

DIABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA, DEKSTROZ SOLÜSYONU İÇERİSİNDE, DAİMİ - KÜÇÜK DOZ İNSÜLİN İNFÜZYONU METODU İLE CERRAHİ TEDAVİ*

Dr. S. Koloğlu**

Dr. N. Kamel***

Diabetes Mellitus'lu bir hastada, cerrahi girişim gerektiği zaman, uygulanan çeşitli metodlar önerilmiştir (13,17,23). Bundan evvelki yazımızda belirttiğimiz gibi, biz de operasyona verdiğimiz diyabet vak'alarında hastanın ihtiyacına göre değişen kristal insülini, glükozlu serum içerisinde ve 4-6 saatte bir uygulanmak üzere, 1-2 saat içerisinde infüzyon halinde vermekteydik (13).

1972 senesinde ilk defa Sönksen tarafından diyabetik keto-asidoz ve komada uygulanan (21) ve daha sonra bir çok araştırmacı (11,17,18,19) ve tarafımızdan (12) adapte edilen küçük doz, daimi, İ.V. insülin infüzyonu yönteminden esinlenerek, aynı tekniği cerrahi girişime tabi tuttuğumuz hastalarda da uygulamayı düşündük.

Diabetik keto-asidozda klasik olarak uygulanan yüksek doz insülin tedavisine karşılık, son yıllarda küçük dozlarda uyguladığımız, daimi insülin infüzyonu yöntemindeki başarımın sırrı, insülin yarı ömrünün 8-10 dakika (4), hatta daha kısa süreli (21-25) olduğunun meydana çıkarılmasındadır. Gerçekten, İ.V. bolüs halinde uygulanan, insülin zerkinden 25 dakika sonra, insülinemi miktarlarının inisiyal seviyenin % 1'ine indiği gösterilmiştir (21,25). Şu halde, zerkedilen insülin miktarlarına tabi olmadan, zerkden 15-20 dakika sonra, insülinemi miktarı çok düşük seviyelere inmekte, hatta ondan sonraki insülin tatbikine kadar insülinsiz bir periyod bırakılmaktadır. İşte, bu tedavisiz periyodları ortadan kaldırmak üzere, diabetik keto-asidozun tedavisinde İ.V. küçük doz, daimi insülin zerkları önerilmiştir (2).

Tatbik edilen bu metotta, insülinin kullanılan cam kaplar tarafından «adsorpsion»unu önlemek için, infüzyon solüsyonuna insan albümini ilavesi ö-

* A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsü Araştırmasıdır; IV. endokrinoloji gününde tebliğ edilmiştir (14 Mayıs 1977, Ankara).

** A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Kürsü Başkanı

*** A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği Asistanı

nerilmiş ve gene insülinin sabit bir hızla verilebilmesi için sisteme bir pompa ilave edilmiştir. Biz daimi insülin infüzyonu metodunu, solüsyona albumin ilave etmeden ve sistemden pompayı çıkararak uygulamış ve diabetik keto-asidoz tedavisinde çok iyi sonuçlar elde etmiştik (12).

Diabetlinin cerrahi tedavisi esnasında, bazı araştırmacılar, glukoz serumu halinde İ.V.zerkedilen her 2 veya 3 gram glukozu mukabil, solüsyona 1 ünite kristal insülin ilave ederek glukozun utilizasyonunu sağlamayı düşünmüşlerdir (23). Fakat, daha sonra yapılan incelemelerle (20), 1 ünite insülinin, organizmada, 1-20 gram arasında değişen glukoz miktarlarının utilizasyonunu sağladığı gösterilince, yani zerkedilen insülinle, organizma tarafından kullanılan glukoz arasında kantitatif bir korelasyon olmadığı saptanınca, metodun muvaffakiyetsizliğinin sebepleri anlaşıldı. Gerçekten, vaktiyle bizim gözlediğimiz gibi ve hâlâ bu metodun uygulamaya devam edildiği servislerde saptandığı gibi, bu metotla insülin tedavisine ait komplikasyonlar (bilhassa hipoglisemi) oldukça sık görülmektedir.

Biz, bu incelememizde, cerrahi tedavi uygulanan diabetes mellitus'lu hastalarımızda, hastanın günlük insülin ihtiyacını muhtelif fraksiyonlar halinde, operasyonun başlama saatinden itibaren 24 saat boyunca, daimi infüzyon şeklinde, % 5 glukoz serumu içinde vererek uyguladığımız özel yöntemle elde ettiğimiz sonuçları arzedeceğiz.

MATERYEL, METOD VE BULGULAR

İnsülin, oral antidiabetik ajan veya yalnız diyetle ayarlı, major veya minör cerrahi tedaviye tabi tutulan diyabetlilerde, müdahale esnasında ve ameliyat sonrası periyotta glisemi ve komplikasyonlarının kontrolü için, % 5'lik glikoz serumu içerisinde, damar içine infüzyon şeklinde verilen, değişik insülin konsantrasyonları denendi :

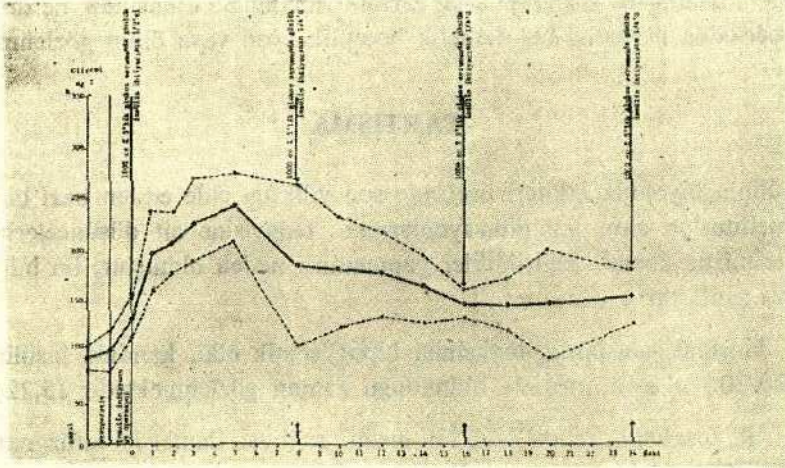
1) İnsülin ile kontrol altında tutulan, insüline bağımlı ve insüline bağımlı olmayan diyabetlilerde, major cerrahi müdahalelerde, ilk infüzyon ile, hastanın günlük kristalin insülin ihtiyacının yarısı, 1000 ml. % 5'lik glikoz serumu içerisinde, anesteziyi takiben başlayarak, 8 saatte, damar içerisinde verilmiştir. Bundan sonraki 8 saatlik infüzyon solüsyonları içerisinde, hastanın günlük kristal insülin ihtiyacının 1/4'ü ilave edilmiştir. Bu tedavi, hasta ağız yolu ile beslenmeye başlancaya kadar devam etmiştir. Bundan sonra, cerrahi müdahaleden evvelki diyet ve antidiabetik tedaviye dönmüştür.

Bu metod, major cerrahiye tabi tutulan 28 diyabetli hastada (7 Tiroidektomi, 15 ampütasyon, 4 kolesistektomi ve 2 prostatektomi) ve minör cerrahiye tabi tutulan 8 hastada (6 katarakt, 2 hemorajik glokom), yani toplam 36 hastada uygulanmıştır.

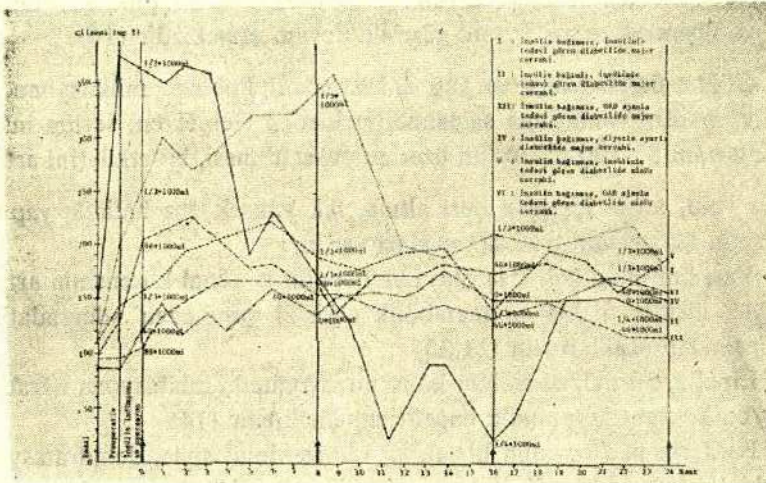
16'sı kadın olan bu hastaların yaşları 35 ile 83 arasında idi .36 vakanın 6'sında insüline bağımlı, 30'unda ise insüline bağımlı olmayan DM türü saptanmıştır.

Bu yöntemle ait glisemi eğrisi (ortalama ve «range») Şekil : 1'de arz edilmiştir.

2) İnsülin, oral antidiabetik ajan veya yalnız diyetle ayarlı ve major veya



Şekil : 1 - Major cerrahiye tabi tutulmuş insülin bağımlı veya bağımsız diabetlide, ilk 8 saatlik infüzyonda 1000 cc % 5'lik glukoz serumunda günlük insülin ihtiyacının 1/2 si bunu izleyen infüzyonlarda ise 1/4'ünün verilmesiyle ilk 24 saatte gözlenen glisemi eğrisi



Şekil : 2 - Major veya minor cerrahiye tabi tutulan, insülin bağımlı veya bağımsız, insülin, oral antidiabetik ajan veya diyetle ayarlı diabettilerde değişik insülin konsantrasyonları ile sağlanan glisemi seviyeleri.

minör cerrahiye tabi tutulan diğer diabetli vakalarımızda denediğimiz insülin konsantrasyonları ve gliseminin seyri ise Şekil : 2'de gösterilmiştir.

Kan şekeri seviyeleri o-toluidin kondensasyon metodu ile tayin edilmiştir.

Uyguladığımız tedavi esnasında hastalarımızda glikozüri gözlenmiş, fakat ketonuri saptanmamıştır. Bu grupta, ne cerrahi müdahale esnasında, ne de ameliyat sonrası periyotta herhangi bir diabetik komplikasyon veya ölüm gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

İnsülinin biyolojik etkileri üzerinde son yıllarda elde edilen bazı bilgiler, diabetes mellitus'un akut komplikasyonlarının tedavisine ait düşüncelerimizde ve yöntemlerimizde önemli değişiklikler yapmamıza neden olmuştur; bu bilgilerin en önemlileri şunlardır :

1) Normal şahıslarda, maksimal hipoglisemik etki, kandaki insülin seviyelerinin 20-200 uU/cc arasında bulunduğu zaman gözlenmektedir (5,22).

2) Bu kesafetler, saatte 2-12 İV. insülin sağlıyan damar içi infüzyonu ile elde edilebilir (21).

3) İnsülinin kandaki yarı ömrü 3-5 dakika arasındadır (21,25).

4) Serum insülin kesafeti, damar içine zerkinden 25 dakika sonra, «peak» değerinin % 1'i civarına düşmektedir (21,25). Ancak insülinin glisemi üzerindeki etkisi, verilışinden sonra, 2 saat süre ile devam etmektedir (16).

5) Glikoz ütilizasyonu ve yağ dokusundaki lipolizin inhibisyonu, insülinin muayyen konsantrasyonlarında sağlanabilmektedir. Gerçekten, serum insülin konsantrasyonlarının 80-100 uU/cc'ün üzerine yükseltilmesi, bu etkilerini artırmaz (9).

Vena yolu, adale içi veya deri altına, tek yüksek doz halinde yapılan intermittan insülin tedavisinin bazı sakıncaları vardır :

1) Yarı ömrünün çok kısa oluşu ve hepatik ve renal klirensinin artmış olması sebebiyle, insülin, beklenen metabolik etkisini yapmadan «degradation» a uğrar ve dolaşımdan uzaklaştırılır (21,25).

2) Lipoliz, 50 uU/cc insülin konsantrasyonunda inhibisyona uğradığı halde, 1000 uU/cc konsantrasyonunda engellenememektedir (14).

3) Periferik perfüzyonun bozulmuş olması dolayısıyla, dehidratasyon ve şok içerisindeki hastada, periferik dokudan insülin absorpsiyonu zayıf ve düzensizdir. Bu koşul bazı hastalarda hipoglisemik reaksiyonların husulüne sebep olur (2).

4) Yüksek doz insülin zerki ile, periferik dokuların potasyum «uptake» i yükseldiğinden, hipopotasemi daha sık husule gelir (3,18).

5) Yüksek doz insülin zerkleriyle tedavide beyin ödemi (10,18) ve hiperlaktatemi (2) daha sık husule gelir.

Bu sakıncaların hepsi, daimi küçük doz insülin infüzyonlarıyla önlenabilir.

Diabetik keto-asidozun tedavisinde, küçük doz kristalin insülinin fizyolojik serum içerisinde, daimi infüzyon halinde verilmesiyle elde edilen iyi sonuçlar, bizi cerrahi tedaviye tabi tutulan diyabetli hastada da, kristalin insülinin % 5'lik glikoz serumu içerisinde, daimi infüzyon halinde bir tedavi yöntemini denemeye sevketti. Değişik insülin, glikoz serumu konsantrasyonlarıyla elde ettiğimiz sonuçlar Şekil : 1 ve 2'de arz edilmiştir.

A — Cerrahi girişimden evvel insülin ile kontrol altına alınabilen diyabetlilerde :

I — İnsüline bağımlı veya bağımsız diyabetik hastalarda major cerrahi esnasında, ilk 8 saatlik infüzyonda, 1000 ml. % 5 glikoz serumu içerisinde, günlük kristal insülin ihtiyacının 1/2'si, ondan sonraki 8 saatlik infüzyonlarda ise 1/4'ü verilmiş ve bu tedavi, hasta, ağız yolu ile beslenmeye başlayıncaya kadar devam etmiştir.

Bu karışım rejimi ile glisemi, anestezi ve ameliyat periyodunda, % 150-270 mg. arasında, ameliyat sonrası periyodda ise % 200-230 mg. arasında oynamıştır.

II — Major cerrahiye tabi tutulan diyabetik hastalarda, bütün 8 saatlik infüzyonlarla günlük kristal insülin ihtiyacının 1/3'ü verildiğinde, insüline bağımsız diyabetlide, glisemi, ameliyat periyodunda % 250-350 mg. arasında, ikinci infüzyondan sonra ise % 200 mg. civarında seyretti.

Aynı rejim insüline bağımlı DM türlerinde, anestezi ve girişim periyodundaki hiperglisemiye önlemedi ; ayrıca, ameliyat sonrası periyodda, kan şekeri, klinik belirtiler vermeyen byoşimik hipoglisemi seviyelerine düştü.

III — Minor cerrahiye tabi tutulan hastaya yalnız ilk 24 saat süre için uygulanan II. numaralı insülin rejimi, glisemiye ameliyat ve anestezi periyodunda % 230 mg.ın altında, ameliyat sonrası periyodda ise % 210 mg.ın altında tuttu.

B — Cerrahi girişimden evvel oral anti-diyabetik ajanlarla tedavi gören diyabetiklerde :

Major ve minor cerrahiye tabi tutulan diyabetiklerde, ilk 8 saatlik infüzyon ile 8 ünite kristalin insülin, bunu izleyen infüzyonlarla 4 ünite kristalin insülin verilmesi glisemiye makul hudutlarda tutmuştur.

C — Cerrahi girişimden evvel yalnız diyet ile ayarlı diyabetiklerde :

I — Major cerrahi girişime tabi tutulan diyabetiklerde ilk infüzyona 4 ünite kristalin insülin eklenmesi, anestezi ve cerrahi girişimin stresine bağlı hiperglise-

miyi önlemeye yeterli bulunmuştur. Daha sonraki glikoz serumu infüzyonlarına insülin eklenmemiştir; çünkü glisemi % 100 ile 250 mg. arasında seyretmiştir.

II — Minor cerrahi girişime tabi tutulan diyabetlide insülin tedavisine ihtiyaç hasıl olmamıştır.

İncelemelerimiz esnasında iki önemli problem gözledik : Bunlardan birisi cerrahi girişim esnasında saptadığımız hiperglisemi piki, diğeri ise post-operatif periyodaki hipoglisemi periodları idi. Bu sonuncusu, yalnız çok oynak ve insüline bağımlı diabetes mellitus türlerinde gözlenmiştir.

Cerrahi girişim esnasında bir diyabetlide gözlenen hiperglisemi, operasyonun karbonhidrat metabolizması üzerindeki ters etkisinin bir işaretidir. Diabetik olmayan kişilerde yapılan araştırmalar, cerrahi girişim esnasında, normal kişilerde de glisemi seviyelerinin yükseldiğini ve insülin salgısının arttığını meydana çıkarmıştır. Bizim incelemelerimiz de, diyabetik olmayan kimselerde, cerrahi girişimin, vakaların % 30'unda glisemiği yükselttiğini göstermiştir. Halbuki, cerrahi girişime tabi tuttuğumuz bütün diyabetli hastalarda per-operatuvar hiperglisemi piki gözlenmiştir.

Cerrahi girişim esnasında gliseminin yükselmesinin izahı için aşağıda arzedilen değişik fikirler ileriye sürülmüştür :

- 1) Cerrahi girişim esnasında salgılanan insülin modifikasyona uğramış olabilir (8).
- 2) Kontra-insüler endokrin hiperaktivite, insülinin metabolik etkisini azaltır (cerrahi stress'e bağlı olarak STH, ACTH, glikokortikoid ve katekolaminlerin artması) (1,6,8,11).
- 3) İnsülin reseptörlerinin konsantrasyonunda alterasyonlar olabilir (7).
- 4) İnsülin reseptörlerinde kompetitif inhibisyon yeralabilir (26).

Anestetik ajanların da hiperglisemik etkisi olduğu gösterilmiştir (1,15). Bizim hastalarımızda kullanılan halothane'in glikoz eliminasyonuna müdahale ederek, hiperglisemi yaptığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak, cerrahi girişime tabi tutulan diyabetlide, operatuvar periodun hiperglisemisini önlemek için şu oranlardaki insülin-dekstroz infüzyonunu öneriyoruz :

Major Cerrahi Girişime Tabi Tutulan Diyabetlide Önerdiğimiz Yöntemler :

- A) İnsülin ile tedavi gören, insüline bağımlı veya bağımsız diyabetik hastada en uygun karışım, anestezi ile beraber başlayan, ilk 8 saatlik infüzyonda 1000 cc % 5'lik glikoz serumu içerisinde, günlük kristal insülinin 1/2'sinin, bunu iz-

leyen 8 saatlik infüzyonlarda ise 1/4'ünün verilmesidir. Bu uygulama, hasta ağız yolu ile beslenmeye geçinceye kadar devam etmelidir.

B) Oral anti-diyabetik ajanlarla tedavi gören diyabetlide, ilk 8 saatlik infüzyona 8, bunu izleyen 8 saatlik infüzyonlara ise 4 ünite kristalin insülin eklenmesi, glisemiye kabul edilebilir sınırlarda tutmaktadır.

C) Yalnız diyetle ayarlanabilen diyabetlide, ilk 8 saatlik infüzyona eklenen 4 ünite kristalin insülin metabolik bozukluğu düzeltmek için yeterlidir.

Minor Cerrahi Girişime Tabi Tutulan Diyabetlide Önerdiğimiz Yöntemler :

A) İnsülin ile tedavi gören, insüline bağımsız diyabetik hastada en uygun karışım, yalnız ilk 24 saatlik sürede, bütün infüzyonlarda, 1000 cc. % 5'lik glikoz serumu içerisinde günlük kristalin insülin ihtiyacının 1/3'ünün verilmesidir. İnsüline bağımlı, glisemisi çok oynak diyabetlide gözlenebilecek hipoglisemik reaksiyonlar, 2. ve 3. infüzyonlarda verilen insülin miktarının hafifçe azaltılmasıyla önlenabilir.

B) Oral antidiyabetik ajanlarla tedavi gören hastada, her 8 saatlik infüzyona 4 ünite kristalin insülin eklenmesi yeterlidir.

C) Yalnız diyetle ayarlı hasta, minor cerrahi girişim esnasında insülin ile tedaviyi gerektirmez.

DM'da cerrahi mortaliteyi normal kişilerdeki oranda tutmak için şu önerilerimizi anımsatmakta yarar görüyoruz :

1) Diyabetli hasta, konuda uzman bir doktor tarafından cerrahi girişime hazırlanmalıdır.

2) Diyabetin komplikasyonları ve diyabete eklenmiş hastalıklar dikkatle değerlendirilmelive bilhassa kalp yetersizliği, koroner yetersizliği, aritmiler, periferik arter yetersizlikleri ve infeksiyonlar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

3) Şayet, acil cerrahiye gerektiren bir koşul mevcut değilse, ketoasidoz ve koma ameliyattan evvel tedavi edilmeli ve cerrahi girişim 4-6 saat geciktirilmelidir. Acil cerrahi zorunluğu olan koşullarda ise, hastanın metabolik durumunu düzeltici önlemler alınmalıdır.

4) Uygun bir anestezi uygulanmalıdır.

5) Cerrahi girişim, konuda uzman bir cerrah tarafından yapılmalı, hem girişim esnasında hem de post-operatif periodda hastanın metabolik status'una uygun, özel anti-diyabetik tedavi yöntemi uygulanmalıdır.

Sonuç olarak diyebilirizki :

1) Önerdiğimiz yöntemlerle elde ettiğimiz sonuçlar memnuniyet vericidir.

2) Bu insülin rejiminde ek insülin zerklerine ihtiyaç hasıl olmamaktadır.

- 3) Hastalarda glikozüri saptanmakta, fakat ketonüri gözükmemektedir.
 - 4) Bu yöntem, diyabetik hastanın cerrahi girişim esnasında ve ameliyat sonrası periyotta daimi insülin etkisinde kalmasını sağlamaktadır.
 - 5) Önerdiğimiz insülin dozlarıyla hastada hipoglisemik reaksiyonlar husule gelmemektedir.
 - 6) İnsülin ile beraber kullanılan glikoz serumu, keto-asidozu önleyici bir faktördür.
 - 7) Yöntem, hastanın çok yakın kontrolünü gerektirmez; pratik, basit, ve emindir; uygulamada birbirini izleyen infüzyonların unutulması olanağı yoktur.
- Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak cerrahi tedaviye tabi tutulan diyabetlide, daimi küçük doz insülin infüzyonlarının, intermitten infüzyonların yerini almasını öneriyoruz : Gerçekten, intermitten infüzyon yönteminde :
- a) Hastaya gerektiğinde ek insülin zerklerinin yapılabilmesi için, metabolik status'un çok yakından kontrol ve izlenmesi zorunludur.
 - b) İnsülin seviyeleri düzenli olarak efektif seviyelerde tutulamadığı için, diyabetli, insülin infüzyonları arasında insülin etkisinden mahrum kalır.
 - c) Cerrahlar intermitten insülin infüzyonlarını pratik bulmamaktadırlar.

ÖZET

A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji klinik ve polikliniğinde takibedilen ve cerrahi girişime tabi tutulan 36 diabetes mellitus'lu hastada per ve post-operatuvar periyotta uygulanan, daimi, küçük-doz-insülin infüzyon yöntemimiz ayrıntılarıyla arzedildi. Hiçbir ölüm vakası ve komplikasyon gözlenmiyen bu ilk seri vakamıza istinaden yöntemin avantajları tartışıldı.

SUMMARY

Treatment of Diabetic Patient Undergoing Surgery With Continuous Low-Dose Infusion of Insulin in Dextrose

Several modes of continuous infusion with variable crystallin insulin concentration in 5 % dextrose have been investigated in the control of glycemia and complications during and after major and minor surgery in diabetics controlled with insulin, oral antidiabetic medication or with diet alone.

Results obtained with treatment of diabetic patients, subjected to surgery, with continuous low-dose infusion of insulin are satisfactory. No additional insulin injections are needed in this regimen. Glycosuria are observed, but no ketonuria is found in our patients treated with the method we recommended. Diabetic

patient remains under constant insulin action during surgery and post-operative period.

This method does not require very close supervision of the patient; it is more practical, simple, safe and reliable. There is no omission in the application during therapeutic period.

REFERENCES

- 1 - Aarima, M. et al. : Glucose tolerance and insulin response during and after elective skeletal surgery. *Ann., Surg.*, 179 : 926-935, 1974
- 2 - Alberti, K.G.M.M. et al. : Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet*, 2 : 515-522, 1973
- 3 - Alberti, K.G.M.M. : Alterations of potassium during the treatment of diabetic ketoacidosis. Symposium on Advanced Medicine (1974) *Br. Med. J.*, 3 : 140-151
- 4 - Cahill, G.L.Jr. : Metabolic effects of insulin in clinical endocrinology. *Applton, Century, Crofts (NY)*. Ed : Ezrin, Gordan, Walfish, 1977, s : 18-33
- 5 - Christensen, N.J. : The relationship between endogenous serum insulin concentration and glucose uptake in the forearm muscle of nondiabetics. *J. Cl. Invest.*, 47 : 1261-1270, 1968
- 6 - Clark, R.G. : Some aspects of carbohydrate metabolism following surgery. *Proc. R. Soc. Med.*, 67:831-845, 1974
- 7 - Gavin, J.R. et al. : Insulin dependent regulation of insulin receptor concentration. A direct demonstration in cell culture. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, 71 : 84-100, 1974
- 8 - Giddings, A.E.B. : The control of plasma glucose in the surgical patient. *Br. J. Surg.*, 61 : 787-800, 1974
- 9 - Hepp, D. et al. : Glucose utilization and inhibition of lipolysis in adipose tissue in relation with insulin saturation concentration. *Metabolism*, 16 : 393-400, 1967
- 10 - Kidson, W. et al. : Cerebral edema due to high doses of insulin administration. *Lancet* 2 : 515-520, 1973
- 11 - Kidson, W. et al. : Treatment of severe diabetes Mellitus by insulin infusion. *Br. Med. J.*, 2 : 694-701, 1974
- 12 - Koloğlu, S., Erdoğan, G., Kamel, N. : Diabetik keto-asidozun daimi, küçük doz insülin infüzyonu ile tedavisi.
- *Türk Endokrinoloji Yıllığı*, 1976, s : 134 - 140
- *A. Ü. Tıp Fak. Mec.* 30 : 662 - 666, 1977.
- 13 - Koloğlu, S., Kamel, N., Aral, Y. : Diabetes Mellitus'lu hastalarda, cerrahi girişim esnasında uyguladığımız intermittan, I.V. infüzyon yöntemi.
- *Türk Endokrinoloji Yıllığı*, 1977 s : 120 - 125
- *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* (Aynı sayıda bir evvelki makale)

- 14 - Lavis, V.R., Williams, R.H. : Inhibition of adrenaline-induced lipolysis in isolated rat fat by various insulin concentrations. *Diabetes*, 22 : 629 - 632, 1973.
- 15 - Merin, R.G. et al. : Major inhalation anesthetics and carbohydrate metabolism in anesthesia and analgesia.
Curr., Researches, 50 : 625 - 636, 1971.
- 16 - Mincu, I. Ionescu - Tirgovesti, C. : Route and rate of insulin administration in diabetic keto - acidosis. *Lancet*, 2 : 746 - 751, 1976.
- 17 - Oppenheimer, H.E. : Treatment in relation to surgery. *Diabetes Mellitus, diagnosis and treatment (ADA)*, 1 : 151 - 161, 1964.
- 18 - Page, M.M.B. et al. : Treatment of diabetic coma with continuous low dose infusion of insulin. *Br. Med. J.*, 2 : 687 - 693, 1974.
- 19 - Semple P.I. et al. : Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in the treatment of diabetic keto-acidosis.
Br. Med. J., 2 : 694-700, 1974.
- 20 - Somogy, M., Goldwasser, H.W. : Quantitative relationship between insulin and amount of carbohydrate utilized in diabetic persons.
Amer. J. of Med., 26 : 165 - 175, 1959.
- 21 - Sönksen, P.H. et al. : Growth hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes Mellitus.
Lancet, 2 : 155 - 165, 1972.
- 22 - Sönksen, H.H. et al. : Maximal hypoglycemic action of low-dose insulin. *Clin. Science and Molecular Medicine*, 45, 633 - 640, 1973.
- 23 - Stone, D.B. : Surgery in the diabetic patient.
Diabetes Mellitus. Diagnosis and Treatment (ADA), 2 : 167 - 180, 1967.
- 24 - Şaşmaz, D.C. : Diabetes Mellitus ve cerrahi.
İ.Ü. Tıp Fak. Mec. 31 : 160 - 165, 1969.
- 25 - Turner, R.C. et al. : Measurement of the insulin delivery rate in man. *J.C.E.M.*, 33 : 279 - 285, 1971.
- 26 - Yip, C.C. : Preparation of 11-3 insulin and its binding to liver membrane. *Insulin action* (Ed. Fritz J.B.) London, Academic Press, 1972, s : 115 - 130.