

Enfeksiyonların Tip I Diabetli Çocuklarda İnsülin Reseptör Düzeylerine Etkileri

ibrahim ERKUL
Dursun ODABAŞ

THE EFFECTS OF INFECTIONS ON THE INSULIN
RECEPTOR LEVELS IN TYPE I DIABETIC CHILDREN

S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D, KONYA

Geliş Tarihi: 23 Mart 1989
Kabul Tarihi: 12 Ekim 1989

ÖZET

Enfeksiyonların Tip I diabetin seyrini etkilediği bilinmektedir. Bunun sebebini araştırmak amacıyla 12 enfeksiyonsuz Tip I diabetik ve 12 de enjeksiyonlu Tip I diabetik çocukta dolayan lenfositler üzerindeki İnsülin reseptör düzeyleri araştırıldı ve ikinci grupta insülin reseptör düzeyleri düşük bulundu ($p < 0.001$).

Anahtar Kelimeler Tip I Diabet, enfeksiyon, İnsülin reseptör düzeyleri.

SUMMARY

It is known that infectious diseases affect the progress of Type I diabetes mellitus. To investigate this situation, insulin receptor levels were investigated in 12 Type I diabetic patients without infection and 12 Type I diabetic patients with infection in children. In the second group, insulin receptor levels were found less than that of the first group ($p < 0.001$).

Key Words: Type I diabetes mellitus, infections, insulin receptor levels.

T Kİ Tıp Bil Ara* Dergisi C.8, S.2,1990, 103-108

T J Research Med Sri V.8, N.2,1990,103-108

GİRİŞ

Tip I diabetin çocuklarda aşikâr hale gelmesini sağlayan sıklıkla akut bir enfeksiyondur. Bu durumda semptomların gelişmesi daha da hızlanır ve kolaylıkla ketoasidozis ve hatta koma gelişebilir. Tip I diabetli çocuklarda enfeksiyonların gidişi sırasında karbonhidrat intoleransının daha da bozulduğu ve insülin gereksiniminin arttığı bilinen bir gerçektir (1). Hatta yeterli insülin verilmediği durumlarda hastalar kolaylıkla ketoasidoz ve komaya girebilmektedir. Gerek enfeksiyonlar ve gerekse enfeksiyon dışındaki diğer stresler sırasında diabetiklerdeki insülin gereksiniminin artması, insülin antagonisti hormonların ve endojen glukoz yapımının artması ile açıklanmak istenmiştir (2,3). Yapılan metabolik çalışmalarda görülmüştür ki, enfeksiyonların gidişi sırasında yüksek insülin düzeylerine karşı hipergliseminin devam etmesi kan şekeri yüksekliğinin endojen

glukoz yapımının artması yanında (glukojenolizis, glukoneogenezis ve lipolizis gibi endojen glukoz yapımını arttıran mekanizmalar hızlanmakta, anti-insülin hormonlar olarak bilinen glukagon, glukokortikoidler ve katekolaminlerin kan düzeyleri yükselmektedir), glukozun kullanılmasında da bir bozukluk olduğu kanısını uyandırmaktadır (4-11).

Normal kişilerde de enfeksiyon, yanık, travma ve ameliyat gibi stres durumlarında karbonhidrat metabolizmasının bozularak hiperglisemiye eğiliminin arttığı bilinmektedir (3,12,13). Biz, bir çalışmamızda diabetik olmayan, ancak enfeksiyonlu çocuklarda insülin reseptör düzeylerinin düşük olduğunu gösterdik (14). Aynı durumun Tip I diabetik çocuklarda da olup olmadığı, diabetik çocuklarda hastalığın gidişini enfeksiyonların etkilemesinin reseptör düzeyleri ile ilişkili olup olmadığını göstermek amacıyla bu çalışmayı plânladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma 1977 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başlamış ve 1987 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tamamlanmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için 24 çocuk çalışmaya alınmıştır. Çalışmayı oluşturan vakalar iki grupta toplanmışlardır:

1. grup (Tip 1 diabetli grup): Bu grupta Tip I diabet tanısı ile kliniğimizde izlenen, öykü ve fizik muayene ile hiçbir enfeksiyonu olmayan 12 çocuk bulunmaktadır. Bunların 5'i erkek, 7'si kız; yaşları 12 ile 18 arasında olup, yaş ortalamaları 14.3'tür. Bu gruptaki çocuklar 1 ile 5 yıl arasında insülin tedavisi almaktaydılar.

2. grup (Tip I diabet ve enfeksiyonlu grup): Bu grupta 2'si yeni diabet tanısı almış ve 10'u da 1 ile 8 yıldır insülin tedavisi almakta olan 12 Tip I diabetli çocuk bulunmaktadır. Adı geçen hastalar diabetlerinin kontrolünün bozulması nedeniyle yeniden hastaneye başvurmışlar, bu arada yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemeleriyle enfeksiyon tanısı almışlardır. Bunlardan beşinde idrar yolu enfeksiyonu, birinde septik artrit, beşinde üst solunum yolu enfeksiyonu (Akut ortakulak iltihabı, tonsil ve Farenks enfeksiyonu), dizinde bacakta abse bulunuyordu ve tümü ile akut olaylardı. Bunların 7'si erkek, 5'i kız; yaşları 5 ile 18 arasında olup, yaş ortalamaları 13.7 idi (Tablo II).

Çalışmada;

1. Bütün vakalarda deneyler sabahları aç karnına olmak üzere alınan örneklerde yapıldı. Vakaların kan şekerleri, idrar şeker ve asetonlarına bakıldı. Kan şekeri ölçümleri Somogy-Nelson yöntemi ile, idrar şekerlerine Clintest* tablet ve idrar asetonlarına da Acetes** tablet kullanılarak bakıldı (15).

2. Çalışmaya alınan bütün vakalarda bir gece önce saat 21'deki kahvaltıyı izleyen 10-12 saatlik açlıktan sonra lenfositlerdeki insülin reseptörleri çalışması için 40 ml heparinize kan alındı.

* Clintest tablet: Ames Company Division of Miles Laboratories Ltd. England.

** Acetest tablet: Ames Company Division of Miles Laboratories Ltd. England.

*** Tris tamponu (25 mM): Tris-HCl 25 mM, NaCl 120 mM, MgSCM 12 mM, KCL 5 mM. Disodyum etilen diamin tetraasetat 1 mM, dextroz 10 mM, Sodyum asetat 15 mM, pH 7.6.

*»** *T-insülin: The Radiochemical Centre Amersham, White Lion road. Buckingham, Eng.

**** Novo Industry GmbH Pharmaceutika, Mainz.

3. Alman venöz kandan izole edilen lenfositlerde Olefsky ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemle göre insülin reseptörleri düzeylerinin ölçümü yapıldı (16). Lenfositlerin izolasyonu ve bu işlemde kullanılan Ficoll-Hypaque solüsyonunun hazırlanmasında Boyum'un yöntemi uygulandı (17). Hazır Ficoll-Hypaque solüsyonundan 75mmx15mm'lik plastik tüplere 3 mm konup, üzerlerine yarı yarıya serum fizyolojik ile sulandırılmış heparinize kandan Pastör pipeti ile tabaka yapacak şekilde ilâve edildi. Tüpler 400xG devirde (International Refrigerated Centrifuge Model PR-6) 20°C'de 30 dakika çevrildi. Santrifüj sonunda tüplerde 4 tabaka oluştu. En üstte serum fizyolojik ve plazma, hemen onun altında bulanık olarak görülen halkalanmış lenfosit tabakası, daha altta Ficoll-Hypaque ve en altta da eritrositler ve granulositler vardı.

Lenfosit tabakası Pastör pipeti ile taksimetrelili tüplere alındı. Bu süspansiyon 3 kere 25 mM Tris*** tamponu ilâve edilerek 200xG devirde 20°C'de 10 dakika santrifüj edilerek yıkandı. Son santrifüjde çökeleğin üzerindeki sıvı dökülerek elde edilen lenfosit çökeleği 25 mM Tris tamponu ile 1 ml'ye tamamlanarak yeniden süspansiyon haline getirildi. Lenfosit süspansiyonu Neubauer sayma kamerasında sayılarak ml'de 50x106 hücre olacak şekilde tamponla sulandırıldı. Aynı zamanda Wright ile yayma yapılarak hücre türleri iyice belirlendi. Daha sonra Trypan mavisi ile canlılık testi yapıldı. Hazırlanan ve canlılığı gösterilen hücre süspansiyonu %2'den az agranülosit, %4'den az monosit ve geri kalan hücreler de canlı lenfositlerden oluşuyordu. Çalışma sırasında yurtdışından hazır olarak temin edilen biyolojik olarak aktif moniodoinsülin kullanıldı. Bu ¹⁷ I-insülinin**** spesifik aktivitesi 100-200 microCi/mierog. olup, 1 ml'de biyolojik olarak aktif 20 ng insülin içeriyordu. Soğuk insülin olarak da monokomponent domuz insülini***** kullanıldı. Bunun da 1 ml'sinde 40 ünite kristalize insülin vardı.

Bağlanma çalışması için sayılan (50x106 hücre/ml) ve canlılığı gösterilen lenfosit süspan-

Tablo -1

Tip 1 Diabetii Vakaların Klinik Özellikleri

Vaka No.	Yaş	Cins	Boy (Cm)	Ağırlık(kg)	Diabetin Süreki (yıl)
1	12	E	143	34	1
2	16	K	145	40	3.5
3	17	K	140	36.5	7
4	18	K	161	39	5
5	15	E	167	48	1
6	14	K	140	41	1
7	12	K	133	31	3
8	14	K	168	58	1.5
9	12	K	150	40	1
10	13	E	173	51	1
11	14	Fi	143	35	1
12	14.5	E	148.5	40	4.5

Tablo - II

Tip 1 Diabetes Mellitus ve Enfeksiyonlu Vakaların özellikleri

Vaka No.	Yaş	Cins	Boy (Cm)	Ağırlık (kg)	Diabetin Süreki (yıl)	Tam
1	17	K	145	44	4	Tip I Diabet İdrar yolu enf.
2	14	E	152	31	1	Tip I Dia. Septik artrit
3	5	K	101	15	Yeni	Tip I dia. Pur.A. Otitis Media, Ü.S.Y.E
4	15	K	150	46	6	Tip I Dia. Kalçada abse
5	17	E	173	62	3	Tip I Dia. İdrar yolu e.
6	10	K	140	20	5	Tip I Dia. Bak. Tonsillit Pur. A. Otit
7	18	E	163	55	6	Tip I Dia. Pnömoni
8	17	E	150	42	6	Tip F Dia. Ürinerenf.
9	14	E	145	32	4	Tip I Dia. Bak. Tonsillit
10	12.5	E	144	35	15	Tip I Dia. Pur. A. Otit Mastoidit
11	18	K	142	42	8	Tip I Dia İdrar yolu enf.
12	7	E	116	16	Yeni	Tip I Dia. Bak. Tonsillit İdrar yolu enf.

Not: Bakteriye! enfeksiyonların tümü mikrobiyolojik çalışmalar sonucu desteklenmiştir.

siyonu kapaklı plastik tüplere kondu. Üzerlerine 0-5 ml (25 mVf Tris + %1 sığır serum albumini) tampon eklendi. 15°C'lik su banyosunda 100 dakika enkübe edildi. Ortamın son pH'sı 7,6 idi. Bütün deneylerde ortamın pH'sı, enkübasyon süresi ve hücre sayısı sabit tutuldu (16,18,19). 1 ml hücre süspansiyonu içeren tüpler I, II, III diye numaralandırıldı. Bütün tüplere 1 ng " I-insülm (24 mikroünite) ilave edildi. Bu doz bütün deneylerde sabit tutuldu (20). I numaralı tüpe yalnız "I-insülin konurken, II ve III numaralı

tüplere " I-insüline ek olarak soğuk insülin de konarak deneydeki özgül olmayan bağlanma ihtimali ortadan kaldırıldı. Bu işlem için II numaralı tüpe 0,5 ng (12 mikroünite) soğuk insülin ve III numaralı tüpe de 1000 ng [24.000 mikroünite) soğuk insülin ilave edilerek bağlanmanın inkübasyonu sağlandı. 1000 ng soğuk insülin konan tüpteki bağlanmanın özgül olmadığı kabul edildi (21). 100 dakikalık enkübasyon sonunda yeniden Trypan mavisıyla canlılık testi yapıldı. Bağlı ve serbest insülin Rodbell ve arkadaşlarının yöntemine

Tablo - III**Kontrol Grubunun Bireysel Değerleri
(Tip I Diabetik Grup)**

Vaka No	Lenfositlerdeki İnsülin bağlanma	Açlık kan şekeri		
		(mg/dl)	İdrarda Glukoz	Aseton
1	7,13	375	++++	+
2	7,86	418	++++	+
3	7,30	200	+	-
4	8,32	175	-	-
5	6,46	146	-	-
6	7,00	265	++++	-
7	6,65	490	++++	+
8	6,63	450	++++	+
9	6,41	196	++	-
10	6,30	255		
11	7,04	189	++	-
12	6,50	305	++++	-
Ortalama	6.97 ± 0.179	288,7 ± 33.97		

Tablo - IV**Tip I Diabet ve Enfeksiyonlu Grubun Bireysel Değerleri**

Vaka No	Lenfositlerdeki İnsülin bağlanma	Açlık kan şekeri		
		(mg/dl)	İdrarda Glukoz	Aseton
1	4,05	370	++++	+
2	4,15	460	++++	+
3	4,06	335	++++	+
4	3,96	300	++++	+
5	4,02	390	++++	++
6	3,61	490	++++	++
7	4,82	280	4 H-h	+
8	3,65	510	j- j-{-}	++
9	4,41	320	++++	++
10	4,34	354	++++	+
11	4,61	460	++++	++
12	3,93	275	++++	+
Ortalama	4.13 ±0.104	378.7 ±23.95		

göre ayrıldı (22). Deneyin bu döneminde her üç tüpten ayrı ayrı çift örnekleme ile plastik monotüplere 200 mikrolitre hücre süspansiyonu konup, üzerlerine tabaka yapacak şekilde 150 mikrolitre iyice soğutulmuş tampon (25 mM Tris + %2 sığır serum albumini) eklendi. Mikrotüpler 200xG devirde 2 dakika süre ile +4°C'de çevrildi. Santrifüj sonunda tüplerdeki 1251 otomatik gama sayacında 1 dakika sayıldı. Böylece tüplerdeki total radyoaktivite ortaya çıktı. Tüplerdeki çökelek üstü Pastör pipeti ile alındı. Tüplerde yalnız lenfosit çökeleği kaldı, ikinci kez I gama sayacında 1 dakika sayılarak lenfositlere bağlanmış olan I-insülin bulunmuş oldu. 1 dakikalık sayım süresince tüplerdeki total radyoaktivite sayımı ile lenfosit çökeleğindeki sayım ayrı ayrı yapılarak lenfositlere bağlanan radyoaktif insülinin yüzdesi hesaplandı. Lenfositlere bağlanan radyoaktif insülinin yüzdesi hesaplandı. Lenfositlere bağlanan radyoaktif insülin lenfositlerdeki boş reseptör sahalarını gösterdiği için bağlanan radyoaktivite bağlanma afinitesi yüzdesi olarak veya insülin reseptör düzeyi olarak ifade edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular gerekli istatistik yöntemleri kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntemde ortalamalar arası farkın önem kontrolü testi uygulandı (23).

BULGULAR

Bu çalışmamızda elde edilen sonuçları aşağıdaki şekilde özetleyebiliriz:

1. grup (Kontrol grubu, Tip I diabetli grup): Bu grupta açlık kan şekeri düzeyleri 146 ile 490 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 288,7 mg/dl idi. 12 vakadan 10'unda (%83.3) idrarda glukoz ve 4'ünde (%33.3) aseton vardı. Lenfositlerdeki insülin bağlanma yüzdesi (reseptör düzeyi) % 6.30 ile %8.32 arasında değişmekte olup, ortalama bağlanma yüzdesi 6.97 ±0.179 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bireysel değerler Tablo III'de gösterilmiştir.

2. grup (Tip I diabet ve enfeksiyonlu grup): Bu grupta açlık kan şekeri düzeyleri 275 ile 510 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 378.7 mg/dl idi. 12 vakanın hepsinin idrarında glukoz ve aseton vardı. Lenfositlerdeki insülin bağlanma yüzdesi %3.61 ile %4.32 arasında olup, ortalama bağlanma yüzdesi 4,13 ±0.104 olarak bulunmuştur. Bu gruptaki bireysel değerler Tablo IV'de sunulmuştur.

Her iki gruptaki lenfositlerde insülin bağlanma yüzdelерinin ortalama değerleri, standart hatalar, en yüksek ve en düşük değerleri Tablo V'te; açlık kan şekeri düzeyleri ortalama değerleri, standart hataları, en yüksek ve en düşük değerleri Tablo

Tablo - V

Heriki Gruptaki Lenfositlerde İnsülin Bağlanma Yüzdeleri (%)

	I.grup	II. grup
Gözlem sayısı	12	12
Grup ortalaması	6.97	4.13
Standart hata	0.179	0.104
En büyük değer	8.32	4.32
En küçük değer	6.30	3.61

Tablo - VI

Heriki Gruptaki Açlık Kan Şekeri Yüzdeleri (mg/dl)

	I.grup	II. grup
Gözlem sayısı	12	12
Grup ortalaması	288.7	378.7
Standart hata	33.97	23.95
En büyük değer	490.0	510.0
En küçük değer	146.0	275.0

VTte; idrarda gözlenen glukoz ve aseton değerleri Tablo VIFde; lenfositlerin insülin bağlanma yüzdelerindeki gruplar arası farkların önemlilikleri Tablo VIIFda; açlık kan şekeri düzeyleri yönünden gruplar arası farkların önemlilikleri de Tablo IX'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Diabetlilerde, özellikle Tip I olanlarında, enfeksiyonların gidişi sırasında metabolik kontrolün bozulduğu, hiperglisemi ve ketoneminin artarak insülin gereksiniminin yükseldiği sıklıkla gözlenen bir durumdur. Hatta sözü edilen yukarıdaki durumlarda yeterli insülin verilmediği zaman, hastaların büyük bir çoğunlunda ketoasidoz geliştiği bilinmektedir (24,25). Enfeksiyonların seyri sırasında Tip I diabetli çocuklarda gözlenen bu ağır metabolik bozuklukların oluşmasında aynen enfeksiyonlarda olduğu gibi diğer faktörlerin yanında insülin reseptör düzeylerindeki azalmanın da katkısı olabileceği düşünüldü. Bir başka çalışmamızda

Tablo - VII

İdrarla Çıkan Glukoz ve Aseton Yönünden Grupların Karşılaştırılması

Gruplar	Glukoz		Aseton	
	Vaka sayısı	Yüzdesi	Vaka sayısı	Yüzdesi
I. grup	10/12	%83.3	4/12	%33.3
II. grup	12/12	%100	12/12	%100

Tablo - VIII

Lenfositlere insülin Bağlanma Yüzdelerindeki Gruplar Arası Farkların önemlilik Kontrolü

Gruplar	T Değeri	Önemlilik
I-II	13.705	p< 0.001 Önemli

Tablo - IX

Açlık Kan Şekeri Yönünden Gruplar Arası Farkların önemlilik Kontrolü

Gruplar	T Değeri	Önemlilik
I-II	2.165	p<0.05 Önemli

diabetik olmayan ve fakat enfeksiyonlu çocuklarda insülin reseptör sayısının azaldığı gösterilmiştir (14).

Bu varsayım ile 5 ile 18 yaşları arasındaki 7 erkek, 5 kız toplam 12 Tip I diabetik çocukta sistemik enfeksiyonların gidişi sırasında dolaşımdaki lenfositlerde insülin reseptör düzeyleri ölçüldü, insülin reseptör düzeyleri ortalaması kontrol grubunda 6.97 ± 0.179 iken, Tip I diabetik olmakla beraber enfeksiyonu bulunan grupta 4.13 ± 0.104 bulunmuştur ($p < 0.001$). Diabetik enfeksiyonlu gruptaki insülin reseptör düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, daha önce bildirdiğimiz çalışmamızda yalnızca sistemik enfeksiyonu olan grupta elde ettiğimiz düzeylerden de daha düşük bulunmuştur. Elde edilen bu sonuç, Tip I diabetli çocuklarda enfeksiyonların gidişi sırasında insülin reseptör düzeylerinin daha da belirgin bir şekilde azaldığını göstermektedir.

Literatürde bu tip bir çalışmaya pek rastlanılamamıştır. Bu belki de hem enfeksiyonu ve

hem de Tip I diabeti olan çocuklarda çalışmayı gerçekleştirmenin güçlüğünden kaynaklanmakta olabilir. Ancak insülin bağlanması azalmasını, aynı insülin reseptörüne insülin reseptör otoantikorlarının bağlanmasının yol açtığını ileri süren çalışmalar vardır (26). Biz çalışmamızda insülin reseptör otoantikorlarını, bakamadığımız için bu durumu değerlendirme imkânımız yoktu. Ancak en-

feksiyon durumu düzeldikten sonra, insülin direnci durumunun veya daha fazla insülin gereksiniminin uyandırmaktadır.

Sonuç olarak; Tip I diabetli çocuklarda enfeksiyon durumlarında insülin reseptör düzeyleri belirgin bir şekilde azalmaktadır. Ancak bu bulgularımız, bu alanda yapılan çalışmaların azlığı nedeniyle destekleyici verilerden yoksundur.

KAYNAKLAR

1. Johnson JE: Infection and diabetes. Ellenberg M, Rifkin H (Ed): Diabetes Mellitus: Theory and Practice, New York, Mc Graw-Hill Book Company, 734,1970.
2. Unger RH: Glucagon and the insülin: Glucagon ration in diabetes and other catabolic illnesses, Diabetes 20: 834, 1971.
3. Rocha DM, Santeusano F, Faloona GR et al: Abnormal pancreatic alphacell function in bacterial infections, N. Engl. J. Med. 288: 700, 1973.
4. Long CL: Energy balance and carbohydrate metabolism in infection and sepsis, Am j. Clin Nutr. 30:1301, 1977.
5. Masoro EJ: Fat metabolism in normal and abnormal states, Am. J. Clin. Nutr 30:1311, 1977.
6. Long CL, Kinney JM and Geiger JW: Nonsuppressability of gluconeogenesis by glucose in septic patients, metabolism 25:193, 1976.
7. Ryan **KT**, Blackburn GL and Clowes GHA: Diferential tissue sensitivity to elevated endogeneous insulin levels during experimental peritonitis in rats. Metabolism 23:1081, 1974.
8. Griffiths J, Groves AC and Laung FY: Hypertriglyceridemia and hypoglycemia in gram-negative sepsis in the dog, Surg. Gynecol. Obstet. 136:897, 1973.
9. Beisel WR, Sawyer MD, Ryll ED et al: Metabolic effect of intracelluler infection in man, Ann. Intern. Med. 67:744, 1967.
10. Beisel WR: Effect of infection of human protein metabolism, Fed. Proc. 25:1682, 1966.
11. Sperling MA: The contribution of hyperglycemic hormones to the pathogenesis of diabetes mellitus, Am. J. Dis. Child. 131:1145, 1977.
12. Allison SP, Hinton P and Chamberlain MJ: Intravenous glucose-tolerance, insulin, and free-fatty-acid levels in burned patients, Lancet 11:113, 1968.
13. Long CL, Spencer JL, Kinney JM et al: Carbohydrate metabolism in man: Effect of elective operations and major injury, J. Appl. Physiol 31:110, 1971.
14. Odabaş D, Erkul I: Enfeksiyonların çocuklarda dolaşan kan lenfositlerindeki insülin reseptörleri üzerine etkileri (Yayınlanmış veriler).
15. Frankel S: Blood sugar, method of Somogy-Nelson. Frankel S, Reitman S (Ed): Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis, Saint Louis, The C.V. Mosby Company 82,1963.
16. Olefsky J and Reaven GM: The human lymphocyte: A model for the study of insulin-receptor interaction, J.Clin Endocrinol. Metab. 38:554,1974.
17. Boyum A: Separation of leucocytes from blood and bone marrow, Scand. J.Clin. Lab. Invest. (Suppl 97) 21: 77,1968.
18. Kono T and Barham FW: The relationship between the insulin binding capacity of fat cells and cellular response to insulin. J.Biol. Chem. 246:6210, 1971.
19. Krug U, Krug F and Cuatrecasas P: Eimergence of insulin receptors on human lymphocytes during in vitro transformation, Proc. Nat. Acad. Sei. USA 69:2604,1974.
20. Gavin JR, Roth J, Neville DM et al: insulin dependent regultion of insulin receptor concentrations: A direct incelecture, Proc. Nat. Acad. Sei. USA, 71: 84, 1974.
21. Olefsky JM and Reaven GM: Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic subjects, J. Clin. Invest. 54: 1323, 1974.
22. Rodbell M, Krans HMJ, Pohl SL et al: The glucagonsensitive adenyl cyclase system in plasma membranes of rat liver, j. Biol. Chem. 246:1861, 1971.
23. Kutsal A ve Muluk ZF: Uygulamalı temel istatistik. Hacettepe Üniversitesi Basımevi Ankara, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A2, 126, 1972.
24. Jackson RL and Guthrie RA: The Child with diabetes mellitus, Current concepts. The Upjohn Company, 7, 1975.
25. La Force, FM and Finland M: Infections in the diabetic, Sussman KE, Metz RJS (lid): Diabetes Mellitus, New York, American Diabetes Association, Inc., 125,1975.
26. Spitzer JA, Hastings PR and Ixech SH: Insulin receptor autoantiboides in sepsis. Arc. Intern Med. 144: 2019-2022, 1984.