar ile başvuran, hiperglisemi ve normoglisemi saptanan olgularla çalışıldı. Hiperglisemi saptanan olgular, ilk başvurudan 4-6 hafta sonra kontrole çağırıldı. Çalışmada akut stres uyarısına bağlı nöroendokrin değişimlerin klinik tablodaki etkisi ve ayrıca yakın prognoz değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

Endokrin ve sinir sistemi organizmanın tüm metabolik ve homeostatik işlevlerini düzenler. Endokrin salgılar doğrudan ve dolaylı olarak beyin etkisindedir ve hemen hemen bütün hormonlar beyin işlevini etkiler.

Sinir sisteminin temel birimi nöron ile, endokrin sistemin temel birimi salgı hücresinin birçok ortak özellikleri vardır. Sinir hücreleri aksiyon potansiyeli oluşturmakla beraber salgılatıcı işleve, endokrin hücreler ise salgılatıcı işlevleri yanında elektriksel potansiyele sahiptir. Nöronlar, endokrin bezlerle beraber, özgün hücre reseptörleri ile reaksiyona giren kimyasal mediatörler aracılığı ile target hücreleri uyarırlar. Sinir hücrelerinde sentez edilen birçok peptid ve nörotransmitter endokrin bezler tarafından yapılışının aynıdır. Bu nedenle artık sinirsel ve hormonal kontroller arasındaki geleneksel ayrımlar kalmamıştır(61). Bütün salgı hücrelerinin işlevi sinirsel uyarılarla düzenlenir.

Endojen opioidlerin bulunması ve hipotalamus dışı peptiderjik nöron sisteminin yaygın dağılımının saptanması ile birçok önemli beyin işlevi tanımlanmıştır. Guillemin tarafından bu olay "Nöronun yeni endokrinolojisi" şeklinde ifade edilmiştir(25).

HİPOTALAMO-HİPOFİZER BİRİM

Ön hipofizinin işlevini düzenleyen, hipotalamik nörohormonlara salgılatıcı (releasing) faktör adı verilir. Hipotalamik dokudan ayrılan ve hipofizden ACTH salgısını uyardığı saptanan CRH'nın bulunmasından sonra çalışmalar organ kültürlerinde sürdürülmüştür. Günümüzde kimyasal yapısı tanımlanmış salgılatıcı faktörler:

- Tirotropin salgılatıcı hormon - TRH
- Gonadotropin salgılatıcı hormon - GNRH veya LHRH
- Somatostatin
- Kortikotropin salgılatıcı hormon - CRH
- Büyüme hormonu salgılatıcı hormon - GHRH
- Pekçok prolaktin salgılatıcı faktörler.

Bazı hipotalamik faktörlerin, ön hipofiz işlevi üzerine belirgin baskılayıcı etkileri vardır. Baskılayıcı ve salgılatıcı faktörlerin karşılıklı etkileşimi ile, PRL, BH ve TSH çift yönlü olarak kontrol edilirler. Hipofizyotropik hormonların etkileri tek bir hipofiz hormonu ile sınırlayıcı değildir. Örneğin: TRH, prolaktinin güçlü bir uyarıcısıdır ve bazı koşullarda ACTH ve BH'da salgılatır. GNRH, LH ve FSH'nin ikisini de uyarırken, somatostatin BH, TSH ve çok çeşitli hipofizer hormon salgısını baskılar. PRL'nin başlıca inhibitörü olan dopamin, TSH, gonadotropin ve bazı koşullarda BH salgısını da baskılar.

HİPOFİZ(15)

Hipofiz, sfenoid kemikte sella turcica üzerinde yer alan, 10x13x6 mm boyutlarında ve 0.5 gr ağırlığında küçük bir bezdir. Ön ve arka lob (nörohipofiz) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Ön hipofiz total ağırlığın % 75'ini oluşturur. Arka hipofiz, bezin orta ve arka bölümünü oluşturan hipofiz sapı-

nın geniş kısmıdır. Orta lob, pekçok omurgalı da olmasına rağmen insanda hemen hemen yoktur. Hücreleri ön ve arka hipofize dağılmıştır.

Arteriyel kan, a.carotis interna'dan çıkan üst hipofizeal arterin dalları ile gelir. Diğer kaynak hipotalamusta, median eminens'te yer alan ve fizyolojik önemi olan venöz portal sistemdir. Portal venlerdeki kan akımının yönü, median eminens'ten hipofize doğrudur. Böylece hipotalamik salgılatıcı ve baskılayıcı faktörler ön hipofize iletilir. Venöz kan ise kavernöz sinüs içine boşalır.

Hipofizde, immunohistolojik teknikler ile ayırdedilen ve değişik hormonlar salgılayan 5 majör salgılatıcı hücre tipi saptanmıştır (Tablo 1).

TABLO 1
Hipofizde Salgılatıcı Hücre Tipleri ve Hormonlar

Peptid	Salgılatıcı Hücre Tipi
I- Kortikotropin ile İlgili Peptidler	
Ortak prekürsör: Pro-preopiomelanocortin	
1. Kortikotropin-ACTH	Kortikotropik
2. β -Lipotropin	Kortikotropik
İkincil parçalanma ürünü.	
β -Endorfin (β -LPH 61-91)	Kortikotropik
3. Aminoterminal glukopeptid	
II- Glikoprotein Peptidler	
1. FSH	Gonadotropik
2. LH	Gonadotropik
3. TSH	Tirotropik
III- Somatomammotropinler	
1. PRL	Laktotropik
2. BH	Somatotropik

Hipofiz hormonlarının salgıları, sinir sistemi uyarıları ile düzenlenen feed-back kontrol altındadır.

ENDORFİNLER

Endorfinler (Endojen morfine benzer madde), beyinde sinir uçlarında lokalize, sinirsel uyarı ile salgılanan ve diğer sinir hücrelerinin işlevleri üzerine önemli etkileri olan nöropeptidlerdir.

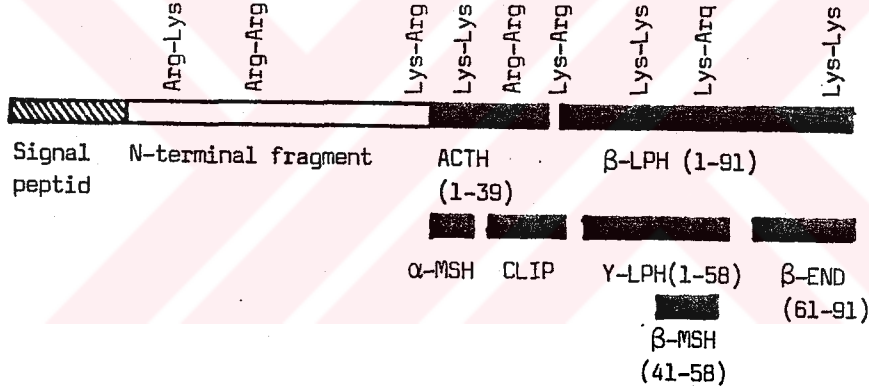
Endojen morfine benzer maddelerle ilgili araştırmalar 1975 yılında başladı(36). Beyin ekstrelerinden ilk kez ayrılan ve opiat agonist aktivitesi saptanan iki endojen opioid, met-enkefalin ve Leu-enkefalin adı verilen iki pentapeptid-di(38,41). Endorfin terimi de ilk kez 1975 yılında, Dr.Eric Simon tarafından, Endo (endojen'in kısaltması ile) ve orfin'-den (opioidler için kullanılan son takı) türetilerek literatürde kullanılmaya başlanmıştır.

1976 yılında, beyinde moleküler ağırlığı enkefalinlerden daha büyük ve opioid aktivitesi olan yeni bir madde bulundu. Prohormonu β -Lipotropin olan bu madde, endojen opioidlerin en güçlüsü olan β -Endorfin idi. β -Endorfin, β -Lipotropin'in 61-91. aminoasitleri arasında yer alan bir polipeptid-dir ve β -eki, β -Lipotropin'in bir parçası olduğu için verilmiştir(45).

Yüksek molekül ağırlıklı, opioid kapsayan proteinlerin ayrılması ile prekürsör araştırmaları başladı(36). Hipofiz bezinde, ACTH ve β -Endorfin'in ortak prekürsörü saptanarak, pre-proopiocortin adı verildi(67). Daha sonra, c-DNA klonlama tekniği ile yapılan çalışmalar sonucunda, prekürsörün sadece ACTH ve β -LPH'nin opioid ürünleri değil, α - ve β -melanosit stimulan hormon sıralarını da içerdiği saptanarak adı "Pre-proopiomelanocortin" olarak değiştirildi(12).

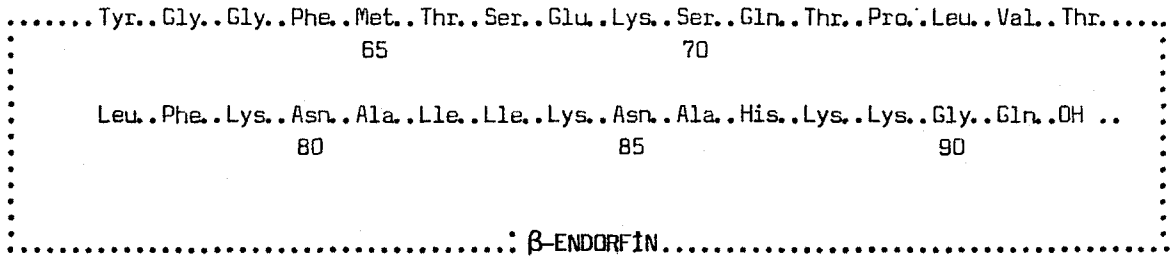
1983 yılında yapılan INCR (International Narcotic Research Conference) toplantısında, Pre-proopiomelanocortin'-in opioid ürünleri arasında en önemli olanının β -Endorfin olduğu ve nörohormonal bir rolü olabileceği vurgulanmıştır(36).

Pre-proopiomelanocortin, molekül ağırlığı 31.000 dalton olan bir glikoproteindir. Hipofizin kortikotrop hücrelerinde, ACTH, β -lipotropin ve 78 aminoasitli, aminoterminal bir glikopeptide parçalanır. β -Lipotropin'in, β -Endorfin ve γ -Lipotropine parçalanması yine kortikotrop hücrelerde gerçekleşir. Daha ileri parçalanmaların kortikotrop hücrelerde olmadığı sanılmaktadır. Signal peptid ile ilgili çalışmalar, 26 aminoasit içerdiğini göstermektedir(11).



ŞEKİL 1

Sığır Pro-preopiomelanocortin molekülünün şematik gösterilmesi(11)
(CLIP=Corticotropin-like peptide)



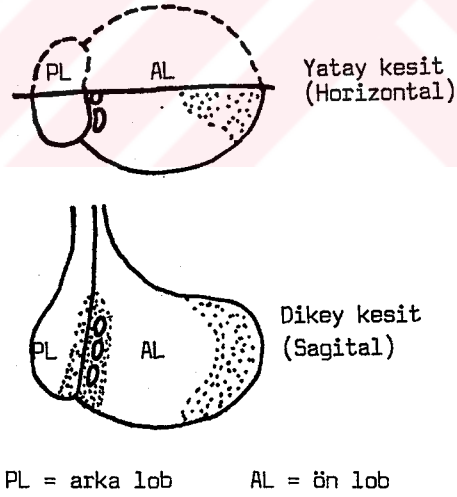
ŞEKİL 2

β -Endorfin aminoasit dizisi(49)

β -Endorfinin birincil yerleşimi, hipofiz ve özellikle ön ve orta lobdur. Daha az miktarda hipotalamus ve beyinde bulunur.

Marco, R.C. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada(47), ani kardiovasküler nedenler ile ölmüş erişkin insanların otopsileri yapılarak hipofizleri çıkarılmış, immunoreaktif antiserum kullanılarak β -END/ β -LPH, ACTH içeren hücrelerin dağılımı saptanmıştır.

Dikey kesitlerde hücrelerin yarım ay şeklinde, ön lobun ön kısmında yatay kesitlerde ise ön hipofizinin ön-orta kısımlarında yoğun olarak yerleştikleri görülmüştür. Bu kortikotropik hücrelerin bir kısmı nöral loba da yayılmıştır. Bu hücrelerin, nörohipofizden hipotalamusa olan geri kan akımı nedeni ile beyin fonksiyonları üzerine önemli etkileri olabileceği sanılmaktadır.



ŞEKİL 3

İnsan erişkin hipofizinde β -END/ β -LPH, ACTH içeren hücrelerin şematik dağılımı(47)

Beyinde ise en yüksek β -Endorfin düzeyi, medial hipotalamusta, daha az olarak periventriküler thalamus substantia nigra, medial amigdaloid nukleus, periaquaduktal gri madde ve locus cereleus'ta bulunur(49).

TABLO 2

Bazı Nöropeptidlerin Memeli MSS'de Bölgesel Dağılımı

	Neo-cortex	Hypo-thalamus	Median eminens	Amig-daloid kompleks	Hippo-campus	Diğer Limbik Bölgeler	Thalamus	Mezeno-sefalon	Medulla Pons
ACTH	↓	↑↑↑	↑↑	↑	↓	↓	↓	-	↓
β-LPH	↓	↑↑↑	↑↑	↓	-	↓	-	↑	↓
β-END	-	↑↑↑	↑	↓	↓	↓	↓	↑	↓

NOT

↑↑↑ - çok yüksek

↑ - orta

↑↑ - yüksek

↓ - düşük

Endorfinler, ayrıca barsak hücrelerinde(54), pankreas-ta(8), epifizde, göz ve plasentada da bulunmuşlardır(69). β-Endorfin'in ayrıştırılmış sıçan böbreküstü bezlerinde kortikosteron salgısını ACTH'ın % 50'si kadar bir güçle uyardığı gösterilmiştir.

Endojen opioidler, hormonal etkileri yanında, ağrı eşiğini yükseltir, sedasyon oluşturur ve ekstrapiramidal motor aktiviteyi etkiler(61). Ayrıca, epilepsi'de(17), hafıza(17), ısı düzenlenmesi(28), iştah kontrolü(50), kan basıncı(44), mide-barsak işlevi(55), dolaşım sistemi yanıtlarında, özellikle hemorajik(7) ve endotoksik şokta(39) ve solunum üzerine etkileri, özellikle "Ani beşik ölümü" (Sudden infant death syndrome) patojenezinde araştırılmıştır(55).

β-Endorfin, hipotalamus'tan salgılanan CRH'un uyarısı ile ön hipofizden ACTH ile birlikte salgılanır(30,40). ACTH ve β-Endorfin paralel bir günlük ritm gösterirler(31).

Glükokortikoidlerin negatif feed-back etkisi, beyni ve hipofizi kapsayan karmaşık bir mekanizma iledir. Hipofiz üzerine etki hipotalamusa olandan daha baskındır. Hipofizden

ACTH ve β -Endorfin salgısını etkileyen diğer faktörler, vasopressin, oksitosin, katekolaminler, anjiotensin, vasoaktif intestinal peptidler (VIP) ile histidin ve lösinli peptid (PHI) dır(79).

Opioid peptidlerin hücre düzeyindeki etkisi, özgün hücre zarı reseptörlerine bağlanarak başlar. Sekiz kadar reseptör tanımlanabilmiştir. Merkezi sinir sisteminde, 4 major reseptör grubu, μ (mu), κ (kappa), δ (delta), σ (sigma) varlığı hakkında kesin bulgular vardır. Her reseptörün subtipleri mevcuttur. Değişik tipler arasında, bağlanma özellikleri ve anatomik dağılım farklıdır(34).

STRES, β -ENDORFİN VE GLİKOZ METABOLİZMASI

Stresin organizmada yarattığı tepkiler zinciri, "Genel adaptasyon sendromu (GAS)" olarak adlandırılan bazı fizyolojik değişiklikleri içerir. Bu tepkiler üç dönem içerisinde şöyle ele alınır(3):

1- Alarm Tepkisi: Birinci dönemdir. Organizmanın stresle karşılaştığında gösterdiği nöroendokrinolojik ve biokimyasal değişiklikleri içerir. Alarm döneminde oluşan değişiklikler, organizmanın yaşamını sürdürme amacına yöneliktir.

2- Direnç Dönemi: Stres uyarısının devamı sırasında uyuma elverişli bir durum oluşur veya organizma tehdidin üstesinden gelirse tepkiler normale döner ve adaptasyon gerçekleşir. Direnç süresinin uzunluğu organizmanın doğuştan varolan uyabilirliğine ve stres vericilerin yoğunluğuna bağlıdır.

3- Tükenme Dönemi: Stres verici durum devam eder ve organizma uyum sağlayamazsa tükenme dönemi başlar. Alarm tepkisinin belirtileri tekrar ortaya çıkar. Ancak bunlar artık

değişmez ve geriye dönülemez.

Stres, nöroendokrin değişikliklerle beraber olan, davranım ve emosyon değişimlerini değerlendirmek için ideal bir durumdur(56).

Akut stres, hipoizden ACTH ve β -END/ β -LPH salgılanmasına neden olan uyarıların en önemlilerindendir(16,24,68). İnsan ve hayvanlarda yapılan birçok çalışmada stresde, β -Endorfin, ACTH ve kortizol düzeyleri yükselmiş olarak bulunmuştur.

Ön hipofiz, strese yanıt olarak salgılanan ACTH ve β -Endorfinin birincil kaynağıdır(16,24). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada hipofizektomi sonrasında strese yanıtın kaybolduğu gösterilmiştir(24). Büyüme hormonu ve prolaktin strese yanıt olarak ACTH ile birlikte salgılanan diğer hipofiz hormonlarıdır(24).

Yapılan birçok çalışmada, stres uyarısını takiben hiperglisemi saptanmış(1), böylece endojen opioidlerin glikoz metabolizmasındaki rolü önem kazanmıştır(60).

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, β -endorfinin intrasisternal uygulanmasını takiben plazma glikoz düzeyinde artış saptanmış ve nedeni böbreküstü bezlerinde artmış epinefrin salgısı ile açıklanmıştır(78). Benzer bir çalışma, sıçanlara i.v. β -Endorfin uygulanarak yapılmış ve portal vende yükselmiş glukagon ve somatostatin düzeyleri ile beraber azalmış insülin düzeyleri bulunmuştur(48). İnsanlarda ise i.v. olarak fizyolojik dozda verilen β -Endorfinin insülin ve glukagon salgısını uyardığı gösterilmiştir(62). Normal ve diabetik kişilere, i.v. verilen β -Endorfin, glukagon salgısını arttırarak kan glikoz düzeyini yükseltmiştir(19).

Farelerde yapılan bir çalışmada, endotoksine bağlı şokta oluşan hiperglisemi, endorfin antagonistleri verilerek azaltılmış, böylece endorfinlerin metabolik yanıtındaki rolü gösterilmiştir(2).

Köpeklerde morfin uygulanarak yapılan bir çalışmada, β -Endorfin insülin ve glukagon ile birlikte, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinde de artış saptanarak, hiperglisemi yanıtının sempatik sinir sistemi, pankreas ve hipofizo-adrenal eksenini tutan karmaşık bir mekanizma ile oluştuğu ileri sürülmüştür(60).

BÜYÜME HORMONU

Büyüme hormonu, ön hipofizinin somatotropik hücrelerinde sentez ve depo edilen, 191 aminoasit ve 2 disülfid bağı içeren tek zincirli bir polipeptiddir. Ortalama molekül ağırlığı 22.000 daltondur(15,20).

Plazma yarılanma ömrü 20-25 dakika olan büyüme hormonu, reseptörlerinin bağlanma özelliği nedeni ile türe özgüdür. Günümüzde, rekombinant DNA teknikleri ile bakteriyel BH sentezi gerçekleştirilmiş ve klinik kullanımda yerini almıştır(22).

BH salgısı, hipotalamustan salgılanan GHRH (Somatokrinin) tarafından uyarılır. İlk kez pankreas tümöründen alınan materyalden ayırdedilen GHRH'nin molekül ağırlığı 13.000 daltondur(26). 44 Aminoasit içerir ve 3 molekül formu vardır. Üçü de biyolojik olarak aktiftir. GHRH, sinir sisteminde tuberoinfundibular bölgeye sınırlıdır(61). Normal mide-barsak sistemi ve pankreasta bulunmaz. GHRH, hipofiz somatotropik hücre zarlarına bağlanarak BH salgı ve yapımını uyarır. GHRH salgısı somatostatin tarafından baskılanırken, glikokortikoidler ile uyarılır(81).

1968 yılında, Krulich ve arkadaşları, hipotalamik ekstraktlardan GNRH'u ayırmaya çalışırken in vitro olarak BH salgısını baskılayan bir madde buldular(42). Bu madde 1972'de Guillemin'in laboratuvarında tekrar ayrıştırılmış ve tanımlanmıştır(6). Somatostatin adı verilen bu madde, 14 aminoasitli bir tetradekapeptidtir. Molekül ağırlığı, 11.500-15.700 dalton arasında değişen somatostatin benzeri peptid şekilleri de vardır.

Somatostatin, BH ile beraber TSH salgısını da baskılar. MSS dışında barsaklar ve pankreası da kapsayan pekçok dokuda bulunur. Hipofiz üzerine işlevi bir nörohormon niteliğinde iken, barsaklar ve pankreasta bitişik hücre işlevini ve parakrin salgıyı etkiler. Aynı zamanda kendi salgısı üzerine de etkili olduğundan otokrin işlevide vardır.

MSS dışındaki etkileri, mide salgısının boşalımı, barsaklardan emilimi azaltmak, pankreasta insulin ve glukagon salgısı, böbreklerden renin yapımını baskılamak şeklinde özetlenebilir(61). Somatostatin hücre zarında reseptöre bağlanarak, hücre içi c-AMP düzeyini düşürerek etkili olur.

BH salgısının düzenlenmesinde, endojen nöral ritimler ve kendi feed-back etkisi önemlidir. Egzersiz, stres, yüksek protein alımı, karbonhidrattan zengin gıdalar (kan glikoz düzeyinin düşme evresinde) kuvvetli uyarıcılarıdır. Uykuya daldıktan sonraki 1-2 saat içindeki artışlar ve gün boyu değişiklikler, herhangi bir etkene bağlı olmayan endojen değişikliklerdir. BH salgısı ayrıca diğer hipofiz hormonlarından da etkilenir. Testesteron, östrojen ve tiroid hormonu arttırıcı, glikokortikoidler ise baskılayıcıdır.

BH salgısı, BH'un kendisini ve somatomedini kapsayan iki feed-back mekanizma ile düzenlenir. Hipotalamus düzeyinde BH, GHRH salgısını baskılar ve somatostatin salgısını uyarır. Hipofizer düzeyde ise somatomedin, GHRH'un hipofiz üze-

rine uyarıcı etkisini baskılarken, BH'un etkisi yoktur.

İlk kez 3. trimester sonunda fetal serumda görülen BH'un kordon kanındaki düzeyi 30 ng/ml'dir. Prematüre bebeklerde, miadındakilerden daha yüksektir. Doğumdan sonra hızla düşer. Kısa süreli atılımlar şeklinde salgılanan BH düzeyi çocukluk sırasında erişkine yakın değerlerde iken, ergenlikte atımların sıklığı artar ve süresi uzar.

Büyüme hormonu bazal plasma değerleri, 0-5 ng/dl gibi düşüktür. BH salgısı uyarı testleri ile incelenir ve RIA metodları ile düzeyleri saptanır.

BH, hipopitiüter çocuklara verildiğinde, pozitif azot, fosfor, potasyum ve magnezyum dengesi ile beraber, iskelet ve yumuşak doku büyümesini hızlandırır. Barsaklardan kalsiyum emiliminin artışına bağlı erken bir hiperkalsiüriye rağmen kalsiyum dengesinde pozitifdir.

BH'un bazı etkileri, dolaylı olup somatomedin'ler veya insüline benzer büyüme faktörlerinin (I ve II) uyarılması yolu ileidir. Bu faktörlere proinsülin yapısına benzerlikleri nedeni ile bu isim verilmiştir. Somatomedinler kıkırdak dokuda sülfat tutulmasını uyarmaları ile tanınırlar. Karaciğerde, protein sentezi, aminoasit transportu, ribozomal ve mesenger RNA sentezi için enzimleri aktive eder. Yağ hücrelerinde lipaz aktive edilirken, hemopoetik hücrelerde mitoz uyarısı gerçekleşir. Sonuçta poliamin düzeyinde büyüme ile ilgili artış olur.

BH sentezini içeren genler, 17. kromozonun uzun kolunda yer almıştır. BH'un kas ve iskelet dokusundaki etkileri insüline benzer, ancak KH metabolizması üzerine uzun süredeki diyabetojenik etkisi ve yağ dokusundaki lipolitik etkisi insüline karşıttır ve kortizole benzer(75).

Morfin ve opioid peptidlerin BH salgısını uyardıkları bilinmektedir. GHRH'un opioid işlevinden etkilenen major faktör olabileceği ileri sürülmüştür(26,49).

Ancak opioidlerin BH salgısının düzenlenmesindeki fizyolojik rolü tartışmalıdır. Minimal bir etkileri olduğu sanılmaktadır(51,69).

PROLAKTİN

Prolaktin, ön hipofizin laktotrop hücrelerinde sentez ve depo edilen, molekül ağırlığı 21.000 dalton olan, 199 aminoasitli, tek zincirli bir polipeptiddir. Laktotrop hücreler, ön hipofiz hücrelerinin % 10-% 25'ini oluştururlar. Gebelik sırasındaki yüksek östrojen düzeylerine bağlı olarak fetal ve maternal hipofizlerde laktotrop hücrelerinin yüzdesi artar(15).

PRL ile BH'nun aminoasit sıraları % 16 oranında aynıdır. Günlük salgılanan prolaktin miktarı 200 mg kadardır.

PRL doğrudan meme bezi üzerine etkilidir. Mamogenez üzerine etkisi azdır. Laktasyonun başlangıcı ve sürdürülmesini sağlar. PRL'nin laktasyon üzerine etkisi meme dokusunun östrojen ve progesteronla hazırlığını gerektirir. PRL ayrıca süt proteinleri kazein ve alfa laktalbümin yapımını kapsayan süt salgısının birçok evresini kontrol eder. Prolaktin salgısı, normal over işlevi olan kadınlarda östrojen etkisine bağlı olarak erkeklere nazaran daha fazladır. Prolaktin salgısının en güçlü uyarısı emmedir. İnjesiyon yolu ile verilen TRH'da kadın ve erkekte salgıyı uyarır. Hipotiroidili bazı hastalarda rastlanan hiperprolaktinemi, hipotalamustan artan TRH salgısını yansıtır.

Dopamin, PRL salgısını baskılayan en önemli etkindir. Ayrıca TSH salgısını da baskılar. Hipotalamik ekstrelerde bulunan GABA da aynı etkiye sahiptir(61). Hipotalamus'un PRL salgısı üzerine asıl etkisi, basal işlevini baskılamak şeklindedir.

Uyarıcı faktörler arasında diğerleri, β -endorfin, met-enkefalin, vasopressin ve vasoaktif intestinal peptidler (VIP) dir. Yeni bulunan bir diğer PRF ise histidin ve lösinli peptid (PHI)'dir. Paraventriküler nöronlarda CRH ile birlikte yer alır.

Hiperprolaktinemi nedenlerini şöyle sıralayabiliriz:

- 1- Nörojenik: Emzirme, stres ve psikojenik.
- 2- Hipotalamik ve Portal Dolaşımın Kesilmesi: Diffüz olaylar, ansefalit, granülomatöz hastalıklar, neoplazmalar, hipofiz sapı kesileri.
- 3- Hipofizer: Prolaktinomalar.
- 4- Endokrin Nedenler: Hamilelik, östrojen kullanımı, hipotiroidi, adrenal yetmezlik.
- 5- Dopamin Salgı ve Etkisini Bozan İlaçlar: Psikotropalar, antihipertansifler, H_2 reseptörleri, Opiatlar.

Prolaktinin kadında ortalama serum düzeyleri 10-20 ng/ml'dir. Erkeklerde ve ergenlik öncesi çocuklarda hafifçe düşüktür. Uyku esnasında PRL düzeylerinde artış olur. Hamilelikte PRL düzeyi gittikçe yükselir ve üçüncü trimesterde 100-300 ng/ml'ye erişir. Doğumdan sonra PRL düzeyleri düşer ve emzirme yoksa iki ile üçüncü aylarda gebelik öncesi değerlere iner.

Fetal prolaktinin kaynağı fetusun hipofizidir. Gestasyonun 9-11.nci haftalarında salgı başlar.

PRL, RIA ile ölçülür. Normal serumdaki PRL, monomeriktir. Hipofiz tümörlü hastalarda polimerik agregatlar ve "big" prolaktin saptanabilir.

Morfinin ve β -endorfinin prolaktin salgısını arttırıcı etkileri bilinmektedir. İnsanda endojen opioidlerin prolaktin salgı düzenlenmesindeki fizyolojik rolü yeterince tanımlanamamıştır(63).

Strese bağlı PRL düzeyindeki artışın opioid mekanizmalar yolu ile olduğu sanılmaktadır.

TİROİD STİMLAN HORMON (TSH)

Tirotropin, ön hipofizde tirotirop hücrelerde sentez edilen bir glikoprotein hormonudur. Molekül ağırlığı, 28.000-30.000 dalton olan TSH, disülfid bağları ile birleşmiş, α ve β zincirlerinden oluşmuştur(15,29).

Tirotrop hücreler, ön hipofizin % 10-15'ini oluştururlar. Hipotiroidi de ise sayıları artar ve vakuolizasyonu yaygındır. Günlük salgılanan miktarı 50-200 mgr iken, hipotiroidi de 1000 mgr'a kadar artar.

TSH tiroid bezi yapı ve işlevinin en önemli düzenleyicisidir(32). TSH uyarısının yokluğu, bezin hipovaskülarite ve atrofisi ile beraber, azalmış hormon yapım ve salgısına neden olur. TSH'ın tiroid bezi üzerindeki etkisi, zar reseptörüne bağlanarak adenilat siklazin aktive olması ve c-AMP düzeyinin artması ile ilgilidir(32).

TSH, tiroid bezinin büyüklüğü ve damarlanması, folikül epitel yüksekliğini arttırırken kolloid miktarını azaltır. İyot transportu, tiroglobulin sentezi, iyodotirozin ve iyodotironin yapımı, tiroglobulin proteolizi, T_4 ve T_3 salgısını

arttırır.

TSH salgısı günlük ritm gösterir. Salgı en fazla en 21.00-05.30 arasında, en az olarak ise saat 16.00-19.00 arasındadır(15).

Hipotalamustan salgılanan TRH, TSH salgısını uyarırken somatostatin ise baskılar. Ancak serum T_3 ve T_4 düzeylerindeki değişiklikler TSH salgısı üzerine daha etkilidir.

İnsan plazma TSH düzeyleri, RIA yöntemi ile ölçülür. Normal plazma düzeyi 1,8 μ U/ml'dir. İkincil hipotiroidi de hipotalamik veya hipofizer şekilleri ayırmak için TRH uyarı testi yapılır.

Stres TSH salgısını etkiler. Yapılan pekçok çalışmada soğuk stresi dışındaki streslerin TSH salgısını baskıladığı gösterilmiştir(49,58). Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Sıçanlarda yapılan bir çalışma sonucunda TSH salgısındaki baskılanmanın CRH'ın hipotalamustan somatostatin salgısını uyarmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür(57). Tiroid bezi, hipofiz ve hipotalamus arasında klasik bir feed-back mekanizma vardır. Tiroid hormonları TSH salgısını baskılar. Hipofiz dokusunda T_4 ve T_3 'e dönüştüğü gösterilmiştir. Böylece oluşan T_3 , plazmadaki T_3 ile beraber TSH salgısını düzenler.

TRH dışında TSH salgısını etkileyen faktörler:

- 1- Tiroid dokusunda salgılanan T_4 oranı.
- 2- Kanda T_4 'ün T_3 'e dönüşümü ile oluşan T_3 oranı.
- 3- Hipofizde T_4 'ü T_3 'e dönüşümü ile oluşan miktar.

Hipofiz dokusunda, T_3 'e karşı yüksek ilgisi olan nükleer reseptörler vardır. T_4 'ü de daha az bir affinite ile bağlayabilirler(32).

Opioidlerin TSH üzerine primer etkisi baskılayıcıdır(49). Yapılan çalışmalar sonucunda, endojen opioidlerin TSH'ın basal salgısı üzerine değil, strese bağlı düşüşünde etkili oldukları sanılmaktadır(58).

KORTİZOL

Kortizol (hidrokortizon), sürrenal kortekste, zona fascikülata ve daha az oranda da zona retiküleristen salgılanan 21 karbon atomlu bir glikokortikoiddir.

Kortizol salgısı, ön hipofiz hormonların denetiminde 3 sistemle düzenlenir(52,72).

1- Diurnal (günlük) ritm: Üst beyin merkezleri, hipotalamustan salgılanan CRH ve hipoizden salgılanan ACTH etkileri ile günlük değişim gösteren bir ritm oluşur. Kortizol düzeyi sabah 06.00 da en yüksek (9-24 µg/dl) iken, gece saat 22.00 de sabah düzeyinin yarı yarıya azalması ile en düşüktür.

2- Fizik ve Psşik Stresler: Stres, CRH ve ACTH aracılığı ile adrenal korteksi uyararak, birkaç dakika içinde kana iki kat veya daha fazla kortizol salgılanmasına neden olur.

3- Kortizol ve sentetik glikokortikoidlerin ACTH üzerine negatif feed-back etkisi.

Kan kortizolünün sadece % 5 kadarı serbesttir. Diğer kısmı transkortin, albumin ve diğer plazma proteinlerine bağlanarak taşınır.

Fizyolojik Etkileri(5,72)

Kortizolün metabolizmaya en önemli etkisi, proteinleri

karbonhidrata dönüştürmek (glikoneojenez) ve glikozu glikojen şeklinde depolamaktır. Plazma ve kaslardaki proteinlerden aminoasitleri mobilize ederek karaciğerde piruvat üzerinden glikoz ve glikojene dönüştürür. Birçok dokuda glikozun hücreye girmesini güçleştirerek insüline zıt bir etki gösterir.

Lipid metabolizmasına etkileri daha karmaşıktır. Vücudun total yağ kitlesini arttırır. Ancak bu artışın, yağ metabolizmasındaki değişiklikten çok iştah artmasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

Kortizol damarların ve kalp kasının katekolaminlere yanıtını sağlar ve arttırır. Mineral metabolizmasına etkisi zayıftır. Bir miktar tuz tutucu ve potasyum salgılatıcı etki gösterir.

Antienflamatuar reaksiyonu ve antikor yapımını önleyici etkileri vardır. Stres uyarısına karşılık adrenal korteksin yanıtı, çeşitli kişiler arasında belirgin farklılıklar gösterir(64). Kişinin uyarıyı algılama, uyum ve emosyonel durumu yanıtı etkileyen faktörlerdir. Ayrıca kişi aynı uyarı ile defalarca karşılaşırsa adrenal korteks yanıt vermez.

β -Endorfin ve ACTH bir hipotalamik peptid CRH'nin uyarısı ile birlikte salgılanırlar. Normal insanlarda, endojen opioidler çeşitli düzeylerde etki ederek hipotalamo-hipofizo-adrenal eksenini baskılar(51). Bu etki ortak salgılanmadan sonra kısa veya uzun feed-back halkası ile hipotalamik CRH salgısının baskılanması yolu ile olur. Strese bağlı ACTH ve kortizol düzeylerindeki artış, yüksek doz opioid antagonisti nalokson'dan sonra kuvvetlenmiştir. Adrenal korteks üzerine uyarıcı ve baskılayıcı etkilerinin yeterince aydınlanabilmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

PANKREAS HORMONLARI

İNSÜLİN

Pankreas sindirim fonksiyonlarının yanında iki önemli hormon insülin ve glukagonu salgılar. İnsülin pankreasın Langerhans adacıklarında beta hücrelerinde yapılan, 51 aminoasitli 5808 molekül ağırlıklı küçük bir porteindir(27). Birbirine disülfid bağları ile bağlı iki aminoasit zincirinden oluşmuştur. Hücre yüzeyinde molekül ağırlığı 300.000 dalton olan büyük bir reseptör proteine bağlanır. Doğal insülinlerin biyolojik güçleri, reseptöre ilgilerindeki farklılıklara bağlı olarak değişir(4). İnsülin yetersizliğinde reseptör sayısı artar. Ancak ketoz ve asidozun varlığı insülinin reseptörlere bağlanmasını azaltır. İnsülinin reseptörlere bağlanması ile hücre içi c-AMP sistemi aktive olur. Bununla beraber c-AMP yokluğunda da bazı etkileri gösterilebilmiştir.

İnsülin, kana salgılandıktan sonra, on dakika kadar kısa bir süre içinde kaybolur ve öncelikle karaciğerde olmak üzere yıkılır.

İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkilerinden en önemlisi, öğünden sonra emilen glikozun karaciğerde glikojen şeklinde depolanmasını sağlamaktır. Alınan glikozun % 60'ı bu şekilde depolanarak daha sonra kullanılır. İnsülin ayrıca karaciğerde glikozun yağ asitlerine dönüşümünü ve yağ olarak depolanmasını sağlar. Glikoneojenezi baskılar.

Yağ doku hücrelerinde yağın depolanmasını, trigliserinleri hidrolize eden hormona duyarlı lipaz enzim aktivitesini baskılayarak ve yağ hücreleri içine glikoz girişini sağlayarak gerçekleştirir.

İnsülin KH ve yağ gibi proteinin de depolanmasını sağlar. Bu etki aminoasitlerin hücre içine girmesiyle protein

sentezinde artış, protein katabolizmasını baskılama ve glükoneogenezi azaltmak ileldir. İnsülin kaslarda da protein sentezini uyarırken, protein yıkımını da baskılar(9).

İnsülinin büyüme hormonu ile sinerjistik bir etkisi vardır. Pankreasları ve hipofizleri çıkarılmış hayvanlarda, tek başına verilen insülin veya büyüme hormonunun büyüme için yeterli olmadığı, ancak birlikte verildiklerinde belirgin büyümenin sağlandığı gösterilmiştir(27).

İnsülin salgısını düzenleyen en önemli faktör kan glükoz düzeyidir. Glükoz düzeyindeki artış, insülin bazal değerinin 10-20 katı kadar salgılanmasına neden olur. İnsülin etkisi ile glükoz, karaciğere, kas ve diğer hücrelere nakledilir ve glükoz düzeyi normale iner.

Aminoasitler de başta arginin ve lizin olmak üzere insülin salgısını uyaran diğer etkenlerdir. Kan glükoz düzeyi yüksek iken aminoasit uygulanırsa, insülin normal artış düzeyinin iki katı kadar artar.

Gastrointestinal hormonlar, gastrin, sekretin ve kolesistokinin insülin salgısında orta derecede artışa neden olur. Diğer etkili hormonlar arasında, BH, glukagon, kortizol daha az derecede progesteron ve östrojen sayılabilir.

GLUKAGON

Glukagon, pankreas adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan 29 amino asitli bir zincirden oluşan ve 3485 molekül ağırlıklı bir polipeptiddir(23,27).

Glukagonun injeksiyonu ile hiperglisemi olduğu saptanarak "hiperglisemik faktör" adı verilmiştir. Glukagonun karbonhidrat metabolizması üzerine iki önemli etkisi:

- 1- Karaciğerde glikojenin yıkımı (glikojenoliz)
- 2- Glikoneojenezde artıştır.

Etkisi kısa süre içinde başlayan glukagonun yarılanma ömrü 10 dakikadır. Hızla kandan kaybolarak karaciğer ve böbrekte yıkılır(23).

Glukagon salgısını etkileyen en önemli faktör, kan glikoz düzeyidir. Karbonhidrat alımı, insülin salgısını uyarırken glukagon salgısını da baskılar. Glikozun, alfa hücreleri üzerine baskılayıcı etkisi, beta hücreleri üzerine uyarıcı etkisinden daha fazladır. Proteinli gıdaların alımı ise insülin ve glukagonun her ikisini de uyarır. Dengeli ve KH'-dan kısıtlı diyet alanlarda glukagon salgısı insülin salgısından daha fazla uyarılır(23). Uzun zincirli trigliseridlerin alınımı da glukagon salgısını uyarabilir.

Sempatik ve parasempatik sinir sistemi pankreas ada hücrelerinin işlevi üzerine etkilidir. Beta hücrelerin alfa adrenerjik, alfa hücrelerinin de beta adrenerjik reseptörler ihtiva ettiği sanılmaktadır.

Somatostatin, insan dahil pek çok türde glukagon ve insülin salgısını baskılar(37). Somatostatinin, pankreas adacıklarının delta hücrelerinden salgılandığı saptandıktan sonra, Pankreas alfa, beta ve delta hücreleri salgılarının, adacıklar arasında parakrin feed-back sistemini oluşturdıkları düşünülmüştür(76).

Egzersiz de glukagon salgısını artıran fizyolojik bir uyarıdır.

Glukagonun metabolik etkilerinin en önemlisi karaciğerde, glikoneojenezi artırmasıdır. Karaciğer hücre zarında reseptörüne bağlanarak, adenilat siklaz aktivitesini artırıp, c-AMP düzeyini yükseltir. Böylece glikoneojenezi uyarır.

Kaslardaki protein sentezi üzerine etkileri yeterince anlaşılamamıştır(9). Farmakolojik miktarlarda glukagon uygulanması, insanda lipojenez ve ketojenezi artırır(23).

Opiatların neden olduğu sempatetik aktivasyon hiperglisemi oluştururken, insülin salgısını da baskılar. Ancak izole edilerek morfin ve beta-endorfin perfüze edilen köpek pankreası ile yapılan deneylerde, insülin ve glukagon salgılanmasında artış ve somatostatin salgılanmasında baskılanma saptanmıştır(33).

Bu nedenle opiatların glikoz metabolizmasını merkezi ve periferik bölgelerde zıt yönlerde etkilediği ileri sürülmektedir(58).

Bununla beraber, insanda ve köpeklerde nalokson ile yapılan deneyler sonucu, endojen opioidlerin bazal gastrik ve pankreatik hormon salgı düzenlenmesinde minör önemi olduğu görülmektedir(69).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Acil Servisine kısa sürede genel durum bozukluğuna neden olan çeşitli yakınmalarla başvuran ve gelişte hiperglisemi saptanan 21 olgu ve benzer yakınmalarla getirilen ve normoglisemik 11 olgu üzerinde yapıldı. Hiperglisemik olgulardan 9'u daha sonra kontrole geldi.

Tüm olguların yaş dağılım sınırları desimal olarak 0.013 (4 gün) ile 13.000 arasında değişiyordu(53).

ÇALIŞMA GRUPLARI

1- Hiperglisemik Olgular (Grup 1): Bu grup ani başlayarak, kısa sürede genel durum bozukluğuna neden olan çeşitli yakınmalarla acil birime getirilen 14'ü erkek, 7'si kız, toplam 21 olguyu içeriyordu. Olguların yaş ortalaması desimal olarak 2.3 ± 2.9 idi. Acil birimde kalış süreleri 1-5 gün arasında değişiyordu. Olguların klinik ön tanı dağılımı, akut gastroenterit-dehidratasyon (5 olgu), bronkopnömoni, kalp yetmezliği (4 olgu), sepsis (3 olgu), febril konvülsiyon (4 olgu), meningoensefalit ve pnömoni (1 olgu), ITP, hemorajik şok (1 olgu), aspirasyon (1 olgu), spastik bronşit (1 olgu), kronik böbrek yetmezliği ve üriner sistem infeksiyon (1 olgu)

şeklindeydi (Ek Tablo 1). Gelişlerinde hiperglisemi saptanan bu olgular da kan glikoz düzeyi 1 saatlik aralarla izlendi. Kan glikoz düzeyi 2-5 saat (Ort.: 3.04 ± 1.98) gibi kısa bir zaman süresinde, tedavi gerektirmeden normal düzeylere indi. Olguların hiçbirinde ketonüri yoktu. 15 olguda saptanan glikozüri, kan glikozunun düşmesiyle kayboldu. Olgular ilk başvurudan 4-6 hafta sonra olacak şekilde kontrole çağrıldı. Çağrı ile gelebilen 9 olgu kontrol grubu, grup 1b'yi oluşturdu. Grubun yaş ortalaması desimal olarak 4.1 ± 3.7 idi. 6'sı erkek, 3'ü kız olan bu gruptaki olgulara bazal kan alındıktan sonra oral glikoz tolerans testi uygulandı.

2- Normoglisemik Olgular (Grup 2): Bu grup, ani başlayarak, kısa sürede genel durum bozukluğuna neden olan çeşitli yakınmalarla acil birime getirilen 11 olguyu içeriyordu. 7'si erkek, 4'ü kız olan bu grubun yaş ortalaması desimal olarak 5.31 ± 4.5 idi. Acil birimde kalış süreleri grup 1'deki olgulara benzer şekilde 1 ile 5 gün arasında değişiyordu. Olguların geliş klinik ön tanı dağılımı, meningokoksemi (2 olgu), akut gastroenterit dehidratasyon (1 olgu), kızamık, bronkopnömoni (1 olgu), bronşiyolit (1 olgu), bronkopnömoni (1 olgu), plörezi (1 olgu), anjionörotik ödem (1 olgu), ansefalit (1 olgu), pürülan menenjit (1 olgu), aseptik menenjit (1 olgu) şeklindeydi (Ek Tablo 2).

OLGULARIN TANIMLANMASINA YÖNELİK İNCELEMELER

1.1. Öykü ve Fizik Muayene

Tüm olguların ailelerinden ayrıntılı öykü alındı. Yakınmaların başlangıcı, gelişimi ve kliniğe başvuru arasında geçen süre, geçirilmiş hastalıklar, ailede özellikle diabetes mellitus varlığı dikkatle soruldu. Olguların hiçbirinde tip 1 diabetes anamnez ve kliniği yoktu. Hiperglisemik grupta 2 olgudan (Olgu No 4 ve Olgu No 8), 2. kuşakta tip 2 diabet anamnezi alındı.

Çalışmaya alınan her hastada ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Acil koşullarda, boy ölçümünün sağlıklı olmayacağı düşünülererek yapılmadı. Tartı ölçümü, standart yöntemle yapıldı. Türk çocuklarının standart değerleri esas alınarak kıyaslandı(52).

4-6 hafta sonra kontrole gelen olgularda muayene ve ölçümler tekrarlandı.

1.2. Biokimyasal Veriler ve Serum Hormon Düzeylerinin Ölçümü

Fizik muayenenin tamamlanmasını takiben olgulardan kan glikoz ve hormon düzeylerinin tayini için 4-5 ml kadar venöz kan alındı. Kan glikoz düzeyi hemen çalışıldı. Hormon düzeyleri için alınan kan örnekleri ise 30 dakika bekletildikten sonra 1500 devirde santrifüj edildi, serum örnekleri ayrılarak hormon tayinlerine kadar ağzı kapaklı tüplerde -40°C'de saklandı.

Hiperglisemi saptanan olguların kan glikoz düzeyi 1 saatlik ara ile izlendi. Tüm olgularda, kan glikoz düzeyi bir tedavi gerektirmeden 3.04 ± 1.98 saat gibi kısa sürede normale indi.

4-6 hafta sonra kontrole gelen olgulara OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi) uygulandı. Test öncesi 3 gün yüksek karbonhidratlı diyet uygulanan olgulardan, 6-8 saatlik bir gece açlığını takiben sabah saat 8.00-9.00 arasında bazal hormon değerleri için 4-5 ml kadar venöz kan örneği alındı. Ayrıca, açlık kan glikoz düzeyi tayini için kapiler kan örneği de alınarak daha sonra 2 gr/kg dozda hesaplanarak su ile hazırlanan glikoz çözeltisi içirildi (5 dakika içinde), 30, 60, 90, 120 ve 180. dakikalarda alınan kapiler kan örneklerinde glikoz tayini yapıldı.

BİOKİMYASAL YÖNTEMLER

1- Kan Glikoz Düzeyi: Biotrol firmasının glikoz enzimatik kiti kullanılarak glikoz oksidaz yöntemi ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlarda mg/dl birimi kullanıldı.

2- Hormon Tayinleri: Çift antikor yöntemli standart RIA kitleri ile çift çalışılarak gerçekleştirildi. Tüplerdeki radyoaktivite "Picker spectroscaler 4R" model gamma sayıcıda okundu. Ölçümlerin ortalaması alındı ve tutarsızlık halinde örnek bir kez daha çalışıldı.

2.1. Serum β -Endorfin Düzeyi: New England Nuclear firmasının ^{125}I β -endorfin RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden pg/ml olarak okundu.

2.2. Serum Kortizol Düzeyi: Amersham firmasının Amerlex ^{125}I Cortisol RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden $\mu\text{g/dl}$ olarak okundu.

2.3. Serum Büyüme Hormonu Düzeyi: Kallestad firmasının Quantitope ^{125}I -hGH RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden ng/ml olarak okundu.

2.4. Serum Prolaktin Düzeyi: Amersham firmasının ^{125}I prolaktin IRMA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden ng/ml olarak okundu.

2.5. Serum İnsülin Düzeyi: Amersham ^{125}I İnsülin RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda çizilen standart eğriden $\mu\text{U/ml}$ olarak okundu.

2.6. Serum Glukagon Düzeyi: Biodata firmasının ^{125}I glukagon RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar yarı logaritmik kağıda

Çizilen standart egriden pg/ml olarak okundu.

2.7. Serum TSH (Tiroid Stimulan Hormon) Düzeyi: Amers-
ham firmasının Amerlex-M ¹²⁵I RIA kiti kullanıldı. Sonuçlar
yarı logaritmik kağıda çizilen standart egriden µU/ml olarak
okundu.

SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

β-Endorfin: β-endorfin tayini halen daha çok deneysel
araştırmalara dayalı olup, klinik uygulamaya yaygın olarak
girmedikten standart değerleri bilinmemektedir. Kullanılan
kitin belirlediği sınırlar olmadığı için, benzer yaş grubunda
sağlıklı, çeşitli nedenlerle (rutin muayene, iştahsızlık, ba-
sit cilt lezyonları v.b.) kliniğimiz sağlam ocuk ve genel
polikliniğe getirilen olgulardan ailelerin izni ile alınan
kanda tayin edilen değerler, hastaneye getirilme stresi göz
ardı edilerek normal sınırlar olarak kabul edildi
(108,0 ± 43,0 pg/ml). Diğer parametreler için kitlelerde be-
lirtilmiş değerler normal sınırlar olarak kabul edildi.

- Kortizol: Normal bazal değerler	5-25 µg/dl,
- Büyüme hormonu	0-5 ng/ml,
- Prolaktin	3.2-18.6 ng/ml
- İnsülin	0-160 µU/ml
- Glukagon	60-200 pg/ml
- TSH	1.0-5.5 µU/ml olarak alındı.

İSTATİSTİK YÖNTEMLER

İstatistik hesaplar, Monroe 344 Micro Statistician mo-
del programlanabilir hesap makinasında yapıldı. Sonuçların
karşılaştırılmasında lineer korelasyon testi ile beraber, t-
student, t-dependent, Wilcoxon rank-sum ve Mann-Whitney testi
kullanıldı(80).

BULGULAR

Çalışmamıza ilişkin bulgular, olguların öykü ve fizik muayene bulguları ile biyokimyasal ve hormon tetkiklerini içeren bir palana göre verilecektir.

I. ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

Grup 1'de 14'ü erkek, 7'si kız toplam 21 olgu vardı. Olgularımızdan biri hariç (Olgu No: 5, G.S, 12 yaş, K, 6 yıldır kronik böbrek yetmezliği tanısı ile kliniğimiz Nefroloji polikliniğinden izlenmekte idi), diğerleri ilk kez acil olarak kliniğimize başvuruyorlar ve yatırılarak tedaviye gereksinim gösteriyorlardı. Özgeçmişlerinde kayda değer özellik görülmeyen olguların yakınmaları 1-2 gün gibi kısa bir süre önce başlamış ve hızla gelişerek hastanın genel durumunun bozulmasına neden olmuştu. 1 olgumuzun (Olgu No.19, M.K., 5 ay, E) daha önce hiçbir yakınması yoktu. Hasta beslenme sırasında boğulma yakınması ile getirilmiş ve "Aspirasyon" tanısı ile interne edilmişti. İki olgunun (Olgu No.4 ve Olgu No.8) soygeçmişlerinde 2.kuşakta, tip 2 diabet öyküsü vardı. Olguların ortalama yaşı desimal olarak 2.3 ± 2.9 idi. Vücut ağırlığı olguların 16'sında (% 76.1), 10-90. persantiller arasında, 5 olguda (% 23.8) 3. persantilin altında bulundu.

Klinik prognozları izlenen olgularda hiperglisemi bulgusu tekrarlamadı. 15 olgudaki glikozüri kan glikozunun düş-

mesi ile paralel olarak kayboldu ve ketonüri saptanmadı. Olguların acil birimde kalış süreleri 1-5 gün arasında değişti. Olguların 7'si (% 33.3) evine taburcu edilirken, 14'ü (% 66.6) acil birimden ilgili servislere yatırıldı.

Olgular ilk başvurudan 4-6 haftalık bir süre sonra kontrole çağrıldı. 9 olgu (% 43) kontrole geldi (Grup 1b). Diğer olgular için tekrarlanan kontrol çağrılarına yanıt alınamadı. Kontrole gelen olgular yapılan fizik muayenelerinde sağlıklı bulundu.

Grup 2, benzer yakınmalarla getirilen, başvuru anında normoglisemik olan, klinik takipte de hiperglisemi gelişmeyen 7'si erkek, 4'ü kız toplam 11 olguyu içeriyordu. Olguların yakınmaları 1-2 gün gibi kısa bir süre içinde başlamış ve hızla gelişerek genel durum bozukluğuna neden olmuştu. Tüm olgular ilk kez yatırılarak tedaviye gereksinim gösteriyorlardı. Olgularımızın öykülerinde kayda değer özellik saptanmadı. Bu gruptaki olguların ortalama yaş dağılımı desimal olarak 5.3 ± 4.5 idi.

Vücut ağırlığına göre olguların 8'i (% 72.7) 10-90 persantil değerleri arasında 1'i (% 9.0) 97. persantil değerinde, 2'si (% 18.2) 3. persantil değerinin altında idi.

Olguların hastanede kalış süresi 1-5 gün arasında değişmekte idi. Olguların 4'ü (% 36.3) taburcu edilirken, 6'sı (% 54.5) acil birimden ilgili servislere yatırıldı. 1 olgu da (% 9.0) eksitus oldu.

BIOKİMYASAL TETKİK VE HORMON DÜZEYLERİ

1- Kan Glikoz Düzeyi: Olguların geliş kan glikoz düzeyleri Ek Tablo 3'de, ortalama ve standart sapma değerleri ise Tablo 3'de görülmektedir. Grup 1'deki hiperglisemik olgu-

ların ortalama glikoz düzeyi 271.0 ± 72.9 mg/dl iken, normoglisemik olguların ortalama glikoz düzeyi 111.6 ± 12.4 mg/dl olup aralarındaki fark istatistik olarak anlamlı idi ($p < 0.01$) (Tablo 3).

Takipli hiperglisemik olgulara ait geliş ortalama glikoz düzeyi ise 287.0 ± 59.6 mg/dl olup, aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'nin ortalama glikoz düzeyine göre, 84.1 ± 13.6 anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). Tüm gruplarda insülin ve glikoz değerleri birbirleri ile uyumlu ve insülin/glikoz oranı 0.3'den küçüktü (Ek Tablo 3).

TABLO 3
Grupların Ortalama Glikoz Düzeyleri ve İstatistik Karşılaştırması

Gruplar	n	Glikoz Düzeyi (mg/dl)	t-değeri
Grup 1	21	271.0 ± 72.9	2.36**
Grup 2	11	111.6 ± 12.4	
Grup 1a	9	287.0 ± 59.6	10.49***
Grup 1b	9	84.1 ± 13.6	

** $p < 0.01$

*** $p < 0.001$

II. HORMON DÜZEYLERİ

Olguların geliş hormon düzeyleri Ek Tablo 5, 6, 7'de ortalama ve standart sapma değerleri ise Tablo 5, 6, 7'de gösterilmiştir.

β -Endorfin: β -Endorfin düzeyi henüz standardize edilmediğinden "Gereç ve Yöntemler" bölümünde belirtildiği gibi benzer yaş grubunda sağlıklı, çeşitli nedenlerle (rutin muayene, iştahsızlık, basit cilt lezyonları v.b.) kliniğimiz sağlam çocuk ve genel polikliniğe getirilen olgulardan ailelerin izni ile alınan kanda tayin edilen değerler normal

sınırlar ($108,0 \pm 43,0$ pq/ml) olarak alındı (Ek Tablo 8).

Hiperglisemik olgulara (Grup 1) ait ortalama β -endorfin düzeyi $156,0 \pm 115,0$ pq/ml olarak bulundu. Bu sonuçlar sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında ($108,0 \pm 43,0$ pq/ml) hiperglisemik çocuklarda β -endorfinin anlamlı olarak ($p < 0.05$) yüksek olduğu görüldü (Tablo 8). Hiperglisemik gruptaki (Grup 1) 7 olguda (Olgu No.1, 8, 13, 14, 15, 20, 21) β -endorfin düzeyi normalin üst sınırı olan $151,0$ pq/ml'den (sağlıklı çocuklara ait ortalama β -endorfin düzeyinin 1 standart deviasyon üstü) yüksek, 3 olguda (Olgu No.11, 16, 18) ise alt sınırı olan $65,0$ pq/ml'den (sağlıklı çocuklara ait ortalama β -endorfin düzeyinin 1 standart deviasyon altı) düşüktü (Ek Tablo 5). Diğer 11 olgunun değerleri normal sınırlar içinde idi.

Stres de normoglisemik bulunan olgularda (Grup 2) β -endorfin düzeyi $248,0 \pm 374,0$ pq/ml idi. Normoglisemik olgulardan biri (Olgu No.8, E.A., 1 yaş, E) diğerleri ile kıyaslanamayacak kadar yüksek ($1350,0$ pq/ml) β -endorfin düzeyi gösterdi (Ek Tablo 7). Bu olgu malnütrisyonlu, kızamık, bronkopnömoni ve kalp yetersizliği olan, gelişinde agonide bir çocuktü ve acil birime kabulünden sonraki 2 saat içinde eksitus oldu. Aynı grupta bu olgu çıkarılarak alınan ortalama β -endorfin düzeyi ise $138,0 \pm 81,0$ pq/ml idi. Bu düzey hiperglisemik olgulardan (Grup 1) düşük, kontrol grubundan yüksek olmakla beraber, istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Normoglisemik olgular grubunda 5 olguda (Olgu No.1, 3, 8, 9, 11) β -endorfin düzeyi üst sınır $151,0$ pq/ml'den yüksek, 2 olguda ise (Olgu No.4, 5) alt sınır $65,0$ pq/ml'den düşük bulundu.

Takipli hiperglisemik olgulara (Grup 1a) ait ortalama β -endorfin düzeyi $141,0 \pm 35,0$ pq/ml idi. Bu grupta 2 olgunun (Olgu No.1, 8) β -endorfin düzeyi normalden yüksek, diğerlerinin ki ise normal sınırlar içinde bulundu (Ek Tablo 6).

Aynı olguların 4-6 hafta sonra tekrarlanan düzeyleri (Grup 1b) $100,0 \pm 46,0$ pg/ml idi. 1 olguda (Olgu No.4) β -endorfin düzeyi yüksek, 3 olguda (Olgu No.2, 8, 9) ise düşük iken diğer 5 olguda normal sınırlardaydı (Ek Tablo 6).

Bu iki gruba ait sonuçlar arasındaki fark istatistikî olarak anlamlı idi ($p < 0.05$) (Tablo 5).

β -Endorfin ve diğer hormon düzeyleri arasında anlamlı Lineer korelasyon, normoglisemik grupta (Grup 2), β -endorfin-büyüme hormonu ($r:0.62$, $p < 0.05$), β -endorfin-prolaktin ($r:0.60$, $p < 0.05$), β -endorfin-glukagon ($r:0.95$, $p < 0.001$) arasında bulundu. Glikoz ve β -endorfin düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyonda ise, takipli hiperglisemik olguların kontrolü Grup 1b'de anlamlı negatif ilişki ($r:-0.72$, $p < 0.05$) vardı (Tablo 9).

KORTİZOL

Hiperglisemik olguların (Grup 1) ortalama geliş kortizol düzeyi 15.2 ± 7.9 $\mu\text{g/dl}$ idi (Tablo 5). 1 olguda (Olgu No.11) kortizol düzeyi üst sınır olan $25 \mu\text{g/dl}$ 'den yüksek, 1 olguda (Olgu No.21) alt sınır olan $5 \mu\text{g/dl}$ 'den düşük bulundu. Diğer 18 olguda değerler normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 5).

Stresde normoglisemik bulunan olgulara (Grup 2) ait ortalama geliş kortizol düzeyi 14.3 ± 10.4 $\mu\text{g/dl}$ (Tablo 5) iken 1 olguda (Olgu No.10) kortizol düzeyi yüksek, 1 olguda (Olgu No.3) düşük, diğer 9 olguda ise normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 7).

Takipli hiperglisemik olguların geliş (Grup 1a) ortalama kortizol düzeyi 12.7 ± 3.5 $\mu\text{g/dl}$ idi (Tablo 6) ve tüm olguların değerleri normal sınırlar arasında bulundu. Aynı ol-

guların 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'ye ait ortalama kortizol düzeyi 12.2 ± 6.9 $\mu\text{g/dl}$ idi. Düzeyler 1 olguda (Olgu No.8) yüksek, 1 olguda (Olgu No.3) düşük, diğer olgularda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 6).

Kortizol düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanamadı (Tablo 5, 6, 7). β -Endorfin ve hormon düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyonda anlamlı ilişki bulunmadı. Glikoz ve kortizol düzeyleri arasında ise, takipli hiperglisemik olguların kontrolü Grup 1b'de, anlamlı pozitif korelasyon ($r:0.63$, $p<0.10$) saptandı.

BÜYÜME HORMONU

Hiperglisemik olgular grubu (Grup 1) geliş ortalama büyüme hormonu düzeyleri 6.5 ± 7.0 ng/ml idi. Bu gruptaki 9 olgunun (Olgu No.5, 7, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21) büyüme hormonu düzeyi normal bazal değer in üst sınırı olarak kabul edilen 5 ng/ml 'den yüksek diğer 12 olguda ise normal sınırlarda idi (Ek Tablo 5). Bu gruptaki büyüme hormon düzeyi yüksek 9 olgudan biri olan 5 no.lu olgu (6s, 12y, K) kliniğimiz Nefroloji polikliniğinden kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takipte idi ve büyüme hormonu düzeyi tüm gruplar içindeki en yüksek değ erdi (30.0 ng/ml).

Normoglisemik olgular grubuna (Grup 2) ait ortalama büyüme hormonu düzeyi 2.9 ± 2.0 ng/ml idi. 2 olguda (Olgu No.8, 11) BH düzeyi yüksek bulunurken diğer 9 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 7).

Hiperglisemik olgulara ait ortalama büyüme hormon düzeyi, normoglisemik olgular grubuna ait değ erin iki katı kadar olmakla beraber aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

Takipli hiperglisemik olguların geliş (Grup 1a) ortalama büyüme hormon değeri 6.0 ± 9.1 ng/ml idi. 2 olguda (Olgu No.5, 7) büyüme hormonu düzeyi, normal bazal değerin üst sınırından yüksek, diğer 7 olguda normal sınırlardaydı (Ek Tablo 6). Aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'ye ait ortalama büyüme hormonu düzeyi 2.9 ± 2.0 ng/ml olarak bulundu. 2 olguda (Olgu No.5, 7) büyüme hormon düzeyi yüksek iken diğer 7 olguda normal sınırlardaydı (Ek Tablo 6).

Takipli hiperglisemik olguların geliş ve kontrol ortalama büyüme hormonu düzeyleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulundu (Tablo 5).

Stres gruplarında (Grup 1, Grup 2), büyüme hormonu ve prolaktin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Anlamlılık derecesi hiperglisemik olgular grubunda ($p < 0.001$), normoglisemik olgular grubuna göre ($p < 0.05$) daha belirgindi (Tablo 9).

Kan glikoz ve büyüme hormonu düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon ise sadece normoglisemik olgular grubunda (Grup 2) sınırda anlamlı ($r: 0.57$, $p < 0.10$) bulundu (Tablo 9).

PROLAKTİN

Hiperglisemik olgular grubuna (Grup 1) ait ortalama prolaktin düzeyi 20.3 ± 22.8 ng/ml idi (Tablo 5). Bu gruptaki olgularımızdan ikisi yenidoğan döneminde olduklarından prolaktin düzeyleri çok yüksekti (Olgu No.20 320 ng/ml, Olgu No.21 470 ng/ml). Bu değerler ortalama ve standart sapma hesabına alınmadı. Bu grupta bu 2 olgu dışında 6 olguda (Olgu No.2, 5, 12, 14, 18, 19) da prolaktin düzeyi, normal bazal değerin üst sınırı 18.2 ng/ml'den yüksektir (Ek Tablo 5). Diğer 13 olguda ise normal sınırlar arasında idi.

Normoglisemik olgulara (Grup 2) ait ortalama prolaktin düzeyi işe 13.6 ± 7.7 ng/ml olarak bulundu. 2 olguda (Olgu No. 8, 9) prolaktin düzeyleri yüksek, diğer 9 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 7).

Hiperglisemik olgular ve normoglisemik olgular grubuna ait ortalama prolaktin düzeyleri karşılaştırıldığında, fark istatistik olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Takipli hiperglisemik olguların geliş (Grup 1a) ortalama prolaktin değeri 21.1 ± 27.6 ng/ml idi (Tablo 6). 2 olguda (Olgu No. 2, 5) prolaktin düzeyi yüksek iken, diğer 7 olguda normal sınırlardaydı. Aynı olguların kontrolü Grup 1b'nin ortalama prolaktin düzeyi 9.8 ± 5.4 ng/ml idi. 1 olgu da (Olgu No.8) prolaktin düzeyi yüksek iken diğer 8 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 6). Takipli hiperglisemik olguların geliş prolaktin düzeyleri kontrol düzeyinden yüksek olmakla beraber aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 5).

β -Endorfin ve prolaktin düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon normoglisemik olgularda (Grup 2) anlamlı bulundu ($p < 0.05$). İnsülin-prolaktin düzeyleri arasında Grup 1'de ($r:0.39$, $p < 0.10$) ve takipli hiperglisemik olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü grup 1b'de ($r:0.75$, $p < 0.02$) korelasyon vardı. TSH-prolaktin düzeyleri arasında ise sadece hiperglisemik olgular grubunda (Grup 1) anlamlı ($r:0.39$, $p < 0.10$) korelasyon saptandı.

İNSÜLİN

Tablo 5'de görüldüğü gibi, hiperglisemik olgulara (Grup 1) ait geliş ortalama insülin düzeyi 48.7 ± 54.3 μ U/ml olarak bulundu. Tüm olguların değerleri normal sınırlar içindeydi (Ek Tablo 5). Olguların kan insülin ve glikoz değerleri

birbiri ile uyumlu, insülin/glikoz oranı 0.17 ± 0.19 $\mu\text{U/ml}$; mg/dl idi.

Normoglisemik olguların (Grup 2) geliş ortalama insülin düzeyi 31.7 ± 28.5 $\mu\text{U/ml}$ olarak bulundu, tüm olguların değerleri normal sınırlar içindeydi. Bu gruba ait insülin/glikoz oranı ise 0.28 ± 0.25 $\mu\text{U/ml}$; mg/dl idi.

Takipli hiperglisemik olguların geliş ortalama insülin değeri 54.5 ± 64.0 $\mu\text{U/ml}$ (Tablo 6) ve tüm olguların insülin düzeyleri normal sınırlar içindeydi. İnsülin/glikoz oranı 0.17 ± 0.18 $\mu\text{U/ml}$, mg/dl olarak bulundu.

Aynı olguları 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'de OGTT öncesi alınan bazal kanda tayin edilen ortalama insülin düzeyi 4.8 ± 5.8 $\mu\text{U/ml}$ idi (Tablo 6). Olguların değerlerinin genellikle normalin alt sınırlarında olduğu görülmekteydi. Bu gruba ait insülin/glikoz oranı ise 0.05 ± 0.07 $\mu\text{U/ml}$; mg/dl olarak bulundu.

İnsülin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistik olarak, takipli hiperglisemik olguların geliş (Grup 1a) ve kontrol düzeyleri (Grup 1b) arasında ($p < 0.05$) ve normoglisemik olgularla (Grup 2) yine kontrol grubu (Grup 1b) arasında anlamlı fark ($p < 0.01$) bulundu.

İnsülin-glukagon, insülin-glikoz düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon anlamlı bulunmadı.

GLUKAGON

Hiperglisemik olguların (Grup 1) ortalama geliş glukagon düzeyi 104.6 ± 72.4 pq/ml idi (Tablo 5). 2 olguda (Olgu No. 6, 14), glukagon değeri normal bazal değer üst sınırı 200 pq/ml'den yüksek, 3 olguda (13, 18, 20), alt sınırı 60 pq/ml

den düşük olarak bulundu. Diğer 16 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 5). 1 olguda serum yetersiz olduğundan tayin edilemedi. Stresli normoglisemik olguların (Grup 2) ortalama glukagon düzeyi 93.8 ± 79.7 pq/ml (Tablo 5), 1 olguda (Olgu No.8) glukagon düzeyi yüksek, 4 olguda (Olgu No.2, 4, 5, 7) düşük, 6 olguda normal olarak bulundu (Ek Tablo 7).

Takipli hiperglisemik olguların geliş (Grup 1a) ortalama glukagon düzeyi 54.5 ± 64.0 pq/ml idi (Tablo 6). 1 olguda (Olgu No.6) glukagon düzeyi normalden yüksek, diğer 8 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 6). Aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'de geliş ortalama glukagon düzeyi 121.0 ± 55.8 pq/ml, 1 olguda (Olgu No.2) glukagon düzeyi yüksek, diğer 8 olguda normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 6). Gruplar arasında glukagon düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı.

β -Endorfin ile glukagon düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon stresli normoglisemik olgular grubunda (Grup 2) anlamlı ($r:0.95$, $p<0.001$) bulundu. Glikoz-glukagon düzeyleri arasındaki lineer korelasyonda anlamlılık bulunmadı.

TİROİD STİMÜLAN HORMON

Stresde hiperglisemik olgular grubuna (Grup 1) ait ortalama TSH düzeyi 1.4 ± 2.1 μ U/ml idi (Tablo 5). 1 olguda (Olgu No.12) TSH düzeyi normalin üst sınırı olarak kabul edilen 5.5 μ U/ml'den yüksek, 11 olguda (Olgu No.2, 3, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 18, 20) normalin alt sınırı olarak kabul edilen 1 μ U/ml'den düşük olarak bulundu. Diğer 9 olguda TSH değerleri normal sınırlar arasındaydı (Ek Tablo 5). Streste normoglisemik olgular grubu (Grup 2) ortalama TSH düzeyi 2.8 ± 1.6 μ U/ml idi. 1 olguda (Olgu No.3) TSH düzeyi yüksek, 1 olguda (Olgu No.10) düşük, diğer 9 olguda TSH düzeyi normal sınırlarda idi.

Takipli hiperglisemik olgulara ait geliş (Grup 1a) ortalama TSH düzeyi 0.9 ± 0.6 μ U/ml, 5 olguda (Olgu No.2, 3, 5, 7, 8) TSH düzeyi düşük diğer 4 olguda normal sınırlarda idi (Tablo 6, Ek Tablo 6).

Aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü Grup 1b'ye ait ortalama TSH düzeyi 1.8 ± 0.5 μ U/ml ve tüm olguların TSH düzeyleri normal sınırlarda idi.

Gruplar arasında TSH düzeyleri karşılaştırıldığında takipli hiperglisemik olguların geliş TSH düzeyi kendi kontrolü Grup 1b'den ($p < 0.001$) ve normoglisemik olgular grubu Grup 2'den ($p < 0.01$) anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 6, 7).

β -Endorfin-TSH, TSH-Prolaktin düzeyleri arasında lineer korelasyon anlamlı bulunmadı.

III. OGTT TESTİ

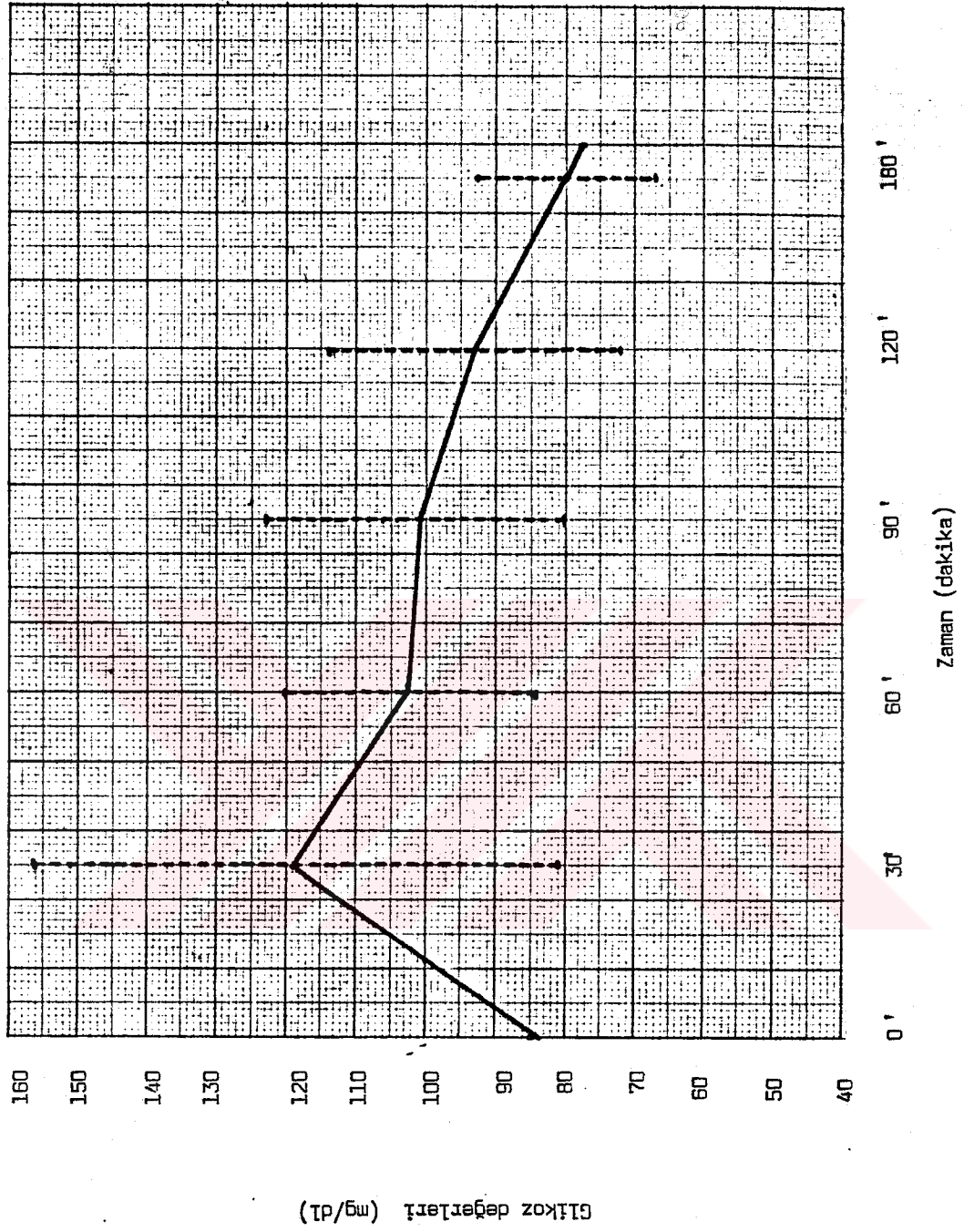
Takipli hiperglisemik olgulara uygulanan OGTT sonuçları Ek Tablo 4'de, ortalama ve standart değerleri Tablo 4'de görülmektedir.

Olgularımızın OGTT sonuçları normal sınırlardaydı ve glikoz intoleransı saptanmadı.

TABLO 4

Takipli Hiperglisemik Olguların Kontrolünde (Grup 1b) Yapılan OGTT Sonucu Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Zaman (dakika)	Ortalama Glikoz Değeri (mg/dl)
0'	84.1 ± 13.6
30'	119.0 ± 37.0
60'	102.5 ± 18.0
90'	101.5 ± 21.2
120'	93.1 ± 20.9
180'	80.2 ± 12.9



TABLO 5

Hiperglisemik (Grup 1) ve Normoglisemik (Grup 2) Olguların Ortalama Hormon Değerleri ve İstatistik Karşılaştırılması

Gruplar	n	β -Endorfin pg/ml	Kortizol μ g/dl	Büyüme Hormonu ng/ml	Prolaktin ng/ml	İnsulin μ U/ml	Glukagon pg/ml	TSH μ U/ml
Grup 1	21	156.0 $\pm$ 115.0	15.2 $\pm$ 7.9	6.5 $\pm$ 7.0	20.3 $\pm$ 22.8	48.7 $\pm$ 54.3	104.6 $\pm$ 72.4	1.4 $\pm$ 2.1
Grup 2	11	248.0 $\pm$ 374.0	14.3 $\pm$ 10.4	2.9 $\pm$ 2.0	13.6 $\pm$ 7.7	31.7 $\pm$ 28.4	93.8 $\pm$ 79.7	2.8 $\pm$ 1.6
t-değerleri		-0.91 A.D.	0.26 A.D.	1.64 A.D.	1.07**	0.96 A.D.	0.38 A.D.	-1.87 A.D.

**p<0.01

TABLO 6

Takipli Hiperglisemik Olguların Geliş (Grup 1a) ve Kontrol (Grup 1b) Ortalama Hormon Değerleri ve İstatistik Karşılaştırılması

Gruplar	n	β -Endorfin pg/ml	Kortizol μ g/dl	Büyüme Hormonu ng/ml	Prolaktin ng/ml	İnsulin μ U/ml	Glukagon pg/ml	TSH μ U/ml
Grup 1a	9	141.0 $\pm$ 35.0	12.7 $\pm$ 3.5	6.0 $\pm$ 9.1	21.1 $\pm$ 27.6	54.5 $\pm$ 64.0	107.7 $\pm$ 59.1	0.9 $\pm$ 0.6
Grup 1b	9	100.0 $\pm$ 46.0	12.2 $\pm$ 6.9	2.9 $\pm$ 2.0	9.8 $\pm$ 5.4	4.8 $\pm$ 5.8	121.0 $\pm$ 55.8	1.8 $\pm$ 0.5
t-değerleri		2.27* A.D.	0.20 A.D.	1.24* A.D.	1.36 A.D.	2.39* A.D.	-0.52 A.D.	-4.74**

*p<0.05

**p<0.01

TABLO 7

İyileşmedeki (Grup 1b) ve Normoglisemik (Grup 2) Olguların Ortalama Hormon Değerleri ve İstatistik Karşılaştırılması

Gruplar	n	β-Endorfin pg/ml	Kortizol µg/dl	Büyüme Hormonu ng/ml	Prolaktin ng/ml	İnsulin µU/ml	Glukagon pg/ml	TSH µU/ml
Grup 1b	9	100.0± 4.6	12.2± 6.9	2.9±2.0	9.8±5.4	4.8± 5.8	121.0±55.8	1.8±0.5
Grup 2	11	243.0±374.0	14.3±10.4	2.9±2.0	13.6±7.7	31.7±28.4	93.8±79.7	2.8±1.6
t-değerleri		-1.17 A.D.	-0.52 A.D.	-0.05 A.D.	-1.54 A.D.	-2.78**	0.86 A.D.	-1.74 A.D.

** p<0.01

TABLO 8

Sağlıklı 11 Çocukta Tanımlanan Ortalama β-Endorfin Değerinin
(10.8 4.3 pg/0.1 ml) Hiperoglisemik (Grup 1),
Normoglisemik (Grup 2) ve İyileşmedeki (Grup 1b)
Olguların Ortalama β-Endorfin Değerleri ile
İstatistik Karşılaştırılması

Gruplar	Ortalama β-Endorfin Değerleri (pg/ml)	t-değerleri
Grup 1	156.0±115.0	1.86*
Grup 2	248.0±374.0	1.27 A.D.
Grup 1b	100.0± 46.0	-0.16 A.D.

*p<0.05

TABLO 9

Stresde Hiperglisemik (Grup 1), Normoglisemik (Grup 2) ve İyileşmedeki (Grup 1b) Gruplarda Çeşitli Hormon Düzeyleri Arasında Lineer Korelasyon Katsayısı (r) ve p Değerleri

HORMONLAR	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 1b	
	r	p<	r	p<	r	p<
β-endorfin-Kortizol	-0.35	A.D.	0.03	A.D.	0.54	A.D.
" -Büyüme H.	0.10	A.D.	0.62	0.05	0.47	A.D.
" -Prolaktin	-0.25	A.D.	0.60	0.05	-0.29	A.D.
" -İnsulin	-0.25	A.D.	-0.06	A.D.	-0.53	A.D.
" -Glukagon	-0.06	A.D.	0.95	0.001	-0.27	A.D.
" -TSH	-0.03	A.D.	-0.17	A.D.	0.01	A.D.
Kortizol-Büyüme H.	-0.25	A.D.	0.05	A.D.	-0.30	A.D.
Büyüme H.-Prolaktin	0.83	0.001	0.64	0.05	-0.17	A.D.
İnsulin-Glukagon	-0.05	A.D.	0.15	A.D.	0.38	A.D.
İnsulin-Prolaktin	0.39	0.10	-0.11	A.D.	0.75	0.02
TSH-Prolaktin	0.39	0.10	-0.06	A.D.	0.23	A.D.

TABLO 10

Streste Hiperglisemik (Grup 1), Normoglisemik (Grup 2) ve İyileşmedeki (Grup 1b) Gruplarda Glikoz ve Hormon Düzeyleri Arasında Lineer Korelasyon Katsayısı (r) ve p Değerleri

HORMONLAR	GRUP 1		GRUP 2		GRUP 1b	
	r	p<	r	p<	r	p<
Glikoz-β-Endorfin	-0.01	A.D.	-0.10	A.D.	-0.72	0.05
" -Kortizol	-0.15	A.D.	-0.07	A.D.	0.63	0.10
" -Büyüme H.	0.08	A.D.	0.57	0.10	-0.31	A.D.
" -İnsulin	0.21	A.D.	0.08	A.D.	0.33	A.D.
" -Glukagon	0.16	A.D.	-0.19	A.D.	-0.16	A.D.

TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Bu çalışmada, çocuklarda akut stres hiperglisemisinde strese yanıtı ve/veya glikoregülatör hormon düzeyindeki değişimleri değerlendirme, kontrol grubu ile karşılaştırma ve kısa süreli prognozu inceleme amaçlandı. Benzer yaş grubunda, benzer yakınmalar ile kliniğimiz acil birimine getirilen ve gelişinde normoglisemik bulunan olguların hormon düzeyleri hiperglisemik olgular ile kıyaslandı. Akut stres hiperglisemili olgulardan 4-6 hafta sonra kontrole gelen 9 olgunun geliş (Grup 1a) ve kontrol (Grup 1b) hormon düzeyleri birbiri ile karşılaştırıldı.

Endojen opioidlerin MSS tarafından kontrol edilen iştah, beslenme, stres yanıtları gibi çeşitli fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde rol oynadıkları anlaşılmıştır(82).

Endojen opioidlerin en önemlilerinden olan β -endorfinin stres uyarısına yanıt olarak artışı hayvan deneyleri ve genellikle az sayıda olgu grupları ile yapılan insan çalışmalarında gösterilmiştir(16,24,49,55,64).

Claude Bernard'dan beri morfinin hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Opioidlerin glikoz homeostazı üzerine etkileri genellikle diğer hormon düzeylerindeki değişimler ile beraber araştırılmıştır(60). Hiperglisemik olgularımızda, klinik ön tanıya bağlı olmaksızın ve bir tedavi gerektirmeden ortalama üç saat gibi kısa bir zaman sürecinde kan glikoz düzeyi normale düşerek adaptasyon gerçekleşti (Ek Tablo 1).

Amir ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmalarda, stres uyarısına ve endotoksine bağlı olarak meydana gelen hipergliseminin, uyarı öncesi verilen opioid antagonisti nal-trekson ile önlendiğini göstermişlerdir(1,2). Araştırmacılar, hipergliseminin endorfinlerin merkezi ve periferik sempatik sinir sistemini uyarması ile olduğunu ileri sürmüşlerdir. Benzer bir çalışmada, insanlarda postoperatif hiperglisemi, doza bağlı olarak agonist veya antagonist etki gösteren bup-renorfinin verilmesi ile bloke edilmiştir(49). Sıçanlarda, Van Loon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, β -endorfinin intrasisternal uygulanımına bağlı hiperglisemi, adrenal denervasyondan sonra kaybolmuştur(78).

Sağlıklı gebelerde doğum travayı esnasında β -endorfin düzeyi çalışılmış ve doğum anına kadar β -endorfin düzeylerinin giderek arttığı ve doğumu izleyerek düşmeye başladığı gösterilmiştir. Bu gebelerde travayın başlangıcında 136.86 pq/ml olan β -endorfin düzeyleri 10 cm'lik dilatasyonda 600.68 pq/ml'ye yükselmiş ve doğum sonrası 24. saatte 274.40 pq/ml'ye düşmüştür. Bu çalışmada kontrol grubu olarak alınan benzer yaş grubundaki sağlıklı kadınların β -endorfin düzeyleri 15-65 pq/ml arasında bulunmuştur(56).

Normal koşullarda, sağlıklı çocuklara ilişkin β -endorfin düzeyine ait veriler literatürde bulunamamıştır.

Her ne kadar, çocukluk yaşlarında basit bir nedenle bile olsa, bir çocuğun hastaneye getirilerek muayene edilmesi bir stres uyarısı oluşturabilir ise de, elimizde bazal koşullarda β -endorfin düzeyi ile ilgili veriler olmadığından bu psişik stres göz ardı edilerek, kliniğimiz sağlam çocuk polikliniğine ve genel polikliniğe rutin muayene veya basit yakınmalarla (iştahsızlık, basit cilt lezyonları vb.) getirilen, sağlıklı çocuklardan ailelerin izni ile alınan kanda tayin edilen değerler normal bazal sınırlar olarak kabul edildi.

Hiperglisemik olgulara (Grup 1) ait ortalama β -endorfin düzeyi 156.0 pq/ml olarak bulundu. Bu sonuç normal, sağlıklı çocuklar grubuna ait ortalama β -endorfin değeri (108.0 pq/ml) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 8). Bu da literatürde belirtildiği gibi stres uyarısına yanıt olarak β -endorfin artışına uygunluk gösteriyordu.

Hiperglisemik çocuklara ait β -endorfin düzeyinde standart deviasyonun büyük oluşu, muhtemelen stres uyarısının çeşidi, stresin süresi ve organizmanın strese kişisel yanıtına bağlı olarak β -endorfin artışının oldukça değişken olabilmesi ile açıklandı. Buna karşın normal sağlıklı çocuklarda bakılan β -endorfin düzeyi dar sınırlar içinde (50-190 pq/ml) değişmekteydi. Bu da, bu sonuçları normal değerler olarak kabul edebileceğimizin bir kanıtı olarak yorumlandı.

Streste, normoglisemik bulunan olgularda (Grup 2) β -endorfin düzeyleri 248.0 pq/ml gibi hiperglisemik olgulara göre daha yüksek düzeylerdeydi. Normoglisemik olgulardan biri (Olgu No.8, E.A) diğerleri ile kıyaslanmayacak kadar yüksek β -endorfin düzeyleri (1350.0 pq/ml) gösterdi (Ek Tablo 2). Bu olgu, 1 yaşında kızamık, bronkopnömoni ve kalp yetersizliğinde olan malnütrisyonlu ve gelişinde agonide bir erkek çocuktü. Acil birime kabulünden sonraki 2 saat içinde kaybedildi. Ayrıca büyüme hormonu, prolaktin ve glukagon düzeyleri, gruptaki diğer olgulara ait değerlerden daha yüksekti. Bu olgunun stres uyarısına bağlı değişimlerin 3. tükenme evresinde olduğu sanılmaktadır. Aynı grupta bu hasta çıkartılarak alınan β -endorfin düzeyi ise 138.0 pq/ml idi. Bu düzey, Tablo 5, 6'da görüldüğü gibi hiperglisemik olgulardan düşük, kontrol grubundan yüksek olmakla beraber, farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu sonuç, normoglisemik olguların strese adaptasyonunu ve muhtemelen stres uyarısına bağlı fizyolojik değişikliklerin 2. evresinde olduklarını, β -endorfin düzeyinin normale gelmemekle birlikte düşmeye başladığını düşündürdü (Tablo 5).

Hiperglisemik olgulardan takip edilebilen 9 çocukta, kan β -endorfin düzeyleri başlangıçtan 4-6 hafta sonra klinik iyileşmenin tamamlandığı dönemde tekrarlandı. Bu 9 olguda geliş β -endorfin düzeyleri 14 1.0 pq/ml iken, tekrarlanan düzeyler 100.0 pq/ml bulundu. Her iki sonuç arasındaki fark istatistik olarak anlamlı idi (Tablo 6). Bu da stresin kalkmasını izleyerek β -endorfinin normal düzeylere döndüğünü gösteriyordu. Nitekim iyileşmedeki β -endorfin düzeyleri, kontrol kabul edilen sağlıklı çocukların β -endorfin düzeylerine çok yakındı (Tablo 6).

Çalışmamızda glikoz ve β -endorfin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun, olguların hastalığın başlangıcı ile hastaneye başvuru zamanları arasında geçen sürenin farklılığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

β -Endorfinin normal fizyolojik koşullarda glikoz homeostazı üzerine etkisini gösteren bir çalışma bulunmamıştır. Bu çalışmada, normal fizyolojik koşullara dönen Grup 1b'de kan glikoz ve β -endorfin düzeyleri arasındaki lineer korelasyon negatif olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 10). Hastalar 4-6 hafta sonra kontrole çağrıldıklarında OGTT yapılmak üzere kliniğe aç karnına getirilmişlerdi. Bazı olgularda 10-12 saatlik açlığa rağmen, kan glikoz düzeyleri tüm çocuklarda normal sınırlar içindeydi (Ek Tablo 3). Bu çocuklarda kan glikoz düzeyi her ne kadar hipoglisemi sınırına inmemiş ise de, uzun süren açlığın etkisi ile ortaya çıkan relatif düşme, glikoz- β -endorfin arasındaki negatif korelasyonu açıklayabilir.

Stres, organizmada hipotalamik peptid CRF'ü uyararak, ortak prekürsör pro-preopiomelanocortin molekülünden β -endorfin ve ACTH'nın birlikte salgılanmasına neden olur. Stres başlangıcında β -endorfin ve ACTH birlikte artar(64). Normal insanlarda β -endorfin ve endojen opioidler, hipotalamo-hipofizo-adrenal eksenini kısa ve uzun feed-back ile özellikle hi-

potalamik düzeyde etkileyerek baskılar(51). β -Endorfin infüzyonları ile insanda ACTH ve kortizol düzeyleri düşürülmüştür. Bazı çalışmalarda opioid antagonisti nalokson kullanılarak, kortizol düzeyinde artma, β -endorfin ile azalma bulunurken(51,74), bazı araştırmalar sonucunda ise β -endorfinin kortizol düzeylerinde herhangi bir değişiklik oluşturmadığı ileri sürülmüştür(10). β -Endorfinin, sürrenal salgı bezi üzerine etkisi henüz yeterince aydınlanmamıştır(73).

Hiperglisemik olgulara (Grup 1) ait ortalama kortizol değeri 15.2 $\mu\text{g/dl}$ ile normoglisemik olgulara (Grup 2) ait ortalama kortizol düzeyi 14.3 $\mu\text{g/dl}$, birbirine yakın olup, aralarında fark bulunmadı. Takipli hiperglisemik olguların geliş ortalama kortizol değeri (12.7 $\mu\text{g/dl}$) ise kontrol değeri (12.2 $\mu\text{g/dl}$) ile hemen aynı idi (Tablo 5, 6).

Kortizol, stres uyarısına erken evrede yanıtli bir hormondur. Bilindiği gibi stres uyarısında, stresi izleyerek surrenal korteksten rezerv kortizolün salgılanması artar ve artan ACTH yolu ile kortizol sentezi de hızlanır. Köpeklerde yapılan bir çalışmada, insulin infüzyonu ile oluşan hipoglisemik stresde 50 dakikada kortizol ve bunu izleyerek β -endorfin ve ACTH düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir(18). Muhtemelen olgularımızda, surrenal korteksten kortizol salgılanmasını izleyerek erken evrede artan β -endorfin ile beraber salgılanan ACTH kortizol düzeyini arttırmış, ancak yukarıda sözü edildiği gibi zaman içinde artan endojen opioidlerin feed-back etkisi sonucu baskılandığından hastalarımızın kortizol sonuçlarının buna bağlı olarak normal sınırlar içinde olduğu düşünülmüştür.

Nitekim hiperglisemik (Grup 1) ve normoglisemik (Grup 2) stres gruplarında, β -endorfin ve kortizol düzeyleri arasında lineer korelasyon anlamlı bulunmadı ve korelasyon katsayısı negatif ve sifıra yakındı (Tablo 9). Bu da artmış β -endorfin düzeyinin kortizolü baskıladığını kanıtlar nitelik-

teydi. Hiperglisemi sonrasında normal fizyolojik koşullara dönen olgularda (Grup 1b), β -endorfin ve kortizol düzeyleri arasında anlamlı olmamakla beraber pozitif bir ilişki vardı ($r: 0.54$). Bu bulgu, normal fizyolojik koşullardaki β -endorfin salgılanmasının, ACTH ve kortizol salgısı ile uyum içinde olduğunu göstermekteydi (Tablo 9).

Kortizol stres uyarısına erken evrede yanıtli olmakla birlikte, kan glikoz düzeyini geç ve sınırlı olarak arttırır. Bu nedenle kortizol ve glikoz düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon, hiperglisemik ve normoglisemik olgularda bir özellik göstermiyordu. Buna karşın normal fizyolojik koşullardaki kontrol olgularında (Grup 1b), OGTT öncesi alınan bazal kanda kortizol ve glikoz düzeyleri arasında Tablo 10'da görüldüğü gibi sınırda anlamlı korelasyon bulundu.

Kortizolün büyüme hormonu salgısını baskıladığı bilinir(75). Tablo 9'da görüldüğü gibi, buna uygun olarak tüm gruplarda, kortizol ile BH arasında yapılan lineer korelasyonda, korelasyon katsayıları negatif veya sıfıra çok yakın değerlerde bulundu. Büyüme hormonu çeşitli stres uyarılarına yanıtliıdır(59). Morfin ve endojen opioidlerin BH salgısını arttırdıkları bilinmekte ve bu etkinin ön planda GHRH salgısını uyarma sonucu olduğu sanılmaktadır(26).

Sıçanlarda yapılan çalışmalarda düşük doz (10 $\mu\text{g/kg}$) morfinle bile BH salgısında belirgin artış olmuştur(49). Ancak yapılan bazı çalışmalarda, β -endorfin infüzyonları ile kan BH düzeylerinde artış saptanmamıştır(10,74). İnsanda opioid antagonisti naloksonun bazal BH üzerine etkisi yoktur(51).

Olgularımızda ortalama BH düzeyleri, hiperglisemik grupta (Grup 1) normal bazal değerin üst sınırı kabul edilen 5 ng/ml'den yüksek (6.5 ng/ml) ve kontrol grubu olguların (2.9 ng/ml) iki katı kadardı. Ancak bu fark istatistik olarak

anlamalı bulunmadı. Takipli hiperglisemik (Grup 1a) olgulara ait geliş BH düzeyleri (6.0 ng/ml), kendi kontrolü olan Grup 1b'ye ait BH düzeylerine (2.9 ng/ml) göre anlamalı olarak yüksek bulundu (Tablo 5, 6). Bu anlamlılık literatüre benzerdi ve stresde beklenen BH artışına uygunluk gösteriyordu.

Hiperglisemik olgulardan olan ve kronik böbrek yetmezliği tanısı ile Nefroloji Polikliniğinden takip edilen hastanın (Grup 1, Olgu No.5) BH düzeyi en yüksek olup 30 ng/ml idi. 4-6 hafta sonra yapılan kontrolde BH düzeyi azalmakla beraber (7 ng/ml) yine de normal bazal değerin üst sınırı olarak kabul edilen 5 ng/ml'den yüksek bulundu. Bu hastadaki yüksek BH düzeyinin azalmış somatomedin yapımına bağlı olduğu düşünüldü(74). Ancak çalışmamızda somatomedin tayini yer almadığından muhtemel somatomedin düşüklüğünü kanıtlamak mümkün olmadı (Ek Tablo 5).

Tablo 9'da görüldüğü gibi çalışmadaki tüm gruplarda, β -endorfin ve büyüme hormonu düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyonda, normoglisemik stresli grup dışında anlamalı ilişki bulunmamıştır. Bu ilişki, hiperglisemik grupta β -endorfin ve büyüme hormonunun birbirinden farklı zamanlama ile artmasına karşın, stresin 2. döneminde olan normoglisemik olgularda bir homeostaz içerisine girişinin sonucu olabilir.

Büyüme hormonunun hiperglisemik etkisi olmakla birlikte akut hiperglisemilerde kritik bir rol oynamaz. Hiperglisemik etkisi saatler içerisinde gelişir. Büyüme hormonu, akut fazda insüline benzer etkisi (insulin-like effect) nedeni ile kan şekerini azaltır. Uzun süreli büyüme hormonu artışı ise insülin direnci oluşturarak ve glikozun hücre içine girişini sınırlandırarak hiperglisemiye neden olur(14).

Çalışmamızda, büyüme hormonu ve kan glikoz düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon, stres hiperglisemili olgular grubunda anlamalı değildi ve normoglisemik olgularda

(Grup 2) pozitif bir ilişki bulundu. Bu da akut stres hiperglisemisinde büyüme hormonunun birinci derecede etkili olduğunu bildiren literatür bilgisine uygunluk gösteriyordu.

Kortizol ve katekolaminlerin strese yanıtından farklı olarak, prolaktin artışı da büyüme hormonuna benzer şekilde oldukça yoğun bir stres uyarısını gerektirir(64). Çalışmamızda, normal fizyolojik koşullarda büyüme hormonu ve prolaktin arasında bir korelasyon bulunmadığı halde, stres gruplarında anlamlı pozitif korelasyon vardı. Stresin erken evresindeki hiperglisemik olgularda anlamlılık derecesi 2. evredeki normoglisemik olgulara göre daha belirgindi (Tablo 9).

β -Endorfinin prolaktin düzeylerini arttırdığı gösterilmiş(51), ancak endojen opioidlerin prolaktin salgısındaki fizyolojik rolleri yeterince tanımlanmamıştır(69). Strese bağlı prolaktin düzeylerindeki artışın opioid mekanizma ile olduğu sanılmaktadır. Sıçanlarda opioid peptidlerin uyarısı ile olan prolaktin salgı artışı, nalokson ile tedaviden sonra azaltılmıştır(58). İnsanlarda ise opioidler, kuvvetli prolaktin artışına neden olmuş ve prolaktinin basal ve stres uyarılarına yanıt düzeyleri opioid antagonisti naloksondan etkilanmemiştir(50).

Sıçanlarda yapılan bir diğer çalışmada, morfinin TRH'yı uyardığı ve TSH'yı baskıladığı gösterilmiştir(43). Streste artan β -endorfinin TRH artışı yolu ile prolaktin salgısını uyardığı düşünülebilir.

Hiperglisemik gruptaki (Grup 1) olgularımızın ortalama prolaktin değeri 20.3 ng/ml, normoglisemik olguların ortalama prolaktin düzeyinden (13.6 ng/ml) anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 5). Bu da prolaktinin strese erken yanıtı bir hormon olduğunu kanıtlamaktaydı. Hiperglisemik grupta (Grup 1), 2 adet yenidoğan olgumuz vardı. Yenidoğan döneminde prolaktin düzeyleri yüksek olduğundan(20), bu iki olgumuza ait (Olgu No.20, Olgu No.21), prolaktin değerleri ortalama hesabına alınmadı (Ek Tablo 5).

Stres hiperglisemili gruptaki, kronik böbrek yetmezliği olan olguda (Grup 1, Olgu No.5) prolaktin düzeyi iki yenidoğan dışında diğer olgulara oranla belirgin şekilde yüksekti. Bu yükseklik, kronik böbrek yetmezliğinde görülebilen prolaktin artışına uygunluk gösteriyordu(70).

Takipli hiperglisemik olgulara (Grup 1a) ait ortalama prolaktin değerleri (21.1 ng/ml), aynı olguların kontrolü olan Grup 1b'ye ait düzeyin (9.8 ng/ml) iki katı kadar olmakla birlikte, fark istatistikî olarak anlamlı bulunmadı. Normoglisemik olgulara (Grup 2) ait prolaktin değeri de (13.6 ng/ml), kontrol grubu (Grup 1b) düzeyinden yüksekti, ancak aralarındaki fark anlamlı değildi (Tablo 6, 7).

Çalışmamızda β -endorfin ve prolaktin düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyonda, büyüme hormonu- β -endorfin ilişkisine benzer şekilde, prolaktin- β -endorfin ilişkisi de stresin 2. evresindeki normoglisemik grupta anlamlı bulundu (Tablo 9).

Prolaktin salgısını uyaran etkilerin içinde hipogliseminin olduğu ve insulinde hipoglisemi yaparak prolaktin salgısını uyardığı bilinmektedir(70,76). Çalışmamızda hiperglisemik olmakla beraber insulün düzeyi en yüksek olan stresli grubumuzda prolaktin düzeyi de daha yüksek bulundu. Bu grupta, insulün düzeyi 48.7 μ U/ml gibi yüksek değerlerde olmasına karşın prolaktin düzeyi ancak normalin üst sınırlarında bir değer göstermekteydi ve insulün prolaktin arasındaki lineer korelasyonda sınırda bir önem taşıyordu (Tablo 9). Olguların fizyolojik koşullara dönmesi ile tekrarlanan insulün düzeyleri 4.8 μ U/ml'ye inerken, prolaktin düzeyleri de yarı yarıya azalma gösteriyordu. Bu grupta insulün ve prolaktin arasındaki lineer korelasyon istatistikî olarak anlamlı idi. Stresin olmadığı ve normoglisemik olan bu grupta, prolaktin ve insulün düzeylerinin normal sınırlarda olması, fizyolojik koşullarda insulün ve prolaktin düzeyleri arasında

beklenen endokrin homeostaza uygunluk göstermekteydi.

Pankreas hormonları insülin ve glukagon stres uyarısına bağlı olarak gelişen akut hiperglisemide, β -endorfin ile karşılıklı etkileşimlerin görülmesi amacıyla çalışıldı.

Stres uyarısı karşısında organizmanın insülin ve glukagon yanıtı konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak izole edilerek morfin ve β -endorfin perfüze edilen köpek pankreası ile yapılan deneylerde ise insülin ve glukagon salgısında artış saptanmıştır(33). β -Endorfinin sistemik uygulanmasında, insülin düzeylerini baskıladığı görülmüş ve bu β -endorfinin sempatik aktivasyon oluşturmalarına bağlanmıştır.

Hiperglisemik olgulara ait insülin (48.7 μ U/ml) ve glukagon (104.6 pq/ml) düzeyleri, normoglisemik olguların (Grup 2) insülin (31.7 μ U/ml) ve glukagon (93.8 pq/ml) düzeylerine göre yüksek olmakla beraber her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (Ek Tablo 9).

Takipli hiperglisemik olgulara (Grup 1a) ait insülin değeri (54.5 μ U/ml) kontrole göre anlamlı olarak yüksek iken glukagon değeri (Grup 1a: 107.7 pq/ml ve Grup 1b: 121.0 pq/ml) arasında fark yoktu (Tablo 5, 6).

Normoglisemik olguların (Grup 2) insülin değeri de (31.7 μ U/ml), kontrol grubu olgularının (Grup 1b) insülin değerine (4.8 μ U/ml) göre anlamlı olarak yüksek olmakla beraber glukagon düzeyleri (Grup 2: 93.8 pq/ml, Grup 1b: 121.0 pq/ml) arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (Tablo 7).

Çalışmamızda, stres uyarısına bağlı değişimlerin erken evresindeki hiperglisemik olgularda ve 2. evredeki normoglisemik olgularda β -endorfin ve insülin arasında yapılan lineer korelasyon anlamsız bulundu (Tablo 9). β -Endorfin ve

glukagon düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon ise normoglisemik olgularda (Grup 2) anlamlı pozitif idi. Bu da adaptasyonun olduğu 2. evrede β -endorfin ve glukagonun birlikte düşmeye başlamaları ile açıklandı.

Bilindiği gibi glukagonun en iyi uyarıcısı hipoglisemidir(14) ve organizmadaki hipoglisemi durumunda artan glukagon, glikojenoliz ve glikoneojenez yoluyla karaciğerde glikoz yapımını dakikalar içinde arttırır. Gruplarımızın hiçbirinde kan glikoz düzeyi hipoglisemi sınırlarına inmemiştir. Muhtemelen buna bağlı olarak, glukagon düzeyi gruplar arasında birbirine yakın değerler gösterdi ve normal sınırlar (60-200 $\mu\text{g/ml}$) içinde idi. Bu durumda glukagonun, stresin hastalarda bizim saptayamadığımız daha erken döneminde artarak, kan glikoz düzeyinin yükselmesinde etkili olabileceği düşünülebilir. Glukagon düzeylerinde bir özellik bulunmamasının düşündürdüğü bir diğer olasılıkta, strese oluşan hiperglisemide glukagonun anlamlı bir rol oynamadığı ve streste ilk artan hormonlar olan adrenalin ve noradrenalinin stres hiperglisemisinden birinci derecede sorumlu olduğudur.

Köpeklerde insulin infüzyonu ile oluşturulan hipoglisemik stresde, epinefrin 26 kat artış göstermiştir. Bu da stres hiperglisemisinde katekolaminlerin ön planda rol oynadığını gösterir niteliktedir(18).

Kanda katekolaminlerin ve idrarda katekolamin metabolitlerinin tayini özel işlem ve teknikleri gerektirdiğinden çalışmamızın kapsamına alımadı. Bu nedenle hiperglisemili olgularımızda katekolaminlerin düzeyini görmemiz mümkün olmadı.

İnsulin-glukagon ve insülin-glikoz düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon da anlamsızdı. İnsülin/glikoz değerleri tüm gruplarda birbiri ile uyumlu, insülin/glikoz oranı normal sınırlar içinde ve $0.3 \mu\text{U/ml}$; mg/dl 'den küçüktü (Ek Tablo 10).

Opioidlerin TRH salgısını uyarırken, TSH üzerine birincil etkileri baskılayıcı olup, akut olarak endojen opioidlerin uygulanımı takiben TSH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir(19). Opioidlerin TSH'nın bazal salgısı üzerine değil, strese bağlı düşüşünde etkili olduğu sanılmaktadır.

Çalışmamızda tüm gruplarda TSH düzeyleri normal sınırlar içindeydi ($<5.5 \mu\text{U/dl}$). Ancak bilindiği gibi normal ve baskılanmış TSH düzeyleri birbiri içinde olduğundan bu konuda bir yorum yapmak oldukça güçtür. Hiperglisemik olguların (Grup 1) TSH değerleri ($1.4 \mu\text{U/ml}$), normoglisemik olguların TSH düzeyinden ($2.8 \mu\text{U/ml}$) daha düşük olmakla beraber, her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Tablo 6'da görüldüğü gibi takipli hiperglisemik olgulara ait geliş TSH düzeyi ($0.9 \mu\text{U/ml}$) ise aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrolü grup 1b'ye ait TSH düzeyinden ($1.8 \mu\text{U/ml}$) anlamlı olarak düşüktü. Bu da artan β -endorfinin TSH'yı baskıladığını gösterdiğinden, literatüre uygun bulundu. β -endorfin ile TSH düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon anlamsızdı. Hiperglisemik gruptaki bir hastanın (Olgu No.12, 11 günlük, E, klinik tanı yenidoğan sepsisi) TSH değeri diğer olgulardan farklı olarak yüksek bulundu ($10 \mu\text{U/ml}$) (Ek Tablo 5). Bu düzeyin, doğumda yüksek olan ve ilk haftada normale dönmesi gereken TSH'nın düşmesindeki kişisel gecikmeye veya hipotermik bulunan hastada soğuk stresine bağlı TSH uyarısı sonucu artışı ile, üçüncü ve uzak bir olasılık olarak da, hastanın aynı zamanda bir primer konjenital hipotiroidi olgusu olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak hormon tayinleri kan alındıktan uzun süre sonra yapıldığı için hastayı takip olanağı bulunmadı.

Literatürde, çocuklarda akut stres hiperglisemisinin ileride diabetes mellitus gelişimi açısından risk oluşturabileceği bildirilmiştir(65). Stres hiperglisemisi bulunan ve 4-6 hafta sonra kontrole gelen 9 olguda (Grup 1b) OGTT uygulanarak glisemik yanıt ve şimik diabet varlığı araştırıldı. Hastaların hiçbirinde bir glikoz intoleransı saptanmadı. Ol-

gular da bazal insülin düzeyleri ve bazal insülin/glikoz oranları normal sınırlar içinde bulundu. Bu nedenle her ne kadar stres hiperglisemisinin ileriye dönük diabetes riski oluşturacağı ileri sürülmekte ise de 4-6 hafta gibi kısa süreli prognozda, bu yönde bir değişiklik saptanmadı. Hastaların yaş ortalamasının Tip 1 diabetes başlama yaşının oldukça altında olması nedeni ile bu çocukların, diabetes yönünden uzun süre aralıklı olarak izlenmesinin yararlı olabileceği düşünüldü.

Çocuklarda akut stres hiperglisemisinde, strese yanıt- lı ve/veya glikoregülatör hormon düzeylerindeki değişimleri değerlendirme, kontrol grubu ile karşılaştırma ve kısa süreli prognozu incelemenin amaçlandığı bu çalışmanın sonuçlarını şöyle özetleyebiliriz:

1- Akut stres hiperglisemisi küçük yaş grubu hastalar- da saptandı. Olguların kan glikoz düzeyi normoglisemik gruba göre anlamlı olarak yüksek idi ve 3.04 ± 1.98 saat gibi kısa bir sürede tedavi gerektirmeden normale indi. 15 olguda saptanan glikozüri, kan glikozunun normale düşmesi ile paralel olarak kayboldu. Ketonüri hiçbir olguda saptanmadı. Bu özellikler ile olgularımız, diabetes ketoasidoz tablosundan ayrılmaktaydı.

2- Hiperglisemik olgulara ait ortalama β -endorfin düzeyi, normal sağlıklı çocuklar grubuna ait ortalama β -endorfin değerinden anlamlı olarak yüksekti. Bu da literatürde belirtildiği gibi stres uyarısına yanıt olarak β -endorfin artışına uygunluk gösteriyordu.

Stresde normoglisemik çocukların β -endorfin düzeyi, hiperglisemik çocuklara ait β -endorfin düzeyinden düşük ve kontrol grubundan yüksek olmakla beraber anlamlı farklar yoktu. Bu olguların, strese adapte olduğu ve muhtemelen stres uyarısına bağlı fizyolojik değişikliklerin 2. evresinde oldukları düşünüldü.

Takipli hiperglisemik olguların iyileşmedeki β -endorfin düzeyleri, gelişteki düzeylerine göre anlamlı olarak düşüktü. Bu da stresin kalkmasını izleyerek β -endorfinin normale döndüğünü gösteriyordu.

Glikoz ve β -endorfin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

3- Grupların kortizol düzeyleri birbirine yakın olup, aralarında fark bulunmadı. Bu durum, stres uyarısına erken evrede yanıtli bir hormon olan kortizolün, zaman içinde artan endojen opioidlerin feed-back etkisi sonucu baskılanmış olabileceğine bağlandı. Stresli gruplarda β -endorfin ve kortizol düzeyleri arasında lineer korelasyon yok iken, normal fizyolojik koşullara dönen olgularda (Grup 1b) anlamlı dereceye yakın pozitif bir ilişki vardı. Bu da normal fizyolojik koşullarda β -endorfin salgılanmasının, ACTH ve kortizol salgısı ile uyum içinde olduğunu göstermekteydi. Hiperglisemik ve normoglisemik olgularda kortizol ve glikoz düzeyleri arasında lineer korelasyon yoktu ve kortizolün kan glikoz düzeyini geç ve sınırlı artırma özelliğine uygunluk gösteriyordu.

4- Hiperglisemik olgularımızda, ortalama büyüme hormonu düzeyleri normal bazal değerin üst sınırı 5 ng/ml'den yüksek bulundu ve takipli hiperglisemik olguların geliş ve iyileşmedeki BH düzeyleri arasında anlamlı fark vardı. Bu anlamlılık literatüre benzerdi ve streste beklenen BH artışına uygunluk gösteriyordu. Stres gruplarında büyüme hormonu ve prolaktin düzeyleri arasında hiperglisemik olgularda daha belirgin olan pozitif korelasyon vardı.

5- Hiperglisemik olgulara ait ortalama prolaktin düzeyi normoglisemik olguların ortalama prolaktin düzeyinden anlamlı olarak yüksek bulundu. β -Endorfin ve prolaktin düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyonda, β -endorfin ve büyüme hormonu ilişkisine benzer şekilde, prolaktin- β -endorfin iliş-

kisi de stresin 2. evresindeki normoglisemik grupta anlamlıydı. Bu da büyüme hormonu ve prolaktinin strese yanıtta benzerliğine uygunluk göstermekteydi.

İnsülin iyi bir prolaktin uyarıcısı olduğundan insülinin en yüksek olduğu hiperglisemik grupta, insülin ve prolaktin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Bu korelasyon normal fizyolojik koşullarda da gözlemlendi.

6- Takipli hiperglisemik olgular ve normoglisemik olgulara ait insülin düzeyleri, normal fizyolojik koşullardaki kontrol grubundan (Grup 1b) anlamlı olarak yüksek iken glukagon düzeyleri arasında fark yoktu. β -Endorfin ve insülin arasında lineer korelasyon anlamsız bulunurken, normoglisemik olgular grubunda β -endorfin ve glukagon düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki vardı. Bu da adaptasyonun olduğu 2. evrede β -endorfin ve glukagonun birlikte düşmeye başlamaları ile açıklandı. Glukagon düzeyinin gruplar arasında, birbirine yakın değerlerde ve normal sınırlar içinde olması, stresin bizim saptayamadığımız daha erken döneminde artmış olabileceği veya bir diğer olasılıkta stres hiperglisemisinde anlamlı bir rol oynamadığını düşündürdü.

İnsülin-glukagon ve insülin-glikoz düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon anlamsızdı. İnsülin ve glikoz değerleri tüm gruplarda birbiri ile uyumlu, insülin/glikoz oranı normal sınırlar içinde ve $0.3 \mu\text{U/ml}$; mq/dl 'den küçüktü.

7- Takipli hiperglisemik olgulara ait geliş TSH düzeyi aynı olguların 4-6 hafta sonraki kontrol düzeyinden anlamlı olarak düşüktü. Bu da artan β -endorfinin TSH'yı baskıladığını gösterdiğinden literatüre uygun bulundu. β -Endorfin ve TSH düzeyleri arasında yapılan lineer korelasyon anlamsızdı.

8- Stres hiperglisemisi bulunan ve 4-6 hafta sonra kontrole gelen 9 olguda (Grup 1b) OGTT uygulanarak glisemik

yanıt ve şimik diabet varlığı araştırıldı. Hastaların hiçbirinde glikoz intoleransı saptanmadı. Bazal insülin düzeyleri ve bazal insülin/glikoz oranları normal sınırlar içinde bulundu. Bu nedenle her ne kadar stres hiperglisemisinin ileriye dönük diabet riski oluşturacağı ileri sürülmekte ise de, 4-6 hafta gibi kısa süreli prognozda, bu yönde bir değişiklik saptanmadı.

9- Yukarıda belirtilen hormon düzeylerinde stres uyarısına bağlı değişimler hiperglisemi oluşumunu yeterince açıklamamaktadır. Bu da stres uyarısına bağlı hiperglisemide en erken dönemde artan katekolaminlerin ön planda rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Ö Z E T

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, acil servisine kısa sürede genel durum bozukluğuna neden olan çeşitli yakınmalarla getirilen geliş kan glikoz düzeyi yüksek, 14'ü erkek, 7'si kız 21 olgu ve kan glikoz düzeyi normal, 7'si erkek, 4'ü kız 11 olgu ile yapıldı. Kontrol grubu, hiperglisemik olgular grubunda yer alan ve klinik iyileşmenin tamamlandığı 4-6 hafta gibi bir süre sonunda kontrole gelen 9 olgu idi. Hiperglisemik olguların yaş ortalaması desimal olarak 2.3 ± 2.5 yıl, normoglisemik olgularınki ise 5.31 ± 4.5 yıl idi.

Hiperglisemik olgularda kan glikoz düzeyi 3.04 ± 1.98 saat gibi kısa bir sürede tedavi gerektirmeden normal düzeylere düştü. Glikozüri, kan glikozunun düşmesi ile paralel olarak kayboldu. Olguların hiçbirinde ketonüri yoktu. Her iki grupta β -endorfin, kortizol, BH, prolaktin, TSH, insülin ve glukagon gibi strese yanıtli ve/veya glikoregülatör hormon düzeylerindeki değişimler değerlendirildi. Kan glikoz düzeyi ölçümünde glikoz oksidaz yöntemi, tüm hormon ölçümlerinde de standart kitler ile radioimmunoassay (RIA) yöntemi kullanıldı.

Normoglisemik ve hiperglisemik hastaların ortalama hormon düzeyleri, kan glikoz düzeyi-hormon, hormon-hormon düzeyi arası lineer korelasyon ve hiperglisemik hastaların ortalama kontrol hormon düzeyleri dikkate alındığında, hiper-

glisemik olgularda β -endorfin, büyüme hormonu, prolaktin ve insulin düzeylerinin yüksek, kortizol ve glukagon düzeylerinin birbirine yakın, TSH düzeyinin ise baskılanmış olduğu görüldü. Glikoregülatör hormon artışları hiperglisemik grupta, normoglisemik gruptan belirgin farklılıklar göstermediği için stres hiperglisemisinde erken evrede artan katekolaminlerin ön planda rol oynayabileceği düşünüldü.

Kontrole gelen 9 olguda OGTT uygulanarak, glisemik yanıt ve şimik diabet varlığı araştırıldı. Hastaların hiçbirinde glikoz intoleransı yoktu ve bazal insülin düzeyleri ile insülin/glikoz oranları normal sınırlar içinde bulundu.

Bu çalışma ile elde edilen sınırlı veriler, çocuklarda akut stres hiperglisemisinin, yaş grubunun küçük olması, hipergliseminin bir tedavi gerektirmeden kısa sürede düzelmesi, kan insülin düzeyinin yüksek olması ve ketonürinin olmaması ile diabetik ketoasidozdan ayrıldığını göstermektedir. Hipergliseminin, yüksek insülin düzeyi ile beraber olduğu akut evreden sonra, kısa sürede metabolik adaptasyon gerçekleşerek tedavi gerekmeden kan glikozu normal düzeylere indi.

K A Y N A K L A R

- 1- Amir,S., Bernstein,M.: Endogenous opioids interact in stress-induced hyperglycemia in mice. Physiology and Behavior, 28:575-7, 1982.
- 2- Amir,S., Harel,M.: Role of endorphins in endotoxin induced hyperglycaemia in mice. Neuropharmacology 22:1117-9, 1983.
- 3- Baltas,Z.: Kavram olarak stres, Pedagoji dergisi, 2:211-20, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1984.
- 4- Blundell,T., Wood,S.: The conformation, flexibility and dynamics of polypeptide hormones. Annu.Rev.Biochem. 5:123-54, 1982.
- 5- Bondy,K.P.: Disorders of the Adrenal cortex, In: "Wilson D.J., Foster W.D. (eds); Williams Textbook of Endocrinology", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.816.
- 6- Brazeau,P., Vale,W., Burgus,R. et al: Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science 179:77-9, 1973.
- 7- Breiter,D.A., Plotsky,P.M., Gann,D.S.: Selective opiate modulation of the physiological responses to hemorrhage in the cat. Endocrinology 113:1439-46, 1983.

- 8- Bruni, F.J., Watkins, B.W., Yen, C.S.S.: β -Endorphin in the human pancreas. J.Clin.Endocrinol. and Metab. 49:649-51, 1979.
- 9- Cahill, G.F. Jr.: Physiology of insulin in man. Diabetes 20:785, 1971.
- 10- Catlin, D.N., Poland, R.E., Gorelick, D.A. et al: Intravenous infusion of beta endorphin increases serum prolactin, but not growth hormone or cortisol in depressed subjects and withdrawing methadone addicts. J.Clin. Endocr.Metab., 50:1021-25, 1980.
- 11- Chrétien, M., Gianoulakis, C., Lis, M. et al: Structure analysis and maturation of pro-opiomelanocortin in rat pars intermedia. Brain and Pituitary peptides, Ferring Symp., Munich 1979, p.1.
- 12- Chrétien, M., Bejannet, S., Gossard, F., et al: From β -Lipotropin to β -endorphin and "pro-opio-melanocortin". Can.J. Biochem. 57:1111-21, 1979.
- 13- Cohen, M., Pickar, D., Dubois, M. et al: Surgical stress and endorphins. The Lancet, 24:213-4, 1981.
- 14- Cryer, E.P.: Glucose homeostasis and hypoglycemia. In: "Wilson, D.J., Foster, W.D. (eds): Williams textbook of Endocrinology", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.989.
- 15- Daughaday, H.W.: The anterior pituitary. In: "Wilson, D.J., Foster, W.D. (eds): Williams textbook of Endocrinology", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.568.

- 16- De Souza,B.E., Van Loon,R.G.: Differential plasma β -endorphin, β -lipotropin and adrenocorticotropin responses to stress in rats. *Endocrinology* 116:4, 1577-86, 1985.
- 17- De Weid,D., Bohus,B., Van Ree,J.M. et al: Behavioural and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin. *J.Pharm.Exp.Ther.* 204:570-80, 1978.
- 18- El-Tayeb,A.M.K., Brubaker,P.L., Lickley,H.L.A. et al: Effect of opiate-receptor blockade on normoglycemic and hypoglycemic glucoregulation. *Am.J.Physiol.* 250 (Endocrinol.Metab. 13). E.236-42, 1986.
- 19- Feldman,M., Kiser,R.S., Unger,R.H., et al: Beta-endorphin and the endocrine pancreas. Studies in healthy and diabetic human beings. *N.Engl.J.Med.* 308:349-53, 1983.
- 20- Findling,J.W., Tyrrell,J.B.: Anterior pituitary. In: "Greenspan,F.S., Forsham,P.H. (eds): Basic and clinical endocrinology", Middle east edition, Lange Medical Publ., Beirut, 1983, p.38.
- 21- Frautz,G.A., Wilson,D.J.: Endocrine disorders of the breast. In: "Wilson,D.J., Foster,W.D. (eds): Williams textbook of endocrinology", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.402.
- 22- Fryklund,L., Braudt,J., Eketorp,G., et al: A comparison of human biosynthetic and pituitary somatotropins; purity and potency. In: "Guerigan,J.L., Bransome,E.D., Outschoorn,A.S. (eds): Hormone Drugs. United States Pharmacopeial Convention, 1982, p.319.
- 23- Ganda,P.O.: Hormones affecting the secretion and actions of insulin. In: "Marble,A., Krall,P.L, Bradley,F.R., Christlieb,R.A., Soeldner,S.J. (eds): Joslin's Diabetes Mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia, 1985, p.158.

- 24- Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., et al: Beta endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science*. 197:1367-9, 1977.
- 25- Guillemin, R.: Peptides in the brain, the new endocrinology of the neuron (Nobel Lecture). *Science* 202:390-402, 1978.
- 26- Guillemin, R., Brazeau, P., Bohlen, P., et al: Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. *Science*, 218:585-7, 1982.
- 27- Guyton, C.A.: Insulin, glucagon and diabetes mellitus. Textbook of medical physiology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1981, p.959.
- 28- Holaday, J.H., Loh, H.M., Li, C.H.: Unique behavioural effects of β -endorphin and their relationship to thermoregulation and hypothalamic function. *Life Sci*. 22:1525-36, 1978.
- 29- Ibbertson, H.K.: Thyrotropin, Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In: "Donald, R.A. (ed.): Endocrine Disorders", Marcel Dekker Inc. Butterworths, New York, 1984, p.317, 625.
- 30- Imura, H.: ACTH and related peptides. Molecular biology, biochemistry and regulation of secretion. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 14:4, 845-65, 1985.
- 31- Imura, H., Nakai, Y., Nakao, K. et al: Control of biosynthesis and secretion of ACTH, endorphins and related peptides. In: "Müller, E.E., Mc Lead, R.M. (eds.): Neuroendocrine perspectives. Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982, p.137.

- 32- Ingbur, H.S.: The thyroid gland. In: "Wilson, D.J., Foster, D.W. (eds.): Williams textbook of endocrinology. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1985, p.682.
- 33- Ipp, E., Dobbs, R., Unger, R.H.: Morphine and beta-endorphin influence the secretion of the endocrine pancreas. *Nature* 276:190-1, 1978.
- 34- Jaffe, N.J., Martin, R.W.: Opioid analgesics and antagonists. In: "Gilman, G.A., Goodman, S.L., Rall, W.T., Murad, F. (eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p.491.
- 35- Judd, A.M., Hedge, A.G.: Direct pituitary stimulation of TSH by opioid peptides. *Endocrinol.* 113:706-710, 1983.
- 36- Kitchen, I.: Endogenous opioid nomenclature: Light at the end of the tunnel. Minireview. *Gen.Pharmac.* 16:79-84, 1985.
- 37- Koerher, D.J., Ruch, W., Chideckel, E., et al: Somatostatin: Hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas. *Science* 184:482, 1974.
- 38- Kosterlitz, H.W.: Endogenous opioid peptides: historical aspects. In: "Hughes, J. (eds): Centrally acting peptides. University Park Press. 1978, Baltimore, p.157.
- 39- Koyama, S., Mauugian, V., Ammons, W.S., et al: Effect of naloxone on baroreflex. Sympathetic tone and blood pressure in the cat. *Eur.J.Pharmacol.* 90:367-76, 1983.
- 40- Krieger, D.T., Liotta, P.S., Brownstein, M.J., et al: ACTH, β -lipotropin and related peptides in brain, pituitary and blood. *Recent Prog.Horm.Res.*, 1980, 36:272-344.

- 41- Krieger, D.T.: Brain peptides, what, where and why? Science 222:975-85, 1983.
- 42- Krulich, L., Dhariwal, A.P., Mc Cann, S.M.: Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. Endocrinology 83:783-90, 1968.
- 43- Krulich, L., Giachetti, A., Marchlewska-Koj, A., et al: On the role of the central noradrenergic and dopaminergic systems in the regulation of TSH secretion in the rat. Endocrinology 100:496-505, 1977.
- 44- Lemaire, I., Tseng, R., Lemaire, S.: Systemic administration of β -endorphin. Potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75:6240-42, 1978.
- 45- Li, C.H., Chung, D.: Isolation and structure of an untriakontapeptide with opiate activity from camel pituitary glands. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73:1145-48, 1976.
- 46- Liljenquist, J., Mueller, G.L., Cherington, A.D., et al: Evidence for an important role of glucagon in the regulation of hepatic glucose production in normal man. J. Clin. Invest. 59:369-74, 1977.
- 47- Marco, R.C., Pasi, A., Burgisser, E., et al: Pro-opiocortin fragments in human adult pituitary. Distribution and ultrastructural characterization of immunoreactive cells. Acta. Endocrinologica. 95:27-40, 1980.
- 48- Matsumura, M., Fukushima, T., Saito, H., et al: In vivo and in vitro effects of β -endorphin on glucose metabolism in the rat. Horm. Metabol. Res. 16:27-31, 1984.

- 49- Morley, E.J.: The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 30:2, 1981.
- 50- Morley, J.E.: The neuroendocrine control of a petite. The role of endogenous opiates, cholecystokinin, TRH, gamma-amino butyric acid and diazepam receptor. *Life Sci.* 27: 355-68, 1980.
- 51- Morley, E.J., Neuroendocrine effects of endogenous opioid peptides in human subjects, a review. *Psychoneuroendocrinology* 8:361-79, 1983.
- 52- Neyzi, O., Binyıldız, P., Alp, H.: Türk çocuklarında büyüme-gelişme normları. Tartı ve boy değerleri. *İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, Cilt 41, Suppl. 74, İstanbul, 1978.
- 53- Neyzi, O., Uzel, N.: Normal değerler. "Pediatriye uygulamalar ve acil durumlar", Bayda Yayınları, İstanbul, 1983, p.143.
- 54- Orwoll, E.S., Kenda, J.W.: β -Endorphin and adrenocorticotropin in extrapituitary sites, gastrointestinal tract. *Endocrinology* 107; 438-42, 1980.
- 55- Oslon, A.G., Oslon, D.R., Kastin, J.A.: Endogenous opiates. 1983. In: "Peptides" Ankho International Inc. USA, 1984, p.975.
- 56- Pancheri, P., Zichella, L., Farioli, F., et al: ACTH, Beta-endorphin and Met-enkephalin: Peripheral modifications during the stress of human labour. *Psychoneuroendocrinology*. 10:289-301, 1985.
- 57- Peterfreund, R.A., Vale, W.W.: Ovine corticotropin-releasing factor stimulates somatostatin secretion from cultured brain cells. *Endocrinology*. 112:1275-78, 1983.

- 58- Pfeiffer, A., Herz, A.: Endocrine actions of opioids. *Horm Metabol. Res.* 16:386-97, 1984.
- 59- Quabbe, J.H.: Growth hormone, In: "Lightman, S.C., Everitt, B.J. (eds.): *Neuroendocrinology*", Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1986, p.409.
- 60- Radosevich, M.P., Williams, E.P., Locy, B.D., et al: Effects of morphine on glucose homeostasis in the conscious dog. *J.Clin. Invest.* 74:1473-80, 1984.
- 61- Reichlin, S.: *Neuroendocrinology*. In: "Wilson, D.J., Foster, W.D. (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*", W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.492.
- 62- Reid, R.L., Yen, S.S.C.: β -Endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. *J.Clin. Endocr. Metab.* 52; 592-94, 1981.
- 63- Rivier, C., Vale, W., Ling, N., et al: Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by β -endorphin. *Endocrinology* 100; 238-241, 1977.
- 64- Rose, R.M.: *Psychoendocrinology*: In: "Wilson, D.J., Foster D.W. (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*". W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1985, p.653.
- 65- Rosenbloom, L.A., Hunt, S.S.: Prognosis of impaired glucose tolerance in children with stress hyperglycemia, symptoms of hypoglycemia or a symptomatic glucosuria. *The Journal of Pediatrics*, 101:340-44, 1982.
- 66- Roth, J., Grunfeld, C.: Mechanisms of action of peptide hormones and catecholamines. In: "Wilson, D.J., Foster, D.W. (eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*", W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1985, p.76.

- 67- Rubinstein,M., Stein,S., Udenfriend,S.: Characterisation of pro-opiocortin, a new precursor to opioid peptides and corticotropin. Proc.Natn.Acad.Sci. USA, 75:669-72, 1978.
- 68- Santagostino,A., Cocchi,D., Giagnoni,G., et al: Some relationships between endorphins and pituitary hormones. In: "Costa,E., Trabuchini,M. (eds.). Advances in Biochemical Psychopharmacology". Raven Press, New York, 1978, p.175.
- 69- Schick,R., Schusdziarra,V.: Physiological, Pathophysiological and Pharmacological Aspects of Exogenous and Endogenous Opiates. In: "Rosenthal J.Rafelson M. (eds.). Clin.Physiol. Biochem. 3:43-60, 1985.
- 70- Schindler,R.: Prolactin related disorders in women. Sandoma, Sandoz Ltd., Basle, 1986, N.14.
- 71- Selye,H.: The evolution of the stress concept. Am.Scient. 61:692-96, 1973.
- 72- Sencer,E., Devrim,S.: Böbreküstü bezleri, İç: "Endokrin ve Metabolik Hastalıkları". İstanbul Tıp Fakültesi, klinik ders kitapları, İstanbul, 1976, p.133.
- 73- Shanker,G., Shama,R.K.: β -Endorphin stimulates corticosterone synthesis in isolated rat adrenal cells. Biochem. Res.Comm. 86:1-5, 1979.
- 74- Taylor,T., Dluhy,R.G., Williams,G.H.: β -Endorphin suppresses adrenocorticotropin and cortisol levels in normal human subjects. J.Clin.Endocrinol.Metab. 57:592-96, 1983.
- 75- Underwood,E.L., Van Wyk,J.J.: Normal and aberrant growth. In: "Wilson,D.J., Foster,W.D. (eds.) Williams Textbook of Endocrinology". W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.155.

- 76- Unger,H.R., Foster,W.D.: Diabetes Mellitus. In: "Wilson D.J., Foster,W.D. (eds.). Williams Textbook of Endocrinology". W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985, p.1018-81.
- 77- Unger,R.H., Orci,L.: Possible roles of the pancreatic D-cell in the normal and diabetic states. Diabetes 26:241, 1977.
- 78- Van Loon,R.G., Appel,M.N.: β -Endorphin induced hyperglycemia is medated by increased centarl sympathetic outflow to adrenal medulla. Brain Research. Biomedical Press. Elsevier/North Holland, 1981, p.236.
- 79- Vale,W., Vaughan,J., Smith,M. et al: Effect of synthetic ovine corticotropin releasing factor, glucocorticoids, cathecholamines, neurohypophysial peptides and other substances on cultured corticotropic cells. Endocrinology, 113:1121-31, 1983.
- 80- Velicangil,S.: Biyoistatistik, Filiz Kitabevi, İstanbul, 1984, p.300.
- 81- Wehrenberg,W.B., Baird,A., Ling,N.: Potent interaction between glucorticoids and growth hormone-releasing factor in vivo. Science 221:556-558, 1983.
- 82- Werther,A.G., Stephen,J., Roul,A. et al: Opiate Modulation of glucose turnover in dogs. Metabolism, 34:2, 1985.

EK TABLO 1

Stres Hiperglisemili Olguların Cins, Yaş, Tartı, Klinik Tanı, Acil Birimde Kalış Süreleri ile Glikoz Regülasyon Zamanları

Grup	Olgu No	Adı Soyadı	Cins	Yaş	Tartı (kg)	Persantil	Yakırma	Klinik Ön Tanı	Acil Birimde Kalış Süresi (gün)	Glikoz Regülasyon Zamanı (saat)
				(desimal) (yıl)			Başlangıcı (gün)			
Grup Ia	1	K.T.	E	2.25	13.500	50-75	1	Spastik bronşit	3	3
	2	N.T.	K	1.00	9.500	50	2	Akut gastroenterit Dehidratasyon	1	10
	3	C.Ü.	E	7.00	20.000	3-10	2	Bronkopnömoni	1	4
	4	M.Ş.	E	1.50	11.500	50	1	Febril konvülsiyon	3	2
	5	G.S.	K	12.00	23.500	<3	2	Kronik böbrek yetmezliği Üriner sist.infeksiyonu	1	3
	6	S.Y.	E	3.00	14.000	50	1	Akut gastroenterit Dehidratasyon	1	3
	7	R.D.	E	0.50	10.000	90	1	Akut gastroenterit	2	4
	8	N.Y.	E	5.00	21.000	75-90	2	Febril konvülsiyon	1	2
	9	M.K.	K	5.00	17.500	25-50	1	ITP, hemorajik şok	1	5
Grup Ib	10	M.G.	E	0.41	5.000	<3	2	PEM, akut gastroenterit, dehidratasyon	2	2
	11	A.Y.	K	2.00	14.000	90	1	Febril konvülsiyon	5	2
	12	R.A.	E	0.03	2.300	<3	2	Sepsis	3	4
	13	İ.A.	E	3.50	15.000	50p	2	Bronkopnömoni, akut kalp yetersizliği	4	1
	14	Y.P.	E	0.30	5.800	50	1	Akut gastroenterit Dehidratasyon	5	3
	15	G.Ç.	E	0.50	6.650	10	2	Bronkopnömoni	3	1
	16	M.B.	E	1.00	10.630	75	2	Meningoensefalit	3	3
	17	F.M.	K	2.00	11.00	10-25	1	Akut gastroenterit Dehidratasyon	2	2
	18	C.T.	E	0.50	6.000	<3	1	Febril konvülsiyon Akut gastroenterit	3	2
	19	M.K.	E	0.41	5.200	<3	1	Aspirasyon	3	1
	20	E.Ü.	K	0.013	3.000	25	1	Bronkopnömoni	2	2
	21	M.A.	K	0.014	2.800	10	2	Sepsis	3	5
Ortalama				2.3			1.45		2.47	3.04
S.D. ±				2.9			0.50		1.24	1.98

** - Aileden alınan büyüye göre belirlendi.

EK TABLO 2

Normoglisemik Olguların (Grup 2), Cins, Yaş, Tartı, Klinik Tanı ve Acil Birimde Kalış Süreleri

Olgu No	Adı Soyadı	Cins	Yaş (desimal)	Tartı	Persantil	Yakınma* Başlangıcı (gün)	Klinik Ön Tanı	Acil birimde Kalış Süresi (gün)
1	E.B.	E	0.50	7.000	25	1	Bronşiyolit	5
2	A.A.	E	13.00	36.000	10-25	1	Akut gastroenterit	3
3	H.A.	K	1.17	8.800	10	1	Bronkopnömoni	3
4	S.G.	E	10.00	32.000	50	2	Plörezi	2
5	C.Ö.	E	6.00	14.000	<3	1	Meningokoksemi	1
6	Ü.G.	E	10.00	45.500	97	2	Meningokoksemi	1
7	S.T.	K	2.00	12.000	50	1	Anjionörotik ödem	3
8	E.A.	E	1.00	7.700	<3	1	Kızamık, Bronkopnömoni kalp yetmezliği	1
9	Y.Ç.	K	0.75	8.000	25-50	2	Ansefalit	1
10	F.K.	E	5.00	17.000	25	1	Aseptik menenjit	1
11	Ş.A.	K	6.00	18.000	10	2	Pürülan menenjit	1
Ortalama			5.03	18.700		1.36		2.0
S.D. ±			4.4	13.170		0.50		1.34

* - Aileden alınan öyküye göre değerlendirildi.

EK TABLO 3

Tüm Grupların Kan Glikoz Değerleri (mg/dl) ve İnsülin/Glikoz Oranı
(μ U/ml; mg/dl)

Grup 1a	Hiperqlisemik Grup (1,1a)				Kontrol Grubu (Grup 1b)				Normqlisemik grup (Grup 2)			
	Olgu No	Adı Soyadı	Glikoz	İnsülin/Glikoz	Olgu No	Adı Soyadı	Glikoz	İnsülin/Glikoz	Olgu No	Adı Soyadı	Glikoz	İnsülin/Glikoz
	1	K.I.	200	0.08	1	K.T.	73	0.00	1	E.B.	110	0.70
	2	N.T.	410	0.39	2	N.T.	85	0.14	2	A.A.	108	0.12
	3	C.Ü.	300	0.50	3	C.Ü.	73	0.00	3	H.A.	104	0.61
	4	B.Ş.	220	0.18	4	M.Ş.	75	0.00	4	S.G.	95	0.25
	5	G.S.	270	0.34	5	G.S.	71	0.18	5	C.Ü.	116	0.00
	6	S.Y.	290	0.00	6	S.Y.	69	0.00	6	U.C.	105	0.12
	7	N.Y.	250	0.04	7	R.D.	95	0.00	7	S.T.	116	0.00
	8	N.Y.	250	0.04	8	N.Y.	105	0.07	8	E.A.	105	0.18
	9	M.K.	300	0.08	9	M.K.	100	0.10	9	Y.Ç.	115	0.15
	10	M.G.	290	0.00	Ortalama		84.1	0.05	10	F.K.	110	0.64
	11	A.Y.	270	0.04	S.D. $\pm$		13.6	0.07	11	Ş.A.	144	0.34
	12	R.A.	291	0.24					Ortalama		106.2	0.28
	13	İ.A.	182	0.08					S.D. $\pm$		6.3	0.25
	14	Y.P.	244	0.17								
	15	M.K.	300	0.01								
	16	G.Ç.	176	0.08								
	17	M.B.	320	0.06								
	18	F.M.	195	0.66								
	19	C.T.	198	0.03								
	20	M.K.	190	0.34								
	21	M.A.	345	0.40								
	Ortalama		266.4	0.17								
	S.D. $\pm$		76.4	0.19								

* Takipli hiperqlisemik olgular

EK TABLO 4
Kontrol Olguları (Grup 1b) OGTT Sonuçları

Olgu No	Adı Soyadı	Glikoz Değerleri (mg/dl)					
		0'	30'	60'	90'	120'	180'
1	K.T.	73	110	125	105	64	91
2	N.T.	85	90	80	65	100	105
3	C.Ü.	73	86	110	90	78	70
4	M.Ş.	75	167	116	100	110	80
5	G.S.	71	150	90	75	75	71
6	S.Y.	69	48	91	135	100	65
7	R.D.	95	110	130	125	120	76
8	N.Y.	105	139	100	100	90	110
9	M.K.	100	155	78	105	69	78
Ortalama		84.1	119.0	102.5	101.5	93.1	80.2
S.D.		13.6	37.0	18.0	21.2	20.9	12.9

EK TABLO 5
Stres, Hiperglisemili Olguların (Grup 1) Gelişte Hormon Degerleri

Olgu No	Adı Soyadı	β -Endorfin pg/ml	Kortizol μ g/dl	Büyüme H. ng/ml	Prolaktin ng/ml	İnsulin μ U/ml	Glukagon pg/ml	TSH μ U/ml
1	K.T.	200.0	16.0	3.0	7.7	17.5	65.0	1.2
2	N.T.	80.0	16.0	2.4	24.6	1600	140.0	0.4
3	C.Ü.	135.0	5.5	1.7	8.7	151.0	100.0	0.9
4	M.Ş.	150.0	14.0	3.5	11.5	41.0	61.0	1.0
5	G.S.	100.0	13.0	30.0	93.0	94.0	100.0	0.6
6	S.Y.	140.0	13.0	1.4	4.7	0.0	250.0	1.3
7	R.D.	140.0	11.0	5.8	10.6	0.0	75.0	0.2
8	N.Y.	170.0	10.0	3.5	16.0	11.0	70.0	0.2
9	M.K.	150.0	16.0	2.9	13.2	24.0	108.0	2.1
10	M.G.	140.0	17.0	5.3	9.6	0.0	120.0	0.1
11	A.Y.	50.0	40.0	2.9	10.0	13.0	110.0	0.4
12	R.A.	88.0	23.0	11.0	62.5	72.0	-	10.0
13	İ.A.	260.0	25.5	1.2	4.0	16.0	30.0	0.5
14	Y.P.	160.0	20.0	5.3	41.0	42.0	340.0	1.1
15	G.Ç.	600.0	6.2	11.5	5.0	5.0	95.0	1.7
16	M.B.	56.0	15.5	1.9	4.6	15.0	75.0	2.0
17	F.M.	82.0	18.0	1.1	13.0	19.5	68.0	0.0
18	C.T.	62.0	17.0	10.0	23.0	130.0	55.0	0.4
19	M.K.	140.0	7.2	4.6	22.5	.0	110.0	1.8
20	E.Ü.	195.0	10.1	9.0	320.0	65.0	32.0	0.7
21	M.A.	180.0	4.8	18.5	470.0	140.0	87.0	2.9
Ortalama		156.0	15.2	6.5	20.3	48.7	104.6	1.4
S.D.		115.0	7.9	7.0	22.8	54.3	72.4	2.1

*Takipli hiperglisemik olgular

EK TABLO 6

Takipli Hiperglisemik Olguların Gelişte (Grup 1a) ve İyileşmeden 4-6 Hafta Sonra Kontrol (Grup 1b) Hormon Değerleri

Olgu No	Adı Soyadı	β-Endorfin (pg/ml)		Kortizol (µg/dl)		Büyüme H. (ng/ml)		Prolaktin (ng/ml)		İnsulin (µU/ml)		Glukagon (pg/ml)		TSH (µU/ml)	
		Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b	Grup 1a	Grup 1b
1	K.T.	200.0	135.0	16.0	15.0	3.0	3.0	7.7	6.8	17.5	0.0	65.0	170.0	1.2	1.4
2	N.T.	80.0	53.0	16.0	9.0	2.4	2.3	24.6	6.4	160.0	12.0	140.0	250.0	0.4	1.0
3	C.U.	135.0	110.0	5.5	8.0	1.7	1.0	8.7	7.3	151.0	0.0	100.0	102.0	0.9	2.2
4	M.Ş.	150.0	160.0	14.0	3.4	3.5	2.2	11.5	4.4	41.0	0.0	61.0	98.0	1.0	2.4
5	G.S.	100.0	140.0	13.0	9.7	30.0	7.0	93.0	18.0	94.0	13.0	100.0	112.0	0.6	1.6
6	S.Y.	140.0	110.0	13.0	11.5	1.4	3.1	4.7	7.5	3.0	0.0	250.0	95.0	1.3	1.7
7	R.D.	140.0	110.0	11.0	9.9	5.8	5.1	10.6	6.7	0.0	0.0	75.0	70.0	0.2	1.2
8	N.Y.	170.0	61.0	10.0	28.0	3.5	1.0	16.0	19.5	1.0	8.0	70.0	82.0	0.2	2.2
9	M.K.	150.0	50.0	16.0	15.0	2.9	1.4	13.2	12.0	24.0	10.0	108.0	110.0	2.1	2.5
Ortalama		141.0	100.0	12.7	12.2	6.0	2.9	21.1	9.8	54.5	4.8	107.7	121.0	0.9	1.8
S.D.		35.0	46.0	3.5	6.9	9.1	2.0	27.6	5.4	64.0	5.8	59.1	55.8	0.6	0.5

EK TABLO 7

Normoglisemik Olguların (Grup 2) Gelişte Hormon Değerleri

Olgu No	Adı Soyadı	β -Endorfin pg/ml	Kortizol μ g/dl	Büyüme H. ng/ml	Prolaktin ng/ml	İnsülin μ U/ml	Glukagon pg/ml	TSH μ U/ml
1	E.B.	185.0	7.2	2.8	4.8	77.0	130.0	3.2
2	A.A.	120.0	6.9	1.0	6.4	13.0	52.0	1.3
3	H.A.	165.0	3.4	2.6	8.4	64.0	95.0	5.6
4	S.B.	56.0	16.0	1.7	14.6	24.0	46.0	3.6
5	C.Ö.	30.0	16.0	1.1	3.2	0.0	42.0	1.9
6	Ü.G.	88.0	9.2	1.2	11.2	13.5	60.0	1.5
7	S.T.	88.0	15.0	3.6	16.0	0.0	54.0	5.3
8	E.A.	1350.0	15.5	6.4	28.0	19.0	320.0	1.8
9	Y.Ç.	310.0	18.0	2.5	23.0	17.5	70.0	3.2
10	F.K.	140.0	42.0	2.5	17.0	71.0	101.0	0.9
11	Ş.A.	195.0	8.2	7.0	17.5	50.0	62.0	2.1
Ortalama		248.0	14.3	2.9	13.6	31.7	93.8	2.8
S.D.		374.0	10.4	2.0	7.7	28.4	79.7	1.6

EK TABLO 8

Sağlam Çocuklara Ait β -Endorfin ve Glikoz Değerleri

Olgu No	Adı Soyadı	Cins	Yaş (Desimal)	β -Endorfin pq/ml	Glikoz mg/dl
1	D.Y.	K	2.50	80.0	90
2	M.B.	E	1.00	120.0	80
3	Ç.T.	E	0.75	150.0	100
4	Y.Y.	K	5.00	78.0	95
5	Y.K.	E	0.60	130.0	85
6	R.İ.	K	3.00	110.0	75
7	Ö.B.	K	2.00	50.0	80
8	A.C.	K	4.00	96.0	90
9	Z.S.	E	3.00	130.0	95
10	N.Ş.	K	2.00	190.0	80
Ortalama			2.23	108.0	86.1
S.D.±			1.43	43.0	8.8