

## Klinik Çalışma

# Kardiyopulmoner Baypas Uygulanacak Olgularda İnsülin İnfüzyonunun İnflamatuvar Mediatorler Üzerine Etkisi

Zeliha ÖZER \*, Davud YAPICI \*, Gülçin ESKANDARI \*\*, Arzu KANIK \*\*\*, Kerem KARACA \*\*\*\*, Ash SAGÜN \*

### ÖZET

**Amaç:** Kardiyopulmoner baypas (KPB) uygulaması klinik olarak ciddi sorunlar oluşturacak düzeyde sistemik inflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. Peroperatif ve erken postoperatif dönemde hiperglisemi kontrol altına almak için kullanılan insülin infüzyonunun antiinflamatuar etkisi olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada farklı insülin infüzyon yöntemlerinin kan şekeri kontrolü ve inflamatuvar yanıt üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Elektif kalp cerrahisi uygulanacak 37 hasta çalışma kapsamına alındı. Standart anestezi tekniği uygulanan hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I (n=18) hastalara kan glukoz konsantrasyonu 180 mg dL<sup>-1</sup> olacak şekilde standart insülin infüzyon yöntemi kullanıldı. Grup II (n=19) hastalarda, kan glukoz düzeyi 70-110 mg dL<sup>-1</sup> olacak şekilde, ayrı infüze edilen % 20 dekstroz ile birlikte yüksek doz insülin infüzyonu (5mU kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup>) uygulandı. Her iki grupta da preoperatif ve postoperatif 0, 6, 12 ve 24. st'lerde TNF $\alpha$ , IL6 ve IL8 düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Grup II hastalarda kan şekeri kontrolünde daha başarılı olunduğu, peroperatif 90 (Grup I: 156.32±64.55 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.68±29.12 mg dL<sup>-1</sup>, p<0.05) ve 120. dk ölçümlerinde (Grup I: 158.53±58.49 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.37±37.36 mg dL<sup>-1</sup>, p<0.05) farkın belirginleştiği saptandı. TNF $\alpha$  düzeylerinin postoperatif 12 ve 24. st'lerde Grup II'de (medyan 5-4 pg dL<sup>-1</sup>) Grup I'den (medyan 10-10 pg dL<sup>-1</sup>) düşük olduğu belirlendi (p<0.01). IL6 ve IL 8 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

**Sonuç:** Yüksek doz insülin uygulamasının kan şekeri kontrolünde daha etkili olduğu ve erken postoperatif dönemde inflamatuvar yanıt üzerine olumlu etkileri olabileceği düşünüldü.

**Anahtar kelimeler:** kardiyopulmoner baypas, insülin infüzyonu, inflamatuvar mediatorler

**Alındığı tarih:** 16.11.2010

**Kabul tarihi:** 27.8.2011

\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

\*\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

\*\*\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı

\*\*\*\* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı

**Yazışma adresi:** Zeliha Özer, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 33079 Mersin  
**e-mail:** zeliha8364@hotmail.com

### SUMMARY

**Effect of Insulin Infusion on Inflammatory Mediators in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass**

**Objective:** Cardiopulmonary bypass causes a systemic inflammatory response that contributes to development of clinically serious problems. Insulin infusion administered for the control of hyperglycemia in preoperative and postoperative period was shown to have antiinflammatory effects. Therefore, in this study we aimed to investigate the effects of different insulin infusion techniques on blood glucose control and inflammatory response.

**Methods:** Thirty seven patients undergoing elective cardiac surgery were included in the study. Patients anesthetized by standart technique were randomly divided into two groups. In Group I patients (n=18) standart insulin infusion was used to maintain blood glucose level at 180 mg dL<sup>-1</sup>. Group II patients (n=19) were administered high dose insulin infusion (5 mU kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup>) with a seperately infused 20 % dextrose to adjust the blood glucose level at 70-110 mg dL<sup>-1</sup>. TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8 were studied preoperatively and postoperative 0, 6, 12 and 24. hours.

**Results:** Blood glucose control was more successful in Group II patients (Grup I: 156.32±64.55 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.68±29.12 mgdL<sup>-1</sup>, p<0.05) and this difference was more evident at 90 and 120. min. measurements (Grup I: 158.53±58.49 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.37±37.36 mg dL<sup>-1</sup>, p<0.05). TNF $\alpha$  levels were lower at postoperative 12 and 24. hours in Grup II (medyan 5-4 pg dL<sup>-1</sup>) than Grup I (medyan 10-10 pg dL<sup>-1</sup>) (p<0.01). There was no difference between IL6 and IL 8 levels between two groups.

**Conclusion:** It was thought that high dose insulin infusion is more effective in blood glucose control and it may have positive effects on inflammatory response in early postoperative period.

**Key words:** cardiopulmonary bypass, insulin infusion, inflammatory mediators

## GİRİŞ

Kardiyopulmoner baypas (KPB) eşliğinde yapılan kalp cerrahisi ciddi bir sistemik inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. Bu reaksiyona temel olarak, kanın

yapay yüzeylerle teması, iskemi reperfüzyon hasarı ve ameliyata bağlı travma neden olmaktadır. İnflamatuvar yanıtın süresi ve şiddeti, postoperatif doku hasarı ve çoklu organ yetmezliğinin gelişiminde rol oynamaktadır. İnflamatuvar kaskad IL-1 $\beta$ , 1-L6, IL-8 veya TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından düzenlenmekte, IL-2, IL-4, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler ile de dengelenmektedir<sup>(1,2)</sup>.

KPB uygulaması sırasında oluşan stres yanıtının önemli sonuçlarından biri de hiperglisemidir. Akut hiperglisemi konakçı immün sisteminin bütün bileşenleri üzerine etkilidir. Nötrofil aktivasyonu, kemotaksis ve fagositozda azalma ile proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarında artmaya neden olmaktadır. "In vitro" çalışmalarda suprafizyolojik glukoz konsantrasyonlarının (>22 mmol L<sup>-1</sup>) sağlıklı insan mononükleer hücrelerinden TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımını artırdığı saptanmıştır<sup>(3,4)</sup>. "In vivo rat" akut miyokard infarktüsü modelinde ise iskemi sırasında indüklenen hiperglisemi infarkt alanında artışa yol açmıştır<sup>(5)</sup>. Bu nedenle, riskli hasta gruplarının birçoğunda, eşlik eden diyabet olmasa dahi, sıkı glisemik kontrol önemli hedeflerden biri haline gelmiştir<sup>(6)</sup>.

Kan glukoz düzeyi 110 mg dL<sup>-1</sup>'nin altında olacak şekilde verilen insülinin en az beş gün yoğun bakımda kalan hastalarda komplikasyon insidansını azalttığı ve ölüm oranını düşürdüğü belirlenmiştir<sup>(7-9)</sup>. Yapılan çalışmalarda, insülinin NF (nuclear factor)- $\kappa$ B ve AP-1 (activating protein-1) gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin salınımını inhibe ettiği saptanmıştır<sup>(10,11)</sup>. İzole "rat" kalbinde, anterior desendan arterin ligasyonunu takiben oluşturulan reperfüzyon sırasında, insülin infarkt alanını % 45 oranında azaltmıştır<sup>(12)</sup>. Koroner arter baypas greftleme (KABG) ameliyatı geçiren hastalarda ise insülin infüzyonunun CRP ve serum amiloid A (SAA) konsantrasyonlarında % 40 azalmaya neden olduğu belirlenmiştir<sup>(13)</sup>.

Çalışmalardan elde edilen sonuçların birçoğu insülinin antiinflamatuvar etkinliğini desteklese de aksini savunanlar da vardır<sup>(14)</sup>. Ayrıca yüksek doz insülin infüzyonu ile sıkı kan glukoz düzeyi takibi sırasında hipoglisemi gelişme riski de bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı elektif açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda yüksek doz insülin infüzyonunun güvenirliliği ve inflamatuvar reaksiyon üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Fakülte etik kurul onayının alınmasının ardından elektif KABG ve kapak replasmanı ameliyatı planlanan, diyabetes mellitus tanısı olan ve olmayan, 37 hasta çalışma kapsamına alındı. Preoperatif dönemde insülin tedavisi ve antiinflamatuvar (steroid ve/veya steroid olmayan) ilaç kullanan, acil ve/veya ikinci kez ameliyata alınan hastalar ile, postoperatif dönemde ekstübasyon süresi 12 saati geçen, birden daha fazla sayıda inotropik ajan başlanması gereken ve drenaj miktarı 200 mL st<sup>-1</sup>'in üzerinde olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

### Tedavi protokolleri

Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. Grup I (n=19) hastalara standart insülin infüzyonu (Tablo 1), Grup II (n=18) hastalara ise yüksek doz insülin infüzyonu uygulandı. Grup II'de insülin infüzyonu 5 mU kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> hızda başlandı. Kan glukoz düzeyindeki her 36 mg dL<sup>-1</sup> artış için infüzyon hızı 2U arttırıldı. Kan glukoz düzeyini 70-110 mg dL<sup>-1</sup> düzeyinde tutacak şekilde, ayrı bir hattan % 20 Dekstroz verildi<sup>(15)</sup>. Grup I hastalarda 30 dk., Grup II hastalarda ise hipoglisemi riski göz önüne alınarak, 10 dk. aralıklarla kan glukoz düzeyleri bakıldı. Grupların peroperatif 30, 60, 90 ve 120. dk.'larda elde edilen glukoz düzeyleri karşılaştırıldı.

**Tablo 1. Standart insülin infüzyon yöntemi.**

- Başlangıç kan glukoz düzeyi >180 mg dL<sup>-1</sup> ise; 2 U bolus insülin uygulayıp, 2 U st.<sup>-1</sup> infüzyon ile devam ediniz.
- 30 dk. aralıklarla kan glukoz düzeyi ölçümü yapınız.
- Kan glukoz düzeyi;  
>180 mg dL<sup>-1</sup> ise infüzyonu 2U st<sup>-1</sup> arttırınız.  
>108 ve <180 mg dL<sup>-1</sup> ise mevcut infüzyon hızında devam ediniz.  
<108 mg dL<sup>-1</sup> ise insülin infüzyonunu durdurunuz.  
<72 mg dL<sup>-1</sup> insülin infüzyonunu durdurunuz ve 25 mL % 50 Dekstroz veriniz.

Ameliyat süresince her iki grupta da potasyum düzeyleri düzenli olarak takip edildi ve normal sınırlarda tutuldu. Her iki grupta da çalışma protokolü ameliyat salonuna geldiklerinde başlatıldı ve yoğun bakıma alınmadan hemen önce sonlandırıldı. Postoperatif 24. st.'e kadar, tüm hastalarda kan şekeri standart insülin infüzyon yöntemi kullanılarak 180 mg dL<sup>-1</sup>'nin altında tutuldu ve 60 dk. ara ile test edildi.

## Anestezi yöntemi

Tüm hastalara ameliyattan yaklaşık 20 dk. önce IV 2 mg midazolam (Dormicum, Roche) verilerek premedikasyon uygulandı. Rutin monitorizasyon ve arteriyel kateterizasyonu takiben, anestezi induksiyonu 0,3-0,4 mg kg<sup>-1</sup> etomidat (Etomidate, B.Braun-İrengün), 50-60 µg kg<sup>-1</sup> fentanil (Fentanyl, Meditera), 0,1 mg kg<sup>-1</sup> vekuronyum (Blok-L; Mustafa Nevzat) ile yapıldı. Perioperatif dönemde ventilasyon parametreleri IPPV (İntermittant Positive Pressure Ventilation) modunda % 50 O<sub>2</sub> + % 50 N<sub>2</sub>O, tidal volüm (TV) = 8-10 mL kg<sup>-1</sup>, solunum sayısı = 10-12 soluk dk<sup>-1</sup>, Ti/Te=1:2, PEEP = 0 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlandı. Anestezi idamesi fentanil infüzyonu (500 µg st<sup>-1</sup>) ve sevofluran (Sevorane, Abbott) (% 1.5-2) ile sağlandı. Anestezi induksiyonu ve endotrakeal entübasyonu takiben 10-15° Trendelenburg pozisyonuna alınan olgularda sağ internal juguler ven üç lümenli 20 cm uzunluğunda silikon kateter ile kanüle edildi. İdrar debisinin ve kalitesinin takibi için mesane Foley sonda ile kateterize edildi.

Aortik kanülasyondan önce, ACT 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparin (Heparine sodium, Vem İlaç) (300-400 IU kg<sup>-1</sup>) uygulandı. Atriyum kanülasyonunu takiben ekstrakorporeal dolaşım başlatıldı ve ventilasyon sonlandırıldı.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında "Roller pump" (Sorin Stockert SIII Perfusion System, Türkiye) ve membran oksijenatörler (Dideco Compact Floevo Phisio/M 050516 Series) kullanıldı. Pompa prime solüsyonu için 1000 mL Laktatlı Ringer solüsyonu, 100 mL % 20 mannitol ve 500 mL kolloid kullanıldı. Pompa akımı 2.2-2.4 L m<sup>-2</sup> dk<sup>-1</sup> idi. Orta derecede hipotermi uygulanan hastalara miyokard koruması için potasyumlu kan kardiyoplejisi 20 dk.'da bir verildi.

Ekstrakorporeal dolaşım süresince anestezinin devamı için fentanil infüzyonu 1 µg kg<sup>-1</sup> dk<sup>-1</sup> ve midazolam 2 mg IV 30 dk.'da uygulandı. Miyokardın yeniden kanlanması tamamlanmasını takiben, normotermi sağlanıp yeterli doluş basınçları elde edildikten sonra ekstrakorporeal dolaşım sonlandırıldı.

Ameliyatın tamamlanmasından sonra anestezi uygulaması sonlandırılarak olgular mekanik ventilasyon desteğinde kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım üni-

tesine nakledildi.

## Biyokimyasal analiz

Preoperatif (1. örnekleme) ve postoperatif 0 (2), 6 (3), 12 (4) ve 24. st'lerde (5) kan örnekleri alınarak IL-6 (Biosource, Kat. No: KAP1261), IL-8 (Biosource, Kat. No: KAP1301) ve TNF-alfa (Biosource, Kat. No: KAP1751) testleri serumda ELISA yöntemiyle çalışıldı (DSX System, Dynex Technologies, USA). Alınan kanlar çalışılana kadar -20°C'de saklandı.

## İstatistiksel analiz

Her iki gruptaki sürekli parametrelere ait normal dağılım kontrolü Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Grup I ve Grup II'ye ait parametreler için tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılan gruplarda ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan gruplarda ise medyan ve yüzdelerik değerleri verilmiştir. Grup I ve Grup II arasında karşılaştırılan parametreler bakımından farklılık, normal dağılan parametrelerde Student t testi ile normal dağılmayan parametrelerde ise Mann-Whitney U testi ile test edilmiştir. İki oran karşılaştırmasında z testi kullanılmıştır. Normal dağılan parametrelerde gruplardaki ortalama değişimi göstermek için "Error Bar" grafiği, normal dağılmayan parametreler için de "Box Plot" grafiği çizilmiştir. Peroperatif kan şekeri ve ardışık ölçümleri arasında farklılık olup olmadığı "repeated measurement" testi ile test edilmiştir. İstatistiksel analizlerde "Statistica 7.0, SPSS 11.5" ve "MedCalc®v11.0.1" paket programı kullanılmış, p<0.05 istatistik anlamlılık düzeyi olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Gruplar arasında diyabet öyküsü, yaş, KPB süresi ve ameliyat süresi arasında fark bulunamadı (Tablo 2).

Preoperatif dönem ve peroperatif 30 ve 60. dk. kan glukoz düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Peroperatif 90 ve 120. dk.'lardaki değerlerin Grup II'de Grup I'e oranla istatistiksel olarak düşük olduğu belirlendi (90. dk. Grup I: 156.32±64.55 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.68±29.12 mg dL<sup>-1</sup>, p<0.05 ve 120. dk. Grup I:158,53 ± 58,49 mg dL<sup>-1</sup>; Grup II: 116.37±37.36 mg dL<sup>-1</sup>, p<0.05) (Şekil 1). Grup I'de 1, Grup II'de 8 hastada hipoglisemi gelişti. İnsülin

**Tablo 2. Gruplara ait demografik bilgiler.**

	Grup I (n=19)	Grup II (n=18)	p
Diyabet öyküsü (+/-)	(4/15)	(5/13)	0.9104
Yaş (yıl)	58.2±11.9	55.7±9.1	0.4794
KPB süresi (dk.)	87.3±31.0	103.6±49.0	0.2321
Ameliyat süresi (dk.)	210.6±51.2	226.2±65.5	0.4236

infüzyonu kapatılarak % 20 Dektroz verildi. Peroperatif kullanılan ortalama insülin miktarının Grup I'de 17.0±14.0 U, Grup II'de 82.2±25.4 U olduğu saptandı (p<0.05). Postoperatif ortalama kan glukoz düzeyi Grup I'de 168.62±42.53 U, Grup II'de 159.05±38.54 U idi (p>0.05).

TNFα düzeylerinin postoperatif 12 ve 24. st.'lerde Grup II'de (medyan 5-4 pg dL<sup>-1</sup>) Grup I'den (medyan 10-10 pg dL<sup>-1</sup>) düşük olduğu belirlendi (p<0.01) (Şekil 2). IL6 ve IL 8 düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi (Tablo 3).

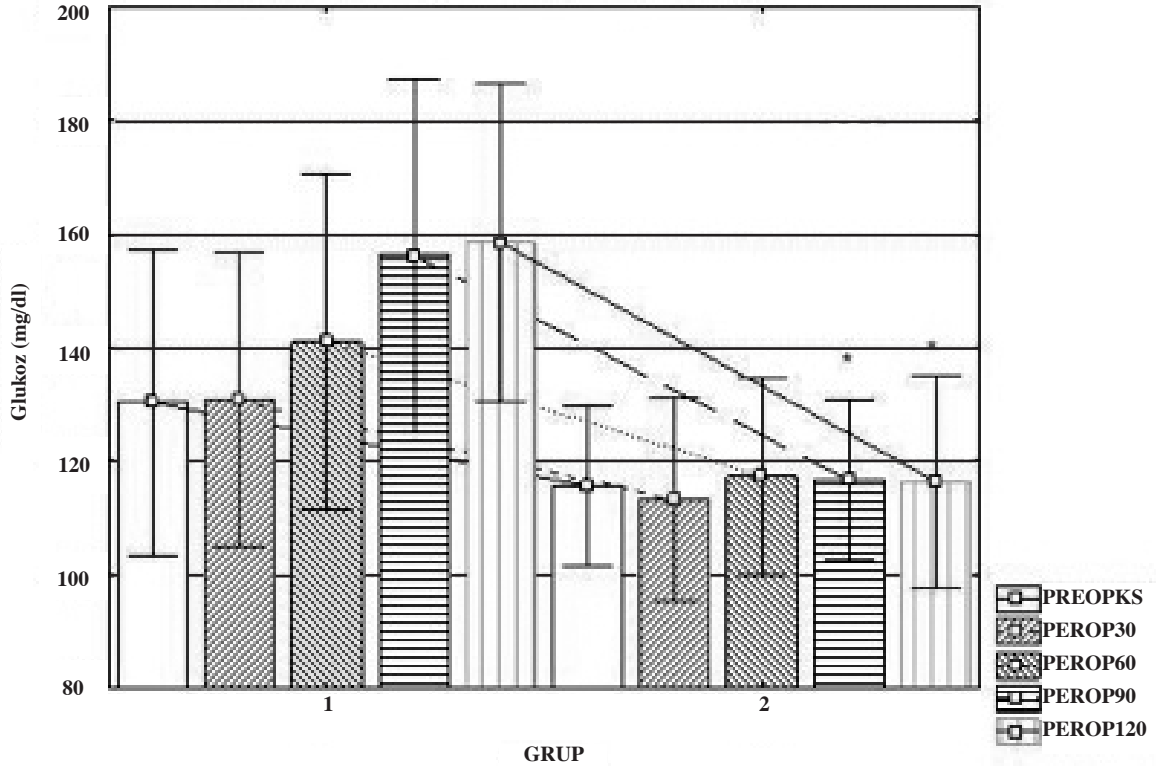
**Tablo 3. IL-6 ve IL 8 düzeyleri.**

	Grup I			Grup II			p
	n	Medyan (pg/dL)	Y25-Y75	n	Medyan (pg/dL)	Y25-Y75	
IL6 (1)	18	531	138-1112	19	268	8-598	0,181
IL6 (2)	18	374	204-494	19	233	163-327	0,154
IL6 (3)	18	34	9-1075	19	102	40-304	0,665
IL6 (4)	18	295	93-1813	19	182	104-1372	0,931
IL6 (5)	18	850	528-2004	19	908	108-2107	0,885
IL8 (1)	18	112	26-210	19	79	21-486	0,729
IL8 (2)	18	94	54-175	19	185	76-327	0,109
IL8 (3)	18	85	62-174	19	143	94-189	0,284
IL8 (4)	18	81	64-107	19	116	70-152	0,223
IL8 (5)	18	77	54-112	19	58	50-85	0,339

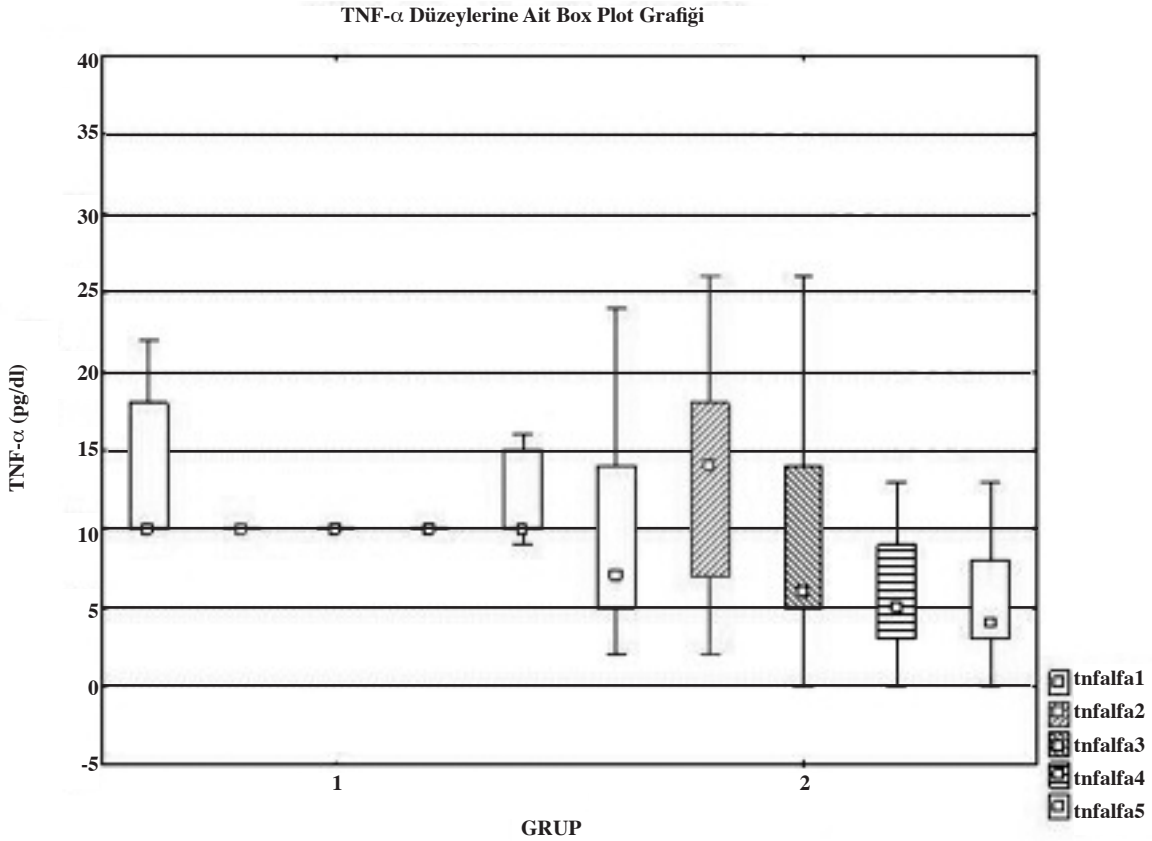
## TARTIŞMA

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre, yüksek doz insülin uygulamasının kan glukoz düzeyi kontrolünde standart gruba oranla daha etkili olduğu saptanmıştır. Ortalama glukoz düzeyi yüksek doz uygulanan

**Kan Glukoz Düzeylerine Ait Error Bar Grafığı**



**Şekil 1. Grup I ve II'nin preoperatif ve peroperatif 30., 60., 90. ve 120. dk. kan glukoz düzeyleri (PREOP KS: preoperatif kan glukoz düzeyi, PEROP KS: peroperatif kan glukoz düzeyi).**



Şekil 2. Grup I ve II'nin TNF- $\alpha$  düzeyleri.

grupta normal sınırlar içinde olsa da, sekiz hastada hipoglisemi gelişmesi bu yöntemin çok sıkı takip gerektirdiğini göstermektedir. Standart yöntemin kullanıldığı grupta ise bir hastada hipoglisemi gelişmiş ancak özellikle peroperatif 90. ve 120. dk.'larda glukoz düzeylerini kontrol altına almak zor olmuştur.

Hipergliseminin immün sistem üzerine güçlü etkisi olduğu bilinmektedir. Akut kısa dönem hiperglisemi immün sistemin bütün temel bileşenlerini etkilemekte, nötrofil aktivasyonunun yavaşlaması kemotaksis ve fagositozda azalma ile serbest radikal üretiminde artmaya neden olmaktadır<sup>(14-16)</sup>. Ciddi bir travma oluşturan açık kalp cerrahisi olgularında da peroperatif ve postoperatif dönemde sıklıkla hiperglisemi oluşmaktadır<sup>(15)</sup>. Proinflamatuvar sitokin düzeylerinde artma ile karakterize bu stres yanıt, yara yeri infeksiyonlarını ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle, özellikle açık kalp cerrahisi gibi komplikasyon riskinin yüksek olduğu ameliyatlarda sıkı glisemik kontrolün önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır<sup>(17-19)</sup>. Bunun yanı sıra hipergliseminin oluşturduğu olumsuz etkileri azaltmaya çalışırken hipoglisemi riskini de göz

ardı etmemek gerekmektedir. Yapılan klinik bir çalışmada sepsisli hastalarda kan glukoz düzeyinin <110 mg dL<sup>-1</sup> tutulmasının mortalite üzerine olumlu etkisi saptanmamıştır<sup>(20)</sup>. Aynı çalışmada, hipogliseminin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu öne sürülmüştür<sup>(20)</sup>. Retrospektif analiz çalışmalarında da, hastaneye geliş anında ve yatış süresince hipoglisemi olan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir<sup>(21)</sup>. Kan glukoz düzeyinin düşüklüğünün avantajlarından yararlanmak ve hipoglisemi insidans ve süresini kısaltmak adına, <110 mg dL<sup>-1</sup> yerine 110-130 mg dL<sup>-1</sup> düzeyini hedef almak daha akılcı gibi durmaktadır<sup>(21,22)</sup>.

Hipergliseminin kontrol altına alınmasının yanı sıra insülinin endotelial hücrelerde ve mononükleer lökositlerde antiinflamatuvar etki gibi biyolojik özelliklerinin ortaya çıkarılması bu konuya olan önemi arttırmıştır<sup>(23-25)</sup>. İnsülinin endotelde nitrik oksit (NO)'in hızlı salınımına neden olarak arteriyel ve venöz sistemde vazodilatör etki gösterdiği ve endotelde lökosit adezyonunu azalttığı belirlenmiştir<sup>(26-28)</sup>.



Çalışmamızda, gruplar arasındaki kullanılan insülin miktarı ve glukoz düzeylerindeki farklılıkların inflamatuvar göstergeler ile ilişkisine bakıldığında yüksek doz insülin kullanılan grupta, postoperatif 12 ve 24. st.'lerde TNF- $\alpha$  düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. IL-6 ve IL-8 düzeylerinin ise gruplar arasında farklılık göstermemesi cerrahi travma ve ekstrakorporeal dolaşıma bağlı oluşan inflamatuvar yanıtın düşük oranda baskılandığını göstermektedir. Ancak, açık kalp cerrahisi inflamasyonu çok yüksek düzeyde tetikleyen bir uygulamadır ve bu çok parametrelili reaksiyonun yalnızca sıkı glisemik kontrol ve yüksek insülin düzeyleri ile kontrol altına alınabilmesi olası değildir. Bu nedenle yalnızca TNF- $\alpha$  salınımının azalması bile çok olumlu bir etkidir. Antiinflamatuvar etkinin mekanizması ise olasılıkla hem glukoz düzeylerinin kontrol altına alınması hem de yüksek insülin miktarlarına bağlıdır. Standart grupta yalnızca hipergliseminin kontrolü inflamasyon üzerine etkili olabileceken, diğer grupta glisemik kontrole ek olarak insülinin antiinflamatuvar özelliğinin de devreye girmesi TNF- $\alpha$  düzeylerinde oluşan farklılığı açıklayabilir. Bu bulgu yüksek doz insülin infüzyonu eşliğinde sıkı glisemik kontrolün inflamasyon üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürse de, IL-6 ve IL-8 düzeylerinin benzer olması bu etkinin düzeyi konusunda soru işaretleri oluşturmaktadır. Biyokimyasal bulguların postoperatif erken dönem klinik bulgulara ve organ fonksiyonlarına olan yansımaları değerlendirilerek bu sorulara yanıt aranabilir. Çalışmamız klinik bulgu ve komplikasyonları kapsamamaktadır, ancak benzer bir çalışmada postoperatif 4. st.'de ölçülen troponin düzeylerinin yüksek doz insülin infüzyonu uygulanan grupta standart gruba oranla önemli derecede düşük olduğu ve vazopressör gereksiniminin de daha az olduğu saptanmıştır<sup>(15)</sup>. Ayrıca sıkı glisemik kontrolün KABG'yi takiben aritmi ve kalp yetmezliği riskini azalttığı yönünde bulgular da mevcuttur<sup>(29,30)</sup>.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda, sıkı glisemik kontrol ile hem kan şekerinin kontrol altında tutulması hem de insülinin antiinflamatuvar etkisi ile birlikte inflamasyonun şiddeti azalmaktadır. Bu bulgu özellikle açık kalp cerrahisi gibi büyük ameliyatlarda postoperatif dönemdeki organ fonksiyonları açısından çok önemlidir. Bunun yanı sıra, uygulamalar sırasında oluşabilecek hipoglisemi riski gözardı edilmemeli ve sık aralıklarla yapılan ölçümlerle önlenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. **Cherny M, Baumer H, Kilo J, et al.** Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur Cardiothorac Surg* 2000;17(6):737-742. PMID:10856869 [http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940\(00\)00420-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1010-7940(00)00420-6)
2. **Serrano CV, Souza JA, Lopez NH, et al.** Reduced expression of systemic proinflammatory and myocardial biomarkers after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *J Crit Care* 2010;25(2):305-312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.06.009> PMID:19781902
3. **Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al.** Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000034509.14906.AE> PMID:12379575
4. **Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F.** Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996;45:954-959. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.45.7.954> PMID:8666148
5. **Su H, Sun X, Ma H, et al.** Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury and blunts cardioprotective effect of GIK. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E626-35. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00221.2007> PMID:17519283
6. **Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC.** Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)08415-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08415-9)
7. **Chun-Hu G, Qin C, Yun-Ya W, et al.** Effects of insulin therapy on inflammatory mediators in infants undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine* 2008;44:96-100. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.06.014> PMID:18783962
8. **Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.** Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011300> PMID:11794168
9. **Van der Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al.** Intensive insulin therapy in medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354(5):449-461. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa052521> PMID:16452557
10. **Dandona P, Aljada A, Mohanty, P et al.** Insulin inhibits intranuclear nuclear factor  $\kappa$ B and stimulates I $\kappa$ B in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-3265. PMID:11443198 <http://dx.doi.org/10.1210/jc.86.7.3257>
11. **Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P.** Insulin inhibits the proinflammatory transcripti-

- on factor early growth response gene-1 ekspresion in mononuclear cells and reduces plasma tissue factor and plasminogen activator inhibitor concentrations. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1419-1422.  
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.87.3.1419>
12. **Jonassen AK, Brar BK, Mjos OD, et al.** Insulin administered at reoxygenation exerts a cardioprotective effects in myocytes by a possible antiapoptotic mechanism. *J Moll Cell Cardiol* 2000;32:757-764.  
<http://dx.doi.org/10.1006/jmcc.2000.1118>  
 PMid:10775481
  13. **Visser L, Zuurbier CJ, Hock FJ, et al.** Glucose, insulin and potassium applied at perioperative hyperinsulinemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2005;95:448-457.  
<http://dx.doi.org/10.1093/bja/aei220>  
 PMid:16100235
  14. **Hoedemackers CW, Pickers P, Netea MG, van Deuren M, Van der Hoeven JG.** Intensive insulin therapy does not alter the inflammatory response in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2005; 9:790-97.  
<http://dx.doi.org/10.1186/cc3911>  
 PMid:16356228 PMCID:1414017
  15. **Albacker T, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K.** High dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2008;86:20-28.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.03.046>  
 PMid:18573392
  16. **Turina M, Fry DE, Polk HC.** Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624-1633.  
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000170106.61978.D8>  
 PMid:16003073
  17. **Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P.** Proinflammatory effects of glucose and antiinflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007;99(Supp):15B-26B.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.003>  
 PMid:17307055
  18. **Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GI, et al.** Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.  
 PMID:12771873.  
<http://dx.doi.org/10.1067/mtc.2003.181>  
 PMid:12771873
  19. **Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS.** Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-1502.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000121747.71054.79>  
 PMid:15006999
  20. **Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716>  
 PMid:18184958
  21. **Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M.** Association between hyper and hypoglycemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255-1261.  
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>  
 PMid:15821004
  22. **Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P.** Insulin as an antiinflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:14-20.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.038>  
 PMid:19179212
  23. **Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R.** Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxemic rats. *Endocrinology* 2004;145:4084-4093.  
<http://dx.doi.org/10.1210/en.2004-0592>  
 PMid:15192048
  24. **Jeschke MG, Einspainer R, Klein D, Jauch KW.** Insulin attenuates systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med* 2002;8:443-450.  
 PMid:12435855 PMCID:2040014
  25. **Dandona P, Aljada A, Mohanty P.** The antiinflammatory and potential antiatherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45:924-930.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-001-0766-5>  
 PMid:12107738
  26. **Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD.** Insulin mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94:1172-1179.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI117433>  
 PMid:8083357 PMCID:295191
  27. **Zeng G, Quon MJ.** Insulin stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin: direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996; 98:894-898.  
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI118871>  
 PMid:8770859 PMCID:507502
  28. **Aljada A, Dandona P.** Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000; 49:147-150.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495\(00\)91039-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0026-0495(00)91039-4)
  29. **Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA, Bao Y, Cabral H, Apstein CS.** Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-502.  
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000121747.71054.79>  
 PMid:15006999
  30. **Quinn DW, Pagano D, Bonser RS, et al.** Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose insulin potassium: a randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:34-42.  
 PMID:16399292  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.05.057>  
 PMid:16399292