

Sepsiste Glukoz Kontrolü

Glucose Control in Sepsis

Ünase BÜYÜKKOÇAK¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

ÖZET

Parenteral nütrisyon kılavuzuna göre protein olmayan enerjinin %60'ı karbonhidratlardan (glukoz) sağlanmalıdır. Amaç normoglisemiyi (80-110 mg/dL) sağlamaktır. Sepsis gibi hiperglisemi riski yüksek olan hastalarda insülin uygulaması gerekebilir. Yoğun insülin tedavisi (IIT); kan glukoz seviyesini normoglisemi sınırlarında tutacak şekilde insülin uygulanan agresif yaklaşımdır. Sepsise bağlı stres hiperglisemisinde açlık kan glukozu ≥ 126 mg/dL'dir. Stres hiperglisemisi adaptif ve yararlı bir fenomen gibi görülmüş olmakla birlikte kötü klinik sonuç için bağımsız risk faktörüdür. Septik komplikasyonlara duyarlılığı artırır, polinöropati gelişme riski vardır. Hiperglisemi doğal immüniteyi etkiler, mitokondriyal anormalliklere yol açar, ayrıca toksik yolakla apoptozisi artırır. Septik hastalarda glukoz değişkenliği (ortalama glukoz seviyesinin standart deviasyonu) fazladır. Artmış mortalite ile birlikte olan hipoglisemi spontan veya IIT'ye bağlı gelişebilmektedir. Bu nedenle sepsiste; glisemik değişkenliğin minimal olduğu, hemşire iş yükünün azaldığı, güvenli, efektif glisemik kontrol önerilmektedir. Bunun için yakın izlem ve elektronik algoritmalar gerekmektedir. Leuven-1 çalışması yoğun bakım ünitelerinde IIT üzerine yapılan çalışmalara çığır açmıştır. Mekanik ventilasyon uygulanan cerrahi hastalarda IIT ile mortalite ve morbidite azalmıştır. Leuven-2 çalışmasında dahili hastalarda IIT'nin morbiditeyi azalttığı, mortalitede azalmanın yoğun bakımda kalış süreleri üç gün veya daha fazla olan alt grupta gözlemlendiği belirtilmiştir. Aynı yıllarda travma hastalarında yapılan IIT çalışmasında Leuven-2'ye benzer şekilde, hastane mortalitesinin azalmadığı, hipogliseminin arttığı saptanmıştır. VISEP (The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis), Glucontrol ve ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmaları erken sonlandırılan glisemik kontrol çalışmalarıdır. NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) çalışmasında septik hastalarda IIT'nin hipoglisemiyi artırdığı vurgulanmıştır. Sonuçların çelişkili olması; hasta alt gruplarının benzer olmaması, nütrisyon durumlarının standardize edilememesi, kan örneklerinin alınma ve değerlendirme tekniklerinin farklı olması ve farklı insülin tedavi protokollerinin uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Sepsiste sağkalım kampanyasının 2008 kılavuzuna göre önerilen kan glukoz seviyesi < 150 mg/dL'dir. Gelecekte; hipoglisemiden kaçınmak için suni pankreas kullanımı ve glukoz kullanımının modülasyonu için adrenerjik beta reseptör blokajı gündeme gelecektir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım, Sepsis, Glukoz

SUMMARY

Glucose Control in Sepsis

Ünase BÜYÜKKOÇAK¹

¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, University of Kırıkkale, Kırıkkale, Turkey

According to guidelines on parenteral nutrition, 60% of non-protein energy should be supplied as carbohydrate (glucose) targeting normoglycemia (80-110 mg/dL). Insulin administration may be necessary in septic patients with hyperglycemia. Intensive insulin therapy (IIT)

is an aggressive treatment approach designed to control blood sugar level in normoglycemia. Fasting blood glucose level is ≥ 126 mg/dL in sepsis-induced stress hyperglycemia. Although stress hyperglycemia has been considered as an adaptive and beneficial phenomenon, still, it is an independent risk factor for adverse outcome. It increases septic complications and polyneuropathy. Hyperglycemia influences humoral immunity leading to mitochondrial abnormalities, and in addition, increases apoptosis through a toxic pathway. Glucose variability (standard deviation of mean blood glucose level) is high in septic patients. Hypoglycemia associated with increased mortality may occur spontaneously or during IIT. That is why safe, effective glycemic control with minimal glycemic variability and decreased nursing workload is suggested in sepsis. Close monitoring and electronic algorithm are required in this regard. The Leuven-1 study, a pioneer study related to IIT in the intensive care unit (ICU), showed decreased mortality and morbidity with IIT in surgical patients receiving mechanical ventilation. The Leuven-2 study found that IIT reduced the morbidity in all medical patients but reduced mortality only in patients who remained in the ICU for three or more days. Similarly, in the same years, in a study in trauma patients receiving IIT, no decrease in hospital mortality and increase in hypoglycemia were found. VISEP (The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis), Glucontrol and ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) were prematurely stopped. The NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) study emphasized that IIT increased hypoglycemia in sepsis. The reason for the contradictory results is the differences in patient subgroups, nutritional status, and blood sampling and insulin treatment protocols. According to the Surviving Sepsis Campaign-2008, the suggested blood glucose level is < 150 mg/dL. In the future, use of an artificial pancreas and adrenergic beta receptor blockage to avoid hypoglycemia will be considered.

Key Words: Intensive care, Sepsis, Glucose

Parenteral nütrisyon kılavuzuna göre protein olmayan enerjinin %60'ı karbonhidratlardan sağlanmalıdır, parenteral nütrisyon için standart karbonhidrat olarak glukoz 3-3.5 g/kg/gün verilmelidir^[1]. Amaç normoglisemiyi (80-110 mg/dL) sağlamaktır. Daha yüksek değerler artmış morbidite ve mortalite ile birlikte olduğu için kan glukoz seviyesi (KŞ) 145 mg/dL'nin altında kalmalıdır. Sepsis gibi hiperglisemi riski yüksek olan hastalarda normoglisemiyi sağlamak için daha düşük karbonhidrat infüzyon hızı (1-2 g/kg/gün) kullanılır. Hiperglisemiden kaçınmak için insülin uygulaması gerekebilir. Yoğun insülin tedavisi [intensive insulin therapy (IIT)]; KŞ değerlerini normoglisemi sınırlarında tutacak şekilde insülin uygulanan agresif tedavi yaklaşımıdır. IIT, KŞ ve insülin dozlarının yakın monitörizasyonunu gerektirir.

Sağlıklı bireylerde KŞ genellikle 60-140 mg/dL arasındadır. Kritik hastalarda glukoz seviyeleri yüksektir. Periferik insülin direnci, artmış glukoneogenez ve hepatik glikojenolizis ile bozulmuş periferik insülin aracılı glukoz alımının yol açtığı hiperglisemik durum; stres diyabeti, hasar diyabeti veya stres hiperglisemisi diye adlandırılmaktadır. Glukagon, kortizon, katekolaminler, büyüme hormonu gibi karşı-düzenleyici hormonların ve interlökin (IL)-1, IL-6, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artması, insülin direnci gelişiminde önemli rol oynamaktadır. İskelet kası ve miyokardın glukoz alımı insülin aracılı glukoz transporter-4 (GLUT-4) ile olur. Stres hiperg-

lisemisinde GLUT-4 azalır. İnsülin aracılı olmayan GLUT-1, GLUT-2 ve GLUT-3 miktarları artar. Diğer hücrelerde (sinir sistemi, immün sistem, hepatositler) glukoz toksisitesi gelişir. Glukozun proinflamatuvar ve protrombotik etkileri vardır. Reaktif oksijen radikallerini ve interlökinleri artırır, nitrik oksiti azaltarak hipoperfüzyona yol açar. Stres hiperglisemisi adaptif ve yararlı bir fenomen gibi görülmüş olmakla birlikte kritik hastalarda zararlı olduğu açıktır, kötü klinik sonuç ve infeksiyon gelişimi için bağımsız risk faktörüdür. Septik komplikasyonlara duyarlılığı artırır, polinöropati gelişimi için risk oluşturur. Hiperglisemi doğal immüniteyi etkiler, polimorfonükleer nötrofil fonksiyonunu ve hücre içi bakterisid etkiyi bozar. Karaciğer ve iskelet kas hücrelerinde mitokondriyal anormalliklere yol açar, ayrıca toksik yolakla apoptozisi artırır. Sepsise bağlı stres hiperglisemisi [sepsis-induced stress hyperglycemia (SISH)] açlık KŞ ≥ 126 mg/dL veya 24 saat içinde ikiden fazla KŞ değerinin ≥ 200 mg/dL olması şeklinde tanımlanabilmektedir. Artmış sitokin üretimi, sepsisin ciddiyeti ve hastane mortalitesi arasında ilişki vardır. Ancak antiinflamatuvar sitokin olan IL-10'un artışı ile karakterize immünparalizi sepsisin ciddiyetinde olumlu bir işaretir^[2-4].

Sepsiste olduğu gibi insülin dirençli hiperglisemide de nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) yolağının rolü vardır. Yeni başlayan inflamasyonu sürdüren reseptör olan RAGE (receptor of advanced glycation endproducts) ile AGE (advanced glycation endproduct) etkileşimi NF- κ B gibi bazı yolakları başlatır. AGE'nin RAGE'yi tetiklemesi inflamasyon ve immün yanıtı yol açar. IIT bu

reaksiyonları engeller. RAGE'nin sinyal iletiminin anlaşılması septik hastalarda yeni tanı ve tedavi seçeneği sağlayacaktır^[5,6].

Hipoglisemi; nöroglikopenik semptomlar ile birlikte KŞ'nin < 50 mg/dL veya semptom olmaksızın < 40 mg/dL olmasıdır. Yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde mekanik ventilasyon (MV), sedasyon ve analjezi nedeniyle semptomlar baskılanabilir ve yanıt bozulabilir. KŞ < 60 mg/dL'ye kadar olan değerler hipoglisemi olarak kabul edilir. Septik hastalar hipoglisemiye predispozitedir ve hipoglisemi yüksek mortalite ile birlikte, ayrıca nörolojik hasara yol açar. Letal sepsiste bifazik yanıt vardır, hiperglisemiyi IIT olmaksızın endotoksin aracılı hipoglisemi izlemektedir^[2].

IIT'nin glisemik olmayan metabolik etkileri; lipid profilini düzeltme, kas protein sentezinin stimülasyonu gibi anabolik özellikler, kardiyoprotektif etki, kritik hastalığa kortizol ve C-reaktif protein (CRP) yanıtını baskılama, TNF- α , MIF, süperoksid oluşumunu azaltma, endotelial disfonksiyonu önleme şeklindedir^[2,4]. Sepsiste kortikosteroid tedavi zararlı hiperglisemiye yol açabilmektedir, fakat farklı insülin ve steroid tedavilerinin mortaliteyi anlamlı derecede değiştirmedigi gözlenmiştir^[7]. Sepsiste plazmada "plazminogen aktivator inhibitor type-1 (PAI-1)" seviyesi artar. Sıkı glisemik kontrol ile PAI-1 konsantrasyonu ve fibrinolizdeki bozulma azalır. Sepsiste mortaliteyi azaltan "recombinant human activated protein C (rhaPC)" PAI-1'in aktivitesini ve miktarını azaltır. Ancak sepsiste sıkı glisemik kontrol ve rhaPC'nin birlikte uygulanmasına yönelik çalışmalarda koagülasyon testi sonuçları çelişkilidir^[8,9].

Hipergliseminin düzeltilmesiyle sağlanan immünomodülasyon kritik hastalarda IIT'nin etkisine katkı sağlamaktadır. Hiperglisemi hiperosmolarite yoluyla sitokin üretimini artırmaktadır. IIT'nin etkisi, kısmen insülin ile kan şekerini düşürerek hiperosmolaritenin düzeltilmesine bağlı olabilir denilmiştir. Fakat hipertonic solüsyonların kullanımının sepsiste inflamasyonu azalttığı ve immünsüpresyon yaptığı bilinmektedir. Hipergliseminin immünolojik yanıtı açmasının hiperosmolarite dışında bir mekanizmayla olduğu düşünülmektedir^[10].

YBÜ'de IIT üzerine yapılan çalışmalara çığır açan çalışma Leuven-1 çalışmasıdır^[11]. Van den Berghe ve arkadaşları tarafından 2000 yılında yapılan bu prospektif randomize kontrollü çalışma, cerrahi YBÜ'de-

ki MV uygulanan 1548 hastayı içermektedir. Planlanan hasta sayısı 2500 olmasına rağmen çalışma sonlandırılmıştır. Konvansiyonel grupta KŞ 215 mg/dL'yi geçince insülin infüzyonu başlanmıştır ve infüzyon, KŞ 180-200 mg/dL olacak şekilde ayarlanmıştır. Yoğun tedavi grubunda ise insülin infüzyonu KŞ > 110 mg/dL olduğunda başlatılmıştır ve infüzyona normoglisemiyi (KŞ 80-110 mg/dL) sağlayacak şekilde devam edilmiştir. KŞ'ye arteryel kanda birdört saat aralıklarla bakılmıştır. IIT, mortaliteyi %8'den %4.6'ya indirmiştir. Mortalitede azalma YBÜ'de kalış süreleri > 5 gün olan hastalarda daha belirgin bulunmuştur. Kan dolaşımı infeksiyonlarında %46, diyaliz veya hemofiltrasyon gerektiren böbrek yetmezliğinde %41, transfüzyonda %50 ve polinöropatide %44 azalma saptanmıştır. Ancak hastaların yüksek doz intravenöz (IV) glukoz almaları ve parenteral tedaviye erken başlanması şu anki kullanılan kılavuzlarda önerilmemektedir^[12].

Krinsley tarafından gerçekleştirilen Stamford çalışması 800 dahili-cerrahi hastayı kapsamaktadır^[13]. KŞ < 140 mg/dL hedeflenmiştir. İki ardışık durumda KŞ > 200 mg/dL olduğunda insülin infüzyonu uygulanmıştır. Bu çalışma protokolünün sağladığı düzelmiş glisemik kontrol ile böbrek yetmezliği gelişiminde %75, transfüzyonda %18.7, hastane mortalitesinde %29.3 ve YBÜ'de kalış süresinde %10.8 azalma gözlenmiştir.

Leuven-2 çalışması ise 2002-2005 yılları arasında dahili YBÜ'de izlenen ve YBÜ'de kalış süreleri > 3 gün olması planlanan 1200 hastayı içermektedir^[14]. Ancak hastaların YBÜ'de kalış sürelerinin saptanmasında başarısız olunmuş ve 433 hastanın YBÜ'de kalış süreleri < 3 gün olarak gerçekleşmiştir. İnsülin tedavi protokolleri Leuven-1'de olduğu gibi düzenlenmiş; konvansiyonel grupta KŞ > 215 mg/dL olduğunda insülin infüzyonu başlanmış ve infüzyon KŞ 180-200 mg/dL olacak şekilde ayarlanmıştır. Yoğun tedavi grubunda insülin infüzyonu KŞ > 110 mg/dL olduğunda başlatılmış ve KŞ 80-110 mg/dL'yi sağlayacak şekilde devam edilmiştir. KŞ kontrolü yine birdört saat aralarla arteryel kan ile yapılmıştır. Arteryel kateter olmadığında KŞ'ye kapiller kandan hasta başı glukometre ile bakılmıştır. KŞ \leq 40 mg/dL hipoglisemi olarak tanımlanmıştır. Yoğun tedavi grubunda hipoglisemi daha fazla gelişmiştir ve çoğu hastada tek epizot şeklinde olmuştur. Hipoglisemi ciddiyeti iki grupta benzer bulunmuş ve semptomsuz seyretmiştir.

Yoğun tedavi grubunda morbidite azalmıştır (yeni böbrek yetmezliği gelişiminde azalma, erken ventilatörden ayrılma ve taburculuk). Bakteremi, hiperbilirubinemi, hiperinflamasyon ve YBÜ'ye tekrar kabulde anlamlı etki saptanmamıştır. YBÜ ve hastane mortaliteleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. YBÜ'de kalış süreleri ≥ 3 gün olan hasta alt grubunda mortalitenin azalması ve üç gün içinde uygulanan insülin tedavisinin neden zararlı olduğu konusu açıklanamamıştır. Diyabetik alt gruptaki mortalitenin yoğun tedaviden etkilenmemesi bu grupta yararlı etkinin görülebilmesi için gereken normoglisemiye erişilemediği ile izah edilmiştir. Hipoglisemi mortalite için bağımsız risk faktörüdür ve bu çalışmada hipoglisemi epizotlarının fazla olmasının IIT'nin yarar oranını azaltması olasıdır.

Leuven-2 çalışmasına benzer sonuçlar aynı yıllarda travma merkezinde izlenen 10.456 YBÜ hastasında sıkı glisemik kontrol ile ilgili mortalite çalışmasında da saptanmıştır^[15]. Treggiari ve arkadaşları bu çalışmalarında hastane mortalitesinin azalmadığını, hipoglisemi insidansının arttığını gözlemlemişlerdir.

WISEP (The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis) çalışması çok merkezli, 537 hastayı içeren, ciddi sepsiste IIT ve "Pentastarch"ı araştıran, güvenlik nedenleriyle erken sonlandırılmış bir çalışmadır^[16]. İnsülin tedavisi ve KŞ takipleri Leuven protokolüne göre uygulanmıştır. Sıvı resüsitasyonu %10 "pentastarch" (HES 200/0.5) veya modifiye ringer laktat ile yapılmıştır. IIT uygulanan grupta hipoglisemi (KŞ < 40 mg/dL), HES alan hastalarda böbrek yetmezliği ve 90 günlük mortalitenin artması üzerine çalışma durdurulmuştur. IIT'nin 28 günlük ölüm oranı ve ortalama SOFA skorları açısından yararlı etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca, hipoglisemi insidansı ve YBÜ'de kalış süresi artmıştır. Mortalite için bağımsız risk faktörü olan hipogliseminin insülin tedavisinden bağımsız olarak kötü sonucun belirtisi olabileceği belirtilmiştir. Diğer yandan hipogliseminin beyin ve kalp üzerine fark edilmeyen yan etkilerinin IIT'nin yararlı etkilerini saptırabileceği olasıdır. Kritik hastalık ve sedasyon nedeniyle hipoglisemi belirtileri maskelenebilir. KŞ'ye ait veriler Leuven-2 çalışmasına benzer bulunmuştur. Septik hastaların daha az sıkı insülin protokollerinden yarar görebileceği ve YBÜ'de güçlü, bağımsız mortalite öngörücüsünün glukoz seviyesindeki değişkenlik olabileceği konusuna dikkat çekmişlerdir.

Erken sonlandırılan bir başka çalışma Glucontrol çalışmasıdır^[17]. Bu çalışma; dahili-cerrahi YBÜ'lerini kapsayan, prospektif, randomize, çok merkezli, ılımlı [hedef KŞ 7.8-10 mmol/L (140-180 mg/dL)] ve yoğun [hedef KŞ 4.4-6.1 mmol/L (80-110 mg/dL)] glukoz kontrollerini karşılaştıran bir çalışmadır. Protokol ihlallerinden dolayı erken sonlandırılmıştır. Kan örnekleri, bir-dört saat aralarla, arter, santral ven veya parmak ucundan alınmıştır. IIT ile hipoglisemi [KŞ < 2.2 mmol/L (40 mg/dL)] oranı artmış, mortalite her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışma sıkı glukoz kontrolünün aslında kontrolsüz, kontrol dışı olduğu şeklinde eleştiri almıştır^[18].

Kritik hastalarda yoğun ve konvansiyonel glukoz kontrolünü araştıran diğer bir çalışma NICE-SUGAR (The Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) çalışmasıdır^[19]. YBÜ'de kalış süreleri ≥ 3 gün olan 6104 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır (hedef KŞ 81-108 mg/dL ve hedef KŞ ≤ 180 mg/dL). KŞ < 144 mg/dL olduğunda insülin infüzyonu azaltılmış ya da kesilmiştir. KŞ için arteriyel kan örnekleri kullanılmıştır. IIT ile ciddi hipoglisemi ve 90 günlük mortalitenin arttığı, YBÜ veya hastanede kalış süreleri, MV süreleri ve renal destek tedavisi açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Yazarlar sonuçlarının Wiener meta-analiz çalışmasından farklı olduğunu, yoğun tedavi grubunda aşırı ölümlerin genelde kardiyovasküler sisteme (KVS) bağlı nedenlerden kaynaklandığını belirtmişlerdir^[20]. İnsüline bağlı KŞ düşüklüğünün KVS'deki yan etkileri ile açıklanabilir olmakla birlikte, mortalite artışının mekanizmasına yönelik çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır.

Wiener ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışması 29'u randomize kontrollü 1358 çalışmayı (8432 hasta) kapsamaktadır. Veriler iki alt grupta toplanmıştır. Hedef KŞ; çok sıkı kontrol grubunda "American Diabetes Association" önerisi olan ≤ 110 mg/dL, ılımlı sıkı kontrol grubunda ise "Surviving Sepsis Campaign (SSC)"in önerdiği (< 150 mg/dL) doğrultuda üst sınır 111-150 mg/dL olarak belirlenmiştir. Sıkı glisemik kontrolün mortalite ve diyaliz gereksinimini azaltmadığı, ancak septisemide anlamlı azalma ve hipoglisemide anlamlı artışa yol açtığı tespit edilmiştir^[20].

Sıkı glisemik kontrol YBÜ'lerin standart klinik uygulamalarından biri olmuş ve SSC kılavuzunda yer almıştır. "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008"de ciddi sepsisin diğer destekleyici tedavisi tablosunda glukoz kontrolü şu şekilde tanımlanmıştır^[21]:

- (Tavsiye) YBÜ'de stabilizasyonu takiben ciddi sepsisli hastalarda hiperglisemi kontrol etmek için IV insülin kullanmak (1B).

- (Öneri) İnsülin doz ayarı için onaylanmış protokolü kullanarak kan glukozunu < 150 mg/dL (8.3 mmol/L) tutmayı amaçlamak (2C).

- (Tavsiye) IV insülin alan hastalarda glukoz kalori kaynağını kullanmak ve kan glukoz değerini her bir-iki saatte (stabil iken dört saat) monitörize etmek (1C).

- (Tavsiye) Hasta başı testi arteryel kan veya plazma glukoz seviyelerini daha yüksek gösterebileceği için bu testten elde edilen düşük glukoz seviyelerini dikkatli yorumlamak (1B).

Kullanılan cihazın tip ve modeli, kullanıcı tecrübesi, hasta faktörleri [hematokrit (anemi ile yalancı yükselme), PaO₂, ilaçlar, hastalığın ciddiyeti, dahili-cerrahi olması, beslenme şekli, IV dekstroz] ve insülin uygulama protokollerinin monitörizasyon ve tedaviyi etkilediği belirtilmiştir. Çalışmalar tamamlanana kadar KŞ'nin < 150 mg/dL düzeyinde tutulması önerilmiştir. Ciddi sepsiste kan glukoz konsantrasyonları ve değişkenliği için güvenliği ve etkinliği onaylanmış protokol çalışmalarına ihtiyaç vurgulanmıştır.

Septik hastalarda glukoz değişkenliği fazladır, glisemik profilde belirleyici, ortalama glukoz konsantrasyonu değildir ve glukoz hemostazisini değerlendirmek için kan glukoz değişkenliğinin analizinin yapılması gerekmektedir^[14,16,22,23]. Sepsisin kendisi ciddi hipoglisemi için risk faktörü olabilir. Spontan hipoglisemi epizotları; sepsisin seyirindeki karaciğer disfonksiyonu ve kortikosteroid yetersizlik sendromuna bağlı gelişebilmektedir. Kritik hastalığa bağlı kortikosteroid yetersizlik sendromu; aşırı proinflatuvar yanıt, hipoglisemi ve sıvı resüsitasyonuna yanıt veremeyen/vazopresör gerektiren hipotansiyona yol açan, kortikosteroidlere periferik doku direnci ile karakterizedir. Spontan hipoglisemi, septik hastalardaki ölümdede, insüline bağlı hipoglisemiden daha önemli görünmektedir.

Glisemik değişkenlik (ortalama glukoz seviyesinin standart deviasyonu) YBÜ'lerde mortalitenin güçlü, bağımsız risk faktörüdür. Sıkı glisemik kontrol uygulanan hastalarda ortalama glukoz seviyeleri yüksek olsa bile düşük glukoz değişkenliği koruyucu görünmektedir^[24]. Bu durum septik hastalarda da geçerlidir^[23]. Waeschle ve arkadaşlarının septik hastalarda glisemik değişkenliğe yönelik yaptıkları çalışmada, hedef KŞ 80-140 mg/dL olarak belirlenmiş ve iki farklı insülin protokolü ("sliding scale" ve "dynamic scale") uygulanmıştır^[25]. Glisemik değişkenlik indeksi > 20 mg/dL değerlerinin, ciddi hipoglisemi riski ve yüksek mortalite ile anlamlı olarak birlikte olduğu gözlenmiştir. Sepsisin ciddiyeti arttıkça (ciddi sepsis, septik şok) hiperglisemi ve hipoglisemi oranı artmıştır. Sepsiste hipoglisemi için bağımsız risk faktörleri; IIT, YBÜ'de kalış > 3 gün, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, hemodinamik şok ve karaciğer yetmezliğidir. Bu faktörler aynı zamanda sepsisin şiddetini yansıtmaktadır^[14,25].

Daha önce yayımlanmış bir başka glisemik değişkenlik çalışması dört hastanede (7049 hasta) yapılmış, elektronik veri tabanı kullanılmıştır^[26]. İnsülin kullanımına yönelik spesifik protokol veya glukoz kontrolü için spesifik hedef bulunmamaktadır, ancak insülin dozu KŞ 6-10 mmol (110-180 mg/dL) olacak şekilde ayarlanmıştır. Glukoz konsantrasyonunun standart deviasyonu sağkalımı olan hasta grubunda anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Diyabetik hastaların olduğu alt grupta KŞ artışı veya glukoz değişkenliği ile mortalite arasında ilişki bulunmamıştır.

WISEP ve Glucontrol çalışmalarından sonra erken sonlandırılan diğer bir çalışma ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) çalışmasıdır. Yoğun tedavi grubunda aşırı mortalite nedeniyle erken sonlandırılan bu çalışma kalp krizi riski olan 10.000'den fazla tip II diyabetli hastayı içermektedir. Kritik veya diyabetik hastalarda 80-110 mg/dL değeri normal olmayabilir denilmiştir. Düşük glukoz seviyelerinin enerji kaynağı olarak glukozu kullanan beyin ve miyokardiyum için risk oluşturduğu belirtilmiştir^[27,28].

Krinsley ve Preiser sıkı glisemik kontrol yerine ılımlı kan glukoz seviyesi hedefleyen, glisemik değişkenliğin minimal olduğu, hemşire iş yükünün azaldığı, aşamalı bir yaklaşım "Safe, Effective Glycemic Control (SEGC)" önermektedir. SEGC için uygun monitö-

rizasyon tekniklerinin ("continuous" veya "near-continuous" glukoz monitörleri), glisemik protokollerin ve elektronik algoritmaların önemini vurgulamışlardır.^[29,30]

Juneja ve arkadaşları bilgisayarlı yoğun insülin doz ayarlamasının glukoz ölçümleri sık ve zamanında yapıldığı zaman hipoglisemi azaltılabileceği ve sıkı glisemik kontrole ulaşmayı sağlayabileceği konulu çalışmalarında, "GlucoStabilizer" kullanarak glisemik kontrol protokolü uygulamışlardır.^[31] Kağıt protokollerde elle ölçüm yapılmaktadır ve belgeleme tek KŞ ölçümüne dayanmaktadır. Bilgisayarlı uygulamalarda hastanın insülin duyarlılığı ve önceki dozlar göz önünde tutularak hızlı ve kompleks ölçümler yapılabilir. Hedef KŞ aralığı 4.4-6.1 mmol/L (80-110 mg/dL) ve hipoglisemik aralık < 3.9 mmol/L olarak belirlenen bu çalışma 4588 hasta içermektedir. KŞ < 2.2 mmol/L olduğu en az tek epizot kritik ve ciddi hipoglisemi ölçüsü kabul edilmiştir. Tip I diyabet dışındaki alt grupların (sepsis, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği) hepsinde hipoglisemi oranları oldukça düşük saptanmıştır. Tekrarlı KŞ ölçümlerinde gecikmenin (> 12 dakika) hipoglisemik olaylara önemli katkısı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın dezavantajları; KŞ için kan örneklerinin alınışının değişken olması (arter-ven, hasta başı-laboratuvar) ve hasta sonuçlarının belirtilmemesidir.

Egi ve arkadaşları diyabetik hastalarda hiperglisemi ile YBÜ'de kalış ve mortalite arasında açık bir ilişki olmadığını göstermişlerdir. Tüm hiperglisemi seviyeleri için ölüm oranlarının düşük olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle diyabetli kritik hastalarda hipergliseminin biyolojik ve klinik etkilerinin farklı olabileceğini belirtmişlerdir.^[32]

Hirasawa ve arkadaşları bir makalelerinde kendi YBÜ'lerinde her gün IL-6 baktıklarını ifade etmişlerdir.^[33] Septik hastalarda hipersitokinemi durumu mevcuttur ve IL-6, yüksek kan seviyesi ve kanda uzun yarı ömrü nedeniyle kolay ölçülebilen bir sitokindir. YBÜ'ye kabulde IL-6 düzeyi yüksek (> 1000 pg/mL) olan hastalarda sıkı glisemik kontrolün başarı oranını düşük bulmuşlardır. Sürekli hemofiltrasyon ile (CHDF) sitokin adsorpsiyonunun sitokin kan seviyelerini düşürerek KŞ kontrolünü kolaylaştırdığını belirtmişlerdir.

Sonuç olarak; sepsisin ana patofizyolojik özelliği pro ve antiinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretiminden

kaynaklanan yanıtların kontrolsüz aktivasyonudur ve bu yanıtlar hiperglisemi, hiperlaktatemi (lactate shuttle) gibi çeşitli metabolik dengesizliklere yol açar. Hipersitokineminin önlenmesi glisemik kontrol başarısına katkı sağlayabilir. Sepsiste görülen hiperglisemi;

1. Hastalığın ciddiyetinin basit bir işareti midir?
2. Hipergliseminin kendisi zararlı mıdır, yoksa strese karşı bir adaptif yanıt mıdır?
3. KŞ'yi normale getirmek hasta sonucunu düzeltmekte midir?
4. KŞ'deki değişkenlik ve septik hastalardaki hastane mortalitesi arasında bağımsız birliktelik var mıdır?
5. Glisemik kontrolün zamanlaması önemli midir? Kısa süreli hiperglisemi kardiyak miyositler ve nöronlar için koruyucudur.^[4] Ancak kısa süreli hiperglisemi mi koruyucudur yoksa IIT kısa dönemler için zararlı mıdır?^[14]

IIT artmış ciddi hipoglisemi riski ile sonuçlanır, özellikle parenteral nütrisyon almayan hastalarda artmış ölüm oranlarıyla birliktedir.^[34] Ayrıca, hemşire yükünü artırır. Hipoglisemi;

1. Ciddi hipogliseminin tek epizodu bile mortalitede bağımsız risk faktörü müdür?^[35,36]
2. Sepsiste mortaliteyi artırması enerji eksikliğinden kaynaklanan beyin hasarı mıdır, sempatik stimülasyonun neden olduğu KVS değişiklikleri midir?
3. Sonuç mudur?
4. Aynı protokolün uygulandığı çalışmalarda farklı hipoglisemi oranlarının nedeni protokol dışı faktörler midir (Leuven protokolünün uygulandığı VISEP çalışmasında %17, Glucontrol çalışmasında %9.8)?
5. Hipoglisemi hızlı düzeltmek zararlı mıdır?
6. Septik diyabetik hastalarda özel önlem gerekmede midir?

Gelecekte^[33];

1. Hipoglisemiden kaçınmak için suni pankreas kullanımı,
2. Adrenerjik beta reseptör blokajı ile glukoneogenezis ve glukoz kullanımının modülasyonu uygulanabilir.

Sonuçların çelişkili olması; hasta alt gruplarının benzer olmaması, nütrisyon durumlarının standardize edilememesi, KŞ için kan örneklerinin alınma ve de-

ğerlendirme tekniklerinin farklı olması ve tabii ki farklı insülin tedavi protokollerinin uygulanmasından (VI-SEP ve Glucontrolde IV insülin, ACCORD'da oral veya subkütan insülin gibi) kaynaklanmaktadır.

Her YBÜ ciddi hipoglisemi riskini artırmadan, hemşire ve ekonomik kaynaklarını sınırlamadan sağlayabileceği KŞ aralığını belirlemelidir^[12]. Yukarıdaki soruların yanıtlanabileceği çalışmalar sonuçlanana kadar septik hastalarda KŞ'nin üst sınırını SSC kılavuzunun önerdiği 150 mg/dL değerinde tutmak uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bolder U, Ebener C, Hauner H, Jauch KW, Kreymann G. Carbohydrates-guidelines on parenteral nutrition, chapter 5. *German Medical Science* 2009;7:1-5.
2. Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008;14:1887-99.
3. Leonidou L, Mouzaki A, Michalaki M, DeLastic AL, Kyriazopoulou V, Bassaris HP, et al. Cytokine production and hospital mortality in patients with sepsis-induced stress hyperglycemia. *J Infect* 2007;55:340-6.
4. Branco RG, Tasker RC, Ramos Garcia PC, Piva JP, Dias Xavier L. Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83(Suppl 5):128-36.
5. Matsuda N, Yamamoto S, Yokoo H, Tobe K, Hattori Y. Nuclear factor-kappaB decoy oligodeoxynucleotides ameliorate impaired glucose tolerance and insulin resistance in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:2791-9.
6. Bopp C, Bierhaus A, Hofer S, Bouchon A, Nawroth PP, Martin E, et al. Bench-to bedside review: the inflammation-perpetuating pattern-recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2008;12:201. doi: 10.1186/cc6164.
7. Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:341-8.
8. Schultz MJ, Levi M. Recombinant human activated protein C and strict glycemic control in sepsis: mutually exclusive strategies? *Minerva Anestesiol* 2009;75:415-6.
9. Savioli M, Cugno M, Polli F, Taccone P, Bellani G, Spanu P, et al. Tight glycemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:424-31.
10. Wade CE. Hyperglycemia may alter cytokine production and phagocytosis by means other than hyperosmotic stress. *Crit Care* 2008;12:182. doi: 10.1186/cc7012.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
12. Merz TM, Finfer S. Pro/con debate: is intensive insulin therapy targeting tight blood glucose control of benefit in critically ill patients? *Crit Care* 2008;12:212. doi: 10.1186/cc6837.
13. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
14. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
15. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2008;12. doi: 10.1186/cc6807.
16. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
17. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-48. doi: 10.1007/s00134-009-1585-2.
18. Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F. Glucontrol, no control, or out of control? *Intensive Care Med* 2010;36:173-4. doi: 10.1007/s00134-009-1666-2.
19. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
20. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:9339-44.
21. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60. doi: 10.1007/s00134-007-0934-2.
22. Szrama J, Smuszkiwicz P, Trojanowska I. Glycemic profile and effectiveness and safety of insulin therapy in septic patients: is the blood glucose level sufficient? *Pol Arch Med Wewn* 2009;119:621-7.
23. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008;36:2316-21.
24. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838-42.
25. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care* 2008;12:R129. doi: 10.1186/cc7097.

26. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.
27. The ACCORD Study Group, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007;99(Suppl):21i-33i. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003.
28. Preiser JC. Restoring normoglycaemia: not so harmless. *Crit Care* 2008;12:116. doi: 10.1186/cc6787.
29. Krinsley JS, Preiser JC. Moving beyond tight glucose control to safe effective glucose control. *Crit Care* 2008;12:149. doi: 10.1186/cc6889.
30. Krinsley JS. The severity of sepsis: yet another factor influencing glycemic control. *Crit Care* 2008;12:194. doi: 10.1186/cc7111.
31. Juneja R, Roudebush CP, Nasraway SA, Golas AA, Jacobi J, Carroll J, et al. Computerized intensive insulin dosing can mitigate hypoglycemia and achieve tight glycemic control when glucose measurement is performed frequently and on time. *Crit Care* 2009;13:163. doi: 10.1186/cc8129.
32. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008;36:2249-55.
33. Hirasawa H, Oda S, Nakamura M. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World J Gastroenterol* 2009;15:4132-6. doi:org/10.3748/wjg.15.4132.
34. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2010;137:544-51. doi: 10.1378/chest.09-1737.
35. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-7.
36. Thompson BT. Glucose control in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:713-20. doi: 10.1016/j.ccm.2008.06.002.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
Kırıkkale-Türkiye

E-posta: unaseb@yahoo.com