

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI HASEKİ EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ 11. ANESTEZİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: UZM. DR. ECDER ÖZENÇ

KRİTİK HASTALARDA FARKLI İNSÜLİN
PROTOKOLLERİ İLE GLİSEMİ
KONTROLÜ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. BURCU HIZARCI GÖKMEN

TEZ DANIŞMANI: UZM. DR. NEDRET ERGÜVEN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübesiyle büyük emeği olan 2. Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr.Ecder Özenç'e,

Tüm asistanlığım ve tez çalışmalarım esnasında yardım, destek ve ilgisini esirgemeyen saygıdeğer Şef Yardımcımız Uzm. Dr. Nedret Ergüven'e,

1.Anestezi ve Reanimasyon Klinik Şefi Sayın Uzm. Dr. Gülşen Bican'a, Deneyimleri ile, uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hep yanımda hissettiğim tüm uzman büyüklerime,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Berber çalıştığım ameliyathane ve reanimasyon teknisyen, hemşire ve personellerine,

Uzmanlık eğitimim süresince beni hep destekleyen aileme ve eşime,

Sonsuz saygı ve sevgilerimi sunar, teşekkür ederim.

Dr. Burcu Hızarcı Gökmen

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
İNSÜLİN BİYOKİMYASAL YAPISI VE SENTEZİ	2
İNSÜLİN DİRENCİNİN PATOFİZYOLOJİSİ	5
KRİTİK HASTALARDA HİPERGLİSEMİ ve İNSÜLİN DİRENCİ.....	6
VENTİLASYON İLİŞKİLİ PNÖMONİ (ViP)	17
MATERYAL METOD.....	24
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	40
SONUÇ.....	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	51

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, hiperglisemi, hiperlipidemi ve hiperaminoasidemi ile karakterize sistemik bir hastalıktır. Hastalık insülin salınım yokluğu, azlığı veya insülin etkisinin azalması ya da insülin reseptörlerinin cevapsızlığı sonucu meydana gelirken, m,krosirkülasyonda yetersizlik, nöropatik bozukluklar ve ateroskleroza neden olur.(1)

Yoğun bakım hastalarında diyabet hastalığı olmasa da hiperglisemi ve İnsülin rezistansı sık ortaya çıkan bir durumdur. Akut hastalık tablosundaki hastalarda insülin direnci ve eksikliği kadar, kontrregulatuar ve stres yanıt kombinasyonu sonucunda hiperglisemi sıklıkla ortaya çıkar ve farklı hasta topluluklarında yüksek mortalite ve morbiditeyle birlikte dir. Son yıllarda yoğun bakım ünitelerinde yapılan çok merkezli çalışmalarda mortalitenin önemli belirleyicilerinden birinin de kan glukoz düzeyi olduğu ve yoğun bakım ünitelerinde kan glukoz düzeylerinin yüksek olduğu hasta grubunda mollalitede önemli artışlar olduğu bildirilmiştir. Strese bağlı hiperglisemi ve insülin direnci, sepsisli hastaların büyük bölümünde görülmektedir. Bu metabolik değişikliklerin gelişmesinden birçok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Ancak asıl rolü, proinflamatuvar sitokinlerin ve kontrregulatör hormonların aşırı salınımının oynadığı sanılmaktadır. Hiperglisemi proinflamatuvar, insülin ise antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Ayrıca kan glukoz düzeyindeki artışların gastrointestinal sistemde hareketin azalmasına neden olduğu bildirilmiş ve bu yolla translokasyonun arttığı gözlenmiştir.

Yoğun bakıma alınan hastaların tüm dünyadaki mortalitesi %20' dir ve ölümlerin nedeni genellikle sepsis ve çoklu organ yetmezliğidir. Yapılan çalışmalar, hücresel enerji metabolizmasının bozularak organ yetmezliğine neden olduğunu desteklemektedir ve oksijen dağıtımından çok, tüketimindeki bozukluğa yani sitopatik hipoksiye dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda yoğun bakımda tedavi gören hastalarda üç ayrı insülin protokolü ile sıkı kan glukozu kontrolü yapılarak, yoğun insülin tedavisinin mortalite ve morbiditeye etkisinin araştırılması planlandı. Uygulanan protokoller arasında kan glukoz kontrolü, yoğun insülin tedavisinin kan lipit profillerine etkileri, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi, bir enflamasyon parametresi olan CRP (C reaktif protein)'nin, doku oksijenasyonunun bir göstergesi olan kan laktat seviyesinin karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

İNSÜLİN BİYOKİMYASAL YAPISI VE SENTEZİ

İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarının beta-hücreleri tarafından üretilen polipeptit yapıda 6000 dalton molekül ağırlığında bir hormondur. Molekülü iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. Zincirler birbirlerine iki disülfür köprüsüyle ile bağlanmıştır. Bu hücreler pankreas kütesinin yaklaşık %1 'ini oluştururlar(61).

İnsülin, dokular tarafından yakıtların kullanımını düzenleyen en önemli hormonlardan biridir. Bunların dışında membran enzimlerini aktive ve inaktive edebilir. Birçok protein ve mRNA'nın sentez veya yıkım hızını değiştirebilir, hücre büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilir.

İnsülin sentezinin basamakları sırasıyla şöyledir:

- 1) Nukleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur.
- 2) mRNA stoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzar, sonuçta preproinsülin oluşur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisteme da proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır, orada proteazların etkisiyle C-peptit segmentini kaybederek insüline dönüşür, dönüşüm golgi aparatından kopma sonucu oluşan insülin depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C peptidi de salgılanır.(61)

Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immun reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği, insülinin 96' 10 u kadardır.(2)

C-peptit, İnsülin sekresyonunun periferik göstergesidir. C-peptit düzeyleri stabil olmayan klinik durumlarda bile sekresyon hızını doğru gösterir. C-peptit insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz.(2)

İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin) glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaaktif intestinal peptit, kolesistokinin), büyüme hormonu, glukokortikoidler, prolaktin, plasental laktojen, cinsiyet hormonları, parasempatomimetik ajanlardır. Hipertiroidi, β hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. PTH (parathormon) düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda İnhibe eder. Somatostatin ve epinefrin, İnsülin sekresyonunu inhibe ederler.(2) insülinin glikoz metabolizması üzerine etkileri, en belirgin olarak üç dokuda gözlenir; karaciğer, kas ve yağ dokusu. Karaciğerde glikoneogenez ve glikojen yıkımını inhibe ederek, glikoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde, glikojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda, membranlarındaki glikoz taşıyıcılarını artırarak glikoz alımını çoğaltır. İnsülin verilmesinden birkaç dakika sonra, yağ dokusundan yağ asidi salınmasında belirgin düşme görülür. İnsülin, yağ dokusunda hormon duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek dolaşımdaki yağ asitlerini azaltır. Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır.

İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre membranlarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa, beta subunitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfid bağlarıyla bağlı bir tetramer oluşturmak üzere bir araya gelirler. Her beta subunitinin hidrofobik bölümü, plazma membranı içinde yer alır. Hücre dışında bulunan alfa subunitini insülin bağlanma bölgesi içerir. Beta subunitinin sitozolik bölümü, bir tirozinkinazdır ve insülin ile aktive olur.

İnsülinin kendi reseptörünün alfa subunitlerine bağlanması, konumsal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beta subunitlerine İletilir ve beta subunitindeki özgün bir tirozin biriminin hızlı otofosforilasyonuna neden olur. Ancak, reseptör tirozinkinazın, insülinin hücre içi etkileriyle bağlantısını sağlayan moleküller kesin olarak belirlenememiştir.

İnsülin aktivitesinin bir kısmının, hedef proteinlerin serin veya treonin birimlerinin fosforilasyonu veya defosforilasyonu ile olduğu bilinmektedir. Bu nedenle reseptör tirozinkinaz aktivitesiyle insülin reseptör substratı (İRS- I ,IRS-2) adı verilen bir peptidin tirozinlerinin fosforile edildiği düşünülmektedir. İRS-I geni silinmiş farelerde glikoz homeostazının bozulduğu, glikoza toleransın geliştiği bulunmuştur. Belirgin diyabet oluşmaması, kaybolan İRS-I yerine, kısmen İRS-2 tarafından tutulmasıyla açıklanmıştır. Birçok dokuda insülin varlığında glikoz taşımını artmaktadır. İnsülin glikoz taşıyıcılarının (glikoz transport molekülleri, GLUT) hücre içi vezikül havuzundan hücre yüzeyine devamlı hareketini sağlamaktadır. Çizgili kas ve yağ dokusunda insülin, GLUT-4 yardımıyla transloke olur. İnsülin bağlandıktan sonra, hormon reseptör kompleksi hücre içine alınır. Hücre içinde insülin lizozomlarda yıkılır. Reseptörlerde yıkılabilir fakat çoğu hücre yüzeyine geri döner. Yüksek insülin düzeyleri reseptör yıkımını artırır, böylece yüzey reseptörlerinin sayısı azaltılır (down regülasyon).

İnsülinin bağlanması çok geniş etkilere yol açar. En erken yanıt, glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. Bu olay, membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde olmaktadır. İnsülinin neden olduğu enzimatik aktivite değişiklikleriyse dakikalar ve saatler içinde meydana gelir (varolan proteinlerin fosforilasyon durumlarındaki değişiklikleri gösterir). İnsülin aynı zamanda birçok enzimin miktarını da artırır. Bunun içinse saatler veya günler gereklidir.(2)

İnsülin başta karaciğer, böbrek ve çizgili kaslar olmak üzere yağ dokusu, monosit, eritrosit, granulosit, plasentada yıkılır. Pankreastan salındıktan sonra yaklaşık %50'si hepatositlerde yıkılır. Böbreklerde glomerüllerden süzülür ve proksimal tubulusta reabsorbsiyona uğrar, tubulus hücrelerinde kısmen yıkılır. İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır. Bunların en önemlisi "glutation insülin transhidrojenaz" dır.(3) İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direncini, Tip 2 diyabet gelişmesinin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. Tip 2 diyabet hastalarının %85'inde insülin direnci mevcuttur. Aynı zamanda iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynar. İnsülin direncinin genetik komponentlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak obezite, yaşlanma ve sedanter yaşam biçimi ' gibi edinilen faktörlerin, insülin direncinin gelişimine ve sonuçta Tip 2 diyabete katkıda

bulduğuna inanılmaktadır. İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna glikoz alımını bozar ve karaciğerin glikoz üretimini artırır. Bu defektler artmış insülin sekresyonu ile kısmen kompanse edilir.

İnsülin direnci, tüm insülin sensitif dokularda eşit oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde nispi bir artma olabilir. Örneğin; böbrekte insülinin renal tubuler tuz ve su absorpsiyonunu kolaylaştırdığı bilinir ve bu nedenle hipenansiyon gelişimine katkıda bulunabilir. Karaciğerde hiperinsülinemi trigliserid sentezinde artmaya ve sonuçta hipertriglisemiye yol acar. Damar düz kasında insülin veya insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü ile etkileşerek endotel proliferasyonunu arttırabilir ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir.(4) İnsülin direnci, insülin üretiminden reseptörlerine bağlanmasına ve daha sonra postreseptör olaylara kadar herhangi bir aşamada görülebilir.

İNSÜLİN DİRENCİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

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

Teorik olarak insülin direncine yol açan hücre sel anormallik; insülin üretimi, insülinin reseptöre bağlanması veya intrasellüler sinyal iletimini kapsayan insülin sinyal kaskadı basamaklarından herhangi birisinde olabilir.

İnsülin molekülünü kodlayan gende meydana gelen mutasyon azalmış biyolojik etkinliği olan anormal bir beta hücre ürünü sentezlenmesine neden olacaktır. insülin reseptörüne bağlanan bölgede meydana gelen tekli aminoasit değişimleri molekülün reseptöre azalmış affiniteyle bağlanmasına neden olarak biyolojik etkinliği azaltacaktır. Bu durumda antikorlar insülin ile kompleks oluşturarak hedef reseptörlere bağlanan insülin miktarını azaltırlar.

İnsülin direnci ile karşıt hormonların aşırı miktarda üretildiği durumlarda da sıkça karşılaşılır. Akromegali, Cushing Sendromu veya feokromasitoma insülin etkisinde azalma ile karakterizedir ve karbonhidrat metabolizması bozulmuştur.

Bunlar prereseptör defektler olup klinikte en sık rastlanan postreseptör defektlere bağlı insülin direncidir. Bu durumda insülin bağlandıktan sonraki sinyal yollarında ya da efektif glukoz transportunda bozukluk vardır.

İnsülin direncinin hücresel düzeydeki nedenleri arasında üzerinde en fazla çalışılanı defektif insülin bağımlı glukoz transportu ve kullanımınıdır. Bu defektler kas ve karaciğerde glikojen sentezinde azalma ile kendini gösterir. Hücresel glukoz metabolizmasında hız kısıtlayıcı basamağın plazma membranından glukoz transportu olduğu göz önüne alındığında GLUT-4 ön plana çıkmaktadır. Gen ekspresyonunda azalma, azalmış fonksiyonel kapasite veya plazma membranına azalmış translokasyon, azalmış hücre içi glukoz alınımına neden olabilir. İnsülin direnci gelişimde intrasellüler sinyal yollarında anormallikler olabileceği düşünülmüşse de insülin direncine neden olabilecek spesifik bir defekt henüz gösterilememiştir. Buna karşın insülin direncinin moleküler defekti büyük olasılıkla poligenik olup herhangi bir sinyal yolu defektinin rölatif etkisi kişiler arasında fark göstermektedir. Sinyal transdüksiyonu yollarında izlenen pek çok hafif değişikliğin aditif etki ile insülin direncine neden olması da olasıdır.

Doku düzeyinde yapılan in vitro çalışmalarda insülinin hücre türüne göre değişen vasküler korunma ya da zedelenmeye katkıda bulunan doğrudan etkileri olduğu anlaşılmıştır.

KRİTİK HASTALARDA HİPERGLİSEMİ ve İNSÜLİN DİRENCİ

Reybos, 150 yıl önce eter anestezisi esnasında glukozürüyi gözlemledi. 1877'de Claude Bernard hemorajik şokta hiperglisemiye tanımladı. Bugün artık çok iyi biliniyor ki birçok akut hastalık ve travma insülin direnci, glukoz intoleransı ve hiperglisemiye neden olmaktadır ve bu durum diyabetik hasar olarak adlandırılmaktadır. Metabolizma, hastalık veya travma durumunda hiperglisemi ve artmış insülin seviyelerine rağmen devam eden glikoneogenez ile hepatik glukoz üretimini artırır(3). Hepatik insülin direnci sirkülasyondaki artmış insülin growth faktör (IGF) binding protein (IGFB) seviyeleri ile de karakterize edilebilir(4,5). Sonuçta hem kalp kasında hem de iskelet kasında İnsülin ile stimüle edilen glukoz alımı yavaşlar, İnsüline bağımlı olmayan sinir dokusu ve kan hücrelerinde artar(3).

Stresin indüklediği hipergliseminin en ciddi olduğu vakalar ve yüksek IGFBP-I sirkülasyon değerlerine sahip hastalar ölüm riski en yüksek hastalar olarak değerlendirilmiştir(4,5).

Kontrregülatuar hormonal cevaplar, sitokin salınımı ve sinir sisteminden gelen sinyaller glikoz metabolizmasına etki eder ve diyabetik hasara neden olur. Bu hormonlar katekolaminler, kortizol, glucagon ve growth hormonu içerir. Proinflamatuvar sitokinler, glukoz dengesini dolaylı olarak regülatuar hormon salgısını uyararak, direkt olarak insülin reseptör sinyalini değiştirerek etkilerler(3). IL-6(interlökin-6) ile uyarılan SOCK- 3 (Suppressor of Cytokine Signaling-3) yapımı, insülin reseptör tirozin fosforilazı durdurur ve sinyali baskılar ve SOCK-I ve SOCK-3 insülin reseptör substratı(IRS-I) ve IRS-2'yi bozar (6). Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler anında p hücrelerinden insülin salgılanmasını durdurur. Anjiotensin 2'de antiinsülin etkiler ortaya çıkarır.(3) Tip II DM ve daha düşük derecede obezite; hiperglisemi, hücresele glukoz alımı ve oksidasyonun azalması, glikoneogenezin baskılanmaması, glikojen ve NO (nitrik oksit) sentezinin azalması ile karakterizedir. İnsülin direncinin metabolik sonuçlarının oluşmasında insülin sinyalizasyonunda IRS-I ve P13K yolu boyunca olan anormallikler baskın olarak aracılık eder(7). Bununla beraber P13K yolundaki bir kesinti diğer insülin sinyali veren yolların eşit olarak cevapsız kalacağı anlamına gelmez. Gerçekte Ras-MAPK (mitojenle aktive olan proteinkinaz) kaskadı üzerinden sinyal göndermede duyarlılığı normal tutabilir. P13K bağımlı insülin metabolik aktivitesinin baskılanmasıyla kompensatuvar hiperinsülinemi, bazı hücrelerde mitojenik aktiviteyi sağlar(7,8); ve tip II DM ve obezitesi olan hastaların damar düz kas hücreleri ve spesifik kapiller endotelial hücrelerde ortaya çıkar.

Retinal kapiller endotelial hücrelerin proliferasyonu mikroanevrizma ve neovaskularizasyon ile sonuçlanır. Arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyonunun artması ve ekstrasellüler matriks artışı ateroskleroza yol açar. Bu nedenle metabolik insülin direncine bağlı kompensatuvar hiperinsülinemi, tip II DM ve obez hastalarda, MAPK yolağının aşırı uyarılması ile oluşan mitojenik aktivite ile vasküler komplikasyonlara katkıda bulunabilir.

Kritik hastalığın seyrinde insülin direncinin bu şekilde seçici olup olmadığı veya kritik hastalığın akut başlangıcında hiperinsülineminin zararlı olup olmadığı şu an için bilinmiyor. Diyabetik hasar, adaptif stres cevabı olarak açıklanabilir ve yaşam için önemlidir. Kritik hastalık sırasında kan glukoz seviyesinin yükselmesini açıklamada, insülinin aşırı salınımına rağmen persiste eden hiperglisemi ve glukoz döngüsünün genel anışı yardımcı olabilir. Gerçekte, insüline bağlı olmayan dokularda hücrel glukoz alımını destekleyerek yarar sağladığı düşünülse de, hipergliseminin belli tolere edilebilir değerlerde tutulması yararlıdır.

Sonuç olarak 160 - 200 mg/dl kan glukoz konsantrasyonu maksimal sellüler glukoz alımını sağlarken hiperosmolariteyi de önler. Ek olarak ılımlı hiperglisemi; sıklıkla hiperglisemi tarafından tetiklenmiş beyin hasarına karşı bir tampon olarak görülebilir. Bu görüş 2001 yılında yoğun bakım komitesi tarafından yeniden değerlendirildi ve ortaya Leuven Çalışması çıktı. Bu çalışma ile ılımlı hipergliseminin önlenmesiyle kritik hastalarda sonucu iyileştirildiği gösterildi(3).

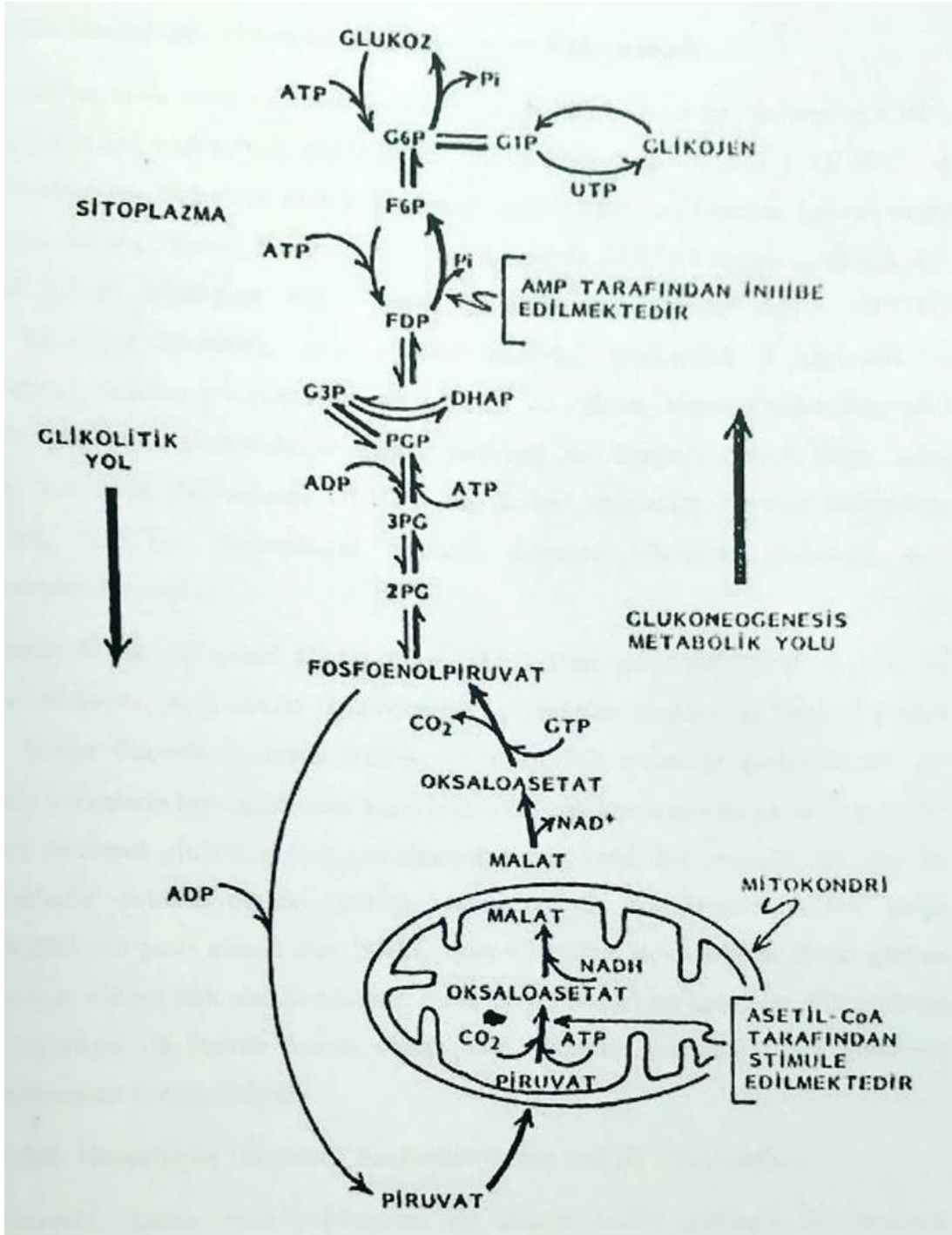
Kritik Hastada Yoğun İnsülin Tedavisinin Klinik Yararları

Öncesinde diyabeti olmayan kritik hastalarda yapılan Leuven Çalışmasında insülin infüzyonu ile sıkı normogliseminin sağlanmasının (110mg/dl altında) konvansiyonel insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında mortaliteyi düşürdüğü gösterildi. 5 günden fazla yoğun bakım ihtiyacı gösteren hastalarda, yoğun insülin terapisi ile mortalitenin %20,2'den %10,6'ya düşürüldüğü gösterildi. Yoğun insülin terapisi mortaliteyi azaltmanın yanı sıra, ciddi nazokomiyal enfeksiyonlar, akut renal yetmezlik, karaciğer disfonksiyonu, kritik hastalık polinöropatisi, kas zayıflığı ve anemi gibi komplikasyonları önler ve böylece yoğun bakım ünitesinde geçen zamanı azaltır(3,7,8)

Hedef Dokunun Kritik Hastada İnsüline Cevabı

Karaciğer ve iskelet kasında insülin direnci gelişen hastalar tespit edildiğinden beri İnsülin İle kan glukozunun düşürülme mekanizması açık değildir. Leuven çalışmasında, ölen hastaların hemen yapılan karaciğer ve kas biyopsilerinde klasik İnsülin düzenleyici metabolik yolların, karaciğerde insüline cevap vermediği gösterildi(9,10).

Örneğin IGFBP-I geninin ekspresyonu normalde insülinin inhibitör etkisi altındadır ancak kritik hastada insülin ile değiştirilememiştir(9). Ayrıca fosfoenolpiruvat karboksikinas (PEPCK)'ın (hepatik glikoneogenezi sınırlayan enzimdir) mRNA seviyesi yoğun insülin terapisinden etkilenmez. Bununla birlikte, bu bulgular kritik hastalarda eksojen insülin ile kan glukoz seviyelerinin normalisyonunda glikoneogenez kontrolünün ana bir faktör olmadığını gösterdi. Glukojen sentezini kontrol eden hepatik glukokinaz ekspresyonu kritik hastalarda yoğun insülin tedavisi ile değişmez. Bu iki bulgu kritik hastalardaki ciddi hepatik insülin direncini kanıtlar(9). Buna karşın çizgili kaslara insülin alımını kontrol eden GLUT 4 ve heksokinaz H'nin mRNA seviyeleri insülin ile düzenlenir. Postmortem yapılan çalışmalar, kaslarda insülin ile glukoz alımını kontrol eden GLUT 4 ve hücre içi insülin ile uyarılan glukoz metabolizmasının hızını sınırlayan heksokinaz H'nin seviyesinin artması ile, insülinin baskın olarak artmış iskelet kası glukoz alımı üzerinden kan glukozunu düşürdüğünü gösterir(10). Kritik hastalığı olan köpekler üzerinde yapılan bir glukoz döngü çalışması karaciğerdeki ciddi insülin rezistansının diğer periferik dokulara oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Yazılım faktörü olan FOXO-I karaciğer ve β hücrelerinde kodlanır fakat yağ ve iskelet kaslarında kodlanmayan bir proteindir. Defosforile olan FOXO-I glukoz-6 fosfataz ve PEPCK'mn transkripsiyonunun uyarıldığı yere çekirdeği transloke eder. İnsülin P13K/akt sinyal kaskadındaki köprü yoluyla FOXO-I 'i fosforile eder. Böylece FOXO-I 'in sitozolde kalması ile PEPCK veya glukoz-6 fosfataz yazılımı bloke olur. İnsülin direnci olan kritik hastalarda FOXO-I fosforile edilemeyeceğinden glikoneogenez baskılanamaz. Kritik hastalarda insülin cevabı relatif olarak iskelet kası ve adipoz dokuya bağlıdır. Karaciğer, insüline rezistan ve p hücreleride hiperglisemiyi kompanse etmekte yetersizdir. (Glukoneogenez reaksiyonları Şekil I 'de gösterilmiştir).



Şekil I: Glukoneoenez Reaksiyonları (61)

Kritik Hastalarda Hızlandırılmış Glukoz Toksisitesinin Mekanizmaları

Yoğun bakım ünitesindeki hastalarda hiperglisemi, sağlıklı bireyler ve diyabetik hastalara göre daha akut bir zehirdir. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi hücrel glukozun aşın yüklenmesi, ikincisi de daha çok glukozis ve oksidatif fosforilasyonun toksik yan etkileridir.

Kritik Hastalarda Hücrel Glukozun Aşırı Yüklenmesi:

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

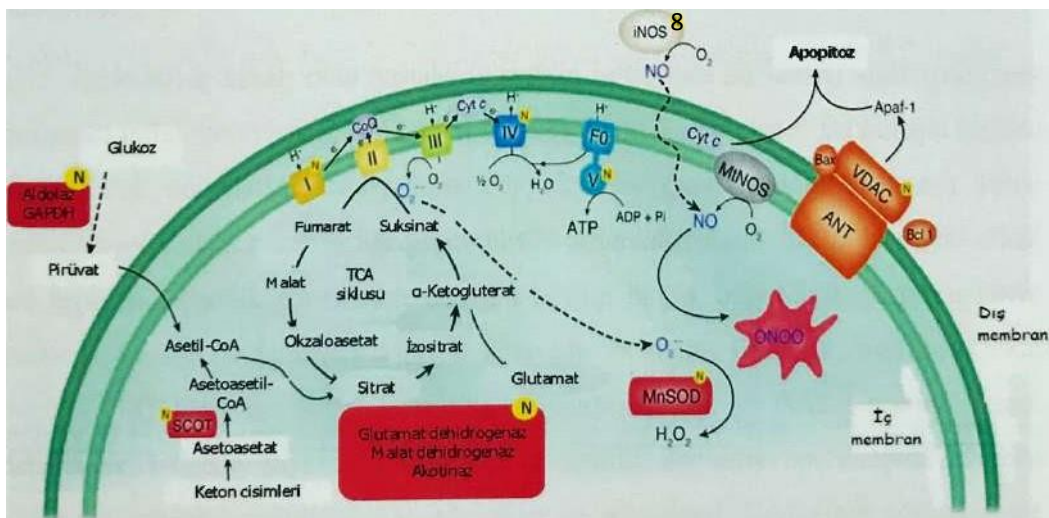
Çeşitli hücre tiplerinde GLUT-I ve GLUT-3'ün membran lokalizasyonu ve yazılımını sitokinler, Anjiotensin II, Endotelin I, Vasküler Endotelial Growth Factor (VEGF), Tumor Growth Factor- β (TGF β) ve hipoksinin arttırdığı gösterilmiştir. Bu stres cevabı hücrelerin hiperglisemiye karşı normal olarak korunmasını geçersiz kılabilir ve böylece hücrel glukozun aşırı yüklenmesine İzin verir. Bu nedenle özellikle bu düzenleyicilerin sirkülasyondaki yüksek seviyeleri ile karakterize edilen kritik hastalarda glukozu pasif olarak alan bütün organ sistemleri teorik olarak direkt glukoz toksisitesi için yüksek risk altında olabilir. Buna karşın iskelet ve kalp kası gibi glukozu GLUT-4 taşıyıcısı ile insülin aracılı olarak alan hücreler sirkülasyondaki glukozun toksik etkilerinden korunabilirler.

Kritik Hastalarda Oksidatif Fosforilasyonun Toksik Yan Etkileri

Hücrel glukoz aşırı yüklenmesi ile aktive edilen glikozis ve oksidatif fosforilasyonun ürünü olan serbest oksijen radikalleri (ROS)' nin temizlenmesindeki eksiklik hücrel hasara neden olur. Glikoz sitozolde glikolize girer, glikozun metaboliti olan pirüvat asetil CoA'ya dönüşür ve daha sonra oksidatif fosforilasyonla ATP üretilir (Resim I). Mitokondrial solunum boyunca ATP üretimi yapılırken, az miktarda süperoksitte birlikte üretilir. Normal olarak %2-705 02 mitokondri içinde süperoksitte metabolize olur, manganez süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından sonradan detoksifiye edilir. Hücrelere glikoz girişi arttığında ve oksidatif fosforilasyon için daha çok pirüvat kullanıldığında daha

fazla süperoksit üretilmiş olur. Süperoksit NO ile etkileşerek proteinleri nitratlayan peroksinitritleri oluşturur. Bu nitratlanan proteinlere örnek olarak mitokondrial kompleks I ve 4, MnSOD, GAPDH ve voltaj bağımlı anyon kanalları örnek olarak verilebilir. Kritik hastalık sırasında kritik olmayan hastalık durumuna göre sitokin ile indüklenen İNOS aktivasyonu ve süperoksit üretimi ile ilişkili hipoksi ve reperfiizyona bağlı olarak daha çok peroksinitrit üretilir(12), Bu nedenle kritik hastaların hücreleri glukoz ile aşırı yüklendiğinde daha çok süperoksit ve peroksinitrit üretimi beklenebilir. Mitokondrial kompleks 1, 4, MnSOD, GAPDH,VDAC'nin arka arkaya nitritlenmesi mitokondrial elektron transfer zincirinin aktivitesini teorik olarak baskılayabilir, süperoksit detoksifikasyonunu azaltabilir. Bu durum glukozu polioll ve hegzosamin yolları gibi toksik yollara sokar, apoptozu artırır(61).

Karaciğer biyopsileri, geleneksel insülin terapisi İle hiperglisemileri modere edilmiş hastalarda, karaciğer hücresi mitokondrisinde derin ultrastrüktürel anomalileri ortaya çıkarmıştır. Bu anormalliklerin yoğun bakımda normogliseminin sağlanması ile neredeyse hiç oluşmadığı gösterilmiştir. Respiratuar zincir kompleksi I ve 4'ün yüksek aktivitesi bu yapısal değişikliklerin önlenmesi ve geli dönüşümü ile korelidir. Karaciğerdeki gözlemlere zıt olarak iskelet kası mitokondrisinin elektron mikroskopik incelenmesinde büyük anormalliklere rastlanmamıştır; morfoloji gibi respiratuar zincirde yoğun İnsülin terapisi alan bu dokuda etkilenmemiştir(61).



Resim I: Mitokondrideki enerji üretimi ve peroksinitrit üreti mekanizmasının diyagramatik tanıtımı.

Artmış glikoliz ve oksidatif fosforilasyon kritik hastalarda daha çok peroksinitrit üretimi ile sonuçlanabilir. Mitokondrial kompleks I, 4, MnSOD, GAPDH, VDAC'nin arka arkaya nitritlenmesi mitokondrial elektron transfer zincirinin aktivitesini teorik olarak baskılayabilir, süperoksit detoksifikasyonunu azaltabilir, glukozu toksik yollara sokar, apoptozu artırır. Bu toksik etkiler organ ve hücresel sistem yetmezliğini aşlayabilir. Nitratlanmış proteinler N harfi ile gösterilmiştir (sarı daire içinde).

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

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

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

Kritik Hastalarda İnsülinin Diğer Metabolik Etkileri

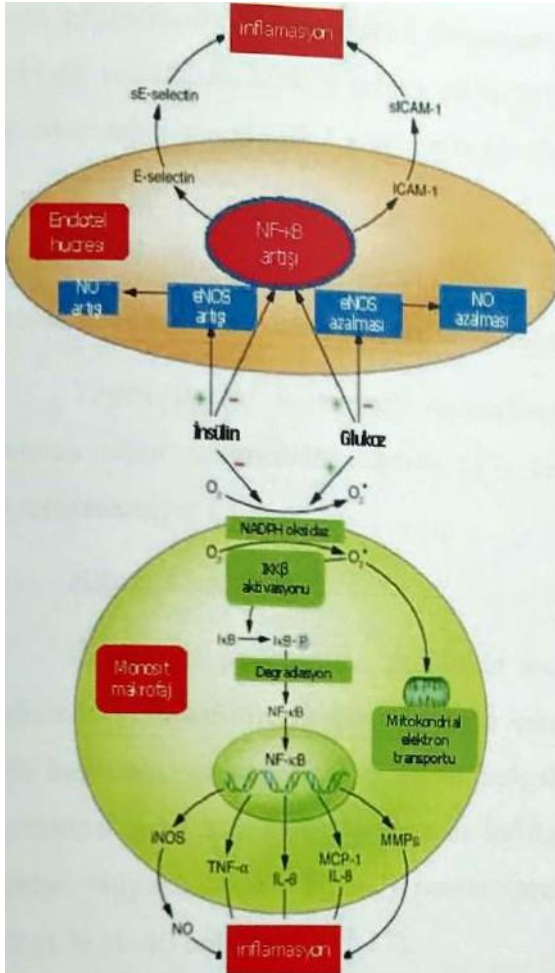
Dislipideminin gelişimi: insülinin kan glukozu kontrolü etkisinin yanı sıra farklı metabolik etkileri de vardır. Diabetes mellituslu kritik hastalarda serum lipid düzeyleri anormal olarak gözlemlenmiştir. Dolaşımdaki HDL ve LDL seviyeleri çok düşük olduğu gibi trigliserid seviyelerinin de yüksek olduğu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

Anabolik Etkiler: Enteral ve parenteral beslenmeye rağmen yağsız vücut kitlesinde kaybı olan kritik hastaların katabolik durumu gözlemlendiğinde, insülinin yararlı etkilerinin anabolik etkileri sayesinde olabileceği görülür. Gerçekte insülini reseptörlerine bağlamak normal olarak proteolizi baskılar ve protein sentezini aktive eder. Bu iki olay da P13K sinyal yolu üzerinden gerçekleşir. MAPK yoluyla da hücre proliferasyonunu uyarır. Leuven Çalışmasında klinik olarak açık bir anabolik etki gözlenmemesine rağmen iskelet kası biyopsisi analizinde, yoğun insülin terapisi ile birlikte yüksek protein içeriği ortaya çıkmıştır. Uzun süreli kritik hastalığı olan farelerde yoğun insülin terapisinin kilo kaybını önlediği izlenmiştir(13). Tip 1 diyabet hastalarında yetersiz kan glukoz kontrolü, düşük serum IGF-I düzeyleri ile birlikte ve bu insülin terapisi ile artırılabilir. Böylece insülinin anabolik etkileri IGF-I serum değerlerinin artışına kısmen aracılık edebilir. Kritik hastalarda beklentilerin tersi yönde sirkülasyondaki GH seviyeleri düşmesi gerekirken yükselir. İnsülinin anabolik ve büyüme arttırıcı etkileri IGF-BP-I'nin baskılanmasına neden olur, bu sayede IGF-I bioyararlanımı artar. Yoğun insülin terapisi kritik hastalarda IGF-I üretimini ve serum değerlerini etkilemez. Bu da İnsülinin anabolik etkilerinin sonuçtaki yararlı etkiler üzerinde ana bir rol oynamadığını gösterir.

Antienflamatuar etkileri: Kritik hastalarda yoğun insülin terapisi inflamasyonu azaltır. Bu düşük serum CRP ve mannoz bağlayıcı lektin seviyeleri ile gösterilmiştir(14). Bu buluş yakın zamanda uzun süreli kritik hasta olan kobay farelerde gösterilmiştir. İnsülin NF-B regülasyon yolağının baskılanması ile direkt antienflamatuar etkilerini oluşturabilir. Bu olay TNF-a, makrofaj migrasyon inhibitör faktörü, süperoksit üretimi gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini önlenmesini de kapsar. Alternatif olarak hipergliseminin önlenmesi de antienflamatuar süreçte rol oynayabilir. Son yapılan çalışmalar, hiperglisemiye potansiyel bir zehir olarak tanımlamışlardır(15). Bu durum glukozun proinflamatuvar etkisi ile uyumludur.

Yapılan çalışmalarda normogliseminin sağlandığı hastalarda, hepatositlerdeki mitokondrial anormalliklerin önlendiği gösterilmiştir. Hiperglisemiye bağlı mitokondrial değişiklikler; mitokondrinin şişmesi, kristalların distorsiyonu veya mitokondrinin iç zar ile dış zarının ayrılmasıdır. Aynı zamanda elektron transport zincirindeki enzimlerde de anormallik oluşur: ROS yapımı ve oksidatif stresin bu anormallikleri tetiklediği düşünülmektedir. Bu da insülinin, ROS'u baskılayıcı etkisi ile uyumludur. Glukoz intranukleer NF-B binding ile birlikte AP-1 ve EGR-1 binding artışı da sağlar. Glukoz alımını takiben ekspresyonu artan matriks metaloproteaz (MMP)-2 ve doku faktörü (TF) mononukleer hücreleri stimüle ederek sitokin üretimini sağlar. Ayrıca MMP-2, MMP-9 ve TF' nin plazma konsantrasyonları artar. Glukoz, ROS yapımını artırır. Bu durum NADPH oksidaz artışı ile uyumludur. Süperoksit radikallerinin artışı ile NO'nun biyoyararlanımı azalır, bunu NO'yu bağlayarak peroksinitrit oluşumuyla sağlar. ICAM-1, MMP-2, MMP-9, doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) de insülin tarafından suprese edilir. Akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda insülin infüzyonu proMMP-1 ve PAI-1'i baskılar. MMP-1 bir kollojenazdır, aterosklerotik plaklardaki kollojen lizisine neden olarak plağı daha kırılabilir hale getirir. İnsülin bu plağın stabilize olmasına yardımcı olabilir. MMP-1 proteaz aktive edici reseptör olarak bilinir: Protrombotik ve prokonstrüktör süreçleri tetikler ve insülin bu etkilerin potansiyel baskılayıcısıdır.

İnsülin ROS yapımını baskılar. Süperoksit radikallerinin oluşumundaki enzim olan NADPH oksidazın anahtar komponentidir ve bu da insülinin potent antioksidan etkileri ile uyumludur(15) (Resim 2)



Resim 2: İnsülinin antienflamatuar etkileri ve glukozun proenflamatuar etkileri (15)

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

Plateletler CD40 ligand, serotonin ve histamin ile yüklendiğinde sağlanan platelet İnhibisyonu aynı zamanda insülinin antienflamatuar etkisine katkıda bulunabilir(15).

VENTİLASYON İLİŞKİLİ PNÖMONİ (ViP)

Genel Özellikler

Pnömoni, yoğun bakım ünitesinde kazanılan en sık nazokomiyal infeksiyon kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kazanılan pnömonilerin %90 dan fazlası mekanik ventilatördeyken ortaya çıkar ve bu ventilatör ilişkili pnömonilerin %50 si entübasyondan sonraki ilk 4 gün içinde görülür.(16)

Yoğun bakım ünitesinde kazanılan pnömonilerde en sık görülen görülen patojenler Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa ve diğer gram negatif aerobik basillerdir. Viruslar, mantarlar ve anaeroblar çok sık görülmeyen izolatlardır.

Yoğun bakım ünitesinde kazanılmış pnömonilerde mortalite oranı %30-50 arasında rapor edilmesine rağmen (17) bazı çalışmalarda bu duruma bağlı ölüm gösterilememiştir (17).

Klinik Özellikler

Bakteriyel pnömoniler genellikle ateş, lökositoz, pürülan balgam ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonlar ile ortaya çıkarlar. Fakat bu klinik bulgular ventilatöre bağlı hastalarda non-spesifiktir. Klinik bulgulara bağlı olarak pnömoniden şüphelenilen ventilatöre bağlı hastaların (pulmoner İnfiltratların olması ve buna ateş, lökositoz ve pürülan balgamın eşlik etmesi) postmortem incelemelerinde gerçek pnömoni oranı sadece % 30-40 bulunmuştur (17).

Epidemiyoloji

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

Mekanik ventilasyonun ilk 4 gününde oluşan Vİp erken, 5 gün veya daha sonra gelişen ise geç VİP olarak kabul edilir. Erken ve geç dönem VIP arasındaki en önemli farklar etken patojenler, klinik seyir ve prognostur. Erken dönem pnömonilerde etken patojenler arasında en sık; haemophilus influenzae, metisiline duyarlı stafilokokus aureus (MSSA), streptokokus pnömonia, moraxella catarrhalis ve enterik gram negatif çomaklar yer alır. Geç dönem pnömonilerde ise metisiline dirençli S.aureus (MRSA), psödomonas aeroginoza, Acinetobakter spp., Enterobakter spp. daha siktir (21). Ülkemizde yapılan araştırmalarda P. aeroginoza (%4—26) Acinetobakter spp. (%26—66), Klebsiella spp. (%7—21) ve S. aureus (%12—54) en sık saptanan VİP etkenleridir(22).

Patogenez

Orofarenkste bulunan patojenik organizmaların gerek hastanede kazanılmış (nazokomiyal) gerekse yoğun bakım ünitesinde kazanılmış pnömonilerde olayı başlatan etken olduğu düşünülmektedir (17). Hastanede yatan hastalarda en sık orofarenkste kolonize olan organizmalar enterik gram negatif basiller ve S.aureus'tur. Entübasyondan sonraki ilk 4 günde ortaya çıkan ventilator ilişkili pnömoninin entübasyon işlemi esnasında sorumlu mikroorganizmaların hava yolundan aşağıya itilmesine bağlı olduğu bilinmektedir. Orofarenks kolonize olduktan sonra konulan endotrakeal tüpler veya trakeostomi tüpleri biofilm tabakası oluşması için bir çekirdek olmakta, bu da kolonize olan patojenleri korumakta ve çoğalmalarına izin vermektedir(16)

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

Tablo 1: VİP Gelişimindeki Risk Faktörleri(8)

Hastaya bağlı faktörler	Girişimlere bağlı faktörler	Diğer faktörler
Serum albümini<2.2gr/dl	H2 blokerler ±kantaasitler	Mevsim: Kış,
Yaş>60 yıl	Paralitik/sedatif ilaçlar	Sonbahar
ARDS	>4Ü kan ürünü verilmesi	
KOAH	KİB monirörizasyonu	
Koma, bilinç depresyonu	MV>2 gün	
Yanık,travma	PEEP	
Organ yetmezliği	Ventilatör devresinin sık değişimi	
Hastalığın şiddeti	Reentübasyon	
↑volümde gastrik aspirasyon	NGtüp	
Gastrik kolonizasyon ve pH	Supin pozisyon	
ÜSY kolonizasyonu	Entiibe hastanın YBÜ'sinden transportu	
Sinuzit	Önceden antibiyotik kullanımı	

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

Tanı

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

Pratikte ventilatöre bağlı hastada pnömoni değerlendirilirken endotrakeal veya trakeostomi tüpünden sekresyon aspire edilir ve aspiratın kalitatif kültürü yapılır.Klinik yaklaşımda en çok kullanılan tam yöntemi semikantitatif veya kantitatif endotrakeal aspirat kültürüdür (ETA). Trakeal aspiratın negatif kültürü pnömoniyi ekarte ettirmez ve pozitif kültür de pnömoni olduğunu kanıtlamaz(17)

Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş fırça yöntemi(PSB) invaziv ve kantitatif kültür teknikleridir.

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

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

Tedavi

Uygun ve erken tedavi uygulaması prognozu önemli oranda değiştirmektedir. Tedaviye zamanında ve gecikmeden başlanılan vakalarda mortalite oranı %16-28 iken, gecikmiş vakalarda mortalite %24.7 ile %69.7 arasında değişmektedir. En sık ölüm nedeni, septik şok ve dirençli hipoksemdir (27).

Tedavide diğer önemli nokta olan antibiyotik seçimini etkileyen faktörler ise;

- Ünite/hastanenin mikrobiyolojik epidemiyoloji ve duyarlılık özellikleri
- Önceden antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı
- Yandaş hastalıklar
- Hastanedeki yatış süresidir

Genel olarak antibiyotik seçimi, üniteye spesifik ve hastaya yönelik olmalıdır. Klinik tanı konduktan sonra hemen ampirik tedavi başlanmalı, mikrobiyolojik sonuçlara göre gerekli değişiklikler ve yeterli tedaviye ulaşmak için, doğru antibiyotikler, optimal dozda, doğru uygulama yolu ile kombine edilerek uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi geniş spektrum olasılığı sağlamakta, tedavi uygunluğu oranını arttırmaktadır.

Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi

VİP artmış morbidite, mortalite ve maddi harcamanın artmasına neden olan bir olgu olup yoğun bakım uzmanlarınca hedeflenen en önemli parametre VİP gelişiminin önlenmesidir. VİP gelişimini önlemede kullanılan teknikler şu kategorilerde incelenebilir (42)

- 1-Risk faktörlerini tanımlama ve kontrol etme
- 2-Kİasik enfeksiyon kontrol parametreleri
- 3-Hava yolu kolonizasyonunu sınırlama
- 4-Hastanın savunma mekanizmalarım güçlendirme
- 5-Diğer yöntemler

1- Risk Faktörlerini Tanımlama: Risk faktörlerine göre pnömoniye neden olan etken patojen değiştiği için risk faktörlerinin ve hangi risk faktörüne sahip hastada hangi etkenin olduğunun tahmin edilmesinin tedavi planı açısından önemi büyüktür(43-44).

2- Klasik Enfeksiyon Kontrol Parametreleri: El yıkama en önemli enfeksiyon kontrol parametresi olup sağlık personelinin elinde geçici olarak gram negatif basil ve S. aureus kolonizasyonu olduğu gösterilmiştir. Ellerin antiseptik ajanlarla yıkanması sabundan daha etkilidir. Ayrıca eldiven, maske, önlük kullanımı Hastadan hastaya geçerken mutlaka el yıkanması ve eldiven değiştirilmesine özen gösterilmesi enfeksiyonları önlemede diğer birçok pahalı ve zor yöntemle göre daha kolay ve etkindir.

3- Hava Yolu Kolonizasyonunun Sınırlandırılması: Patogeneze temel neden orofarinks ve subglottik bölgeden olan aspirasyonlar olup bu bölgede kolonizasyonun sınırlandırılmasında bazı yöntemler kullanılmaktadır.

I- **Selektif Digestif Dekontaminasyon (SIDI):** Nozokomiyal pnömonileri önlemede bir strateji olup ilk kez 1971 yılında tanımlanmış, 1980 yılında nötropenik hastalarda kullanılmıştır. Topikal absorbe olmayan antibiyotiklerin (tobramisin 80 mg, amfoterisin B 500 mg, polimiksin 100 mg) oral kaviteye bırakılarak enterik gram negatif bakteri, P. aeruginosa, S.aureus kolonizasyonunun önlenmesi amaçlanır(45). Beraberinde mutlaka sistemik antibiyotik kullanımı gerekir. Mortaliteyi azalttığı gösterilmiş olmakla beraber pahalı bir yöntemdir.

II- **Subglottik Sekresyon Direnaji:** Bazı merkezlerde devamlı bazı merkezlerde aralıklı subglottik sekresyon direnaji yapılmakta olup direnaj özellikle 72 saatten uzun süre MV'de kalan hastalar da VIP insidansını azaltmaktadır(46-47).

III- **Aerosolize Antibiyotikler:** Aerosolize antibiyotikler endotrakeal tüp içinde bakteri kolonizasyonunu kolaylaştıran biyofilm tabakası gelişimini; biyofilm formasyonuna neden olan gen üretimini ve bakteri adhezyonunu kolaylaştıran bağlayıcı proteinlerin yapımını inhibe ederek önler(48). En önemli avantajı akciğerde yüksek konsantrasyon sistemde minimal yan etki (minimal ototoksisite, nefrotoksisite) sağlamasıdır.

4- Hastanın Savunma Mekanizmalarını Güçlendirme: Hastanın savunma mekanizmalarını güçlendirme adına yapılacak en önemli işlem mümkün olan en kısa sürede hastayı (mümkünse enteral, değilse parenteral) beslemeye başlamaktır. Günümüzde çalışma aşamasında olan immünstimülatör tedaviler umut vaatmektedir. G-CSF kullanımı bazı hastalarda başarılı bulunmuştur(49).

5- Diğer Yöntemler: Hastane enfeksiyonlarının gelişimine neden olan mikroorganizmalar çoğunlukla çevreden veya diğer hastalardan sağlık personelinin elleri vasıtasıyla bulaşır. Gram negatif basiller ve S.aureus sık izole edilen nozokomiyal ajanlardır ve YBÜ'de sık bulunurlar Sağlık personelinin ellerinde Geçici süre kolonize olurlar. Aspirasyon, ventilator setlerinin değişimi ve ayarlanması gibi İşlemler sırasında bu ajanlar hastalara bulaşır. El yıkama İle bulaşma etkin olarak engellenir. Antiseptik ajanlarla ellerin yıkanması sabundan daha etkilidir. Eldiven olsa da olmasa da el yıkama, her hastadan sonra eldiven değiştirme basit ama oldukça etkin yöntemlerdir.

Tanı ve tedavi amaçlı kullanılan nebulizatör, portabl spirometri, flow ve O2 sensörleri aynı hasta için kullanılacaksa dezenfekte edilmeli, farklı hasta için kullanılacaksa sterilize edilmelidir. Aspirasyonlarda steril su kullanılmalı, ventilatör devresindeki nemlendiricilere konan su da steril olmalıdır. Ventilatör devresinde besi yeri gibi işlev görecektir olan su göllenmesinden kaçınılmalı, ventilatörde yüksek dereceli filtreler kullanılmalıdır.

Destek amaçlı erken beslenme başlanması, hastaya yarı oturur pozisyon verilmesi, kinetik yatak kullanımı, göğüs fizyoterapisi VİP'i önlemede faydalı olabilir(49). Ventilatör setlerinin değiştirilmesinin kan-kusmuk gibi mekanik işlev bozukluğu olmadıkça ek bir faydası yoktur.

Stres Ülser Proflaksisi (SUP): VİP patogenezinde yer alan gastrik kolonizasyonun aspirasyonu göz önüne alındığında önemli bir sorun akla gelmektedir. Mekanik ventilatör (MV)'deki hastalara stres ülser proflaksisi başlanmakta, antiasitler, proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör blokerleri ile yapılan stres ülser proflaksisinde mide PH sı dördün üzerine çıkmakta ve midede bakteri kolonizasyonu kolaylaşmaktadır. Böylece entübe hastada midedeki kolonizasyonun aspirasyonu ile VIP gelişme riski artmaktadır. Teorik olarak sukralfat sadece ülser yüzeyini örten bir tabaka oluşturup mide asiditesini değiştirmemekte ve VIP gelişimi açısından daha az riskli bir ajan gibi görünmektedir. Ayrıca yapılan in vitro çalışmalarda sukralfatın geç gelişen VİP'te E. coli ve P. aeruginosa'ya karşı antibakteriyel etkinliği gösterilmiştir. Ancak MV 'deki hastalarda stres ülser proflaksisi ile ilgili yapılan çalışmalar burada sayılan antiülser ajanların kullanımı arasında VİP gelişimi açısından belirgin fark gösterememektedir(50).

MATERYAL METOD

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

Grup I (Leuven Protokolüne göre insülin uygulanacak grup):

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

TEST	SONUÇ	MÜDAHALE
Normal sınıra gelene kadar her 1-2 saatte bir ölç	KŞ>140 mg/dl KŞ 92-140 mg/dl KŞ normale yaklaştı mı?	İnsülin dozunu 1-2 İU/sa arttır İnsülin dozunu 0.5-1 İU/sa artır İnsülin dozunu 0.1-05 1U/sa ayarla

4 saatte bir KŞ kontrolü yap	KŞ normale yaklaştı mı?	İnsülin dozunu 0.1-05 1U/sa ayarla
	KŞ normal mi?	İnsülin dozunu değiştirme
	KŞ'de hızlı düşüş olursa	insülin dozunu yarıya düşür ve KŞ'ni daha sık kontrol et
	KŞ 60-80 mg/dl ise	İnsülin dozunu azalt ve 1 saat arayla KŞ kontrolü yap
	KŞ 40-60 mg/dl İse	İnsülin infüzyonunu durdur, bazal glukoz alımını garanti altına al ve 1 saat arayla KŞ kontrolü yap
	40 mg/dl ise	İnsülin infüzyonunu durdur, bazal glukoz alımını garanti altına al, 10 gr İV bolus glukoz vererek 1 saat arayla KŞ kontrolü yap

Grup II (CUP Protokolüne göre İnsülin uygulanacak grup):

1. Hedef KŞ 80-117 mg/dl
2. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce plazma potasyumunu kontrol et, eğer $K < 4$ mmol/l İse kan K seviyesini izle
3. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce diğer infüzyonları kontrol et
4. Standart olarak 50 1U insülin 50 ml şaline solüsyonu ile hazırlanır
5. İnsülin infüzyonuna başlamadan önce hastanın son 12 saat içinde s.c., bolus insülin veya p.o. antidiyabetik ilaç alıp almadığını kontrol et
6. Ne zaman parenteral veya enteral nutrisyon kesilirse insülini kes (kesmiyorsan düzenle)

TEMEL BAŞLAMA DOZAJI:

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

İnsülin İnfüzyonunu takiben 2 saat sonra KŞ kontrolü yap eğer;

Kan şekeri	Müdahale	KŞ kontrolü
<63 mg/dl	insülini kes, %40'lık glukozdan 40 ml. iv ver. Kan şekeri 108 mg/dl üzerinde olduğunda 1 ml/sa'den insülin başla.	1 saat
65-80 mg/dl	insülini kes.	1 saat
83-90 mg/dl	1 ml/sa olarak azalt	2 saat
92-106 mg/dl	Oranı koru, takip eden 2 ölçümde glukoz oram stabil ise bir sonraki basamak 4 saat içinde kontrol edilebilir	2 saat
108-124 mg/dl	0.5 ml/sa olarak arttır	2 saat
126-143 mg/dl	1 ml/sa olarak arttır	2 saat
144-178 mg/dl	2 ml/sa olarak arttır	2 saat
180-233 mg/dl	5 1U bolus, 3 ml/sa olarak arttır	1 saat
234-287 mg/dl	5 1U bolus, 4 ml/sa olarak arttır	1 saat
288-359 mg/dl	10 1U bolus, 5 ml/sa olarak arttır	1 saat
>360mg/dl	15 1U bolus, 5 ml/sa olarak arttır	1 saat
Takip eden 2 ölçüm arasında KŞ144mg/dl'den fazla düşerse oranı yarıya		

Grup III (Graz Protokolüne göre insülin uygulanacak grup):

a) İnsülinin uygulanması

1-Diyabetik hastalar insülin infüzyonu şeklinde

2-Diğer bütün hastalar bolus insülin ile tedavi edilirler

b) İnsülin infüzyonunun hazırlanması

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

2-Çözeltili hemen hemen 24 saat taze kalır

c) Ölçüm sıklığı

- 1-İlk ölçüm girişte yapılır
- 2-Günde en az 6 ölçüm ya da tedaviyi uygulayan doktorun tavsiyesi ile 1-2 saatte bir ölçüm yapılır
- 3-Her müdahaleden 60 dakika sonra
- 4-Besin veya glukoz infüzyonunun durmasından 60 dakika sonra

d) Hedef glukoz değeri

- 1-Yoğun bakım ünitesinde:79-110 mg/dl (119 mg/dl altında)
- 2-Genel koruma<198 mg/dl

e) İnsülin doz cetveli

- 1- insülin infüzyonu
 - i- kan glukozu>220 mg/dl 8İU/sa
 - ii- 150 mg/dl <kan glukozu<220 mg/dl6İU/sa
 - iii- 120 mg/dk <kan glukozl<150 mg/dl4İU/sa
 - iv- 60 mg/dk <kan glukoz<80 mg/dl insülini kes
 - v- 60mg/dl<kan glukozu insülini kes ve %20' lik solüsyondan 10 gr glukoz ver
- 2- insülin bolus
 - i- kan glukozu>220 mg/dl 8İU
 - ii- 150mg/dk<kan glukozu< 220mg / dl 6 İU
 - iii- 120 mg/dk kan glukoz<150mg/dl 4İU

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

Yoğun bakıma alınan tüm hastaların kabuldeki bazal kan glukoz düzeyleri kaydedilerek randomize olarak üç glukoz yönetim protokolünden biri başlandı. Kan glukoz ölçümleri ABL 700 Series cihazı ile arteriel kanda bakıldı.

Hastaların APACHE II skorları kabulden sonraki 24. saatte bakıldı. Hastalardan haftada 2 kez endotrakeal tüp kültürü ve CRP, trigliserid, kolesterol, HDL, LDL, günlük potasyum, lökosit, kan laktat düzeyi bakıldı ve saatlik ateş takibi yapıldı. Ateş 38,0C üstüne çıktığında kan kültürü alındı. Hastalarda ETT kültüründe üreme ile birlikte ateş, lökositoz ya da lkpeni, CRP yükselmesi ve direkt radyografide infiltrasyonun gözlenmesi ile ventilasyon ilişekli pnömoni tanısı konuldu.

Tüm hastalarda hipoglisemi, hiperglisemi gelişip gelişmediği kaydedildi.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme: verilerin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda 'ANOVA ve tukey HSD, Kruskal Wallis', tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve Ki-kare Testleri kullanıldı. $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma 01/04/2009-01/08/2010 tarihleri arasında yaşları 18 ile 80 arasında değişmekte olan,15 kadın (%50) ve 15 erkek (%50) olmak üzere toplam 30 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların ortalama yaşı $53,0 \pm 20,0$ 'dı

Tablo 2: Cinsiyetlerine Göre Grupların Dağılımı

Protokol	I.grup		II.grup		III.grup		p
	n	%	n	%	n	%	
erkek	6	60,0	3	30,0	6	60,0	
kadın	4	40,0	7	70,0	4	40,0	0,301

Gruplar arasında olguların cinsiyetleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.($p>0.05$)

Tablo 3: Demografik Özelliklerine Göre Grupların Dağılımı

Protokol	I. grup Leuven		II.grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
YAS	53,10	18,66	50,20	20,26	63,00	11,17	235
APACHE II skoru	17,60	7,21	14,90	5,07	12,80	4,21	,181
Müdahale öncesi kan şekeri	160,30	73,13	172,30	71,57	162,90	58,72	,918

Gruplar arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, olguların yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.($p>0.05$)

Olguların yoğun bakıma kabulünden sonraki ilk 24 saat sonunda değerlendirilen APACHE II skorları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak

anamlı bir farklılık yoktur. ($p \gg 0.05$) Gruplar arasında müdahale öncesi kan şekeri değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 4: Gruplar Arası Lökosit Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II. grup CUP		III. Grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
I hafta	15000,0	5250,8	13040,	5661,41	16830,0	7923,53	,426
2.hafta	11940,0	2982,6	10580,1	4086,51	13120,0	3712,08	,308
3.hafta	10620,0	1977,54	10260,0	3776,30	10270,0	1866,46	,409
4.hafta	11060,0	2749,63	9600,00	3752,92	10378,0	3916,08	,215

Gruplar arasında 4 haftalık lökosit değerleri takibi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p > 0.05$)

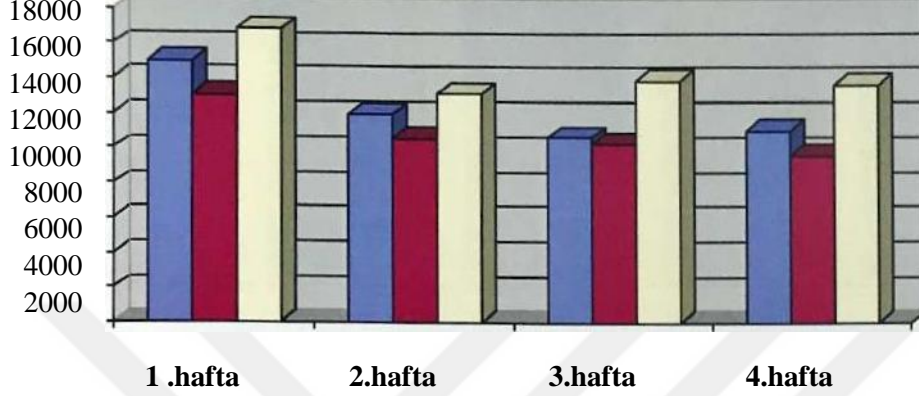
Tablo 4.1

		I.grup Leuven	II. grup CUP	II. grup Graz
1.Hafta	2.hafta	,007**	,003**	,532
	3.hafta	,012*	,023*	,890
	4.hafta	,035*	,033*	1,000
2.hafta	3 .hafta	,533	1,000	1,000
	4.hafta	1,000	1,000	1,000
3.hafta	4.hafta	1,000	,776	1,000

I.Grupta; 2., 3. ve 4.hafta lökosit değerleri ithafta değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.(p<0.05 IKO.OI)

II.Grupta; 2., 3. ve 4.hafta lökosit değerleri 1.hafta değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.(p<0.05 p<0.01)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.(p<0.05)



Grafik 1: Lökosit Değerleri Grafiği

Tablo 5: Gruplar Arası CRP Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II.grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
CRP							
Giriş	14,00	3,94	11,70	3,95	12,12	5,54	,492
2.hafta	12,50	2,32	11,30	3,16	14,89	5,10	,108
3.hafta	12,20	1,93	12,30	3,77	15,94	5,27	,068
4.hafta	11,56	1,92	12,40	4,79	13,84	3,30	,358

Gruplar arasında giriş , 2., 3. ve 4.hafta CRP değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. (p>0.05)

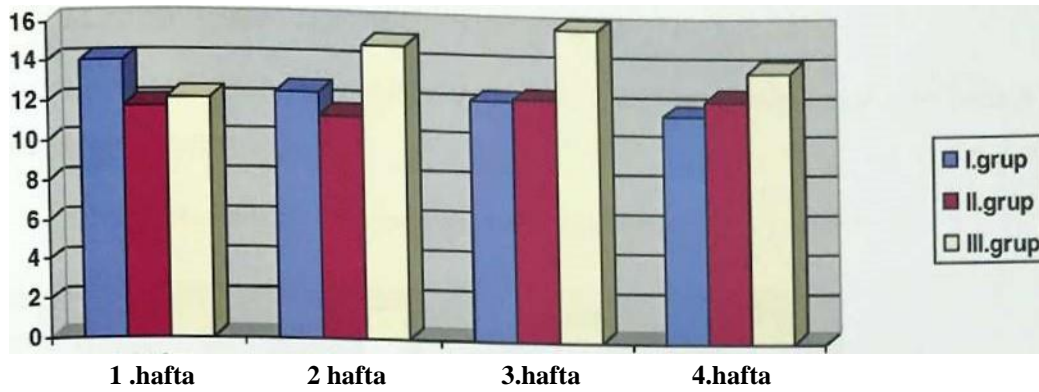
Tablo 5.1 Gruplar Arası CRP Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara göre)

		I.grup Leuven	II. grup CUP	III.grup Graz
1.hafta	2.hafta	,910	1,000	,290
	3.hafta	1,000	1,000	159
	4.hafta	,507	1,000	1,000
2.hafta	3. hafta	1,000	,890	1,000
	4.hafta	511	1,000	,1000
3. hafta	4.hafta	1,000	1,000	,902

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.(p<0.05)

II.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.0$)



Grafik 2: CRP Değerleri Grafiği

Tablo 6: Gruplar Arası Kolesterol Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II. grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
1.hafta	127,40	36,34	112,70	29,43	136,70	41,84	,342
2.hafta	120,80	32,89	111,00	25,96	136,30	34,34	208
3.hafta	120,80	28,90	108,20	24,58	130,10	32,19	,249
4. hafta	120,40	33,67	103,90	23,20	132,70	33,45	,125

Gruplar arasında 1., 2., 3. ve 4.hafta kolesterol değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)

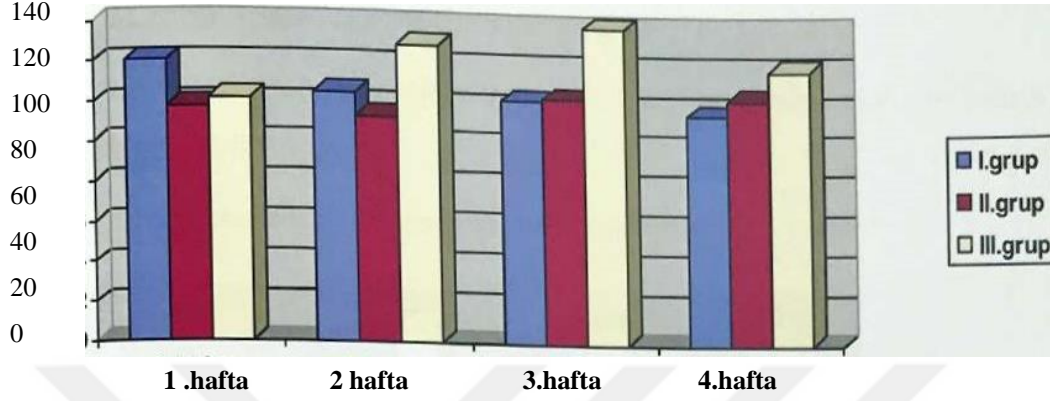
Tablo 6.1 Gruplar Arası Kolesterol Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara gore)

		I.grup	II.grup	III. grup
1.hafta	2.hafta	,051	1,000	1,000
	3.hafta	270	,702	1,000
	4.hafta	224	,046*	1,000
2.hafta	3.hafta	1,000	,623	1,000
	4.hafta	1,000	,030*	1,000
3. hafta	4. hafta	1,000	,044*	1,000

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)

II.Grupta; 4. hafta kolesterol değerleri 1., 2. ve 3. hafta değerlerine göre anlamlı derecede düşmüştür.($p<0.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)



Grafik 3: Kolesterol Değerleri Grafiği

Tablo 7: Gruplar Arası HDL Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II. grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
1.hafta	31,80	8,82	34,30	7,18	26,90	99,33	,160
2.hafta	31,90	9,49	34,80	6,60	28,30	11,07	,305
3.hafta	33,50	7,43	34,70	6,00	29,20	12,10	,362
4. hafta	33,20	7,08	35,40	5,80	31,00	13,29	,579

Gruplar arasında 1., 2., 3. ve 4.hafta HDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)

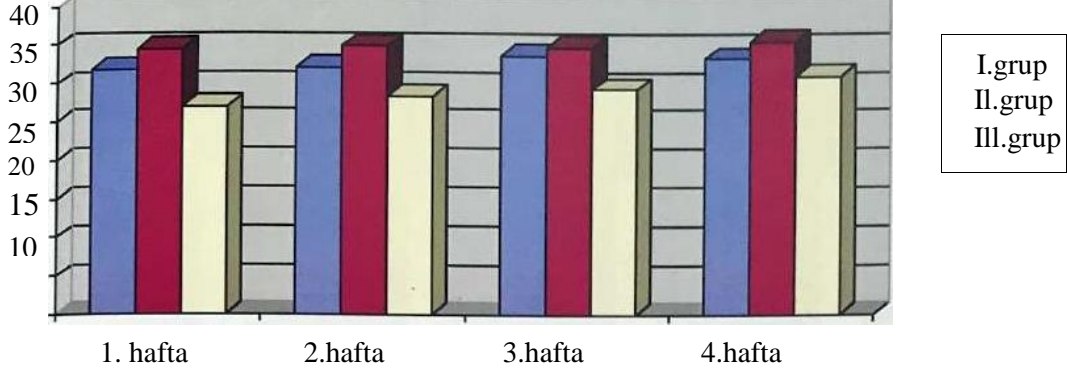
Tablo 7.1: Gruplar Arası HDL Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara göre)

		I.grup Leuven	II. grup CUP	III.grup Graz
1.hafta	2.hafta	1,000	1,000	1,000
	3.hafta	,188	1,000	1,000
	4.hafta	1,000	1,000	1,000
2.hafta	3. hafta	1,000	1,000	1,000
	4.hafta	1,000	1,000	,1000
3. hafta	4.hafta	1,000	1,000	,708

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)

II.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)



Grafik 4: HDL Değerleri Grafiği

Tablo 8: Gruplar Arası LDL Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II. grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
1.hafta	85,60	19,87	100,00	31,23	70,90	23,70	,053
2.hafta	69,89	20,35	68,45	23,46	66,30	24,26	,062
3.hafta	65,56	24,78	69,6	21,97	67,70	20,98	,071
4. hafta	62,79	23,22	65,4	20,78	68,80	22,25	,065

Gruplar arasında LDL değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

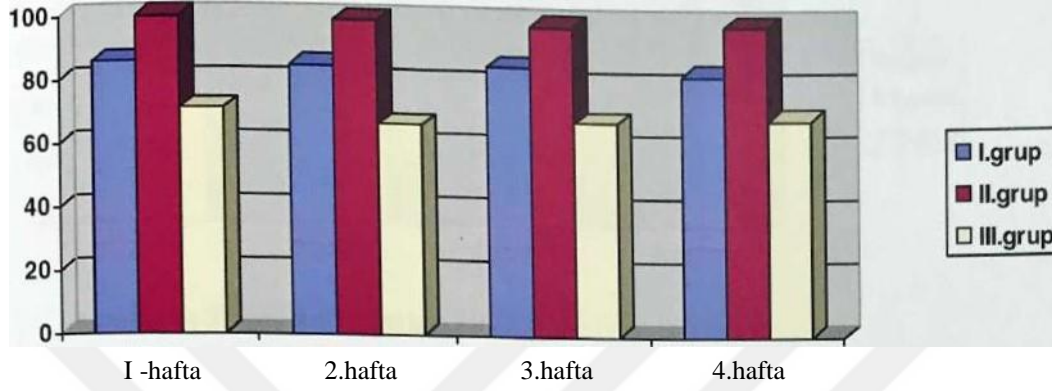
Tablo 8.1 Gruplar Arası LDL Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara gore)

		I.grup Leuven	II.grup CUP	III.grup Graz
I -hafta	2.hafta	1,000	1,000	1,000
	3.hafta	1,000	,958	1,000
	4.hafta	,705	1,000	1,000
2.hafta	3.hafta	1,000	1,000	1,000
	4.hafta	1,000	1,000	1,000
3 -hafta	4.hafta	,051	1,000	1,000

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)

II.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($EKO.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır.($p<0.05$)



Grafik 5: LDL Değerleri Grafiği

Tablo 9: Gruplar Arası Trigliserit Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II. grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
1.hafta	177,20	54,12	152,30	56,94	172,89	53,18	,052
2.hafta	165,90	45,77	148,00	48,63	162,72	46,78	,061
3.hafta	155,60	29,92	136,50	40,35	157,35	40,26	,055
4.hafta	154,60	26,38	133,60	36,99	155,69	35,97	,059

Gruplar arasında trigliserit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. ($p>0.05$)

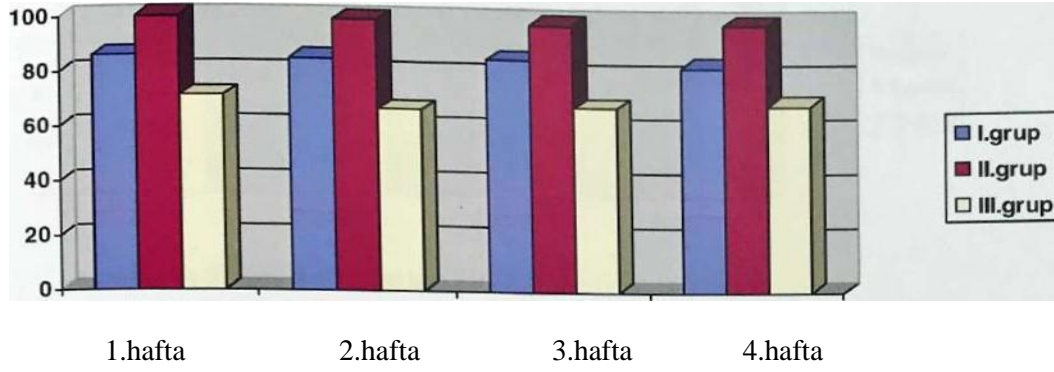
Tablo 9.1 Gruplar Arası Trigliserit Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara gore)

		I. grup Leuven	II.grup CUP	III. grup Graz
I -hafta	2.hafta	,227	1,000	1,000
	3.hafta	,197	,195	,431
	4.hafta	,209	,171	,051
2.hafta	3.hafta	,528	,162	,061
	4.hafta	,9732	,122	,278
3.hafta	4.hafta	1,000	,319	1,000

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($p<0.05$)

II.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır ($p<0.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($p<0.05$)



Grafik 6: Trigliserit Değerleri Grafiği

Tablo 10: Gruplar Arası Potasyum Değerleri Karşılaştırılması

potasyum	Protokol		I.grup		II. grup		III.grup
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	p
1.hafta	3,930	,540	4,030	,574	4,150	,631	,703
2.hafta	3,850	,387	4,050	,474	4,070	,723	,615
3.hafta	3,81	,23	4,16	,57	4,09	,45	,188
4.hafta	3,680	,225	4,360	,845	4,380	,339	,011*

Gruplar arasında 1., ve 3.hafta potasyum değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

II. ve III. Grubun 4.hafta potasyum değerleri I. ve II. Gruba göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p < 0.05$)

Tablo 10.1: Gruplar Arası Potasyum Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara göre)

		I.grup	II.grup	III.grup
		Leuven	CUP	Graz
I -hafta	2.hafta	1,000	1,000	1,000
	3.hafta	1,000	1,000	1,000
	4.hafta	,982	1,000	1,000
	2.hafta	1,000	1,000	1,000
2.hafta	3 hafta	1,000	1,000	1,000
	4.hafta	1,000	1,000	1,000
3.hafta	4.hafta	1,000	1,000	,319

I.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($p<0.05$)

II.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($p<0.05$)

III.Grupta; anlamlı değişme olmamıştır. ($p<0.05$)



Grafik 7: Potasyum Değerleri Grafiği

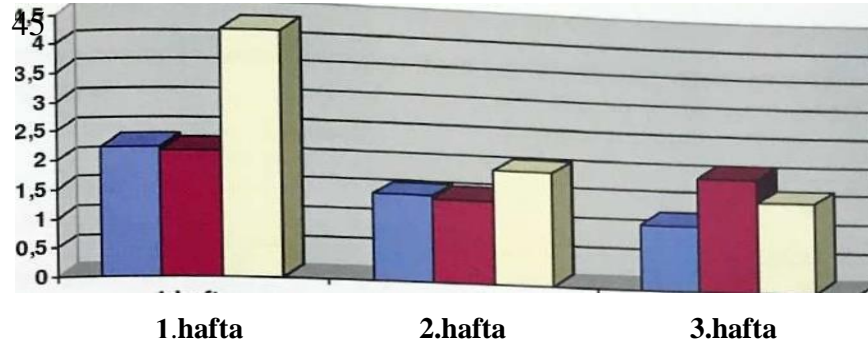
Tablo 11: Gruplar Arası Laktat Değerleri Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II.grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
kabul	2,220	,911	2,160	,728	4,260	3,720	,077
2.hafta	1,490	,351	1,440	,357	1,960	,940	,133
3.hafta	1,140	,381	1,980	2,534	1,580	,760	,486

Gruplar arasında yoğun bakıma kabulde, yatışların 2. ve 3.haftasındaki laktat değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

Tablo 11.1: Gruplar Arası Laktat Değerleri Karşılaştırılması (Haftalara gore)

		I. grup	II. grup	III. grup
1.hafta	2.hafta	,011*	,001***	,266
	3.hafta	,009*	1,000	,123
2.hafta	3.hafta	,114	1,000	,461



Grafik 8: Laktat Değerleri Grafiği

Tablo 12: Gruplar Arası Kullanılan İnsülin İnfüzyon Doz Karşılaştırılması

Protokol	I.grup Leuven		II.grup CUP		III.grup Graz		p
	ORT	SS	ORT	SS	ORT	SS	
İnsulin dozu	432,30	641,75	489,90	475,08	328,70	361,07	,772

Gruplar arasında yapılan 15 günlük takipte kullanılan insülin infüzyon dozları karşılaştırıldı, istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13: Gruplar Arası Ventilator İlişkili Pnömoni Gelişimi Karşılaştırılması

Protokol	I.grup		II.grup		III. grup		p
	n	%	n	%	n	%	
VİP gelişimi							
VİP gelişmeyen	4	40,0	5	50,0	5	50,0	0,763
VİP gelişen	6	60,0	5	50,0	5	50,0	0,875

Gruplar ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi açısından karşılaştırıldığında, İstatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hasta grubunda toplam 16 hastada VİP gelişimi gözlenirken, 14 hastada VİP gelişimi gözlenmedi. VİP gelişen hastalarda ortalama VİP gelişme günü 7.68 ± 3.1 olarak tespit edildi.

Tablo 14: Gruplar Arası Hipoglisemik Olay Gelişimi Karşılaştırılması

Protokol	I.grup		III.grup		III.grup		p
	Leuven		CUP		Graz		
Hipoglisemi							
<60mg/dl	n	%	n	%	n	%	
Gelişmeyen	5	50,0	6	60,0	8	80,0	0.3
Gelişen	5	50,0	4	40,0	2	20,0	0,366

Tablo 15: Gruplar Arası Hiperglisemik Olay Gelişimi Karşılaştırılması

Protokol	I.grup		II.grup		III.grup		p
	Leuven		CUP		Graz		
Hiperglisemi							
<117mg/dl	n	%	n	%	n	%	
gelişmeyen	5	50,0	5	50,0	4	40,0	
gelişen	5	50,0	5	50,0	6	60,0	0,875

Leuven, CUP ve Graz protokollerine göre hipoglisemik ($K60\text{mg/dl}$) ve hiperglisemik ($>117\text{mg/dl}$) olayların sayısı istatistiksel olarak karşılaştırıldı, anlamlı farklılık bulunamadı. ($p>0.05$).

Tablo 16: Gruplar Arası Mortalite Karşılaştırılması

Protokol	I.grup		II.grup		III.grup		p
	Leuven		CUP		Graz		
Hastanın son durumu							
	n	%	n	%	n	%	
exitus	3	30	5	50	7	70	
yaşayan	7	70	5	50	3	30	0,392

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

TARTIŞMA

Yoğun bakım üniteleri mortalite hızının yüksek olduğu birimlerdir, Mortaliteyi etkileyen faktörlerin bilinmesi, yoğun bakım ünitesinde çalışan hekimler için hastanın ciddiyetini kavramada oldukça önemli bir durumdur. Yoğun bakım ünitelerinde beş günden fazla süre kalan kritik hastalar sepsis, artmış enflamasyon, kritik hastalık polinöropatisi açısından yüksek risk taşırlar ki daha sonra bu faktörler ölüme neden olabilir. Yoğun bakım hastalarında önceden diyabeti olmasa da hiperglisemi ve insülin direnci gelişmesi ile meydana gelen kontrol edilmemiş diyabetes mellitus, organ sistem disfonksiyonu ve organ yetersizliğinin artmasına sebep olur. Gerek diyabetik gerekse diyabetik olmayan, akut hastalık tablosundaki hastalarda ortaya çıkan hiperglisemi; birçok farklı klinik durumda, yan etkilerin nedeni veya bir belirtisi olarak ortaya konmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hipergliseminin yoğun bakımda kalış süresi ve mortaliteyi arttırdığı hipotezi öne sürülmüştür. (7,28)

Çalışmamızda üç farklı protokol ile insülin infüzyonu uygulanan üç grubun Creaktif protein, kan lipid profili, ventilasyon ilişkili pnömoni gelişimi, laktat değerleri, komplikasyonlar ve mortalite açısından karşılaştırılması amaçlandı. Bu amaçla birinci gruba Leuven Protokolü, ikinci gruba CUP Protokolü, üçüncü gruba Graz Protokolü uygulandı.

Van der Berghe ve ark.; 2001 senesinde Belçika Leuven Üniversitesinde, mekanik ventilasyon uygulanan %63'ü kardiyovasküler cerrahi sonrasına ait 1548 cerrahi yoğun bakım hastasında tek merkezli, randomize, kontrollü, prospektif bir çalışma uygulamışlardır. Bu çalışma daha sonrasında bu alanda yapılan çalışmalara temel teşkil etmiştir. Bu çalışmada tedavi edilen grupta tedavi hedefi sürekli intravenöz insülin infüzyonu ile 80-110 mg/dl normoglisemi sağlamaktı. Bu çalışmada, konvansiyonel tedavi alan 783 hastaya kan şekeri 215 mg/dl üzerinde insülin infüzyonu uygulanmış, yoğun insülin tedavisi uygulanan gruba ise kan şekeri 80-110mg/dl aralığında olacak şekilde insülin infüzyonu uygulanmıştır. Çalışma sonunda yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta mortalitenin %40 azaldığı, konvansiyonel tedavi alan ile grupta ise kan şekerinin 80-200 mg/dl aralığında tutulması mortalitenin %20.2'den %10.6'ya indiği saptanmıştır, (29) Leuven Çalışması bütün dünyada yoğun bakımlarda glukoz tedavi

protokollerinin oluşmasını kolaylaştırmış ve önemli organizasyonlar tarafından yürürlüğe konan uygulama standartlarınca kaynak gösterilmiştir.(51, 52)

Krinsley ve ark.ları, kardiyovasküler cerrahi uygulanmayan karma medikal ve cerrahi hastaların olduğu bir kamu hastanesinde, yoğun glukoz tedavisi çalışmasıyla ilgili tek bir yayın yapmışlardır.(59) Bu "önce ve sonra" çalışmasında protokolden önce hastaneye kabul edilen 800 hasta ve protokolle tedavi edilen ilk 800 hastayı karşılaştırmıştır. Kontrollü ve randomize olmaması, bu çalışmanın ana kısıtlayıcıları olmuştur. Tedavi hedefi 80-140 mg/dl olarak Leuven'deki çalışmadan daha az katıydı. Tedavi edilen hastalarda, hastane mortalitesinde %29 oranında azalma olduğu gibi yeni gelişen renal yetersizlik ve eritrosit transfüzyonu gereken hastaların sayısında da, %20.9'dan %14.8'e varan azalma vardı. Yayımlanan çalışmanın tamamlanmasından beri yoğun bakıma kabul edilen sonraki 1200 hastada ise hastane mortalitesi %13.6 idi.

Gabanelli ve ark.ları, yaptıkları retrospektif bir çalışmada cerrahi ve medikal yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortalite ile hiperglisemi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kan glukoz seviyesi 141.7 mg/dl üstünde olan hastalarda mortalite oranını daha yüksek (%266), altında olan grupta ise ölüm riski daha düşük (%135) olarak bulunmuştur.(60)

Finney ve ark., insülin terapisi ile mortalitedeki azalmanın insülinin dozuna mı glisemik kontrolemleri bağlı olduğunu araştırdıkları tek merkezli, prospektif, gözlem çalışmasında 531 hastayı kapsayan, %85'i kardiyak cerrahi geçiren hastalarda glisemik kontrol ve mortalite arasında kuvvetli bir bağlantı belirlenmiştir. 1.8-6 gün arasında yoğun bakımda tedavi gören hastalarda yoğun insülin terapisinin, yoğun bakımdaki hastaların mortalitesini belirgin olarak pozitif yönden etkilediğini göstermişlerdir. Çalışmanın sonunda, glisemik kontrolün mortalite üzerinde, kullanılan eksojen insülin miktarından daha olumlu etkisi olduğunu ifade etmişlerdir.(31)

Pittas ve ark., kritik hastalığı olan erişkin hastalarda insülin terapisinin mortalite üzerindeki etkisini araştırdıkları metaanalizde 35 çalışmanın sonuçlarını incelemişlerdir. Metaanalizin sonucunda, insülin terapisi ile cerrahi yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen diyabetik, miyokard enfarktüsü geçirmiş ve reperfüzyon

tedavisi almayan hastalarda kısa dönem mortalitenin % 15 azaldığını bulmuşlardır.
(30)

Bizim çalışmamızda mortalite açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Mortalite oranımız olarak değerlendirildi ve mortalitenin yüksek olmasının sebebinin çalışmamıza yoğun bakımda 5 günden daha uzun süre kalan, komorbiditesi olan, kritik hastaların dahil edilmiş olması ile ilişkisi olduğu düşünüldü.

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

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

Goldberg ve ark., sıkı glisemik kontrolü sağlamak için oluşturdukları protokollerinin etkinliğini medikal yoğun bakım ünitesinde yatan 52 hastada araştırdıkları çalışmada hedef kan glukoz düzeyini 80-110 mg/dl olarak belirlemişlerdir. Hastaların yalnızca %0.3'ünde kan glukoz değeri 60 mg/dl altında tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla kullanmış oldukları Yale Protokolünün etkinliği ve güvenilirliğini ispat ettiler.(33)

Blaha J ve ark., postoperatif 120 kardiyak cerrahi hastasında yaptıkları çalışmada Avrupada üç farklı merkezde farklı insülin protokolleri uygulanan hastalarda glisemik kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada M at i as , B at h ve e M PC protokolleri karşılaştırılmış ve bu üç protokolün glisemik kontrol açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığını saptamışlardır.(34)

Çalışmamızda üç farklı insülin protokolü karşılaştırıldı. Leuven Protokolünde hastalara kan şekeri 110mg/dl düzeyinin üzerine çıktığında insülin infüzyonu başlandı, kan şekeri takiplerine infüzyon hızı azaltılıp artırıldı. CUP Protokolünde kan şekeri 117mg/dl üzerine çıktığında insülin infüzyonu başlandı, ciddi kan şekeri yükselmelerinde bolus insülin dozları ile infüzyona müdahale edildi.

Graz protokolünde ise diğer İki protokolden farklı olarak diabetik olan hastalara infüzyon ile, diabetik olmayanlara ise bolus insülin ile müdahale edildi. Her üç protokolda de olası Hipoglisemik komplikasyonları kontrol altına almak amacıyla hastanın kan şekerine göre, yakın kan glikozu takipleri mevcuttur.

Yoğun bakım ünitesinde mortalitenin en sık nedeni sistemik enflamasyon ve seriştir. Sıkı glisemik kontrolde mortalitenin azalmasında insülinin antienflamatuvar etkileri ve glukozun proinflamatuvar etkilerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Nitrik oksit gazının sağlanamamasıyla ortaya çıkan mikrovasküler disfonksiyon, birçok kritik hastada oluşan multiorgan sistem disfonksiyonu ve yetmezliğini açıklayabilir.(53) Asimetrik dimetil arjenin (ADMA) nitrik oksiti oluşturan nitrik oksit sentetaz enzimini inhibe eder ve kritik hastalarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur.(53) İnsülin terapisini takiben ortaya çıkan etkili klinik sonuç inflamatuvar mediatörlerin azalması ile ilişkilendirilmiştir. İnflamasyonun göstergelerinden biri olan C-reaktif protein düzeylerindeki düşüşün insülinin yararlı etkileri ile birlikte olduğu gösterilmiştir.(15)

Siroen ve ark.(53) ve Nirjveldt ve ark., (55) iki yeni çalışmada, endotelial fonksiyonun hafifletilmesi üzerine yoğun insülin tedavisinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Siroen ve ark., Leuven çalışmasından bir hasta grubunda ADMA düzeylerini ölçmüştür. ADMA düzeyleri kontrol grubundaki hastalarda yoğun bakımdaki ilk iki günde önemli derecede artmıştır. Bununla beraber sürekli intravenöz insülinle tedavi edilen hastalarda değişmemiştir. Bundan başka ADIMA düzeyleri, uygulanan tedaviye bakılmaksızın, kaybedilen hastalarda diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Endotelial aktivasyon, hücre yüzeyinde E ve P-selektin, intraselüler adhezyon molekülü ve vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM) dahil birçok adhezyon molekülünün belirmesiyle birlikte.(54) Bu aktive edilmiş moleküller lökositleri düzeltirler; sonraki lökosit agregasyonu ve adhezyonu multiorgan sistem disfonksiyonunun önemli özelliklerinden olan mikrovasküler permeabilitenin artması kadar mikrovasküler obstrüksiyona da neden olurlar. Nitrik oksit, endotelium ve lökositler arasındaki etkileşimi kolaylaştırır. Langouche ve ark.(54), endoteliumun lokal aktivasyonu ve onun insülin tedavisi ve sonuçlarıyla bağlantısını araştırmıştır. Yoğun insülin tedavisi, dolaşımda olan intraselüler

adhezyon molekülü I ve E-selektin düzeylerinin düşmesine ve teşvik edilebilen Nitrik oksit sentetaz gen ekspresyonunu baskılayarak dolaşımdaki nitrik oksit düzeylerinin azalmasına neden olmuştur. Bu mekanizmalar vasküler endoteli hasardan korur ve organ sistem disfonksiyonunu önler.

Aljada ve ark.(56) endotel hücrelerinde TNF-a 'mn tirozin fosforilasyonunda ve İnsülin reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu göstermiştir. TNF-a hepatositler ve adipositlerde insüline bağlı tirozin fosforilasyonunu engeller ve Pİ-3 kinaz aktivasyonunu bozar.(57) İnsülinin erken dönemdeki etkileri muhtemelen TNF-a 'mn neden olduğu serin fosforilasyon tarafından yönetilmektedir.

C-reaktif protein, nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku zararlanması ve enflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. (38) Hepatik akut faz cevabın ve enflamasyonun bir göstergesi olan (RP'nin baskılanması, kritik hastalık sırasında artmış olan enflamasyonun kısmende olsa kontrol altına alındığının bir göstergesidir.

Hansen ve ark., yoğun insülin terapisi ve konvansiyonel insülin tedavisi alan 1548 hastayı içeren bir seride mannoz bağlayıcı lektin ve CRP seviyelerini karşılaştırdılar. CRP seviyelerini giriş, 5 ve 15. günlerde değerlendirdiler. Hastaların giriş CRP'leri her iki grupta eşit olmakla birlikte yüksekti fakat 5'inci günde CRP değerleri yoğun insülin terapisi alan grupta konvansiyonel gruba göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur. 15'inci günde bakılan CRP değerlerinde ölen hastalarda iki grup arasında fark yok ancak yaşayanlarda yoğun insülin terapisi alan grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu durum, hepatik akut faz cevabının ve dolayısı ile artmış inflamasyonun engellenmesi ile ilişkilendirilmiştir-(14) Başlangıç mannoz bağlayıcı lektin konsantrasyonları da, yaşayan hastalar da ölenlere göre 3 kat daha fazla bulunmuştur.(14)

Etik nedenlerden dolayı İnsülin vermediğimiz bir grubumuz olmadığından, CRP değerlerini İnsülin kullandığımız üç grubumuzda karşılaştırdık. Çalışmamızda gruplar arasında CRP değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

İnsülinin iyi bilinen etkilerinden biri de lipidler üzerindeki etkileridir. İnsülin, trigliseridlerin serbest yağ asitlerine hidrolizini sağlayan lipoprotein lipaz enzimini baskılayarak antilipolitik etki oluşturur. Karaciğerde ve yağ dokusunda

trigliseridlerin sentezini anırır (lipojenez), serbest yağ asitlerinin sentezini ve Trigliceridlerin esterleşmesini kolaylaştırır. Ayrıca yağ dokusundan keton cisimciklerinin (betahidroksibütirik asid, asetoasetik asid ve aseton) serbestlenmesini azaltarak ve kaslarda keton cisimcikleri kullanımım artırarak, ketonemiği azaltır, Kritik hastalarda eksojen insülin illüzyonunun sirkülasyondaki lipidler üzerine etkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Mesotten ve ark. 7 günden fazla yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olan 363 hastayı inceledikleri çalışmada, konvansiyonel insülin terapisi uygulanan hastalar ile yoğun insülin terapisi uygulanan hastaların kan lipid profili ve mortalite ilişkisini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada 24 saatin sonunda, hem yaşayan hem de ölen hastalarda kan şekeri efektif bir şekilde normalize olmuştu. Kolesterol seviyelerinin de hem yoğun bakıma kabule, hem de yoğun bakımda yatış sırasında gruplar arasında farklı olmadığını ancak serum trigliserid seviyelerinin gruplar arasında yoğun bakıma kabulde benzerken, sekizinci günde konvansiyonel tedavi alan grupta anlamlı olarak artmış, yoğun insülin tedavisi alan grupta ise buna zıt olarak düştüğü gözlenmiştir.(10)

Çalışmamızda gruplar arasında kolesterol seviyeleri arasında fark yoktu. Bununla birlikte CUP protokolü uyguladığımız grupta 2., 3. ve 4. hafta kolesterol değerleri I. hafta kolesterol değerlerine göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu. Triglicerid düzeylerinde de gruplar arasında fark tespit edilmedi .

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

Çalışmamızda, her üç grupta da HDL seviyeleri düşmüş, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. LDL seviyeleri de çalışmamızda başlangıç değerlerine göre düşmüş, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda, ventilatör ilişkili pnömoni tanısı ateş, lökositöz ve akciğerin direkt radyografisinde infiltrasyon izlenmesi ile birlikte endotakeal tüp içinden alınan balgam kültüründe pozitif üremenin saptanması ile konuldu.

Bizim çalışmamızda Leuven Protokolündeki hastaların %60'ında, CUP Protokolündeki hastaların %50'sinde ve Graz Protokolündeki hastaların %50'sinde ilk on gün içinde ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Ventilatör ilişkili pnömoninin ortalama gelişim günü ise tüm çalışma grubunda 7,68 gündür.

Collier ve ark. hastanede yatarak tedavi gören 818 hastalık bir seride, 383 hastaya normoglisemi sağlamak amacıyla için insülin protokolü uygulanmış, 435 hastaya ise doktor direktifi ile kan şekeri regülasyonu uygulanmıştır. Ventilatör ilişkili pnömoni, cerrahi yara yeri enfeksiyonu ve mortaliteyi araştırmayı amaçladıkları çalışmada 24 saatten uzun süre mekanik ventilatör desteği alan hastalarda kan şekeri 110mg/dl üzerine çıktığında insülin infüzyonu uygulamışlardır. Kan glukozu seviyesi ondördüncü gün en yüksek ve pnömoni ve mortalite ondördüncü günde kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bir veya daha çok günde kan glukoz seviyesi 150mg/dl üzerinde ise ölüm riski iki-üç kat artmış olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda kan glukoz seviyesinin 150 mg/dl veya üzerinde olmasının kötü sonuçla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır.(39)

Kan laktat düzeyinin artması, insülin direncinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.(40) Savaşkan ve ark. koroner arter cerrahisinde insülin ve koroner sinüs laktat seviyelerini araştırmışlar (41), yüksek dozda insülin eklenmiş sıcak kardiyopleji verilen hasta grubunda (Grup 1) klinik sonuçların daha iyi olduğu (ciddi hipoglisemik yan etki olmadan) tespit edilmiştir. Reperfüzyonun erken safhasında koroner sinüs laktat düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmasının, insülinin arzulanan metabolik etkinliğini gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda yoğun bakıma girişte laktat seviyeleri benzer olan her üç grubumuzda uygulanan farklı insülin protokolleri ile yoğun bakımda yatış süresince ölçülen birinci ve ikinci hafta laktat düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların yoğun bakıma kabul günleri dışında ölçülen bütün laktat değerleri normal sınırlar içindeydi.

Çalışmamızda uyguladığımız farklı protokollere göre, verilen toplam insülin miktarı karşılaştırıldığında her üç grupta verilen insülin miktarları arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır.

Uygulanan protokoller arasında, ölçülen kan şekeri değerlerine göre en kesin insülin dozu endikasyonları veren CUP algoritmi ile en iyi sonuçlar elde edildi. Kesin endikasyonları net bir şekilde ifade eden CUP algoritminden farklı olarak Leuven algoritmi uygulayıcının deneyimlerini kullanmasına olanak sağlar. Graz algoritmi ise diğer iki algoritme göre daha geniş kan glukozu değerlerinde sabit devam eden insülin dozlarına sahiptir. Sıkı glisemik kontrolün uygulanmasında deneyimlerin kullanılmasına olanak sağlamayan CUP algoritmi bizim çalışmamızda hedef glukoz değerlerini en iyi sağladı. Leuven algoritmi ise sıkı glisemik kontrolde hipoglisemiden çekinen ekibimizin infüzyonu etkin bir şekilde kullanamamasına neden oldu. Sıkı glisemik kontrolde deneyimlerin artması ile bu algoritmin daha etkili kullanılabileceği sonucuna varıldı. Graz algoritmine bu iki protokol arasında bir yer verebiliriz.

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

Arabi ve ark. tıbbi cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan, yoğun insülin tedavisi ve konvansiyonel insülin tedavisi alan iki grubun hastane mortalitesini karşılaştırdıkları, randomize kontrollü çalışmada, 523 hastayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya göre yoğun insülin tedavisi alan grubun kan şekerleri 80-110 mg/dl arasında, konvansiyonel tedavi alan grubun kan şekerleri ise 180-200 mg/dl arasında seyretmiştir. Her iki grupta mortalite açısından farklılık gözlenmezken, yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta hipoglisemi, hastaların %3.1' inde görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak, tıbbi cerrahi yoğun bakım ünitesinde yoğun insülin tedavisinin sağkalım ile ilişkili olmadığı, hipoglisemik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirildi.(58)

Brindley ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışma üç veya daha fazla gün yoğun bakımda kalan 1200 hastanın değerlendirildiği çalışmada yoğun insülin terapisinin medikal yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortaliteye etkisi değerlendirilmiştir. 1200 hastanın 767'si yoğun bakımda üç günden fazla yatmıştır. Yoğun bakımda üç günden az kalan hastalarda yoğun insülin terapisinin mortaliteyi etkilemediğini, üç günden fazla kalanlarda ise mortaliteyi konvansiyonel gruba göre anlamlı oranda azalttığı ($p<0.009$) ancak hipoglisemik olayların sıklığının arttığını göstermişlerdir.(36)

Clayton ve ark.nın medikal yoğun bakım ünitesinde yaptıkları bir çalışmada kan şekerini 80-120 mg/dl aralığında tutmak için kullanılan insülin protokolünün geliştirilmesi amaçlanmıştır. Ardarda iki ölçümde 120 mg/dl üstünde değerler elde edilen sepsisli hastaların dahil edildiği çalışmanın başlangıcında kullanılan protokole hipoglisemik olayların sıklığı %7.6 iken; çalışma boyunca geliştirilen ve dört kez revizyona uğrayan protokolünün sonuçtaki uygulanması ile hipoglisemik olayların sıklığı %0.3'e düşürülmüştür. Bu çalışmanın sonunda insülin infüzyonu uygulanan hastalarda korkulan bir komplikasyon olan hipogliseminin nedenleri şu şekilde belirlenmiştir: Kan şekeri 120-200mg/dl aralığında iken kullanılan insülin bolusları, sürekli olmayan renal replasman tedavisi, eksojen beslenme, diyalizat ve dekstroz verilmesi.(37)

Çalışmamızda insülin algoritmeleri arasında hipoglisemik olayların gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Protokollerin öngördüğü ölçüm aralıkları, hipoglisemi geliştiğinde hızla farkedilmesini sağlamıştır. Hiperglisemik komplikasyonlar açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SONUÇ

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

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

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

ÖZET

Kritik hastalığın seyri sırasında gelişen hipergliseminin yoğun insülin terapisi ile normalizasyonunun yoğun bakımdaki hastalarda sonucun iyileştirilmesindeki etkilerinin ispat edilmesinden beri her klinik kendi uygulayacağı insülin protokolünü belirlemeye çalışmaktadır.

Çalışmamızda yoğun bakımda yatan hastalarda ögliseminin sağlanmasında kullanılan üç farklı insülin protokolünün kan glukozunun normalizasyonunda, oluşabilecek hipoglisemi komplikasyonunda, kan lipit profilleri üzerindeki etkilerinde, enflamasyonun göstergelerinden olan CRP değerlerinde, insülin direncinin bir göstergesi olan laktat düzeylerinde, ventilatör ilişkili pnömoni gelişiminde etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

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

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

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

Sonuç olarak bu çalışmada glisemik kontrol için çalışmada kullanılan her üç protokolün de kullanılabileceği, bu protokollerin glisemik kontrolle birlikte CRP değerlerinin düşürülmesi, kan lipid profilinin düzenlenmesi, ventilatör ilişkili pnömoni gelişimi açısından da birbirlerine denk olduğu ortaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her Yönü DIABETES MELLİTUS 1995;1:1
2. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865-70.
3. Greet van Den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J.Clin. Invest.* 2004;114: 1187-1195
4. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84:1311—1323
5. Van den Berghe G, Baxter R.C, Weekers F, et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2000;85: 183—192
6. Senn JJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J. Biol. Chem.* 2003;278:13740-13746
7. Jiang ZY, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J. Clin. Invest.* 1999;104:447-457
8. Montagnani M, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase enhances mitogenic actions of insulin in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2002;277:1794—1799
9. Mesotten D, et al. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-I during protracted critical illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:5516—5523
10. Mesotten D, Swinnen J, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2004;89:219-226
11. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J.* 1994;8:43-53
12. Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;286:H30—H38
13. Weekers F, et al. Metabolic, endocrine and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003;144:5329-5338

14. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*2003;88:1082-1088
15. Paresh Dandona, Priya Mohanty, Ajay Chaudhuri, Rajesh Garg, Ahmad Aljada. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest.* 2005 ; 115(8): 2069—2072
16. American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America.Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.*Am J Respir Crit Care Med*2005;171:388-416
17. Paul L. Marino: *The ICU Book*,Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins
18. Rello J, Diaz E, Rokue M, et al. Risk factors for developing pneumonia within 48 hours of intubation. *Am J Respir Crit Care Med*1999;159
19. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-21
20. Toraks Derneği Erişinlerde Hastane Kökenli Pnömoni Tam ve Tedavi Rehberi 2002;3 (ek 4):1-13
21. Donald E. Craven, MD, FCCP. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia.*Chest*2000;117:186S-187S
22. Akça O, Koltka K, Uzel S,et al. Risk factors for early-onset ventilator associated pneumonia in critical care patients. *Anesthesiology* 2000;93:638-45
23. Jean Chastre and Jean-Yves Fagon. Ventilator-associated Pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Volume 165, Number 7, April 2002, 867-903
24. Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003;31:2544-51
25. Ionas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2001 ; 17:791-801
26. Ruiz M, Torres A, Ewig S, et al. Noninvasive versus invasive microbial investigation in ventilator-associated pneumonia.*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*,2000;162:119-125

27. Verbrugge SL, Sorm V, Van't Veen A, et al. Lung Overinflation without positive-end expiratory pressure promote bacteriemia after experimental *Klebsiella Pneumoniae* inoculation. *Intensive Care Med* 1998;24:172-7

28. Van den Berghe G, Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone*.2003;5(2):56-63

29. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67

30. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta- analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004 Oct11;164(18):2005-11

31. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15)2041-7

32. Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Nov1;62(21):2260-4

33. Philip A. Goldberg, Mark D. Siegel, Robert S. Sherwin, Joshua I. Halickman. Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care* . 2004; 27:461-467, 2004

34. Blaha J, Kremen J, Anderlova K, Svacina S. Treatment of Hyperglycemia in Critically Patients: Comparison of Different Glucose Management

Protocols.2006;23:supp 38

35. Greet Van den Berghe, Alexander Wilmer, Ilse Milants, Pieter J. Wouters, Bernard Bouckaert. Intensive Insulin Therapy in Mixed Medical/Surgical Intensive Care Units Benefit Versus Harm. *Diabetes*. 2006; 55:3151-3159

36. peter G. Brindley, Damian Paton-Gay. Best evidence in critical care medicine: treatment for hyperglycemia in the intensive care unit: a "bittersweet" message. *Canadian Journal of Anesthesia*.2006; 53:947-949

37. Clayton SB, Mazur JE, Condren S, Hermayer KL, Strange C. Evaluation of an intensive insulin protocol for septic patients in a medical intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006

38. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.

39. Collier B, Diaz J Jr, Forbes R, Morris J Jr, May A, Guy J, Ozdas A, Dupont W, Miller R, Jensen G. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.

2005

40. Metz L, Sirvent P, Py G, Brun JE Fédou C, Raynaud E, Mercier J. Relationship between blood lactate concentration and substrate utilization during exercise in type 2 diabetic postmenopausal women. *Metabolism*. 2005

Aug;54(8):1102-7

41. Savaskan D, Yurtseven N, Tuygun AK, Aksoy P, Canik S. The effects of insulin given prior to release of cross-clamp on coronary sinus lactate levels in coronary artery surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 248-52
42. Bonten W. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator associated Pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 199-204
43. Cook D. Ventilator associated pneumonia: Perspectives on the burden of illness. *Intensive Care Med* 2000; 26 (Suppl 1): 531-537
44. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU acquired pneumonia. *JAMA* 1998; 279:1605-1606
45. Van der Waaij D, Berghius-de Vries JM, Lekkerkerk-van der Wees JE. Colonisation resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic treated mice. *J. Hyg.* 1971; 69: 405-411
46. Smulders K, van der Hoaven H, Weers Pathoff, et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121: 858-862
47. Shorr AF, O'Malley PG. Continuous subglottic suction for the prevention of ventilator associated pneumonia: Potential economic implications. *Chest* 2001; 119: 228-235
48. Adair CG, Gorman SP, Byers LM, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med* 2002; 28: 426-43.
49. Ntoumenopoulos G, Presneill JJ, McElhoium M, et al. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2002; 28: 850-8
50. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz I-IL. Occurrence of ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine and omeprazole. *J Crit Care* 2002; 17: 240-2
51. College of Endocrinology Position Statement on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *Endocr Prac* Jan-Feb 2004; 10:77- 82. This document provides a consensus statement from a leading association about inpatient management of diabetes.
52. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32 3: 858-873. Review. Erratum in: *Crit Care Med* 326:1448. Correction of dosage error in text. *Crit. Care Med* 2004; 32:2169-2170.
53. Siroen MP, van Leeuwen PA, Nijveldt RJ, 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; 33:504-510.
54. L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115:2277-2286.

55. Nijveldt RI, Teerlink T, Van Der Hoven B, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an independent risk factor of ICU mortality. *Clin Nutr* 2003;22: 23-30.

56. Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P: Tumor necrosis factor- α inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells, *Metabolism* 2002;51(4):487

57. Nunes AL, Carvalheira JB, Carvalho CR et al : Tissue-specific regulation of early steps in insulin action in septic rats, *Life Sci* 2001;69(18):2103-12.

58. Arabi, Yaseen M. MD, FCCP, FCCM; Dabbagh, Ousama C. MD, FCCP, Tamim, Hani M. MPH, PhD; Al-Shimemeri, Abdullah A. MD, FCCP, FRCP(C); Memish, Ziad A. MD, FRCPC, FACP; Haddad, Samir H. MD, CES; syed, Sofia J. MBBS; Giridhar, Hema R. MBBS; Rishu, Asgar H. MBBS; Al-Daker,

Mouhamad O. MD, FRCP(C); Kahoul, Salim H. RN; Britts, Riette J. RN; Sakkijha, Maram H. RD

59. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin. Proc.* 2004;79:992—1000.

60. Gabbanelli V, Pantanetti S, Donati A. Correlation between hyperglycemia and mortality in a medical and surgical intensive care unit. *Minerva Anestesiologica* 2005;71:717-25

61. Pamela C. Lippincott's Illustrated Review Biochemistry. Ed: Champe and Richard A, Harvey J.B. Lippincott company, PA, 1994; 26