

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN KRİTİK HASTALARDA
İNSÜLİN DİRENCİ VE BUNUN
MORTALİTEYE ETKİSİ**

Dr. Ayşe Gülcan BAKKAL

UZMANLIK TEZİ

**KIRIKKALE
2016**

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIMDA YATAN KRİTİK HASTALARDA
İNSÜLİN DİRENCİ VE BUNUN
MORTALİTEYE ETKİSİ**

Dr. Ayşe Gülcan BAKKAL

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK**

**KIRIKKALE
2016**

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Ayşe Gülcan BAKKAL'ın "Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kritik Hastalarda İnsülin Direncinin Mortaliteye Etkisi" konulu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:15/01/2016

Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Selim ÇOLAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye

Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımıyla bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman çok cömertçe bizlerle paylaşan, bizleri hep ailesi gibi görüp sahip çıkan değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. Ünase BÜYÜKKOÇAK'a,

Engin tecrübelerini her an bir esriyle bağdaştırıp sunarak öğretme konusunda ustalığıyla hatırlayacağım, kızarken bile üzmeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Selim ÇOLAK'a,

Yardımlarını, şefkatini, bilgi ve becerilerini esirgemeyen her zaman yanımda olan maddi, manevi desteğini her daim hissettiğim çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Işın GENÇAY'a,

Eğitim sürem boyunca her birinden ayrı ayrı bilgi ve beceriler edindiğim saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Alparslan APAN, Doç. Dr. E.Arzu KÖSE, Yrd. Doç. Dr. Ferda YAMAN ve Yrd. Doç. Dr. Gülçin AYDIN'a teşekkür ederim.

Tez ve istatistik çalışmamda bana yardımcı olan Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN'a,

Beraber çalıştığım ve çok şey paylaştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm cerrahi ekiplere, anestezi teknikeri ve ameliyathane personeline, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesi hemşire ve personeline,

Beni yetiştiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem Aynur TUĞ ve babam Kazım TUĞ'a,

Her daim yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili kayınvalidem Döndü BAKKAL ve kayınpederim Adem BAKKAL'a,

Eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, beni anlayışla karşılayan sabır, sevgi ve şefkatini esirgemeyen eşim Nazım BAKKAL'a, sabır ve hasretle yolumu gözleyen kuzularım Yusuf ve Betül'e,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, gönülden teşekkür ederim.

ÖZET

Bakkal A.G, Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Kritik Hastalarda İnsülin Direnci ve Bunun Mortaliteye Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016

Giriş/Amaç: İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir.

Ciddi stres, Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'nde yatan hastalarda lipid, protein ve karbonhidrat metabolizmalarında büyük ölçüde değişikliklere neden olmaktadır. Strese bağlı hipergliseminin en büyük nedeni insülin direncidir. Yoğun Bakım (YB) hastalarında insülin direncinin gelişim nedeni, hayatı tehdit eden hastalıklara adaptasyon amacıyla beyine, eritrosit ve hasarlı dokulara yeterli glikozu sağlamak olarak açıklanabilir. Yapılan birçok çalışmada Yoğun Bakım hastalarında hipergliseminin giderilmesi ile prognozda olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Çalışmamızın temel amacı YBÜ'nde izlenen kritik hasta popülasyonunda insülin direncinin mortalite üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesinde Eylül 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında tedavi edilen 18 yaş üstü ve Diabetes Mellitus (DM) tanısı olmayan 150 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, vücut kitle indeksi (BMI, "Body Mass Index") ve yatış tanıları kaydedildi. Hastaların YBÜ'ne kabul edildiği gün, YBÜ'nde yatışının 4. günü, 1. haftası, 2. haftası, 3. haftası ve 4. haftası kan alınarak, kandaki glikoz, insülin, C-Reaktif Protein (CRP), hemoglobin (Hb), "Red blood cell distribution width" (RDW), "Mean Corpuscular Volume" (MCV), Trombosit Dağılım Aralığı (PDW) ve lökosit parametreleri kaydedildi. Ayrıca hastanın YBÜ'ne kabul edildiği gün, yatışının 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki "Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II" (APACHE II), Glasgow Koma Skalası (GKS) ve "Richmond Agitation and Sedation Scale" (RASS) skorlamaları hesaplanarak kaydedildi. İnsülin direnci "Homeostasis Model Assesment (HOMA) formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hesaplanan insülin direnci değeri ile diğer kan

parametreleri ve skorlamalar arasındaki korelasyon ve bunun mortaliteye etkisi araştırıldı.

Hastaların YBÜ’de takip edildiği süre içerisinde oluşabilecek enfeksiyon ve diğer komplikasyonlar kaydedildi. Hastaların yoğun bakım sürecindeki mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, beslenme durumu (parenteral ve/veya enteral), inotrop, steroid, insülin tedavileri uygulanıp uygulanmadığı not edildi.

Hastaların yoğun bakım tedavi sonrası taburculuk, YBÜ ya da serviste eksitus olma durumları da kaydedildi.

Bulgular: Farklı zamanlarda ölçülen insülin değerleri ile sonuç durumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç: İnsülin direncinin özellikle YBÜ’ne kabul edilmiş değerleri mortaliteyi belirleyen faktörler arasında tanımlanmıştır. Çalışmamızda insülin direnci ve mortalite arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Biz bunun nedenini heterojen hasta popülasyonuna ve kısıtlı hasta sayısına bağladık. İnsülin direnci ve mortalitenin ilişkisinin değerlendirildiği, geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Yoğun Bakım Ünitesi, İnsülin direnci, HOMA, APACHE

SUMMARY

Bakkal A.G, Insulin Resistance in Critical Ill Patients and its Effect on Mortality in Intensive Care Unit, Kırıkkale University Faculty of Medicine, Anesthesiology and Reanimation Department, Kırıkkale, 2016

Introduction/Aim: Insulin resistance can be described as an subnormal biological response to a specific insulin concentration or deterioration of an accepted response to insulin in glucose homeostasis and deficiency of insulin response.

Severe stress in critically ill patients causes significant changes in lipid, protein and carbohydrate metabolism. The most important reason of stress caused hyperglycemia is the insulin resistance. The reason of the insulin resistance in critically ill patients is to maintain sufficient glucose for brain, erythrocyte and damaged tissues for adaptation to the mortal diseases.

Previous studies have shown that elimination of the hyperglycemia in ICU results in good clinical prognosis. The aim of our study is to evaluate the effect of insulin resistance on mortality in critically ill patients.

Material and Method: Over 18 years old and non diabetic 150 patients that had been hospitalized in ICU between September 2013 and October 2014 were enrolled into this study. Age, gender, body weight, height, body mass index (BMI) and diagnosis of the patients was recorded. Blood glucose, insulin levels, CRP, hemoglobin, Red Blood Cell Distribution Width (RDW), Mean Corpuscular Volume (MCV), Platelet Distribution Width (PDW) and leucocyte values were detected on admission day, 4th day, first, second, third and fourth week of the ICU stay. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), Glasgow Coma Scale (GCS) and Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) were also calculated at first, 4th day, first, second, third and fourth week. Insulin resistance was calculated by using HOMA Formula. The relationship between insulin resistance and the parameters and its effect on mortality was evaluated.

Infection and other complications during ICU progress were also recorded. Mechanical ventilation requirement, nutritional status (parenteral and/or enteral), inotropes, steroid and insulin treatment were recorded. Patients' progress was recorded as exitus in ICU or ward and discharge from ICU.

Results: There is no significant correlation between insulin values that detected in different times and results circumstances.

Conclusion: Insulin values especially on admission of the ICU was described as a predictor of mortality. In our study we could not find any relationship between insulin resistance and mortality. We presume that our result was affected and limited with heterogenous patient population and minor patient number. Further studies can be arranged to evaluate the relationship between insulin resistance and mortality.

Keywords: Intensive Care Unit, Insulin resistance, HOMA, APACHE



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Saflaştırılmış İnsüline Giden Zorlu Yol.....	3
2.2. İnsülin.....	4
2.2.1. Sekresyon	6
2.2.1.1. Bazal insülin salgılanması	6
2.2.1.2. Uyarılmış insülin salgılanması	7
2.2.2. İnsülin reseptörleri	8
2.2.3. İnsülinin metabolik etkileri	10
2.2.3.1. Lokal (parakrin) etki.....	10
2.2.3.2. Sistemik (endokrin) Etki.....	11
2.2.3.2.1. Karaciğer Üzerine.....	11
2.2.3.2.2. Kas Dokusu Üzerine.....	11
2.2.3.2.3. Yağ Dokusu Üzerine	11
2.3. İnsülin Direnci	12
2.3.1. İnsidansı	12
2.3.2. Etiyopatogenez.....	12
2.3.2.1. Kalıtsal faktörler (Tip 2 diyabette insülin direncinin genetiği).....	13
2.3.2.1.1. İnsülin direncinde rol alan gen defektleri	14
2.3.2.1.2. Edinsel faktörler	14
2.3.3. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması.....	16

2.3.3.1.	İskelet kasında insülin direnci	16
2.3.3.2.	Yağ dokusunda insülin direnci	16
2.3.3.3.	Karaciğerde insülin direnci.....	17
2.3.4.	İnsülin direncinin hücre düzeyinde sınıflaması.....	17
2.3.4.1.	Pre-reseptör düzeyde insülin direnci	18
2.3.4.2.	Reseptör düzeyinde insülin direnci.....	19
2.3.4.3.1.	İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma	19
2.3.4.3.2.	Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler	20
2.3.4.3.3.	Glikoz transportunda azalma	20
2.3.4.3.4.	Glikoz fosforilasyonunda azalma	20
2.3.4.3.5.	Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma	21
2.3.4.3.6.	Glikoliz / glikoz oksidasyonunda defektler	21
2.3.5.	İnsülin direncinin ölçüm metodları	21
2.3.5.1.	“Homeostasis Model Assesment (HOMA)”.....	22
2.3.5.1.1.	HOMA modelinin fizyolojik temelleri	22
2.4.	Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Mortalite Skorlamaları.....	24
2.4.1.	Skorlama sistemlerinin sınıflandırılması.....	25
2.4.1.1.	APACHE-1981	25
2.4.1.2.	APACHE II-1985	26
2.4.2.	İdeal skorlama sistemi.....	28
2.4.3.	Skorlama sistemlerinin yararları ve kısıtlılıkları.....	28
2.5.	Yoğun Bakımda Yatan Kritik Hastalarda İnsülin Direnci ve Mortaliteye Etkisi	30
3.	MATERYAL VE METOD	35
3.1.	İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4.	BULGULAR	37
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
6.	KAYNAKÇA	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADP	: Adenozin Difosfat
AIS	: Abbreviated Injury Score
APACHE II	: Acute Phsiology and Chronic Health Evaluation II
ATP	: Adenozin Trifosfat
BMI	: Body Mass İndex
BUN	: Blood Üre Nitrojeni
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CIGMA	: Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment
CRH	: Corticotropin-Releasing Hormone
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
FABP-2	: Yağ Asidi Bağlayan Protein-2
FiO₂	: Fraction of Inspired Oxygen
FPG	: Fasting Plasma Glucose
FPI	: Fasting Plasma Insulin,
FSIVGTT	: Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test
GA	: Güven Aralığı
GCK	: Glikokinaz
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GLUT	: Glikoz Transporter
HB	: Hemoglobin
HECT	: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi
HNF	: Hepatosit Nükleer Faktör
HOMA	: Homeostasis Model Assesment
HPA	: Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks
IFABP-2	: İntestinal Yağ Asidi Bağlayan Protein-2
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IR	: Insulin Receptor

IRS-1	: Insulin Receptor Substrat -1
IRS-2	: Insulin Receptor Substrat -2
ISS	: Injury Severity Score
KO	: Knockout
KŞ	: Kan Şekeri
LODS	: Logistic Organ Dysfunction Score
MAP	: Mitojenlerin Aktive Ettiği Protein
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MODS	: Multiple Organ Dysfunction Score
MODY 2	: MaturityOnset Diabetes Of The Young
MPM	: Mortality Prediction Model
MPV	: Mean Platelet Volume
MV	: Mekanik Ventilasyon
MW	: Molecular Weight
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
PaO₂	: Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
PDW	: Platelet Distribution Width
PI3-K	: Fosfoinositol-3-Kinaz
Rab	: The Small Guanosine Triphosphate-Binding Protein
Rad	: Ras Associated With Diabetes
RASS	: Richmond Agitationand Sedation Scale
RDW	: Red Blood Cell Distribution Width
RIA	: Radioimmunoassay
SAPS	: Simplified Acute Physiology Score
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment Score
TISS	: Therapeutic Intervention Scoring System
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- Alfa
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Post-translational kodlanma	5
Şekil 2. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması.....	7
Şekil 3. İnsülin reseptörleri.....	9
Şekil 4. APACHE II hastalık şiddeti skorum sistemi	27
Şekil 5. HOMA* değerleri için ROC Curve grafikleri.....	48
Şekil 6. APACHE II* değerleri için ROC Curve grafikleri	48



TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	37
Tablo 2. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası Glikoz değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	38
Tablo 3. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası İnsülin değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	39
Tablo 4. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası HOMA değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	40
Tablo 5. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası CRP değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	41
Tablo 6. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası Hemogloblin, Lökosit, RDW, MCV, PDW ve MPV değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	42
Tablo 7. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki APACHE II skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	44
Tablo 8. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki GKS skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	45
Tablo 9. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki RASS skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması	46
Tablo 10. HOMA ve APACHE II değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 11. Eksitus ve taburcu olan hastaların komplikasyon, enfeksiyon, mekanik ventilasyon desteği, beslenme durumu, inotrop tedavisi, steroid tedavisi ve insülin tedavisine göre dağılımı	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kritik yoğun bakım hastalarında hiperglisemiye sık rastlanır. Glikoz homeostasis disregülasyonuna bağlı olarak, önceden diyabetik olmayan kritik hastalarda bile hiperglisemi geliştiği uzun zamandır bilinmektedir. Hiperinsülinemi, hepatik glikoz yapımında artma ve periferik glikoz alımında bozulma ile kendini gösteren periferik insülin direncine bağlı olan hiperglisemi; stres diyabeti, kritik hastalık hiperglisemisi, hastane ile ilişkili hiperglisemi veya hasar diyabeti olarak adlandırılır. Stres hiperglisemisi, akut hastalık nedeni ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %38'inde görülür ve bunların yaklaşık 1/3'ünde önceden diyabet öyküsü bulunmaz. Özellikle sepsis, travma, yanık, kardiyak cerrahi ve inme olgularında sık rastlanır. Stres hiperglisemisine uzun yıllar adaptif ve yararlı bir yanıt gözü ile bakılmıştır (1).

Kritik yoğun bakım hastalarında hiperglisemiye neden olan faktörler; stres hormon salınımı, uygulanan bazı tedaviler (vazopressör, kortikosteroid, immünsüpresan, antimikrobiyal tedavi, renal replasman tedavisi, nutrisyon, immünoglobulin, mannitol, asetaminofen), sepsiste mediyatör salınımı, travma, insülin direncidir (1).

Pek çok gözlemsel ve bazı retrospektif çalışmalar, önceden diyabeti olan ya da olmayan hastalarda kritik hastalık sırasında hiperglisemi gelişmesinin komplikasyon riskinde, hastane ve YB yatış süresinde ve mortalitede artışa yol açtığını göstermektedir. Gerçekten de son 20 yıldan beri, hipergliseminin akut hastalık nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda önemli mortalite ve morbidite artışı ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Bu ilişki özellikle akut koroner iskemisi ve miyokard infarktüsü olan hastalar, medikal ve cerrahi nörolojik hastalığı olanlar veya kardiyovasküler cerrahiden sonra daha güçlüdür.

Kritik hastalarda yapılan çeşitli girişimsel çalışmaların sonuçlarına dayanarak bu hastalarda glikoz düzeylerinin yoğun monitörizasyonu ve hipergliseminin insülin infüzyonu ile kontrol altına alınması, YBÜ'nde standart tedavi yöntemlerinden biri haline gelmiştir. Giderek artan kanıtlar akut medikal veya cerrahi hastada gelişen hipergliseminin, fizyolojik veya benign bir durum olmak yerine kötü sonuç ve mortalitenin bir göstergesi olduğunu göstermektedir (1).

Bu durumdan yola çıkarak insülin direnci ve hiperglisemi oluşumunu engellemek için çeşitli glisemik kontrol protokolleri oluşturulmuştur.

Pratik olarak kullanılan ve literatürde yazılmış olan birçok insülin infüzyon protokolü bulunmaktadır. Bu protokollerde değişik yöntemler kullanılmış fakat hedef kan şekeri değeri hemen hemen aynı tutulmuştur. Yoğun bakımın özelliklerine göre hedef kan şekeri değerleri değişmektedir. Tiemessen ve arkadaşlarının nöroloji yoğun bakımda yaptıkları bir çalışmada yoğun insülin tedavisinin hipoglisemi riskini artırdığı tespit edilmiştir. Koroner yoğun bakım ünitelerinde de insülin infüzyon protokolleri yaygın olarak kullanılmaktadır. İnsülin infüzyon tedavisinin kardiyak cerrahi yapılan hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar mevcuttur (2).

Bu çalışma; diyabetik olmayan hastalarda, insülin direncinin mortaliteyi arttırabileceği hipotezi temel alınarak planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Saflaştırılmış İnsüline Giden Zorlu Yol

Tesadüfi bir gözlemlerle başlayan insülinin keşfi, pek çok hormon keşfedilirken olduğu gibi dikkatli ve şanslı bir deneysel sürecin birleşmesiyle gerçekleşmiştir.

1889 yılında Strasbourg Tıp Fakültesi'nde genç bir asistan olan Oskar Minkowski ve Strasbourg'taki Hoppe-Seyler Enstitüsü'nden Josef von Mering, lipaz enzimlerini içerdiği bilinen pankreasın köpeklerdeki yağ sindirimi için önemli olup olmadığı konusunda birbirleriyle karşıt görüşlere sahiptiler. Bunu açıklığa kavuşturmak için bir köpeğin pankreasını cerrahi olarak çıkardılar. Yağ sindirimiyle ilgili deneysel çalışmalar yapılmadan önce Minkowski bu köpeğin normalden çok daha fazla idrar çıkardığına dikkat çekti. Köpeğin idrarı aynı zamanda normalden çok daha yüksek glikoz düzeyine sahipti.

Bu gözlemler, bazı pankreatik ürünlerin yokluğunun diyabete yol açtığını düşündürdü. Minkowski, pankreasın çıkarılmasıyla oluşan etkilerin tekrar kazanılması için köpeğin pankreas özütünü hazırlamaya çalıştı. Günümüzde insülinin bir protein olduğunu ve pankreasın, sindirime yardımcı olmak için doğrudan ince bağırsağa salgıladığı proteazlarca çok zengin olduğunu biliyoruz. Bu proteazlar, olasılıkla Mikowski'nin hazırladığı pankreas özütlerindeki insülini parçalamıştı.

Dikkate alınabilecek gözlemlerin olmasına karşın, 1921 yazında antidiyabetik faktörün izolasyonu ve karakterizasyonuna kadar belirgin bir gelişme olmadı. Toronto Üniversitesi'nde, J.J.R. MacLeod'un laboratuvarında çalışan genç bir bilim adamı Frederick G. Banting ve öğrenci asistanı olan Charles Best problemi çözdüler. Seri çalışmalardan sonra antidiyabetik faktör kaynağı olarak pankreasta bir grup özelleşmiş hücre olduğunu belirttiler, bu faktör insülin olarak adlandırılmıştır.

Proteolizi engellemek için alınan önlemlerle Banting ve Best 1921 yılının Aralık ayında, köpeklerdeki deneysel diyabet belirtilerini tedavi eden saflaştırılmış pankreas özütünü hazırlamayı başardılar. 1922'de hazırladıkları insülin preparasyonu Leonard Thompson adındaki 14 yaşındaki ağır diyabet hastası bir erkeğe enjekte edildi. Thompson'un idrarındaki keton cisimleri ve glikoz düzeyleri belirgin

şekilde düştü ve özüt çocuğun hayatını kurtardı. 1923 yılında Banting ve MacLeod, insülin izolasyonunu başardıkları için Nobel ödülünü kazandılar.

Günümüze gelindiğinde bazı insanlara insülin pompaları takılmaktadır, bu pompa öğün zamanları ve egzersiz sırasında değişen gereksinime göre, ayarlanabilen miktarlarda insülin salgılanmasını sağlamaktadır.

Gelecekte pankreatik dokunun transplantasyonun gerçekleştirilmesi mantıklı bir beklentidir; transplantasyonla normal pankreasın yaptığı gibi sadece kan glikozu yükseldiği zaman kana insülin salgılanarak diyabetik hastalara insülin kaynağı sağlanmış olacaktır (3).

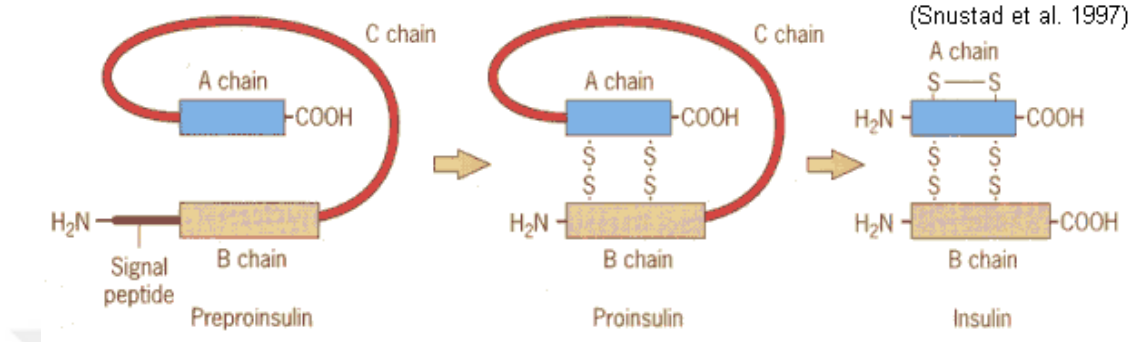
2.2. İnsülin

İnsülin canlıların hayatında önemli bir role sahip olup canlı organizmalarda protooza devresinde bile tespit edilmiştir. Solucanlarda metabolik fonksiyonu olduğu tespit edilen bu hormon dağınık hücre topluluklarından salgılanırken siklostomalardan itibaren oluşan pankreas adacık hücrelerinden salgılanmaya başlar. Siklostoma aşamasındaki canlı topluluklarında beyinin prototipi nöronlar topluluğu gelişirken, pankreasın da gelişmeye başlamasının özelliği, insülinin gelişmiş organizmaların en önemli hormonu olduğunu göstermesidir (4).

İnsülin geni 11. kromozomun kısa kolunda yerleşmiştir. Preproinsülin olarak üretilir ve bu sayede bazı membranları geçer. Prekürsör bir molekül olan preproinsülin, 11500 molekül ağırlığında bir peptiddir ve pankreasın beta hücresinin granüler endoplazmik retikulumu içerisinde; preproinsülin mRNA'sı ile kodlanır. Mikrozomal enzimler preproinsülini, sentezlendikten hemen sonra proinsüline (MW~9000) parçalar.

Proinsülin; klatriin ile kaplanmış salgı granüllerinin bulunduğu golgi aparatında depolanır. Salgılanan molekülün olgunlaşması, klatriin kılıfının kaybı ve proinsülinin; insülin ve her iki peptid zincirini bağlayan bir peptid olan C-peptid'e proteolitik parçalanması ile oluşur. Olgunlaşmış salgı granülü; eşit molar miktarda insülin, C-peptid ile az miktarlarda proinsülin ve parçalanmış ara ürünleri içerir. İnsülin proinsülininden parçalanırken oluşan C-peptid (MW~3000) 31 aminoasitlik bir kalıntıdır (5).

Preproinsülin (düz endoplazmik retikulumda) \Rightarrow (I numaralı kırılma) proinsülin (II ve III numaralı kırılma) \Rightarrow (golgi cisimciğinde sekretuar granüller) insülin + C-peptid'e dönüşür (Şekil 1).



Şekil 1. Post-translational kodlanma

Proinsülin = insülin + C-peptid + bağlayıcı segment, 86 aminoasitten oluşur. Karboksipeptidaz E ile insülin (51 aminoasit), rezidü zincir ve C-peptid (31 aminoasit) oluşur.

Bu kırılmadan kurtulan çok az miktarda proinsülin, insülin ve C-peptid ile dolaşıma karışır. Standart immün ölçümlerde insülin ile çapraz reaksiyon verir ve insülin ile birlikte ölçülür. Proinsülin karaciğerde yıkılmaz bu nedenle yarılanma ömrü 3-4 kat fazladır. İnsülinin biyolojik aktivitesinin %8'ini oluşturur (ölçülen insülinin %10-20'si proinsülinidir). İnsülin ile eşit molar miktarda dolaşıma katılan C-peptidin başlangıçta biyolojik aktivitesi olmadığı düşünülmüştür. Ama son dönemde; glikoz kullanımını artırdığı, Tip I diyabette otonom sinir fonksiyonlarını iyileştirdiği, Na-K ATPaz üzerinden etkili olduğu gösterilmiştir. Ağırlıklı olarak böbreklerde yıkılır ve atılır. İnsüline göre yarılanma ömrü 3-4 kat fazladır. Bu nedenle açlıkta da yüksek konsantrasyonda ölçülebilir. Klinikte pankreas salgılama kapasitesini değerlendirmede ve hipogliseminin etiyolojisini, ayırıcı tanısını aydınlatmada değerlidir.

İnsülin iki peptid zincirinden meydana gelir. A zinciri 21 aminoasit, B zinciri 30 aminoasit içerip birbirleriyle iki disülfid bağıyla bağlıdırlar. A zinciri içinde de ayrıca bir disülfid bağı bulunur. Domuz insülini sadece 1 aminoasit ile insan insülininden farklıdır. Sığır insülini ise 3 aminoasit ile insan insülininden farklıdır.

Monomer --Dimer --Hekzamer --İnsülin

İnsülinde A zinciri bir kıvrımla birleşen iki sarmal, B bölgesi ise heliksin bir bölgesinden bağlanmış iki uzamış zincir olarak bulunurlar (α heliksler, β tabakalar). Monomer yüzeyde kısmen açıkta kalan non-polar aminoasitler nedeniyle hidrofobik karakter almaktadır. İnsülin monomer olarak üretilir ama insülinin hidrofobik çekirdeğinin korunması açısından içindeki çinko atomu yardımıyla hegzamer oluşturması kolaylaşır. İnsülinin monomer halindeyken emilimi hızlıdır. Dimer ve hegzamer halindeyken ise emilimi yavaşlar.

2.2.1. Sekresyon

Normal bir erişkinde insülin salınımı 40-50 ünite/gündür. Saatte 0,5-1 ünite üretilir. Bu sekresyon ile 5-15 ünite/ml serum konsantrasyonu sağlanır. Doğal β hücresi sadece monomerik insülin üretebilir. Gün boyu devam eden sekresyon ile hepatik glikoz çıkışı baskılanır ve yemek sonrası glikoz düzeyi normal fizyolojik sınırlarda tutulur. Gıda alımından hemen sonra ikinci faz insülin sekresyonu uyarılır. Birinci faz 2-5 dakika, ikinci faz ise 5-52 dakika sürerken insülin konsantrasyonu 60-80 mikro ünite/ml düzeyine çıkar ve yemekten 2-4 saat sonra insülin seviyesi normale döner. Standart gıda alımından 8-10 dakika sonra yükselmeye başlar ve 30-45 dakikada zirve yapar, 90-120 dakikada normale döner.

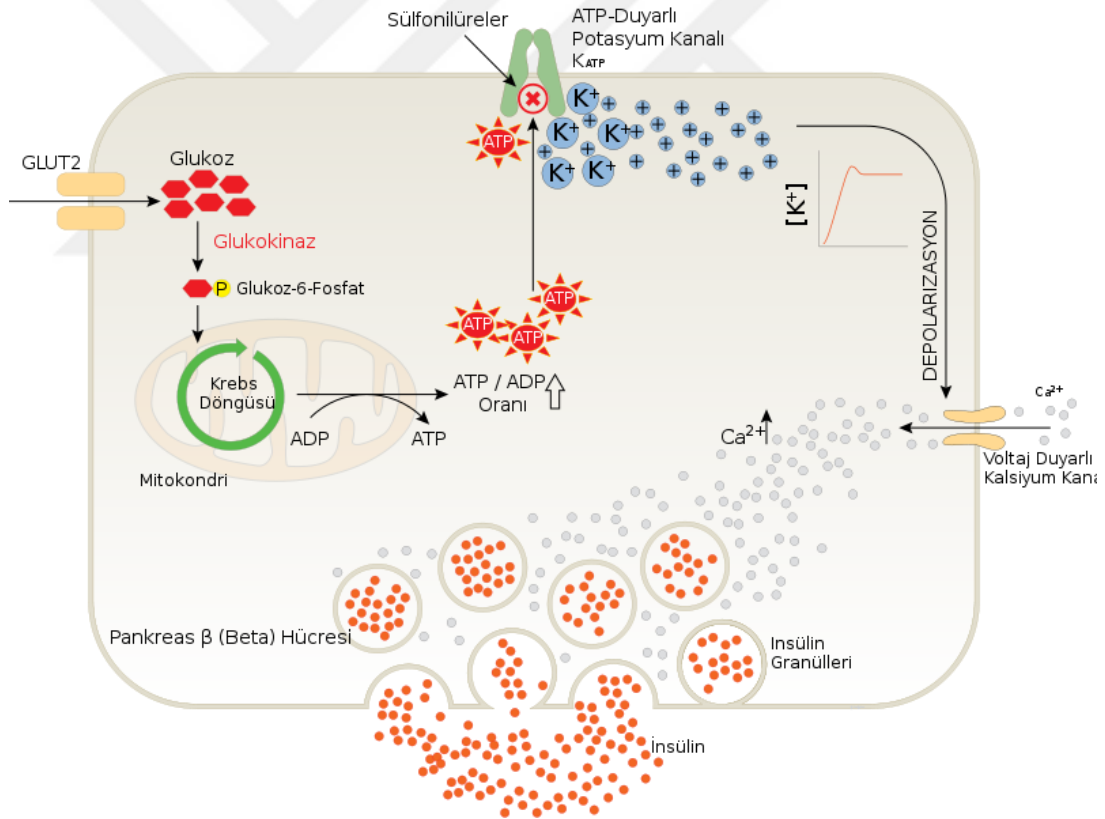
1 ünite insülin: 2 kilo ağırlığındaki tavşanın 10 saatlik açlıktan sonra kan şekerini 145mg/dl'den 80mg/dl'ye düşüren insülin miktarı olarak tanımlanır. Bir ünite insülin 45,5 μ g tam kristalize insülinin biyolojik etkisine sahiptir. Açlıkta insülin miktarı 10 μ U/ml=0,4mg=61pmol/ml kadardır.

2.2.1.1. Bazal insülin salgılanması

Ekzojen uyarı olmaksızın açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. Plazma glikoz düzeyi 80-100mg/dl'nin (4,4-5,6mmol/L) altında iken insülin salgısını uyaramaz, ayrıca invitro sistemlerde birçok diğer insülin salgılatıcısının etkili olması için ortamda glikoz olmasının gerekli olduğu gösterilmiştir.

2.2.1.2. Uyarılmış insülin salgılaması

Dışarıdan uyarıya cevaben ortaya çıkan salgılamadır. İnvivo olarak bu, β hücrelerinin sindirilmiş gıdalara cevabıdır. Glikoz en güçlü insülin salgılatıcısıdır. Perfüze edilmiş rat pankreası, glikoza cevap olarak iki fazlı insülin salgılamıştır. Sistemdeki glikoz konsantrasyonu ani olarak yükseliş gösterirse, kısa süreli yüksek miktarda bir insülin salgısı oluşur (birinci faz) ve eğer glikoz konsantrasyonu bu düzeyde devam ederse insülin konsantrasyonu yavaşça azalır, sonrada dengeli bir düzeyde yavaşça yükselmeye başlar (ikinci faz). Aynı düzeyde devam eden yüksek glikoz uyarımı ile (~4 saat invitro, >24 saat invivo) β hücrelerinin glikoz cevabında geri dönüşümlü bir desensitizasyon olur, ancak bu diğer uyarılar için geçerli değildir.



Şekil 2. Pankreastan insülin salgılanmasının mekanizması.

Glikoz, pankreatik β hücrelerine glikoz transporter adı verilen membran proteinlerinin yardımıyla pasif difüzyonla girer. Taşıyıcıların her iki yönde de transport yapabilmesi ve β hücrelerinde çok fazla miktarda glikoz taşıyıcısı bulunması

nedeniyle, hücre içi ve dışı glikoz konsantrasyonları eşittir. İnsülin salınımında esas olan glikoz metabolizmasıdır. Gerçekten de 2 deoksiglikoz gibi glikoz metabolizmasını inhibe eden ajanlar insülin salınımına engel olurlar.

Glikoz metabolizmasının pankreatik β hücreleri için hız kısıtlayıcı basamağı; glikozun düşük afiniteli enzim olan glikokinaz tarafından fosforilasyon basamağıdır. β hücrelerindeki glikoz katabolizması, hücre içi (Adenozin Trifosfat) ATP/ADP (Adenozin Difosfat) oranında yükselmeye sebep olur. Bu yükseklik β hücresi yüzeyindeki ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının kapanmasına ve böylece hücrenin depolarizasyonu ve voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının aktive olmasına sebep olur. Sitozolda hızlı kalsiyum konsantrasyonu artışı ile insülin granüllerinin membrana hareketi ve degranülasyonu ile insülin salgılanması gerçekleşir (Şekil-2).

İnsülin salınımı için kalsiyuma ihtiyaç olduğu gösterilmiştir. Glikozun kalsiyum iyon hareketleri üzerine etkileri şöyledir:

- a. β hücresinin glikoz ile uyarımının kalsiyum alımını artırması,
- b. Glikozun bazı etkileri ile hücreden kalsiyum çıkışının yavaşlaması,
- c. Kalsiyumun hücre içi kompartimanlardan mobilizasyonu, glikozun siklik adenozin monofosfatı (cAMP) indüksiyonuna bağlı olarak gerçekleşir.

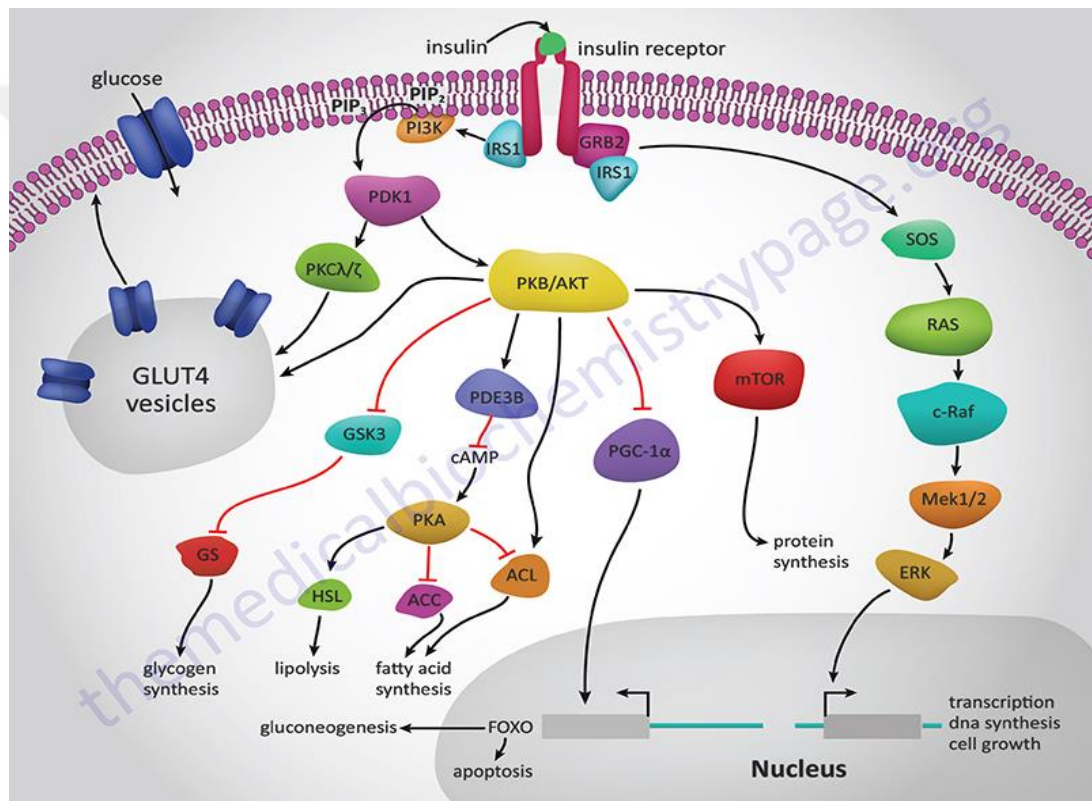
2.2.2. İnsülin reseptörleri

İnsülin reseptörü birbirine disülfid bağlarıyla bağlı 2α ve 2β alt ünitesinin oluşturduğu bir komplekstir. α -alt ünite hücre dışında bulunan ve insülinle direkt temas giren kısımdır. β -alt ünite ise hücre dışı-transmembran-hücre içi bölümleri olan daha büyük ünedir. α -alt ünitesinin insülinle temasından sonra bu ileti β -alt ünitesine iletilir ve β alt ünitesinin intrasellüler bölümünde yer alan tirozin rezidülerinin fosforilasyonu sonucu "Insulin Receptor Substrat (IRS)" proteinleri aktive olur. İnsülin reseptör geni homozigot inhibisyona uğratılmış farelerin, hayatlarının ilk haftasında öldükleri görülmüştür.

IRS protein grubunda 4 ana protein vardır. Bunlar IRS-1,2,3 ve 4 olarak tanımlanmaktadır. IRS-1 ve 2 intrasellüler sinyal ileti sisteminde en önemli proteinlerdir. IRS-1 öncelikle kas ve yağ dokusunda glikoz transportu ve hücre büyümesinde etkin iken, IRS-2 daha ön planda karaciğer dokusunda glikoz

transportundan sorumludur. Birçok hücrede “Insulin Receptor (IR)” kinazların major substratları IRS-1 ve IRS-2’dir.

Farelerde IRS-1’in tahrip edilmesi diyabet gelişimine neden olmazken IRS-2 geninden yoksun farelerde diyabetin daha erken geliştiği görülmüştür. Bu nedenle IRS-2’nin daha önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak bugüne kadar Tip 2 diyabetik insanlarda IRS-2 geninde mutasyon gösterilememiştir. IRS proteinleri hücre içi bir enzim olan inositol 3 PI3-kinaz ile etkileşirler. PI3-kinaz insülinin hedef dokulardaki metabolik etkilerinde merkezi bir rol oynar.



Şekil 3. İnsülin reseptörleri

Henüz etkileri tam anlaşılamamış diğer IRS molekülleri olan IRS-3 yağ dokusu, beta hücresi ve muhtemelen karaciğerde, IRS-4 ise timus, beyin ve böbreklerde gösterilmiştir. IRS proteinleri intrasellüler bir enzim olan fosfoinositol-3-kinazla (PI3-K) temasa geçerler. PI3-K insülinin hedef dokulardaki metabolik etkilerinde merkezi rol oynar.

Bir sonraki basamak PI3-K proteininin devreye girmesi ve hücre içi glikoz taşıyıcılarının (GLUT=Glikoz transporter) hücre yüzeyine doğru ilerlemesidir. Şu anda bilinen 13 GLUT vardır. İnsülinin yokluğunda GLUT-4'lerin %90'ı, insüline yanıtı bir aminopeptidaz olan “synaptobrevin” (vesicle-associated membrane protein-2. veya v-SNARE olarak da bilinir) ve the small guanosine triphosphate-binding protein Rab-4'ü içeren proteinlerin de yapısında yer aldığı veziküller şeklinde hücrenin iç taraflarında yer alır.

İnsülinin etkisiyle beraber hücre yüzeyine hareketlenen veziküller hücre membranında yarık oluşturarak membrandaki GLUT moleküllerinin sayısını artırır ve dolayısıyla hücre içine glikoz girişi hızlanır. Ayrıca insülin uyarısıyla Rab-4 vezikülden uzaklaşır ve sitozole doğru hareket eder. İnsülin uyarısının ortadan kalkması ile GLUT, kltrin kaplı veziküller oluşturarak daha sonra tekrar kullanılmak üzere hücre içine geri döner (5,6).

- Metabolik yol; PI3-K ile glikoz tutulumu (GLUT-4 molekülleri içeren veziküllerin hareketi), glikojen ve lipit artışı olur.

- Mitojenik yol; Mitojenlerin aktive ettiği protein (MAP) kinazlar ile işleyen yol ile gen ekspresyonu ve büyüme düzenlenir.

2.2.3. İnsülinin metabolik etkileri

Başlıca fonksiyonu gıdalar ile alınan besinlerin depolanmasını desteklemektir.

2.2.3.1. Lokal (parakrin) etki

İnsülin α hücrelerinden glukagon salınımını inhibe eder. Glikoz sadece β ve D hücrelerini uyarır. Fakat aminoasitler insülin kadar glukagonu da uyarırlar. Protein içeren gıda alımında insülinde çok glukagon salınır.

2.2.3.2. Sistemik (endokrin) Etki

2.2.3.2.1. Karaciğer Üzerine

- Anabolizan etkilidir. Glikojenin sentezlenmesi ve depolanmasını uyarır.
 - ✓ Glikojenin yıkılmasına engel olur (fosforilazı inhibe eder). Glikojen sentez yolundaki enzimleri (glikojen sentaz) aktive eder. Karaciğer 440kcal enerji veya 100g glikojen depolayabilir.
 - ✓ Protein ve trigliserid sentezini uyarır.
 - ✓ Glikolizisi uyarır (Glikokinazı uyarır).
- Katabolizmayı baskılar.
 - ✓ Hepatik glikojenolizisi, yağ asitlerinin ve aminoasitlerin keton cisimciklerine dönüşmesini (ketogenezi) ve glikoneogenezi baskılar.

2.2.3.2.2. Kas Dokusu Üzerine

Aminoasit transportunu ve ribozomal protein sentezini uyararak protein sentezini artırır. Glikojen sentezini, glikojen sentazı uyararak ve fosforilazı baskılayarak artırır. 500-600gr glikojen kas dokusunda depolanır. Fakat glikoz 6-fosfataz kas dokusunda bulunmadığı için direkt glikoz kaynağı olarak kullanılmaz.

2.2.3.2.3. Yağ Dokusu Üzerine

Yağ dokusu 100.000 kcal'lik bir enerji depolar. İnsülin adipositlerde trigliserit depolanmasını destekler.

- Lipoprotein lipazı artırır. Bu enzim yağ dokusunda dolaşımdaki lipoproteinlerden trigliseridin hidrolizini sağlar.
- Yağ dokusuna glikoz girişini artırır.
- Depolanmış trigliseridlerin lipolizini baskılar. Hormona duyarlı lipazı baskılar (5,6).

2.3. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glikoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir (7).

İnvivo ortamda, plazma insülini belirli bir kan şekeri düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (8,9). Metabolik açıdan insülin direnci, insülinin hücre düzeyindeki metabolik olaylara etkisinin azalması veya insüline karşı hücre düzeyinde normaldeki duyarlılığın azalması olarak tarif edilebilir. Klinik açıdan ise; kişinin günlük metabolik işlevlerini fizyolojik olarak sürdürebilmesi için pankreastan salgılamak zorunda olduğu insülin miktarını aşan düzeyde insülin üretmek ya da kullanmak zorunda kalmasıdır (10).

Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca glikozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşın direnç oluşarak hepatik glikoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glikoz kullanımı azalır.

2.3.1. İnsidansı

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 Diabetes Mellitus ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glikoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (11). İnsüline karşı duyarlılık normal glikoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (7).

2.3.2. Etiyopatogenez

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana başlıkta incelenebilir:

- **Kalıtsal Faktörler**
- **Edinsel Faktörler**

2.3.2.1. Kalıtsal faktörler (Tip 2 diyabette insülin direncinin genetiği)

Tip 2 diyabette genetik penetrans oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda hastalığa duyarlılığın %60-90'ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bazı ailelerde insülin direncinin kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin direncinde genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir (12). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen tek bir otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (13).

İnsülin reseptör geninde bugüne kadar 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin direncinde önemli bir rolü gösterilmemiştir ve bunların hiçbiri genel anlamda Tip 2 diyabetli olguların tamamında patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir (14,15). IRS-1 geni ile ilgili mutasyonların insülin direnci ve buna bağlı diyabetteki rolüne ilişkin veriler çelişkilidir (12). Yapılan birkaç çalışma neticesinde GLUT-4 geni ile ilişkili mutasyonların insülin direncinde bir rolü olmadığı düşünülmüştür (12).

Genetik kökenli insülin direncinin sık rastlanan bir şekli glikojen sentetaz geni mutasyonudur. Glikojen sentetaz aktivitesindeki bozukluklar hem Tip 2 diyabetiklerde, hem de onların insüline dirençli birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (12). Finlilerde yapılan bir çalışmada, glikojen sentetaz geninin bir intronundaki Xbal polimorfizminin Tip 2 diyabet ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (12). A2 alleli taşıyıcılarında, A1 alleli taşıyıcılarına göre ailede daha güçlü bir diyabet öyküsü, daha sık hipertansiyon ve glikojen sentezinde daha ağır bir defekt olduğu saptanmıştır. Ancak bu polimorfizm başka ırklara mensup diyabetik hastalardaki insülin direnciyle ilişkilendirilememiştir.

Bu nedenle, glikojen sentetaz genindeki mutasyonlarla insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırarak daha ileri çalışmalara gerek vardır. Tip 2 diyabetin sık görüldüğü Pima yerlilerinde yağ asidi bağlayan protein-2 (FABP-2) ile açlık insülin düzeyleri arasında önemli bir ilişki olduğu ortaya konmuş (12), ancak Pima yerlilerindeki bu bulgu beyaz ırkta gösterilememiştir. İnsülin direncinin ailesel geçiş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (16).

İnsülin direncinde rol oynayabileceği tespit edilmiş daha birçok gen defekti vardır (17). Ancak bu tür defektler teorik olarak Tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır.

2.3.2.1.1. İnsülin direncinde rol alan gen defektleri

- A. Anormal beta hücre ürünleri (Hatalı insülin veya proinsülin yapımı)
 - a. Değişik yapıda insülin molekülleri
 - b. Proinsülinin insüline dönüşümünde hatalar
- B. Hekzokinaz (Glikokinaz) gen defektleri
 - a. Enzimi kodlayan genlerde hata: GCK (7p; MODY 2)
 - b. Hepatosit nükleer faktör (HNF) gen polimorfizmi
 - aa. HNF-4 alfa (20q;MODY-1)
 - bb. HNF-1alfa (12q; MODY-3)
- C. İnsülin reseptör kompleksini kodlayan genlerde polimorfizm
- D. Glikoz taşıyıcılarına ait moleküler biyolojik hatalar
- E. Glikojen sentetaz geni mutasyonu
- F. Glukagon reseptör geni mutasyonu
- G. Lipid metabolizması bozukluğu ve obezite ile ilgili gen hataları
 - a. İntestinal yağ asidi bağlayan protein (IFABP-2) mutasyonu
 - b. Beta-3 adrenerjik reseptör gen defekti
 - c. Leptin ve reseptörü defektleri
 - d. Nöropeptid Y
 - e. Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α)
- H. Mitokondriyal DNA hastalıkları

2.3.2.1.2. Edinsel faktörler

Günümüzde insülin direncine zemin hazırlayan birçok edinsel faktör olduğu bilinmektedir. Sanayileşme ve teknolojiye yeni teknolojilerde beraberinde getirdiği daha sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlığı ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin direncine yol açan en

önemli edinsel faktörlerdir. Bu patolojik nedenlerin yanısıra bazı fizyolojik süreçlerde de insülin direnci gelişebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bu edinsel faktörler kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir (18).

▪ Fizyolojik Nedenler

- ✓ Puberte
- ✓ Gebelik
- ✓ Yaşlılık
- ✓ Uzun süreli immobilizasyon

▪ Metabolik Nedenler

- ✓ Tip 2 diyabet
- ✓ Obezite
- ✓ Hipoglisemi
- ✓ Ciddi malnutrisyon

▪ Endokrin Nedenler

- ✓ Tirotoksikozis
- ✓ Cushing sendromu
- ✓ Feokromasitoma
- ✓ Akromegali

▪ Diğer Nedenler

- ✓ Sedanter yaşam
- ✓ İnfeksiyonlar
- ✓ Cerrah
- ✓ Sepsis
- ✓ Yanık
- ✓ Travma
- ✓ Kronik inflamasyon
- ✓ İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker)

2.3.3. İnsülin direncinin anatomo-patolojik sınıflaması

Artık günümüzde insülin direncinin vücudun birçok dokusunda geliştiği kabul edilmekte ise de başlıca görüldüğü üç hedef doku iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdir.

İnsülin kas ve yağ dokusunda glikozun hücre içine alınmasını, depolanmasını ve kullanılmasını uyarır. Karaciğerde ise hem glikojen oluşumunu ve depolanmasını sağlar, hem de glikoneogenez ve glikojenolizi inhibe ederek sonuçta glikoz üretiminin azalmasına yol açar.

2.3.3.1. İskelet kasında insülin direnci

Sağlıklı insanlarda glikoz kullanımının %75-80'inden iskelet kasının sorumlu olduğu gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada Tip 2 diyabette insülin ile uyarılmış glikoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir (7,19,20). Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glikoz kullanımında defekt Tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin direnci çoğunlukla post-reseptör düzeydedir ve insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glikozun oksidasyonu bozulmuştur.

2.3.3.2. Yağ dokusunda insülin direnci

Yağ dokusundaki hormon sensitif lipaz trigliseridleri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalar ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 diyabet ve şişmanlıkta ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi artar ve esterleşmemiş yağ asidi salınmasını arttırır. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur.

Büyük miktarlarda artan plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glikoz tutulumunu azaltmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılaya kapasitesi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (4). İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (18).

2.3.3.3. Karaciğerde insülin direnci

Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glikoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glikoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Karaciğerden glikoz yapımı glikojenoliz veya glikoneogenez yolu iledir.

Hepatik glikoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi, laktat, alanin ve gliserol gibi glikoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur. Hepatik glikoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatik glikoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glikozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glikoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır.

Ayrıca Tip 2 diyabetik hastalarda hepatik glikoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatik glikoz üretimini baskılar (4). İnsülin direnci post-reseptör birçok mekanizmayı ilgilendirmektedir (18).

2.3.4. İnsülin direncinin hücre düzeyinde sınıflaması

İnsülinin biyolojik etkisini gösterebilmesi için; pankreas beta hücrelerinden salınması, karaciğer yoluyla sistemik dolaşıma katılması, dolaşımdan interstisyel aralığa geçmesi ve hedef dokulara ulaşarak bu doku hücrelerinin membranlarında bulunan özellikli reseptörlerle ilişkiye girmesi gerekmektedir. Reseptörü ile birleşen insülin internalize edilir ve bir dizi post-reseptör olayı tetikler. Bu basamakların herhangi birinde veya birkaçında gerçekleşecek bir aksama, organizmanın insüline subnormal yanıt vermesiyle sonuçlanacaktır.

Yakın zamana kadar insülin direncinin karaciğer, kas ve yağ dokusuna sınırlı olduğu düşünülürken bugün yapılan deneysel hayvan çalışmaları neticesinde artık beta hücresi hatta sinir hücrelerinde bile insülin direnci olduğu bilinmektedir (21).

İnsülin direncinin varlığında hücre yüzeyindeki insülin reseptörü sayısı azaldığı için 1970'lerde insülin direncindeki temel sorunun reseptör düzeyinde gelişen bir defekt olduğu düşünülmüştür. Oysa daha sonra bunun “downregulation” olduğu, yani neden değil bir sonuç olduğu anlaşılmıştır. İnsülin reseptörü yapısındaki defektlere bağlı gelişen insülin rezistans sendromları çok nadirdir ve klinikte daha farklı tablolar gösterir. Metabolik sendromda görülen insülin direnci post-reseptör düzeydedir (21).

İnsülin direncinin öncelikle kas ve yağ dokusunda, daha geri planda ise karaciğerde olduğu yolundaki bilgilerimiz artık değişmeye başlamıştır. Gen “knockout (KO)” teknolojisi ile homozigot veya heterozigot olarak genlerin inhibisyonu neticesinde; proteinlerin sentezinin engellenebilmesi, insülin uyarısı sonrası hücre içi sinyal iletiminde görevli proteinlerin insülin direncindeki yeri ve önemi hakkında önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Gen “knockout” teknolojisi ile yapılan çalışmalar insülin direncinin birçok dokuda olduğunu göstermiştir.

İnsülin direnci ön planda yalnızca kaslarda ve yağ dokusunda değil vücudun birçok dokusunda gelişmiş olan bir intraselüler patolojidir. Tip 2 diyabet gelişiminde diyabetogenler arasında kompleks ve poligenik bir ilişki vardır (21).

Bu genel bilgiler eşliğinde insülin direncini hücre bazında; pre-reseptör, reseptör ve post-reseptör düzeyde sınıflandırabiliriz.

2.3.4.1. Pre-reseptör düzeyde insülin direnci

a. Beta hücre anormal salgı ürünleri (Defektif proinsülin ve insülin molekülü): Gen yapısındaki mutasyonlar sonucu defektif insülin molekülleri oluşur. Ayrıca proinsülindeki yapısal anomaliye bağlı olarak da proinsülin insülin dönüşümü tam olmaz. Bu şekildeki anormal beta hücre salgı ürünleri fazla salgılansa bile sağlam insülin nisbeten az olacağından doku düzeyinde istenen sonuç alınmaz.

b. Dolaşan insülin antagonistleri (Kontraregülatuar hormonlar, insülin ve reseptörüne karşı oluşmuş antikorlar): Kortizon, büyüme hormonu, glukagon, katekolamin, serbest yağ asitleri, antiinsülin antikorlar ve insülin reseptör antikorları gibi insülin antagonistleri de insülin direncine katkıda bulunur.

c. İskelet kası kan akımında ve lif tipinde değişiklikler (Daha çok sayıda GLUT-4 içeren Tip 1 liflerin kaybı ve Tip 2 liflerinde artış): Pre-reseptör düzeydeki

insülin direncinden asıl sorumlu olan mekanizmadır. İnsüline duyarlı hedef dokuların kan gereksinimindeki bozukluklar insülinin etkisi için önemlidir (22).

2.3.4.2. Reseptör düzeyinde insülin direnci

- a. İnsülinin reseptörüne bağlanmasında anormallikler.
- b. Hücre yüzeyindeki insülin reseptörlerinin orta veya hafif derecede “down” regülasyonu.
- c. İnsülin reseptörü sayısında azalmaya neden olan IR gen mutasyonları (22).
- d. İnsülin- reseptör komplekslerinin internalizasyonunda ve insülinin intraselüler degradasyonunda yavaşlama.

2.3.4.3. Post-reseptör düzeyde insülin direnci

- a. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde akkiz defektler (22).
- b. İnsülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini azaltan insülin reseptör genindeki (beta subunit) mutasyonlar.
- c. Protein tirozin fosfataz aktivitesinin anormal ekspresyonu ve regülasyonu.
- d. IRS-1’in insülin aracılı fosforilasyonunda azalma.
- e. Dokularda GLUT-4 proteinlerinin sayı, subselüler dağılım, işlev, translokasyon ve aktivitesindeki anormallikler.
- f. Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma.
- g. Pirüvat dehidrogenaz aktivitesinde azalma.
- h. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler.
- i. Glikoz fosforilasyonunda azalma.
- j. Glikoliz ve Glikoz oksidasyonunda defektler.

2.3.4.3.1. İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinde azalma

Tirozin kinaz, insülinin reseptörlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkan sinyallerin iletiminde rol üstlenir. Tip 2 diyabette reseptör tirozin kinaz aktivitesinin, reseptör sayı ve bağlanmasının azalmasından bağımsız olarak azaldığı gösterilmiştir.

Kilo verme ve diğer tedavi yöntemleriyle insülin direncinde sağlanan düzelme ve tirozin kinaz aktivitesinin normalleşmesi, tirozin kinaz aktivitesinin edinsel bir patolojiden kaynaklandığını, bu durumda insülin direncinin bir nedeni değil de sonucu olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak Tip 2 diyabette insülinin reseptör tirozin kinaz aktivitesini uyarması bozulmuş ve buna bağlı olarak da reseptördeki bu kinazın otofosforilasyonu azalmıştır (4).

2.3.4.3.2. Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

İnsülinin reseptöre bağlanmasından sonra oluşan sinyallerin iletiminde rol alan hücre içi aracı substratların en önemlisi insülin reseptör substrat-1 olup diğerleri fosfotidil inozitol 3-kinaz ve Rad (Ras associated with diabetes) dır. İnsülinin reseptöre bağlanması ile insülin reseptöründeki tirozin kinaz aktive olarak IRS-1'deki spesifik tirozin kalıntıları fosforlar ve insülin sinyalleri oluşur. Bu sinyaller hedef hücre membranlarına glikozun transportu için gerekli uyarıyı sağlar. Tip 2 DM'de bu uyarı bozulmuştur.

2.3.4.3.3. Glikoz transportunda azalma

İnsülin direncinde hedef hücrelere yönelik glikoz taşınması spesifik transporter proteinlerinin azalmasına bağlı olarak bozulmuştur (23). Tüm hücrelerde glikoz tutulumu plazma membranlarında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren GLUT proteinlerince yürütülür. Çeşitli dokulara yayılmış en az 5 farklı transporter tanımlanmıştır. Hem yağ dokusu hem de kas dokusunda major transporter olan GLUT-4 ekspresyonunun azalması insülin direncine neden olmaktadır (23).

2.3.4.3.4. Glikoz fosforilasyonunda azalma

Glikoz, hücre içi transportundan sonra fosforilasyona uğrar. Hekzokinaz enzimleri ile glikoz 6 fosfata dönüşür. Hekzokinaz enzimlerinden I-II ve III glikoz afinitesi yüksek olup glikoz 6 fosfataz tarafından inhibe edilir. Glikokinaz olarak da bilinen hekzokinaz IV'ün ise glikoz afinitesi düşüktür ve glikoz 6 fosfataz tarafından

inhibe edilmez. Tip 2 diyabetlilerde hücre içi glikoz fosforilasyonu bozulmuştur. Hekzokinaz II'nin aracılık ettiği bu bozulmuş glikoz fosforilasyonu insülin etkisi için hız kısıtlayıcı adımdır (23).

2.3.4.3.5. Glikojen sentetaz aktivitesinde bozulma

Glikoz hücre içinde oksidasyon ve glikojen oluşumu yolu ile iki şekilde kullanılır. Hem obezitede hem de Tip 2 diyabette insülinin glikojen sentezlenmesini stimüle etmesi bozulmuştur. Glikojen sentetaz kasta glikojen oluşumunu insüline bağımlı olarak düzenleyen bir enzimdir. Tip 2 DM'de glikojen sentetaz aktivitesi azalmış ve insülinin glikojen sentetazı aktive etme gücü ciddi olarak bozulmuştur.

2.3.4.3.6. Glikoliz / glikoz oksidasyonunda defektler

İnsülin aracılığı ile glikoz kullanımının diğer major yolu olup diyabetiklerin çoğunda bozulmakla beraber bu defektin insülin direncine katkısı azdır.

2.3.5. İnsülin direncinin ölçüm metodları

İlk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını invivo olarak ölçmek için, oral glikoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardır. Sonuçta bugünkü sınıflama ile Tip 1 diyabetik bireyleri eksojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri eksojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda “radioimmunoassay (RIA)” yönteminin gelişmesiyle C-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır (24).

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını şu şekilde sınıflayabiliriz.

- a. İnsülin duyarlılık indeksleri
- b. İnsülin- glikoz - C-peptid oranları
- c. Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)
- d. “Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)”

- e. Minimal Model ile “Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)”
- f. İnsülin Tolerans Testi
- g. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
- h. **“Homeostasis Model Assesment (HOMA)”(24)**

2.3.5.1. “Homeostasis Model Assesment (HOMA)”

β -hücre fonksiyonu ve insülin rezistansı (IR)'nın homeostatik model değerlendirmesi (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (25). Bu teknik bazal glikoz, insülin veya C-peptid konsantrasyonundan β -hücre fonksiyonu ve IR değerlendirme metodudur. Bu modelde normal β -hücre fonksiyonu %100 ve normal IR 1 olarak düzenlenmiştir (26).

2.3.5.1.1. HOMA modelinin fizyolojik temelleri

Glikoz ve insülin arasındaki ilişki bazal durumda karaciğer ve β -hücreleri arasında “feedback” mekanizmalarla sağlanan hepatik glikoz üretimi ve insülin sekresyonu arasındaki dengeyi gösterir. β -hücre yanıt eğrisi plazma glikoz seviyesinin 4 mmol/l, insülin yarılanma ömrünün 4 dakika olduğu durumda bazal insülin üretim hızının 10 münite/dk (74 mmol/dk) olması temelinde oluşmuştur.

Hepatik glikoz salınımı ve alınımı plazma glikozu ve insülin konsantrasyonuna bağımlı olarak örneklenmiştir. İnsülin konsantrasyonu yağ ve kaslarda glikoz alınımı kontrol eder. Normal insanlarda bazal glikoz döngüsünün %50’si sinir sistemindedir ve bu glikoza bağımlı bir işlemdir. Geri kalan glikoz alınımı glikoz ve insülinin ikisini de bağımlı olarak kas ve yağ tarafından yapılır.

β -hücre fonksiyonunda azalma plazma glikoz konsantrasyonuna karşı β -hücre yanıtındaki değişikliğe göre modellendirilmiştir. İnsülin sensitivitesi, karaciğer ve periferde plazma insülin konsantrasyonunun azalmış etkisiyle orantılı olarak örneklendirilmiştir. Hepatik insülin sensitivitesi ile periferik insülin sensitivitesi arasında ayırım yapılmamıştır.

HOMA1: orijinal HOMA modeli

HOMA1, Mathews ve arkadaşlarının orijinal modelidir (27). Basit olarak:

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{FPI} \times \text{FPG}) / 22,5$$

$\text{HOMA1-\%B} = (20 \times \text{FPI}) / (\text{FPG} - 3,5)$ denklemleri IR ve β hücre fonksiyonunu,

FPI (Fasting plasma insulin, mU/l) açlık plazma insülin konsantrasyonunu,

FPG (Fasting plasma glucose, mmol/l) açlık plazma glikoz konsantrasyonunu gösterir.

HOMA değerinin 2,5 ve üzerinde olması insülin direncini gösterir. Değer büyüdükçe insülin direnci de artar.

HOMA2: yenilenmiş HOMA modeli (bilgisayar modeli)

Yenilenmiş HOMA modeli 1996 yılında tanımlanmıştır. Yeni model hepatic ve periferik glikoz rezistansındaki değişimi tanımlar. İnsülin sekresyon eğrisi plazma glikoz konsantrasyonu > 10 mmol/l olduğunda yanıt olarak insülin sekresyonundaki artışı ayırt edecek şekilde değiştirilmiştir. Renal glikoz kaybı da modele eklenerek, hiperglisemik kişilerde de kullanılabilirliği sağlanmıştır.

HOMA2'de insülin sensitivitesi (%S) ve β -hücre fonksiyonunu (%B) tanımlamada açlık plazma glikozuyla birlikte RIA insülin, spesifik insülin veya C-peptide konsantrasyonlarından birisi kullanılarak belirlenir. İnsülin için 1-2,200 pmol/l aralığında ve glikoz için 1-25 mmol/l aralığında değer girilebilir. Değerler girilirken klinik değerlendirme gereklidir. Örneğin, plazma glikozu $< 2,5$ mmol/l olduğu bir durumda hipoglisemi olabilir veya ölçümde hata vardır. Bu durumda bu değer kullanılmamalıdır.

C-peptid ve insülin birlikte bakılabiliyorsa C-peptid sekresyonunun göstergesi olduğu için β -hücre fonksiyonunu (%B) hesaplamada C-peptid kullanılması daha uygundur. İnsülin sensitivitesi (%S), insülin konsantrasyonunun fonksiyonu olarak glikoz kullanımından elde edildiği için %S hesaplanmasında insülin düzeyinin kullanılması daha doğru olacaktır. Yine de klinik pratikte C-peptid ölçümü maliyeti artırması ve deneyimli ölçüm gerektirdiği için her iki fonksiyonun ölçümünde insülin ve glikoz kullanılmaktadır (26).

Test, 10 saat açlık sonrası sabah glikoz, insülin veya C-peptid için 3'er kan örneği alınarak yapılır. Her parametre için matematiksel işlemde kullanılmak üzere

(glukoz için mmol/l, insülin için pmol/l, C-peptid için mmol/l birimleri olacak şekilde) alınan bu 3 örneğin ortalaması alınır (26).

2.4. Yoğun Bakım Ünitesinde Kullanılan Mortalite Skorlamaları

Yoğun bakım skorlama sistemleri; hastalıktan iyileşmeyi tahmin etmek, hastalığın ciddiyetini ve organ disfonksiyonunun derecesini belirlemek, uygulanan tedavileri değerlendirmek, klinik araştırmalara katılacak hastaları standardize etmek ve yoğun bakım ünitelerinin performansını karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla hastaya spesifik günlük ölçümlerden sağlanan hasta verileri kullanılmaktadır.

Yoğun bakım hastalarında mortaliteyi belirleyen faktörler; hastanın fizyolojik rezervi, hastalığın tipi, ciddiyeti ve tedaviye yanıtıdır. Ayrıca, kronolojik yaş ve kronik hastalıklar, organ sistemlerinin fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak hastanın fizyolojik rezervini etkileyebilir. Hastalık ciddiyeti ise, anatomik olarak [(travmada; "Injury Severity Score (ISS)"] ya da fonksiyonlar üzerinden [nörolojik bozukluklarda; "Glasgow koma skoru (GKS)"] değerlendirilebilir (6).

Yoğun bakıma yatışı sırasında pek çok hastanın tanısı belirlenememiş olabilmektedir. Bu nedenle tanıya dayalı skorlama sistemlerinin uygulanabilmesi mümkün olmadığından fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır.

Fizyolojik ölçümlerdeki değişiklikleri kullanarak hastalık ciddiyetini tanımlayan; Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)], Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru [Simplified Acute Physiology Score (SAPS)], Mortalite Tahmin Modeli [Mortality Prediction Model (MPM)], Çoklu Organ Yetmezliği Skoru [Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)], Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru [Logistic Organ Dysfunction Score (LODS)] ve Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru [Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)] gibi skorlamalarda, laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenler kullanılır. Fizyolojik ölçümlerin kullanıldığı bu skorlar, hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösterir.

2.4.1. Skorlama sistemlerinin sınıflandırılması

a. Anatomik skorlama: Hastalığa katılan anatomik alana dayalıdır. Özellikle travma hastalarında uygulanır. Örnekler: "Abbreviated Injury Score (AIS)" ve ISS.

b. Fizyolojik değerlendirmeler: Rutin ölçülen fizyolojik değişkenlerin bozulma derecesine dayanır. Örnekler: APACHE, SAPS.

c. Terapötik ağırlıklı skorlar: Çok fazla sayıda müdahale ve işlem gerektiren komplike hastalarda varsayımlara dayanır. Örnek: "Therapeutic Intervention Scoring System (TISS)".

d. Organ spesifik skorlama: Terapötik skorlamaya benzer. Organ disfonksiyonundan yetmezliğine doğru değişir. Hastalık ne kadar ciddiye o kadar çok organ hastalığa katılır. Örnek: SOFA.

e. Basit skalalar: Klinik sonuçlara dayanır. Örnek: Ölüm ve hayatta kalma.

2.4.1.1. APACHE-1981

1981 yılından bu yana yaygın olarak kullanılmakta olan bu skorlama sistemi akut hastalıktan iyileşmeyi etkileyen, hastaya ait üç faktöre bağlıdır:

- Önceden var olan hastalık,
- Hastanın rezervi,
- Akut hastalığın ciddiyeti.

Yedi organ sistemine ait 34 bireysel değişkeni içeren bu faktörlerle, 0-4 arası puanların toplamı akut fizyoloji skorunu oluşturur. Toplam akut fizyoloji skoru ise hastalığın ciddiyetini gösterir. Fizyolojik ölçümlerin puanlandırılması, yoğun bakımda geçirilen ilk 24 saat içindeki normalden en fazla sapma gösteren değerler üzerinden yapılır.

APACHE sisteminin ikinci bölümünü oluşturan kronik sağlık durumu; A, B, C, D, E olarak harflerle belirlenir. "A", akut hastalıktan önceki son altı aylık dönemde sağlıklı olan bir bireyi ifade ederken, "D", ciddi, kronik organ sistem yetmezliğini gösterir. Bu sistem yanıklı ve kardiyopulmoner by-pass geçiren hastalarda kullanılmaz.

2.4.1.2. APACHE II-1985

Karmaşık olan APACHE sisteminden düzenlenerek, klinik olarak daha basit ve kullanışlı hale getirilmiştir. Knaus ve arkadaşları tarafından yapılandırıldığı 1985 yılından beri en yaygın kullanılan skorlama sistemidir. APACHE II; akut fizyoloji skoru yaş ve kronik sağlık değerlendirmesi olmak üzere üç bölümden oluşur. Bu üç bölümden alınan puanlar toplanır ve operasyon geçirip geçirmeyeceğine göre hastane mortalitesi belirlenir. Bu sistem çok sayıda fizyolojik değişkenin yanı sıra hastanın yaşı ve yoğun bakıma yatış tanısının bilinmesine de gereksinim göstermektedir.

APACHE II'de yapılan fizyolojik ölçümlerin sayısı, sonucu etkilemeyecek şekilde 34'ten 12'ye azaltılmıştır. APACHE'de yer alan; laktik asit düzeyi, enerji için cilt testi ve serum osmolaritesi gibi fizyolojik ölçümler çıkarılmış, kan üre nitrojeni (BUN) yerine serum kreatinin, serum bikarbonatı yerine ise arteriyel pH kullanılmıştır. Serum albumin ve glikoz düzeyi, santral venöz basınç, idrar debisi gibi değişkenlerin tedavideki değişikliklerden daha çok etkilendiklerinden, sonucu belirlemede daha az önemli oldukları kabul edilmiştir (Şekil-4).

APACHE II'de, bazı fizyolojik değişkenlerin eşik değerleri ve puanlarının ağırlığı da değiştirilmiştir. GKS daha ağırlıklı puana sahip olmuştur. Renal disfonksiyonun kötü prognozu gösterdiği düşünüldüğünden, tüm akut renal yetmezlik durumlarında serum kreatinin değerinin aldığı puan ikiye katlanmıştır.

APACHE sisteminde değerlendirmeye katılan alveolo-arteriyel oksijen basınç gradiyenti, hesaplamak için kullanılan denklem inspire edilen oksijen (FiO_2) düzeyine bağımlı olduğundan, FiO_2 'nin 0,5'ten düşük olduğu durumlarda arteriyel parsiyel oksijen basıncının (PaO_2) değerlendirildiği bir sistem geliştirilmiştir. APACHE II'de kaydedilen değerler, hastanın yoğun bakımdaki ilk 24 saatinde normalden en çok sapma gösteren değerlerdir.

Kronolojik yaş, fizyolojik rezervdeki azalmayı yansıttığı için akut hastalık durumunda hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak mortalite riskini belirleyen önemli bir etken olduğundan ağırlıklı puan olarak eklenmiştir. Ciddi organ sistem bozukluğu ya da immünsüpresyon öyküsü olanlarda, opere edilmemiş ya da acil cerrahi yatışlara 5 puan verilirken, elektif yatışlara 2 puan verilmiştir.

Toplam akut fizyoloji skoru, yaş ve kronik sağlık durumu puanlarının birlikte oluşturduğu APACHE II yoğun bakıma yatışın ilk 24 saatinde değerlendirilir ve en

yüksek puan 71'dir. Toplam skor 25 olduğunda tahmini mortalite %25 iken, skor 35'in üzerinde olduğunda bu %80'in üzerine çıkar. Bireysel sonuçların değerlendirilmesinden çok hasta gruplarının karşılaştırılmasında tercih edilir.

APACHE II skorlama sisteminin yetersizlikleri de vardır: Yaşlı hastalar gereğinden yüksek puan alabilmekte, akut fizyoloji skorunun hemodinamik destek tedavisi için ilaç kullanımı, mekanik ventilasyon için düzenlenmiş ölçümleri bulunmamaktadır.

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg) a. FiO ₂ > 0,5 use A-aDO ₂ b. FiO ₂ < 0,5 use PaO ₂	a ≥500	350-499	200-349		<200				
	b				> 70	61-70		55-60	<55
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm ³)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO ₃ (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points 45-54 years 2 points 55-64 years 3 points 65-74 years 5 points ≥75 years 6 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows: a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

(From: Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-29)

Şekil 4. APACHE II hastalık şiddeti skorlama sistemi

2.4.2. İdeal skorlama sistemi

İdeal bir model olarak kabul edilebilmesi için bir skorlama sistemi:

- a. Rutin ve kolay belirlenebilen değişkenlere dayanmalı,
- b. İyi kalibre edilebilmeli,
- c. Duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olmalı,
- d. Değişik hasta popülasyonlarında uygulanabilir olmalı,
- e. Farklı ülkelerde uygulanabilmeli,
- f. Yoğun bakımdan taburcu olduktan sonraki fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini öngörebilmelidir.

Ancak henüz tüm bu özelliklerin tamamına sahip olan bir skorlama sistemi bulunmamaktadır.

2.4.3. Skorlama sistemlerinin yararları ve kısıtlılıkları

Yoğun bakım hastalarında skorlama sistemlerinin kullanılması, hastalık ciddiyetinin ve yoğun bakım mortalitesi (genellikle ilk 28 gün sonrası) olasılığının sayısal olarak derecelendirilmesini sağlar. Ancak, taburcu olduktan sonraki mortalite ya da hastanın ulaşabileceği yaşam kalitesiyle ilgili yorum getiremezler. Yoğun bakımlarda skorlama sistemlerinin kullanılmasının bir diğer önemi, hasta verilerinin birikmesi ve zamanla her bir yoğun bakım performansının değerlendirilebilmesidir. Ancak bu tip karşılaştırmalar, özellikle yanlış yorumlara sebep olabilecek farklı özellik taşıyan yoğun bakımlarda çok dikkatli yorumlanmalıdır.

Mortalitenin beklenenin altında ya da üstünde oluşması, bir yoğun bakımın diğerlerinden daha iyi ya da daha kötü olduğu anlamına gelmez. Hasta popülasyonları, uygulanan tedaviler ve işlemler, mevcut teknolojik olanaklar, yatak başına düşen hemşire ve doktor sayısı, çalışanların nitelikli ve donanımlı olmaları sonuçları değiştirebilir.

Skorlama sistemleri lineer skalalara sahip değildir. Bu nedenle, skorun 20 olduğu hastada hastalık ciddiyeti/mortalite, skorun 10 olduğu hastaya göre iki kat daha fazla demek değildir. Skorların ölçüm yapılan değerlerin ölçüldüğü zaman için ya da ölçümlerin tekrarlandığı günler için geçerli oldukları iyi bilinmelidir. Ölçümler spontan olarak ya da hastanın yoğun bakıma yatışından önceki tedaviler sonucunda

değişebilir. Öngörülerin benzer hasta gruplarında geçerli olduğunu ve bireysel olmadığını unutmamak gerekir. Yoğun bakıma yatırılacak hastaların seçimi ve tedavilerin sonlandırılması gibi kritik kararların verilmesinde kullanılmaları etik ve bilimsel anlamda halen tartışmalıdır.

Ayrıca bu sistemler, yoğun bakıma yatışı yapılmış hastalar üzerinde geliştirildikleri için yoğun bakıma kabul edilemeyen hastalarda ek mortalite riskinin tahmin edilmesinde kullanılamaz. Skorlama sistemlerinin giderek daha ayrıntılı değerlendirmeyi gerektirmesi ve mortalite beklentisinin hesaplanmasında kullanılan formüllerin karmaşıklığı gibi sorunlar, bu hesaplamaların bilgisayar yazılımları ile yapılarak aşılabılır.

Yoğun bakım hastalarında skorlama sistemlerinin kullanılmasıyla:

- Yatışı gereken hasta gruplarının tanımlanması standardize edilebilir,
- Hastalık ciddiyetini belirleyerek morbidite ve mortalite öngörülebilir,
- Hastanın tedavisi düzenlenebilir ve izlenebilir,
- Bir yoğun bakım ünitesinin değişik zaman dilimlerindeki performansı değerlendirilebilir,
- Yoğun bakımlar arasında performans karşılaştırılabilir,
- Klinik çalışmalara katılacak hasta grupları tanımlanabilir,
- Sağlık alanında kaynakların daha iyi kullanılması sağlanabilir.

Yoğun bakım skorlama sistemleri kullanılırken göz önünde tutulması gereken kısıtlılıklar:

- Hastaların yoğun bakıma gelmeden önce bulunduğu klinik ve bu klinikte kaldığı süre ve uygulanan tedaviler nedeniyle verilerin toplanmaya başladığı sıfır zamanının tanımlanmasının zor olması,
- Skorlama sistemleri genel yoğun bakımlarda yatan hastaların verilerine ait değişkenlerden elde edildiğinde özel hastalık gruplarına uygulanmaları ve tedaviden bağımsız olmalarının mümkün olamaması,
- Sedasyon ya da nöromusküler blokaj uygulanan hastalarda nörolojik durumun değerlendirilmesinde elde edilen puanların gerçek durumu yansıtmaması,

- Prognostik modellerin, yoğun bakımda ilk 24 saatten sonra oluşabilecek akut durumları ya da herhangi bir iyatrojenik komplikasyonu belirleyememesidir (28).

2.5. Yoğun Bakımda Yatan Kritik Hastalarda İnsülin Direnci ve Mortaliteye Etkisi

Son yıllarda kritik hastalıkta insülin direncinin tahmin edildiğinden daha sık olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. İnsülin direncinde görülen metabolik değişiklikler şu şekilde özetlenebilir; hiperglisemi, artmış lipoliz ve protein katabolizması gibi insülin eksikliğindeki metabolik durum olmasına rağmen artmış plazma insülin düzeyi (hiperinsülinemi) bulunmaktadır (29). Ağır hastalıkta hiperinsülinemiye rağmen insülin direnci olmasından dolayı hepatik glikoneogenez baskılanamamakta ve böylelikle hiperglisemi hastalık süresince devam etmektedir. Ancak hiperglisemiden stres hormonlarına ve insülin cevapsızlığına bağlı artmış glikoz yapımı kadar, periferik dokudaki insülin direnci sonucu glikoz kullanımındaki bozukluk da sorumludur (29).

Periferik insülin direncinin mekanizmasının büyük oranda insülin reseptöründeki değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin reseptöründeki değişiklikler ya reseptör ekspresyonunda bir bozulmayı ya da hücre içine glikoz alımındaki (uptake) sinyal yolağında bir patolojiyi içermektedir. Ek olarak iskelet kası, kalp kası ve adipoz dokuda insüline bağımlı glikoz transportundan sorumlu “glucose transporter-4 (GLUT-4)” izoformundaki defektler de insülin direncinden sorumludur.

İnsülin reseptörüne bağlandıktan sonra tirozin kinaz aktivitesi ile sinyal proteinleri uyarılır. Sinyal proteinlerinden insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) insülinin metabolik etkilerinden sorumlu molekülleri aktive eder ve ilk olarak fosfotidilinositol-3-kinaz (PI-3-kinaz) aktivasyonunu gerçekleştirir.

PI-3-kinazın en önemli görevi intraselüler kompartmandan hücre zarına GLUT-4 translokasyonunu sağlamak ve bu sayede hücre içi glikoz alımını artırmaktır. Sonuçta periferik dokuda insülin GLUT-4 aracılığıyla glikozun hücre içine alınıp kullanılmasını sağlar. Epinefrinin, insülinin reseptöre bağlanmasını,

GLUT-4 translokasyonunu ve IRS-1 aktivitelerini inhibe ederek periferik insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (29).

Kritik hastalıkta interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-a) gibi çeşitli mekanizmalarla hiperglisemik etkiye neden olan proinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri belirgin olarak artar. IL-6'nın "Corticotropin-Releasing Hormone (CRH)" ve "Adrenokortikotropikhormon (ACTH)" salınımına neden olduğu ve nöroendokrin sistem ve sitokinlerin arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir.

Ayrıca TNF-a'nın stres hormonlarından kortizol, epinefrin, norepinefrin ve glukagon düzeylerini artırdığı da gösterilmiştir. O halde proinflamatuvar sitokinlerin hiperglisemi mekanizmalarından birisi de stres hormonları üzerinden glikoz metabolizmasındaki değişikliklerdir. Ancak TNF-a'nın insülin reseptörü ve sinyal yolağı aracılığıyla özellikle periferik insülin direncine de yol açtığı gösterilmiştir.

TNF-a bu etkiyi PI-3-kinaz ve tirozin kinaz fosforilasyonunu inhibe ederek yapmaktadır. Böylelikle periferik dokularda glikoz kullanımı ve glikojen sentezi bozular. Periferik insülin direncinin oluşum mekanizmaları ve patofizyolojisi konusunda halen moleküler düzeydeki bilgilerimiz yeterli değildir ve bu konuda çalışmalar sürmektedir. Yeni aday moleküllerin bulunması sadece fizyolojiyi anlamak için değil ileride yeni tedavi hedefleri belirleyebilmek için önemlidir (29).

Sonuç olarak, artmış stres hormonları ve aktive olmuş hipotalamus-hipofiz-adrenal aksı (HPA), artmış sitokin düzeyleri ve periferik insülin direncinin ortak etkileriyle, kritik hastalıkta hiperglisemi görülmektedir. Adaptif mekanizma olan bu durum, kontrolsüz hipergliseminin hücresel ve metabolik düzeyde yaptığı istenmeyen etkilerden dolayı zamanla zararlı hale gelmekte ve kritik hastalığın seyrini kötü yönde etkilemektedir.

Deneysel çalışmalar göstermiştir ki, insülin direnci ve hiperglisemi mitokondri hasarına, hücrelerde oksidatif strese bağlı hasara, endotel hasarına ve kardiyak potasyum kanal disfonksiyonuna neden olmaktadır. İnsülin verilerek hipergliseminin düzeltilmesinin immün fonksiyonu ve hücre hasarını düzelttiği deneysel olarak gösterilmiştir (29).

Yapılan çalışmalarda hafif hipergliseminin bile zararlı olduğu, kalp ve beyinde iskemi-reperfüzyon hasarını arttırdığı kanıtlanmıştır. Hiperglisemi, ATP

duyarlı potasyum kanallarının aktivasyonunu inhibe ederek kalbin iskekiye duyarlılığını artırır. Miyokard infarktüsünde infarkt alanını genişlemesine yol açar. Travmatik beyin hasarı ve inme sonrası nörolojik hasarı ağırlaştırır. Hiperglisemi proinflatuvarıdır. Bakteriyel savunmayı ve fagositozu bozarak enfeksiyon riskini artırır. Yara iyileşmesini bozar. Hiperglisemi metabolik mitokondriyal yollar aracılığıyla oksidatif stresi artırır, artmış süperoksit yapımına yol açar ve oksijen radikallerinin oluşumu artar. Hiperglisemi ozmotik diürece sebep olur. Hipovolemi, elektrolit anormallikleri, hiperozmolar non-ketotik komaya sebep olabilir. İskelet kasında katabolizmayı kötüleştirir (30).

Bonizzoli ve ark 2012 yılında yaptığı başka bir prospektif çalışmada ise 37 kafa travması olmayan travma hastasını çalışmalarına dahil etmişlerdir. Erken insülin direnci gelişen ve insülin direnci olmayan hastalar yoğun bakımda kalış süresi, yoğun bakım mortalitesi, enfeksiyon gelişimi, mekanik ventilatörde kalış günleri açısından kıyaslanmıştır. İnsülin dirençli hastalar insülin dirençli olmayan hastalara oranla çok daha yüksek BMI ($P=0,0416$), CRP ve lökosit sayısına ($0,0301$) sahipti. Ayrıca yoğun bakımda kalım süresi insülin dirençli hastalarda daha uzun bulunmuştur. Ancak mortalite açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (31).

Kritik hastalıkta hipergliseminin ve insülin direncinin yoğun insülin tedavisiyle düzeltilmesinin faydalı olduğu konusunda ortak görüş hakim olmaya başlamıştır.

Bu konudaki ilk ve en kapsamlı çalışma 2001 yılında Van den Berghe ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Cerrahi yoğun bakım ünitesinde izlenen toplam 1548 kritik hastanın alındığı çalışmada, hastalar hiperglisemi tedavisi açısından iki gruba randomize edilmişlerdir. İlk grup yoğun insülin tedavisi ile tedavi edilmiş, yani kan şekeri (KŞ) 80-110 mg/dl arasında tutulmuştur. İkinci gruba ise konvansiyonel insülin tedavisi uygulanmış, yani KŞ 215 mg/dl'nin üzerinde olunca insülin infüzyonu başlatılmış ve KŞ 180–200 mg/dl aralığında tutulmuştur. Bu çalışma açıkça göstermiştir ki yoğun insülin tedavisi alan kritik hastalarda konvansiyonel tedavi alanlara göre mortalite %8'den %4,6'ya anlamlı olarak azalmıştır (32).

Van den Berge ve arkadaşları 2006 yılında da 1200 medikal yoğun bakım hastalarında yoğun insülin tedavisiyle ilgili prospektif bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada, sonuçlar 2001 yılında yayınlanan cerrahi hastalarında olduğu kadar

net çıkmamıştır. Düşük KŞ ile hastane mortalitesinde azalma, yoğun bakımda üç günden daha uzun süre kalan hasta grubunda görülürken üç günden daha kısa süreli yoğun bakımda yatan hastalarda mortalite oranında artma eğilimi saptanmıştır. Bu üç günlük dönemin insülin tedavisi başlanmadan önceki potansiyel gecikme zamanı olduğu iddia edilmiştir (29).

Prospektif, randomize, kontrollü, yaklaşık 3000 cerrahi-medikal hastanın alınması planlanan çok merkezli GLUCONTROL çalışmasında iki insülin tedavi rejiminin karşılaştırılması planlanmıştır. İlk grupta KŞ seviyesi hedefi 80-110 mg/dl iken ikinci grupta bu seviye 140-180 mg/dl olarak planlanmıştır. İlk analizlerden sonra güvenlik komitesi ilk grupta hayatı tehdit eden sık hipoglisemi olaylarının olması nedeniyle çalışmayı durdurmuştur (29).

Başka çok merkezli, açık uçlu, randomize, kontrollü çalışma olan NICE-SUGAR çalışmasında da cerrahi-medikal yoğun bakım hastalarında iki farklı insülin rejimi karşılaştırılmıştır. Birinci rejim ile KŞ seviyesinin 81-108 mg/dl arasında, ikinci grupta ise 144-180 mg/dl arasında tutulması planlanmıştır. Yaklaşık 6000 hastanın alınması planlanan çalışmanın başlarında ilk medikal hasta grubunda hipoglisemi sıklığında artma tespit edilmiş ve bunun yanında mortaliteye olumlu bir katkı sağlamadığı görülmüştür (29).

Kritik hastalarda ideal hedef kan şekerini belirlemek için yapılan randomize kontrollü çalışmalarda çıkan farklı sonuçlar nedeniyle rutin glikoz kontrolü yönetimi ile sıkı glisemik kontrol (80-110mg/dl) sağlanabileceği konusunda fikir ayrılıkları mevcuttur. Ancak çeşitli organizasyonlarda metaanalize dayalı çalışmalarda sıkı glisemik kontrolün mortaliteyi azaltmadığı yayınlanmıştır (33).

Sepsis komiteleri kritik hastalarda iki ardışık kan glikoz düzeyinin >180 mg/dl olması durumunda hiperglisemi tedavisi uygulanması gerektiğini söylemişler ve beraberinde glikoz değerleri ve insülin infüzyon oranları sabit olana kadar kan şekeri düzeyleri her 1-2 saatte bir, stabil olduktan sonra ise 4 saatte bir ölçülmesini tavsiye etmişlerdir (33).

Yoğun bakım ünitesinde optimal kan şekeri hedefleri hakkında tartışmalar göz önüne alındığında; hipoglisemi ataklarını önlemek ve glisemik değişkenliği en aza indirmek için kan şekeri düzeyini 140 mg/dl civarında tutulması uygun görülmüştür (33).

Bilgisayar tabanlı algoritmalar kullanılarak insülin infüzyon sistemleri ile doğru insülin titrasyonu yapılarak ideal glisemik kontrol sağlanabilir. Aynı şekilde parmaktan stikle kan şekeri bakmak yerine arterial ve venöz kan örnekleri alınarak izleme teknolojisinin mevcut olması gerekir. Buna paralel olarak uygun personel ve enteral beslenme desteği de gereklidir. Sonuç olarak hipoglisemi ataklarının önlenmesi ve tedavisi için uygun bir protokol olmalıdır (33).

Yoğun bakıma yatan diyabetik hastalarda oral antidiyabetikler kesilmeli yerine kan şekeri takibi ile insülin tedavisi başlanmalıdır. Kan glikoz düzeyleri $>180\text{mg/dl}$ seyrederse bazal-bolus insülin tedavisi başlanabilir. Hasta sürekli enteral beslenme alırken kan şekeri takipleri sabit seyrederse bolus insülin günde 4 kez verilebilir. Medikal ve cerrahi hastalarda kan şekeri düzeyini $<140\text{mg/dl}$ altında tutmak için bazal-bolus insülin tedavisinin, “sliding scale insülin” (yemekten önceki kan şekere göre insülin uygulanması) tedavisine üstün olduğu görülmüştür (33).

3. MATERYAL VE METOD

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 12.05.2014 tarihli 15/01 karar numarası ile etik kurul onayı alındıktan sonra, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Ünitesi'nde Eylül 2013 ve Ekim 2014 tarihleri arasında, tedavi edilen 18 yaş üstü ve DM olmayan 150 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilmeme kriterleri; 18 yaş altı hastalar, DM tanısı olan hastalar, gebe hastalar ve 48 saatten daha kısa süreli yoğun bakım yatışı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, BMI, yatış tanısı kaydedildi. Hastanın yoğun bakıma kabul edildiği gün, yoğun bakımda yatışının 4. günü, 1. haftası, 2. haftası, 3. haftası ve 4. haftası kan alınarak, kandaki glikoz, insülin, CRP, hemoglobin (Hb), "Red blood cell distribution width (RDW)", "Mean Corpuscular Volume (MCV)", "Platelet Distribution Width (PDW) ve lökosit parametreleri kaydedildi. Ayrıca hastanın yoğun bakıma kabul edildiği gün, yatışının 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki APACHE II, GKS ve "Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)" skorlamalar hesaplanarak kaydedildi. Hesaplanan insülin direnci değeri ile diğer kan parametreleri ve skorlamalar arasındaki korelasyon ve bunun mortaliteye etkisi araştırıldı.

İnsülin direnci hesaplanırken HOMA (Homeostasis Model Assessment) formülü kullanıldı.

$$\text{HOMA} = G_a \times \dot{I}_a / 22,5$$

G_a : Açlık plazma glikoz konsantrasyonu (mM/l)

\dot{I}_a : Açlık plazma insülin konsantrasyonu ($\mu\text{U/l}$)

Homa Testi değerinin 2,5 ve üstü olması insülin direnci lehine değerlendirilir.

Hastaların YBÜ'nde takip edildiği süre içerisinde oluşabilecek enfeksiyon ve komplikasyonlar kaydedildi. Hastanın yoğun bakım sürecindeki mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı, beslenme durumu (parenteral ve/veya enteral), inotrop, steroid, insülin tedavileri uygulanıp uygulanmadığı kayıt altına alındı.

Hastanın yoğun bakım tedavi sonrası taburculuk, yoğun bakımda ya da serviste eksitus olma durumları da kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Bu prospektif çalışmada, tanımlayıcı istatistiklerin yanı sıra; ölen ve yaşayan hastaların oluşturduğu grupları karşılaştırmada, nominal veriler için “ki kare (χ^2) testi”, nümerik veriler için “student testi”, parametrelerin birbirleriyle ilişkisini göstermede “pearson korelasyon testi”, parametrelerin mortaliteyi belirlemedeki yetkinliklerini ölçmek için “logistik regresyon” ve “ROC analizleri” kullanıldı. İki bağımsız grubun dağılımlarının istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını saptamak için “Mann-Whitney U Testi” kullanıldı.

Spearman korelasyon testi iki sürekli değişken arasındaki ilişkinin derecesinin hesaplanmasında kullanılır. Bu test Pearson korelasyon katsayısının nonparametrik alternatifidir.

Tekrarlayan ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında “repeated measures ANOVA”, bu testte sonuç anlamlı olunca “pairedt testi” kullanıldı. Tüm testlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan olguların yaşları 18 ile 98 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $64,26 \pm 19,84$ yıldır. Olguların %66,5'i erkek (n=103), %33,5'i kadın (n=52) hastalardan oluşmaktadır.

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
YAŞ	EKSİTUS	67	67,9	19,4	0,045*
	TABURCU	88	61,5	19,8	
KİLO	EKSİTUS	67	73,3	19,5	0,848
	TABURCU	88	72,8	12,3	
BOY	EKSİTUS	67	166,1	8,4	0,839
	TABURCU	88	166,4	8,6	
BMI	EKSİTUS	67	26,7	7,9	0,810
	TABURCU	88	26,4	4,9	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

N: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, BMI: Body mass indeks

Eksitus olan hastaların yaş ortalaması ($67,9 \pm 19,4$), taburcu olanların yaş ortalamasından ($61,5 \pm 19,8$) yüksek bulunmuştur ($p=0,045$). Kilo, boy ve BMI değişkenlerinde sonuç durumuna göre anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 2. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası Glikoz değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
GLİKOZ 0G	EKSİTUS	68	134,0	65,1	0,468
	TABURCU	88	127,5	41,3	
GLİKOZ 4G	EKSİTUS	56	126,6	47,8	0,314
	TABURCU	75	119,1	37,0	
GLİKOZ 1H	EKSİTUS	36	143,9	46,0	0,001**
	TABURCU	24	93,25	34,70	
GLİKOZ 2H	EKSİTUS	24	141,5	29,8	0,571
	TABURCU	8	104,6	8,7	
GLİKOZ 3H	EKSİTUS	18	138,7	16,4	0,932
	TABURCU	4	129,8	18,5	
GLİKOZ 4H	EKSİTUS	15	125,6	10,3	0,088
	TABURCU	4	91,8	4,3	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

N: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, G: Gün, H: Hafta

1. hafta ölçülen glikoz değeri açısından sonuç durumuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır. Eksitus olan hastaların 1. hafta glikoz değerlerinin ortalaması (143,9±19,5), taburcu olanların glikoz değerlerinin ortalamasından (112,0±12,3) yüksek bulunmuştur (p=0,001). Diğer değişkenlerde glikoz değerleri açısından sonuç durumuna göre anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tablo 3. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası İnsülin değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
İNSÜLİN 0G	EKSİTUS	68	10,8	17,6	0,261
	TABURCU	88	8,2	6,8	
İNSÜLİN 4G	EKSİTUS	56	28,9	135,4	0,276
	TABURCU	75	8,9	9,2	
İNSÜLİN 1H	EKSİTUS	36	17,9	47,8	0,953
	TABURCU	24	17,2	39,3	
İNSÜLİN 2H	EKSİTUS	24	7,9	1,5	0,761
	TABURCU	8	6,9	2,5	
İNSÜLİN 3H	EKSİTUS	18	5,6	1,1	0,670
	TABURCU	4	6,5	4,0	
İNSÜLİN 4H	EKSİTUS	15	21,9	12,1	0,110
	TABURCU	4	2,7	0,9	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

N: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, G: Gün, H: Hafta

Farklı zamanlarda ölçülen insülin değerleri ile sonuç durumu arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 4. YBÜ'nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası HOMA değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

SONUÇ		N	ORT	SD	P
HOMA 0G	EKSİTUS	68	1,5	2,4	0,256
	TABURCU	88	1,2	1,0	
HOMA 4G	EKSİTUS	55	1,4	3,1	0,707
	TABURCU	75	1,2	1,3	
HOMA 1H	EKSİTUS	35	1,5	2,2	0,713
	TABURCU	23	1,3	1,1	
HOMA 2H	EKSİTUS	23	1,0	0,2	1,000
	TABURCU	8	0,9	0,3	
HOMA 3H	EKSİTUS	18	0,9	0,2	0,733
	TABURCU	4	0,9	0,6	
HOMA 4H	EKSİTUS	15	2,8	1,5	0,110
	TABURCU	4	0,4	0,1	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

HOMA: Homeostasis Model Assesment, N: Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, G: Gün, H: Hafta

Farklı zamanlarda ölçülen HOMA değerlerinin ölen ve taburcu olan hastalar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tablo 5. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası CRP değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

SONUÇ		N	ORT	SD	P
CRP 0G	EKSİTUS	68	134,8	124,4	0,054
	TABURCU	88	101,1	92,5	
CRP 4G	EKSİTUS	56	128,3	93,3	0,006*
	TABURCU	75	84,7	83,7	
CRP 1H	EKSİTUS	36	143,0	91,2	0,001*
	TABURCU	24	68,3	56,1	
CRP 2H	EKSİTUS	24	136,6	15,2	0,408
	TABURCU	8	108,6	29,9	
CRP 3H	EKSİTUS	18	152,9	21,1	0,233
	TABURCU	4	102,3	25,0	
CRP 4H	EKSİTUS	15	129,7	19,7	0,271
	TABURCU	4	79,6	23,2	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

CRP: C-reaktif protein, SD: Standart deviasyon, Ort: Ortalama, G: Gün, H: Hafta

Eksitus olan hastaların 4. gün ölçülen CRP değeri ortalaması (128,3±93,3), taburcu olanların ortalamasından (84,7±83,7) yüksek bulunmuştur (p=0,006). CRP 1. hafta değerlerinde ise eksitus olanların CRP ortalaması (143,3±91,2), taburcu olanların ortalamasından (68,3±56,1) yüksek bulunmuştur (p=0,001).

Tablo 6. YBÜ'nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası Hemogloblin, Lökosit, RDW, MCV, PDW ve MPV değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
HB 0G	EKSİTUS	68	11,6	2,3	0,106
	TABURCU	88	12,2	2,0	
HB 4G	EKSİTUS	56	10,9	2,1	0,017*
	TABURCU	75	11,8	2,1	
HB 1H	EKSİTUS	36	10,9	1,7	0,754
	TABURCU	24	10,8	1,9	
HB 2H	EKSİTUS	24	10,0	0,3	0,408
	TABURCU	8	9,3	0,6	
HB 3H	EKSİTUS	18	9,8	0,4	0,798
	TABURCU	4	9,6	0,7	
HB 4H	EKSİTUS	15	10,6	0,4	0,161
	TABURCU	4	9,1	0,8	
LÖKOSİT 0G	EKSİTUS	67	13,8	6,4	0,170
	TABURCU	88	12,5	5,4	
LÖKOSİT 4G	EKSİTUS	56	12,9	6,1	0,079
	TABURCU	75	11,1	4,7	
LÖKOSİT 1H	EKSİTUS	36	13,0	6,7	0,557
	TABURCU	24	12,1	4,9	
LÖKOSİT 2H	EKSİTUS	24	10,9	0,9	0,557
	TABURCU	8	9,6	0,9	
LÖKOSİT 3H	EKSİTUS	18	9,9	1,0	0,371
	TABURCU	4	7,5	1,4	
LÖKOSİT 4H	EKSİTUS	15	9,4	1,3	1,000
	TABURCU	4	6,8	0,2	
RDW 0G	EKSİTUS	68	17,3	3,3	0,359
	TABURCU	88	16,7	4,2	
RDW 4G	EKSİTUS	56	17,7	3,8	0,382
	TABURCU	75	17,0	4,4	
RDW 1H	EKSİTUS	36	17,3	4,0	0,512
	TABURCU	24	18,1	6,0	
RDW 2H	EKSİTUS	24	17,4	0,8	0,794
	TABURCU	8	18,8	2,2	
RDW 3H	EKSİTUS	18	17,9	1,1	0,202
	TABURCU	4	19,8	1,2	
RDW 4H	EKSİTUS	15	16,7	0,7	0,057
	TABURCU	4	20,9	1,8	

Tablo 6. YBÜ'nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftası Hemogloblin, Lökosit, RDW, MCV, PDW ve MPV değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması (Devam)

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
MCV 0G	EKSİTUS	68	88,0	7,3	0,628
	TABURCU	88	87,4	7,9	
MCV 4G	EKSİTUS	56	88,3	6,5	0,352
	TABURCU	75	87,0	8,1	
MCV 1H	EKSİTUS	36	87,3	6,0	0,870
	TABURCU	24	87,7	11,3	
MCV 2H	EKSİTUS	24	88,5	1,3	0,433
	TABURCU	8	87,4	2,5	
MCV 3H	EKSİTUS	18	87,6	1,3	0,865
	TABURCU	4	86,7	2,4	
MCV 4H	EKSİTUS	15	87,9	0,8	0,652
	TABURCU	4	86,2	2,2	
PDW 0G	EKSİTUS	67	17,5	0,9	0,147
	TABURCU	88	17,3	0,8	
PDW 4G	EKSİTUS	56	17,7	0,8	0,038*
	TABURCU	75	17,4	0,8	
PDW 1H	EKSİTUS	36	17,7	0,8	0,068
	TABURCU	24	17,3	0,9	
PDW 2H	EKSİTUS	24	17,8	0,2	0,093
	TABURCU	8	17,4	0,2	
PDW 3H	EKSİTUS	18	17,7	0,2	0,701
	TABURCU	4	17,4	0,1	
PDW 4H	EKSİTUS	15	17,6	0,2	0,088
	TABURCU	4	18,4	0,4	
MPV 0G	EKSİTUS	66	9,2	1,4	0,097
	TABURCU	88	8,8	1,4	
MPV 4G	EKSİTUS	56	9,5	1,6	0,006**
	TABURCU	75	8,8	1,3	
MPV 1H	EKSİTUS	36	9,9	1,6	0,005**
	TABURCU	24	8,8	1,1	
MPV 2H	EKSİTUS	24	9,9	0,3	0,023*
	TABURCU	8	8,5	0,3	
MPV 3H	EKSİTUS	18	9,2	0,4	0,966
	TABURCU	4	9,2	0,8	
MPV 4H	EKSİTUS	15	8,9	0,3	0,063
	TABURCU	4	10,2	0,7	

Mann whitney U Test * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

HB: Hemogloblin, RDW: Red Blood Cell Distribution Width, MCV: Mean Corpuscular Volume, PDW: Platelet Distribution Width, MPV: Mean Platelet Volume, SD: Standart deviasyon, Ort: Ortalama, G: Gün, H: Hafta

Hemoglobin 4. gün değerlerinin ortalaması eksitus olanlarda ($10,9\pm 2,1$), taburcu olanlara göre ($11,8\pm 2,1$) düşük bulunmuştur. Diğer zamanlarda ölçülen Hg değerleri ve sonuç durumu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p=0,017$).

MPV 4. gün değerlerinin ortalaması eksitus olan hastalarda ($9,5\pm 1,6$), taburcu olanlara göre ($8,8\pm 1,3$) yüksek bulunmuştur ($p=0,006$). 1. hafta MPV ortalaması eksitus olanlarda ($9,9\pm 1,6$), taburcu olanlara göre ($8,8\pm 1,1$) yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Diğer MPV değerlerinde sonuç durumuna göre anlamlı değişiklik ölçülmemiştir.

PDW 4. Gün değerlerinin ortalaması eksitus olanlarda ($17,7\pm 0,8$), taburcu olanlara göre ($17,4\pm 0,4$) yüksek bulunmasına rağmen ($p=0,038$), diğer zamanlarda ölçülen PDW değerleri ve sonuç durumu arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

MCV, RDW ve Lökosit değerlerinin farklı zamanlardaki ortalama değerlerinin sonuç durumu ile arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 7. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki APACHE II skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
APACHE 0G	EKSİTUS	67	23,1	8,6	0,000**
	TABURCU	88	12,1	6,2	
APACHE 4G	EKSİTUS	55	23,3	9,6	0,000**
	TABURCU	75	10,7	5,8	
APACHE 1H	EKSİTUS	36	21,8	6,2	0,000**
	TABURCU	24	11,5	5,0	
APACHE 2H	EKSİTUS	24	22,0	1,7	0,029*
	TABURCU	8	15,0	2,5	
APACHE 3H	EKSİTUS	18	22,3	1,7	0,391
	TABURCU	4	23,0	4,5	
APACHE 4H	EKSİTUS	15	21,5	1,8	0,615
	TABURCU	4	19,3	3,9	

Mann whitney U Test * $p<0,05$ ** $p<0,01$

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation SD: Standart deviasyon, Ort: Ortalama, G: Gün, H: Hafta

YBÜ'nde yatışın ilk günündeki APACHE II skoru ortalaması eksitus olanlarda ($23,1\pm 8,6$), taburcu olanların ortalamasından ($12,1\pm 6,2$) yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). APACHE II 4. gün ortalama değeri ortalaması eksitus olanlarda ($23,3\pm 9,6$), taburcu olanlara göre ($10,7\pm 5,8$) yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). APACHE II 1. hafta ortalama değerleri ise eksitus olanlarda ($21,8\pm 6,2$), taburcu olanlara göre ($11,5\pm 5,0$) yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). 2. haftada ölçülen APACHE II ortalaması eksitus olanlarda ($22,0\pm 1,7$), taburcu olanlardan daha ($15\pm 2,5$) yüksek bulunmuştur ($p=0,029$).

Tablo 8. YBÜ'nde yatışın ilk 4. günü, 1., 2., 3. ve 4. haftasındaki GKS skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
GKS 0G	EKSİTUS	68	8,4	4,1	0,000**
	TABURCU	88	13,3	3,4	
GKS 4G	EKSİTUS	56	8,3	3,9	0,000**
	TABURCU	75	13,9	2,4	
GKS 1H	EKSİTUS	36	7,5	4,0	0,000**
	TABURCU	24	13,6	2,4	
GKS 2H	EKSİTUS	24	8,1	0,8	0,011*
	TABURCU	8	12,0	0,9	
GKS 3H	EKSİTUS	18	8,4	0,8	0,298
	TABURCU	4	10,8	1,9	
GKS 4H	EKSİTUS	15	7,5	0,8	0,078
	TABURCU	4	11,3	1,8	

Mann whitney U Test * $p<0,05$ ** $p<0,01$

GKS: Glaskow Koma Skoru, SD: Standart deviasyon, Ort: Ortalama, G: Gün, H: Hafta

YBÜ'nde yatışın ilk günündeki GKS değeri ortalaması eksitus olan hastalarda ($8,4\pm 4,2$), taburcu olanlara göre ($13,3\pm 3,4$) düşük bulunmuştur ($p=0,000$). 4. gün GKS ortalaması eksitus olanlarda ($8,3\pm 3,9$), taburcu olanlara göre ($13,9\pm 2,4$) düşük bulunmuştur ($p=0,000$). GKS 1. hafta degerlerinin ortalaması eksitus olan hastalarda ($7,5\pm 4,0$), taburcu olan hastalara göre daha ($13,6\pm 2,4$) düşük bulunmuştur ($p=0,000$).

Tablo 9. YBÜ’nde yatışın ilk 4. günü, 1.,2., 3. ve 4. haftasındaki RASS skoru değerlerinin sonuç durumuna göre karşılaştırması

	SONUÇ	N	ORT	SD	P
RASS 0G	EKSİTUS	67	-2,0	2,4	0,000**
	TABURCU	88	0,5	1,6	
RASS 4G	EKSİTUS	55	-1,8	2,5	0,000**
	TABURCU	75	0,7	1,3	
RASS 1H	EKSİTUS	36	-2,2	2,6	0,000**
	TABURCU	24	1,0	1,2	
RASS 2H	EKSİTUS	24	-1,9	0,6	0,062
	TABURCU	8	0,4	0,5	
RASS 3H	EKSİTUS	18	-1,9	0,6	0,365
	TABURCU	4	-1,0	1,2	
RASS 4H	EKSİTUS	15	-2,7	0,6	0,169
	TABURCU	4	-1,0	0,9	

*Mann whitney U Test *p<0,05 **p<0,01*

RASS: Richmond Agitationand Sedation Scale, SD: Standart deviasyon, Ort: Ortalama, G: Gün, H: Hafta

RASS skoru ortalaması eksitus olanlarda (-2,0±2,4), taburcu olanlara göre (0,5±1,6) daha düşük bulunmuştur (p=0,000). 4. gün RASS değerleri eksitus olanlarda (-1,8±2,5), taburcu olanlara göre (0,7±1,3) düşük bulunmuştur (p=0,000). 1. hafta RASS değerleri eksitus olanlarda (-2,2±2,6), taburcu olanlara göre (1,0±1,2) düşük bulunmuştur (p=0,000).

Tablo 10. HOMA ve APACHE II değerlerinin karşılaştırılması

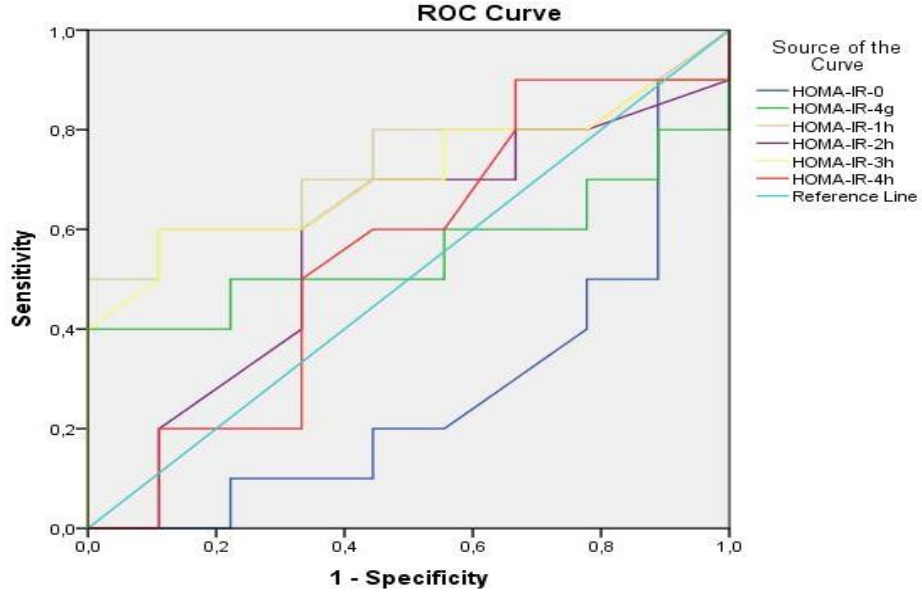
	HOMA0	HOMA4G	HOMA1H	HOMA2H	HOMA3H	HOMA 4H
APACHEI I 0G	,016 (P=,843)					
APACHEI I 4G		-,019 (P=,831)				
APACHEI I 1H			,049 (P=,831)			
APACHEI I 2H				,118 (P=,520)		
APACHEI I 3H					-,623** (,002)	
APACHEI I 4H						,014 (p=954)

¹Spearman korelasyonTest * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

APACHE: Acute Phsiology and Chronic Health Evaluation HOMA: Homeostasis Model Assesment
G: Gün, H: Hafta

APACHE II 3. hafta ve HOMA 3. hafta arasındaki korelasyon değeri (-623) istatistiksel ($p < 0,05$) olarak anlamlı bulunmuştur. Buna göre APACHE II 3. hafta değeri ile HOMA 3. hafta değeri arasında ters yönlü doğrusal ilişki söz konusudur. APACHE II 3. hafta değeri arttıkça HOMA 3. hafta sayısal değeri artmaktadır. Diğer HOMA ve APACHE II değerlerinin tamamında $p > 0,05$ bulunduğundan istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

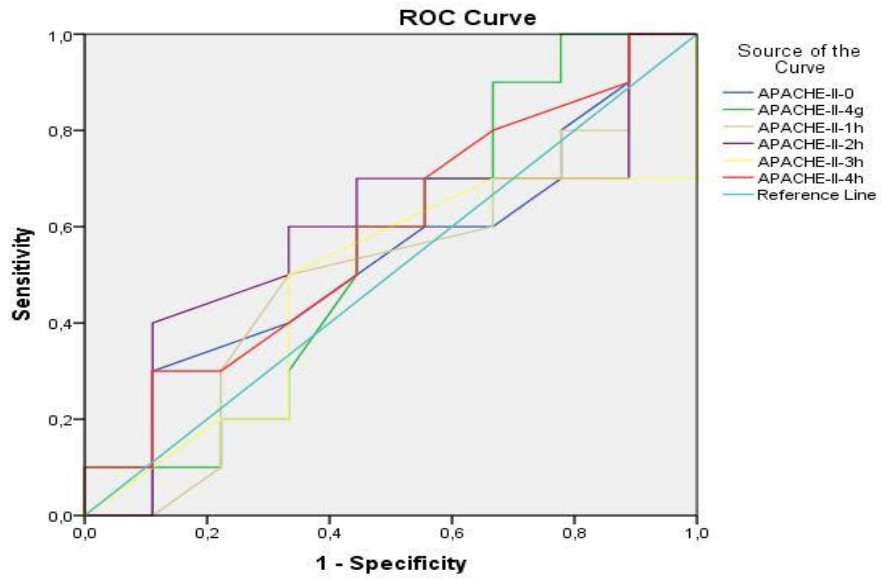
HOMA değerlerinde eksitus olma durumu (Eksitus=1) için belirleyici bir “Cut off” değerinin bulunabilmesi için “ROC Curve analizi” uygulanmıştır. Eğri altında kalan alanların anlamlılık değerlerinde bulunan değerlerin tümünde $p > 0,05$ olduğundan HOMA değerleri için eksitus durumunu belirleyebilecek bir “Cut off” değerinin bulunamayacağı anlaşılmıştır (Şekil-5).



Şekil 5. HOMA* değerleri için ROC Curve grafikleri

*HOMA: Homeostasis Model Assesment

APACHE II değerlerinde eksitus olma durumu (Eksitus=1) için belirleyici bir “Cut off” değerinin bulunabilmesi için “ROC Curve” analizi uygulanmıştır. Eğri altında kalan alanların anlamlılık değerlerinde bulunan değerlerin tümünde $p > 0,05$ olduğundan APACHE II değerleri için eksitus durumunu belirleyebilecek bir “Cut off” değerinin bulunamayacağı anlaşılmıştır (Şekil 6).



Şekil 6. APACHE II* değerleri için ROC Curve grafikleri

*APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

Tablo 11. Eksitus ve taburcu olan hastaların komplikasyon, enfeksiyon, mekanik ventilasyon desteği, beslenme durumu, inotrop tedavisi, steroid tedavisi ve insülin tedavisine göre dağılımı

Değişken	Kategori	Son Durum				Test
		Eksitus		Taburcu		P
		n	%	n	%	
Komplikasyon	Yok	17	26,6%	59	64,8%	,000**
	Var	47	73,4%	32	35,2%	
Enfeksiyon	Yok	12	18,8%	31	34,1%	,036*
	Var	52	81,2%	60	65,9%	
Mekanik ventilasyon desteği	Yok	4	6,2%	37	40,7%	,000**
	Var	60	93,8%	54	59,3%	
Beslenme durumu (enteral/parenteral)	Yok	18	28,1%	2	2,2%	,000**
	Enteral	21	32,8%	72	79,1%	
	Parent	3	4,7%	1	1,1%	
	İkili	22	34,4%	16	17,6%	
İnotrop destek	Yok	31	48,4%	85	93,4%	,000**
	Var	33	51,6%	6	6,6%	
Steroid tedavi	Yok	35	54,7%	54	59,3%	,564
	Var	29	45,3%	37	40,7%	
İnsülin tedavi	Yok	48	75,0%	90	98,9%	,000**
	Var	16	25,0%	1	1,1%	

Ki Kare Testi * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Eksitus olanlarda komplikasyon görülme sıklığı taburcu olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazladır (%73, %35). Aynı şekilde enfeksiyon yüzdesi eksitus olan hastalarda anlamlı olarak taburcu olanlara göre daha fazladır (%81, %65). Eksitus olanların %93'ünde mekanik ventilasyon desteği varken, taburcu olanların sadece %59'unda mekanik ventilasyon desteği söz konusudur. Ölen hastalarda beslenme yapılmayan hasta yüzdesi %28 iken taburcu olanlarda bu sadece %2 olarak ölçülmüştür. Enteral beslenme ise eksitus olan hastalarda %32 iken taburcu olanlarda

bu oran %79'dur. İkili beslenme eksitus olan hastalarda %34,4 iken taburcu olanlarda %17 olarak gerçekleşmiştir. Eksitus olanların %51'inde inotrop destek varken, taburcu olanlarda bu oran sadece %6 olarak gerçekleşmiştir. Eksitus olanların %25'inde insülin tedavi sözkonusu iken, taburcu olanlarda insülin tedavi %6 oranında uygulanmıştır.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yoğun bakımda 5 günden uzun kalan kritik hastalarda mortalite ve ciddi morbidite riski yüksektir. Bu hastalar sepsis, artmış enflamasyon, kritik hastalık polinöropatisi açısından yüksek risk taşırlar ve daha sonra bu faktörler ölüme neden olabilmektedir. Yoğun bakım hastalarında önceden diyabeti olmasa da hiperglisemi ve insülin direnci gelişir. 2001 yılında hipergliseminin yoğun bakım hastalarında yararlı bir adaptasyon olmadığı ve yoğun bakımda kalış süresi ve mortaliteyi arttırdığı hipotezi öne sürülmüştür (34,35).

Van den Berghe ve ark. 2001 yılında Leuven’de daha sonradan bu konuda yapılan çalışmalara temel oluşturacak olan Leuven çalışmasını gerçekleştirdiler. 1548 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada olgular yoğun insülin terapisi alan ve konvansiyonel insülin terapisi alan olarak iki gruba ayrıldı ve mortaliteleri karşılaştırıldı.

Prospektif olarak 2 yıl için planlanan bu çalışmada birinci yılın sonunda yapılan ara değerlendirmede yoğun insülin terapisi alan grubun mortalitesinin ciddi olarak azalmış olması nedeni ile çalışmaya etik nedenlerle son verildi. Bu çalışmada konvansiyonel tedavi alan 783 hastaya kan şekeri 215mg/dl üzerinde insülin infüzyonu uygulanmış, yoğun insülin tedavisi uygulanan gruba ise kan şekeri 80-110mg/dl aralığında olacak şekilde insülin infüzyonu uygulanmıştır. Çalışma sonunda yoğun insülin tedavisi uygulanan grupta mortalitenin %40 azaldığı, konvansiyonel tedavi alan grupta ise kan şekerinin 80-200mg/dl aralığında tutulması ile mortalitenin %20,2’den %10,6’ya indiği saptanmıştır (32).

Gabanelli ve ark.’ları yaptıkları retrospektif bir çalışmada cerrahi ve medikal yoğun bakım ünitesindeki hastalarda mortalite ile hiperglisemi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve kan glikoz seviyesi 141,7mg/dl üstündeki hastalarda mortalite ihtimali %76 sensitif, %56,5 spesifik olarak tespit edilmiştir. Kan glikoz seviyesi 141,7mg/dl üstünde olan hastalarda ölüm oranı daha yüksek (%26,6), altında olan grupta ise daha düşük (%13,5) olarak bulunmuştur (34). Çalışmamızda özellikle 1. hafta glikoz değerleri mortal seyreden hastalarda daha yüksek olarak bulunmuş ancak glikoz değerinin ortalaması eksitus olan hastalarda 126 mg/dl olarak belirlenmiştir.

Pittas ve ark. kritik hastalığı olan hastalarda insülin terapisinin mortalite üzerindeki etkisini araştırdıkları metaanalizde 35 çalışmanın sonuçlarını incelemişlerdir. Metaanalizin sonucunda, insülin terapisi ile cerrahi yoğun bakım ünitesinde tedavi edilemeyen diyabetik, miyokard enfarktüsü geçirmiş ve reperfüzyon tedavisi almayan hastalarda kısa dönem mortalitenin %15 azaldığını bulmuşlardır (36).

Finney ve ark. insülin terapisi ile mortalitedeki azalmanın insülinin dozuna mı glisemik kontrole mi bağlı olduğunu araştırmışlardır. Çalışmanın sonunda insülin terapisinin yoğun bakımdaki mortaliteyi belirgin olarak ve pozitif yönde etkilediğini bulmuşlar ve eksojen insülin miktarından ziyade glisemik kontrolün mortalite üzerinde olumlu etkisi olduğunu ifade etmişlerdir (37).

Dilkhush D ve ark. sıkı glisemik kontrolün öneminin anlaşılması ile kliniklerinde kullanılmak üzere bir insülin protokolü oluşturarak glisemik kontroldeki etkinliğini araştırdılar. Kliniklerinde daha önceden uyguladıkları protokol kan glikoz düzeyi 200mg/dl olduğunda insülin ile müdahale ediliyor ve 350mg/dl üzerinde ise insülin infüzyonuna geçiliyor iken bu protokolle kan glikozunda hedef değer 80-130 mg/dl olarak belirlenmiştir. YBÜ'nde 36 saat boyunca saatlik kan glikozu takibi yapılan hastalarda insülin infüzyonu protokollerinin etkinliğini kanıtlamışlardır (38).

Goldberg ve ark. sıkı glisemik kontrolü sağlamak amacıyla oluşturdukları protokollerinin etkinliğini medikal yoğun bakım ünitesinde yatan 52 hastada araştırdıkları çalışmada, hedef kan glikoz düzeyini 80-110 mg/dl olarak belirlemişlerdir. Kan glikoz değerleri hastaların %52'sinde 100-139mg/dl, %66'sında 80-139 mg/dl ve %93'ünde 80-199mg/dl olarak saptanmıştır. Hastaların yalnızca %0,3'ünde kan glikoz değeri 60mg/dl altında tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla kullanmış oldukları Yale protokolünün etkinliği ve güvenilirliğini ispat etmişlerdir (39).

Blaha J ve ark. yaptıkları çalışmada Avrupa'da üç farklı merkezde farklı insülin protokolleri uygulanan hastalarda glisemik kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada üç farklı protokolü karşılaştırmışlar ve bu üç protokolün glisemik kontrol açısından birbirlerine üstünlükleri olmadığını saptamışlardır (27).

Finney ve ark.'nın kan glikoz seviyesinin mi yoksa uygulanan insülin dozunun mu mortalitenin azalması ile ilgili olduğunu araştırdıkları çalışmada yoğun bakımda tedavi alan 531 hasta değerlendirilmiştir. 1,8-6 gün arasında yoğun bakımda tedavi gören hastalarda yoğun insülin terapisinin yoğun bakımdaki hastaların mortalitesini belirgin olarak ve pozitif olarak etkilediğini göstermişlerdir. Mortalite üzerindeki bu yararlı etkinin uygulanan insülin artışından ziyade glisemik kontrole bağlı olduğu belirtilmiştir (37).

Sonjuan ve arkadaşlarının insülin rezistansının miyokart infarktüsünün akut fazında kısa dönem mortaliteyle ilişkisini araştırdıkları tek merkezli gözlemsel prospektif çalışmasında, 518 koroner yoğun bakım hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Yüksek insülin rezistansı sonuçlarının, kısa dönem akut miyokard infarktüsü hastasında yüksek mortaliteyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (40).

Kritik hastalarda sıkı kontrollü insülin tedavisi uygulanarak sıkı kan şekeri kontrolü (<150 mg/dl) sağlanan hastalarla geleneksel tedavi (kan şekeri hedefleri ve insülin uygulaması çalışmalar arasında değişkenlik gösterebilmektedir) uygulanan hastaları karşılaştıran bir meta-analiz 2008 yılında yayınlanmıştır (41). Bu meta-analizde (29 randomize kontrollü çalışma, 8432 hasta) yazarlar; kritik hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün hastane mortalitesini anlamlı olarak azaltmadığı, ancak hipoglisemi riskini anlamlı olarak artırdığı sonucuna ulaşmışlardır. Sıkı kan şekeri kontrolünün tek faydasının cerrahi yoğun bakımda yatan hastalarda sepsis riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak bu faydalı etki, medikal yoğun bakım hastalarında gözlenmemiştir.

Sıkı kan şekeri kontrolü (≤ 150 mg/dl) ile ilgili diğer bir meta-analiz (26 çalışma, 13.567 hasta) 2009 yılında yayınlanmıştır (42). Kritik hastalarda hipoglisemi riskinin sıkı kontrollü insülin tedavisi grubunda altı kat artmış olduğu ve genel mortaliteye faydalı etkisinin olmadığı görülmüştür. Cerrahi yoğun bakıma kabul edilen hastalarda sıkı kontrollü insülin tedavisinin geleneksel tedaviye kıyasla faydasının olabileceği görülmüştür (mortalite risk oranı 0,63, %95 güven aralığı (0,44-0,91). Ancak benzer fayda medikal yoğun bakım ya da cerrahi-medikal ortak yoğun bakım hastalarında görülmemiştir.

Sıkı kan şekeri kontrolü (80-110 mg/dl) ile ilgili 2010 yılında yayınlanan meta-analiz (yedi randomize kontrollü çalışma, 11.425 hasta) ise cerrahi ya da

medikal yoğun bakımda yatan ve oral beslenen hastalara sıkı kontrollü insülin tedavisi uygulanmasını önermek için yeterli kanıt olmadığını göstermiştir (43).

Sıkı kan şekeri kontrolünün 28. günde mortaliteyi, sepsis insidansını ve renal replasman tedavisi ihtiyacını azaltmadığı bulunmuştur. Hipoglisemi insidansı sıkı kan şekeri kontrolü grubunda anlamlı olarak fazla görülmüştür. Parenteral beslenme ve mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yazarlar sıkı kontrollü insülin tedavisi verilmeksizin aşırı parenteral glikoz verilmesinin hiperglisemiye ve hücre içine glikoz girişinde artışa neden olduğunu ve bu durumun artmış mortalite ile ilişkili olduğunu savunmaktadırlar. Parenteral beslenmeyen hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün hipoglisemi insidansını ve ölüm riskini artırdığını ortaya koymuşlardır.

Bir meta-analiz de 2010 yılının sonlarında yayınlanmıştır; sıkı kontrollü insülin tedavisinin cerrahi ya da medikal tanısı olan hastalarda farklı etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır (44). Bu çalışmada daha önce 2009 yılında yayınlanan meta-analizden farklı olarak, hastalar tanılarına göre cerrahi ya da medikal olarak alt gruplara ayrılarak tekrar analiz edilmiştir (42). Cerrahi alt grupta istatistiksel heterojenite olmasına rağmen sıkı kontrollü insülin tedavisinin sürekli bir faydası gösterilememiştir.

Sonuç olarak 2009 yılında yayınlanan meta-analizin tekrar analiz edilmesiyle, cerrahi ve medikal kritik hastalarda sıkı kontrollü insülin tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir.

Kritik hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün (<120 mg/dl) incelendiği diğer bir meta-analiz (21 randomize kontrollü çalışma, 14.768 hasta) hastanede yatan farklı hasta gruplarını (yoğun bakım hastaları, perioperatif bakım, miyokard infarktüsü, inme ve beyin travması geçiren hastalar) içermektedir (45). Sıkı kan şekeri kontrolünün erken dönemde hastane ya da yoğun bakım mortalitesine etkisi olmadığı görülmüştür.

Herhangi bir nedenle hastanede yatan hastalarda sıkı kontrollü insülin tedavisinin faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. Ayrıca yoğun bakımda sıkı kontrollü insülin tedavisinin faydasının olmadığı da açıkça ortaya konmuştur. Hastanede yatan hastaların tümünde sıkı kontrollü insülin tedavisi ilişkili hipoglisemi riskinin arttığı bulunmuştur.

Geleneksel glikoz yönetimi ile (80-110 mg/dl) sıkı glisemik kontrol yapılan randomize kontrollü çalışmalarda görülen farklı sonuçlar nedeniyle kritik hastalarda hedef ideal kan glikoz düzeyi için uzlaşma eksikliği vardır. Ancak, çeşitli örgütlerin yayınlarda sıkı glisemik kontrole dayalı meta-analizler göstermiştir ki sıkı glisemik kontrolün konvansiyonel tedaviye göre önemli mortalite avantajı gösterilememiştir.

Sepsis komitesi ardışık iki ölçümde kan şekeri düzeyleri >180 mg/dl olan hiperglisemik kritik hastalarda tedaviyi önerir. Buna ek olarak, insülin infüzyon hızları kararlı duruma ulaşana kadar her 1-2 saatte daha sonra 4 saatte bir kan glikoz değerlerinin izlenmesi gerektiğini tavsiye etmektedir. Daha önceki önerileri ise kan glikoz değerlerini 140-180 mg/dl aralığında tutulması şeklindeydi.

YBÜ'nde optimal kan şekeri hedefleri hakkında tartışmalar göz önüne alındığında kan glikoz düzeyini 140 mg/dl civarında tutmayı hedeflemek hipoglisemi ataklarını önlemek ve glisemik değişkenliği en aza indirmek için mantıklı görünmektedir. Bu izleme iyi gerçekleştirilebilir. Eğer hastanın kan glikoz düzeyleri sürekli olarak 180 mg/dl üzerinde ise insülin infüzyonu verilerek her saat başı kan şekeri kontrolü yapılabilir.

Sıkı glisemik kontrol için daha doğru insülin titrasyonu, ideal olarak yazılım odaklı, bilgisayar tabanlı algoritmalarla bir insülin infüzyon sistemi kullanılarak uygulanmalıdır. Benzer şekilde, mevcut teknoloji ile parmak stığı yerine arteriyel veya venöz kan örneklemeleri kullanılarak doğru bir izleme olması önemlidir. Buna paralel, yeterli personel olmalı ve enteral beslenmenin önemi vurgulanmalıdır. Son olarak, hipoglisemi ataklarını önlemek ve tedavi etmek için uygun bir protokol olmalıdır.

Birçok çalışmada insülin direnci ile korele artan mortalite gözlenmesine rağmen bizim çalışmamızda anlamlı fark gözlenmedi. Çalışmamızda yoğun bakımda yatan 150 kritik hastanın belirlenen aralıklarda (0. gün, 4. gün, 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta, 4. hafta) bakılan kan değerlerinde insülin direncinin mortaliteyle ilişkisini araştırdık. Sonuçlarımıza göre mortaliteyle insülin direnci arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi. Biz sonuçlarımızın ilişkili olmamasını vaka sayımızın azlığına, çalışmaya dahil ettiğimiz yoğun bakım hastalarımızın heterojenitesine bağladık.

CRP sepsiste kullanılan en yaygın belirteçtir. Ayrıca yüksek CRP düzeyi ile artmış diyabet, koroner arter hastalığı, iskemik kalp yetmezliği ve mortalite riski arasındaki ilişki ile alakalı yayınlar mevcuttur (46). Bizim çalışmamızda da özellikle 4. gün ve 1. hafta ölçülen CRP değerlerinin mortal seyreden hastalarda daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Tam kan parametreleri ve mortalite arasındaki bağlantı pek çok çalışmada irdelenmiştir. Kardiyak yoğun bakım hastalarında hemoglobin düzeyleri ve mortalite arasındaki ilişki çalışılmış ve hemoglobin düzeyi 8 mg/dl'nin altındaki hastalarda transfüzyon uygulamasının mortaliteyi azalttığı sonucuna varmışlardır (47). Benzer olarak çalışmamızda eksitus olan hastalarda özellikle 4. gün hemoglobin değerleri anlamlı olarak düşüktür. MPV ve PDW gibi trombosit ölçümleri de yoğun bakım hastalarında mortalite belirteci olarak birçok defa çalışılmıştır.

Özellikle sepsis veya septik şoktaki hastalarda, ilk 72 saatteki MPV düzeylerinin kötü klinik gidiş ile alakası gösterilmiştir (48). Ayrıca bir diğer çalışmada hastaların yoğun bakıma alındığı günkü MPV değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu vurgulanmış (49), PDW değerlerinin mortalite ve hayatta kalış süresi ile bağlantılı olduğu ve PDW değeri arttıkça mortalitenin arttığı bulunmuştur (50).

Çalışmamızda özellikle yoğun bakıma yatışın 4. günündeki MPV değerleri ile mortalite arasındaki anlamlı ilişki diğer çalışmaları doğrulayıcı niteliktedir. PDW değerleri ise MPV ile paralel olarak çalışmamızda sağ kalan hastalara göre mortal seyreden hastalarda daha yüksek bulunmuştur. RDW ve yoğun bakım mortalitesi arasında da anlamlı bir ilişki olduğu pek çok çalışmada vurgulanmasına rağmen bizim çalışmamızda anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır.

APACHE II skorlaması yoğun bakım hastalarında hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan bir skorlama sistemidir. Yoğun bakım hastalarında mortalite ve APACHE II arasındaki ilişkiyi gösteren sayısız çalışma mevcuttur. İlk 24 saatte ölçülen yüksek APACHE II skoru ile yoğun bakım mortalite riski anlamlı olarak bağlantılıdır (51). Çalışmamızda yoğun bakıma yatışın ilk günü ölçülen APACHE II skorları mortalite ile sonuçlanan hastalarda anlamlı olarak yüksektir.

Yoğun bakımda hastalık ciddiyetinin APACHE III ile belirlendiği bir çalışmada bu skorun insülin direnci ile olan bağlantısı araştırılmıştır. İnsülin direnci ve APACHE III skor arasında bir bağlantı bulunmamıştır (52). Bir diğer çalışmada

APACHE II skoru ve insülin direncinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiş ancak bu iki parametre arasındaki anlamlılık gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda özellikle 3. hafta APACHE II skoru ile insülin direnci arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (53).

Sonuç olarak, hem deneysel hem de klinik çalışmalar göstermektedir ki, hiperglisemi ve insülin direnci kritik hastalık sonucu gelişebilen ve hastaların prognozunu kötü yönde etkileyen klinik antitelerdir. Ancak hiperglisemi oluşumunun moleküler mekanizmaları ve hiperglisemiye klinik yaklaşım konusunda halen cevaplanması gereken birçok soru mevcuttur.



6. KAYNAKÇA

1. Aygencel G, Türkođlu M, Savaş G, Törüner F, Arslan M, Glisemik kontrolün yoğun bakım mortalitesi üzerine etkisi, Yoğun Bakım Derg 2011; 1: 1-7
2. Coşkun R, Gündođan K, Güven M, Sungur M. İç hastalıkları yoğun bakım ünitesinde uygulanan bir insülin infüzyon tedavi protokolünün etkinliği, Yoğun Bakım Derg 2012; 1: 9-12
3. Nelson D. L., Lehninger Biyokimyanın ilkeleri Palme Yayıncılık. Kılıç N.(editör) 2004;23-1;885
4. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'ta hormonal Homeostasis. Yenigün M, Altuntaş Y.(eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001;1351-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43
5. Uđur Altun B. Endokrinolojide pankreas bezi. endokrinolojide temel ve klinik bilgiler. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2011;3:101-103
6. Özata M. Endokrinoloji metabolizma ve diyabet. İstanbul tıp Kitabevi. 2.Baskı 2011;10:532-533
7. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-607.
8. Beck-Nielsen H. Clinical disorders of insulin resistance. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International textbook of diabetes mellitus. 1st edition. chichester, John Wiley&sons 1992; Vol:1, Chap:20:531-50.
9. Simonson DC, Rossetti L, Giaccari A. Glucose toxicity. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds), International textbook of diabetes mellitus. 1st edition. chichester, John Wiley&sons 1992; Vol:1,Chap: 23:635-67.

10. Garvey WT, Birnbaum MJ. Cellular insulin action and insulin resistance. *Bailliere.s Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;7:785-873.
11. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-73.
12. Gürlek A. İnsülin direncinde genetik faktörler. Çorakçı A. (ed). *Klinik endokrinoloji*. İzmir, Meta Basım 2001;5(1):49-53.
13. Chin KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:614-8.
14. O.Rahilliy S, Choi WH, Patel P, et al. Detection of mutations in insulin receptor gene in NIDDM patients by analysis of single-stranded conformation polimorphisms. *Diabetes* 1991;40:777-82.
15. O.Rahilliy S, Krook A, Morgan R, et al. Insulin reseptor and insulin responsive glucose transporter (GLUT 4) mutations and polymorphisms in a Welsh type 2 diabetic population. *Diabetologia* 1992;35:486-9.
16. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41:1575-86.
17. Beler B. 10. Prof. Dr. E. Frank'ı anma panelleri: İnsülin rezistansının klinik önemi. İstanbul, Dr. Bedi Beler Diyabet Merkezi Yayını 2000;53.
18. Periferik insülin direnci çalışma grubu: 38. Ulusal diyabet kongresi Mezuniyet sonrası eğitim kursu notları.
19. Kahn R. Insulin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism* 1987;27(2):1893-1902.

20. Yki-Jarvinen H. Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:1378-88.
21. Karşıdağ K. İnsülin direnç mekanizmaları. Hatemi H. (ed), *Endokrinolojide yönelişler: insülin direnci ve Tip 2 diyabet*. Cilt:1. İstanbul, Yüce Yayım A.Ş. Tavashlı Matbaacılık 2004 Haziran;15-17.
22. Kutlu M. İnsülinin etkileri. Çorakçı A. (ed), *Klinik endokrinoloji*. İstanbul, Meta Basım 2001;5(1):1-15.
23. Karşıdağ K. İntrasellüler Glikoz transporter ölçüm metodolojisi ve klinik önemi. Büyükdevrim S, Yılmaz T, Satman İ, Dinççağ N, Karşıdağ K, Altuntaş Y. (eds), *Diyabetolojiye Giriş*. İstanbul, Fatih Ofset 1996;79-86.
24. Altuntaş Y.: İnsulin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktuel Tıp metabolik sendrom özel sayısı*. İstanbul, Mayıs 2005:12-18
25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412–419, 1985
26. Tara M. Wallace, MD, Jonathan C. Levy, MD and David R. Matthews, MD: Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27:1487-1495, 2004
27. Blaha J, Kremen J, Anderlova K, Svacina S. Treatment of hyperglycemia in critically ill patients: Comparison of different glucose Management Protocols. 2006;23:supp 38
28. Karabıyık L. Yoğun bakımda skorlama sistemleri. *Yoğun Bakım Dergisi* 2010;9:129-143
29. Tanrıverdi F., Coşkun R, Güven M. Kritik hastalığa bağlı hiperglisemi ve insülin direnci: Patofizyolojideki son gelişmeler ve klinik yaklaşım. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2007;4,446-451

30. Ürkmez S. Sepsiste Kan şekeri kontrolü İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. 2006;5,89-97
31. Bonizzoli et al. Early insulin resistance in severe trauma without head injury as outcome predictor? A prospective, monocentric pilot study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2012, 20:69
32. Van den Berghe G, Insulin therapy for the critically ill patient. *Clin Cornerstone*. 2003;5(2):56-63
33. Lenhardt R., Akca O. Hyperglycemia in the intensive care unit. *Journal of the Turkish Society of Intensive Care* (2014)12: 67-71
34. 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
35. 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
36. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):2005-11
37. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003 Oct 15;290(15):2041-7
38. Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health Syst Pharm*. 2005 Nov 1;62(21):2260-4
39. 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

40. M. Bonizzoli, G. Zagli, C. Lazzeri, S. Degl'Innocenti, G. Gensini and A. Peris, Insulin resistance and short-term mortality in patients with acute myocardial infarction. *International Journal of Cardiology*.2013.12.207
41. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44
42. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821-7.
43. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137: 544-51.
44. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14: 324.
45. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154: 268-82.
46. Ding YY, Kader B, Christiansen CL, Berlowitz DR. Hemoglobin level and hospital mortality among ICU patients with cardiac disease who received transfusion, *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2510-8
47. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ, Kwon YL, Kim YL et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *plos one*. 2015; 10(3): 1-13
48. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabotoski V, de Souza HP et al. an increase in mean platelet volume after admission with higher mortality in critically ill patients. *ann intensive care*. 2014;4(8): 1-8
49. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in Intensive care unit patients. *J Crit Car*. 2014; 29(5):1-6

50. Buyukkocak U, Gencay I, Ates G, Caglayan O. Red Blood Cell distribution width and mortality in ICU patients. *enliven: journal of anesthesiology and critical care*. 2014;1(4): 1-4
51. Paz Martín D, Aliaño Piña M, Pérez Martín F, Velaz Domínguez Set al. Hospital mortality in postoperative critically ill patients older than 80 years. Can we predict it at an early stage? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. (Epub ahead of print)
52. Holzinger U, Kitzberger R, Fuhrmann V, Funk G et al. Correlation of calculated indices of insulin resistance with the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique for evaluating insulin resistance in critically ill patients. *EJA* 2007; 24:966-70
53. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D et al. Prevalence, incidence and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: An observational study