

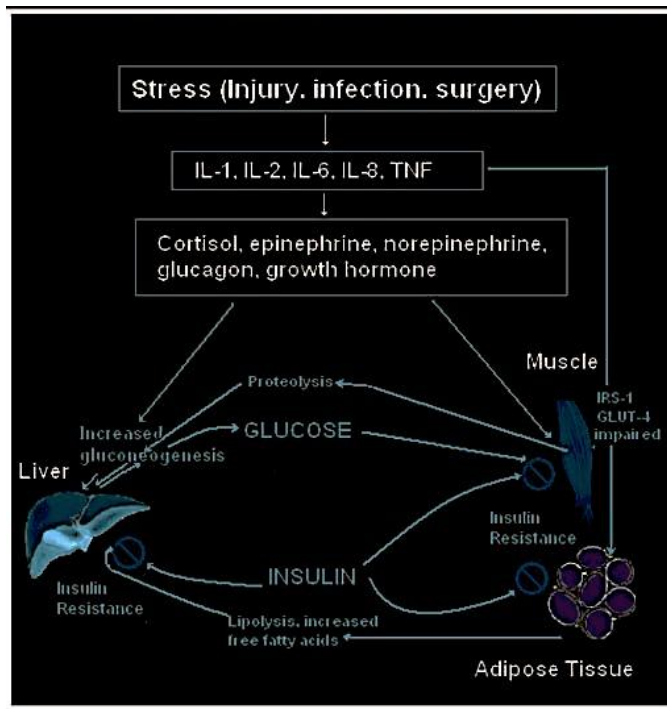
Yoğun Bakımda Çocuk Hastalarda Glikoz Kontrolü

Nurettin Onur Kutlu

Yoğun bakımlardaki ölümlerin yaklaşık yarısı çoklu organ yetmezlikleri nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar çoklu organ yetmezliğini önlemeye odaklanmıştır. Yapılan çalışmalar hücresel enerji metabolizmasının bozularak organ yetmezliğine neden olduğunu desteklemektedir ve oksijen dağıtımından çok tüketimindeki bozukluğa yani sitopatik hipoksiye dikkat çekmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalardan biri de insülin ile sıkı kan glikozu kontrolüdür.

KRİTİK HASTALARDA HİPERGLİSEMİ ve İNSÜLİN DİRENCİ

Organizma, stres ve travma maruziyet halinde ortaya çıkan hormonal, bağışıklık, yangısal yanıt ile homeostazı sağlamaya çalışır. Bu savunma yanıtı sadece insan ve hayvanlarla sınırlı değil tüm bitki ve çok hücreli ilkel canlılar için de böyledir. Genlerimize şifrelenmiş en temel programlardan biri olan bu cevap esnasında ortaya çıkan insülin karşıtı hormonal yanıt ve salınan sitokinler diğer organlarda hücre içi glikoz tüketimini azaltarak glikozdan insülininden bağımsız yararlanan beyin ve kan hücreleri için daha avantajlı bir durum sağlar. Her şeyde olduğu gibi fizyoloji ile patolojinin arasındaki ince sınır aşıldığında başlangıçta avantajlı gibi görünen bu süreç canlı için zararlı tepkimeler zincirini tetikleyerek nihayetinde çoklu organ yetmezlikleri ile neticelenir (Şekil 1).

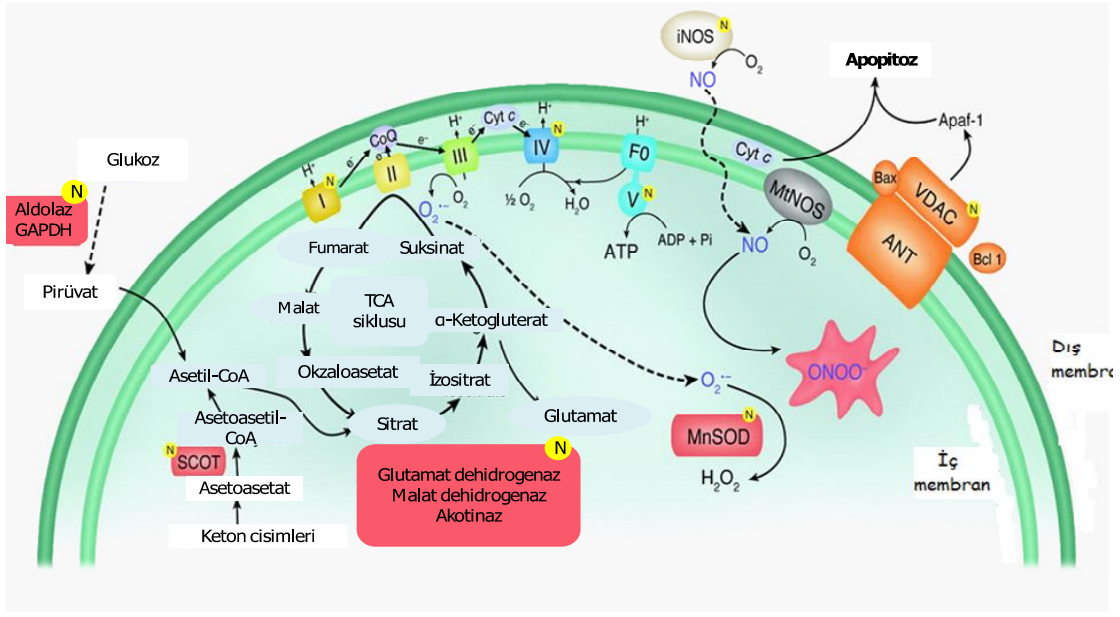


Şekil 1. Stres durumunda glikoz metabolizması.

Stres durumunda hiperglisemi, bir çalışmada serum glikoz düzeyi 110mg/dl olarak kabul edildiğinde %84 oranında tespit edilmiştir . Metabolizma hastalık veya travma durumunda hiperglisemi ve artmış insülin seviyelerine rağmen , devam eden glikoneogenez ile hepatik glikoz üretimini artırır. Hepatik insülin direnci sirkülasyondaki artmış insülin growth faktör(IGF)-binding protein seviyeleri ile de karakterize edilebilir. Kontregülatuar hormonal cevaplar, sitokin salınımı ve sinir sisteminden gelen sinyaller glikoz metabolizmasına etki eder ve diyabetik hasara neden olur. Bu hormonlar katekolaminler, kortizol, glukagon, ve growth hormonu içerir. Proinflamatuvar sitokinler glikoz dengesini dolaylı olarak regülatuar hormon salgısını uyararak , direkt olarak ise insülin reseptör sinyalini değiştirerek etkilerler. IL-6 (interlökin-6) ile uyarılan SOCK- 3 (Suppressor of Cytokine Signaling-3) yapımı insülin reseptör tirozin fosforilazı durdurur ve sinyali baskılar ve SOCK-1 ve SOCK-3 insülin reseptör substrat-1(IRS-1) ve IRS-2'yi bozar. Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler anında β hücrelerinden insülin salgılanmasını durdurur. Anjiotensin 2'de antiinsülin etkiler ortaya çıkarır.

HİPERGLİSEMİNİN TOKSİK YAN ETKİLERİ

Hücrel glikoz aşırı yüklenmesi ile aktive edilen glikozis ve oksidatif fosforilasyonun ürünü olan serbest oksijen radikalleri(ROS)'nin temizlenmesindeki eksiklik hücrel hasara neden olur. Glikoz sitozolde glikolize girer, glikozun metaboliti olan pirüvat asetil CoA'ya dönüşür, daha sonra oksidatif fosforilasyonla ATP üretilir. Mitokondrial solunum boyunca ATP üretimi yapılırken, az miktarda süperoksitte birlikte üretilir. Normal olarak %2-%5 O₂ mitokondri içinde süperoksitte metabolize olur, mangan süperoksit dismutaz (MnSOD) tarafından sonradan detoksifiye edilir. Hücrelere glikoz girişi arttığında ve oksidatif fosforilasyon için daha çok pirüvat kullanıldığında daha fazla süperoksit üretilmiş olur. Süperoksit NO ile etkileşerek proteinleri nitratlayan peroksinitritleri oluşturur. Kritik hastalık sırasında kritik olmayan hastalık durumuna göre sitokin ile indüklenen iNOS aktivasyonu ve süperoksit üretimi ile ilişkili hipoksi/reperfüzyona bağlı olarak daha çok peroksinitrit üretilir. Bu durum glukozu poliol ve hegzosamin yolları gibi toksik yollara sokar, apoptozu artırır (Şekil 2).



Şekil 2. Hipergliseminin toksik yan etkileri.

Karaciğer biyopsileri, geleneksel insülin terapisi ile hiperglisemileri modere edilmiş hastalarda, karaciğer hücresi mitokondrisinde derin ultrastrüktürel anomalileri ortaya çıkarmıştır. Bu anormalliklerin yoğun bakımda normogliseminin sağlanması ile neredeyse hiç oluşmadığı gösterilmiştir. Respiratuar zincir kompleksi 1 ve 4'ün yüksek aktivitesi bu yapısal değişikliklerin önlenmesi ve geri dönüşümü ile paraleldir. Karaciğerdeki gözlemlere zıt olarak iskelet kası mitokondrisinin elektron mikroskopik incelenmesinde büyük anormalliklere rastlanmamıştır; morfoloji gibi respiratuar zincirde yoğun insülin terapisi alan bu dokuda etkilenmemiştir.

KRİTİK HASTADA YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİNİN KLİNİK YARARLARI

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

Glukozun pasif olarak girişine izin veren immün hücreler, endotel, periferik ve merkezi sinir sistemi hücrelerinde hipergliseminin indüklediği mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının önlenmesi, kritik hastalarda insülin tedavisinin koruyucu etkilerini teorik olarak açıklar. Artmış kan glikoz seviyeleri diyabetik hastalarda postoperatif enfeksiyon riskinin artışı ile birliktedir. Diyabeti olmayan yoğun bakım hastalarında yapılan Leuven çalışmasında insülin ile birlikte sürdürülen normogliseminin ciddi nazokomiyal enfeksiyonları ve letal sepsisi önlediği

gözlendi. Yüksek glukoz konsantrasyonlarının açığa çıkmasını izleyen PNL işlev bozukluğu hücre içi bakterisidal etkiyi ve opsonik aktiviteyi azaltır. Endotel ve platelet hücreleri üzerinden platelet agregasyonunu düzeltir ve NO sentezini artırarak damarlarda genişlemeye neden olur.

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

İnsülinin kan şekeri kontrolü ile sağladığı faydalı etkilerinin yanında diğer metabolik etkileri arasında lipoprotein düzeylerinin düzelmesi, protein katabolizmasının azalması ve NF- κ B yolağını etkileyerek yangı önleyici etkisi sayılabilir.

KAYNAKÇA

1. Greet van Den Berghe. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? J.Clin. Invest.2004;114:1187-1195).
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Mohan S, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84:1311–1323.
3. Van den Berghe G, Baxter R.C, Weekers F, et al. A paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000;85:183–192.
4. Senn JJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-dependent insulin resistance in hepatocytes. J. Biol. Chem. 2003;278:13740– 13746.
5. 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.
6. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. Mayo Clin. Proc. 2004;79:992–1000.
7. Aulak KS, Koeck T, Crabb JW, Stuehr DJ. Dynamics of protein nitration in cells and mitochondria. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004;286:H30–H38.
8. Kaşıkçı T. Kritik hastalarda farklı insülin protokolleri ile glisemi kontrolü. Uzmanlık Tezi. 2007: 5-16.
9. Krenitsky J. Glucose Control in the Intensive Care Unit : A Nutrition Support Perspective. *Nutr Clin Pract* 2011 26: 31.