

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SIKI KAN
ŞEKERİ KONTROLÜ İÇİN KULLANILAN
İNTRAVENÖZ VE SUBKUTAN SÜREKLİ
İNFÜZYON YÖNTEMLERİNİN MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr.Fatih SAYGILI

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**YOĞUN BAKIM HASTALARINDA SIKI KAN
ŞEKERİ KONTROLÜ İÇİN KULLANILAN
İNTRAVENÖZ VE SUBKUTAN SÜREKLİ
İNFÜZYON YÖNTEMLERİNİN MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr.Fatih SAYGILI

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	i
ŞEKİL LİSTESİ	ii
KISALTMALAR	iii
TEŞEKKÜR	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	
4.1. Hiperglisemi	7
4.2. Kritik Hastada Hiperglisemi	8
4.2.1. Patogenez	8
4.2.2. Klinik Önemi	15
4.2.3. Tedavinin Hedefleri ve Önemi	17
4.3. Kritik Hastada Hiperglisemi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler	
4.3.1. Aralıklı İnsülin Enjeksiyonları	20
4.3.2. Sürekli İnsülin Uygulamaları	21
4.3.3. İnsülin Pompaları	22
5. YÖNTEM ve GEREÇLER	
5.1. Çalışma Grubu	24
5.2. Çalışma Dizaynı	24
5.3. Verilerin Toplanması	25
5.4. Sonlanım Noktaları	26
6. SONUÇLAR	
6.1. Mortalite	27
6.2. Kan Şekeri Değerinin 110 mg/dl'nin Altına İniş Süresi	27
6.3. Yoğun Bakımda Kalış Süresi	27
6.4. Hipoglisemi Sıklığı	27
6.5. Günlük İnsülin Kullanımı	27
6.6. Kan Şekeri Dağılımı	29

6.7. Günlük Bolus Uygulama	30
6.8. Kan Şekeri lm Sayısı	31
7. TARTIŞMA	32
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	36
9. KAYNAKLAR	37
10. EK-1	41
11. EK-2	42
12. EK-3	43

TABLO LİSTESİ

Tablo.1 Kan Sekeri Değerine Gore Diyabet, IFG ve IGT Tanımları

Tablo.2 Akut Hiperglisemi Laboratuvar ve Klinik Bulguları

Tablo.3 Kan Sekeri Kontrolüne İlişkin Son Donem Çalışmalar

Tablo.4 IV İnfüzyon ve İnsülin Pompası Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri

Tablo.5 Gruplara Göre Mortalite

Tablo.6 Gruplara Göre Kan Şekerinin 110 mg/dl Değerinin Altına İnme Süresi

Tablo.7 Gruplara Göre Kullanılan Ortalama Bazal İnsülin Miktarları

Tablo.8 Gruplara Göre Ortalama Kan Şekeri Değerleri

Tablo.9 Gruplara Göre Kullanılan Günlük Ortalama Bolus İnsülin Miktarı

Tablo.10 Gruplara Göre Günlük Ortalama Kan Şekeri Ölçüm Sayısı

SEKİL LİSTESİ

Şekil.1 Glukoz Homeostaz ve Allostazisi

Şekil.2 İmmün Nöroendokrin Aks

Şekil.3 Her iki Grupta Uygulanan Günlük İnsülin Miktarları

Şekil.4 Her İki Grupta Ölçülen Kan Şekeri Değerlerinin Dağılımı

Şekil.5 Her İki Grupta Günlük Uygulanan Bolus Dozlarının Dağılımı

Şekil.6 Günlük Kan Şekeri Ölçümü Sayılarının Her İki Gruba Göre Dağılımı

KISALTMALAR

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone = Adrenokortikotropik Hormon

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

APM1: Adiponektin

cc: cubic centimeter = santimetreküp

CRF: Corticotrophin Releasing Factor = Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

CRP: C Reactive Protein = C-Reaktif Protein

DNA: Deoxiribonucleic Acid = Deoksiribonükleik Asit

GADD45: Growth Arrest and DNA Damage-inducible gene 45

GH: Growth Hormone = Büyüme Hormonu

GLP-1: Glucagon-like Peptide 1 = Glukagon Benzeri Peptid-1

GLUT-1: Glucose Transporter-1 = Glukoz Taşıyıcısı-1

GLUT-2: Glucose Transporter-2 = Glukoz Taşıyıcısı-2

GLUT-3: Glucose Transporter-3 = Glukoz Taşıyıcısı-3

GLUT-4: Glucose Transporter-4 = Glukoz Taşıyıcısı-4

GSIS: Glucose Stimulated Insulin Secretion = Glukoz ile Uyarılan İnsülin Salınımı

HbA1c: Hemoglobin A1c = Glikozile Hemoglobin

HDL: High Density Lipoprotein = Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HPA: Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal

HPG: Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal

HPT: Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid

IFG: Impaired Fasting Glucose = Bozulmuş Açlık Glukozu

IGF1: Insulin-like Growth Factor-1 = İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGT : Impaired Glucose Tolerance = Bozulmuş Glukoz Toleransı

IL-1: İnterlökin 1

IL-6: İnterlökin-6

INA: Immune-Neuroendocrine Axis = İmmün Nöroendokrin Aks

IRS1: Insulin Receptor Substrate = İnsülin Reseptör Substratı-1

IU: International Unit = Enternasyonel Ünite

IV: Intravenous = İntravenöz

L5: Lomber 5.vertebra

LDL: Low Density Lipoprotein = Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MMP-2: Matrix Metalloproteinase-2 = Matriks Metalloproteinaz-2

MMP-9: Matrix Metalloproteinase-9 = Matriks Metalloproteinaz-9

NEFA: Nonesterified Fatty Acids = Non esterifiye Yağ Asitleri

NFκB : Nuclear Factor- κB = Nükleer Faktör Kappa B

NO: Nitric Oxide = Nitrik Oksit

OSS: Otonom Sinir Sistemi

PARP : Poli (Adenosine 5'-diphosphate) Ribose Polimerase = Poli (adenozin 5'-difosfat) Riboz Polimeraz

POMC: Proopiomelanocortine = Proopiomelanokortin

PPARγ: Peroxisome Proliferator-activated Reseptor-γ

S1: Sakral 1.vertebra

SCD1: Stearoyl CoA Desaturase-1 = Stearoyl CoA Desaturaz-1

SVO: serebrovaskuler olay

TGF-β: Transforming Growth Factor-β = Değiştirici Büyüme Faktörü-β

TNFα: Tümör Nekrozis Faktör-α

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor = Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü

TEŞEKKÜR

Sadece bu teze değil hayatımdaki her şeye zekası ve kalbiyle katkıda bulunan sevgili eşim Saba SAYGILI'ya tüm kalbimle teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen sevgili babam Mehmet Saygılı, annem Şadiye Saygılı, ablam Fatma Atıcı, ağabeyim Yüksel Atıcı ve güzel kızları Elif ve Sude'ye de teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezimi hazırlarken bana her türlü maddi ve manevi desteği fazlasıyla veren, fikirleri ve mesleki özellikleriyle bana farklı bir bakış açısı kazandıran değerli tez danışmanım ve hocam Yrd.Doç.Dr.Hakan Alp Bodur'a;

Tezimin oluşum aşaması ve planlanmasında bana destek veren saygıdeğer hocam Prof.Dr.Sena YEŞİL'e;

İç Hastalıkları eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Hale Akpınar olmak üzere tüm hocalarıma;

İç Hastalıkları asistanlığım boyunca bana eşlik edip destek olan başta büyüklerim Uzm.Dr.Barış Akıncı, Uzm.Dr.A.Serkan Yener, Uzm.Dr.Hasan Kayahan ve Uzm.Dr.Tevfik Demir ile hepsinin ismini yer darlığı nedeniyle yazamadığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Başta Dahiliye Yoğun Bakım'da bana her konuda sonsuz yardım eden ekip olmak üzere tüm iç hastalıkları birimlerinde çalışan hemşire arkadaşlarıma;

Yine Ahmet Balaban başta olmak üzere Dahiliye Yoğun Bakım'da ve tüm iç hastalıkları birimlerinde çalışan personel arkadaşlarıma;

Dahiliye Yoğun Bakım'daki stajları döneminde tezimin en uygun şekilde yürütmesine fazlasıyla katkıda bulunan intern arkadaşlarıma ve

Tezim için gereken medikal teknik desteği bilimsel bir bilinç ve nezaketle sağlayan sayın Elmed Medikal Genel Müdürü Gürkan Zergeroğlu'na bu vesile ile sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Yoğun Bakım Hastalarında Sıkı Kan Şekeri Kontrolü İçin Kullanılan İntravenöz ve Subkutan Sürekli

İnfüzyon Yöntemlerinin Mortalite Üzerine Etkisi

Saygılı, Fatih MD.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D

Yazışma Adresi: DEUTF İç Hastalıkları A.D Balçova/İZMİR

Elektronik posta: fatih.saygili@deu.edu.tr

Amaç: Hiperglisemi, öncesinde diyabet hikayesi olsun ya da olmasın kritik hastalarda sık görülen bir metabolik bozukluktur. Van den Berghe ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları araştırmasında kritik hastalarda uygulanan sıkı kan şekeri kontrolünün, mortaliteyi ciddi oranda azalttığı görülmüştür. Aynı yöntemle Dahiliye Yoğun Bakım hastalarının kan şekerlerinin sıkı kontrolü sağlanmış ancak mortaliteyi azaltma yönünde herhangi bir fayda görülmemiştir. Mortalitede farklılık olmamasının, gelişen hipoglisemilerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışma ile amaç kritik hastalarda kan şekeri kontrolünü insülin pompası ile yaparak etkinlik ve güvenilirliğini IV infüzyon yöntemiyle karşılaştırmaktır.

Yöntem: Nisan-Temmuz 2006 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesine yatan hastalar intravenöz ve insülin pompası gruplarına randomize edildi. Her iki gruba da önceden belirlenen şema ile insülin tedavisi uygulanarak kan şekeri değerleri 80-110 mg/dl arasında tutulmaya çalışıldı.

Bulgular: İnsülin pompası ve IV gruba alınan sırasıyla dokuz ve on hasta arasında mortalite açısından herhangi bir farklılık saptanmadı. Ancak insülin pompası grubunda kan şekeri ortalaması daha düşük (ortalama 116 mg/dl'ye karşılık 152 mg/dl) olarak görüldü. Bu değer de daha az miktarda insülin kullanılarak (gerek bolus dozu gerekse bazal infüzyon miktarı olarak) elde edildi.

Sonuç: Alınan az hasta sayısına rağmen insülin pompası yönteminin kan şekeri kontrolü açısından en az IV yöntem kadar etkili olduğu söylenebilir. Her iki grupta da hipoglisemi gelişmediği için güvenlik açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: kritik hasta, kan şekeri kontrolü, insülin pompası

SUMMARY

Effects Of Continuous Intravenous and Subcutaneous Insulin Administration In Order To Maintain Strict Blood Glucose Regulation Among Critical Care Patients On Mortality

Saygılı, Fatih MD

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D

Correspondence: Fatih Saygılı, MD. DEUTF İç Hastalıkları A.D Balçova/İZMİR

e-mail: fatih.saygili@deu.edu.tr

Aim: Hyperglycemia, is a frequent metabolic disorder regardless of history of diabetes. Strict blood glucose control was shown to highly reduce the mortality among critically ill patients with the study of Van den Berghe et al, published in 2001. The same procedure was applied to the medical intensive care unit (ICU) patients, but this did not bring any improvement on mortality. Hypoglycemic events occurring in the medical ICU was blamed to be the major cause to reduce the outcome benefits. We aimed to establish the strict blood glucose control by using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) Pump and compare the efficacy and security of this method versus continuous IV infusion method.

Material and Method: The patients, followed up in the Dokuz Eylul University Hospital Medical ICU department between April and July 2006 were randomised into two groups; intravenous and the insulin pump group. Insulin therapy was administered to both groups according to the previously designed scale by our department, in order to maintain blood glucose levels between 80-110 m/dl.

Results: There was no significant difference on mortality between insulin pump and the IV infusion group with numbers of nine and ten patients respectively. However the mean blood glucose level was found to be lower (116 mg/dl vs. 152 mg/dl) in the insulin pump group. This difference was accomplished by using lower doses of insulin for both bolus and basal infusion rates in the insulin pump group.

Conclusion: Despite the low number of patients involved in our study, it can be suggested that the insulin pump method is at least as efficient as the IV infusion method. We did

not observe any hypoglycemic event in both groups so our study did not provide any data for the comparison of both groups about security.

Key Words: Critically ill, blood glucose control, insulin pump

GİRİŞ VE AMAC

Hiperglisemi, öncesinde diyabet hikayesi olsun ya da olmasın kritik hastalarda sık görülen bir metabolik bozukluktur. Sepsis, travma, yanık, akut pankreatit, serebrovasküler olay (SVO), miyokard enfarktüsü gibi hayati tehlike arz eden patolojilerde, diyabetik olmayan hastalarda da, hiperglisemi, kontrol altına alınması gereken bir durumdur [1]. Mevcut kan şekeri yüksekliğine yol açan nedenler olarak; artan adrenerjik uyarı ile “kaç ya da savaş” yanıtının etkisi, artan endojen steroid salınımı ve ek olarak yaygın inflamasyonla ilişkili olarak artan sitokin düzeyleri ile temellendirilen insülin direnci suçlanmaktadır.

Sitokinlerin yüksekliği hiperglisemi ile orantılı olmakla beraber [2], bu ikilinin birbirlerini tetikledikleri düşünülmektedir [3, 4]. Diyabetik hastaların daha sık enfeksiyonlara maruz kaldıkları ve bu hastalarda savunma hücrelerinin fonksiyonlarının bozulduğu uzun süredir bilinmektedir [5-7]. Diğer yandan, Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF α) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin de insülin direncini artırdıkları kanıtlanmıştır [8]. Kritik hastalarda ayrıca strese bağlı olarak kortizol ve katekolamin seviyelerindeki yükselmeler de hem insülin direncini hem de glikoz sentezini artırmaktadır. Tüm bunlar, kritik hastaların bir nevi kısır döngü içine girdiklerini göstermektedir.

Uzun dönemlerden beri hipergliseminin strese karşı verilen fizyolojik bir yanıt olduğu düşünülmüş ve özellikle diyabetik olmayan hastalarda belli değerlere kadar kan şekere herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır. Buna karşın Van den Berghe ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları ses getiren araştırmasında kritik hastalarda uygulanan sıkı kan şekeri kontrolünün, bu hastalarda mortalitenin ciddi oranda azalmasını sağladığı görülmüştür [9]. Buna neden olarak da hastalarda özellikle hiperglisemiye bağlı olarak geliştiği düşünülen nötrofil ve makrofaj fonksiyonlarının baskılanması ve eş zamanlı olarak artan endotel hasarının ortadan kaldırılması düşünülmüştür. Yakın dönemde aynı üniversiteden yayınlanmış bir başka çalışmada, aynı yöntemle Dahiliye Yoğun Bakım hastalarının kan şekere kontrolü sağlanmış ancak mortaliteyi azaltma yönünde herhangi bir fayda görülmemiştir. Mortalitede farklılık olmamasının kısmen gelişen hipoglisemilerle ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu yayında, morbidite anlamında farklılıklar gözlenmiş olup, uygulanan yöntem tartışmaya açık bırakılmıştır. Bu sonuçlar, dikkatleri kan şekeri kontrolü üzerine çekmiştir [10].

Van den Berghe ve arkadaşlarının önerdikleri sıkı kan şekeri kontrolü metodu mortalite açısından başarılı olmuştur ancak kan şekeri düzeyi kontrol altına alınıncaya kadar geçen süre oldukça değişken olarak saptanmıştır [9]. Ayrıca hastaların birçoğunda, tanımlama olarak çok düşük bir değer (≤ 40 mg/dl = 2.2 mmol/litre) kabul edilmesine karşın hipoglisemi gelişmiştir. Hipoglisemilerin mortalite oranları üzerine etkili olabilecek kadar önemli bir komplikasyon olduğu da yine aynı yazarlar tarafından Dahiliye Yoğun Bakım hastalarında yaptıkları çalışmada speküle edilmiştir [10]. Ayrıca bu sistem günlük hasta bakım maliyetini artırmaktadır. Bu nedenle kan şekeri kontrolü için daha güvenli bir yöntemin geliştirilmesi yöntemden kaynaklanabilecek komplikasyonları azaltarak bu tedavi yaklaşımının sağkalım üzerine olan etkisini daha da belirgin hale getirebilecektir. Buna ek olarak daha stabil bir yöntemle dayanarak yapılan kan şekeri ölçümü sayısı azaltılıp işgücü ve sarf malzemeleri açısından daha düşük maliyet elde edilebilir.

Kan şekeri kontrolü için cilt altı aralıklı enjeksiyonlar ve intravenöz sürekli perfüzyonlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Kullanım kolaylığı ve fizyolojik insülin salınımını en iyi taklit edebilen yöntem olması nedeniyle sürekli cilt altı insülin infüzyonu sağlayan insülin pompaları giderek daha yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Günümüzde Tip I diyabetik hastalarda başarı ile kullanılan insülin pompaları, bu hastalardaki diyabete bağlı morbiditeyi azaltmıştır [11].

Bu çalışmanın amacı, hiperglisemi gelişen kritik hastalarda, insülin pompaları ile intravenöz insülin perfüzyonu uygulamalarının kan şekerinin kontrolündeki etkinliğini karşılaştırmak ve bunun sağkalım üzerine etkisini incelemektir. Etkinliğin yanı sıra güvenlik ve maliyet açısından da karşılaştırma yapılacaktır.

GENEL BİLGİLER

Hiperglisemi

Hiperglisemi, tanım olarak serum kan şekeri değerinin fizyolojik sınırların üzerinde olması halidir. Herhangi bir metabolik bozukluğu olmayan normal bireylerde, açlık ve beslenme sonrasında ortaya çıkan kan şekeri değerlerine dayanılarak oluşturulan nomogramlar temel alınarak bu fizyolojik sınırlar belirlenmiştir. Bu sınırlar açlık hali ve beslenme sonrasında normal bir metabolik sistem tarafından, kan şekerinin, vücudun ihtiyaçlarını karşılayabilecek ve ona zarar vermeyecek aralıklarda tutulması esasını yansıtmaktadır. Vücutta kan şekerini etkileyen ve düzenleyen birçok lokal ve sistemik etkili hormonal sistem mevcuttur. Bu sistemler, mevcut uyarılara ve metabolizmanın ihtiyaçlarına göre öncelikle serebral doku olmak üzere tüm dokular için gerekli olan glukoz düzeyinin sağlanması ve idamesinden sorumludurlar. Bu normal sınırlar tüm dünyada yapılan uzlaşılı toplantıları sonrasında açlık için ≤ 110 mg/dl ve standart bir yemek sonrası ≤ 140 mg/dl olarak kabul edilmiştir [12]. Bu sınırlar üzerindeki değerler hiperglisemi olarak tanımlanmakta ve glukoz metabolizma bozukluğunu ifade etmektedir. Bu değerlere dayanılarak da diyabet, bozulmuş açlık glukozu (Impaired Fasting Glucose = IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (Impaired Glucose Tolerance = IGT) tanımlamaları oluşturulmuştur (bkz Tablo.1). Her bir tanımlama da aslen hipergliseminin bir alt tipi olup patolojik olarak kabul edilmektedir.

Tablo.1 Kan Şekeri Değerine Göre Diyabet, IFG ve IGT Tanımları

IFG	110 mg/dl < Açlık Kan Şekeri < 126 mg/dl
IGT	140 mg/dl < Postprandiyal Kan Şekeri < 200 mg/dl
Diyabet	Açlık Kan Şekeri >126 Random ölçülen veya postprandiyal kan şekeri >200 mg/dl olması

Hiperglisemi ve ön planda da diyabetin zararlı etkileri Hipokrat döneminden beri bilinmektedir. Bu nedenle bu patolojik tablo ile mücadele etmek günümüz tıbbında da önemi giderek daha da artan bir modalitedir. Her dönemde diyabetik hastalar, iç hastalıkları kliniği pratiğinde en önemli hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Özellikle de giderek artan diyabet insidansı ve bu buzdağının altında gizlenen IFG ve IGT vakalarının önemini anlaşılması nedeniyle bu konuda sayısız araştırma yapılmıştır. Bunların sonucunda da tanı, tedavi ve izlem

konusunda bir hayli önemli mesafeler katedilmiştir. Bu şekilde hiperglisemi daha kolay kontrol altına alınabilir ve ona bağlı gelişen komplikasyonlar da daha yüksek oranda önlenir hale getirilmiştir.

Kritik Hastada Hiperglisemi

Hiperglisemi ve insülin direnci diyabetik olmayan hastalarda dahi kritik hastalıkların bir şekli olarak görülebilmektedir [1]. Bu tablo, strese karşı verilen adaptif metabolik yanıtta ikincil olarak glukoz metabolizmasındaki değişikliklerle olur. Travma, inme ve miyokard infarktüsünde hipergliseminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu birçok araştırma ile kanıtlanmıştır [13-18]. Buna karşılık sıkı kan şekeri kontrolünün kritik hastalarda morbiditeyi, cerrahi yoğun bakım hastalarında ise aynı zamanda mortaliteyi de azalttıkları Van Den Berghe ve arkadaşlarının yayınladığı iki geniş ölçekli çalışma ile gözler önüne serilmiştir [9, 10]. Bu nedenle ilk dönemlerde normal bir fizyolojik yanıt olarak kabul edilip herhangi bir müdahale ihtiyacı hissedilmeyen hiperglisemi tablosunun aslında kritik hastada da mücadele edilmesi gereken bir tedavi hedefi olduğu anlaşılmıştır.

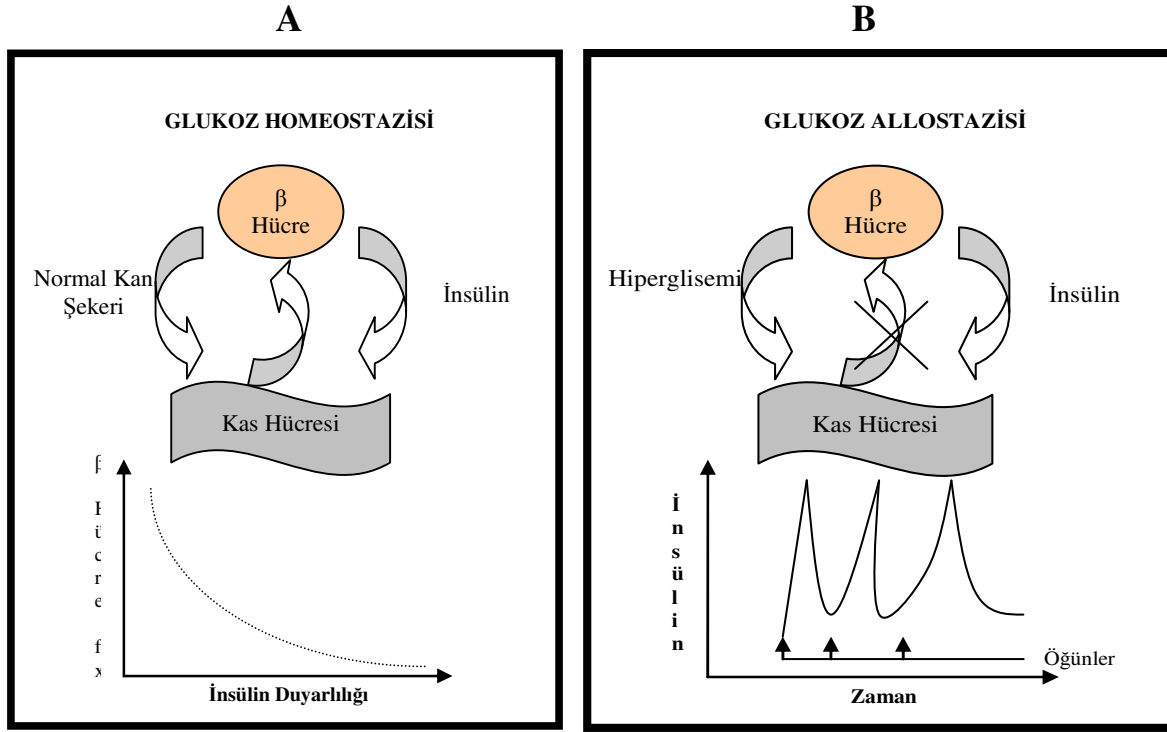
Patogenez

‘Stressör’, homeostaza tehdit oluşturan bir durumu tanımlar. ‘Stres’ ise stressöre karşı vücudun verdiği yanıtı temsil eder. Bu yanıt fizyolojik ve emosyonel komponentler içerir. Bu konuya ilk dikkati çeken kişi 1956 yılında Selye olmuştur [19]. Başlangıç olarak ve programlanmış olduğunda bu yanıt organizmayı koruyucu bir reaksiyon olarak görülmektedir. Ancak uzadıkça ikincil hasar verme yönüne kayabilmektedir.

Homeostaz değişime karşı gösterilen fizyolojik dirençtir ve hayati fizyolojik değerlerin çok sıkı aralıklarda tutulması ile sağlanır. Allostazis ise değişim içerisinde bir stabilizasyon sağlamak üzere birçok farklı sistemin birlikte hareket etmesi durumudur [20]. Strese karşı çalışan allostatik mekanizmalar; hipotalamik-pituiter-adrenal(HPA), hipotalamik-pituiter-gonadal(HPG), hipotalamik-pituiter-tiroid (HPT), Büyüme Hormonu (Growth Hormone:GH) – İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (insulin-like growth factor-1:IGF1) aksları ve otonom sinir sistemidir (OSS). Glukoz dengesi için bu sistemler değerlendirildiğinde; glukoz homeostazı ve allostazı kavramlarının ne derece farklı olduğu net olarak görülmektedir. Şekil 1’de görüldüğü üzere glukoz homeostazı basit ve lineer bir modeldir. Beslenme sonrası ortaya çıkan artmış serum glukozu β -hücrelerinden akut insülin salgınımına neden olur (Glucose Stimulated Insulin Secretion:

GSIS – Glukoz ile Uyarılan İnsulin Salınımı). Bunun direkt etkisiyle portal vende artan insülin düzeyi sonucunda glukoz kullanımını artar ve serum glukozu normal seviyelere getirilir. Kronik glukotoksisiteyi önleme açısından glukoz homeostazı hayati önem taşır.

Şekil.1 Glukoz Homeostaz ve Allostazisi *



A. Homeostaz. İnsülin duyarlılığı ve β -hücre fonksiyonu direkt olarak ilişkilidir. Bu hiperbolik ilişki kan şekerini normal sınırlarda tutar ve değişime direnç gösterir.

B. Allostazis. β - hücrelerinden insülin salınımı, insülin direncini aşmak üzere artar. Ancak kan şekerinin tam olarak düzeltilmesi yapılmaz ve böylece beslenmeye yanıt olarak glukoz homeostazı korunmuş olur. Fx: Fonksiyon,

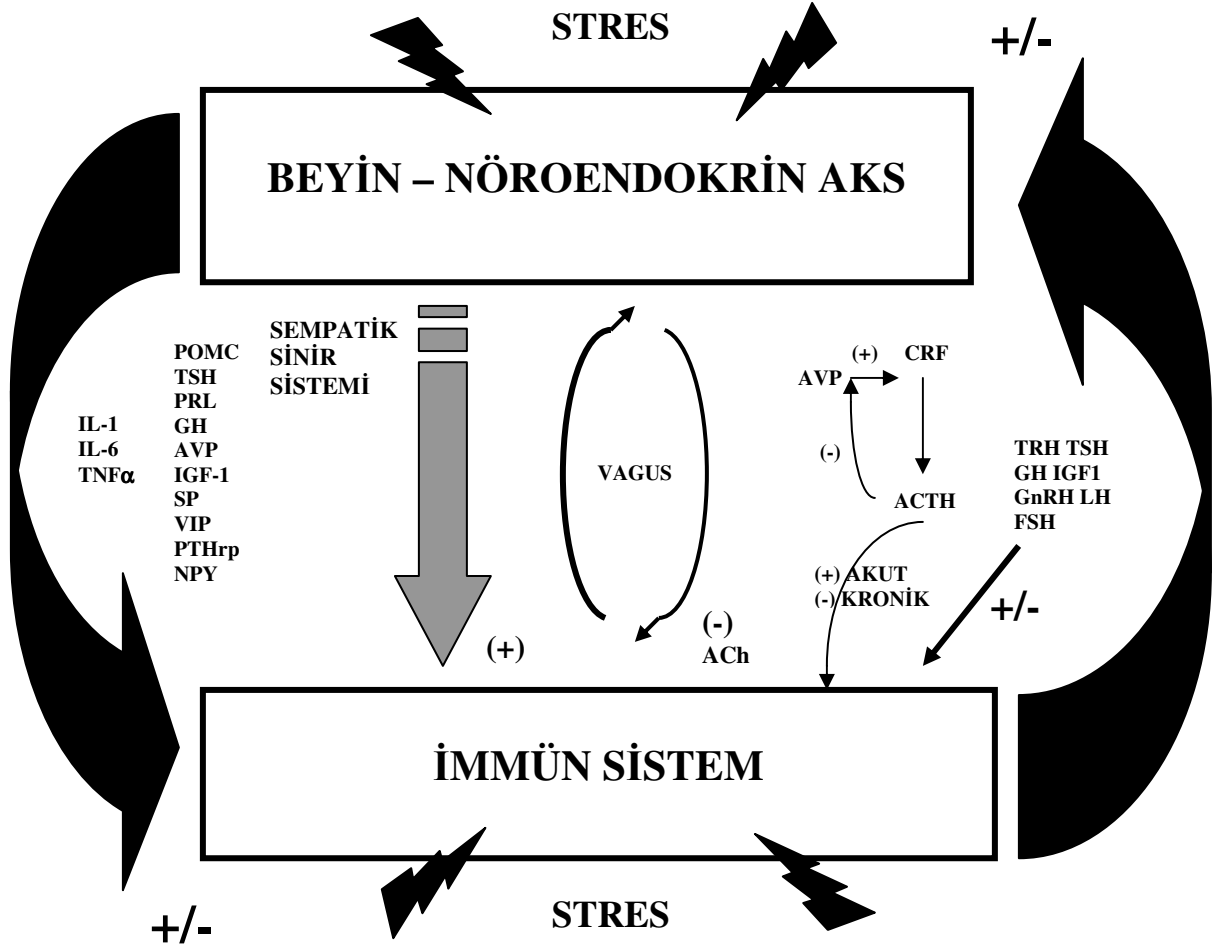
Glukoz allostazı ele alındığında ortada devam eden bir stressör (enfeksiyon, inflamasyon gibi) mevcuttur. Bu da azalmış insülin etkisi ve glukoz kullanımı ile kendini gösteren insülin direncine neden olur. Fizyolojik olarak hiperinsülimizm ile birlikte heksokinaz ilişkili GSIS artar. İnsülin direncine karşı geliştirilen bu kompanzasyon mekanizması kan şekerini düşürür ancak normal seviyelere getirmez. Bu etkinin normalizasyonu sağlamamasını açıklamaya yönelik birkaç teori vardır. Bunlardan bir tanesine göre, insülin direncine karşılık glukozun bizzat kendisi, artmış GSIS sağlayan temel aracı sinyal olarak görevlidir. Bu sinyal de ancak glukoz

* Referans 21'den uyarlanmıştır

seviyeleri yüksek kaldığı sürece etkindir. Ancak bununla birlikte glukoz allostazisinde hiperglisemiden başka birçok aracının etkileri araştırılmaktadır. Bunlardan önde gelenleri; Glukagon benzeri Peptid-1 (Glucagon-like Peptide 1:GLP-1), Non esterifiye Yağ Asitleri (Nonesterified fatty acids: NEFA), sempatik sistem aktivitesi, adiponektin (APM1), Stearoyl CoA desaturaz-1 (Stearoyl CoA Desaturase-1: SCD1), İnsülin Reseptör Substratı-1 (IRS1) ve Peroxisome Proliferator-activated Reseptor- γ (PPAR γ)'dir [22].

İmmün nöroendokrin aks (Immune-Neuroendocrine Axis: INA) kritik hastada gelişen hiperglisemide temel rolü oynayan diğer bir kompleks sistemdir. İnflamasyon, doku hasarı, iskemi ya da infarkt gibi birçok stressör ile birlikte birçok sitokin aktive olmakta ve görev yapmaktadır. Interlökin-1 (IL-1), -6 (IL-6) ve Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α), kortikotropin (corticotrophin: CRF)-adrenokortikotropik hormon (ACTH) aksını aktive eder [23] . Santral nöronal maddelerin üretimi ve nöroendokrin aktivasyon ile birlikte organ fizyolojisi ve immün sistemde değişiklikler ortaya çıkar. Buna ek olarak nöroendokrin aks ve immün sistem arasında, klasik geri ve ileri besleme (feed-back ve feed forward) mekanizmaları ile sürekli ve kompleks bir etkileşim mevcuttur (Bkz. Sekil.2). Ayrıca aktive monosit ve makrofajların proopiomelanokortin (POMC) geni kodlaması nedeniyle endokrin ve immün sistemler arasında ek bir haberleşme ağı daha mevcuttur. Bu da stres yanıtı ve INA arasındaki etkileşimin daha da kompleks hale gelmesine neden olur. HPA üzerine etki eden sitokinler ve diğer hümorale etkenler, hormonal ritmin düzeyini ve sıklığını düzenleyerek stres yanıtı sırasında da organ fonksiyonlarının yönetimini sağlar.

Şekil.2 İmmün Nöroendokrin Aks *



İmmün Nöroendokrin Aks. Stres, birçok yüksek beyin merkezi (kognitif) ya da immün sistem (nonkognitif) yolları tarafından algılanabilir. HPA aks aktivasyonu ile artan kortizol, parasempatik aktivasyon ile salınan asetilkolin ve diğer antiinflamatuvar humoral etkenler inflamasyonu baskılar. Katekolaminler ve sempatik aktivasyon inflamasyonu artırır. İmmün sistemden kaynaklanan sitokinler ve diğer humoral faktörler nöroendokrin yolları düzenler. Bu da ardışık olarak immün sistemi aktive eder ve stres yanıtını güçlendirir. Ach: Asetilkolin, ACTH: Adrenokortikotropik Hormon, AVP: Arginin Vazopressin (Antidiüretik Hormon), CRF: Kortikotropin Salınım Faktörü (Corticotrophin Releasing Factor), F: Kortizol, FSH: Follikül Stimüle edici Hormon, GH: Büyüme Hormonu (Growth Hormone), GnRH: Gonadotropin uyarıcı Hormon (Gonadotrophine-releasing Hormone), IGF1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin-like Growth Factor-1), LH: Luteinizan Hormon, NPY: Noropeptid Y, POMC: Proopiomelanokortin, PRL: Prolaktin, PTH-rp: Parathormon ilişkili peptid, SP: Substance P, TRH: Tirotropin uyarıcı Hormon (Thyrotropin-releasing Hormone), TSH: Tiroid Stimulan Hormon, VIP: Vazoaktif İntestinal Peptid

* Referans 24 ve 25'ten uyarlanmıştır

Akut ve uzamış kritik hastalık durumları birbirleri ile karşılaştırıldıklarında tüm bu nöroendokrin yanıtlar farklılık göstermektedir. Akut bir müdahale sonrasında pituiter hormon ritminde düzey ve frekans olarak belirgin bir artış kaydedilir. Bununla birlikte çözümlenmesi için karmaşık matematiksel işlemlere gereksinim duyulan ileri derecede kompleks yanıtlar gözlemlenir [26]. Ancak 5 günden sonrası olarak tanımlanan uzamış kritik hastalık durumunda pituiter sinyalde küntleşme ve normal periyodik ritminde kayıp gözlenmeye başlanır. Bu da HPA, HPT, HPG ve GH-IGF1 aksında değişikliklere neden olur [27]. Ayrıca kritik hastalık ilerledikçe HPA'da da bifazik yanıt belirgin hale gelir. Akut dönemde steroidogenez, mineralokortikoid ve androgen sentezinden kortizol sentezi yönüne kayar [28]. Ayrıca hedef organlarda artan glukokortikoid reseptör duyarlılığına ek olarak serbest kortizol oranı artar. Uzamış kritik hastalıkta baskılanan HPA'ya rağmen artmış adrenal glukokortikoid yapımı devam eder. Bu daha çok sayısız humoral faktöre bağlı olarak gelişen ACTH'dan bağımsız bir adrenal stimülasyon sonucu gelişir. Nöroendokrin pulsatilitenin hipotalamik uyanların yerine konması yoluyla normale yaklaştırılmasının, direkt olarak uç organ ürünlerinin (androgenler, GH ya da tiroid hormonu gibi) yerine konmasından daha fizyolojik olduğu yapılan çalışmalardaki daha başarılı sonuçlar nedeniyle düşünülmüştür. Böylece iyileşme için gerekli olan, nöral ve nöroendokrin yeniden düzenleme ('reset') işlemi, eş zamanlı olarak hipotalamik uyan hormonların yerine konması ve immun sisteme destek olarak uygulanan glukokortikoid ve IV insülin tedavileri ile mümkün olabilir [29].

Stres hiperglisemisinin bir de moleküler mekanizmalarına değinmek gerekir. Genotoksik stres metabolik toksinlerin genomik fonksiyon üzerine olan etkilerini tanımlar. Geneotoksik stresten doğal korunma yöntemleri; 1) p53 adaptasyonu, 2) Deoksiribonükleik asit (DNA) tamiri adaptasyonu, 3) hücre döngüsü kontrol noktası adaptasyonu (p21 ve growth arrest- and DNA damage-inducible gene 45: GADD45), 4) karsinojen metabolizması adaptasyonu, 5) antioksidan adaptasyon (katalaz, superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve hemoksijenaz-1) olarak sıralanabilir [30]. Genotoksik stres oluşumu ya da peroxynitrat üretimi sonrasında Poli (adenozin 5'-difosfat) Riboz Polimeraz (PARP) enzimi aktive olur. Bu molekül, inflamatuvar döngüleri ve strese hücrel yanıtı, glikoliz ve oksidatif fosforilasyonu azaltarak, transkripsiyon faktörleri ve koaktivatörlerini artırarak ve apoptozu indükleyerek düzenler [31]. Apoptoz normalde hücrel ve organ düzeyinde fonksiyon bozukluğunu engelleme açısından faydalı olabilmekteyken, artmış

apoptoz, β -hücreninin glukoz yanıtında azalmaya ve glukotoksisiteye neden olabilir. Pankreatik β -hücrelerinde, hiperglisemi glukokinaz ve sonrasında ortaya çıkan glukoz-6-fosfat (G6P) ve piruvat (PYR) üzerinden glikolitik yolağı artırır. Bu da trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ve elektron transport zinciri (ETC) aktivitesini artırır. Böylece mitokondri içinde serbest oksijen ürünleri (ROS) artar. Oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) ile elde edilen adenozin trifosfat (ATP), potasyum kanalını inhibe eder ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalını açarak insülin salınımını sağlar. Bununla birlikte hiperglisemi, artmış ROS ve sitokin maruziyeti nedeniyle sitokrom c (Cyt c) mitokondri dışına sızarak β -hücre apoptozuna ve glukotoksisiteye neden olabilir. Hepatosit içinde ise, TNF α , IL-1 ya da lipopolisakkarit (LPS), Inhibitor κ B kinaz (IKK)'i aktive eder. Fosforillenmeden aktif olarak kalan NF κ B etkisi ile birlikte inflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonu artar. IKK ayrıca insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in serin fosforilasyonunu induktörler ve bu da fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) aktivitesini ve sonuç olarak glukoz transporter-4 (GLUT-4) aktivitesini azaltır [32].

Stres yanıtı sırasında, artan karşı etkili hormonlar nedeniyle, hepatik glukoz üretimi ve periferik glukoz kullanımı azalır. Ek olarak sitokinlerin etkisi ile kas dokusu ve hepatik düzeyde insülin direnci de gelişir. Bu iki nedenle oluşan hiperglisemi sonucunda endotel hücreleri tarafından alınan glukoz artar. Artan glukoz yükü de inflamatuvar döngüye ve endotel hasarına neden olur [33]. Hipergliseminin proinflamatuvar etkileri reaktif oksijen radikalleri, sitokin üretimi, nükleer faktör- κ B (NF κ B), matriks metalloproteinaz-2 ve -9 (MMP-2 ve MMP-9), nitrik oksit (NO), lipid peroksidasyonu ve infeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Uygulanan insülin, direkt etkiyle, insülin reseptörü sinyal iletimi üzerinden ve indirekt etki ile, kan şekerini düşürerek hipergliseminin zararlı etkilerine karşı koruma sağlar.

Akut hipergliseminin immün sistem üzerinde yarattığı değişiklikler laboratuvar bulguları ve yorumları ile Tablo.2'de sunulmuştur [34].

Tablo.2 Akut Hiperglisemi Laboratuvar ve Klinik Bulguları *

	Bulgular	Yorum
<i>Mikrovasküler Yanıt</i>	<i>Lokal doku hasarı ve inflamasyona karşılık azalmış vazodilatasyon, Azalmış reaktif NO yapımı</i>	<i>Birçok mekanizma (kininojen-bradikinin gibi); yeterince incelenmemiş</i>
<i>Lökosit adezyon ve migrasyonu</i>	<i>Lökositler ve endotelde artmış adezyon molekülü ekspresyonu</i>	<i>In vitro ve in vivo kanıt, iyi incelenmiş</i>
<i>Kompleman Döngüsü</i>	<i>Kompleman ürünlerinin plazma konsantrasyonunda artış; kompleman fonksiyonlarında azalma</i>	<i>Çoğunlukla in vitro diabet çalışmalarından; akut hiperglisemi sırasında kompleman fonksiyonlarını inceleyen birkaç çalışmadan</i>
<i>Sitokin Ağı</i>	<i>Hiperglisemide, erken proinflmatuar sitokin (TNF-α, IL-1β, IL-6) düzeylerinde artış; İnsülin zıt yönde etkiler oluşturur</i>	<i>Hiperglisemi ve birçok sitokinin etkileşimi; hiperglisemi sırasında adipoz dokudan sitokin salınımının rolü?</i>
<i>Kemokin oluşumu</i>	<i>Hiperglisemi sırasında kemokinlerin (MCP-1, HCC-4 MCP-3, IP-10, TARC) transkripsiyonunda artış</i>	<i>Hem in vitro hem de in vivo kanıt Mikroarray yöntemi ile gen ekspresyonu çalışması; plazma konsantrasyonları çalışılmadı. İnsülinin rolü?</i>
<i>Kemotaksis</i>	<i>PMN'lerin bozulmuş kemotaktik migrasyonu</i>	<i>Çelişen bulgular Çoğunlukla sağlıklı gönüllülerle yapılan in vitro çalışmalar</i>
<i>Fagositoz</i>	<i>PMN'lerin bozulmuş fagositoz fonksiyonu</i>	<i>Glukozun direkt etkisi şüpheli, aracı moleküllerin etkisi? Birkaç çelişen bulgu</i>
<i>ROS oluşumu</i>	<i>Azalmış ROS oluşumu Nötrofillerdeki myeloperoksidazda değişme yok</i>	<i>Hem in vitro hem de in vivo kanıt Çelişen bulgular</i>
<i>Nötrofil apoptozisi</i>	<i>Spontan apoptozda değişme yok; LPS uygulaması sonrasında artmış apoptoz</i>	<i>Birçok in vitro çalışma Glukozun özgün etkisi? TNF-α ya da ozmolarite artışına bağlı indirekt etki?</i>

NO: Nitrik Oksit, TNF: Tümör Nekrozis Faktör, IL: İnterlökin, MCP: Monosit Kemoatraktan Protein, HCC: Hemofiltrat CC-kemokin, IP: Interferon Gama Uyarılabilir Protein, TARC: Timus ve Aktivasyonla Düzenlenen Kemokin, PMN: Polimorfonükleer (hücreler), ROS: Reaktif Oksijen Türleri, LPS: Lipopolisakkarit

Görüldüğü üzere, kritik hastada ortaya çıkan hiperglisemi tablosunun ardında moleküler düzeyden başlayarak tüm nöronal ve nöroendokrin sistemlerin rol oynadığı ileri derecede karmaşık ve incelikli bir mekanizma yer almaktadır. Bu nedenle kritik hastada aslında tedavi hedefi olarak belirlenebilecek noktaların fazlalığı dikkat çekmektedir.

* Referans 34'ten uyarlanmıştır

Klinik Önemi

Kritik hastada hiperglisemi gelişimi önceden beri bilinen bir kavramdı ve Selye ve arkadaşları bu konuya strese verilen yanıt adı altında 1956 yılında dikkat çekmişti [19]. Ancak çok uzun bir süre bu yanıtın fizyolojik olduğu düşünülürdü ve fizyolojik temeli olan bir reaksiyonun organizmanın kendisine zarar vereceğine ihtimal verilmiyordu. Yaklaşık 20 yıl öncesine kadar kan şekerinin kritik hastada <300 mg/dl tutulmasının yeterli olduğu düşünülüyordu. Ancak tüm bilimlerin özellikle de tıbbın önemli kurallarından birisi olan değişim, bu konuda da artan bilgi birikimi ile birlikte tanı, tedavi ve hedefler konusunda kendini gösterdi. Umpierrez ve arkadaşları, 2002 yılında yaptıkları araştırma ile hastaneye gelen tüm hastalar arasında diyabet tanısı olmayanlardan kan şekeri yüksek olanların hastane içi mortalitesinin daha yüksek olduğunu kanıtladılar [35]. Mortalite için bağımsız bir belirteç olması nedeniyle kan şekerinin, diyabet tanısı olmadan da izleminin önemli olabileceği bu şekilde ispatlanmıştır. Belli cerrahi ve medikal durumlarda kan şekerinin daha sıkı kontrol edilmesinin mortalite, morbidite ve prognoz açısından avantaj sağladığı da görülmüştür. Capes ve arkadaşları 2000 yılında yayınladığı bir derlemede, akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan diyabetik olmayan bireylerde, kan şekerinin 109, 8-144 mg/dl arasında olmasının mortalitede 3,9 kat artışa neden olduğunu rapor ettiler [17]. Ayrıca diyabetik hastalarda cerrahi sonrası dönemde kan şekerindeki artış ile birlikte yara yeri enfeksiyonu, sepsis ve pnömoni sıklığında artış olduğu da Pomposelli ve arkadaşlarının 1998'de yayınladıkları çalışmada kanıtlanmıştır [36]. Diyabetik olmayan hastalarda, inme sonrası mortalite ve fonksiyonel iyileşmenin kan şekeri ile korele olduğu da yine Capes ve arkadaşlarının başka bir çalışması ile gözler önüne serilmiştir.

Kritik hastada kan şekeri kontrolünün klinik önemini gösterme açısından en çarpıcı kanıt Van den Berghe ve arkadaşlarının 2001 yılında yayınladıkları geniş ölçekli çalışmadır. Bu çalışmada cerrahi yoğun bakımda tedavi görmekte olan 1548 hasta alınmış ve bunlar randomize edilerek sıkı kan şekeri kontrolü (kan şekeri 80-110 mg/dl arasında tutulacak) ve konvansiyonel tedavi (kan şekeri 180-200 mg/dl arasında tutulacak) gruplarına ayrılmıştır. Bu iki grubun izlemi sonucunda mortalitede sıkı kan şekeri grubunda %42'lik bir azalma saptanmıştır. Bu çalışmada sıkı kan şekeri grubunda daha fazla hasta insülin kullanımına ihtiyaç duymuş ve bu grup günlük doz olarak da daha fazla insülin kullanmıştır. Yoğun bakım ve hastane içi mortaliteden başka bakteremi, diyaliz ihtiyacı gerektiren akut böbrek yetmezliği ve kritik hastalık polinoropatisi de

sıkı kan şekeri grubunda daha az görülmüştür. Bu çalışma ile birlikte kritik hastada görülen hiperglisemi kavramına daha farklı bir bakış açısı gelişmiştir [9]. Bu tedavi yöntemine ilişkin yapılmış önemli çalışmalar Tablo.3'de özetlenmiştir.

Tablo.3 Kan Şekeri Kontrolüne İlişkin Son Dönem Çalışmalar *

Çalışma ve Tipi	Popülasyon	Protokol	Sonuçlar	Notlar
<i>Van den Berghe ve ark. PRCT</i>	1548 Cerrahi hastası (%60 kardiyak cerrahi)	<i>Kontrol Grubu: KŞ>215 mg/dl ise insülin infüzyonu başla Çalışma Grubu:KŞ 80-110 mg/dl araştırma tutacak şekilde insülin uygula</i>	<i>Sonlanımı iyileştirdi; özellikle uzun süre YB'da kalanlarda Çalışma grubunda daha düşük morbidite Çalışma grubunda majör hipoglisemik atak yok</i>	<i>Yüksek oranda kardiyak cerrahi hastası Çok az dahili hasta</i>
<i>Finney ve ark. Prospektif, gözlemsel</i>	532 Cerrahi hastası (%85 kardiyak cerrahi)	<i>Kan şekeri kontrolü ve uygulanan insülin miktarına bağlı olarak belirlenen dozlarla insülin tedavisi</i>	<i>Düşük kan şekeri grubunda daha iyi ancak daha yüksek insülin kullanan grupta daha kötü sonlanım</i>	<i>Ağırlıklı olarak kardiyak cerrahi hastaları Dahili hasta yok</i>
<i>Malmberg ve ark. PRCT</i>	620 Diyabetik AMI hastası	<i>Diyabetik hastalar başlangıç insülin/glukoz infüzyonu sonrası konvansiyonel ve sıkı kontrol grubuna randomize edildi.Sıkı kontrol grubunda günde dört kez agresif ciltaltı insülin uygulaması yapıldı</i>	<i>Sağkalımı; özellikle düşük risk grubu ve önceden insülin kullanımı en az olan grupta iyileştirdi</i>	<i>Sadece diyabetikler Akut ve kronik glisemik kontrolün faydaları? Tedavi uygulanan grupta KŞ halen >110 mg/dl</i>
<i>Furnary ve ark.</i>	3554 Kardiyak cerrahi hastası	<i>15 yıldan uzun süreli; Hastaların ilk yarısı ciltaltı insülinle tedavi edilirken ikinci yarısı cerrahi günü başlanan ve takip eden 2 gün boyunca insülin infüzyonu ile tedavi edildi</i>	<i>Uzamış insülin infüzyonu uygulanan hastalarda mortaliteyi yarıya indirdi</i>	<i>Veri toplama için uzun zaman aralığı Heterojen ve sekansiyel hasta grubu</i>
<i>Krinsley Retrospektif</i>	1826 dahili/cerrahi YB hastası	<i>Kan şekeri değeri ile klinik sonlanım ilişkisinin geriye dönük analizi</i>	<i>Kan şekeri 80-99 mg/dl arasındaki hastalarda en düşük hastane içi ölüm Artan kan şekeri değeri ile mortalitede progresif artış</i>	<i>Heterojen hasta grubu;dahili ve cerrahi hastalar</i>
<i>Krinsley PRCT</i>	800 dahili ve cerrahi YB hastası	<i>Heterojen bir hasta grubunda sıkı glukoz kontrolü protokolünün prospektif verilerinin analizi</i>	<i>Hastane içi ölümlerde %29 azalma, böbrek yetmezliğinde %75 azalma Hipoglisemi oranında fark yok</i>	<i>Heterojen hasta grubu;dahili ve cerrahi hastalar</i>

ICU: Intensive Care Unit (Yoğun Bakım), CS: Cardiac Surgery (Kardiyak Cerrahi), AMI: Acute Myocardial Infarction (Akut Miyokard Infarktüsü)

* Referans 34'ten uyarlanmıştır

Birçok deneysel tedavi ve pahalı yöntemlerin yanında bu kadar sık rastlanan ve nisbeten daha kolay mücadele edilebilen bir tedavi hedefinin gelişmesi kan şekeri kontrolünün yoğun bakım pratiğinde daha fazla merak uyandıran bir alan olmasına neden olmuştur. Böylece bu kadar belirgin bir klinik fayda sağlayan bu tedavi yönteminin etki mekanizmaları araştırılmıştır. Hipergliseminin, bozulmuş lökosit kemotaksisi, bozulmuş fagositoz ve immunglobulin ve kompleman fiksasyonunda azalmalarla ilişkisi bilinmektedir. Bu aşamada görülen direkt hiperglisemiye bağlı komplikasyonların önlenmesinin yani sıra insülinin de moleküler düzeyde ve nöroendokrinolojik etkilerine bağlı olarak patofizyoloji üzerine belirgin avantajlar sağladığı görülmüştür. Van den Berghe ve arkadaşlarının çalışmasında sıkı kan şekeri kontrolü sağlanırken belirgin olarak fazla sayıda hipoglisemi ile karşılaşmıştır. Bu çalışmada alınan kan şekeri sınırının 40 mg/dl gibi düşük bir değer alınması da bazı yazarlar tarafından eleştirilmektedir. Buna rağmen yaşanan hipoglisemileri önlemek için ise daha yüksek kan şekeri değerlerinin hedeflenmesi önerilmektedir. Ancak bu konuda halen bir konsensus yoktur. Ancak klinik yansıma değerlendirildiğinde su anda geçerli olan kritik hasta izleminde sepsis hastaları için kan şekeri değerinin 150 mg/dl ve altında tutulması uygun sepsis tedavisinin temel ilkelerinden sayılmakta ve 'The College of Critical Care Medicine' tarafından ağır sepsis tedavisinde önerilmektedir.

Karşıt bir bulgu gibi görünmekle birlikte Finney ve arkadaşlarının cerrahi hastalarda yaptıkları çalışmada artmış insülin kullanımının kan şekeri düzeyinden bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkisi olduğu görülmüştür. Ancak bu çalışmada da kan şekeri kontrolünün mortalite yönünden avantaj sağladığı bir kez daha görülmüş ve bu ilişki nedensellikten çok, daha ağır hastalığı olan örneklerde daha yüksek insülin ihtiyacının bir yansıması olduğu yönünde yorumlanmıştır [37].

Mevcut bulgular ışığında son dönemde yayınlanan birçok derleme ile kan şekerinin kritik hastalarda normal sınırlar içerisinde tutulmasının önemi ve klinik faydaları defalarca vurgulanmıştır. Bununla birlikte ortaya çıkabilecek hipoglisemi gibi önemli bir komplikasyonun önlenmesi için gelişen teknolojik imkanların da kullanılarak güvenli tedavi modalitelerinin getirilmesi gerekliliğine de dikkat çekilmiştir.

Tedavinin Hedefleri ve Önemi

Hiperglisemik hastada önceleri 300 mg/dl'ye kadar olan kan şekeri üst sınırı yapılan önemli çalışmalarla giderek azalmış ve en son da Van den Berghe ve arkadaşlarının çalışması ile 110 mg/dl değerine kadar çekilmiştir. Cerrahi yoğun bakımda mevcut tedavi hedefini kullanarak mortalite ve morbiditede belirgin avantaj sağlayan bu yaklaşım sırasında ciddi sayı ve düzeyde hipoglisemiler yaşanmış olması bu tedavinin hedeflerinin sorgulanmasına neden olmuştur. Birçok yazar, hedef kan şekeri değerinin, aynen serebrovasküler olay geçiren hastalardaki kan basıncı değeri gibi normalin üzerinde tutulabileceğini ve bu üst sınıra, hasta bazında karar vermenin daha doğru ve güvenli olacağını savunmaktadır. Bununla birlikte hipoglisemilerin daha az yaşanabileceği daha güvenli protokollerin oluşturulması da diğer bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

Yapılan çalışmalarda dikkat çekilen bir diğer konu da sadece kan şekeri kontrolünün tek başına etki etmediği, asil yararlı etkilerin insülinin metabolik ve endokrin etkilerinden kaynaklandığıdır. İnsülinin bu yararlı etkileri birçok yazar tarafından araştırılmış ve moleküler düzeyde sağladığı faydalar gözler önüne serilmiştir.

Normal hücreler, orta düzeydeki bir hiperglisemiye glukoz taşıyıcılarını azaltarak yanıt verip korunurlar [38]. Diyabetik hastalarda ise uzun dönemde komplikasyon gelişmesi beklenir. Bu yüzden hipergliseminin kritik hastalarda neden çok kısa bir zaman diliminde dahi daha toksik olduğu sorusu önem kazanmıştır. İnsülinin bağımsız olarak gelişen hücreye glukoz alımı, hücre zarındaki GLUT-1, GLUT-2 ya da GLUT-3 adı verilen glukoz taşıyıcıları ile olur. Normalde hiperglisemi durumunda hücre tarafından azaltılması beklenen bu taşıyıcıların, kritik hastalarda sitokinler, anjiyotensin II, endotelin-1, Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF), Değiştirici Büyüme Faktörü- β (Transforming Growth Factor- β : TGF- β) ve hipoksi etkisi ile arttığı gösterilmiştir [39-42]. Ayrıca GLUT-2 ve GLUT-3'un hücreye glukoz girişine normoglisemi değerinin üzerinde doğru orantılı olarak artan şekilde izin verdiği bilinmektedir [43]. Böylece nöronlar, endotel, epitelyal ve immun sistem hücreleri, hepatositler, renal tübül hücreleri, pankreatik β hücresi ve gastrointestinal mukoza hücrelerinde glukoz yüklenmesi olur. Buna karşın glukoz alınımını insüline bağımlı olarak GLUT-4 üzerinden gerçekleştiren iskelet kası ve miyokard dokusu kısmen bu etkiden korunmuştur. Vanhorebeek ve arkadaşları sıkı kan şekeri kontrolünün hepatositlerde mitokondriyal yapının korunmasını

sağladığını göstermişlerdir [44]. Mitokondriyal hasar ile oluşan bozulmuş enerji metabolizması, yoğun bakımlarda en sık ölüm nedeni olan organ disfonksiyonunun önemli bir nedenidir. Ayrıca hiperglisemi varlığında mitokondriyal süperoksit yapımının arttığı diyabetik hastalarda bilinmektedir [45-47]. Artan oksijen radikalleri glikolitik bir enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek glukozun doku ve organlarda vasküler hasara neden olan toksik yollara yönelmesine neden olur. Ayrıca sitokin ilişkili olarak aktive olan nitrik oksit sentaz ile artan NO, hipoksi reperfüzyon fenomeni ile süperoksit artışına katkıda bulunur. Bu da, proteinleri tirozin uçlarından nitratlama yeteneğine sahip bir molekül olan peroksinitrit oluşumuna neden olur [48]. Mitokondriyal Kompleks I adı verilen oksijen transport zinciri üyesi bir protein, tirozin nitratlanması ile fonksiyonu baskılanan proteinlere iyi bir ornektir [49].

Artmış glukoz seviyeleri nötrofil fonksiyonlarını, hücre içi bakterisidal etkilerini ve opsonik aktivitesini de olumsuz yönde etkiler. Uzamış kritik hastalık oluşturulan bir hayvan modelinde insülin ile kan şekeri kontrolünün monositlerin fagositoz ve oksidatif patlama fonksiyonlarının korunmasına etki ettiği gösterilmiştir.

Insülin tedavisinin glisemik olmayan etkileri de araştırılmıştır. Kritik hastalarda serum lipid değerlerinde de artmış trigliserid ve çok düşük HDL ve LDL kolesterol yönünde bir bozukluk mevcuttur. Insülin tedavisinin hipertrigliseridemiği tamamen geri döndürdüğü ve HDL ve LDL değerlerini arttırdığı görülmüştür [50, 51]. Trigliseridlerin enerji metabolizmasındaki önemli etkileri ve lipoproteinlerin de lipid komponentlerin taşınması ve endotoksin tanınmasındaki etkileri ele alındığında düzelen lipid profilinin yararlı etkileri beklenebilir. Katabolik bir süreç olduğu bilinen kritik hastalık durumunda iyi bilinen anabolik etkisi ile insülin, kas dokusunda protein sentezini artırarak ve protein yıkımına engel olarak bu ağır tabloyu engelleme yönünde işlev gösterir [52, 53].

Insülinin metabolik olmayan etkilerinin de önemli olduğu yapılan birçok araştırma ile kanıtlanmıştır. Hansen ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmada ciddi insülin tedavisi ile serumda C-reaktif protein (CRP) ve mannoz-bağlayıcı lektin (mannose-binding lectin) seviyelerinde azalma saptandı ve bu, insülin tedavisinin aşırı inflamasyonu engellediğinin kanıtı olarak düşünüldü. Bu etkinin, insülinin, infeksiyonu engelleyici etkisinden bağımsız geliştiği de gösterildi [54]. Benzer sonuçlar endotoksemi ve termal hasar yaratılmış rat ve endotoksemik domuz modellerinde de elde edildi.

İnsülin, miyokard infarktüsü, açık kalp ameliyatı, endotoksik şok ve diğer kritik hastalık tablolarında miyokard fonksiyonunu koruyucu etki göstermektedir [55, 56]. Bu etkisini insülin sinyalizasyonu yollarıyla ve glukoz alımını değiştirici etkisinden bağımsız gelişen direkt antiapoptotik etkisi ile oluşturmaktadır [56-58]. Ayrıca endotelial disfonksiyonunu önlemesi ve hiperkoagülasyon üzerine olan yararlı etkileri ile de kritik hastalarda avantaj sağlamaktadır [59]. Nijveldt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da insülin tedavisinin asimetrik dimetilarginin seviyelerini azalttığı görülmüştür [60]. Asimetrik dimetilarginin, argininin hücresel taşınımı ile yarışarak endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini ve NO oluşumunu baskılar. Bu da endotelial nitrik oksit sentaz ile sağlanan organ kan akımının korunmasını bozarak organ yetmezliğine neden olur. Yapılan yakın dönemli bir çalışma ile insülinin asimetrik dimetilarginin yapımını azalttığı kanıtlanmıştır [61]. İnsülin bu etki ile de sağkalım üzerine olumlu etki yapıyor olabilir.

Van den Berghe ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınladıkları diğer bir çalışma da ise daha önce uyguladıkları yaklaşıma gönderilen soruları daha da güçlendirmiştir. Bin ikiyüz dahiliye yoğun bakım hastası ile yapılan ve tedavi hedefleri ilk çalışma ile aynı olan bu araştırma sonucunda sıkı kan şekeri grubunda mortalite açısından avantaj sağlanamadı. Morbiditede sağlanan avantaj ve alt grup analizlerinde yoğun bakımda üç günden fazla kalan hastalarda elde edilen mortalite avantajı ise önemli olmakla birlikte dahili yoğun bakım hastalarında sıkı kan şekeri kontrolü hedeflerinin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini gösterdi. Bu çalışmanın yorumunda yazarlar tarafından özellikle yaşadıkları hipoglisemi ataklarının, kan şekeri kontrolünün hastalar üzerindeki yararlı etkilerini engellediğini ve morbidite ve mortalitede artışa neden olduğu speküle edildi. Ancak bu çalışmada da değerlendirilen birçok veri ile kan şekeri kontrolünün önemi farklı bir hasta grubunda da vurgulanmış oldu [10].

Yukarıda özetlenen birçok klinik ve moleküler kanıtlar ile kritik hastaların buldukları kısa dönem içerisinde dahi kan şekeri değerlerinin kontrol altına alınmasının hayati önem taşıdığı görülmektedir. Bununla birlikte hedeflenecek kan şekeri aralığı ve bunun nasıl güvenli şekilde sağlanacağı sorusu halen güncelliğini korumaktadır. Muhtemelen hasta gruplarına göre hedefleri belirlemek ve daha güvenli izlem ve tedavi yöntemleri geliştirmek bu soruların yanıtına bizi daha da yaklaştıracaktır.

Kritik Hastada Hiperglisemi Tedavisinde Kullanılan Yöntemler

Aralıklı İnsülin Enjeksiyonları

İnsülin tedavisinin diyabetik hastalarda aralıklı olarak güvenli kullanımına rağmen metabolik olarak dengesi bozulmuş olan kritik hastalarda aralıklı cilt altı enjeksiyonların güvenli ve etkili olamayacağı öngörülmüş ve bu yöntem nadir olarak kullanılmıştır. Meijering ve arkadaşlarının insülin uygulama protokollerini inceleyen yakın tarihli bir derlemede bu yöntemi uygulayan 3 çalışmaya rastlanmıştır. Bunlar sınırlı çalışmalardır ve görülmüştür ki hedef olarak belirlenen 90-180 mg/dl aralığına hastaların %40 ila %69'unun ulaşabildiği görülmüştür. Bu değerler de cilt altı aralıklı enjeksiyonlarla kontrol altına alınamayan hastalarda infüzyon tedavisine ardışık olarak geçilerek elde edilmiştir. Bu nedenle aralıklı enjeksiyon yöntemlerinin yeterli olmadığı görülüp daha çok sürekli infüzyon yöntemleri kullanılmıştır [62].

Sürekli İnsülin Uygulamaları

Diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar koması olan hastalarda kullanılarak etkinliği ve güvenliği konusunda kendini kanıtlamış olan intravenöz insülin infüzyonu yöntemi kritik hastalarda da en uygun tedavi olarak kabul görmüştür. Çalışmalardan elde edilen klinik tecrübe ile bu yöntemde ortaya çıkan aksaklıklar ve özellikle yan etki olarak görülen hipogliseminin önüne geçilebilmesi için birçok araştırmacı tarafından kan şekeri takip aralığı ve uygulanan insülin dozuna değişik yaklaşımlar getirilmiştir. Bunlar sayesinde kolay uygulanabilir, güvenli ve etkili metodlar oluşturulmaya çalışılmıştır.

Van den Berghe ve arkadaşlarının her iki çalışmasında da uyguladığı yöntem uygulama açısından güzel bir örnektir. Kullanımı kolay olan bu yöntem ile sınırları çizilmiş kan şekeri izlem aralığı ve önceden belirlenmiş doz şeması sayesinde hastanın yönetiminde yoğun bakım hemşiresine temel görev verilmiştir. Bu yöntemde dahi gelişebilen hipoglisemi ise daha çok hastaların ağır kliniği, var olan ya da gelişen renal ve hepatik yetmezlikler ve istenmeden de olsa kesilmek durumunda kalınan beslenme protokolleri ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle 2006 yılında yayınladıkları çalışmada mortalite avantajını engelleyen en önemli unsurun hipoglisemi olduğunu belirtmeleri nedeniyle bu dönemden sonra artık hedef daha güvenli yöntemler geliştirmek olmuştur [10]. Yukarıda bahsedilen Meijering ve arkadaşlarının derlemede uygulanan farklı infüzyon protokollerinin içinde dinamik doz şeması içeren ve 1-4 saatlik aralıklarda sık kan

şekeri ölçümü prensibini kabul eden yöntemlerin daha başarılı olduğu görülmüştür [62]. Bu yöntemlere ait orijinal örnekler ekler bölümünde sunulmuştur (bkz. Sayfa 41-43).

Mevcut tüm çalışmaların ışığında yaygın olarak önerilen uygulamalar birkaç ana kural ile özetlenebilir. Öncelikli olarak kan şekeri aralığı 72-144 mg/dl olarak hedeflenmelidir. Bu değer ne kadar aşağı çekilebileceği personel yoğunluğu, kan şekeri ölçüm hızı gibi yerel etkenlere göre modifiye edilebilir. İkinci olarak son iki kan şekeri ölçümünü dikkate alarak doz belirlemeye yarayan dinamik şemalar kullanılmalı ve bunlar sık (saatlik ya da 4 saat aralığında) kan şekeri ölçümü ile koordine edilmelidir. Sürekli enteral beslenme yöntemi ile hipoglisemi yaşamaksızın sıkı kan şekeri kontrolü daha kolay olmaktadır. Son olarak belirlenen yöntemler daha çok yoğun bakım hemşiresi tarafından uygulandığı ve hemşirelerin iş yükünü arttırdığı için uygulanacak protokolün hemşire tarafından kabul görmesi de önemli bir değişkendir.

İnsülin Pompaları

İnsülin pompaları öncelikli olarak Tip 1 diyabetik hastalar için geliştirilmiş, fizyolojik insülin salınımını en iyi taklit edebilen tedavi yöntemidir. Yeni geliştirilen hızlı etkili insülin analogları ve kullanımı kolay ve pratik yeni insülin pompalarının gelişimi ile birlikte bu yöntemin biyokimyasal belirteçler, morbidite ve yaşam kalitesi yönünden çoklu insülin uygulamalarına göre daha avantajlı olduğu kanıtlanmıştır. Hastaların eğitimi ile doğru orantılı olarak daha güvenli oldukları da yine aynı çalışmalarla görülmüştür. Kritik hastalarda ise insülin pompasının kullanımına ilişkin çok az veri mevcuttur. Bunlar da önceden insülin pompası kullanan hastaların akut bir tablo ile yoğun bakıma gelmesi deneyimine dayanılarak elde edilmiştir. Bu yayınlarda, insülin pompalarının kompleks fonksiyonları ön planda düşünüldüğü için öncelikli olarak hasta kontrollü ve alınan karbonhidrat hesabına göre doz düzenlemesi üzerinde durulmuştur. Hastanın bilinç durumu değişikliği, yoğun bakım ekibinin bu kompleks yöntem konusunda tecrübe sahibi olmaması ve beslenme değişkenliği nedeniyle öncelikli öneri pompa tedavisinden intravenöz infüzyon tedavisine geçilmesi yönünde olmuştur. Lee ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları derlemede de kendi pratik yaklaşımlarında ve genel öneri olarak kritik hastada önceliğin intravenöz tedaviye geçilmesi yönünde olduğunu belirtmişlerdir [63]. Hatta Cook ve arkadaşlarının 2005'te yayınladıkları derlemede insülin pompasının hastanede kullanımı ile ilgili kılavuzlar önermişler ve hastanın yoğun bakımda izleminin bu tedavi için bir kontrendikasyon olduğu yargısına varmışlardır [64]. Ancak yine de burada özellikle pompanın hasta tarafından

yönetilmesi, bolusların karbonhidrat hesabına göre yapılması ve bazal dozun da aynı hesapla düzenlenmesi temel alındığı için kritik hastada kullanımını mümkün olmamıştır. Bunlardan farklı ve cesaretlendirici bir yayın olarak literatürde bu yönde tek bildiri olan White ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınladıkları bir olgu mevcuttur. Bu olgu L5-S1 disk hernisi operasyonuna alınan tip 1 diyabet tanılı ve insülin pompası kullanan 43 yaşında bir erkektir. Bu hastaya günlük kullandığı doz temel alınarak anestezi boyunca kendi insülin pompası ile cilt altı infüzyon yapılmıştır. Hastada herhangi bir komplikasyon gelişmemiş ve kan şekeri 80-160 mg/dl aralığında seyretmiştir. Hastaya herhangi bir bolus uygulama yapılmamıştır. Cerrahi sırasında uygulanan deksametazon tedavisine rağmen kan şekerinin istenen sınırlarda tutulabilmesi de bu uygulamanın başarılı olduğunun göstergesidir [65].

Görüldüğü gibi insülin pompası kullanımının kritik hastalarda kullanımının halihazırda uygun olmadığı yönünde bir görüş hakimdir.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma Grubu

Dokuz Eylül Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesine Nisan-Temmuz 2006 tarihleri arasında herhangi bir tanı ile yatırılan ve giriş kan şekeri değeri > 110 mg/dl olarak ölçülen hastalar iki gruba randomize edildi. Herhangi bir terminal dönem malign hastalık tanısı olan, yaşı <18 olan, kaşektik (Vücut Kitle İndeksi<15) olan ve beyin ölümü tanısı ya da şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. “İnsülin Pompası Grubu” ve “IV İnfüzyon Grubu” ve olarak adlandırılan her iki gruba da aynı insülin doz şeması ve kan şekeri ölçüm aralığı protokolü uygulandı.

Çalışma Dizaynı

10 hastadan oluşan IV infüzyon grubuna 50 IU kristalize insülin (Humulin R-Lilly), 50 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak (1 IU/1 cc) perfüzyon yoluyla santral venöz kateterden sürekli olarak uygulandı.

9 hastadan oluşan İnsülin pompası grubuna ise karın ya da uyluk bölgesinden cilt altına yerleştirilen orijinal kateteri ile Deltec Cozmo (Smith Medical-US) insülin pompası takılarak sürekli cilt altı infüzyon uygulandı. 3 günde bir kateterin yeri ve kullanılan infüzyon seti değiştirildi.

Hastaların tamamı mümkünse derhal 20-30 kkal/kg enerji içeriği hesaplanan enteral beslenme ile beslenmeye başladı. Herhangi bir nedenle enteral beslenemeyen hastalara derhal aynı enerji içeriğinde dengeli total parenteral beslenme başlandı ve yine en kısa zamanda enteral beslenmeye geri dönüldü.

Kan şekeri ölçümleri alınan arteriyel kanda glukometre (Clever Chek TD-4309-Taiwan) yardımıyla yapıldı. Arteriyel kateterizasyonu olmayan hastalarda kapiller kan örnekleri kullanıldı.

Her iki grupta da hedef kan şekeri aralığı 80-110 mg/dl olarak belirlendi ve hastalara Ek-2’de gösterilen şema uygulanarak tedavileri düzenlendi. Mevcut denkleme göre kan şekeri değeri <80 mg/dl olan hastaların tedavileri durduruldu.

Hastalara endikasyonu konulan tüm tedaviler kan şekeri üzerine olan etkileri düşünülmezsizin uygulandı.

Verilerin Toplanması

Öncelikli olarak hastaların demografik ve klinik verileri toplandı. Bu veriler Tablo.4'te özetlenmiştir. Her hasta için APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) skorları hesaplandı. Hastaların giriş hemogram, rutin biyokimyasal testleri, serum CRP ve giriş ve çıkış HbA1c değerleri kaydedildi. Hastalara hayati olmadıkça kan ürünü verilmedi. Hastalardan, vücut sıcaklığının $>38,5$ °C olması halinde kan kültürleri alındı. Koagülaz negatif stafilocklar için tekrarlayan iki örnekte aynı suşun (antibiyoğrama dayanılarak) diğer etkenler için ise tek örnekte üreme olması halinde septisemi olarak adlandırıldı.

Tablo.4 IV İnfüzyon ve İnsülin Pompası Gruplarının Demografik ve Klinik Verileri

VERİ	İnsülin Pompası Grubu (n = 9)	IV İnfüzyon Grubu (n = 10)
Erkek cinsiyet (n/toplam)	6/9	5/10
Yaş	60,44 ± 21,57	60,5 ± 20,58
APACHE II skoru median (dağılım aralığı)	22 (15-32)	16,5 (12-24)
Diyabet Öyküsü (n/toplam)	3/9	3/10
Giriş KŞ>200 mg/dl (n/toplam)	3/9	3/10
Giriş CRP ortalama (dağılım aralığı)	139,69 ± 107,42 (20-342)	96,48 ± 55,55 (24-184,9)

Sonlanım Noktaları

Birincil sonlanım noktaları yoğun bakım izlemi sırasında ölüm ve kan şekeri değerinin 110 mg/dl değerinin altına inme süresi olarak kabul edildi. İkincil sonlanım noktaları olarak ise yoğun bakımda kalış süresi ve hipoglisemi sıklığı olarak belirlendi.

SONUÇLAR

Mortalite

Çalışma süresinin kısa olmasına bağlı olarak çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ile birlikte İnsülin Pompası grubunda iki, İntravenöz infüzyon grubunda beş hasta yoğun bakım izlemi sırasında kaybedildi. Ancak istatistiksel değerlendirme olarak anlamı bir farklılık saptanmadı

Tablo.5 Gruplara Göre Mortalite

	Mortalite (medyan)
IP Grubu	0
IV Grubu	0,5
p değeri	0,280

Kan Şekeri Değerinin 110 mg/dl'nin Altına İniş Süresi

Her ik grupta da uygulanan insülin tedavisi ile kan şekeri değeri 110 mg/dl değerinin altına indirilebilmiştir. Yapılan değerlendirmede bunun için geçen sürenin iki grup arasında belirgin bir farklılık göstermediği saptanmıştır.

Tablo.6 Gruplara Göre Kan Şekerinin 110 mg/dl Değerinin Altına İnme Süresi

	KŞ kontrol Süresi (saat-medyan)
IP Grubu	5
IV Grubu	8
p değeri	0,076044

Yoğun Bakımda Kalış Süresi

Hastaların yoğun bakımda kalış süreleri insülin pompası grubunda 14,5 gün ve IV grupta 13 gün medyan değerleri ile herhangi bir farklılık gözlenmedi.

Hipoglisemi Sıklığı

Sınır değer olarak 40 mg/dl alındığında her iki grupta da hipoglisemi atağına rastlanmadı.

Günlük İnsülin Kullanımı

Her iki grupta da kan şekeri hedefinin 80-110 mg/dl olarak belirlenmesi ve hastaların çalışmaya giriş şartı kan şekeri değerinin >110 mg/dl olması nedeniyle tüm hastalara insülin tedavisi uygulandı.

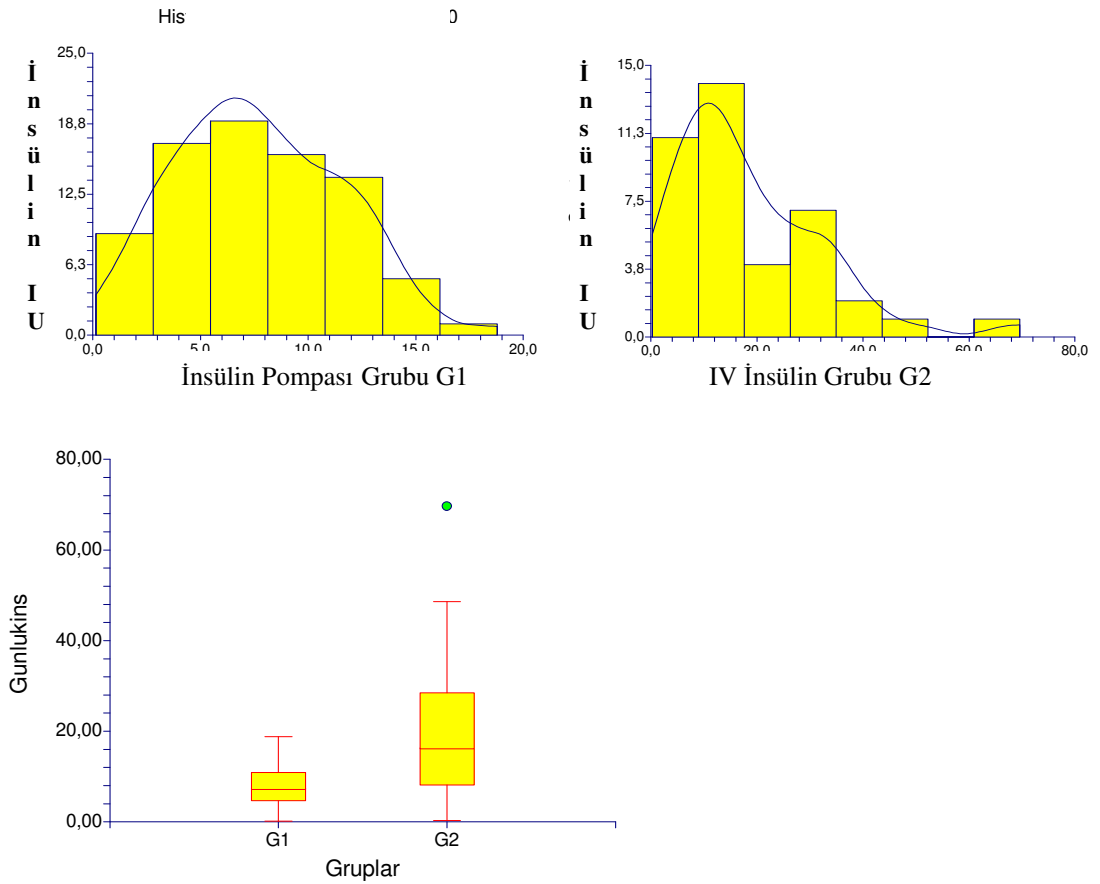
İnsülin pompası grubunda günlük sürekli infüze edilen insülin miktarı IV infüzyon grubuna göre anlamlı olarak daha az olarak görüldü.

Tablo.7 Gruplara Göre Kullanılan Ortalama Bazal İnsülin Miktarları

	Kullanılan Ortalama Bazal İnsülin (IU/gün)
IP Grubu	7,719136 ± 3,82779
IV Grubu	18,59825 ± 14,17614
p değeri	<0,001

Şekil.4’de her iki grupta da günlük sürekli olarak verilen insülin miktarları görülmektedir.

Şekil.4 Her iki Grupta Uygulanan Günlük İnsülin Miktarları



Kan Şekeri Dağılımı

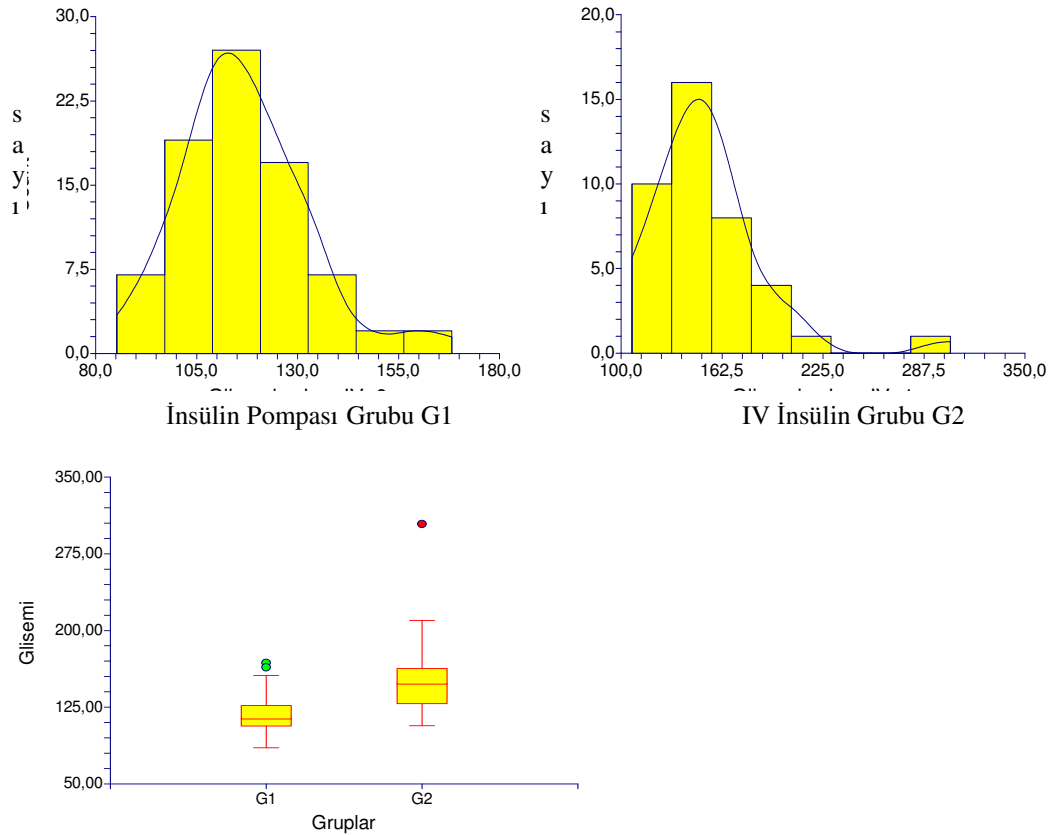
Her iki grupta hedeflenen kan şekeri değerlerine ulaşmakla birlikte dönem dönem bu değerlerden sapma olmuştur. Ayrı ayrı grupların kan şekeri dağılım aralıklarına bakıldığında hedeflenen değerlerden sapmaların IV infüzyon grubunda daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca bu sapmalarla birlikte kan şekerinin ortalama değerlerinin hedeflenen sınırdan olmadığı da göze çarptı.

Tablo.8 Gruplara Göre Ortalama Kan Şekeri Değerleri

	Ortalama Kan Şekeri Değeri (mg/dl)
IP Grubu	116,8222 ± 15,74667
IV Grubu	152,6967 ± 35,25202
p değeri	<0,001

Şekil 5’de bu verilerin dağılım grafikleri görülmektedir

Şekil.5 Her İki Grupta Ölçülen Kan Şekeri Değerlerinin Dağılımı



Günlük Bolus Uygulama

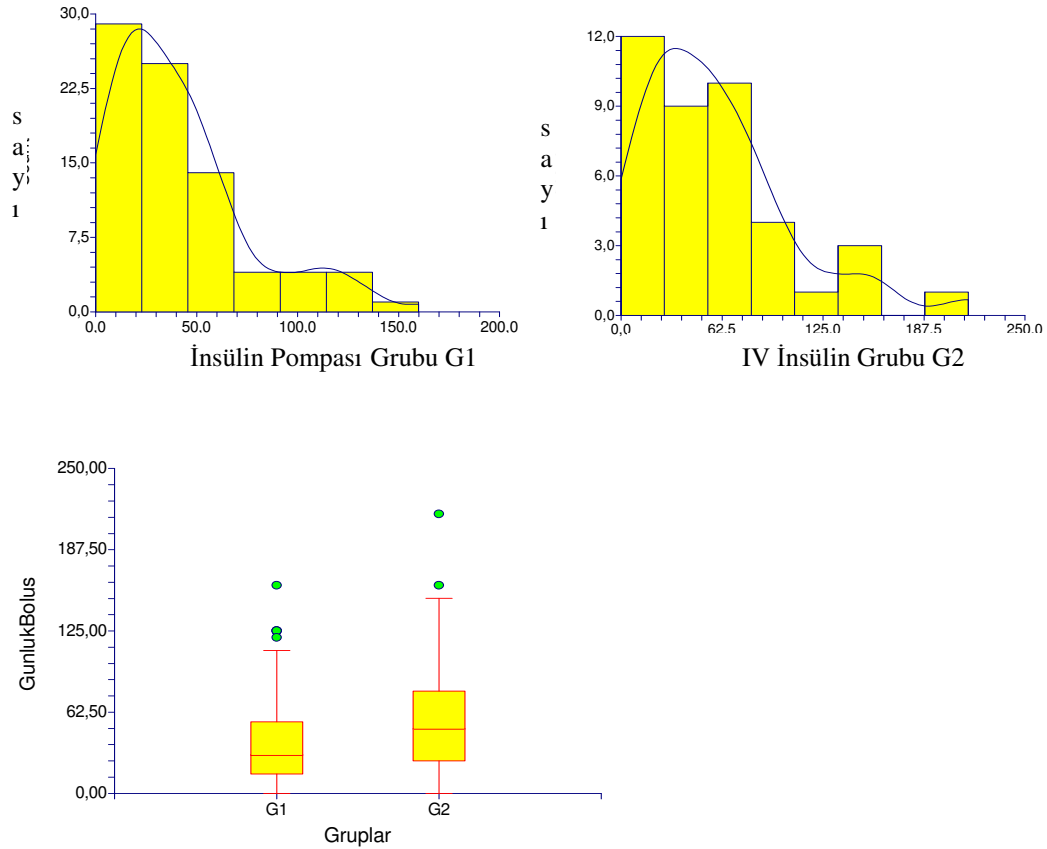
Hastaların kan şekeri değerini istenilen seviyelere indirebilmek için bazal infüzyon ile birlikte verilen IV ya da cilt altı bolus dozları arasında da anlamlı farklılıklar saptandı. İnsülin pompası grubunda bazal infüzyona benzer şekilde bolus dozlarının da daha az miktarda uygulandığı gözlemlendi.

Tablo.9 Gruplara Göre Kullanılan Günlük Ortalama Bolus İnsülin Miktarı

	Günlük Ortalama Toplam Bolus Dozu (IU/gün)
IP Grubu	41,04938 ± 34,12950
IV Grubu	58,75 ± 46,62659
p değeri	0,019

Şekil 6'da bu dağılımlar grafik olarak verilmiştir.

Şekil.6 Her İki Grupta Günlük Uygulanan Bolus Dozlarının Dağılımı



Kan Şekeri Ölçüm Sayısı

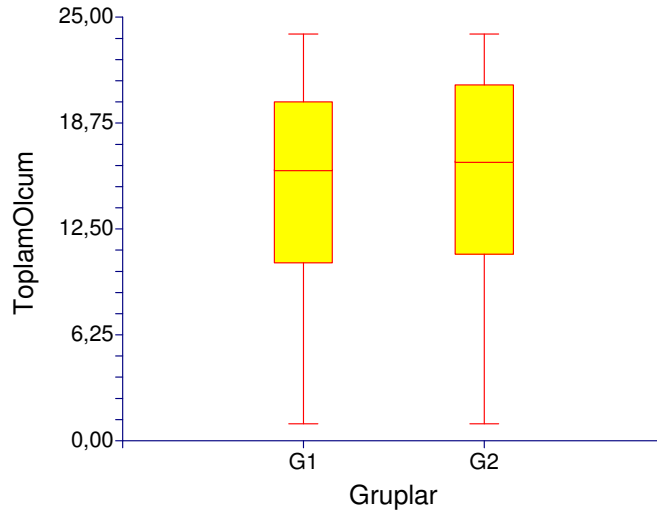
Daha önceden belirlenen protokole göre her iki grupta da kan şekeri ölçüm sıklığı düzenlendi. Her ik grupta da günlük ölçüm sayısı olarak bakıldığında birbirine benzer değerler elde edildi.

Tablo.10 Gruplara Göre Günlük Ortalama Kan Şekeri Ölçüm Sayısı

	Günlük Ortalama Kan Şekeri Ölçümü Sayısı
IP Grubu	15,48148 ± 6,023104
IV Grubu	15,675 ± 6,422666
p değeri	0,871

Şekil. 7 bu ölçüm değerlerinin her iki grup için dağılımını göstermektedir.

Şekil.7 Günlük Kan Şekeri Ölçümü Sayılarının Her İki Gruba Göre Dağılımı



TARTIŞMA

Literatürde yakın döneme kadar yapılmış çalışmalar ile kritik hastada kan şekeri ölçümünün önemi net olarak anlaşılmıştır. Ancak dahiliye yoğun bakımda yapılan çalışmada mortalite üzerine olabilecek olumlu etkileri maskeleyebilecek derecede ön plana çıkan hipoglisemilerin varlığı daha güvenli insülin uygulamalarının gerekli olduğunu göstermiştir. Buradan yola çıkarak planladığımız bu çalışma ile insülin pompası kullanarak sürekli cilt altı insülin infüzyonunun daha güvenli ve en az IV infüzyon kadar etkili olduğunu ispatlamayı amaçladık.

Çalışmamız ele alındığında, öncelikli olarak kritik hastalarda insülin pompasının kullanıldığı ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Literatürde kritik hastalar için neredeyse kontrendike olarak gösterilen bir metodun kullanılmış olması nedeniyle şaşırtıcı ve dikkat çekicidir. Ancak burada insülin pompasının karmaşık fonksiyonlarından ziyade insülinin herhangi bir çözücü içine konmadan konsantre ve daha kontrollü etki yapabileceği cilt altı alana verilmesi amacıyla kullanılmıştır. Bu nedenle dozun belirlenmesinde tek kriter olarak kan şekeri değeri alınmış ve kalori hesabı gibi karmaşık yöntemlere gerek duyulmamıştır. Bu şekilde basit bir kullanımın belirlenmesi de pompanın yoğun bakım hemşireleri ve hekimleri tarafından ek bir eğitim olmaksızın kullanılabilmesini sağlamıştır. Buna dayanarak aslında hastalara uygulanan insülin protokolünden çok sadece uygulama yolunun değiştirilerek intravenöz yolla uygulamanın komplikasyonlarından uzaklaşılması planlanmıştır. Bu nedenle de yaklaşım olarak bir ilki temsil etmektedir.

Çalışma sonunda kullanılan yeni yöntemin birincil sonlanım noktalarından ilki olan mortalite üzerine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür. Ancak bu çalışma için en önemli kısıtlayıcı yön olarak hasta sayısının çok az olduğuna dikkat edilmesi gerekir. Kısa bir dönemde yapılan bu çalışmada toplanan verilerin sayısı bu derecede belirgin bir farkı yaratmak için yeterli değildir. Tersinden değerlendirildiğinde ise insülin pompası kullanımının, etkinliği kanıtlanmış olan IV uygulama kadar etkin olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak bu teori de hasta sayısının azlığı nedeniyle yeterince güçlü dayanaklara sahip değildir. Bu nedenle mortalite açısından herhangi bir yargıya varabilmek için daha geniş ölçekli çalışmaların yapılmasının gerekliliği gözler önüne serilmiştir.

Kan şekeri değerinin 110 mg/dl değerinin altına indirilebilmesi için gerekli sürelerin de her iki grup için birbirine eşit olması önerdiğimiz bu yeni yöntemin de en az IV yöntem kadar etkin olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, daha uzun sürede etki etmesi beklenen cilt altı insülinin kan şekerini kontrol altına almada IV kadar hızlı olduğu anlamına gelmektedir. Böylece hastanın maruz kaldığı hiperglisemi süresi her iki grupta da eşit olarak görülmektedir. Teorik olarak daha hızlı etki etmesi beklenen IV yolun bu yönde herhangi bir avantaj sağlamadığı görülmüştür. Kritik hastada teorik olarak bozulmuş dolaşıma ikincil olarak cilt altına uygulanan bir ilacın farmakokinetiğinin negatif yönde etkilenebileceği düşünülmesine karşın elde edilen bu sonuç uygulama yolundan kaynaklanabilecek bir problem olmadığını göstermektedir. Ayrıca insülinin cilt altı alana verilebilmesi kritik hastalarda kullanılan santral venöz yollardan birinin insülin için ayrılması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır. Bu alandan hasta için gerekli olabilecek başka bir tedavinin verilebilmesine olanak sağlayabildiği gibi bu vasküler giriş yolunun sık olarak kullanılmayacak olması nedeniyle de kontaminasyon riskini azaltmaktadır. Hasta için alternatif olarak getirilen bu yolun etkin bir biçimde ve güvenli olarak kullanımı bu yolun daha sık kullanımını sağlayabilir. Ayrıca elde edilen veriler incelendiğinde mevcut hasta sayısı ile istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte hasta sayısı arttıkça kan şekerini kontrol altına almak için gerekli sürenin insülin pompası lehine azalacağı öngörülebilir. Bu tahminin nedeni çalışmamızda elde edilen sürelerin birbirinden farklı olması ve istatistiksel yöntemle elde edilen p değerinin anlamlı değere bir hayli yakın olmasıdır. Daha geniş ölçekli çalışmalar ile insülin pompasının bu yöndeki avantajı ortaya çıkarılabilir.

Çalışmamızda hastaların yoğun bakım izlem süreleri arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Hasta sayısının azlığı nedeniyle bu yönde bir veri elde edilmiş olabilir. Ayrıca yerel nedenlere bağlı olarak hastaların yoğun bakımdan servise transferinde tıbbi olmayan nedenlere bağlı gecikmeler de rol oynamış olabilir. Ancak kan şekeri değerlerinin insülin pompası ile daha iyi kontrol edildiği göz önüne alındığında bu yöntemin morbidite açısından da fayda sağlayabileceği tahmin edilebilir. Buna bağlı olarak da bu yöntemin kullanımı ile yoğun bakımda hastanın kalış süresinin azalabileceği öngörülebilir.

Çalışmamıza katılan hiçbir hastada hipoglisemi atağının gelişmemiş olması sınır değer olarak 40 mg/dl olarak alınmış olması ve az sayıdaki hastanın yakın izlemine bağlı olarak güvenli bir izlem sıklığının elde edilmesine bağlanabilir. Ayrıca yoğun bakımda çalışan hemşirelerle

birlikte kan şekeri takibinde direkt görev alan yoğun bakım hekimlerinin de varlığı daha sıkı bir kontrol elde edilmesinde rol oynamış olabilir. Kan şekeri izleminin bir-dört saat arasında yapılmış olması da daha önce literatür tarafından güvenli olduğu kanıtlanmış bu metodun çalışmamızda da aynı derecede güvenli olduğunu göstermektedir.

Günlük bolus dozları ve sürekli infüzyon dozlarının insülin pompası grubunda daha düşük olması bir hayli dikkat çekici ve ilginç bir veridir. Zira daha hızlı ve direkt etkili olması beklenen bir IV yönteme karşılık daha az miktarda insülinin cilt altı kullanımı ile daha düşük kan şekeri değerlerinin elde edilmiş olması pek de beklenen bir durum değildir. Burada öncelikli olarak IV yola verilen insülinin bir çözücü içinde olduğu ve bu çözücü içinde çökme ve kristalleşme gibi kullanımını kısıtlayıcı etkenlere maruz kalmış olabileceği düşünülebilir. Ayrıca uygulama yolu için kullanılan bir hayli uzun perfüzyon setlerine de yapışarak aslında verildiği düşünülen insülin dozlarının adsorbe olarak verilemediği düşünülebilir. Bununla beraber ilginç olan bir diğer yön de mortalite açısından sağlanan avantajın büyük kısmının uygulanan insülinin anabolik etkilerine bağlandığı yayınlara karşılık çalışmamızda daha az insülin uygulaması ile elde edilen başarılı sonuçların varlığıdır. Çalışmamız, mortalite açısından IV ile eş durumda görünen, göreceli olarak daha ağır hastalarda, daha iyi kan şekeri değerleri sağlayan ve bunu daha az insülin kullanarak yapabilen bir yöntemin kapılarını aralıyor olması nedeniyle de önemlidir ve öncü konumundadır.

APACHE II skorları ve giriş CRP değerleri daha yüksek olan insülin pompası grubunda ortalama kan şekeri değerinin yaklaşık 116 mg/dl'ye karşılık 152 mg/dl gibi belirgin olarak farklı olması çalışmamızdan elde edilen diğer bir önemli veridir. Öyle ki biyokimyasal belirteçler ve klinik skorlamalar ile daha ağır olan hasta grubunda tedavi ile kan şekerinin optimal düzeylere hipoglisemi yaşanmadan indirilebilmesi günümüz tedavi hedefini oluşturmaktadır. Çalışmamızda bunun hem de daha az insülin kullanılarak başarılabilmiş olması aslında uzun süredir aranan güvenli ve etkili yöntemin sürekli cilt altı insülin infüzyonu olabileceğini göstermektedir. Çalışmaya alınan hasta sayısı az olmakla birlikte yapılan kan şekeri ölçümü sayısının yeterli olması nedeniyle bu veriye güvenle bakılabilir. Ayrıca kan şekeri değerlerinin insülin pompası grubunda daha uzun süre ile hedeflenen aralıkta tutulabilmiş olması da cilt altı uygulamanın avantajlı bir yönüdür. Burada cilt altına uygulanıp IV kadar hızlı etki gösteren bolus insülinin daha uzun süren etkisinden faydalanılmış olabilir. Çalışmamızda gösterilememiş olan mortalite ve morbidite farkının kan şekerinin kontrolü açısından daha avantajlı olduğu görülen bu

yöntemin, daha geniş hasta gruplarına uygulanması sonucunda kendini gösterebileceğini tahmin etmek çok da zor değildir. Bu tedavi yönteminin getirdiği bu avantajın diğer alanlarda da yansımalarının olabileceği ve hiperglisemiye bağlı komplikasyonları daha etkin ve güvenilir olarak önleyebileceği düşünülebilir.

Kan şekeri izlemi sırasında yapılan ölçüm sayısı her ik hasta grubunda da eşit olarak görülmüştür. Bu veri her iki grupta da güvenli aralıklarla kan şekeri ölçümü yapıldığını göstermekte ve zaman ve kaynak kaybı açısından insülin pompası uygulamasının IV uygulamaya göre ek bir yük getirmediğini göstermektedir. Ek olarak insülin pompası grubunda kan şekeri değerinin optimal sınırlara daha yakın seyrettiği ve bu sınırlar içerisinde daha uzun süre ile kaldığı düşünülürse daha uzun döneme yayılabilecek çalışmalar ile kan şekeri ölçüm sıklığında azalma ve dolayısıyla bu yönde tasarruf sağlanabileceği tahmin edilebilir. Böylelikle perfüzör sistemlerine göre az da olsa daha pahalı olan insülin pompalarının bu avantajlı kullanımları ile birlikte maliyet avantajı getirip getirmeyecekleri de incelenebilir.

Bu çalışmada insülin pompalarında da IV perfüzörler gibi kristalize insülin kullanılmıştır. Öncelikli olarak her iki yöntemi aynı şartlarda değerlendirebilmek için böyle bir uygulama yapılmıştır. Ancak tip 1 diyabetik hastalarda insülin pompaları ile birlikte kullanılan hızlı etkili insülin analogları (lispro ve aspart) nin insülin pompaları için kullanımının daha uygun olduğu bilinmektedir. Ancak insülin pompası kullanımı yöntemine ilişkin olarak daha fazla hasta sayısı ile elde edilebilecek daha güçlü dayanaklı veriler ışığında hızlı etkili insülin analogları ile de çalışmaların yapılması gerekecektir. Tip 1 diyabet hastalarında olduğu gibi insülin pompasında kullanılacak olan analog insülinlerin kristalize insüline olan üstünlüğünün kritik hastada da olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu şekilde yeni ve daha etkin bir kan şekeri kontrolünün kapısı da aralanabilir.

Bu çalışmanın eksik yönü olan hasta sayısının azlığının aşılması halinde insülin pompası kullanımına dair umut verici gelişmeler gözlenebilir. Buradan yola çıkarak daha komplike olan günümüz insülin pompaları yerine kritik hastalar için yoğun bakımlarda kullanılmak üzere bolus ve sürekli infüzyon özellikleri dışında karmaşık işlevleri olmayan daha basit pompa sistemleri geliştirilebilir. Bu yeni sistemler ile sadece insülinin uygulama alanı değiştirilerek bir çok faydalı etki daha ucuza maledilebilir. Böylece insülin pompalarının kullanımını kısıtlayan maliyet fazlalığının da önüne geçilebilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, alınmış olan az sayıdaki olguya rağmen daha ağır hastalarda insülin pompası kullanılarak elde edilen daha iyi ve güvenli kan şekeri kontrolünün varlığı dikkat çekicidir. Bu nedenle kritik hastalarda son dönemde eksikliği sorgulanan etkin ve güvenli kan şekeri kontrolü için insülin pompası uygulamasının uygun bir yöntem olup olmadığı konusunda ileri araştırmalar gereklidir. Ancak bu çalışma ile görülebildiği kadarıyla bu yöntem umut vericidir. Yapılacak geniş ölçekli araştırmalar ile yüz güldürücü sonuçların elde edilmesi halinde dahili yoğun bakımlarda sıkı kan şekeri ile elde edilecek morbidite avantajının yanına mortalite avantajı da eklenebilir. Ayrıca karmaşık kullanım özellikleri nedeniyle kritik hastalar yönünden kullanımı göz ardı edilmiş olan insülin pompalarının basit versiyonları geliştirilerek yoğun bakımlarda aynen intravenöz perfüzörler gibi kullanımı yaygınlaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Gearhart, M.M. and S.K. Parbhoo, *Hyperglycemia in the critically ill patient*. AACN Clin Issues, 2006. 17(1): p. 50-5.
2. Hancu, N., M.G. Netea, and I. Baci, *High glucose concentrations increase the tumor necrosis factor-alpha production capacity by human peripheral blood mononuclear cells*. Rom J Physiol, 1998. 35(3-4): p. 325-30.
3. de Galan, B.E., et al., *Hypoglycaemia downregulates endotoxin-induced production of tumour necrosis factor-alpha, but does not affect IL-1beta, IL-6, or IL-10*. Cytokine, 2003. 22(3-4): p. 71-6.
4. Morohoshi, M., et al., *Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro*. Diabetes, 1996. 45(7): p. 954-9.
5. Esmann, V., *The diabetic leukocyte*. Enzyme, 1972. 13(1): p. 32-55.
6. Mowat, A. and J. Baum, *Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1971. 284(12): p. 621-7.
7. Delamaire, M., et al., *Impaired leucocyte functions in diabetic patients*. Diabet Med, 1997. 14(1): p. 29-34.
8. Vassilopoulou-Sellin, R., *Endocrine effects of cytokines*. Oncology (Williston Park), 1994. 8(10): p. 43-6, 49; discussion 49-50.
9. van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the critically ill patients*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1359-67.
10. Van den Berghe, G., et al., *Intensive insulin therapy in the medical ICU*. N Engl J Med, 2006. 354(5): p. 449-61.
11. Selam, J.L., et al., *Clinical trial of programmable implantable insulin pump for type I diabetes*. Diabetes Care, 1992. 15(7): p. 877-85.
12. Rodriguez, B.L., et al., *The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men*. Diabetes Care, 2002. 25(6): p. 951-5.
13. Bochicchio, G.V., et al., *Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients*. J Trauma, 2005. 58(5): p. 921-4.
14. Laird, A.M., et al., *Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients*. J Trauma, 2004. 56(5): p. 1058-62.
15. Jeremitsky, E., et al., *The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury*. J Trauma, 2005. 58(1): p. 47-50.
16. Kagansky, N., S. Levy, and H. Knobler, *The role of hyperglycemia in acute stroke*. Arch Neurol, 2001. 58(8): p. 1209-12.
17. Capes, S.E., et al., *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview*. Lancet, 2000. 355(9206): p. 773-8.
18. Rovlias, A. and S. Kotsou, *The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury*. Neurosurgery, 2000. 46(2): p. 335-42; discussion 342-3.

19. Selye, H., *What is stress?* Metabolism, 1956. 5(5): p. 525-30.
20. Korte, S.M., et al., *The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease.* Neurosci Biobehav Rev, 2005. 29(1): p. 3-38.
21. Stumvoll, M., et al., *Glucose allostasis.* Diabetes, 2003. 52(4): p. 903-9.
22. Stumvoll, M., *Control of glycaemia: from molecules to men. Minkowski Lecture 2003.* Diabetologia, 2004. 47(5): p. 770-81.
23. Charmandari, E., C. Tsigos, and G. Chrousos, *Endocrinology of the stress response.* Annu Rev Physiol, 2005. 67: p. 259-84.
24. Blalock, J.E., *Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock.* J Exp Med, 2002. 195(6): p. F25-8.
25. Blalock, J.E., *The immune system as the sixth sense.* J Intern Med, 2005. 257(2): p. 126-38.
26. Johnson, M.L., et al., *Deconvolution analysis as a hormone pulse-detection algorithm.* Methods Enzymol, 2004. 384: p. 40-54.
27. Mechanick, J.I., H.S. Sacks, and R.H. Cobin, *Hypothalamic-pituitary axis dysfunction in critically ill patients with a low free thyroxine index.* J Endocrinol Invest, 1997. 20(8): p. 462-70.
28. Vermes, I. and A. Beishuizen, *The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. 15(4): p. 495-511.
29. Ellger, B., Y. Debaveye, and G. Van den Berghe, *Endocrine interventions in the ICU.* Eur J Intern Med, 2005. 16(2): p. 71-82.
30. Hofseth, L.J., *The adaptive imbalance to genotoxic stress: genome guardians rear their ugly heads.* Carcinogenesis, 2004. 25(10): p. 1787-93.
31. Liaudet, L., *Poly(adenosine 5'-diphosphate) ribose polymerase activation as a cause of metabolic dysfunction in critical illness.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002. 5(2): p. 175-84.
32. Marik, P.E. and M. Raghavan, *Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis.* Intensive Care Med, 2004. 30(5): p. 748-56.
33. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis.* Nature, 2002. 420(6917): p. 868-74.
34. Turina, M., D.E. Fry, and H.C. Polk, Jr., *Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects.* Crit Care Med, 2005. 33(7): p. 1624-33.
35. Umpierrez, G.E., et al., *Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.* J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(3): p. 978-82.
36. Pomposelli, J.J., et al., *Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1998. 22(2): p. 77-81.
37. Finney, S.J., et al., *Glucose control and mortality in critically ill patients.* Jama, 2003. 290(15): p. 2041-7.
38. Klip, A., et al., *Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures.* Faseb J, 1994. 8(1): p. 43-53.

39. Pekala, P., et al., *Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin*. J Biol Chem, 1990. 265(30): p. 18051-4.
40. Quinn, L.A. and W.D. McCumbee, *Regulation of glucose transport by angiotensin II and glucose in cultured vascular smooth muscle cells*. J Cell Physiol, 1998. 177(1): p. 94-102.
41. Sanchez-Alvarez, R., A. Taberbero, and J.M. Medina, *Endothelin-1 stimulates the translocation and upregulation of both glucose transporter and hexokinase in astrocytes: relationship with gap junctional communication*. J Neurochem, 2004. 89(3): p. 703-14.
42. Shikhman, A.R., et al., *Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes*. J Immunol, 2001. 167(12): p. 7001-8.
43. Tirone, T.A. and F.C. Brunicardi, *Overview of glucose regulation*. World J Surg, 2001. 25(4): p. 461-7.
44. Vanhorebeek, I., et al., *Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients*. Lancet, 2005. 365(9453): p. 53-9.
45. Brownlee, M., *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature, 2001. 414(6865): p. 813-20.
46. Giugliano, D., A. Ceriello, and G. Paolisso, *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes Care, 1996. 19(3): p. 257-67.
47. West, I.C., *Radicals and oxidative stress in diabetes*. Diabet Med, 2000. 17(3): p. 171-80.
48. Aulak, K.S., et al., *Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004. 286(1): p. H30-8.
49. Frost, M.T., et al., *Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex I in activated macrophages*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005. 288(2): p. R394-400.
50. Lanza-Jacoby, S., et al., *Disturbances in the composition of plasma lipoproteins during gram-negative sepsis in the rat*. Biochim Biophys Acta, 1992. 1124(3): p. 233-40.
51. Khovidhunkit, W., et al., *Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins*. J Infect Dis, 2000. 181 Suppl 3: p. S462-72.
52. Agus, M.S., et al., *Intravenous insulin decreases protein breakdown in infants on extracorporeal membrane oxygenation*. J Pediatr Surg, 2004. 39(6): p. 839-44; discussion 839-44.
53. Gore, D.C., et al., *Extremity hyperinsulinemia stimulates muscle protein synthesis in severely injured patients*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004. 286(4): p. E529-34.
54. Hansen, T.K., et al., *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(3): p. 1082-8.
55. Jonassen, A.K., et al., *Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion*. Cardiovasc Drugs Ther, 2000. 14(6): p. 615-23.
56. Das, U.N., *Insulin: an endogenous cardioprotector*. Curr Opin Crit Care, 2003. 9(5): p. 375-83.

57. Jonassen, A.K., et al., *Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling*. *Circ Res*, 2001. 89(12): p. 1191-8.
58. Gao, F., et al., *Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation*. *Circulation*, 2002. 105(12): p. 1497-502.
59. Van den Berghe, G., *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* *J Clin Invest*, 2004. 114(9): p. 1187-95.
60. Nijveldt, R.J., T. Teerlink, and P.A. van Leeuwen, *The asymmetrical dimethylarginine (ADMA)-multiple organ failure hypothesis*. *Clin Nutr*, 2003. 22(1): p. 99-104.
61. Siroen, M.P., et al., *Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: a possible explanation of reduced morbidity and mortality?* *Crit Care Med*, 2005. 33(3): p. 504-10.
62. Meijering, S., et al., *Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature*. *Crit Care*, 2006. 10(1): p. R19.
63. Lee, S.W., R. Im, and R. Magbual, *Current perspectives on the use of continuous subcutaneous insulin infusion in the acute care setting and overview of therapy*. *Crit Care Nurs Q*, 2004. 27(2): p. 172-84.
64. Cook, C.B., et al., *Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting: proposed guidelines and outcome measures*. *Diabetes Educ*, 2005. 31(6): p. 849-57.
65. White, W.A., Jr., H. Montalvo, and J.M. Monday, *Continuous subcutaneous insulin infusion during general anesthesia: a case report*. *Aana J*, 2004. 72(5): p. 353-7.
66. Taylor, B.E., et al., *Efficacy and safety of an insulin infusion protocol in a surgical ICU*. *J Am Coll Surg*, 2006. 202(1): p. 1-9.
67. Presutti, E. and J. Millo, *Controlling blood glucose levels to reduce infection*. *Crit Care Nurs Q*, 2006. 29(2): p. 123-31.

EK-1 [66]

ICU Insulin orders
Physician's Orders

Insulin Infusion Regimen:

- Standard insulin infusion: Regular insulin 100 units/100 ml of NS
- **If TF or TPN discontinued:**
 1. Start D51/2NS at TF or TPN rate
 2. Hold insulin infusion for one hour and obtain BG – resume infusion if necessary based on BG value.
 3. When TF/TPN resumed: d/c dextrose in IVFs and resume previous insulin infusion rate.

Monitoring:

- BG q 1 h with insulin infusion initiation
- BG q 2 h with 2 consecutive values in 80-150 mg/dl range
- BG q 4 h with 4 consecutive values in 80-110 mg/dl range and stable
- **BG q 3 h if patient with any of the following: creatinine level > 1.5, receiving HD or CVVHD, or UOP ≤ 30 ml/h. Infusion should only be titrated q 3 h.**
- Resume BG q 1 h if: BG > 250 mg/dl, BG < 70 mg/dl, BG changes by > 60 mg/dl, or patient off infusion > 24 h (decrease BG checks as outlined above)

Use only for Initial Initiation of Insulin Infusion or if patient has been off infusion > 24 hours

130-170 mg/dl	171-220 mg/dl	221-279 mg/dl	280-329 mg/dl	330-379 mg/dl	380-430 mg/dl	> 430 mg/dl
No IVP Infusion @ 1unit/h	Give 2units IVP Infusion @ 1unit/h	Give 4units IVP Infusion @ 2units/h	Give 6units IVP Infusion @ 2units/h	Give 8units IVP Infusion @ 2units/h	Give 10units IVP Infusion @ 3units/h	Call MD for orders

Blood Glucose (BG)	If BG decreasing – infusion changes	If BG increasing – infusion changes
< 60 mg/dl	D/C insulin infusion. Give 50 ml D 50% IVP. Check BG in 30 minutes, if BG remains < 60 mg/dl, repeat 50 ml D 50% IVP and call HO. When BG > 110 mg/dl resume insulin infusion at 50% of previous rate (round down to whole number: previously 5 units/h → 2.5 units/h → 2 units/h)	
60 - 80 mg/dl	Stop infusion.	Continue to hold infusion
81-110 mg/dl If BG in this range x 4 on ≤ 1 unit/h obtain order to restart SSI regimen	If BG was 80-120, continue same rate If BG was 121-200, decrease by 2 units/h or d/c if ≤ 2 units/h If BG was > 200, decrease by 3 units/h or d/c if ≤ 3 units/h	Maintain at present rate.
111-150 mg/dl	Continue same rate - If BG ↑'d by > 40mg/dl over 2h- stop infusion check BG in 1 h	Increase by or restart at 1 unit/h.
151-200 mg/dl	Increase by or restart at 1unit/h - If BG ↑'d by 40-60mg/dl over 2h- continue same rate, if > 60 mg/dl - stop infusion check BG in 1 h	Increase by or restart at 2 units/h. Resume BG 2 q h.
201-250 mg/dl	Increase by or restart at 2 units/h	Give 4 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 2 units/h. Resume BG 2 q h.
251-300 mg/dl	Increase by or restart 2 units/h	Give 4 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 2 units/h. Resume BG q 1 h.
301-349 mg/dl	Increase by or restart at 2 units/h	Give 6 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 3 units/h. Resume BG q 1 h.
350-400 mg/dl	Increase by or restart at 3 units/h	Give 6 units insulin IVP then increase infusion by or restart at 3 units/h Resume BG q 1 h.
> 400 mg/dl	Call HO	Call HO

Date: _____ Time: _____ Physician Signature: _____
Printed Name: _____ Pager: _____

Figure 1. Phase III Insulin infusion protocol.

EK-2 [67]

Insulin drip protocol

Goal: Treatment of hyperglycemia for a target blood glucose of **80–110 mg/dL**
Not for treatment of DKA

1. Discontinue **ALL** previous orders for insulin.
2. Obtain glucose Q1H after insulin infusion started. If no rate changes are needed for 3 consecutive measurements and in target range, decrease accuchecks to Q2h.
3. Resume Q1H accuchecks if TPN or enteral feeding is decreased or discontinued, made NPO for any reason, or to achieve target glucose (i.e., 80–110 mg/dL).
4. If TPN or tube feeding is restarted, resume accuchecks Q1H (See no. 2).
5. When meals are resumed, consider change to subcutaneous insulin sliding scale.

Initiating insulin infusion (Use Novalog Insulin)

150–200 mg/dL	201–250 mg/dL	251–300 mg/dL	301–350 mg/dL	351–400 mg/dL	>400 mg/dL
2 units/h	3 units/h	6 units/h	8 units/h	10 units/h	12 units/h

Initiating infusion titration (Use Novalog Insulin = 1 unit/mL)


<60 mg/dL	Stop Insulin infusion Give 1 amp D50W & recheck blood glucose in 1 h	
60–79 mg/dL	Stop Insulin infusion Recheck blood glucose in 1 h. If greater than 80 mg/dL, restart insulin infusion at ½ the previous rate	
80–110 mg/dL	If previous glucose was greater than 80 mg/dL, maintain the same rate If BG trending downward by 10–20 mg/dL, may decrease rate by 0.5–2 units/h If previous glucose was less than 80 mg/dL, restart infusion at ½ the previous rate	

	If trending upward more than 20 mg/dL	If trending downward more than 20 mg/dL
111–150 mg/dL	Increase rate by 0.5–2 units/h	Decrease rate by 0–2 units/h
151–200 mg/dL	Increase rate by 1–3 units/h	Decrease rate by 0–3 units/h
201–250 mg/dL	Increase rate by 2–4 units/h	Decrease rate by 0–3 units/h
251–300 mg/dL	Increase rate by 2–4 units/h	Decrease rate by 0–4 units/h
301–350 mg/dL	Increase rate by 3–5 units/h	Decrease rate by 0–5 units/h
350–400 mg/dL	Increase rate by 3–5 units/h	Decrease rate by 0–5 units/h
>400 mg/dL	Increase rate by 3–5 units/h and notify MD	Decrease rate by 0–5 units/h
	Call MD for rates greater than 50 units/h	

Signature: _____ MD

Date/time: _____

Memorial Hermann
Southwest Hospital
FOR YOUR WHOLE LIFE™
Insulin Drip Protocol



88899 1/05

Figure 2. Insulin drip sliding scale protocol.

EK-3

DEUTF İç Hastalıkları

Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi

Kan Şekeri İzlem Çizelgesi

Hastanın giriş kan şekeri değerine göre;

1) Bolus dozu

KŞ > 110 ve < 150	5 IU
KŞ > 150 ve < 200	10 IU
KŞ > 200 ve < 250	15 IU
KŞ > 250 ve < 300	20 IU
KŞ > 300 ve < 350	25 IU

2) Başlangıç Bazal infüzyon hızı

Hastanın KŞ (mg/dl) – 80 / 100 IU/saat
--

3) İzlem aralığı

KŞ > 110 mg/dl veya < 80 mg/dl ise saatlik KŞ takibi 80>KŞ<110 ise ve arka arkaya 3 ölçüm bu şekilde ise 2 saatte bir KŞ takibi; eğer halen aynı şekilde devam ediyorsa 3 ölçümden sonra 4 saatte bir KŞ ölçümü Eğer istenen aralıkta kalmazsa bir önceki uygulamaya geçilip saatlik ölçüme geçilecek

Kan şekerinin 8 saat süreyle istenen değerlerin üzerinde gitmesi halinde uygulanan bazal dozun 2 katı uygulanacaktır. Yani:

$$\text{Bazal doz} = \text{Hastanın (KŞ-80 / 100)} \times 2$$

olarak hesaplanacaktır. Bolus değerlerinde değişiklik yapılmayacaktır. Hastanın KŞ 80-110 aralığına çekildikten sonra eğer KŞ<80 mg/dl olursa bir önceki normal şemaya geri dönecektir.

Eğer 2 katı dozla da KŞ değerleri 4 saatte istenen düzeye gelmezse 3 katı doza geçilecektir:

$$\text{Bazal doz} = \text{Hastanın (KŞ-80 / 100)} \times 3$$