

POSTOPERATİF KAN ŞEKERİ DÜZEYİNİN İNFEKSİYONLA İLİŞKİSİ*

Adnan İŞGÖR

Medical Park Göztepe Hastanesi, Genel Cerrahi Birimi, İSTANBUL
adnisg75@hotmail.com

ÖZET

Peroperatif ya da erken postoperatif devrede kan şekeri düzeyi yüksek seyreden non-diyabetik hastalarda infeksiyon riskinin fazla olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda cerrahi yoğun bakım birimlerinde, kan şekerinin normal sınırlar içinde (80-110 mg/dl) tutulması ile cerrahi alan infeksiyon oranlarının azaldığı belirlenmiştir. İnsülin ile kan şekerinin sıkı kontrolü (TGC) adı verilen bu yaklaşımın şiddetli sepsis ya da septik şoku olan hastalardaki yararı tam açıklığa kavuşmamıştır. Çünkü TGC sırasında oluşabilecek hipoglisemi mortaliteyi arttırabilmektedir. Dolayısıyla infeksiyon riskinin azaltılmasında peroperatif ve erken postoperatif devrede kan şekeri düzeyinin 140-150 mg/dl altında tutulmasının yeterli olabileceği genel kabul görmeye başlamıştır.

Anahtar sözcükler: cerrahi alan infeksiyonu, kan şekeri, kan şekerinin sıkı kontrolü, TGC

SUMMARY

The Relation between Postoperative Blood Sugar Level and Infection

It has been shown that in non-diabetic patients with high level of blood sugar in the per or early postoperative stage, there is a higher rate of infection. In surgical intensive care units when blood sugar is kept within normal limits (80-110 mg/dl) the infection rate decreases. The advantages of this approach Tight Glucose Control (TGC) via insulin in patients with sepsis or septic shock has not yet been clearly demonstrated as hypoglycemia that may occur during TGC may also increase mortality. Therefore, it has been widely accepted that keeping blood sugar levels below 140-150 mg/dl during per and early postoperative stage may be sufficient in reducing the risk of infection.

Keywords: blood sugar level, surgical site infection, TGC, tight glucose control

GİRİŞ

Cerrahi girişim geçiren hastalarda gelişebilecek postoperatif cerrahi alan infeksiyonları en önemli morbidite nedenlerinden birisidir. Genel hastane infeksiyonları içinde sıklık açısından 3. sırada (% 14-17), cerrahi hastalarında ise 1. sırada (% 38) yer alan cerrahi alan infeksiyonları hem hastanede yatış süresini uzatır hem de maliyeti arttırır^(16,24,27,38). İleri yaş, yüksek ASA derecesi, acil cerrahi, diyabet ya da hiperglisemi ve cerrahi sırasında iki üniteden fazla eritrosit süspansiyonu verilmesi postoperatif cerrahi alan infeksiyon riskini arttırır. Ayrıca sepsis veya septik şok gelişen cerrahi hastalarda yeterli tedaviye karşın mortalite oranı % 40'a kadar

çıkabilmektedir⁽⁴⁾. Yaşayan hastaların hastanede kalış süreleri de medikal sepsisli hastalara göre daha uzundur⁽¹⁾ ve bu durumun neden olduğu parasal yük ileri boyutlardadır.

Özellikle sepsis, şiddetli sepsis ve septik şok olmak üzere yoğun bakım birimlerindeki kritik hastalar için 2004 yılında yayınlanan "Surviving Sepsis Campaign" kılavuzu (SSG)⁽¹⁴⁾, 2008 yılında yeni verilere dayanılarak yeniden düzenlenmiştir⁽¹⁵⁾. Bu düzenlemede odaklanan noktalar arasında kan şekeri düzeyinin kontrolü, steroid kullanımı, rekombinant insan aktive edilmiş protein C (rhAPC) kullanımı ve total parenteral beslenme uygulanması vardır. Bu konuda, kan şekeri düzeyinin kontrolü ile infeksiyon arasındaki ilişkiye değinilecektir.

*27. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı Oturum-1 Sunumu (25-29 Nisan 2012, Sarıyerme-Muğla)

SEPSİSTE METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Sepsis patofizyolojisinde hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar yanıtlar önemli rol oynamaktadır. Bu yanıtlar sonucunda ortaya çıkan fazla miktardaki mediyatörler, metabolik değişiklikler de dahil olmak üzere çeşitli organ ve sistemlerde bir çok patolojik olayın gelişmesine neden olurlar⁽²⁹⁾. Metabolik değişikliklerden biri olan hipergliseminin nedenleri arasında lipoliz, kaslarda glikoliz, karaciğerde glukoneogenez ve glikoliz vardır^(12,29). Hiperglisemi, şiddetli sepsis gibi kritik hastalıklarda hem hastalığın şiddetini hem de kötü prognozu öngören bir belirteç gibi önemli bir rol üstlenir. Ayrıca yaşamsal organlar üzerinde de çeşitli olumsuzlukların ortaya çıkmasına yol açar. Bu olumsuzluklardan birisi; konağın infeksiyonla mücadele etme yeteneğinin azalmasıdır. Bunun nedenleri arasında nötrofil aktivitesinin, reaktif oksijen radikal üretiminin ve bakteri fagositozunun azalması sayılabilir. Bunlara ek olarak erken pro-inflamatuar sitokinler (TNF-alfa, IL-6) artarken, endotelial nitrik oksit düzeyleri azalır⁽⁴¹⁾. Bu bağlamda kritik hastalardaki IL-6 düzeyi ile hiperglisemi ve hipergliseminin kontrolü arasındaki ilişkiler gündeme girmiş ve yoğun bakım ünitelerinde izlenen hastalarda günlük IL-6 düzeylerinin ölçülmesi önerilmiştir⁽²¹⁾. Çünkü sepsis ve diğer kritik hastalarda oluşan inflammatuar yanıtın en önemli değişkenlerinden birisi; kolay ölçülebilen ve yarı ömrü uzun olan IL-6 düzeyidir⁽³²⁾. Bu düzeyin 1000 pg/ml üzerinde olması hipersitokine mi olduğunu ve hastalarda sistemik inflammatuar yanıtın şiddetli olduğunu gösterir⁽³¹⁾. Hiperglisemik hastalarda IL-6 düzeyi 1000 pg/ml'nin altında olduğunda insülinle kan şekerinin sıkı bir şekilde kontrol (Tight Glucose Control; TGC) şansının yüksek, buna karşın IL-6 düzeyi 10,000 pg/ml'den yüksek olanlarda oldukça düşük olduğu belirlenmiştir⁽²⁰⁾. IL-6 düzeyi çok yüksek olan hastalarda önce hemofiltrasyon yapılarak IL-6 düzeyi düşürüldüğünde kan şekeri düzeyinin daha kolay kontrol edilebildiği gösterilmiştir⁽²⁶⁾.

Sepsis patofizyolojisinde rol oynayan diğer önemli bir mekanizma; hiperglisemiye bağlı oluşan fazla miktarda glikasyon son ürün-

leri (AGE) ile bunların reseptörü (RAGE) arasındaki etkileşimler sonucu inflammatuar yanıtın ortaya çıkabilmesidir⁽⁵⁾.

Cerrahi alan infeksiyonu ve/veya sepsis tedavisinde; antibiyotik, apse drenajı ve gerektiğinde cerrahi girişim ile infeksiyon kaynağının kontrolü en önemli yaklaşımlardır⁽²¹⁾. Bu yaklaşımlarla beraber hemodinamik stabilizasyonun sağlanması mutlaka gereklidir⁽³³⁾.

Tüm bu yaklaşımların yanında kan şekeri düzeyinin sıkı kontrolünün gerektiği de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Günümüzde tam açıklığa kavuşmamış olmakla beraber kan şekerinin kontrolü ile yukarıda patofizyolojide değinilen bazı yanıtların azaltılabildiği düşünülmektedir. Ayrıca insülin tedavisinin şiddetli travma ve hiperglisemiye bağlı sistemik inflammatuar yanıtı azalttığı⁽²²⁾, deneysel bir çalışmada⁽¹⁷⁾ ise insülinin kan şekeri düzeyinden bağımsız olarak glikojen sintaz kinaz-3-beta'yı inhibe ederek organ disfonksiyonlarına karşı koruyucu etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca insülin ile TGC uygulanan kritik hastalarda hepatosit mitokondriyal ultrasütrüktürü ve fonksiyonu üzerinde yararlı etkileri olduğu ileri sürülmüştür⁽⁴³⁾. Diğer yandan yoğun bakım biriminde TGC uygulanan hastalarda mortalitenin % 8'den % 4.6'ya gerilediği gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Ayrıca bu yaklaşımla kan infeksiyonları, akut böbrek yetmezliği ve polinöropati/miyopati ile ilgili morbitide de önemli miktarda azalmaktadır⁽⁹⁾. TGC'nin diğer bir olumlu etkisi yukarıda değinilen RAGE'nin düzenlenmesi olasılığıdır. Bu bağlamda TGC'nin AGE oluşmasını azalttığı ve sonuçta AGE ile RAGE arasındaki etkileşimin kontrol edilerek inflammatuar yanıtın azaltılabileceği düşünülmektedir⁽⁵⁾.

TGC'nin sepsisli hastalarda plazminojen aktivator inhibitörü (PAI-1) düzeyini azaltarak fibrinolizisi düzenleyebildiği ve mortaliteyi azalttığı da belirtilmektedir⁽³⁶⁾.

KAN ŞEKERİNİN KONTROLÜ

Bilindiği gibi özellikle cerrahi girişim yapılan diyabetik hastalarda kontrol edilmeyen hiperglisemiye bağlı cerrahi alan infeksiyonu ve diğer nozokomiyal infeksiyonlara yatkınlık art-

makta ve yara iyileşmesi de gecikmektedir⁽³⁵⁾. Bunun yanı sıra diyabetik olmayan kardiyak hastalık ve inme (stroke) olan hastalarda hipergliseminin kötü gidişe neden olduğu gösterilmiş^(7,8), koroner cerrahisi uygulanan, diyabetik olmayan kardiyak hastalarda da postoperatif hipergliseminin mediastenit riskini arttırdığı belirlenmiştir⁽⁴⁰⁾. 2010 yılında ACS-NSQIP veri tabanından yararlanılarak yapılan bir çalışmada⁽²⁾ postoperatif ilk kan şekeri düzeyi 110 mg/dl ve altında olan gruba göre kan şekeri düzeyi 111-140 mg/dl olan hastalarda ortalama 3.61 kat, kan şekeri düzeyi 220 mg/dl'den yüksek olanlarda ise ortalama 12.13 kat daha fazla cerrahi alan infeksiyonu saptanmıştır. Alt gruplara bakıldığında, kolorektal cerrahi geçiren grupta kan şekeri düzeyi 140 mg/dl altında olan hastalarda cerrahi alan infeksiyonu gelişmesi, 140 mg/dl üzerinde olanlara göre 3.2 kat fazla bulunmuştur (sırasıyla % 7.6 ve % 20.6). Dolayısıyla bu hastalara kan şekeri düzeyinin eşik değeri 140 mg/dl olarak kabul edilmiştir.

Geçmişte diyabetik hastalarda hipoglisemi endişesi nedeniyle drip insulin tedavisi ile kan şekeri düzeyinin 200 mg/dl civarında tutulması genel kabul görmüştür. Ancak daha önce de değinilen cerrahi yoğun bakım biriminde yapılan bir çalışmada insulin ile sıkı TGC yapılarak kan şekeri 80-110 mg/dl arasında tutulan hastalarda, klasik yaklaşımla kan şekeri 180-200 mg/dl arasında tutulan hastalara göre mortalitenin daha düşük olduğu (sırasıyla % 4.6 ve % 8) saptanmış^(9,42) ve TGC uygulanan hastaların yoğun bakım biriminde daha kısa süre kaldığı belirlenmiştir⁽⁸⁾. Dolayısıyla cerrahi hastalar dahil özellikle yoğun bakım birimlerinde kan şekerinin kontrolü önem kazanmaya başlamıştır.

Sıkı kan şekeri kontrolünün farklı hasta gruplarında farklı sonuçlar verdiği de belirtilmektedir. Travmalı hastalarda TGC ile genel infeksiyon oranlarının belirgin şekilde azaldığı⁽³⁷⁾, başka bir çalışmada ise 24 saatlik kan şekeri düzeyi 180 mg/dl üzerinde seyreden künt travma ve şoklu hastalarda mortalite oranlarının önemli derecede yüksek olduğu, ancak bu hastalarda mortalitenin yüksek infeksiyon oranları ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir⁽³⁹⁾. Bu sonuçlar, travma hastalarında en azından mortalite

açısından TGC uygulamasının mantıklı olabileceğini göstermektedir.

Avrupa kaynaklı bir çalışmada cerrahi ve medikal yoğun bakım birimlerinde hedef kan şekeri düzeyi 80-110 mg/dl ve 140-160 mg/dl olan hastalar arasında karşılaştırılmalı bir çalışma yapılmış ve ilk grupta hipoglisemiye bağlı komplikasyon oranlarının daha yüksek olduğu (% 8.6'ya karşın % 2.4) belirlenmiştir⁽³⁴⁾. Benzer bulgular VISEP⁽⁶⁾ ve NICE-SUGAR⁽¹⁸⁾ çalışmalarında da gösterilmiştir. Ayrıca TGC sırasında tek bir şiddetli hipoglisemi atağının olması bile mortalite riskini arttıracak belirtilmektedir⁽²³⁾. Sepsiste hipoglisemi atağının mortaliteyi artırması mekanizması kesinlik kazanmamakla birlikte, enerji azlığına bağlı beyin harabiyeti gelişmesi olası mekanizmalardan biri olabilir^(3,20). Diğer çalışmalarda da elde edilen benzer veriler nedeniyle olası hipoglisemiden kaçınmak için hedef kan şekeri düzeyinin 145-150 mg/dl'nin altında tutulacak şekilde tedavi edilmeleri gerektiği belirtilmektedir⁽¹⁹⁾.

Bu bulguların ışığında SSG 2008 kılavuzunda⁽¹⁵⁾, insülin dozunun kan şekerini 150 mg/dl altında tutacak şekilde ayarlanması önerilmiştir. Bununla birlikte TCG yaklaşımını standart olarak kullananların çok yakın izleme hipoglisemik atak gelişmesini önlemeleri gerektiği de belirtilmiştir.

Hipergliseminin kontrolü için genel olarak postoperatif devrede 6 saat ara ile kapiller kan şekeri düzeyinin ölçülmesi ve buna uygun insülin dozunun ayarlanması gerekmektedir. Farklı etki süresine sahip insülin preparatları kullanılabilirlikle beraber hızlı etkili insülin analoglarının kullanılması önerilmemektedir⁽²⁾.

Bu yöntemlerle kan glikozu istenen düzeyde tutulabilmekle beraber hipoglisemi ataklarının ortaya çıkması mümkündür. Bu durumdan kaçınmak için uygulanmaya başlanan yapay pankreas yöntemi ile ümit verici sonuçlar alındığı belirtilmektedir. Yapay pankreas, özellikle tip I diyabetli hastalarda kan şekerini kontrol etmek amacıyla kullanılan ve halen geliştirilmekte olan bir kapalı döngü sistemidir. Bu amaçla geliştirilen aygıtlar arasında; hasta başı kapalı sistemler (eksternal) ve vücuda implante edilebilen sistemler (internal) yer almaktadır. Özellikle implante edilen sistemlerde aşılması

gereken sorunlar vardır ve bunlarla ilgili geliştirme çalışmaları devam etmektedir^(10,11). Bu nedenle bu konuda bunlara değinilmeyecektir.

Bir hasta başı yapay pankreas kapalı döngü sisteminde; kan glikoz düzey algılayıcısı, kontrol algoritmine sahip bilgisayar ve infüzyon yapabilen pompa sistemleri yer alır⁽²⁸⁾. Algılayıcı, kan şekeri düzeyini sürekli ölçebilecek şekilde ayarlanmış olup, burada elde edilen veriler elektrik sinyalleri haline çevrilerek bilgisayar sistemine aktarılır. Bilgisayar, özgün değişkenlere göre programlanmış algoritmeler içerir. Böylece bir yandan kan şekeri düzeyine göre insülin infüzyonu otomatik olarak sağlanırken olası hipoglisemi geliştiğinde diğer bir pompa aracılığı ile hastaya glikoz veya glukagon da verilebilmektedir⁽²⁸⁾. Kritik hastalarda ameliyat sırasında ve postoperatif devrede kısa süreli kullanımları nedeniyle hasta başı yapay pankreasın bu hastalarda yararlı olduğu ve özellikle yoğun bakım birimlerinde hemşirenin iş yükünün azalmasında önemli bir role sahip oldukları vurgulanmaktadır⁽²⁵⁾.

Yukarıda değinilen veriler, postoperatif devrede, özellikle infeksiyöz komplikasyonların önlenmesi ve sepsise bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması için gerektiğinde yoğun insülin tedavisi ile hastalarda kan şekerinin 150 mg/dl altında tutulmasının önemli olduğunu vurgulamaktadır. Bununla birlikte bu hedefe ulaşmak için başka yaklaşımların da gündeme gelmesi söz konusudur. Bunlardan birisi adrenajik beta reseptör blokerlerinin kullanılması olabilir. Çünkü son zamanlarda beta blokerlerin; metabolizma, glikoz homeostazı, sitokin ekspresyonu ve miyokard fonksiyonları üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir^(13,30).

KAYNAKLAR

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-10. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002> PMID:11445675
2. Ata A, Lee J, Bestle SL, Desemone J, Stain SC. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients, *Arch Surg* 2010;145(9):858-64. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.2010.179> PMID:20855756
3. Auer RN. Hypoglycemic brain damage, *Metab Brain Dis* 2004;19(3-4):169-75. <http://dx.doi.org/10.1023/B:MEBR.0000043967.78763.5b> PMID:15554413
4. Barie PS, Williams MD, McCollam JS et al. Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis, *Am J Surg* 2004;188(3):212-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2004.06.008> PMID:15450822
5. Bopp C, Bierhaus A, Hofer S et al. Bench-to bedside review: The inflammation-perpetuating pattern-recognition receptor RAGE as a therapeutic target in sepsis, *Crit Care* 2008;12(1):201. <http://dx.doi.org/10.1186/cc6164> PMID:18226173 PMCid:2374592
6. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis, *N Engl J Med* 2008;358(2):125-39. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa070716> PMID:18184958
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview, *Lancet* 2000;355(9206):773-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)08415-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(99)08415-9)
8. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview, *Stroke* 2001;32(10):2426-32. <http://dx.doi.org/10.1161/hs1001.096194> PMID:11588337
9. Carney DE, Matsushima K, Frankel HL. Treatment of sepsis in the surgical intensive care unit, *Isr Med Assoc J* 2011;13(11):694-9. PMID:22279706
10. Cobelli C, Renard E, Kovatchev B. Artificial pancreas: past, present, future, *Diabetes* 2011;60(11):2672-82. <http://dx.doi.org/10.2337/db11-0654> PMID:22025773
11. Dassau E, Atlas E, Phillip M. Closing the loop, *Int J Clin Pract Suppl* 2011;170:20-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02575.x> PMID:21323809

12. Day KM, Haub N, Betts H, Inwald DP. Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis, *Pediatr Crit Care Med* 2008;9(6):636-40.
<http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e31818d350b>
PMid:18838926
13. de Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D. Bench-to-bedside review: Beta-adrenergic modulation in sepsis, *Crit Care* 2009;13(5):230.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc8026>
PMid:19863760 PMCid:2784350
14. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *Intensive Care Med* 2004;30(4):536-55.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-004-2210-z>
PMid:14997291
15. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, *Crit Care Med* 2008;36(1):296-327.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41>
PMid:18158437
16. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA Jr. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program, *J Am Coll Surg* 2004;199(4):531-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.276>
PMid:15454134
17. Dugo L, Collin M, Allen DA et al. Insulin reduces the multiple organ injury and dysfunction caused by coadministration of lipopolysaccharide and peptidoglycan independently of blood glucose: role of glycogen synthase kinase-3beta inhibition, *Crit Care Med* 2006;34(5):1489-96.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000215457.83953.E3>
PMid:16557150
18. Finfer S, Chittock DR, Su SY et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients, *N Engl J Med* 2009;360(13):1283-97.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
PMid:19318384
19. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients, *JAMA* 2003;290(15):2041-7.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.15.2041>
PMid:14559958
20. Hirasawa H, Oda S, Nakamura M. Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock, *World J Gastroenterol* 2009;15(33):4132-6.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.4132>
PMid:19725146 PMCid:2738808
21. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis, *N Engl J Med* 2003;348(2):138-50.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra021333>
PMid:12519925
22. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma, *Ann Surg* 2004;239(4):553-60.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000118569.10289.ad>
PMid:15024317 PMCid:1356261
23. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes, *Crit Care Med* 2007;35(10):2262-7.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B>
PMid:17717490
24. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999, *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(4):250-78.
<http://dx.doi.org/10.1086/501620>
PMid:10219875
25. Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K. Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses, *J Artif Organs* 2012;15(1):71-6.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10047-011-0611-7>
PMid:21947674
26. Nakada TA, Oda S, Matsuda K et al. Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock, *Mol Med* 2008;14(5-6):257-63.
<http://dx.doi.org/10.2119/2007-00108.Nakada>
PMid:18327291 PMCid:2263139
27. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004, *Am J Infect Control* 2004;32(8):470-85.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2004.10.001>
28. Nishida K, Shimoda S, Ichinose K, Araki E, Shichiri M. What is artificial endocrine pancreas? Mechanism and history, *World J Gastroenterol* 2009;15(33):4105-10.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.4105>
PMid:19725141 PMCid:2738803
29. Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN.

- Metabolism modulators in sepsis: propranolol, *Crit Care Med* 2007;35(9 Suppl):S616-20.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000278599.30298.80>
 PMid:17713418
30. Novotny NM, Lahm T, Markel TA et al. Beta-blockers in sepsis: reexamining the evidence, *Shock* 2009;31(2):113-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e318180ffb6>
 PMid:18636043
31. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity, *Shock* 2001;16(2):83-96.
<http://dx.doi.org/10.1097/00024382-200116020-00001>
 PMid:11508871
32. Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis, *Cytokine* 2005;29(4):169-75.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.010>
 PMid:15652449
33. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings, *Chest* 2006;130(5):1579-95.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.5.1579>
 PMid:17099041
34. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the glucontrol study, *Intensive Care Med* 2009;35(10):1738-48.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-009-1585-2>
 PMid:19636533
35. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM et al. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus, *Mayo Clin Proc* 2005;80(12):1558-67.
<http://dx.doi.org/10.4065/80.12.1558>
 PMid:16342648
36. Savioli M, Cugno M, Polli F et al. Tight glycemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis, *Crit Care Med* 2009;37(2):424-31.
<http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819542da>
 PMid:19114908
37. Scalea TM, Bochicchio GV, Bochicchio KM, Johnson SB, Joshi M, Pyle A. Tight glycemic control in critically injured trauma patients, *Ann Surg* 2007;246(4):605-10; discussion 610-2.
<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e318155a789>
 PMid:17893497
38. Smyth ET, Emmerson AM. Surgical site infection surveillance, *J Hosp Infect* 2000;45(3):173-84.
<http://dx.doi.org/10.1053/jhin.2000.0736>
 PMid:10896795
39. Sperry JL, Frankel HL, Vanek SL et al. Early hyperglycemia predicts multiple organ failure and mortality but not infection, *J Trauma* 2007;63(3):487-93.
<http://dx.doi.org/10.1097/TA.0b013e31812e51fc>
 PMid:18073591
40. Swenne CL, Lindholm C, Borowiec J, Schnell AE, Carlsson M. Peri-operative glucose control and development of surgical wound infections in patients undergoing coronary artery bypass graft, *J Hosp Infect* 2005;61(3):201-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2005.02.015>
 PMid:16039014
41. Turina M, Fry DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects, *Crit Care Med* 2005;33(7):1624-33.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000170106.61978.D8>
 PMid:16003073
42. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients, *N Engl J Med* 2001;345(19):1359-67.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011300>
 PMid:11794168
43. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients, *Lancet* 2005;365(9453):53-9.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17665-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17665-4)