

Yoğun Bakım Hastalarında Yoğun İnsülin Tedavisi İle Kan Şekerinin Sıkı Kontrolünün Mortalite Ve Morbiditeye Etkileri*

The Effects of Tight Glucose Control By Intensive Insulin Therapy On Mortality, and Morbidity In Critically Ill Patients

Özlem Selvi Can, Melek Tulunay, Mehmet Oral, Necmettin Ünal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD

*24th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Congress ve 37. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Amaç: Bu çalışma, yoğun bakım (YB) hastalarında sürekli insülin infüzyonu ile kan şekerinin sıkı kontrolünün mortalite, morbidite ve immün paraliziye etkilerini araştırmak amacı ile planlandı.

Materyal ve Metod: Bu prospektif, randomize ve kontrollü çalışmaya YB'a kabul edilen hasta veya birinci derece yakınlarından onam alınan toplam 20 hasta dahil edildi. Hastalar YB'ye kabulden sonra randomize olarak, Yoğun İnsülin Tedavisi (YİT) veya Geleneksel İnsülin Tedavisi (GİT) gruplarından birine alındı. Her iki gruba 10'ar hasta dahil edildi. Sürekli insülin infüzyonu ile YİT grubunda kan şekeri 80-110 mg/dL, GİT grubunda 180-200 mg/dL arasında tutuldu. Hastalar YB'ye kabul edildikten sonra günlük APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) ve TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System, Tedavi Amaçlı Girişim Skorlama Sistemi) skorlamaları yapıldı. Kabul, 5, 14 ve 28'inci günde tam kan ve biyokimyasal analizler yapıldı, C-reaktif protein (CRP) ve akım sitometri yöntemi ile monositik HLA-DR düzeyi saptandı. Yoğun bakım ve hastanede kalma süreleri ile olası mortalite nedeni ve zamanı kaydedildi. İstatiksel analizde Mann Whitney U Testi ve Chi-Square Testi kullanıldı ve p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: YİT grubunda, kan transfüzyonu ihtiyacı ile sabah 06 ve gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyleri GİT grubundan daha düşük bulundu (p<0,05). Yoğun insülin tedavisi ile YB mortalitesi %20, hastane mortalitesi %30 azalmasına karşın bu azalmalar anlamlı bulunmadı. Ayrıca bu çalışmada YİT grubunda, YB ve hastanede kalma süreleri, inotrop ve renal replasman tedavisi gereksinimi, hiperbilirubinemi, dolaşım sistemi enfeksiyonu sıklığının daha az olduğu ancak, bunların istatistiksel öneme ulaşmadığı saptandı. Yoğun insülin tedavisinin monosit HLA-DR düzeyi ve CRP üzerine de önemli bir etkisi gösterilemedi.

Sonuç: YİT ve GİT Grupları arasında mortalite ve immün paralizi açısından önemli bir farklılığa rastlanmadı. YİT grubunda kan transfüzyonu ihtiyacı ile sabah 06, gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyleri anlamlı şekilde düşük bulundu (p<0,05).

Anahtar Sözcükler: *Kritik hastalık, Stres yanıtı, Hiperglisemi, Yoğun insülin tedavisi, Sıkı glukoz kontrolü*

Aim: This study was planned in order to search the effect of tight blood glucose level control with continuing insulin infusion on mortality, morbidity and immune paralysis among critically ill patients.

Material and Method: This prospective randomized study was conducted on 20 patients after approval from all patients or first-degree relatives were obtained on admission to intensive care unit (ICU). On admission, the patients were randomly assigned to Intensive Insulin Therapy (IIT) or Conventional Insulin Therapy (CIT) Groups. Each group involved 10 patients. In IIT Group, we tried to maintain blood glucose levels between 80-110 mg/dL via continuous insulin infusion; whereas blood glucose level was maintained between 180-200 mg/dL in CIT Group. After admission, APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) and TISS 28 (Therapeutic Intervention Scoring System) scores were calculated daily. Complete blood count, blood chemistry analyzes CRP (C-reactive protein) levels and monocytic HLA-DR levels were determined on admission, 5th, 14th and 28th days. The length of stay in intensive care unit and in hospital were also recorded in addition to the possible cause and time of mortalities. Were performed for statistical analyzes Mann Whitney U and Chi-Square Test. The p values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results: The transfusion requirement, blood glucose levels at 6 a.m. and daily minimal and maximal glucose levels were found to be lower in the IIT Group (p<0.05). Although intensive insulin therapy reduced intensive care unit mortality by 20% and hospital mortality by 30%, these variables were not considered to be statistically significant. In addition, this study showed that intensive insulin therapy reduced lengths of intensive care unit and hospital stay, inotropic treatment, renal replacement therapy requirement, hyperbilirubinemia and blood stream infection; however these differences were not statistically insignificant. We could not show important effect of intensive insulin therapy upon monocyte HLA-DR and CRP levels.

Conclusion: There were no difference between IIT or CIT Groups in terms of mortality and immun paralysis. The transfusion requirement, blood glucose levels at 6 a.m. and daily minimal and maximal glucose levels were significantly lower in IIT Group (p<0.05).

Key words: *Critical illness, Stress response, Hyperglycemia, Intensive insulin therapy, Tight glucose control*

Geliş tarihi : 22 08,2013 • Kabul tarihi: 14 02 2014

İletişim

Uzm. Dr. Özlem S. Can
Telefon : 0 312 508 2401-2393
E-mail : ocan@medicine.ankara.edu.tr
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD
İbni Sina Hastanesi, D Blok Kat:3 Samanpazarı, Ankara

Beş günden uzun yoğun bakım (YB) tedavisi gerektiren kritik hastalarda morbidite ve mortalite oldukça yüksektir (1). Kritik hastalık polinöropatisi ve iskelet kas yıkımının da katkıda bulunduğu

uzamış mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kazanılan enfeksiyonlar ve kritik hastalıklara bağlı enfeksiyona yatkınlık artışı, mortalite ve morbidite artışında önemli rol oynamaktadır (2, 3).

Önceden diyabetik olmayan kritik YB hastalarında bile YB tedavisi sırasında karaciğer ve kasta insülin rezistansından ve rölatif insülin yetersizliğinden kaynaklanan hiperglisemiye sık rastlanır (1-6). Önceleri geleneksel olarak YB'ye kabul edilen bu hastalarda, hastalık veya travma tarafından tetiklenen hipergliseminin insülin rezistansından kaynaklandığı ve hipergliseminin de potansiyel olarak adaptif ve faydalı bir yanıt olduğu düşünülmekteydi. Bu nedenle bu hasta grubunda renal eşiği aşım glukozüri (200-215 mg/dL) ve buna bağlı sıvı şifti olana dek hiperglisemi tedavisine başlanmazdı. 2001 yılında YB hastalarında adaptif olduğu düşünülen bu hipergliseminin insülin infüzyonu ile normal sınırlarda tutulmasının mortalite ve morbidite düşürülmesinde etkili olduğunu gösteren Van den Berghe ve ark.larının (3) Leuven'de yapılan çalışması, YB hastalarında kan şekeri kontrolünün önemini anlaşılmasında adeta yeni bir çığır açtı.

Van den Berghe ve ark. (3) tarafından çoğu kardiyak cerrahiden sonra YB'a kabul edilen 1548 hastada yapılan çalışmada, kan şekeri 80-110 mg/dL olacak şekilde insülin infüzyonu yapılan hastalarda (Yoğun İnsülin Tedavisi: YİT), kan şekeri 180-200 mg/dL olacak şekilde insülin uygulanan hastalara kıyasla (Geleneksel İnsülin Tedavisi: GİT) mortalitenin %8'den %4,6'ya düştüğü saptandı. Yayımlandıktan sonra büyük yankı yaratan Van den Berghe ve ark. (3)'nın bu çalışmasından sonra farklı hasta gruplarında YİT ile kan şekerinin sıkı kontrolünün etkisini araştıran çalışmalar yapıldı (7-12). Van den Berghe ve ark. (7)'nin medikal yoğun bakımda tedavi edilen hastalarda yaptığı bir diğer çalışmada ise YİT'nin mortalite üzerinde etkisi saptanamamış, ancak morbiditeyi azalttığı

gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan büyük çaplı dahili ve cerrahi YB'lardaki farklı kritik hasta gruplarını içeren araştırmalar (8-10), ve metaanalizlerde (11, 12), YİT ile kan şekerinin daha düşük seviyede tutulmasının mortaliteyi azaltmadığı; üstelik, YİT grubunda hipoglisemiye daha çok rastlandığı ve hipoglisemi gelişen hastalarda da mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır (8-13).

Yoğun insülin tedavisi ile sıkı glukoz kontrolünün kritik hastalarda faydası varsa bu faydalı etkiler, hipergliseminin önlenmesi, insülinin etkisi ya da her ikisine bağlı olabilir. Hiperglisemi, nötrofillerin fagositik fonksiyonlarını bozduğundan, hipergliseminin düzeltilmesinin bakteriyel fagositozisi artırması olasıdır (14). Diğer olası mekanizmalar, insülinin antiapoptotik etkisi ile ilişkili olabilir. İnsülin, fosfatidilinositol 3-kinaz-Akt yolağını aktive ederek çeşitli uyarılardan kaynaklanan apoptotik hücre ölümünü önleyebilir (15). Normal hücreler, hiperglisemiye karşı GLUT- taşıyıcılarını azaltarak kendilerini korurlar. Kritik hastalarda bu taşıyıcıların sayısı artabilir ve bu da kritik hastaları hiperglisemiye karşı savunmasız kılabilir (16).

Yoğun bakım hastalarının büyük bir kısmında genellikle enfeksiyon veya enfeksiyon-dışı nedenlerle sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome: SIRS) gelişir (17,18). SIRS, pro inflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin yapımında artış ile karakterize, jeneralize, inflamatuvar bir sendromdur. Bu inflamatuvar olay pek çok sistemi etkiler ve hastaların bazıları başlangıçta bu hiper inflamatuvar yanıtla bağlı çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (multiple organ

dysfunction syndrome: MODS) ile kaybedilebilir. Pro inflamatuvar sitokinler SIRS/sepsis patogeneğinde ve organ disfonksiyonlarının gelişmesinde önemli rol oynarlar. Bununla birlikte, sepsisli hastaların serum ve vücut sıvılarında pro inflamatuvar sitokinlerin yanında anti inflamatuvar sitokinlere de rastlanması, ölümün sadece bu abartılı pro inflamatuvar yanıtın (hiperinflamasyon) kaynaklanmıyacağını düşündürmüştür (19, 20). Gerçekten de sepsisli hastaların bazılarında bu abartılı sistemik inflamatuvar yanıtı takiben veya daha başlangıçta, anti inflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunda artış, immünitede bozulma ve anerjinin eşlik ettiği anti inflamatuvar immünoşüpresif bir dönem (immun paralizi) gelişir. Sepsise bağlı bu immünoşüpresyon dönemi, sistemik enfeksiyonlara yatkınlık artışına da yol açarak ölüme neden olabilir (19-22). Bu immün paralizi ya da hipo inflamatuvar dönem ilk kez Dr. Roger Bone tarafından "karşıt anti-inflamatuvar yanıt sendromu (counter antiinflammatory response syndrome: CARS)" adı ile tanımlanmıştır (20). CARS'ın bilinen antijenlerle yapılan cilt testinde anerji, bozulmuş antikor yapımı ve monosit yüzey antijeni olan HLA-DR ekspresyonunda azalışa, anti inflamatuvar sitokin IL-10 düzeyinde artışa ve pro inflamatuvar sitokin IL-6 düzeyinde azalışa eşlik ettiği saptanmıştır (19, 20). CARS'da gelişen immün paralizi (veya immünoşüpresyon), T-hücresi ve nötrofil fonksiyonlarında değişim ile birlikte monositlerin bir yüzey antijeni olan major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf II HLA-DR antijenlerinde hızlı azalmaya eşlik ettiğinden, HLA-DR ekspresyonunun azalmasının CARS'ın iyi bir biyobelirteci olduğu bildirilmiştir (20, 23-25).

Van den Berghe'in çalışmasındaki (3) hastalar, çoğu kardiyovasküler cerrahi geçirmiş Akut fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (Acute Physiology and chronic Health Evaluation II, APACHE II) skorları ortancası 9 olan postoperatif hastalardan oluşmaktadır. Bizim yoğun bakım ünitemize kabul edilen hastalar ise APACHE II skorları genellikle daha yüksek olan medikal ve cerrahi hastalarından oluşmaktadır. Bu nedenle bu çalışma şu hipotezlerin araştırılması amacı ile planlandı: 1) Dahili ve cerrahi patolojilerle YB'a kabul edilen, daha yüksek APACHE II skorlu hastalarda da agresif insülin tedavisi mortalite üzerine benzer etkiye sahip olabilir, 2) Hiperglisemi veya rölatif insülin yetersizliği veya bunların kombinasyonu kritik hastalarda ciddi enfeksiyonlara yatkınlık artışı, sepsis ve sepsise bağlı MODS prevalansında artışa yol açıyorsa, insülinle sıkı glukoz kontrolü, YB hastasında sık rastlanan immün paraliziyi ve bunun biyobelirteci olan HLA-DR düzeyindeki düşmeleri önleyebilir.

Bu hipotezlerden yola çıkarak bu çalışma, kan şekeri sürekli insülin infüzyonu ile 80-110 mg/dL tutulan YİT grubunda ve kan şekeri 180-200 mg/dL tutulan GİT grubunda (kontrol grubu) 5, 14 ve 28 günlük mortalite ve morbidite ile HLA-DR düzeylerinin saptanması amacı ile planlandı.

Materyal ve Metod

Bu prospektif, randomize ve kontrollü çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Reanimasyon Ünitesinde 1 Şubat 2003 - 1 Ağustos 2003 tarihleri arasında yatarak tedavi edilen toplam 20 hasta ile yapıldı.

En az iki SIRS kriteri olan, mekanik ventilasyon tedavisi yapılan ve yoğun bakımda en az beş gün

kalmaması beklenen erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya kabul edilen hastaların veremiyorlarsa kendilerinden, veremiyorlarsa aile yakınlarından yazılı izin alındı. 18 yaşından küçük hastalar, yakınları ya da kendileri yapılacak işlemi reddeden hastalar, ölmek üzere olan hastalar ya da başka bir çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar, yoğun bakıma kabul edilmelerinden sonra randomize olarak yoğun insülin (YİT) veya geleneksel insülin (GİT) tedavi protokolüne alındı. GİT grubunda kan şekeri 215 mg/dL'yi aştığında 50 mL %0,9'luk NaCl solüsyonuna 50 İÜ kristalize insülin konularak infüzyon pompası aracılığı ile sürekli insülin infüzyonuna başlandı. Hazırlanan insülin solüsyonun infüzyon hızı kan şekeri 180-200 mg/dL olacak

şekilde titre edildi. YİT grubunda ise kan şekeri 110 mg/dL'yi aştığında, sürekli insülin infüzyonuna başlandı ve infüzyonun hızı kan şekeri 80-110 mg/dL arasında tutulacak şekilde titre edildi. Maksimum insülin dozu keyfi olarak 50 İÜ/saat olarak kabul edildi. YİT grubundaki hastalar YB'dan çıktıktan sonra hastanede kaldıkları süre içerisinde geleneksel yaklaşımla kan şekeri 180-200 mg/dL arasında tutulmaya çalışıldı.

İnsülin dozunun ayarlaması; 1-4 saat aralarla kapiller yöntemle glukoz analizi yapan (Accu-Check Active, Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) cihazla kan glukozu belirlendikten sonra Van den Berghe ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kullandıkları protokol izlenerek YB'da çalışan bir doktor tarafından yapıldı (EK 1) (3).

EK 1. KAN ŞEKERİ DÜZEYİNE GÖRE DAVRANIŞ ALGORİTMİ (3)

TEST	KAN GLUKOZ DÜZEYİ (mg/dL)	DAVRANIŞ
A YOĞUN BAKIMA KABULDE KAN ŞEKERİ ÖLÇ.	>220	2-4 İÜ/sa insülin infüzyonuna başla, Test B'den devam et.
	110-220	1-2 İÜ/sa insülin infüzyonuna başla, Test B'den devam et.
	<110	İnsülin infüzyonuna başlama, kan şekeri 4 saatte bir ölç, test A'dan devam et.
B KAN GLUKOZ DÜZEYİ NORMAL DEĞERLERE ULAŞANA DEK 1-2 SAATTE BİR KAN ŞEKERİ ÖLÇ.	>140	İnsülin dozunu 1-2 İÜ/sa artır.
	110-140	İnsülin dozunu 0.5-1 İÜ/sa artır.
	Normal sınırlara yaklaşıyorsa	0.1-0.5 İÜ/sa olacak şekilde insülin dozunu ayarla, Test C'den devam et.
C KAN GLUKOZ DÜZEYİNİ 4 SAATTE BİR ÖLÇ	Normal sınırlara yaklaşıyorsa	0.1-0.5 İÜ/sa olacak şekilde insülin dozunu ayarla.
	Normal	İnsülin doz ayarlamasını bırak.
	Yavaş düşme	İnsülin dozunu yarıya düş, 1-2 saatte bir kan şekeri ölç.
	60-80	İnsülin dozunu düş, kan şekeri 1 saat sonra ölç.
	40-60	İnsülin infüzyonunu durdur, glukoz alımını kontrol et. 1 saat sonra kan şekeri ölç.
≤40	İnsülin infüzyonunu durdur, glukoz alımını kontrol et. 10 gram intra venöz glukoz ver. 1 saat sonra kan şekeri ölç.	

Bu çalışmada hipoglisemi, kan glukoz düzeyinin ≤ 40 mg/dL olması olarak tanımlandı. Hipoglisemiye bağlı titreme, terleme, hemodinamik değişiklikler, bilinç kaybı veya konvüzyon gibi semptomların gelişip gelişmediği de kaydedildi. Her iki grupta da hipoglisemi geliştiğinde insülin infüzyonu durdurulup glukoz alımı kontrol edildi. On gram glukoz verilip bir saat sonra kan glukoz düzeyi yeniden ölçülerek sonuca ve hastanın bulunduğu gruba göre çalışmaya devam edildi.

Hastalar üniteye kabul edildiklerinde ilk 24 saatte 200-300 mg intravenöz glukoz uygulandı. Daha sonra total parenteral, kombine parenteral ve enteral veya enteral yolla beslenmeye geçildi. Beslenme 25-30 kilokalori/kg/gün nonprotein kalori (bunun da %20-40'ı lipitlerden sağlanacak şekilde) ve 0.13-0.26 g/kg/gün nitrojen olacak şekilde düzenlendi. Tüm hastalarda olabildiğince erken dönemde enteral yolla beslenmeye geçilmesine özen gösterildi.

Hastaların üniteye kabullerinde demografik özellikleri, klinik bilgileri, ön tanıları, önceden diyabetik olup olmadıkları, diyabetik iseler uygulanan tedavi ve kabuldeki kan şekeri düzeylerine ilave olarak ilk 24 saatteki APACHE II ve Tedavi Amaçlı Girişim Skorlama Sistemi 28 (Therapeutic Intervention Scoring System 28: TISS 28) skorları hesaplanarak kaydedildi. Bu skorlar hastaların yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde her gün kaydedildi.

Hastalar üniteye kabul edildiğinde ve daha sonra 1-4 saat aralarla kan şekeri ölçüldü. Sabah 06, gün içi minimum ve maksimum glukoz düzeyleri ile gün içi maksimum insülin ihtiyaçları her gün kaydedildi. Hipoglisemi gelişen

hastalar ve hipoglisemi sırasında ortaya çıkan terleme, mental disfonksiyon, ajitasyon, hemodinamik instabilite veya konvüzyon gibi komplikasyonların gelişip gelişmediği kaydedildi.

38,5°C'nin üzerine çıkan ısı yükselişlerinde geleneksel olarak en az 2 kan kültürü örneği alındı. Bakteriyemi varlığı ve sayısı ile üreyen mikroorganizmalar, antibiyotik duyarlılık ve direnç paternleri, uygulanan antibiyotikler ve uygulama süreleri kaydedildi.

Hastalar üniteye kabul edildiğinde, kabulden 5, 14 ve 28 gün sonra rutin olarak yapılan tam kan, biyokimya ve pıhtılaşma profili analizlerine ilave olarak C-reaktif protein (CRP) ve akım sitometri yöntemiyle monositik HLA-DR ekspresyonu çalışıldı. Akım sitometri yöntemi ile monositik HLA-DR düzeyi çalışılması için 5cc venöz kan alınarak EDTA'lı tüpe kondu. Laboratuvarında kan örneklerinin tamamı -20°C 'de saklandı ve çalışma sonunda örnekler topluca akım sitometri ile değerlendirildi (Bekman-Coulter, France). Hiperbilirubinemi varlığı (> 2 mg/dL), 2,5 mg/dL'yi aşan kreatinin değeri ile 54 mg/dL'nin üzerindeki kan üre azotu (BUN) değerleri kaydedildi. Renal replasman tedavisi uygulamaları (sürekli venö-venöz hemofiltrasyon, sürekli venö-venöz hemodiyalizasyon, hemodiyaliz v.b.) kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi kritik hastalar oldukları için hemoglobin değerleri yaklaşık olarak 10 g/dL civarında tutulmaya çalışıldı. Hastaların YB'da kaldıkları süre içerisinde kan transfüzyonu ihtiyaçlarının olup olmadığı ve varsa toplam kaç ünite replasman yapıldığı kaydedildi. Replasmanlar mümkün olduğunca eritrosit süspanسیونları ile yapıldı.

Hastaların YB'da kaldıkları süre, uzamış YB ihtiyacı olan hastalar (> 14 gün) ve üniteden taburculuğu takiben hastanede kalış süreleri kaydedildi. Çalışmanın devam ettiği süre içerisinde ölen hastaların olası ölüm nedenleri ve ölüm zamanları kaydedildi.

Vital organların desteklenmesine gereksinimin ortadan kalkması ve hastanın günlük kalori gereksiniminin en az üçte ikisini normal enteral yolla alabilmesi ünitemizden normal servise taburculuk için başlıca kriterler olarak kabul edildi. Taburculuk kriterine sahip olmakla birlikte, normal servislerde yatak bulunamaması nedeni ile üniteden taburcu edilemeyen hastalar da taburculuk kriterine sahip hastalar olarak kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadan elde edilen tüm veriler ortalama \pm standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SD}$) cinsinden verildi. Kadın-erkek oranı hariç demografik veriler, YB'da kalma süresi, hastanede kalma süresi, kabul, 5, 14 ve 28'inci gün APACHE II, TISS 28 skorları ile, HLA-DR ve CRP düzeyleri, dolaşım sistemi enfeksiyon sayısı, kan transfüzyonu sayısı, YB'da taburcu ve eksitus olan hastaların kabul, 5, 14 ve 28'inci gün APACHE II, TISS 28, CRP ve HLA-DR düzeyleri, YİT grubu ile GİT grubunun ve taburcu ve eksitus olan hastaların, sabah 06 ile gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyleri Mann Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. Kadın-erkek oranı, diyabet hikayesi, diyabet için uygulanan tedavi, uzamış YB ihtiyacı (> 14 gün), hipoglisemi gelişimi, hipoglisemi semptomları, kan transfüzyonu ihtiyacı, YB'da 28 günlük mortalite, YB'dan taburcu olma (primer sonuç), hastane mortalitesi,

inotrop ihtiyacı, dolaşım sistemi enfeksiyon varlığı, renal replasman ihtiyacı Ki-Kare Testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Farklı kliniklerden sepsis, septik şok, MODS, multipl travma ve ARDS nedeniyle yoğun bakıma kabul edilmiş, mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan ve yoğun bakımda en az 5 gün kalması beklenen toplam 20 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalara ait demografik veriler ile diyabet hikayeleri, diyabet için uygulanan tedavileri ve kabul edildikleri andaki kan şekerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı farka rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın planlanması sırasında yoğun bakımdan taburculuk primer sonuç olarak kabul edilmiştir. YİT grubunda yoğun bakımda mortalitenin %10, GİT grubunda yoğun bakım mortalitesinin %40 olduğu saptanmıştır. GİT grubunda yoğun bakım mortalitesi oranı daha yüksek olmakla birlikte, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$) Benzer şekilde GİT grubunda 5, 14, 28 günlük mortalite ve hastane mortalitesi oranları (sırası ile %0, %10, %30 ve %40), YİT grubundan (sırası ile %0, %10, %10 ve %20) önemli derecede yüksek bulunmakla birlikte, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Yoğun bakımda kalma süresinin YİT grubunda $16,4 \pm 16,67$ gün, GİT grubunda ise $26,4 \pm 29,65$ gün olduğu saptanmıştır. YİT grubunda üç, GİT grubunda beş hastanın uzamış yoğun bakım desteğine

(>14 gün) ihtiyacı olduğu, hastanede kalma süresininse YİT grubunda $29,2 \pm 18$ gün, GİT grubunda ise $37 \pm 27,81$ gün olduğu dikkati çekmiştir. Hastane mortalitesi YİT grubunda %20, GİT grubunda ise %40 olarak saptanmıştır. Bu veriler açısından iki grup arasında önemli farklılıklara rastlanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (Tablo 2).

Benzer şekilde YİT grubunda bulunan hastalarda yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde tekli veya çoğul inotrop ihtiyacı, renal ve hepatik sistemlere ait fonksiyon bozukluğunun göstergeleri olan BUN, kreatinin, bilirubin düzeyleri açısından önemli farklılıklara rastlanmasına karşın bu farklılıkların da istatistiksel öneme sahip olmadıkları saptanmıştır. YİT grubunda bir

hastaya CVVH uygulanırken, GİT grubunda iki hastaya CVVH ve bir hastaya hemodiyaliz uygulanmıştır. Bu veriler de istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 2).

Yoğun İnsülin Tedavisi grubunda bulunan hastaların %30'unda, GİT grubunda %60'ında hastada bakteriyemi saptandı. Dolaşım sistemi enfeksiyon sayısı YİT grubunda $1,6 \pm 3,06$ iken GİT grubunda $2 \pm 2,45$ bulundu. Bu bakımdan da gruplar arasında istatistiksel farka rastlanmadı (Tablo 2).

Yoğun İnsülin Tedavisi grubunda dört hastanın, GİT grubunda ise tüm hastaların kan transfüzyonuna ihtiyaçları oldu. Kan transfüzyonu ihtiyacının gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptandı ($p < 0,05$). YİT

Tablo 1. Demografik özellikler, diyabet hikayesi, diyabet için uygulanan tedavi ve kabul kan şekerleri.

	Yoğun İnsülin Tedavisi grubu n=10	Geleneksel İnsülin Tedavisi grubu n=10
Cinsiyet (K/E)	5/5	2/8
Yaş (yıl)	$47,2 \pm 19,8^a$	$44,5 \pm 19,57^a$
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	$26,35 \pm 5,8^a$	$25,06 \pm 1,83^a$
Diyabetes mellitus hikayesi (hasta sayısı)	3/10	2/10
Diyabet için uygulanan tedavi (hasta sayısı)	İnsülin 1/3 Oral antidiyabetik 2/3	İnsülin 1/2 Oral antidiyabetik 1/2
Kabuldeki kan şekeri (mg/dL)	$129,6 \pm 42,03^a$	$134,9 \pm 76,15^a$

^a; Ort \pm SD

Tablo 2. Gruplardaki morbidite..

	Yoğun İnsülin Tedavisi grubu n=10	Geleneksel İnsülin Tedavisi grubu n=10
Yoğun bakımda kalma süresi (gün)	$16,4 \pm 16,67^a$	$26,7 \pm 29,65^a$
Uzamış yoğun bakım ihtiyacı (>14 gün) olan hasta sayısı	3	5
Hastanede kalma süresi (gün)	$29,2 \pm 18^a$	$37,3 \pm 27,81^a$
İnotrop tedavisi (%)	30	50
Renal bozukluk (%)		
Kreatinin >2,5 mg/dL	10	20
BUN >54 mg/dL	20	20
Hemodializ/CVVH	10	30
Hiperbillurubinemi (2,5 mg/dL) (%)	10	30
Dolaşım sistemi enfeksiyon varlığı (%)	30	60
Dolaşım sistemi enfeksiyon sayısı	$1,6 \pm 3,06^a$	$2 \pm 2,45^a$
Kan transfüzyon ihtiyacı (%)	60	100*
Kan transfüzyon sayısı (ünite)	$3 \pm 4,11^a$	$7,3 \pm 8,53^a$

^a; Ort \pm SD

* $p < 0,05$; YİT grubu ile karşılaştırıldığında.

grubunda kan transfüzyonu sayısı $3 \pm 4,11$ iken GİT grubunda $7,3 \pm 8,53$ idi. GİT grubunda kan transfüzyonu ihtiyacının YİT grubuna göre yedi kat daha fazla olduğu saptandı (Tablo 2).

Grupların insülin tedavisi ihtiyaçları, hipoglisemi atağı, hipoglisemi semptomu ile sabah 06 kan şekeri ve gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyleri Tablo 3'te sunulmuştur. YİT grubunda sabah 06, gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyleri istatistiksel olarak da daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 3). YİT grubundaki hastaların tamamının yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde insülin ihtiyacı olmuştur. GİT grubunda ise sadece iki hastanın insülin ihtiyacı olmamıştır. YİT grubunda üç, GİT grubunda iki hastada hipoglisemik atak gelişmiştir. Her iki grupta da birer hastada hipoglisemi sırasında herhangi bir semptomla rastlanmamış, hipoglisemi gelişen diğer hastalarda titreme ve terleme gözlenmiştir. Ancak her iki grupta da hipoglisemi sırasında hemodinamik instabilite, konvülsiyon gibi semptomlar gelişmemiştir (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hastalarının tümünün, ortalama APACHE II skorlarının $19,05 \pm 7,51$ olduğu saptanmıştır. İki grup arasında kabul, 5, 14, 28'inci gün APACHE II ve TISS 28 skorlarıyla CRP ve monositik HLA-DR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmamıştır (Tablo 4). GİT grubunda olan bir hasta haricinde %30'un altında monositik HLA-DR düzeyi saptanmamıştır.

Hastalar global olarak değerlendirildiğinde, yoğun bakımdan taburcu olan hastaların kabuldeki ortalama APACHE II skorlarının $16,73 \pm 5,64$, TISS 28

skorlarının $29,8 \pm 7,01$ olduğu, yoğun bakımda exitus olan hastaların kabuldeki APACHE II skorlarının $26 \pm 8,72$, TISS 28 skorlarının ise $37,8 \pm 7,5$ olduğu saptanmıştır. Taburcu ve eksitus olan hastaların kabul, 5 ve 14'üncü gün APACHE II ve TISS 28 skorları karşılaştırıldığında exitus olanların skorlarının taburculara kıyasla önemli derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,05$). yirmisekizinci gün APACHE II VE TISS 28 skorları arasında ise anlamlı farka rastlanmamıştır.

Taburcu ve eksitus olan hastaların kabul, 5, 14 ve yirmisekizinci gün CRP ve HLA-DR düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Taburcu ve eksitus olan hastaların sabah 06, gün içi minimum ve maksimum kan şekeri düzeyi kıyaslandığında, iki grup arasında sadece maksimum kan şekeri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $141,18 \pm 23,26$ mg/dL, $173,3 \pm 33,49$) ($p < 0,05$).

Tablo 3. İnsülin tedavisi, hipoglisemi, hipoglisemi semptomu, sabah 06 ve gün içi minimum, maksimum kan şekeri düzeyleri.

	Yoğun İnsülin Tedavisi grubu n=10	Geleneksel İnsülin Tedavisi grubu n=10
İnsülin ihtiyacı (%)	100	80
Hipoglisemi (%)	30	20
Hipoglisemi semptomu (hasta sayısı)		
Yok	1	1
Titreme-terleme	2	1
Konvülsiyon-hemodinamik instabilite	0	0
Sabah 06 kan şekeri (mg/dL)	$82,87 \pm 9,72^a$	$102,84 \pm 21,65^{a*}$
Gün içi minimum kan şekeri (mg/dL)	$70,98 \pm 8,43^a$	$85,3 \pm 15,6^{a*}$
Gün içi maksimum kan şekeri (mg/dL)	$126,91 \pm 16,76^a$	$171,52 \pm 19,59^{a*}$

a: Ort \pm SD

* $p < 0,05$; YİT grubu ile karşılaştırıldığında.

Tablo 4. Kabul, 5, 14, ve 28'inci gündeki APACHE II, TISS 28, CRP ve HLA-DR değerleri.

	Yoğun İnsülin Tedavisi grubu n=10	Geleneksel İnsülin Tedavisi grubu n=10
APACHE II		
Kabul	$18,1 \pm 5,95^a$	$20,1 \pm 9,03^a$
1. gün	$11,7 \pm 7,8^a$	$16,3 \pm 11,79^a$
14. gün	$12,33 \pm 4,16^a$	$24,2 \pm 11,61^a$
28. gün	5	$16 \pm 6,08^a$
TISS 28		
Kabul	$30,1 \pm 7,78^a$	$33,5 \pm 7,82^a$
5. gün	$23,4 \pm 10,41^a$	$30,5 \pm 10,39^a$
14. gün	$30,67 \pm 3,21^a$	$38,6 \pm 9,4^a$
28. gün	24	
CRP (mg/L)		
Kabul	$121,3 \pm 59,12^a$	$175 \pm 92,87^a$
5. gün	$69,05 \pm 47,48^a$	$104,85 \pm 69,07^a$
14. gün	$63,63 \pm 19,9^a$	$142,4 \pm 75,22^a$
28. gün	82	$92 \pm 35,76^a$
HLA-DR (%)		
Kabul	$66,6 \pm 32,5^a$	$55,1 \pm 33,64^a$
5. gün	$75,3 \pm 26,07^a$	$63,4 \pm 32,58^a$
14. gün	$81 \pm 17,28^a$	$51,8 \pm 20,03^a$
28. gün	85	$79,67 \pm 15,57^a$

a: Ort \pm SD

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları, kan glukoz düzeyi 80-110 mg/dL arasında tutulacak şekilde yapılan YİT'in kritik yoğun bakım hastalarında kan transfüzyonu gereksinimini ve total transfüzyon sayısını azalttığını, monosit HLA-DR ve CRP düzeyleri üzerine ise önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Yoğun insülin tedavisi uygulaması ile kan şekerini 80-110 mg/dL arasında tutulan hastalar ile geleneksel olarak (kontrol grubu) kan şekeri 180-200 mg/dL arasında tutulan hastalar arasında ilk 28 günde yoğun bakım mortalitesi ve hastane mortalitesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. YİT grubunda 28 günlük mortalitede %20, yoğun bakım mortalitesinde %30 ve hastane mortalitesinde %20 azalma saptanmasına karşın bu azalmalar istatistiksel öneme sahip olmamıştır. Van den Berghe ve ark. (3)'ün ilk çalışmasında hastaların çoğunun kardiyovasküler cerrahi geçirmiş, ilk 24 saatteki APACHE II skorları ortancası dokuz olan postoperatif hastalardan oluştuğu dikkati çekmektedir. Bu çalışmaya dahil olan hastalar ise çeşitli kliniklerden YB'ya kabul edilen, ortalama APACHE II skorları $19,05 \pm 7,51$ olan hastalardan oluşmaktadır. Kritik YB hastalarında APACHE II skorları arttıkça mortalitenin de arttığı iyi bilinmektedir (26-30). Bu durum bizim özellikle mortalite ile ilişkili sonuçlarımızın Van den Berghe ve ark. (3)'ün sonuçlarından farklı olmasının nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca Van den Berghe'in daha sonra medikal yoğun bakım hastalarında yaptığı çalışmasında (7) yoğun ve geleneksel insülin tedavisi grupları arasında mortalite farkı saptanmamıştır. Ancak YİT

grubunda böbrek hasarı, mekanik ventilasyon gereksinimi ve yoğun bakımdan daha erken taburculuk gibi parametrelerde olumlu etki saptanmıştır. Ünitimize kabul edilen hastaların cerrahi ve medikal hastalar gibi karma bir popülasyondan oluşması yoğun insülin tedavisinin olumlu etkilerini sınırlandırmış olabilir.

Van den Berghe ve ark.'nın (3), yoğun ilgi gören ve cesaret veren çalışmalarını takiben uluslararası arenada kan şekerinin sıkı kontrolünün kritik yoğun bakım hastalarında standart bir uygulamaya dönüşmesi hakkında bazı endişeler doğdu. Kritik hastalarda YİT'in faydasını doğrulamak için başlatılan çok merkezli üç büyük çalışma YİT'in mortalite üzerine olumlu katkısını gösteremediği gibi, bu grup hastada hipoglisemi riskini geleneksel gruba göre çok daha yüksek buldu (8-10).

WISEP çalışması (8) ve GLUCONTROL çalışması (9) YİT grubunda hipoglisemi insidansının yüksekliği (sırasıyla; %17'ye karşılık %4, $p < 0,01$ ile %8,7%'ye karşılık 2,7%, $p < 0,0001$) nedeniyle erken sonlandırılmıştır. Her iki çalışmada da yoğun bakım mortalitesi tedavi grupları arasında farklı bulunmazken hipoglisemi gelişen hastalarda mortalite yüksek bulunmuştur.

NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) çalışması (10); çok merkezli ve çok uluslu 6022 hasta ve 42 hastanenin katıldığı, bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışmadır ve YİT grubunda 90 günlük mortalite daha yüksek bulunmuştur (%27,5' e karşı %24,9, $p=0,02$). İki meta analiz sonuçları da yoğun insülin tedavisi

ile mortalite azalması sağlanamazken hipoglisemi riskinin bu grup hastada arttığını göstermiştir (11,12).

Bizim çalışmamızda da YİT grubunda üç, GİT grubunda iki hastada hipoglisemi gözlenmiş ancak mortalite açısından gruplar ve hipoglisemi gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında farklılık gözlenmemiştir. Van den Berghe'in büyük yankı uyandıran çalışmasında elde edilen mortalite üzerindeki olumlu sonuçların bizim çalışmamız da dahil bu geniş çaplı çalışmalarla gösterilememesinin birkaç nedeni olabilir. Van den Berghe'in çalışmasındaki hastaların çoğu kardiyak cerrahi sonrası yoğun bakıma alınan ve hasta kabulünden hemen sonra parenteral nutrisyona başlanan hastalardan oluşmaktaydı. Diğer çalışmalarda ise hastaların hem medikal hem cerrahi yoğun bakım hastalarından oluşması, farklı beslenme politikaları [Leuven çalışmalarında yoğun parenteral nutrisyon (3,7)], farklı glukoz hedefleri [Leuven çalışmalarında geleneksel grupta kan şekeri >215 mg/dL iken insülin tedavisinin başlanması ve hedef düzey 180-200 g/dL iken (3,7) NICE-SUGAR çalışmasında geleneksel grupta hedef kan şekeri <180 mg/dL (10)] ve farklı takip periyotlarına [Leuven çalışmalarında 28 gün (3,7), Nice-Sugar çalışmasında 90 gün (10)] bağlı olabilir. Ayrıca bu iki çalışmanın sonuçlarının farklılığında önemli bir neden de Van den Berghe'in çalışmalarında geleneksel grupta, hastaların kan şekeri >215 mg/dL olmadığı sürece bir tedavi protokolünün uygulanmaması olabilir. Bu açıdan bakıldığında Van den Berghe'in GİT grubunda hastaların %61'inde glisemik kontrol için hiçbir protokol uygulanmamıştır. Sonuç olarak bu hastalarda kan şekerinde

daha büyük dalgalanmalar olması beklenebilir (31). Leuven II çalışması (7), VISEP çalışması (8) ve NICE-SUGAR çalışmasında (10) ise GİT Gruplarında sırasıyla %70, %74 ve %69 oranında insülin kullanımı gerekmiştir. Bizim çalışmamızda da YİT grubundaki hastaların tamamının yoğun bakımda kaldıkları süre içerisinde insülin ihtiyacı olmuşken GİT grubunda ise iki hastanın (%20) insülin ihtiyacı olmamıştır. Sonuçta Leuven I (3) çalışmasının GİT grubunda olan hastaların kan şekeri dalgalanmalar diğer çalışmalara göre muhtemelen daha çok olmuştur ve kan şekeri dalgalanmaları Leuven I (3) çalışmasında geleneksel ve yoğun insülin tedavi grupları arasındaki dramatik farka neden olmuş olabilir (5, 31, 32). Eğer kritik hastalarda kan şekeri kontrolünün asıl etkisi belli bir aralıkta kan şekerinin tutulmasından çok kan şekeri dalgalanmalarının daha az olması ise bu hedefe ulaşmak için hipoglisemi riskinin daha az olduğu, daha güvenli bir kan şekeri hedefi seçilebilir. Ayrıca sabit şekilde hiperglisemiye maruz kalmak bu toksik etkiye karşı hücrel koruyucu mekanizmaları tetikleyebilirken aralıklı maruziyette bu mekanizmalar olmayabilir veya yetersiz olabilir.

Kan şekerindeki dalgalanmaların olumsuz etkisi farklı nedenlerden kaynaklanabilir. Kan şekerinde daha az dalgalanma, daha etkin tıbbi tedavi ve bakıma işaret edebilirken; daha az dalgalanma, daha az ağır hastalığa bağlı olabilir. Kan şekerindeki dalgalanmalar, biyolojik olarak olumsuzlukları ve oksidatif stresi tetikleyerek endotelial disfonksiyon ve vasküler hasarla sonuçlanır (31, 32).

Bu çalışmada yoğun bakımda kalma süresinin YİT grubunda $16,4 \pm 16,67$ gün, GİT grubunda

$26,4 \pm 29,65$ gün olduğu, YİT grubunda üç, GİT grubunda ise beş hastanın uzamış yoğun bakım desteğine (> 14 gün) ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Hastanede kalma süresi YİT grubunda $29,2 \pm 18$ gün, GİT grubunda $37,3 \pm 27,81$ gün olarak bulunmuştur. Bu veriler istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yoğun insülin tedavisinin, yoğun bakım ve hastanede kalma süresini kısalttığını göstermektedir ve Van den Berghe ve ark. (3)'nın sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Yoğun insülin tedavisi yapılan hastalarımızda ayrıca renal replasman tedavisi ihtiyacı, hiperbilirubinemi, inotrop ihtiyacı, dolaşım sistemi enfeksiyonu varlığı ve sayısı gibi yoğun bakımda sık görülen bazı komplikasyonların sıklığı istatistiksel öneme sahip olmamakla birlikte, azalmıştır.

Bu çalışmada, eritrosit replasmanı için kritik yoğun bakım hastalarında restriktif stratejinin liberal strateji kadar etkin olduğunu bildiren bazı yayınlara (33) rastlanmakla beraber hastaların hemoglobin düzeyleri 10 g/dL civarında tutulmaya çalışılmıştır. YİT grubunda hastaların %60'nın kan transfüzyonuna ihtiyacı olurken, GİT grubunda hastaların tamamının kan transfüzyonu ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Ayrıca YİT grubunda $3 \pm 4,11$ ünite transfüzyon yapılırken, GİT grubunda $7,3 \pm 8,53$ ünite transfüzyon yapılmıştır. GİT grubunda kan transfüzyonu ihtiyacı, YİT grubuna göre 7 kat daha fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). YİT grubunda transfüzyon ihtiyacının daha az olması, eritropoezde artış veya hemolizde azalmaya işaret edebilir. Ayrıca YİT grubunda hiperbilirubinemiye daha az

rastlanması da hemolizin daha az olmasına bağlı olabilir (3).

Bu çalışmada gruplar arasında kabul, 5, 14 ve 28'inci günlerdeki APACHE II, TISS 28, CRP ve monositik HLA-DR düzeyleri açısından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. GİT grubunda olan bir hasta dışında hiçbir hastanın HLA-DR düzeyi yoğun bakımda kaldığı süre içerisinde $< \%30$ saptanmadı. Monositik HLA-DR ekspresyonunun azalmasının ($< \%30$) CARS'da gelişen immün paralizinin (veya immün supresyon) iyi bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (19, 20, 23-25). Monositik HLA-DR ekspresyonunda azalmanın (antijen spesifik T hücre aktivasyonu için gereklidir) antijen sunma fagositik aktiviteyi olumsuz yönde etkilediği kabul edilmektedir. Bazı çalışmalar, sepsiste immün yanıtın bifazik (başlangıçtaki hiperinflamasyonu takiben ortaya çıkan hipo inflamatuvar yanıt) olup olmadığını sorgulanmasına yol açmaktadır (34). Tshoikowsky ve ark.nın (34) yaptıkları çalışmada monositik HLA-DR ekspresyonundaki düşmenin sepsisin başlaması ile eş zamanlı olduğu ve başlangıç seviyesindeki düşme oranından çok sepsisin seyri sırasında bu oranın toparlanması ve normal seviyeye ulaşmasının iyi prognoza işaret ettiği belirtilmiştir. Sepsisin başlangıcındaki monositik HLA-DR seviyesinin, sepsisin seyri sırasında yükselme eğilimi göstermemesi ya da ikinci bir düşüş göstermesinin kötü prognoza işaret ettiği belirtilmektedir. (34) Bizim monositik HLA-DR düzeyi başlangıçta %6 olan bir hastamızda, beşinci gün %16, 14. gün %37 ve 28. günde %96 olarak bulundu. Bu hasta yoğun bakım ve hastaneden taburcu edildi.

Çalışmaya dahil olan hastaların tümü global olarak değerlendirildiğinde taburcu ve eksitus olanların ilk 24 saatteki APACHE II ve TISS 28 skorları arasında anlamlı farklılığa rastlandı. Taburcu olan hastaların APACHE II skorlarının $16,73 \pm 5,64$, TISS 28 skorlarının ise $29,8 \pm 7,01$ olduğu saptandı. Eksitus olan hastaların ise APACHE II skorlarının $26 \pm 8,72$, TISS 28 skorlarının $37,8 \pm 7,5$ olması dikkat çekmiştir ($p < 0,05$). APACHE II skorlama sisteminde yüksek skorların hastalığın şiddetine, TISS 28 skorundaki yüksek değerlerin çok sayıda tedavi amaçlı girişim yapıldığına, bir başka deyişle hastalığın şiddetine işaret ettiği bilinmektedir (26-30). Bizim çalışmamızda da eksitus olan hastaların her iki skorlamada daha yüksek puan almaları kabulde daha ağır hastalıkları olduğunu düşündürmektedir.

Bu prospektif randomize çalışma cerrahi ve medikal kritik hastaların kabul edildiği yoğun bakımda gerçekleştirilmiştir. Ancak çalışmanın gerçekleştirildiği tarihte çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan hasta sayısının az olması çalışmayı sınırlayan en önemli faktördür. Ayrıca kan şekeri ölçümlerinin aralıklı yapılması kan şekerindeki düşük veya yüksek değerlerin saptanamamasına neden olmuş olabilir. Bir başka sınırlayıcı faktör de yoğun bakım taburculuğu sonrası hastaların kan şekeri düzeyleri takip edilmemiştir ve hastane mortalitesi üzerine kan

şekerinin kontrolü hakkında yorum yapılamaktadır. Çalışmanın önemli sınırlamalarından bir diğeri ise sık kan şekeri ölçümleri ile hedefe yönelik insülin tedavisi yapıldığından çalışmayı kör yapmanın mümkün olmamasıdır. Kan şekeri ölçümlerinin kapiller yöntemle yapılmış olması, kullanılan cihazda sonuçları etkilemiş olabilir. Kapiller yöntemle yapılan kan şekeri değerlerinin plazma değerinden %5-10 daha düşük olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (35, 36). Ayrıca plazmadan yapılacak ölçümlerde bile örneğin konduğu tüp, labarotuvaya ulaşır işleme alınmasına dek geçen süre gibi pek çok faktör de glukoz değerini etkileyebilmektedir (35, 36). Kan şekeri ölçümlerinin tüm hastalarda ve tüm ölçümlerde aynı cihazla kapiller yöntemle yapılmış olması gruplar arasında farklılık olmasını önlemesine rağmen her iki grupta da insülin tedavisinin yönlendirilmesini etkilemiş olabilir. Her iki grupta da yoğun bakıma kabul öncesi diyabetik hastalar mevcut idi. Gruplar benzer sayı ve özellikte diyabetik hasta içermesine rağmen diyabetes mellitus hikayesi sonuçları etkilemiş olabilir. Bu nedenle önceden diyabet hikayesi olan ve olmayan hastaların da dahil olduğu benzer bir çalışma daha büyük bir hasta grubuyla yapılmalıdır.

Sonuç olarak kritik hastalarda hipergliseminin önlenmesinin gerektiği açıktır. Ancak farklı

kritik hasta gruplarında farklı hedefler gerekebilir. Hangi grup hastada, hangi düzey kan şekerinin sonuçları iyileştireceği geniş çaplı çalışmalarla ortaya konulana dek yoğun bakım hastalarında, hipoglisemi riskinin daha düşük olması nedeniyle 140-180 mg/ (37, 38) düzeyinin hedeflenmesi uygun olacaktır. Yoğun bakım yatağı dışındaki servislerde ise 100-180 mg/dL kan şekeri düzeyi önerilmektedir (37). Ayrıca kritik hastalık sırasında hastanın kalori alımının kontrol edilmesi ve orta düzey hipoglisemi (40-70 mg/dL) dahil hipoglisemiden kaçınılması mortalite ve morbiditeyi azaltmakta etkili olacaktır. Kan şekeri düzeyinde büyük dalgalanmaların önlenmesi de sonucu iyileştirebilecek gibi görünmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen veriler değerlendirildiğinde, YİT ve GİT Grupları arasında kan transfüzyonu ihtiyacı, sabah 06, gün içi minimum ve maksimum kan şekerleri düzeyleri haricinde anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Ancak yüksek APACHE II skorlu hastalarda yoğun insülin tedavisinin mortalite ve morbidite üzerine etkisi ve kan şekeri kontrolünün immün paraliyize etkisinin kesin olarak söylenebilmesi için çok sayıda hasta üzerinde yapılan kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill. *N Eng J Med* 1999;341:785-792.
2. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in ICU. The growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest* 1999;115:34-41
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001;345:1359-1367.
4. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-124.
5. Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*. 2006;17:50-55.
6. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues*. 2004;15:45-62.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
8. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. German Competence Network Sepsis (SepNet). *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
9. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738-1748.
10. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med* 2009 ;360:1283-1297.
11. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-827.
12. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:933-944
13. Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-1118.
14. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
15. Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002;105:1497-1502.
16. Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial* 2010;23:157-162.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Concensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
18. Tulunay M. Yoğun Bakım Ünitesi. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (eds): Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevi, Ankara 1996;605-681.
19. Kox WJ, Volk T, Kox SN, Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:124-28.
20. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-1128.
21. Tulunay M. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu, sepsis, çoklu organ işlev bozukluğu sendromu: terminoloji, insidans, mortalite, risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Dergisi. Yoğun Bakım Özel Sayısı* 2002;7:113-23.
22. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
23. Satah A. Human leukocyte antigen-DR expression on peripheral monocytes as a marker of sepsis during acute pancreatitis. *Pancreas* 2002;25:245-250.
24. Nierhaus A. Reversal of immunoparalysis by recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2003;29:646-651.
25. Hynninen M. Predictive value of monocyte histocompatibility leukocyte antigen-DR expression and plasma interleukin 4-10 levels in critically ill patients with sepsis. *Shock* 2000;20:1-4.
26. Chang RWS, Jacobs S, Lee B. Predicting outcome among intensive care unit patients using computerized trend analysis of daily APACHE II scores corrected for organ system failure. *Intensive Care Med* 1988;14:558-566.
27. Rogers J, Fuller HD. Use of daily APACHE II scores to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med* 1994, 22:1402-1405.
28. Wagner DP, Knaus WA, Harell FE. Daily prognostic estimates for critically ill adults in critical care units. *Crit Care Med* 1994;22:1359-1372.
29. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981;9:591-597.
30. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-829.
31. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol*. 2009 1;3:1302-1308.
32. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687.
33. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *New Engl Med* 1999;340:409-417.

34. Tshoikowsky K, Geissing MH, Schile A, et al. Coincedence of pro and antiinflammatory responses in early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med* 2002;30:224-231.
35. Le HT, Harris NS, Estilong AJ, Olson A, Rice MJ. Blood glucose measurement in the intensive care unit: what is the best method? *J Diabetes Sci Technol* 2013 1;7:489-499.
36. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008;83:400-405.
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* 2012;35:S11-S63.
38. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.

