

T.C
S.B. GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
DOÇ. DR. MELEK ÇELİK

KRİTİK HASTALARDA FARKLI İNSÜLİN PROTOKOLLERİ
İLE GLİSEMİ KONTROLÜ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. TAYYİBE KAŞIKÇI

İSTANBUL - 2007

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sonsuz cömertlikle bizlere aktaran, anesteziyi sevdiren, kliniğimizde çağdaş bir ortamda bilimsel çalışmalara hep destek olan hocam Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Melek Çelik'e,

Hastanemizde bilimsel bir çalışma ortamı sunan Başhekim Sayın Doç. Dr. Rafet Yiğitbaşı'na,

Deneyimleri ile, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim başta şef yardımcımız Sayın Uz. Dr. Aydemir Yalman olmak üzere tüm uzman büyüklerime,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Beraber çalıştığım ameliyathane ve reanimasyon teknisyen, hemşire ve personellerine,

Tez çalışmalarım sırasındaki yardımları için Ali Yaman ve Sebahat Dilek Torun'a,

Uzmanlık eğitimim süresince beni hep destekleyen sevgili eşim Turan'a ve biricik oğlum Burak Tuğra'ya,

Saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Tayyibe Kaşıkçı

İÇİNDEKİLER

Giriş	4
Genel Bilgiler	5
Materyal Metod	21
Bulgular	26
Tartışma	37
Sonuç	45
Özet	46
Kaynaklar	47

GİRİŞ

1952'de İskandinav ülkelerinde yaşanan poliomyelit salgınından sonra solunum yetmezliği gelişen hastaların çoğunluğu mekanik ventilasyon ihtiyacı duydu ve müdahale ile mortalite %80den %40'a düşürüldü. O tarihten beri vital organ fonksiyonlarını destekleyen araçların gelişimi, güçlü ilaçların geliştirilmesi ve yaygın bir şekilde kullanımı, yüksek teknolojiye sahip monitör sistemleri modern yoğun bakımda devrim yaptı.

Fakat tüm bu gelişime rağmen yoğun bakıma alınan hastaların tüm dünyadaki mortalitesi %20'dir ve ölümlerin nedeni genellikle sepsis ve çoklu organ yetmezliğidir. Yapılan çalışmalar hücresel enerji metabolizmasının bozulmasıyla organ yetmezliğine neden olduğunu desteklemektedir ve oksijen dağıtımından çok tüketimindeki bozukluğa yani sitopatik hipoksiye dikkat çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar çoklu organ yetmezliğini önlemeye odaklanmıştır. Bu alanda yapılan çalışmalardan biri de insülin ile sıkı kan glukozu kontrolüdür.

Çalışmamızda yoğun bakımda tedavi gören hastalarda üç ayrı insülin protokolü ile sıkı kan glukozu kontrolü yapıldı. Uygulanan protokoller arasında kan glukoz kontrolü, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi, bir enflamasyon parametresi olan CRP'nin, doku oksijenasyonunun bir göstergesi olan kan laktat seviyesinin ve kan lipit profillerinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

KRİTİK HASTALARDA HİPERGLİSEMİ ve İNSÜLİN DİRENCİ

Organizma travmaya maruz kaldığında temel amacı travmaya karşı sistemik lokal yanıtlar oluşturarak homeostazı düzeltmek ve korumaktır. Travmaya inflamatuvar cevap ve hücre aktivasyonu doku fonksiyonlarını düzeltmek ve mikroorganizmaları yok etmek için devreye girmektedir. Minör travmalar kısa sürede tamir edilmekte, major travmalar ise çoklu organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle inflamatuvar cevabın nasıl olduğu önemlidir.

Reybosso 150 yıl önce eter anestezisi esnasında glukozüriyi gözlemledi. 1877'de Claude Bernard hemorajik şokta hiperglisemiye tanımladı. Bugün artık çok iyi biliniyor ki birçok akut hastalık ve travma insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperglisemiye neden olmaktadır ve bu durum diyabetik hasar olarak adlandırılmaktadır. Metabolizma hastalık veya travma durumunda hiperglisemi ve artmış insülin seviyelerine rağmen , devam eden glikoneogenez ile hepatik glukoz üretimini artırır(1). Hepatik insülin direnci sirkülasyondaki artmış insülin growth faktör(IGF)-binding protein seviyeleri ile de karakterize edilebilir(2,3). Sonuçta hem kalp kasında hem de iskelet kasında insülin ile stimüle edilen glukoz alımı yavaşlar, insüline bağımlı olmayan sinir dokusu ve kan hücrelerinde artar(1). Stresin indüklediği hipergliseminin en ciddi olduğu vakalar ve yüksek IGFBP-1 sirkülasyon değerlerine sahip hastalar ölüm riski en yüksek hastalar olarak değerlendirilmiştir(2,3). Kontregülatuar hormonal cevaplar, sitokin salınımı ve sinir sisteminden gelen sinyaller glikoz metabolizmasına etki eder ve diyabetik hasara neden olur. Bu hormonlar katekolaminler, kortizol, glukagon, ve growth hormonu içerir. Proinflamatuvar sitokinler glukoz dengesini dolaylı olarak regülatuar hormon salgısını uyararak , direkt olarak ise insülin reseptör sinyalini değiştirerek etkilerler(1). IL-6(interlökin-6) ile uyarılan SOCK-3(Suppressor of Cytokine Signaling-3) yapımı insülin reseptör tirozin fosforilazı durdurur ve sinyali baskılar ve SOCK-1 ve SOCK-3 insülin reseptör substrat-1(IRS-1) ve IRS-2'yi bozar (4). Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler anında β hücrelerinden insülin salgılanmasını durdurur. Anjiotensin 2'de antiinsülin etkiler ortaya çıkarır(1).

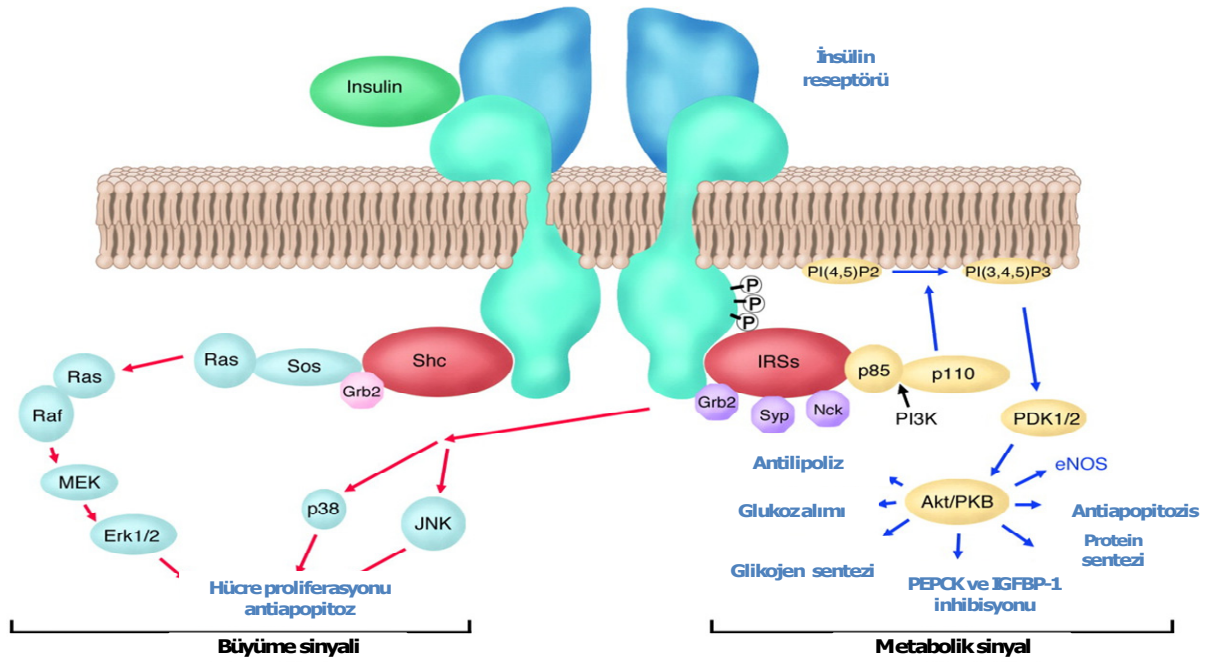
Tip II DM ve daha düşük derecedeki obezite; hiperglisemi, hücresel glukoz alımı ve oksidasyonun azalması, glikoneogenezin baskılanamaması, glikojen ve NO sentezinin

azalması ile karakterizedir. İnsülin direncinin metabolik sonuçlarının oluşmasında insülin sinyalizasyonunda IRS-1 ve PI3K yolu boyunca olan anormallikler baskın olarak aracılık eder(5) (resim-1). Bununla beraber PI3K yolundaki bir kesinti diğer insülin sinyali veren yolların eşit olarak cevapsız kalacağı anlamına gelmez. Gerçekte Ras-MAPK(mitojenle aktive olan protein kinaz) kaskadı üzerinden sinyal göndermede duyarlılığı normal tutabilir. PI3K bağımlı insülin metabolik aktivitesinin baskılanmasıyla kompensatuvar hiperinsülinemi bazı hücrelerde mitojenik aktiviteyi sağlar(5,6); ve tip II DM ve obezitesi olan hastaların damar düz kas hücreleri ve spesifik kapiller endotelial hücrelerde ortaya çıkar. Retinal kapiller endotelial hücrelerin proliferasyonu mikroanevrizma ve neovaskularizasyon ile sonuçlanır. Arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyonunun artması ve ekstrasellüler matriks artışı ateroskleroza yol açar. Bu nedenle metabolik insülin direncine bağlı kompensatuvar hiperinsülinemi, tip II DM ve obez hastalarda, MAPK yolağının aşırı uyarılması ile oluşan mitojenik aktivite ile vasküler komplikasyonlara katkıda bulunabilir. Kritik hastalığın seyrinde insülin direncinin bu şekilde seçici olup olmadığı yada kritik hastalığın akut başlangıcında hiperinsülineminin zararlı olup olmadığı şu an için bilinmiyor. Diyabetik hasar adaptif stres cevabı olarak açıklanabilir ve yaşam için önemlidir. Kritik hastalık sırasında kan glukoz seviyesinin yükselmesini açıklamada, insülinin aşırı salınımına rağmen persiste eden hiperglisemi ve glukoz döngüsünün genel artışı yardımcı olabilir. Gerçekte, insüline bağlı olmayan dokularda hücresele glukoz alımını destekleyerek yarar sağladığı düşünülse, hipergliseminin belli tollere edilebilir değerlerde tutulması yararlıdır. Sonuç olarak 160-200mg/dl kan glukoz konsantrasyonu maksimal sellüler glukoz alımını sağlarken hiperosmolariteyi de önler. Ek olarak ılımlı hiperglisemi; sıklıkla hiperglisemi tarafından tetiklenmiş beyin hasarına karşı bir tampon olarak görülebilir. Bu görüş 2001 yılında yoğun bakım komitesi tarafından yeniden değerlendirildi ve ortaya Leuven çalışması çıktı. Bu çalışma ile ılımlı hipergliseminin önlenmesiyle kritik hastalarda sonucu iyileştirildiği gösterildi(1).

Kritik Hastada Yoğun İnsülin Tedavisinin Klinik Yararları

Öncesinde diyabeti olmayan kritik hastalarda yapılan Leuven Çalışmasında insülin infüzyonu ile sıkı normogliseminin sağlanmasının (110mg/dl altında) konvansiyonel insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürdüğü gösterildi. 5 günden fazla yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalarda yoğun insülin terapisi ile mortalitenin %20,2'den %10,6'ya düşürüldüğü gösterildi.Yoğun insülin terapisi mortaliteyi azaltmanın yanı sıra ciddi

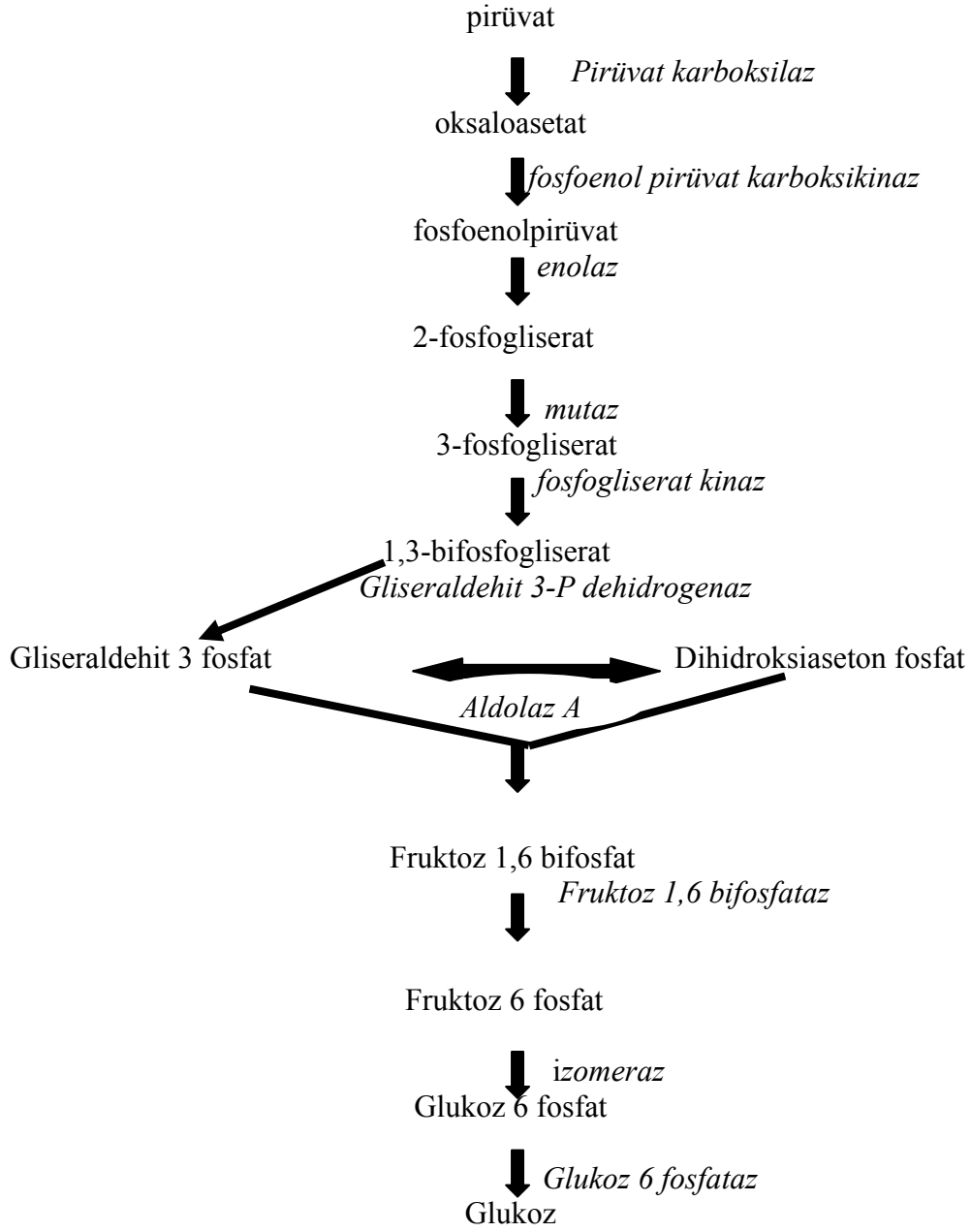
nazokomiyal enfeksiyonlar, akut renal yetmezlik, karaciğer disfonksiyonu, kritik hastalık polinöropatisi, kas zayıflığı ve anemi gibi komplikasyonları önler ve böylece yoğun bakım ünitesinde geçen zamanı azaltır(1,7,8)



Resim 1: İnsülin sinyalizasyonunun basit modeli:Basitleştirilmiş sinyal olayı.İnsülin bağlayan hücre dışı insülin reseptörleri konformasyonel değişiklikleri ortaya çıkarır.Bu da hücre içi protein substratlarının tirozin fosforilasyonuna ve otofosforilasyonuna neden olur.İnsülini aktive eden iki ana yol vardır. Yollardan biri MAPK sinyalizasyon kaskadıdır.Ras aktivasyon sinyaline yol açan Grb2 Sos patvayı hücre proliferasyonu ve apoptoza neden olur.Bunların mitojenik doğalarına baktığımız zaman bunlar''büyüme sinyali etkileri''olarak karakterize edilebilir.Diğeri IRS patvayidir.Heterodimerik PI3K'ya bağlı olarak kinazların aktivasyonuna yol açar.Örnek olarak akt(aynı zamanda proteinkinaz B olarak da adlandırılır):Akt NO jenerasyonu ve apoptoza etki ederler, glukoz, yağ ve protein metabolizmasını kontrol ederler ve bunun yanı sıra enzim aktivitesini de ayarlarlar. Bu yolda metabolik sinyal olarak adlandırılır.

Hedef Dokunun Kritik Hastada İnsüline Cevabı

Karaciğer ve iskelet kasında insülin direnci gelişen hastalar tespit edildiğinden beri insülin ile kan glukozunun düşürülme mekanizması açık değildir. Leuven çalışmasında, ölen hastaların hemen yapılan karaciğer ve kas biyopsilerinde klasik insülin düzenleyici metabolik yolların karaciğerde insüline cevap vermediği gösterildi(9,10). Örneğin IGFBP-1 geninin ekspresyonu normalde insülinin inhibitör etkisi altındadır ancak kritik hastada insülin ile değiştirilememiştir(9). Ayrıca fosfoenolpirüvat karboksikinas (PEPCK)'ın (hepatik glikoneogenezi sınırlayan enzimdir) mRNA seviyesi yoğun insülin tedavisinden etkilenmez. Bununla birlikte; bu bulgular kritik hastalarda eksojen insülin ile kan glukoz seviyelerinin normalizasyonunda glikoneogenez kontrolünün ana bir faktör olmadığını gösterdi. Glukojen sentezini kontrol eden hepatik glukokinaz ekspresyonu kritik hastalarda yoğun insülin tedavisi ile değişmez. Bu iki bulgu kritik hastalaraki ciddi hepatik insülin direncini kanıtlar(9). Buna karşın çizgili kaslara insülin alımını kontrol eden GLUT 4 ve heksokinaz II'nin mRNA seviyeleri insülin ile düzenlenir. Postmortem yapılan çalışmalar kaslarda insülin ile glukoz alımını kontrol eden GLUT 4 ve hücre içi insülin ile uyarılan glukoz metabolizmasının hızını sınırlayan heksokinaz II'nin seviyesinin artması ile, insülinin baskın olarak artmış iskelet kası glukoz alımı üzerinden kan glukozunu düşürdüğünü gösterir(10). Kritik hastalığı olan köpekler üzerinde yapılan bir glukoz döngü çalışması karaciğerdeki ciddi insülin rezistansının diğer periferik dokulara oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Yazılım faktörü olan FOXO-1 karaciğer ve β hücrelerinde kodlanır fakat yağ ve iskelet kaslarında kodlanmayan bir proteindir. Defosforile olan FOXO-1 glukoz-6 fosfataz ve PEPCK'nın transkripsiyonunun uyarıldığı yere çekirdeği transloke eder. İnsülin PI3K/akt sinyal kaskadındaki köprü yoluyla FOXO-1'i fosforile eder. Böylece FOXO-1'in sitozolde kalması ile PEPCK veya glukoz-6 fosfataz yazılımı bloke olur. İnsülin direnci olan kritik hastalarda FOXO-1 fosforile edilemeyeceğinden glikoneogenez baskılanamaz. Kritik hastalarda insülin cevabı relatif olarak iskelet kası ve adipoz dokuya bağlıdır. Karaciğer insüline rezistan ve β hücreleride hiperglisemiye kompanse etmekte yetersizdir. (Glukoneogenez reaksiyonları Şekil 1'de gösterilmiştir)



Şekil 1: Glukoneogenez reaksiyonları

Kritik Hastalarda Hızlandırılmış Glukoz Toksisitesinin Mekanizmaları

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda hiperglisemi sağlıklı bireyler ve diyabetik hastalara göre daha akut bir zehirdir. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi hücresel glukozun aşırı

yüklenmesi, ikincisi de daha çok glukozis ve oksidatif fosforilasyonun toksik yan etkileridir(1).

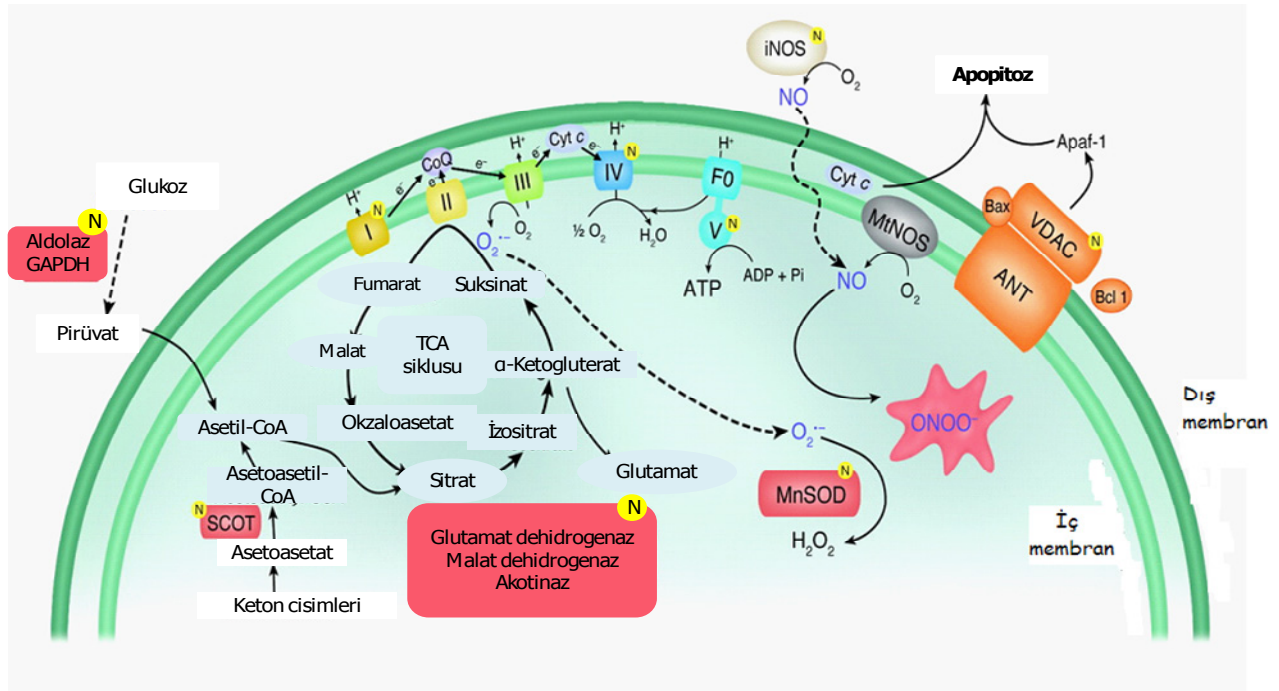
Kritik Hastalarda Hücrel Glukozun Aşırı Yüklenmesi: Glukozun insülden bağımsız olarak alındığı hücreler santral ve periferik sinir sistemi , hepatositler, endotelyal, epitelyal ve immün hücrelerdir. GLUT-1, GLUT-2 ve GLUT-3 insülden bağımsız olarak glukozun hücre içine taşınmasını kolaylaştıran glukoz taşıyıcılarıdır. Hemen hemen tüm hücre tiplerinde GLUT-1 taşıyıcısı düşük Km özelliğine bağlı olarak bazal glukoz alımını sağlar. GLUT-2 taşıyıcısı karaciğer hücreleri, renal tübüler hücreler, pankreatik β hücreleri ve gastrointestinal mukozal hücrelerinde yüksek Km ve yüksek Vmax özelliği ile glukozun ekstrasellüler glukoz seviyesi ile dengede olarak hücre içine girmesine izin verir. Nöronlarda GLUT-3 taşıyıcıları baskındır. Normal hücrelerde hiperglisemi GLUT-1 taşıyıcılarını baskılar, böylece hücreleri glukozun aşırı yüklenmesinden korur(11).

Çeşitli hücre tiplerinde GLUT-1 ve GLUT-3'ün membran lokalizasyonu ve yazılımını sitokinler, anjiyotensin 2, endotelin 1, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), TGF β ve hipoksinin arttırdığı gösterilmiştir. Bu hücre tiplerine örnek olarak endotel, nöronlar, astrositler, alveolar epitel hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri verilebilir. Bu stres cevabı hücrelerin hiperglisemiye karşı normal olarak korunmasını geçersiz kılabilir ve böylece hücrel glukozun aşırı yüklenmesine izin verir. Bu nedenle özellikle bu düzenleyicilerin sirkülasyondaki yüksek seviyeleri ile karakterize edilen kritik hastalarda glukozu pasif olarak alan bütün organ sistemleri teorik olarak direkt glukoz toksisitesi için yüksek risk altında olabilir. Buna karşın iskelet ve kalp kası gibi glukozu GLUT-4 taşıyıcısı ile insülin aracılığıyla alan hücreler sirkülasyondaki glukozun toksik etkilerinden korunabilirler(1).

Kritik Hastalarda Oksidatif Fosforilasyonun Toksik Yan Etkileri: Hücrel glukoz aşırı yüklenmesi ile aktive edilen glukozis ve oksidatif fosforilasyonun ürünü olan serbest oksijen radikalleri (ROS)'nin temizlenmesindeki eksiklik hücrel hasara neden olur. Glukoz sitozolde glikolize girer, glukozun metaboliti olan pirüvat asetil CoA'ya dönüşür, daha sonra oksidatif fosforilasyonla ATP üretilir (Resim 2). Mitokondrial solunum boyunca ATP üretimi yapılırken, az miktarda süperoksit birlikte üretilir. Normal olarak %2-%5 O₂ mitokondri içinde süperoksit metabolize olur, manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından sonradan detoksifiye edilir. Hücrelere glukoz girişi arttığında ve oksidatif fosforilasyon için daha çok pirüvat kullanıldığında daha fazla süperoksit üretilmiş olur. Süperoksit NO ile

etkileşerek proteinleri nitratlayan peroksinitritleri oluşturur. Bu nitratlanan proteinlere örnek olarak mitokondrial kompleks 1 ve 4, MnSOD, GAPDH ve voltaj bağımlı anyon kanalları örnek olarak verilebilir. Kritik hastalık sırasında kritik olmayan hastalık durumuna göre sitokin ile indüklenen iNOS aktivasyonu ve süperoksit üretimi ile ilişkili hipoksi/reperfüzyona bağlı olarak daha çok peroksinitrit üretilebilir(12). Bu nedenle kritik hastaların hücreleri glukoz ile aşırı yüklendiğinde daha çok süperoksit ve peroksinitrit üretimi beklenebilir. Mitokondrial kompleks 1, 4, MnSOD, GAPDH,VDAC'nin arka arkaya nitritlenmesi mitokondrial elektron transfer zincirinin aktivitesini teorik olarak baskılayabilir, süperoksit detoksifikasyonunu azaltabilir. Bu durum glukozu poliol ve hegzosamin yolları gibi toksik yollara sokar, apoptozu arttırır(1).

Karaciğer biyopsileri, geleneksel insülin terapisi ile hiperglisemileri modere edilmiş hastalarda, karaciğer hücresi mitokondrisinde derin ultrastrüktürel anomalileri ortaya çıkarmıştır. Bu anormalliklerin yoğun bakımda normogliseminin sağlanması ile neredeyse hiç oluşmadığı gösterilmiştir. Respiratuar zincir kompleksi 1 ve 4'ün yüksek aktivitesi bu yapısal değişikliklerin önlenmesi ve geri dönüşümü ile koreledir. Karaciğerdeki gözlemlere zıt olarak iskelet kası mitokondrisinin elektron mikroskopik incelenmesinde büyük anormalliklere rastlanmamıştır; morfoloji gibi respiratuar zincirde yoğun insülin terapisi alan bu dokuda etkilenmemiştir(1).



Resim 2: Mitokondrideki enerji üretimi ve peroksinitrit üreti mekanizmasının diyagramatik tanıtımı. Artmış glikoliz ve oksidatif fosforilasyon kritik hastalarda daha çok peroksinitrit üretimi ile sonuçlanabilir. Mitokondrial kompleks 1, 4, MnSOD, GAPDH, VDAC'nin arka arkaya nitritlenmesi mitokondrial elektron transfer zincirinin aktivitesini teorik olarak baskılayabilir, süperoksit detoksifikasyonunu azaltabilir, glukozu toksik yollara sokar, apoptozu artırır. Bu toksik etkiler organ ve hücrel sistem yetmezliğini açulayabilir. Nitratlanmış proteinler N harfi ile gösterilmiştir (sarı daire içinde).

Glukozun pasif olarak girişine izin veren immün hücreler, endotel, periferik ve merkezi sinir sistemi hücrelerinde hipergliseminin indüklediği mitokondrial fonksiyon bozukluklarının önlenmesi, kritik hastalarda insülin terapisinin koruyucu etkilerini teorik olarak açıklar. Artmış kan glukoz seviyeleri diyabetik hastalarda postoperatif infeksiyon riskinin artışı ile birlikte. Diyabeti olmayan yoğun bakım hastalarında yapılan Leuven çalışmasında insülin ile birlikte sürdürülen normogliseminin ciddi nazokomiyal enfeksiyonları ve letal sepsisi önlediği gözlenmiştir. Yüksek glukoz konsantrasyonlarının açığa çıkmasını izleyen PNL disfonksiyonu intrasellüler bakterisidal etkiyi ve opsonik aktiviteyi azaltır(1).

İnsülin ile modere hipergliseminin önlenmesi ile santral ve periferik sinir sisteminin sekonder hasara karşı korunması direkt glukoz toksisitesini açıklayabilir. Periferik sinir sisteminin korunması kritik hastalık polinöropatisinin gelişmesinin önlenmesi ile kanıtlanır, bu sayede yoğun bakımda kalış ve mekanik ventilasyon süresi kısalmıştır(1,7,8).

İzole beyin hasarı olan hastalarda insülin infüzyonu ile santral sinir sisteminin korunması intrakranial basıncın düşmesi gerçeği ile ortaya çıkmıştır. Bu buluşla birlikte klinik olarak nöbetlerin ve diyabetes insipidus sıklığının azaldığı ve uzun süreli rehabilitasyona olanak sağlandığı görülmüştür. Alternatif olarak insülinin direkt etkisi bazı faydalara aracılık etmektedir. Örneğin beynin birçok bölgesinde ve farklı hücre tiplerinde insülin reseptörleri yüksek seviyede bulunur. Gerçekte insülinin lokal yönetimi GABA'nın astrositler tarafından alınmasını azaltır ve GABA reseptörlerinin postsinaptik bölgede sayı ve sensitivitesini artırır. Bu artış postsinaptik bölgede GABA'nın yüksek amplitüdü inhibitör etkisi ile sonuçlanır. GABA'nın nöroinhibitör etkilerinin olaya dahil edilmesi insülini direkt nöroprotektif kılabilir(1). Bu olay insülin infüzyonu yapılan hastalarda nöbet sıklığının nasıl azaltıldığını da açıklar.

Kritik Hastalarda İnsülinin Diğer Metabolik Etkileri

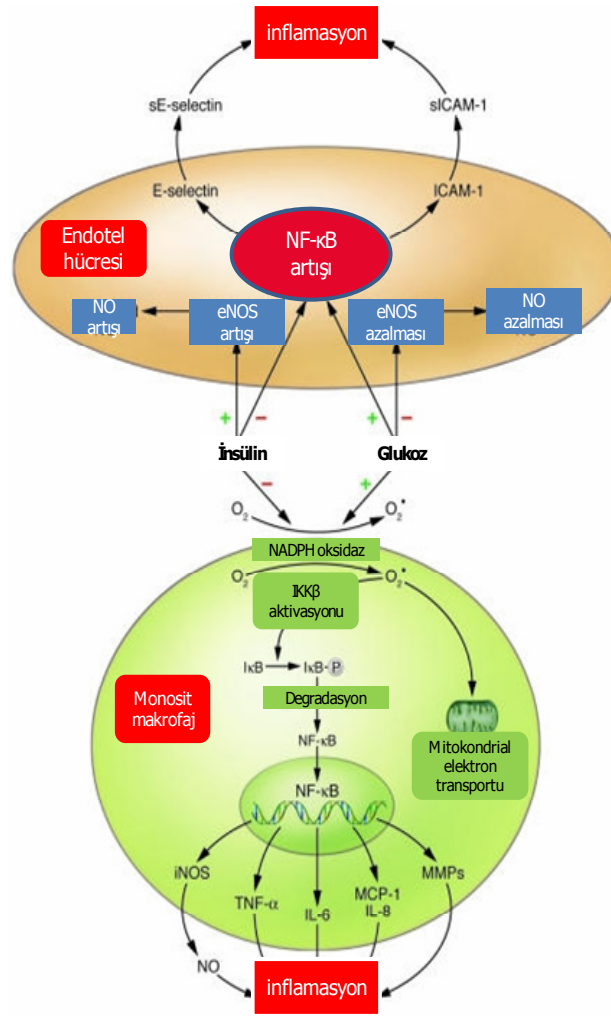
Dislipideminin gelişimi: İnsülinin kan glukozu kontrolü etkisinin yanı sıra farklı metabolik etkileri de vardır. Diabetes mellituslu kritik hastalarda serum lipit düzeyleri anormal olarak gözlemlenmiştir. Dolaşımdaki HDL ve LDL seviyeleri çok düşük olduğu gibi trigliserid seviyelerinin de yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dislipidemi yoğun insülin terapisi ile kısmen yeniden restore edilebilir, trigliserid seviyesi tamamen normale dönebilir, HDL ve LDL kolesterol seviyeleri normale dönmesede kısmen artabilir. Ek olarak son zamanlarda lipoproteinlerin endotoksinleri temizleyebildiği böylelikle hayvan modellerde ölümleri önleyebildiği görülmüştür. Löven çalışmasında insülin ile dislipidemideki düzenlemelerin mortalite ve organ yetmezliğinde önemli ölçüde faydalı olduğu gösterilmiş ve sürpriz olarak bu etkiler glisemik kontrol ve insülin dozundan daha üstün bulunmuştur. Serum lipid düzenlemesinin dominant etkilerinin moleküler olarak açıklanması hala taslak halindedir(10).

Anabolik Etkiler: Enteral ve parenteral beslemeye rağmen yağsız vücut kitlesinde kaybı olan kritik hastaların katabolik durumu gözlemlendiğinde insülinin yararlı etkilerinin anabolik etkileri sayesinde olabileceği görülür. Gerçekte insülini reseptörlerine bağlamak normal

olarak proteolizi baskılar ve protein sentezini aktive eder. Bu iki olayda PI3K sinyal yolu üzerinden gerçekleşir. MAPK yoluyla hücre proliferasyonunu uyarır. Löven çalışmasında klinik olarak açık bir anabolik etki gözlenmemesine rağmen iskelet kası biyopsisi analizinde yoğun insülin terapisi ile birlikte yüksek protein içeriği ortaya çıkmıştır. Uzun süreli kritik hastalığı olan farelerde yoğun insülin terapisinin kilo kaybını önlediği izlenmiştir(13). Tip 1 diyabet hastalarında yetersiz kan glukoz kontrolü düşük serum IGF-1 düzeyleri ile birlikte ve bu insülin terapisi ile arttırılabilir. Böylece insülinin anabolik etkileri IGF-1 serum değerlerinin artmasına kısmen aracılık edebilir. Kritik hastalarda beklentilerin tersi yönde sirkülasyondaki GH seviyeleri düşmesi gerekirken yükselir. Kritik hastalarda insülin terapisi ile büyüme hormonuna direnç kazandırma durumu moleküler olarak hala açıklanmış değildir. İnsülinin anabolik ve büyüme arttırıcı etkileri IGFBP-1'in baskılanmasına neden olur, bu sayede IGF-1 biyoyararlanımı artar. Yoğun insülin terapisi kritik hastalarda IGF-1 üretimini ve serum değerlerini etkilemez. Bu da insülinin anabolik etkilerinin sonuçtaki yaralı etkiler üzerinde ana bir rol oynamadığını gösterir.

Antienflamatuar etkileri : Kritik hastalıkta inflammatuar kaskadın aktivasyonu diyabetes mellitusa benzer, buna rağmen inflamasyonu yansıtan C-reaktif proteinin(CRP) yüksek seviyeleri kritik hastalıkta diyabetten daha çok konuşulur. Kritik hastalarda yoğun insülin terapisi inflamasyonu azaltır. Bu düşük serum CRP ve mannoz bağlayıcı lektin seviyeleri ile gösterilmiştir(14). Bu buluş yakın zamanda uzun süreli kritik hasta olan kobay farelerde gösterilmiştir. İnsülin NF-B regülasyon yolağının baskılanması ile direkt antienflamatuar etkilerini oluşturabilir. Bu olay TNF- α , makrofaj migrasyon inhibitör faktörü, süperoksit üretimi gibi inflammatuar sitokinlerin üretimini önlenmesini de kapsar. Alternatif olarak hipergliseminin önlenmesi de antienflamatuar süreçte rol oynayabilir. Son yapılan çalışmalar hiperglisemiye potansiyel bir zehir olarak tanımlamışlardır(15). Bu durum glukozun proinflammatuar etkisi ile uyumludur. Yine yapılan çalışmalarda normogliseminin sağlandığı hastalarda hepatositlerdeki mitokondrial anormalliklerin önlendiği gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı mitokondrial değişiklikler; mitokondrinin şişmesi, kristalların distorsiyonu veya mitokondrinin iç zarı ile dış zarının ayrılmasıdır. Aynı zamanda elektron transport zincirindeki enzimlerde de anormallik oluşur; ROS yapımı ve oksidatif stresin bu anormallikleri tetiklediği düşünülmektedir. Bu da insülinin ROS'u baskılayıcı etkisi ile uyumludur. Glukoz intranukleer NF-B binding ile birlikte AP-1 ve EGR-1 binding artışında sağlar. Glukoz alımını takiben ekspresyonu artan matriks metaloproteaz (MMP)-2 ve doku faktörü(TF) mononukleer hücreleri stimüle ederek sitokin üretimini sağlar. Ek olarak MMP-2,

MMP-9 ve TF'nin plazma konsantrasyonları artar. Glukoz ROS yapımını artırır, bu durum NADPH oksidaz artışı ile uyumludur. Süperoksit radikallerinin artışı ile NO'nun biyoyararlanımı azalır, bunu NO'yu bağlayarak peroksinitrit oluşumuyla sağlar. ICAM-1, MMP-2, MMP-9, doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü(PAI) de insülin tarafından suprese edilir. Akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda insülin infüzyonu proMMP-1 ve PAI-1'i baskılar. MMP-1 bir kollojenazdır, aterosklerotik plaklardaki kollojen lizisine neden olarak plağı daha kırılğan hale getirir. İnsülin bu plağın stabilize olmasına yardımcı olabilir. MMP-1 proteaz aktive edici reseptör olarak bilinir; protrombotik ve prokonstrüktör prosesleri tetikler ve insülin bu etkilerin potansiyel baskılayıcısıdır. Ek olarak insülin ROS yapımını baskılar; süperoksit radikallerinin oluşumundaki enzim olan NADPH oksidazın anahtar komponentidir ve buda insülinin potent antioksidan etkileri ile uyumludur(15) (Resim 3) .



Resim 3:İnsülinin antienflamatuar etkileri ve glukozun proenflamatuar etkileri

Endotel fonksiyon bozuklukları ve hiperkoagulasyonun önlenmesi: Hem diyabet hemde kritik hastalığın seyrinde hiperkoagulasyon meydana gelir. Hiperglisemi oksidatif stresi, inflamasyonu, vasküler konstrüksiyonu, platelet hiperagregabilitesini ve trombozu artırır. Kritik hastalıklarda bu durum organ yetmezliğine katkıda bulunur. Diyabette hiperkoagulabilite nedenleri vasküler endotel disfonksiyonu, pıhtılaşma faktörlerinin seviyesindeki ciddi artış, platelet aktivasyonunun artışı ve fibrinolitik sistemin inhibisyonudur. Ayrıca antikoagulan protein C seviyeleride azalır. İnsülinin iki önemli etkisi platelet agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatasyondur. Bu etkiler ve plateletlerdeki NO release ve NO sentaz enzimlerinin aktivitesinin artışına aracılık eder. Plateletler CD40 ligand,

serotonin ve histamin ile yüklendiğinde sağlanan platelet inhibisyonu aynı zamanda insülinin antienflamatuar etkisine katkıda bulunabilir(15).

VENTİLASYON İLİŞKİLİ PNÖMONİ

Ventilasyon ilişkili pnömoni (VİP); entübasyon sırasında pnömonisi olmayan mekanik ventilasyon desteğindeki bir hastada endotrakeal entübasyondan en az 48 saat sonra gelişen pnömonidir. Entübasyon ve mekanik ventilasyonun bir komplikasyonu olan VİP, yoğun bakım üniteleri(YBÜ)'nde en sık görülen enfeksiyondur ve antibiyotik kullanımının yanı sıra ölüm oranının artmasına da neden olur (16).

Genel Görüş

Ventilatör ilişkili pnömoninin karakteristik özellikleri aşağıdaki gibi özetlenebilir(17).

1. Pnömoni yoğun bakım ünitesinde en çok dikkati çeken enfeksiyondur ve prevalansı oldukça abartılıdır, çünkü pnömoni olarak değerlendirilen pek çok vakanın post mortem incelemesi pnömoniyi desteklememektedir.
2. Mekanik ventilasyon sırasında hastaların %90'ından fazlasında ventilatör ilişkili pnömoni ortaya çıkar ve entübasyondan sonraki ilk 4 günde meydana gelen ventilatör ilişkili pnömoniler de bu oran %50'dir(17).
3. Ventilatör ilişkili pnömonide predominant patojenler stafilokokus aureus, psödomonas aeroginoza, ve diğer gram negatif aerobik basillerdir. Virüsler, mantarlar ve anaeroblar nadiren izole edilirler.
4. Bazı çalışmalarda ölümden sorumlu tutulmamasına rağmen ventilatör ilişkili pnömonide mortalite hızı %30 - %50 olarak rapor edilmiştir.

Epidemiyoloji

Yapay havayolu bulunan ve mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan hastaların %8-28'inde VİP görülmektedir. VİP'te mortalite oranı %27-%33 arasında değişmektedir (18). Bu hasta grubunda mekanik ventilasyon süresi yoğun bakım ve hastanede yatış süresi daha uzundur(19). Ülkemizde VİP gelişiminin mekanik ventilasyon süresini ortalama 10 gün uzattığı, yoğun bakım süresini ise 6,5 gün uzattığı bilinmektedir(20).

Mekanik ventilasyonun ilk 4 günü oluşan VİP erken, 5 gün veya daha sonra gelişen ise geç VİP olarak kabul edilir. Erken ve geç dönem VİP arasındaki en önemli farklar etken patojenler, klinik seyir ve prognozudur. Erken dönem pnömonilerde etken patojenler arasında en sık; haemophilus influenzae, metisiline duyarlı stafilokokus aureus (MSSA), streptokokus pnömonia, moraxella kataralis ve enterik gram negatif çomaklar yer alır. Geç dönem pnömoniler de ise metisiline dirençli s.aureus (MRSA), psödomonas aeroginoza, asinetobakter spp. , enterobakter spp. daha sıktır(21). Ülkemizde yapılan araştırmalarda P. Aeroginoza(%4–26) Acinetobakter spp. (%26–66), Klebsiella spp. (%7–21) ve S. Aureus (%12–54) en sık saptanan VİP etkenleridir(22).

Patogenez

Pnömoni steril olan alt solunum yolu ve akciğer parankimine konak savunmasında bozulma oluşması ile birlikte virulansı yüksek bir mikroorganizmanın invaze olması sonucu ortaya çıkar. İnfeksiyonun erken fazında, nötrofiller interstisyum ve alveollere invaze olur. Bu invazyon sonucu, altta yatan diffüz harabiyeti olan hastalarda, multifokal konsolidasyonlar, akut nekrozun yanı sıra hemorajik lezyonlar ve nonnekrotizan bronşiolit oluşur. İntermediate fazda, alveollerde fibrin, hemolize uğramış eritrositler ve parçalı nötrofil lökosit(PNL) depolanır. İleri faz VİP'de ise, interstisyum ve alveollerde makrofajlar birikir. İnfeksiyon kontrol altına alınırsa, fibrozun eşlik ettiği veya fibroz olmadan iyileşme görülürken, infeksiyon kontrol altına alınmadığında, akciğer absesi, ampiyem, bakteriyemi veya multi organ yetmezliği gelişir(16).

Distal hava yollarına ilerleyen patojenleri elimine eden savunma mekanizmaları, mikroorganizmanın virulansı, bakteri yoğunluğu, hastanın biyolojik durumu gibi faktörlere bağlı olarak değişir(16). Yoğun bakım ve hastane kaynaklı pnömonilerde en önemli nedenin orofarinksten patojen organizmaların aspirasyonu olduğuna inanılır.. Entübasyonun ilk 4 gününde ortaya çıkan ventilasyon ilişkili pnömoniye neden olan mikroorganizmalar sıklıkla entübasyon esnasında hava yolundan sürüklenerek yerleşirler. (16,17). Mekanik olarak ventile edilen özellikle geç dönem VIP hastalarında, mide ve gastrointestinal sistem(GIS) orofarengial ve trakeal patojenler için bir kaynak olabilir. Trakeobronşial kolonizasyonun yaklaşık %25-40'ı mide kaynaklıdır(16). Nadiren hematogen yolla yayılım, ventilatör setlerinin enfekte olması ve YBÜ'si personeli ve ortamın enfekte edici olması da patogeneizde rol oynayan diğer faktörlerdir(21).

Hastaneye yatan hastalardaki kolonizasyonu ve aspirasyonu arttıran risk faktörleri de patogeneizde önemli rol alır (Tablo 1)(23,24).

Tablo 1:VIP Gelişimindeki Risk Faktörleri(8)

Hastaya bağlı faktörler	Girişimlere bağlı faktörler	Diğer faktörler
Serum albumini<2.2gr/dl	H ₂ blokerler±antaasitler	Mevsim: Kış,
Yaş≥60 yıl	Paralitik/sedatif ilaçlar	Sonbahar
ARDS	>4Ü kan ürünü verilmesi	
KOAH	KİB monirövizasyonu	
Koma, bilinç depresyonu	MV>2 gün	
Yanık, travma	PEEP	
Organ yetmezliği	Ventilatör devresinin sık değişimi	
Hastalığın şiddeti	Reentübasyon	
↑ volümde gastrik aspirasyon	NG tüp	
Gastrik kolonizasyon ve pH	Supin pozisyon	
ÜSY kolonizasyonu	Entübe hastanın YBÜ'sinden transportu	
Sinuzit	Önceden antibiyotik kullanımı	

ARDS:Akut solunum sıkıntısı sendromu, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KİB:Kafa içi basıncı, MV:Mekanik ventilasyon, PEEP:Ekspirasyon sonu pozitif basınç, NG:Nazogastrik, ÜSY:üst solunum yolu,YBÜ:Yoğun bakım ünitesi

Entübe bir hastada, özellikle ateş ve lökositozun eşlik ettiği sepsisin klinik bulguları gelişmişse, pnömoni olup olmadığı araştırılmalıdır. Pnömonide daima lokal inflamatuvar yanıtı gösteren pürülan sekresyon vardır. VİP’de yeni bir infiltrasyon veya var olan infiltrasyonların değişmemesi yada ilerlemesi söz konusudur. Yoğun bakım hastasında özellikle pürülan sekresyon ve akciğer radyografisinde infiltrasyon varsa pnömoniden şüphelenilmelidir. Tek başına klinik değerlendirmenin yeterli olmaması nedeniyle etkenin saptanması için laboratuvar yöntemlerinden yararlanmak gereklidir. VİP’te tanı koymak zordur ve izlenecek yol açısından da tam bir görüş birliği oluşturulamamıştır(16,17).

Pratikte ventilatöre bağlı hastada pnömoni değerlendirilirken endotrakeal veya trakeostomi tüpünden sekresyon aspire edilir ve aspiratın kalitatif kültürü yapılır. Trakeal aspiratın negatif kültürü pnömoniyi ekarte ettirmez ve pozitif kültür de pnömoni olduğunu kanıtlamaz(17). Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş fırça yöntemi(PSB) invaziv ve kantitatif kültür teknikleridir.

Yapılan çalışmalarda BAL, PSB gibi invaziv tanı yöntemlerinin ventilatör ilişkili pnömoni(VİP)’yi tanımlamada iyi birer yöntem olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte bu yöntemler pahalıdır, zaman kaybına ve komplikasyonlara neden olabilirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar TA gibi daha az invaziv olan yöntemlerle alınan örneklerin kantitatif kültürlerin tanıda etkin olduğunu göstermişlerdir(25).

Tanıda yöntem seçimi ile ilgili tartışmalar sürmekle birlikte , invazif ve noninvazif teknikler VİP tanısında kullanıldığında, morbidite ve mortalitede fark olmadığı bildirilmektedir (26).

Tedavi

Uygun ve erken tedavi uygulaması prognozu önemli oranda değiştirmektedir. Tedavideki gecikme, mortalite , morbidite ve maliyeti arttırır. En sık ölüm nedeni, septik şok ve dirençli hipoksemidir (27).

Tedavide diğer önemli nokta olan antibiyotik seçimini etkileyen faktörler ise;

- Ünite/hastanenin mikrobiyolojik epidemiyoloji ve duyarlılık özellikleri
- Önceden antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı

- Yandaş hastalıklar
- Hastanedeki yatış süresidir

Genel olarak antibiyotik seçimi, üniteye spesifik ve hastaya yönelik olmalıdır. Klinik tanı konduktan sonra hemen ampirik tedavi başlanmalı, mikrobiyolojik sonuçlara göre gerekli değişiklikler yapılmalıdır(16).

MATERYAL METOD

Aydınlatılmış onamı alınan 18-80 yaş arası yoğun bakımda mekanik ventilatör desteği altındaki 30 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan olgular uygulanacak insülin protokolüne göre randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Grup 1(Leuven protokolüne göre insülin uygulanacak grup)

TEST	SONUÇ	MÜDAHALE
YBÜ'ne girişte glukoz ölç	KŞ> 200 mg/dl KŞ 200-110 mg/dl KŞ< 110 mg/dl	2-4 IU/sa'ten insülin başla 1-2 IU/sa'ten insülin başla İnsülin başlama ama her4 saatte bir KŞ'i bak

Normal sınıra gelene kadar her 1-2 saatte bir glukoz ölç	KŞ>140 mg/dl	İnsülin dozunu 1-2 İU/sa arttır
	KŞ 92-140 mg/dl	İnsülin dozunu 0.5-1 İU/sa arttır
	KŞ normale yaklaştı mı?	İnsülin dozunu 0.1-0.5 IU/sa ayarla

4 saatte bir KŞ kontrolü yap	KŞ normale yaklaştı mı?	İnsülin dozunu 0.1-0.5 IU/sa ayarla
	KŞ normal mi?	İnsülin dozunu değiştirme
	KŞ'de hızlı düşüş olursa	İnsülin dozunu yarıya düşür ve KŞ'ni daha sık kontrol et
	KŞ 60-80 mg/dl ise	İnsülin dozunu azalt ve 1 saat arayla KŞ kontrolü yap
	KŞ 40-60 mg/dl ise	İnsülin infüzyonunu durdur, bazal glukoz alımını garanti altına al ve 1 saat arayla KŞ kontrolü yap
	KŞ< 40 mg/dl ise	İnsülin infüzyonunu durdur, bazal glukoz alımını garanti altına al, 10 gr İV bolus glukoz vererek 1 saat arayla KŞ kontrolü yap

Grup 2(CUP protokolüne göre insülin uygulanacak grup)

1. Hedef KŞ 80-117 mg/dl
2. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce plazma potasyumunu kontrol et, eğer K<4 mmol/l ise kan K seviyesini izle
3. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce diğer infüzyonları kontrol et
4. Standart olarak 50 IU insülin 50 ml saline solüsyonu ile hazırlanır

5. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce hastanın son 12 saat içinde s.c., bolus insülin veya p.o. antidiyabetik ilaç alıp almadığını kontrol et
6. Ne zaman parenteral veya enteral nutrisyon kesilirse insülini kes (kesmiyorsan düzenle)

TEMEL BAŞLAMA DOZAJI:

Kan şekeri	Bolus iv. İnsülin(IU)	İnsülin infüzyonuna başlama oranı (ml/sa)
117-142 mg/dl	0	1
144-179 mg/dl	5	1
180-233 mg/dl	7	2
234-287 mg/dl	10	3
288-359 mg/dl	13	4
>360 mg/dl	15	5

İnsülin infüzyonunu takiben 2 saat sonra KŞ kontrolü yap eğer;

Kan şekeri	Müdahale	KŞ kontrolü
<63 mg/dl	İnsülini kes, %40'lık glukozdan 40 ml. iv ver. Kan şekeri 108 mg/dl üzerinde olduğunda 1 ml/sa'den insülin başla.	1 saat
65-80 mg/dl	İnsülini kes.	1 saat
83-90 mg/dl	1 ml/sa olarak azalt	2saat
92-106 mg/dl	Oranı koru, takip eden 2ölçümde glukoz oranı stabil ise bir sonraki basamak 4 saat içinde kontrol edilebilir	2 saat
108-124 mg/dl	0.5 ml/sa olarak arttır	2saat
126-143 mg/dl	1 ml/sa olarak arttır	2saat
144-178 mg/dl	2 ml/sa olarak arttır	2saat
180-233 mg/dl	5 IU bolus, 3 ml/sa olarak arttır	1 saat
234-287 mg/dl	5 IU bolus, 4 ml/sa olarak arttır	1 saat
288-359 mg/dl	10 IU bolus, 5 ml/sa olarak arttır	1 saat
>360 mg/dl	15 IU bolus, 5 ml/sa olarak arttır	1 saat

Takip eden 2 ölçüm arasında KŞ144mg/dl'den fazla düşerse oranı yarıya düşür.

Grup 3(Graz protokolüne göre insülin uygulanacak grup)

a)İnsülinin uygulanması

1-Diyabetik hastalar insülin infüzyonu şeklinde

2-Diğer bütün hastalar bolus insülin ile tedavi edilirler

b)İnsülin infüzyonunun hazırlanması

1-Standart konsantrasyon: 50 ml voluven içine 100İÜ insülin konur

2-Çözelti hemen hemen 24 saat taze kalır

c) Ölçüm sıklığı

1-İlk ölçüm girişte yapılır

2-Günde en az 6 ölçüm yada tedaviyi uygulayan doktorun tavsiyesi ile 1-2 saatte bir ölçüm yapılır

3-Her müdahaleden 60 dakika sonra

4-Besin veya glukoz infüzyonunun durmasından 60 dakika sonra

d)Hedef glukoz değeri

1-Yoğun bakım ünitesinde:79-110 mg/dl (119 mg/dl altında)

2-Genel koruma<198 mg/dl

e)İnsülin doz cetveli

1-insülin infüzyonu

i- kan glukozu>220 mg/dl 8İU/sa

ii- 150 mg/dl <kan glukozu<220 mg/dl 6İU/sa

iii- 120 mg/dl< kan glukozu<150 mg/dl 4İU/sa

iiii- 60 mg/dl< kan glukozu<80 mg/dl insülini kes

iiiii-60mg/dl< kan glukozu insülini kes ve %20'lik solusyondan 10 gr glukoz ver

2-insülin bolus

i- kan glukozu>220 mg/dl 8İU

ii- 150 mg/dl< kan glukozu <220mg/dl 6İU

iii-120 mg/dl< kan glukozu<150 mg/dl 4İU

Yoğun bakıma yatış tanısı septik şok, diyabetik koma, intoksikasyon olanlar ile gebeler ve insülin alerjisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Yoğun bakıma alınan tüm hastaların kabuldeki bazal kan glukoz düzeyleri kaydedilerek randomize olarak üç glukoz yönetim protokolünden biri başlandı. Kan glukoz ölçümleri ABL 700 Series cihazı ile arteriel kanda bakıldı. Hastaların APACHE II skorları kabulden sonraki 24. saatte, SOFA skorları 1., 5. ve 10. günde bakıldı. Hastalardan haftada 2 kez endotrakeal tüp kültürü ve CRP, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, günlük potasyum, lökosit, kan laktat düzeyi bakıldı ve saatlik ateş takibi yapıldı. Ateş 38⁰C üstüne çıktığında kan kültürü alındı. Hastalarda ETT kültüründe üreme ile birlikte ateş, lökositöz ya da lököpeni, CRP yükselmesi ve direkt radyografide infiltrasyonun gözlenmesi ile ventilasyon ilişkili pnömoni tanısı konuldu.

Tüm hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi gelişip gelişmediği kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Packade for Social Scienses) for Windows 13.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma 01/11/2006-30/06/2007 tarihleri arasında yaşları 18 ile 88 arasında değişmekte olan, 15 kadın(%50) ve 15 erkek(%50) olmak üzere toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı $44,0 \pm 20,0$ 'dir.

Tablo 2:Demografik özelliklerine göre grupların dağılımı

	Leuven n=10	CUP n=10	Graz n=10	P değeri	X ²	
Yaş	47±18	34±12	50±25	0.325	0.325	
Müdahale öncesi kan şekeri	145.4±49.9	146.1±48.1	189.5±110.4	0.616	0.616	
APACHE II Skoru	24.4±8.5	19.1±7.0	23.2±5.0	0.20	0.200	
Girişteki SOFA Skoru	8.1±2.9	6.7±2.8	7.9±2.8	0.55	0.555	
Cinsiyet	kadın	7	4	4	0.3	2.4
	erkek	3	6	6	0.3	2.4

X²= Ki kare testi

Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede;olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Müdahale öncesi kan şekerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Olguların yoğun bakıma kabulünden sonraki ilk 24 saat sonunda değerlendirilen APACHE II skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Olguların yoğun bakım ünitesine kabul anında değerlendirilen SOFA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Olguların cinsiyetleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 3: Gruplar arası mortalite oranları

	yaşayan	exitus
Leuven	4 %40	6 %60
Toplam	%26.7	%40
CUP	5 %50	5 %50
Toplam	%33.3	%33.3
Graz	6 %60	4 %40
Toplam	%40	%26.7

$$X^2 = 0.80$$

$$P = 0,670$$

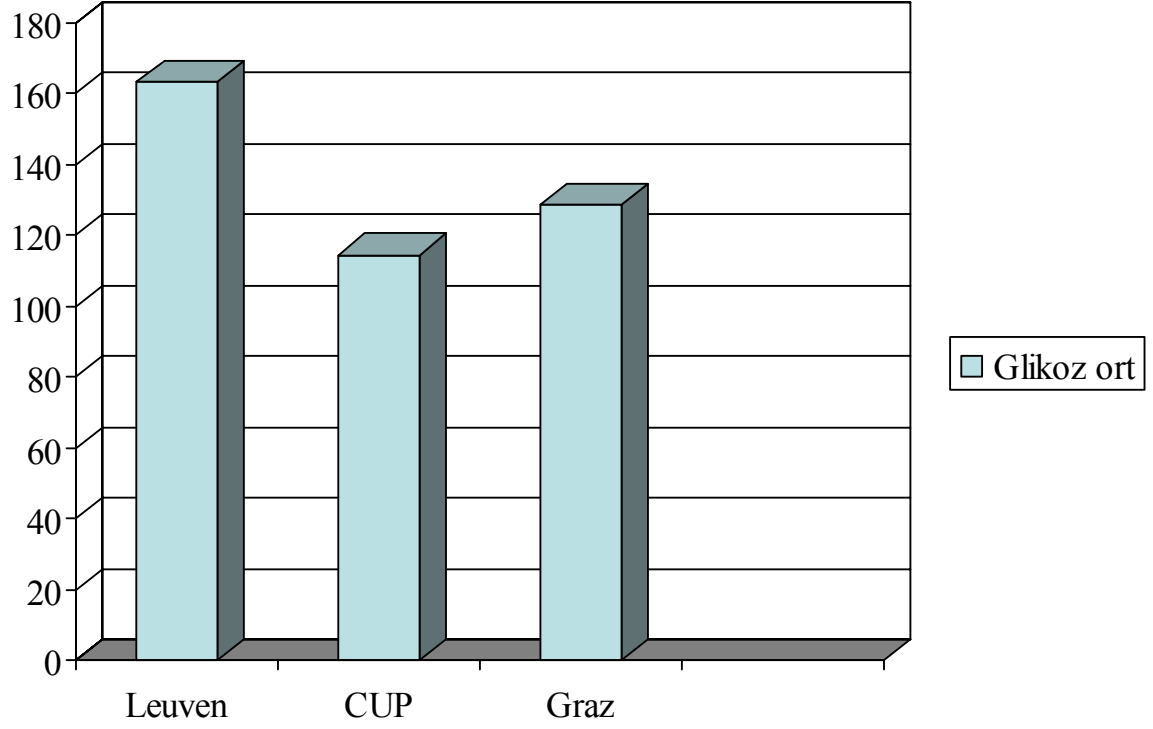
Gruplar arasında yapılan mortalite değerlendirilmesinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 4: Gruplar arası kan glukozu ortalamalarının karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz
Glukoz ortalaması	163.1±132.7	114.5±13.0	128.4±33.7
Minimum	102.1	101.6	100.1
Maksimum	538.7	144.1	198.7

$$X^2 = 1.30$$

$$P = 0.52$$



Grafik 1: Glukoz ortalamaları grafiği

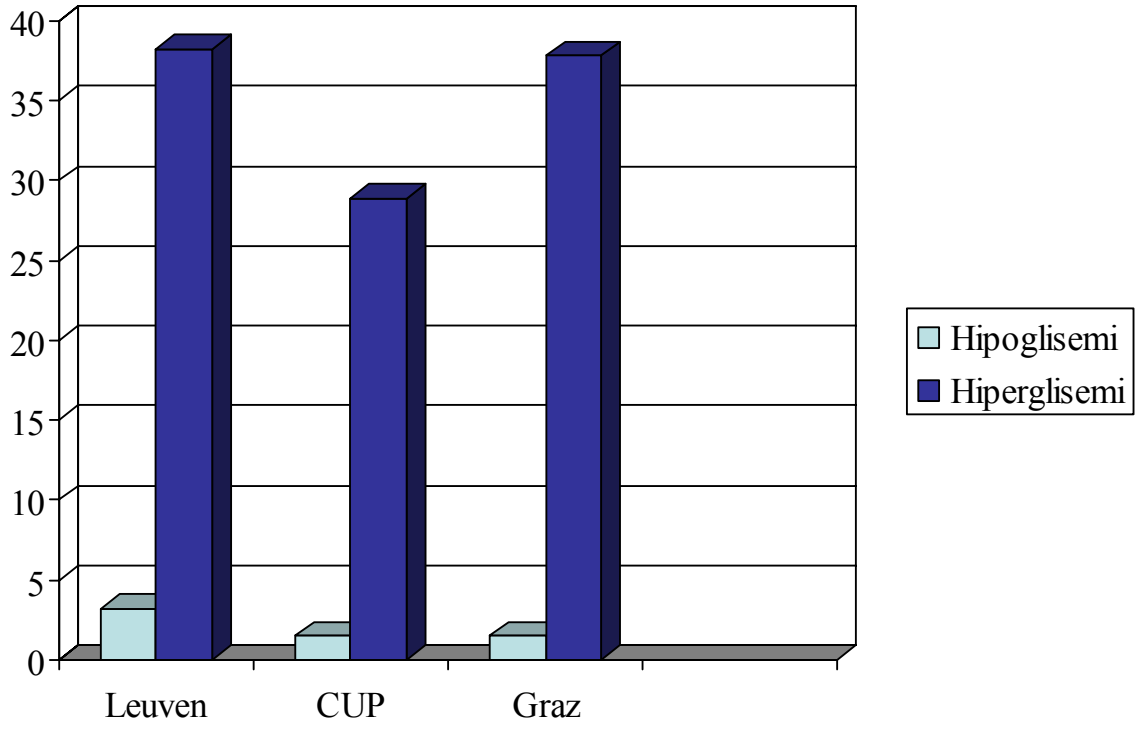
Leuven, CUP, Graz protokolüne gore insulin infüzyonu uygulanan olgular arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplar arasında glukoz ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 5: Hipoglisemi- hiperglisemi açısından grupların karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz
Hipoglisemi	3.2±3.6	1.5±1.7	1.5±1.7
Hiperglisemi	38±18	28±17	37±22

Hipoglisemi: $X^2=1.14$ $p=0.565$

Hiperglisemi: $X^2=1.13$ $P=0.566$

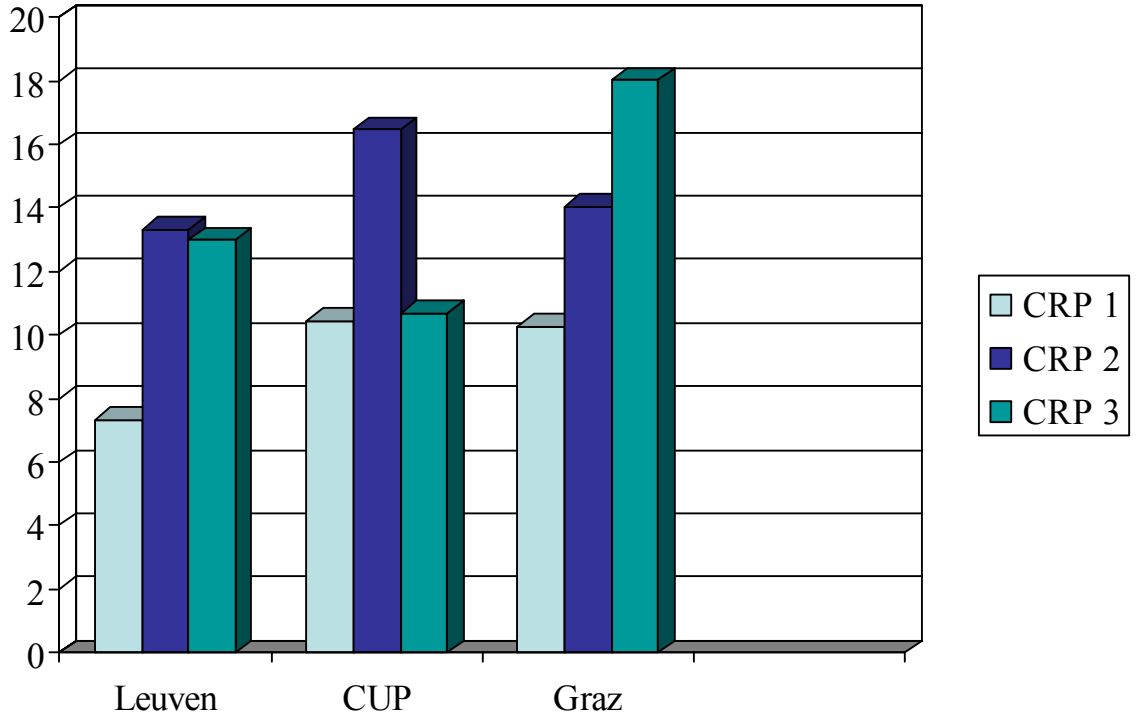


Grafik 2: Hipoglisemi-Hiperglisemi grafiği

Leuven, CUP ve Graz protokollerine göre hipoglisemik(<60mg/dl) ve hiperglisemik(>117mg/dl) olayların sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldı, anlamlı farklılık bulunamadı(p>0.05).

Tablo 6: Gruplar arası CRP değerlerinin karşılaştırılması

	leuven	CUP	Graz	P değerleri	X ²
İlk CRP (mg/dl)	7.3±4.2	10.4±7.2	10.2±12.3	0.75	0.56
İkinci CRP(mg/dl)	13.3±10.4	16.4±5.5	14.0±9.6	0.49	1.41
Üçüncü CRP(mg/dl)	12.9±8.0	10.6±4.0	18.0±12.7	0.42	1.71

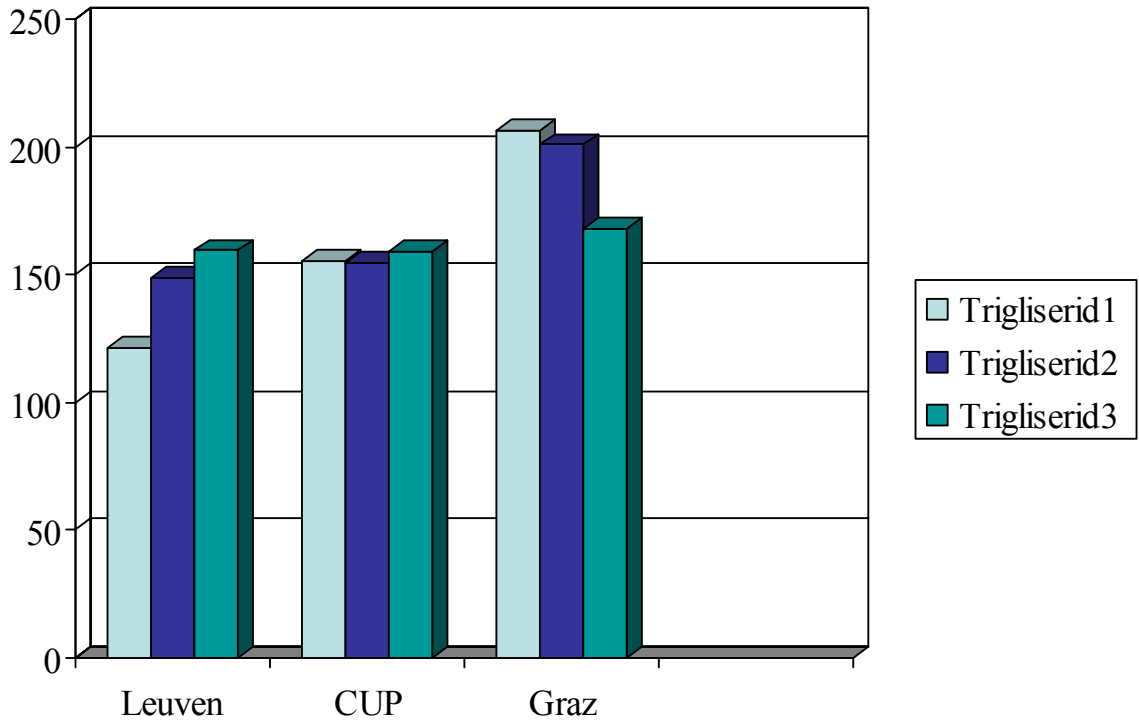


Grafik 3: CRP değerleri grafiği

Leuven, CUP ve Graz protokollerine göre insülin infüzyonu uygulanan hastaların takipleri esnasında ölçülen CRP değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Her üç ölçümde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Tablo 7: Gruplar arası trigliserid değerlerinin karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz	P değeri	X ²
Trigliserid 1(mg/dl)	121.0±70.5	155,3±155.4	206.6±182.2	0.68	0.76
Trigliserid 2(mg/dl)	148.5±83.2	154.8±98.0	200.8±90.1	0.27	2.57
Trigliserid 3(mg/dl)	159.4±75.5	159.3±82.9	167.7±83.5	0.89	0.22

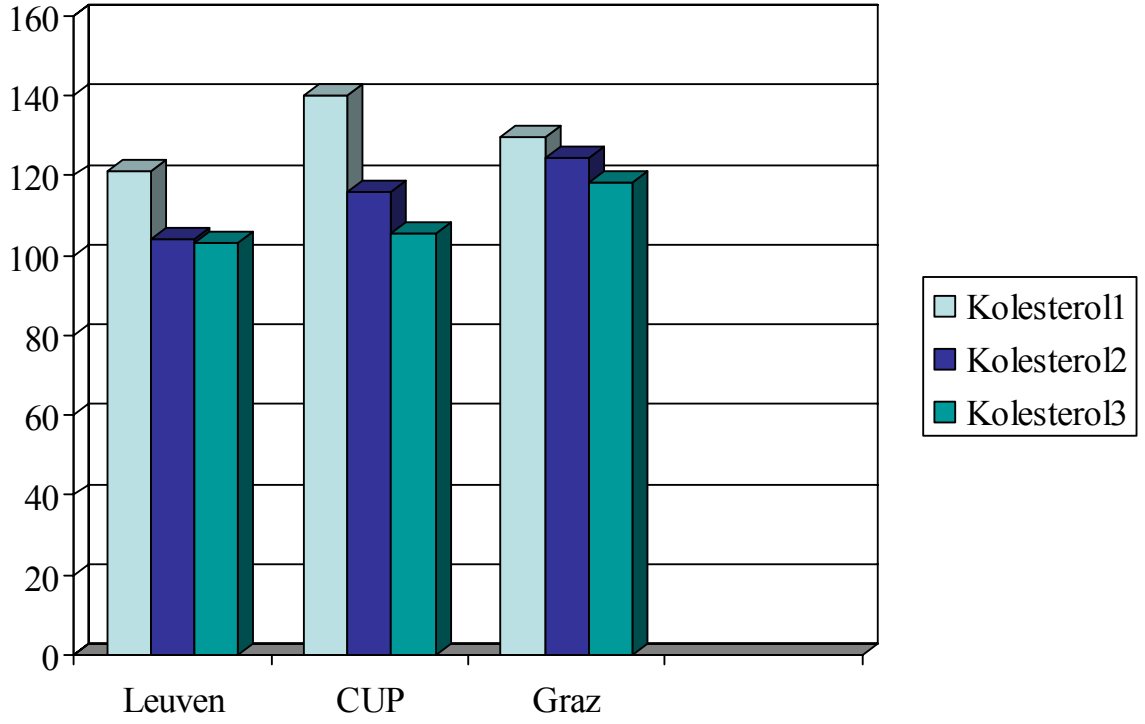


Grafik 4: Trigliserid değerleri grafiği

Gruplar arasında trigliserid değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 8: Gruplar arası kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz	P değeri	X^2
Kolesterol 1(mg/dl)	121.1±49.0	140.2±61.9	129.5±53.7	0,90	0,19
Kolesterol 2(mg/dl)	104,1±51,7	115,8±61,1	124,6±54,8	0,76	0,53
Kolesterol 3(mg/dl)	103,3±40,0	105,5±26,4	118,5±47,1	0,98	0,03

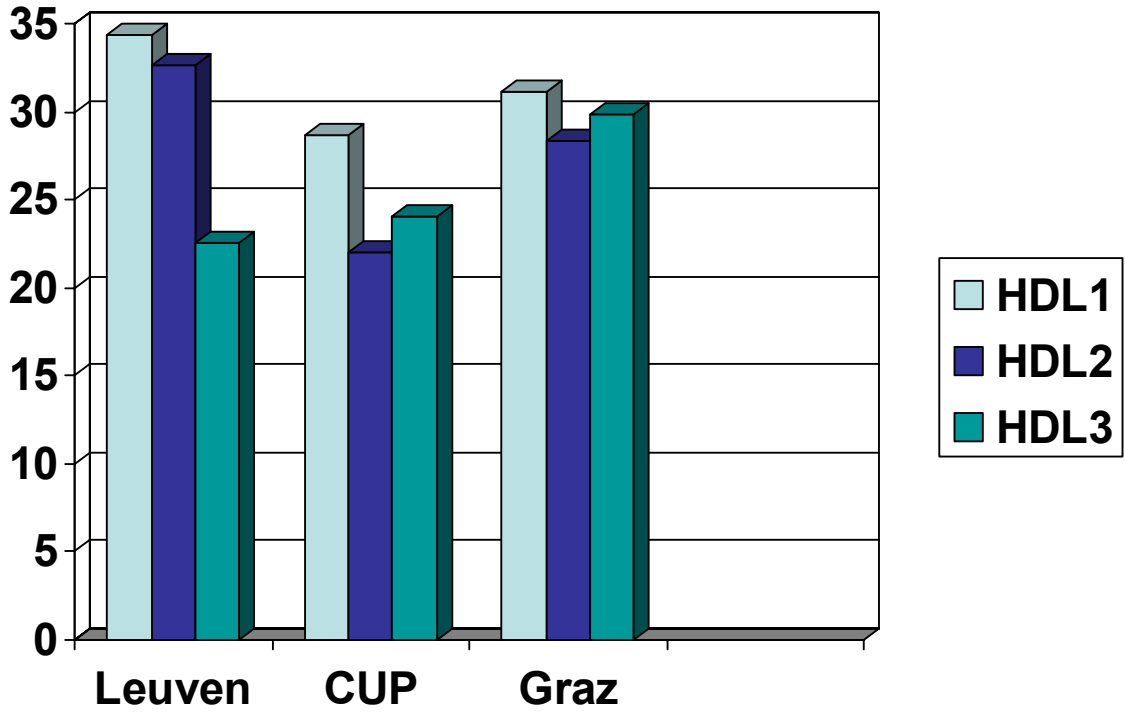


Grafik 5: Kolesterol değerleri grafiği

Gruplar arasında kolesterol değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 9: Gruplar arası HDL değerlerinin karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz	P değeri	X ²
HDL 1(mg/dl)	34,4±18,5	28.7±14,8	31,1±17,4	0,63	0,91
HDL 2(mg/dl)	32.6±19.8	22.0±8.0	28.3±23.3	0.68	0.75
HDL 3(mg/dl)	22.5±12.1	24.0±13.1	29.8±20.9	0.70	0.71



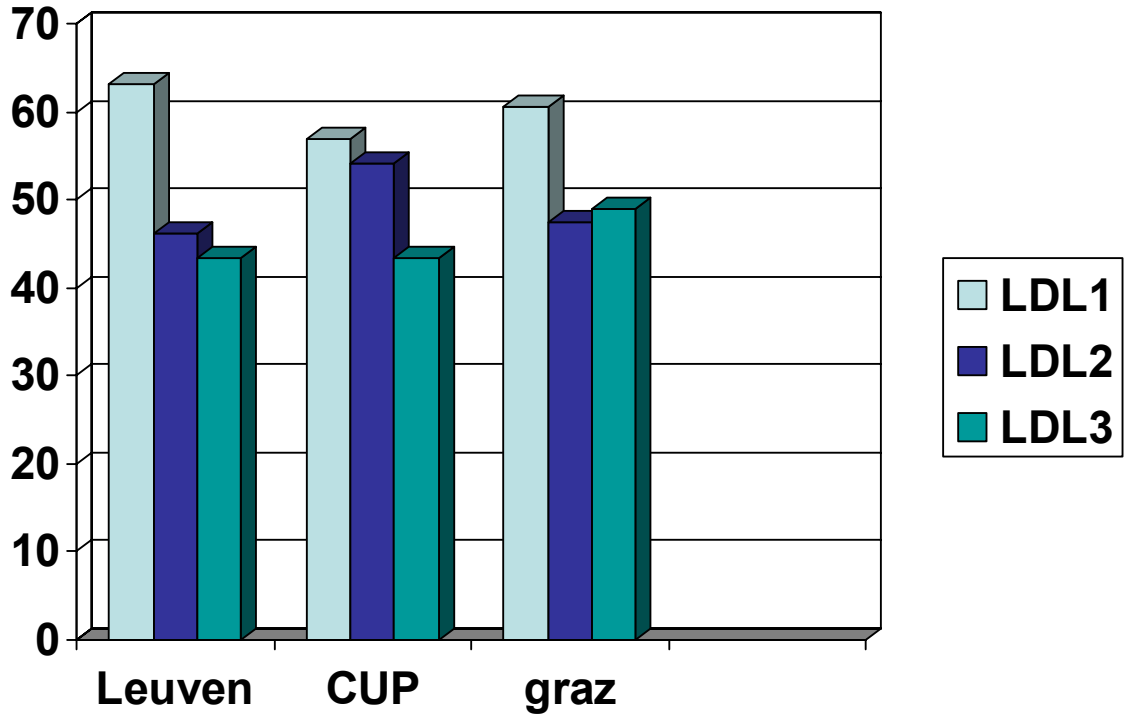
Grafik 6: HDL değerleri grafiği

Gruplar arasında HDL değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 10: Gruplar arası LDL değerlerinin karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz	P değeri	X ²
LDL 1(mg/dl)	63.1±30.7	56.9±38.4	60.5±36.3	0.89	0.21
LDL 2(mg/dl)	46.2±30.8	54.1±32.8	47.5±24.0	0.87	0.27
LDL 3(mg/dl)	43.3±43.3	43.3±19.1	48.9±25.0	0.81	0.42

Gruplar arasında LDL değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).



Grafik 7: LDL değerleri grafiği

Tablo 11: Gruplar arasında VİP gelişiminin karşılaştırılması

	VİP gelişen	VİP gelişmeyen
Leuven(n=10)	7 %70	3 %30
Toplam	%33.3	%33.3
CUP(n=10)	6 %60	4 %40
Toplam	%28.6	%44.4
Graz(n=10)	8 %80	2 %20
Toplam	%38.1	%22.2

$$X^2=0.92$$

$$P=0.63$$

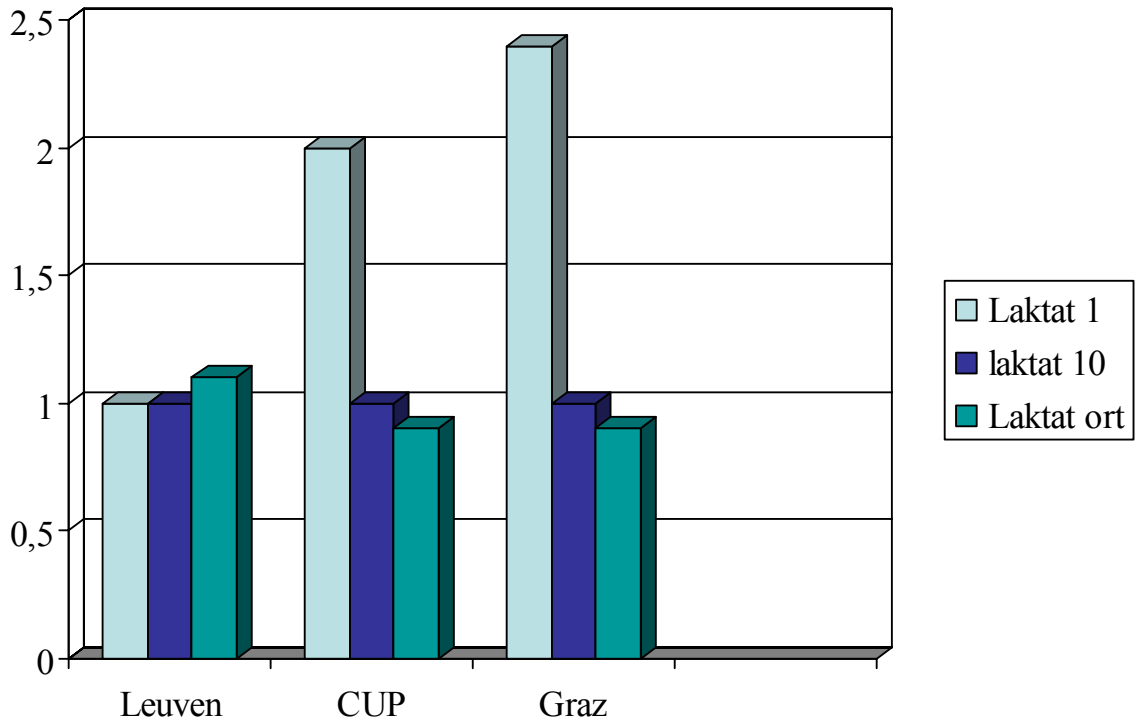
Gruplar VİP gelişimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).

Tüm hasta grubunda toplam 21 hastada VIP gelişimi gözlenirken, 9 hastada VIP gelişimi gözlenmedi. VIP gelişen hastalarda ortalama VIP gelişme günü 7.43 ± 2.3 olarak tespit edildi.

Tablo 12: Gruplar arasında laktat düzeylerinin karşılaştırılması

	Leuven	CUP	Graz	P değeri	X ²
Laktat 1 (meq/L)	1.0±0.4	2.0±1.5	2.4±2.5	0.12	4.1
Laktat 10 (meq/L)	1.0±0.2	1.0±0.2	1.0±0.4	0.75	0.55
Laktat ort. (meq/L)	1.1±0.4	0.9±0.2	0.9±0.2	0.92	0.14

Gruplar arasında laktat düzeyleri yoğun bakıma kabulde, yoğun bakımdaki onuncu günde ve insülin infüzyonu devam ederken laktat ortalamaları karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).



Grafik 8: Laktat değerleri grafiği

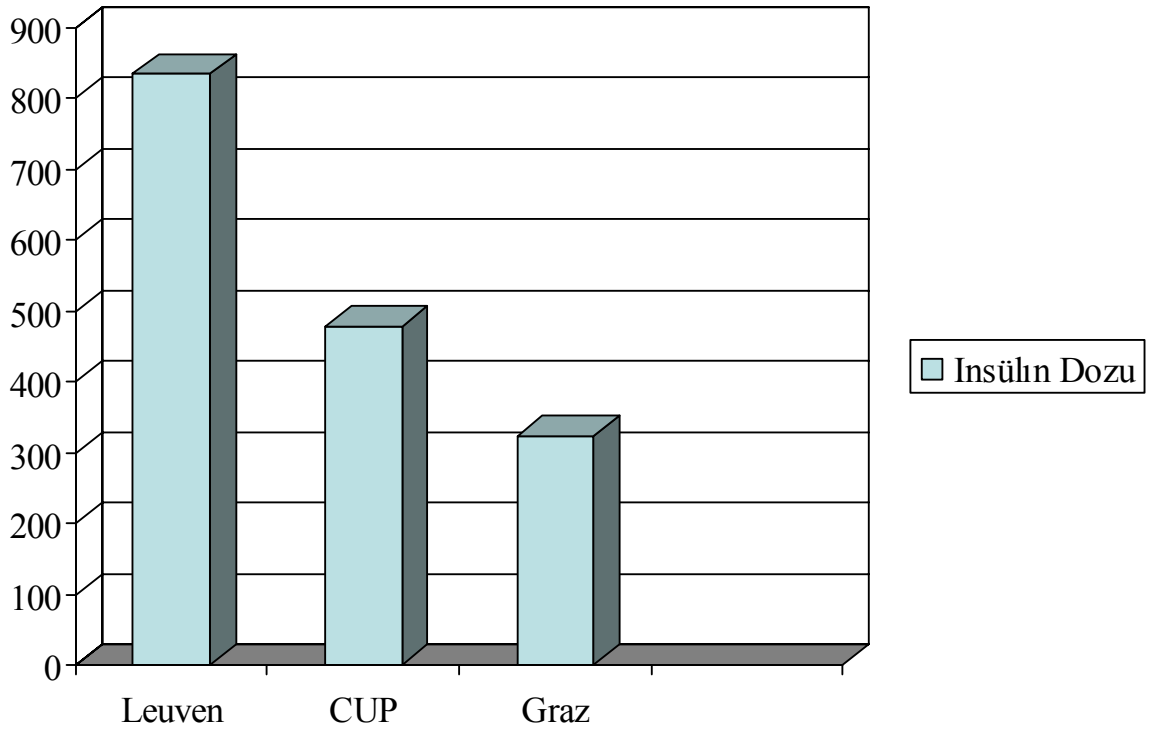
Tablo 13: Gruplar arasında kullanılan toplam insülin dozlarının karşılaştırılması

	İnsülin dozu±std. dv(Ü)	Minimum(Ü)	Maksimum(Ü)
Leuven	833.7±684.9	129.0	1803.5
CUP	478.6±453.2	95.0	1447.0
Graz	323.4±344.5	58.0	1111.0

$$X^2=4.56$$

$$P=0.102$$

On günlük takipte gruplar arasında insülin infüzyonu dozları karşılaştırıldı, istatistiksel analizde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı($p>0.05$).



Grafik 9: Kullanılan toplam insülin dozları grafiği

TARTIŞMA

Yoğun bakımda 5 günden uzun kalan kritik hastalarda mortalite ve ciddi morbidite riski yüksektir. Bu hastalar sepsis, artmış enflamasyon, kritik hastalık polinöropatisi açısından yüksek risk taşırlar; daha sonra bu faktörler ölüme neden olabilir. Yoğun bakım hastalarında önceden diyabeti olmasa da hiperglisemi ve insülin direnci gelişir. 2001 yılında hipergliseminin yoğun bakım hastalarında yararlı bir adaptasyon olmadığı ve yoğun bakımda kalış süresi ve mortaliteyi arttırdığı hipotezi öne sürüldü(7,28).

Van den Berghe ve ark. 2001 yılında Leuven'de daha sonradan bu konuda yapılan çalışmalara temel oluşturacak olan Leuven çalışmasını gerçekleştirdiler. 1548 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada olgular yoğun insülin terapisi alan ve konvansiyonel insülin terapisi alan olarak iki gruba ayrıldı ve mortaliteleri karşılaştırıldı. Prospektif olarak 2 yıl için planlanan bu çalışmada birinci yılın sonunda yapılan ara değerlendirmede yoğun insülin terapisi alan grubun mortalitesinin ciddi olarak azalmış olması nedeni ile çalışmaya etik nedenlerle son verildi. Bu çalışmada konvansiyonel tedavi alan 783 hastaya kan şekeri 215mg/dl üzerinde insülin infüzyonu uygulanmış, yoğun insülin tedavisi uygulanan gruba ise kan şekeri 80-110mg/dl aralığında olacak şekilde insülin infüzyonu uygulanmıştır. Çalışma sonunda yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta mortalitenin %40 azaldığı, konvansiyonel tedavi alan grupta ise kan şekerinin 80-200mg/dl aralığında tutulması ile mortalitenin %20.2'den %10.6'ya indiği saptanmıştır(29).

Gabanelli ve ark.ları yaptıkları retrospektif bir çalışmada cerrahi ve medikal yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortalite ile hiperglisemi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kan glukoz seviyesi 141.7mg/dl üstündeki hastalarda mortalite ihtimali %76 sensitif, %56.5 spesifik olarak tespit edilmiştir. Kan glukoz seviyesi 141.7mg/dl üstünde olan hastalarda ölüm oranı daha yüksek(%26.6), altında olan grupta ise ölüm riski daha düşük(%13.5) olarak bulunmuştur(7).

Pittas ve ark. kritik hastalığı olan adult hastalarda insülin terapisinin mortalite üzerindeki etkisini araştırdıkları metaanalizde 35 çalışmanın sonuçlarını incelemişlerdir. Metaanalizin sonucunda, insülin terapisi ile cerrahi yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen diyabetik , miyokard enfarktüsü geçirmiş ve reperfüzyon tedavisi almayan hastalarda kısa dönem mortalitenin %15 azaldığını bulmuşlardır(30).

Finney ve ark. insülin terapisi ile mortalitedeki azalmanın insülinin dozuna mı glisemik kontroleme bağlı olduğunu araştırmışlar. Çalışmanın sonunda insülin terapisinin yoğun bakımdaki mortaliteyi belirgin olarak ve pozitif yönde etkilediğini bulmuşlar ve eksojen insülin miktarından ziyade glisemik kontrolün mortalite üzerinde olumlu etkisi olduğunu ifade etmişlerdir(31).

Çalışmamızda 3 farklı protokol ile insülin infüzyonu uygulanan üç grubun mortalite, glisemik kontrol, komplikasyonlar, C-reaktif protein, kan lipit profili, ventilasyon ilişkili pnömoni gelişimi ve laktat değerleri açısından karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla birinci gruba Leuven protokolü, ikinci gruba CUP protokolü, Üçüncü gruba Graz protokolü uygulandı.

Mortalite açısından, çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda mortalite %50 olarak değerlendirildi ve mortalitenin yüksek olmasının yoğun bakımda 10 günden daha uzun süre kalan hastaların edilmesiyle ilişkili olduğu düşünüldü.

Glisemik kontrolün yoğun bakım mortalitesini azaltması ile ilgili çalışmalar arttıkça her klinik kendi insülin protokolünü oluşturmaya başladı.

Dilkhush D ve ark. sıkı glisemik kontrolün öneminin anlaşılması ile kliniklerinde kullanılmak üzere bir insülin protokolü oluşturarak glisemik kontroldeki etkinliğini araştırdılar. Kliniklerinde daha önceden uyguladıkları protokol kan glukoz düzeyi 200mg/dl olduğunda insülin ile müdahale ediliyor ve 350mg/dl üzerinde ise insülin infüzyonuna geçiliyorken bu protokolle kan glukozunda hedef değer 80-130 mg/dl olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım ünitesinde 36 saat boyunca saatlik kan glukozu takibi yapılan hastalarda insülin infüzyonu protokollerinin etkinliğini kanıtladılar(32).

Goldberg ve ark. sıkı glisemik kontrolü sağlamak amacıyla oluşturdukları protokollerinin etkinliğini medikal yoğun bakım ünitesinde yatan 52 hastada araştırdıkları çalışmada hedef kan glukoz düzeyini 80-110 mg/dl olarak belirlemişlerdir. Kan glukoz değerleri hastaların %52'sinde 100-139mg/dl, %66'sında 80-139 mg/dl ve %93'ünde 80-199mg/dl olarak saptandı. Hastaların yalnızca %0.3'ünde kan glukoz değeri 60mg/dl altında

tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla kullanmış oldukları Yale protokolünün etkinliği ve güvenilirliğini ispat ettiler(33).

Blaaha J ve ark. yaptıkları çalışmada Avrupada üç farklı merkezde farklı insülin protolleri uygulanan hastalarda glisemik kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada CUP, RBH, MUG protokolleri karşılaştırılmışlar ve bu üç protokolün glisemik kontrol açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığını saptamışlardır(34).

Finney ve ark.nın kan glukoz seviyesinin mi yoksa uygulanan insülin dozunun mu mortalitenin azalması ile ilgili olduğunu araştırdıkları çalışmada yoğun bakımda tedavi alan 531 hasta değerlendirilmiştir. 1.8-6 gün arasında yoğun bakımda tedavi gören hastalarda yoğun insülin terapisinin yoğun bakımdaki hastaların mortalitesini belirgin olarak ve pozitif olarak etkilediğini göstermişlerdir. Mortalite üzerindeki bu yararlı etkinin uygulanan insülin artışından ziyade glisemik kontrole bağlı olduğu belirtilmiştir(31).

Çalışmamızda üç farklı insülin protokolü karşılaştırıldı. Leuven protokolünde hastalara kan şekeri 110mg/dl düzeyinin üzerine çıktığında insülin infüzyonu başlandı. CUP prokolünde kan şekeri 117mg/dl üzerine çıktığında insülin infüzyonu başlandı, ciddi kan şekeri yükselmelerinde bolus insülin dozları ile infüzyona müdahale edildi. Graz protokolü diğer iki protokolden farklı olarak hastalara diyabetik olup olmamalarına göre insülin infüzyonu yada bolus insülin uygulandı. Bu protokol diğer iki protokole göre daha basit bir protokol olarak değerlendirildi. Her üç protokolda de olası hipoglisemik komplikasyonları kontrol altına almak amacıyla hastanın kan şeketine göre ayarlanan sık kan glukozu takipleri mevcuttur.

Çalışmamızda on günlük kan glukoz ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel analizde farklılık saptanmadı. Ancak hedef kan glukoz değerlerinden sapma üç grup arasında en fazla Leuven protokolü uygulanan grupta oldu. Diğer iki grup arasında ise CUP algoritmi uygulanan grubun hedef glukoz değerlerini Graz algoritmi uygulanan gruba göre daha iyi sağlandığı görüldü.

Uygulanan protokoller arasında, ölçülen kan şekeri değerlerine göre en kesin insülin dozu endikasyonları veren CUP algoritmi ile en iyi sonuçlar elde edildi. Kesin endikasyonları net bir şekilde ifade eden CUP algoritminden farklı olarak Leuven algoritmi uygulayıcının

deneyimlerini kullanmasına olanak sağlar. Graz algoritmi ise diğer iki algoritme göre daha geniş kan glukozu değerlerinde sabit devam eden insülin dozlarına sahiptir. Sıkı glisemik kontrolün uygulanmasında deneyimlerin kullanılmasına olanak sağlamayan CUP algoritmi bizim çalışmamızda hedef glukoz değerlerini en iyi sağladı. Leuven algoritmi ise sıkı glisemik kontrolde hipoglisemiden çekinen ekibimizin infüzyonu etkin bir şekilde kullanamamasına neden oldu. Sıkı glisemik kontrolde deneyimlerin artması ile bu algoritmin daha etkili kullanılabileceği sonucuna varıldı. Graz algoritmine bu iki protokol arasında bir yer verebiliriz.

Van den Berghe ve ark. kan glukozu <110mg/dl, 110-150mg/dl ve >150mg/dl olan üç grubun hastane mortalitesini karşılaştırdıkları çalışmada en iyi sonuçları 110mg/dl altında olan grupta saptamışlardır. Ancak bu grup aynı zamanda hipoglisemi riskinde en yüksek olduğu gruptur. 24 saat içinde oluşan hipoglisemiler nedeni ile konvansiyonel tedavi alan grupta üç hasta ve yoğun insülin tedavisi alan grupta bir hastanın öldüğü kaydedilmiştir. Konvansiyonel tedavi alan grupta hipoglisemi %1.8 ve yoğun insülin tedavisi alan grupta %11.3 olarak saptanmıştır. Fakat hipoglisemi 2748 hastanın tarandığı bu çalışmada erken bir ölüm nedeni olarak değerlendirilmemiş ve nörolojik sekeller gelişmesi açısından anlamlı bulunmuştur. Konvansiyonel tedavi alan grup ile yoğun insülin tedavisi alan grup arasında bu komplikasyon açısından bir denklik saptanmıştır(35).

Clayton ve ark.nın medikal yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada kan şekerini 80-120mg/dl aralığında tutmak için kullanılan insülin protokolünün geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ardarda iki ölçümde 120mg/dl üstünde değerler elde edilen sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmanın başlangıcında kullanılan protokolda hipoglisemik olayların sıklığı %7.6 iken; çalışma boyunca geliştirilen ve dört kez revizyona uğrayan protokolünün sonuçtaki uygulanması ile hipoglisemik olayların sıklığı %0.3'e düşürülmüştür. Bu çalışmanın sonunda insülin infüzyonu uygulanan hastalarda korkulan bir komplikasyon olan hipogliseminin nedenleri şu şekilde belirlenmiştir: Kan şekeri 200-120mg/dl aralığında iken kullanılan insülin bolusları, sürekli olmayan renal replasman tedavisi, eksojen beslenme, diyalizat ve nutrisyon ile dekstroz verilmesi(36).

Brindley ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışma üç veya daha fazla gün yoğun bakımda kalacağı tahmin edilen hastalarda yapıldı. 1200 hastanın değerlendirildiği çalışmada yoğun insülin tedavisinin medikal yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortaliteye etkisi

değerlendirilmiştir. 1200 hastanın 767'si yoğun bakımda 3 günden fazla yatmıştır. Yoğun bakımda 3 günden az kalan hastalarda yoğun insülin terapisinin mortaliteyi etkilemediğini, 3 günden fazla kalanlarda ise mortaliteyi konvansiyonel gruba göre anlamlı oranda azalttığı ($p<0.009$) ancak hipoglisemik olayların sıklığının arttığını göstermişlerdir(37).

Çalışmamızda insülin algoritmeleri arasında hipoglisemik olayların gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her üç protokolda hipoglisemik komplikasyonlar açısından güvenilir bulunmuştur. Çünkü protokollerin öngördüğü ölçüm aralıkları hipoglisemi gelişmiş olsa dahi bu durumun hızla farkedilmesini sağlamaktadır. Hiperglisemide eşik değeri 117mg/dl olarak kabul edilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

Yoğun bakım ünitesinde mortalitenin en sık nedeni sistemik enflamasyon ve sepsistir. Sıkı glisemik kontrolde mortalitenin azalmasında insülinin antiinflamatuvar etkileri ve glukozun proinflamatuvar etkilerinin rolü olduğu düşünülmektedir. İnsülin infüzyonu ile glisemik kontrolün hepatik iNOS, adezyon molekülleri ve plazma NO metabolitleri gibi inflamatuvar belirteçleri dikkat çekici bir şekilde azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir. İnsülin terapisini takiben ortaya çıkan etkili klinik sonuç inflamatuvar mediatörlerin azalması ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun göstergelerinden biri olan C-reaktif protein düzeylerindeki düşüşün insülinin yararlı etkileri ile birlikte olduğu gösterilmiştir(15).

Hansen ve ark. yoğun insülin terapisi alan ve konvansiyonel insülin tedavisi alan hastaların CRP seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmada CRP seviyelerini giriş, 5 ve 15. günlerde değerlendirdiler. Hastaların giriş CRP'leri her iki grupta eşitti.5'inci gün CRP değerleri yoğun insülin terapisi alan grupta konvansiyonel gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. 15'inci günde bakılan CRP değerlerinde ex olan hastalarda iki grup arasında fark yok; ancak yaşayanlarda yoğun insülin terapisi alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve bu durum hepatik akut faz cevabının ve dolayısı ile artmış inflamasyonun engellenmesi ile ilişkilendirilmiştir(14).

Karaciğerde sentezlenen akut faz reaktanları inflamasyon ve doku nekrozunun derecesinin göstergesidir. CRP'nin inflamatuvar olaylardaki patofizyolojik rolü tam olarak anlaşılammakla birlikte bakteri yüzeyine ve nekrotik dokuya polisakkarid bağlarla bağlanarak kompleman sistemi ve lökositleri aktive ettiği düşünülmektedir(38). Hepatik akut

faz cevabın ve enflamasyonun bir göstergesi olan CRP'nin baskılanması, kritik hastalık sırasında artmış olan enflamasyonun kısmende olsa kontrol altına alındığının bir göstergesidir.

Çalışmamızda etik nedenlerden dolayı insülin almayan bir grup oluşturamadığımızdan CRP değerlerini insülin almayan bir grupla karşılaştıramadık. Gruplar arasında CRP değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

İnsülinin iyi bilinen etkilerinden biri de lipidler üzerindeki etkileridir. İnsülin yağ dokusunda yağ asitlerinin serbest hale geçmesini şiddetle inhibe eder ve buna bağlı olarak nötral yağların (triacilgliserol) ve lipidlerin sentezini arttırır. Diyabette yani insülin yetersizliğinde yağ depoları boşalarak yağ asidi oksidasyonu artar. Kritik hastalarda eksojen insülin infüzyonunun sirkülasyondaki lipidler üzerine etkisinin araştırılma gereği insülinin bu bilinen özelliğinden dolayı olmuş ancak tespit edilen sonuçlar son derece şaşırtıcı olmuştur.

Mesotten ve ark. konvansiyonel insülin terapisi uygulanan hastalar ile yoğun insülin terapisi uygulanan hastaların kan lipit profili ve mortalite ilişkisini karşılaştırdıkları çalışmada 7 günden fazla yoğun bakım ihtiyacı olan 363 hastayı incelemişler ve yoğun insülin terapisinin mortalite ve morbidite üzerindeki olumlu etkilerinin glukoz kontrolünden daha çok lipitler ve inflamasyon üzerindeki etkileri ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bu çalışmada kolesterol seviyelerinin hem yoğun bakıma kabule hemde yoğun bakımda yatış sırasında gruplar arasında farklı olmadığını ancak serum trigliserid seviyelerinin gruplar arasında yoğun bakıma kabulde benzer iken sekizinci günde konvansiyonel tedavi alan grupta anlamlı olarak artmış, yoğun insülin tedavisi alan grupta ise buna zıt olarak düştüğü gözlenmiştir(10).

Çalışmamıza gruplar arasında kolesterol seviyeleri arasında fark yoktu. Trigliserid düzeylerinde de gruplar arasında fark tespit edilmedi .

Mesotten ve ark. yaptıkları çalışmada HDL seviyelerinin her iki grupta da azaldığını ama konvansiyonel grupta azalmanın yoğun insülin terapi grubuna göre daha sert olduğunu göstermişlerdir. LDL kolesterol seviyelerinde ise her iki grupta da önce bir azalma ardından sekizinci günde artış tespit edilmiştir. Sekizinci günde görülen bu artışın yoğun insülin terapisi alan grupta daha belirgin olduğu bildirilmiştir(10).

Çalışmamızda HDL seviyeleri her üç grupta düşmüş ve gruplar arasında HDL düşmesinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. LDL seviyeleri de yoğun bakıma girişe göre tüm gruplarda düşmüş ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Collier ve ark. hastanede yatarak tedavi gören ve normoglisemik yönetim için insülin protokolü uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni, cerrahi yara yeri enfeksiyonu ve mortaliteyi araştırmayı amaçladıkları çalışmada 24 saatten uzun süre mekanik ventilatör desteği alan hastalarda kan şekeri 110mg/dl üzerine çıktığında insülin infüzyonu uygulamışlardır. Kontrol grubundaki hastalarda ise doktor direktifine göre kan glukozu kontrolü yapılmıştır. Çalışma periyodunda kan glukoz seviyesi tek bir epizotda 150mg/dl üzerinde ise sonuç kötü olarak bulunmuştur. Kan glukozu seviyesi 14'üncü gün en yüksek ve pnömoni ve mortalite 14'üncü günde kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir veya daha çok günde kan glukoz seviyesi 150mg/dl üzerinde ise ölüm riski 2-3 kat artmış olarak bulunmuştur. Protokolün kullanımının sonucun iyileştirilmesiyle ilişkili olmadığı ancak kan glukoz seviyesinin 150mg/dl veya üzerinde olmasının kötü sonuçla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır(39).

Çalışmamızda ventilatör ilişkili pnömoni tanısı ateş, lökositoz ve akciğerin direkt radyografisinde infiltrasyon izlenmesi ile birlikte endotakeal tüp içinden alınan balgam kültüründe pozitif üremenin saptanması ile kondu. Bu çalışmada Leuven protokolündeki hastaların %70'inde, CUP protokolündeki hastaların %60'ında ve Graz Protokolündeki hastaların %80'inde ilk 10 gün içinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Tüm çalışma hastalarının %70'inde ilk 10 gün içinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişirken %30 hastada ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi olmamıştır. Ventilatör ilişkili pnömoninin ortalama gelişim günü ise tüm çalışma grubunda 7,5 gündür.

Kan laktat düzeyinin artması insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir(40). Kjellman ve ark. kalp transplantasyonu sonrası allograftın iskemik hasarının belirleyicisi olarak laktat seviyesinin artışı araştırmışlar ve artışın iskemik hasarın anlamlı bir göstergesi olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak kardiyopleji esnasında allograft metabolizmasını ve iskemik hasarı insülinin engelleyemediğini açıklamışlardır(41).

Çalışmamızda yoğun bakıma girişte laktat seviyeleri benzer olan gruplarda uygulanan farklı insülin protokolleri ile yoğun bakımda yatış süresince ölçülen laktat düzeylerinin

ortalamasında ve yoğun bakıma yatışlarının 10'uncu gününde ölçülen laktat düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların yoğun bakıma kabul günleri dışında ölçülen bütün laktat değerleri normal sınırlar içindeydi.

Çalışmamızda Leuven, CUP, Graz algoritmelerine göre insülin infüzyonu yapılan hastalara verilen toplam insülin miktarı karşılaştırıldığında her üç grupta verilen insülin miktarlarında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

SONUÇ

Öncesinde diyabeti olan yada olmayan kritik hastaların çoğunda hiperglisemi gelişmektedir. Son yıllarda hipergliseminin kritik hastalarda hücre ve organların ulaşabileceği glukozu sağlayan koruyucu bir mekanizma olmaktan çok inflamatuvar olayları başlatan bir süreç olduğu düşünülmektedir. Kritik hastalarda artmış inflamasyon hücre ve dokulardan başlayarak hasara neden olur ve sonuçta multi organ yetersizliği, kritik hastalık polinöropatisi, uzamış mekanik ventilasyon ve uzamış yoğun bakım süresi nedenleri ile yoğun bakım mortalitesini arttırmaktadır.

Hipergliseminin kontrolü ve hatta kan glukozunun 110mg/dl altında tutulması ile yoğun bakım mortalitesinin azaltılabileceği gerçeği bir çok çalışma ile ortaya konmuştur. Farklı insülin protokollerinin uygulandığı hastalarda sıkı glisemik kontrolün sağlanması ancak sık tekrarlanan kan glukozu ölçümleri ile sağlanabilir. Kan şekeri kontrolü gibi basit bir müdahalenin yoğun bakımda mortaliteyi anlamlı oranda düşürmesi her yoğun bakım ünitesinin kendi kliniğinde uygulayabileceği insülin protokolünü oluşturmasını zorunlu kılmaktadır.

Yoğun bakımda yatan hastalarda uygulanan üç farklı protokolün her üçünde glisemik kontrolün sağlanmasında kullanılabileceği, hipoglisemik komplikasyonlar açısından güvenilir olduğu sonucuna varıldı. Kliniğimizde hedeflenen kan glukoz değerlerini en iyi sağlayan CUP protokolünün uygulanmasına karar verildi.

ÖZET

Kritik hastalığın seyri sırasında gelişen hipergliseminin yoğun insülin terapisi ile normalizasyonunun yoğun bakımdaki hastalarda sonucun iyileştirilmesindeki etkilerinin ispat edilmesinden beri her klinik kendi uygulayacağı insülin protokolünü belirlemeye çalışmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda ögliseminin sağlanmasında kullanılan üç farklı insülin protokolünün kan glukozunun normalizasyonunda, oluşabilecek hipoglisemi komplikasyonunda, kan lipit profilleri üzerindeki etkilerinde, enflamasyonun göstergelerinden olan CRP değerlerinde, insülin direncinin bir göstergesi olan laktat düzeylerinde, ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yoğun bakıma alınan 18-80 yaş arasında 30 hasta 10'ar kişilik üç gruba ayrıldı. Tüm hastaların girişteki kan şekerleri, SOFA skorları, laktat değerleri, 24 saat sonraki APHACHE II skorları kaydedildi. 1. gruba Leuven protokolüne göre insülin infüzyonu uygulandı. 2. gruba CUP protokolüne göre insülin infüzyonu+ bolus insülin dozları uygulandı. 3. gruba Graz protokolüne göre diyabetik hastalara insülin infüzyonu, diyabetik olmayan hastalara bolus insülin dozları ile glisemik kontrol sağlanmaya çalışıldı.

Grupların yoğun bakıma kabulde değerlendirilen kan şekerleri, laktat değerleri, SOFA skorları, yaş, cinsiyet, 24 saat sonraki APHACHE II skorları arasında anlamlı fark yoktu.

Çalışmanın sonunda, gruplar arasında mortalite, CRP düzeyleri, laktat seviyeleri, kan lipit profilleri, VİP gelişme sıklığı, hipoglisemik komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Glisemik kontrol açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamasına rağmen klinik uygulamada hedef glukoz değerlerinin en iyi sağlandığı grup CUP protokolüne göre insülin infüzyonu uygulanan grup olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada glisemik kontrol için çalışmada kullanılan her üç protokolünde kullanılabileceği, bu protokollerin glisemik kontrolle birlikte insüline atfedilen CRP değerlerinin düşürülmesi, kan lipit profilinin düzenlenmesi, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi açısından da birbirlerine denk olduğu ortaya konuldu.

KAYNAKLAR

- 1) Greet van Den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J. Clin. Invest.* 2004;114:1187-1195
- 2) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1311–1323
- 3) Van den Berghe G, Baxter R.C, Weekers F, et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:183–192
- 4) Senn JJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003;278:13740–13746
- 5) Jiang ZY, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J. Clin. Invest.* 1999;104:447–457
- 6) Montagnani M, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002;277:1794–1799
- 7) Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A. Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anestesiologica* 2005;71:717-25
- 8) Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79:992–1000.
- 9) Mesotten D, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:5516–5523
- 10) Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;89:219–226
- 11) Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J.* 1994;8:43–53
- 12) Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;286:H30–H38

- 13) Weekers F, et al. Metabolic, endocrine and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology*. 2003;144:5329–5338
- 14) Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88:1082–1088
- 15) Paresch Dandona, Priya Mohanty, Ajay Chaudhuri, Rajesh Garg, Ahmad Aljada. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest*. 2005 ; 115(8): 2069–2072
- 16) Köksal İ, Çakar N, Arman D: Yoğun Bakım İnfeksiyonları, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2005
- 17) Paul L. Marino: The ICU Book,Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins
- 18) Rello J, Diaz E, Rokue M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1742-6
- 19) Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21
- 20) Toraks Derneği Erişkinlerde Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi 2002;3(ek 4):1-13
- 21) Donald E. Craven,MD,FCCP.Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117:186S-187S
- 22) Akça O, Koltka K, Uzel S,et al. Risk factors for early-onset ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45
- 23) Jean Chastre and Jean-Yves Fagon. Ventilator-associated Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 165, Number 7, April 2002, 867-903
- 24) Rello J, Diaz E.Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;31:2544-51
- 25) Ionas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2001;17:791-801
- 26) Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia.*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*,2000;162:119-125
- 27) Verbrugge SL, Sorm V, Van't Veen A, et al.Lug Overinflation without positive-end expiratory pressure promote bacteriemia after experimental Klebsiella Pneumoniae inoculation. *Intensive Care Med* 1998;24:172-7
- 28) Van den Berghe G, Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):56-63

- 29) Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67
- 30) Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):2005-11
- 31) Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2041-7
- 32) Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Nov 1;62(21):2260-4
- 33) Philip A. Goldberg, Mark D. Siegel, Robert S. Sherwin, Joshua I. Halickman. Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care* . 2004; 27:461-467, 2004
- 34) Blaha J, Kremen J, Anderlova K, Svacina S. Treatment of Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Comparison of Different Glucose Management Protocols. 2006;23:supp 38
- 35) Greet Van den Berghe, Alexander Wilmer, Ilse Milants, Pieter J. Wouters, Bernard Bouckaert. Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units Benefit Versus Harm. *Diabetes*. 2006; 55:3151-3159
- 36) Clayton SB, Mazur JE, Condren S, Hermayer KL, Strange C. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006 Dec;34(12):2974-8
- 37) Peter G. Brindley, Damian Paton-Gay. Best evidence in critical care medicine: treatment for hyperglycemia in the intensive care unit: a "bittersweet" message. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2006; 53:947-949
- 38) Szalai AJ, Agrawal A, Greenhough TJ, Volanakis JE. C-reactive protein: structural biology, gene expression, and host defense function. *Immunol Res* 1997; 2:127-136
- 39) Collier B, Diaz J Jr, Forbes R, Morris J Jr, May A, Guy J, Ozdas A, Dupont W, Miller R, Jensen G. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005 Sep-Oct;29(5):353-8
- 40) Metz L, Sirvent P, Py G, Brun JF, Fédou C, Raynaud E, Mercier J. Relationship between blood lactate concentration and substrate utilization during exercise in type 2 diabetic postmenopausal women. *Metabolism*. 2005 Aug;54(8):1102-7
- 41) Kjellman UW, Shariari A, Svensson G, Wiklund L, Bengtsson A, Ekroth R. Predictors of allograft ischemic injury in clinical heart transplantation. *Scand Cardiovasc J*. 2002 Sep;36(5):313-8

