

# Yayınlanan Bilimsel Kanıtların Erişkin Yoğun Bakımlarda Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi

## Effect of Published Scientific Evidence on Glycemic Control in Adult Intensive Care Units

Çevirmen: Dr. Nazlıhan Boyacı

Gazi Üniversitesi Yoğun Bakım Yan Dal Eğitim Programı, Yan Dal Araştırma Görevlisi, Ankara, Türkiye

*Niven DJ, Rubenfeld GD, Kramer AA, et al. Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. JAMA Intern Med 2015;175:801-9.*

### Giriş

Yatak başında iyi klinik uygulamalar, etkinliği kanıtlanmış uygulamaların benimsenmesi kadar zararlı olduğu gösterilmiş uygulamaların da terk edilmesini gerektirir (1). Yapılan çalışmalar sağlık bakım sistemlerinin, klinik uygulamalarda yayınlanmış bilimsel kanıtları kullanmakta yetersiz kaldığını göstermektedir.

Sıkı glisemik kontrol; yoğun intravenöz insülin tedavisi ile kan şekeri düzeyinin 80 ile 110 mg/dl arasında tutulması olup yapılan ilk çalışmalarda faydası gösterilen, devam eden çalışmalarda ise zararlı etkisi gösterilmiş bir klinik uygulama için iyi bir örnektir. İlk olarak 2001 yılında yapılan 'Intensive insulin therapy in critically ill patients' (Leuven I) çalışması ile sıkı glisemik kontrolün, cerrahi kritik hastalardaki mortalite üzerine olumlu etkisinin gösterilmesi üzerine sıkı glisemik kontrol yaygın bir şekilde benimsenmiştir (2). Devamında 2009 yılında yapılan the 'Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation' (NICE-SUGAR) çalışması ile sıkı glisemik kontrolün ciddi hipoglisemi riskini ve 90 günlük mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (3). Fakat sıkı glisemik kontrolün yatak başı klinik uygulamalarda terk edilip edilmediği henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada iyi klinik uygulamaların, yayınlanan bilimsel kanıtlar ışığında yatak başı klinik uygulamalarda benimsenmesinin ve terk edilmesinin; erişkin yoğun bakımlarda glisemik kontrol üzerine yayınlanan bu iki büyük çalışmanın etkileri incelenerek gösterilmeye çalışılmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Ocak 2001-Aralık 2012 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletlerinde hizmet veren erişkin yoğun bakım üniteleri çalışmaya dahil edilmiştir. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) veri tabanı kullanılarak aralıklı zaman serileri analizleri yapılmıştır. Maruz kalınan iki ana değişken Leuven I (8 Kasım 2001) ve NICE-SUGAR (24 Mart 2009) çalışmalarının yayınlandığı tarihlerdir. Kan

şekeri değeri, APACHE algoritmasına göre yoğun bakıma kabulün birinci gününde saptanan en uç kan şekeri değeri olarak kabul edilmiştir. Sıkı glisemik kontrol kan şekeri değerinin 80-110 mg/dL arasında, hipoglisemi kan şekeri değerinin 70 mg/dL'nin altında, hiperglisemi kan şekeri değerinin 180 mg/dL ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmanın ana varsayımı olan yoğun bakıma kabulün birinci günündeki kan şekeri düzeyinin, glisemik kontrolü göstermede güvenilir bir belirteç olup olmadığı Bland-Altman methodu ile incelenmiştir.

Bu iki güçlü makalenin; glisemik kontrol üzerinde yatak başı klinik uygulamaları etkilediğini göstermek için karışık etkili segmenter lineer regresyon analizi kullanılmıştır. Her bir yoğun bakıma ait veriler 3 aylık zaman aralıkları şeklinde kümelendirilmiş ve o yoğun bakım düzeyinde incelenmiştir. Her bir glisemik kontrol düzeyine göre ayrı modeller geliştirilmiş ve bu glisemik kontrollerin dağılımı histogramlar ile incelenmiştir. Zaman içindeki değişimler temel eğilim, Leuven I ve NICE-SUGAR çalışmalarının yayınlanmasından sonraki düzey ve eğilimler olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar yoğun bakımlar arası değişkenliğe ve hasta karakteristiklerine göre düzeltilmiştir.

### Bulgular

#### Temel Demografik Özellikler

Toplam 377 861 hasta kabulü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma popülasyonunun %56'sı erkek olup yaş ortalaması 61,8 (±17,1) dir. Kabul APACHE III/IV skorlarının ortalaması 55,2 (±27,8) olup %66,6'sı medikal sebeple yoğun bakıma kabul edilmiştir.

#### Glisemik Kontrolde Zaman İçindeki Eğilim

Leuven I çalışmasının yayınlanmasından önce yoğun bakım kabul-lerinin %17,2'sinde (%95 CI, %16,2-%18,2) sıkı glisemik kontrol, %3'ünde hipoglisemi (%95 CI, %2,6-%3,5) ve %40,2'sinde hiperglisemi (%95 CI, %38,3-%41,5) saptanmıştır. Leuven I çalışmasının yayınlanmasından sonra sıkı glisemik kontrol (değişim yüzdesi %1,7; %95 CI, %1,2-%2,3; p<0,001) ve hipoglisemi (değişim yüzdesi %2,5; %95 CI, %1,9-%3,2;

$p<0,001$ ) oranında zaman içinde anlamlı bir artış, hiperglisemi (değişim yüzdesi %0,6; %95 CI, %0,4-%0,9;  $p<0,001$ ) oranında anlamlı bir azalma saptanmıştır. NICE-SUGAR çalışmasının yayınlanmasından sonra ise sıkı glisemik kontrol ve hiperglisemi oranında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Hipoglisemi oranında erken dönemde göreceli bir azalma varken (%22,4; %95 CI, %13,2-%30,1;  $p<0,001$ ) bu azalma zaman içinde süreklilik göstermemiştir.

### Sıkı Glisemik Kontroldeki Değişim Belirleyicileri

Leuven I çalışmasının yayınlanmasından sonra sıkı glisemik kontrole etki eden hasta ve yoğun bakım karakteristikleri incelendiğinde diyabet, cerrahi veya sepsis dışı sebeple yoğun bakıma kabul, aktif yaşam desteği uygulanması, cerrahi ya da karışık yoğun bakım ünitesi varlığı, enstitünün eğitim hastanesi olmaması ve yıllık hasta kabulünün orta düzey olması sıkı glisemik kontrolde artış ile ilişkili bulunmuştur. NICE-SUGAR çalışmasının yayınlanmasından sonraki dönemde sadece diyabet varlığı ve enstitünün eğitim hastanesi olması sıkı glisemik kontrolde azalma ile ilişkili bulunmuştur.

### Tartışma ve Sonuçların Yorumlanması

Bu çalışmada sıkı glisemik kontrolün faydasının gösterildiği Leuven I çalışmasından sonra glisemik kontrol üzerine klinik uygulamalarda dikkate değer bir değişim saptanmış iken, metodolojik olarak daha titiz bir çalışma olan ve sıkı glisemik kontrolün zararlı etkilerinin gösterildiği NICE-SUGAR çalışmasından sonra klinik uygulamalarda daha az bir değişim olduğu saptanmıştır (1). Leuven I çalışmasının yayınlanması istatistiksel olarak artmış sıkı glisemik kontrol ve hipoglisemi oranı, azalmış hipreglisemi oranı ile ilişkili bulunmuştur. Fakat bu değişim oldukça yavaş gerçekleşmiştir (mutlak artış ortalama yedi yılda %5). NICE-SUGAR çalışmasının yayınlanması erken dönemde hipoglisemi oranında azalma ile ilişkili iken, zaman içinde sıkı glisemik kontrol, hipoglisemi ve hiperglisemide herhangi bir değişikliğe sebep olmamıştır. Bu çalışma; başlangıçta yararı gösterilen klinik bir uygulamanın günlük yatak başı uygulamalarda benimsenmesi ile daha sonra gerçekleştirilen doğrulayıcı klinik çalışma ile zararlı etkisinin gösterilmesinden sonra terk edilmesini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışmanın sonuçlarına kanıta dayalı tıbbın klinik uygulamaya geçirilmesi açısından baktığımızda, olumlu etkisi saptanmış bir klinik uygulamanın günlük yatak başı uygulamada benimsenmesinden önce doğrulayıcı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Dikkat edilmesi gereken ikinci nokta; Leuven I çalışmasının yayınlanmasından sonra sıkı glisemik kontrol ile artmış hipoglisemi oranı; önerilen uygulamanın yaygınlaşması ile birlikte bu uygulama ile ilişkili olası komplikasyonların iyi tanımlanması ve engellenmesine yönelik uygun önlemlerin alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

NICE-SUGAR çalışmasının yayınlanmasından sonra hiperglisemi oranlarındaki azalmanın yavaşlaması ve sıkı glisemik kontrol oranlarında bir değişiklik olmaması yayınlanmış olan bu çalışmanın yanlış yorumlandığını düşündürmektedir.

Sonuçlar bütün olarak değerlendirildiğinde daha önceden benimsenen bir klinik uygulamanın terk edilmesinin daha yavaş gerçekleşebileceğini ve bunu gerçekleştirmek için de bilimsel kanıtların kendiliğinden yayılmasını beklemek yerine daha aktif bir değişim modeline ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıklarına gelince yoğun bakım ünitelerinde glisemik kontrolü sağlamak için yayınlanan iki çalışmadan sonra insülin tedavi protokollerindeki yapılan değişiklikler incelenmemiştir. Yoğun bakıma kabulün birinci gününde bakılan en uç değer kan şekeri düzeyine göre bir çıkarım yapılmıştır. Hastaların yoğun bakıma kabulünden önceki dönemde takip edildikleri servislerde almış oldukları tedavilerden birinci gün kan şekeri değerinin etkilenebileceği de dikkate alınırsa bu durum bir miktar bias yaratmaktadır. Bu çalışmada birinci gün kan şekeri değerinin genel glisemik kontrolü yansıttığına dair Bland-Altman methodu ile değerlendirme yapılmış olsa da, hastaların almış oldukları insülin infüzyon tedavi protokollerine göre kan şekeri değerlerinin incelenmesi daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

Dikkat edilmesi gereken ikinci nokta ise sıkı glisemik kontrol kavramının benimsenmesinin veya terk edilmesinin, bu alanda yayınlanmış diğer çalışmalardan ya da rehberlerden etkilenebileceğidir. Özellikle 2004 yılında yayınlanmış olan sepsis kılavuzu sıkı glisemik kontrol kavramının benimsenmesinde etkili olmuş olabilir. 2012 yılında yayınlanan sepsis kılavuzunun sıkı glisemik kontrol kavramından uzaklaşılmasında etkili olabileceği dikkate alınırsa, bu uygulamanın terk edilmesinin değerlendirilmesi için geçen sürenin yeterli olmadığını da düşündürmektedir.

Bu çalışmada NICE-SUGAR çalışmasının yayınlanmasından sonra, hipoglisemi oranında azalma olmadığı gösterilmiş olmakla beraber bu durumun mortalite ile olan ilişkisi değerlendirilmemiştir. Kan şekerinin mutlak değerinin 70 mg/dL altında olmasından ziyade hipoglisemi ilişkili mortalite bakılması NICE-SUGAR çalışmasının doğru yorumlanıp yorumlanmadığını ve bu sonucun klinik uygulamaya yansımaları daha iyi göstereceğini düşündürmektedir.

Son olarak yoğun bakımlarda glisemik kontrolün sağlanması için uygulanan tedavi protokollerinin, pek çok yoğun bakım ünitesinde hemşireler tarafından uygulandığı dikkate alınırsa; sözü geçen klinik çalışmaların yayınlanmasından sonra uygulanan protokollerde yapılmış olan değişikliklere göre konulan kan şekeri hedeflerine ulaşılma yüzdesinin değerlendirilmesi sıkı glisemik kavramdan uzaklaşıp uzaklaşılmadığı konusunda daha objektif bir değerlendirme sağlayacaktır.

### Sonuç

Erişkin yoğun bakımlarda, Leuven I çalışması ile mortalite üzerine olumlu etkisi gösterilen sıkı glisemik kontrol kavramının; yatak başı klinik uygulamada yavaş bir şekilde benimsendiği, NICE-SUGAR çalışması ile mortaliteyi arttırdığının gösterilmesinden sonra ise klinik uygulamadan terk edilmediğini göstermiştir.

### Kaynaklar

1. Niven DJ, Rubenfeld GD, Kramer AA, et al. Effect of published scientific evidence on glycemic control in adult intensive care units. *JAMA Intern Med* 2015;175:801-9. [CrossRef]
2. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67. [CrossRef]
3. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97. [CrossRef]