

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK BESLENME ANABİLİM DALI

KRİTİK HASTALARDA BESLENME VE
İNFLAMASYONUN PLAZMA TİAMİN VE ERİTROSİT
TİAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Hazırlayan
Nurhayat Tuğra ÖZER

Danışman
Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

Doktora Tezi

Aralık 2022
KAYSERİ

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK BESLENME ANABİLİM DALI**

**KRİTİK HASTALARDA BESLENME VE
İNFLAMASYONUN PLAZMA TİAMİN VE ERİTROSİT
TİAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

**Hazırlayan
Nurhayat Tuğra ÖZER**

**Danışman
Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN**

**Bu tez Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2020-10687 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Aralık 2022
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı : Nurhayat Tuğra ÖZER

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Kritik Hastalarda Beslenme ve İnflamasyonun Plazma Tiamin ve Eritrosit Tiamin Difosfat Seviyesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Nurhayat Tuğra ÖZER

Danışman

Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN danışmanlığında **Nurhayat Tuğra ÖZER** tarafından hazırlanan “**Kritik Hastalarda Beslenme ve İnflamasyonun Plazma Tiamin ve Eritrosit Tiamin Difosfat Seviyesi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi**” adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Klinik Beslenme** Anabilim Dalında **Doktora tezi** olarak kabul edilmiştir.

02.12.2022

JÜRİ:

İmza

Danışman : Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

Üye : Prof. Dr. Sibel AKIN

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Gülten CAN SEZGİN

Üye : Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Aslı Gizem ÇAPAR

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /
Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tez projesinin planlanması, yürütülmesi ve yazılması hususlarında göstermiş olduğu sonsuz destek ve yardımlarından ötürü tez danışmanım Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Sungur, Prof. Dr. Sibel Akın, Dr. Öğr. Üyesi Gülten Can Sezgün ve Dr. Öğr. Üyesi Şahin Temel'e teşekkürü borç bilirim.

Bir YÖK 100/2000 Doktora Projesi bursiyeri olarak doktora eğitimim boyunca beni destekleyen Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı'na ve BİDEB-2211-A programı kapsamında beni destekleyen Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

Tez projemi, TDK-2020-10687 proje kodu ile destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi ve Birim Personeline, tez çalışmamda örneklerin elde edilmesinde yardımcı olan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine, tez çalışmamın laboratuvar aşamasında yardımcı olan Erciyes Üniversitesi TAUM'a, Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÇADIR'a ve Gülser-Dr. Mustafa Gündoğdu Kapsamlı Hizmet Laboratuvarı'nın tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca her daim yanımda olan, en zor anları beraber atlattığım sevgili arkadaşlarım Hatice Kübra GÜCÜK'e ve Sümeyye AYGÜN'e teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım süresince fedakârlıklar gösterip, yaşamımın her döneminde bana duydukları sonsuz güven için anneme, babama ve kardeşlerime en derin duygularla teşekkür ederim.

Bu tezi sevgili anneme ve babama ithaf ediyorum.

Nurhayat Tuğra ÖZER

Kayseri, Aralık 2022

KRİTİK HASTALARDA BESLENME VE İNFLAMASYONUN PLAZMA TİAMİN VE ERİTROSİT TİAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Nurhayat Tuğra ÖZER

T. C. Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,

Klinik Beslenme Anabilim Dalı

Doktora Tezi, Aralık 2022

Danışman: Prof. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

ÖZET

Tiamin (B₁ vitamini), başlıca makrobesinlerin vücutta enerjiye dönüşmesinde yer alan glikoliz basamaklarında ve Krebs döngüsünde olmak üzere birçok metabolik yolakta kofaktör rol oynayan bir vitamindir. Kritik hastalıkta çeşitli katabolik hormonların aktivasyonuna bağlı olarak gelişen hipermetabolik durum, tiamin düzeyinde azalmaya neden olabilir. Kritik hastalara yeterli beslenme desteğinin sağlanamaması tiamin eksikliği ile sonuçlanabilir. Tiamin eksikliği, kritik hastalarda beslenme yolu ile alınan enerjinin vücutta kullanılmasını engelleyebilir. Bu durum bir kısır döngü oluşturarak tiamin eksikliğinin görülme sıklığı artar. Bunlara bağlı olarak kritik hastalarda tiamin düzeyinin belirlenmesi önemlidir. Tiamin düzeyinin belirlenmesinde kullanılan plazma tiamin analizi kritik hastalığın neden olduğu inflamasyondan etkilenmektedir. Tiamin düzeyinin belirlenmesinde kullanılan başka bir yöntem olan eritrosit tiamin difosfat (eThDP) düzeyi inflamasyondan etkilenmez ancak teknik olarak daha zor bir yöntemdir. Bu çalışmanın amaçları: kritik hastalarda, ardışık plazma tiamin ve eThDP düzeylerini belirlemek, kritik hastalarda beslenme tedavisinin ve sistemik inflamasyonun plazma tiamin ve eThDP düzeyi üzerine etkisini incelemektir. Bu çalışma prospektif olarak medikal yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'de yapıldı. Bu gözlemsel çalışmaya 48 saat ve üzeri YBÜ' de tedavi gören, 18 yaş ve üzeri olan hastalar kabul edildi. Çalışmaya alınan hastalardan, birinci örnekleme noktasında (YBÜ'deki ilk 24 saat içinde) ve ikinci örnekleme noktasında (YBÜ kalış < 7 gün olan hastalarda taburculuk günü, YBÜ kalış > 7 gün olan hastalarda 7.gün) kan örnekleri alındı. Plazma tiamin ve eThDP düzeyleri, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile analiz edildi. Kritik hastalarda eThDP düzeyinin hemoglobin düzeyine oranının (eThDP/Hb) referans aralığı 275-675 ng/g Hb olarak kabul edildi. Serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri turbidimetrik analiz ile belirlendi. Bu çalışmaya 50 kritik hasta dahil edildi. Örneklemenin %57'si erkekti ve medyan yaşı 68.0 (interkartil (IQR): 52.5-75.5) yılı. Hastaların en sık YBÜ yatış nedenleri, solunum yetmezliği (%28), sepsis/septik şok (%18) ve nörolojik problemler (%18) idi. Çalışma katılımcılarının ortalama Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II -APACHE II) skoru 12.0 (IQR: 7.0-22.0) ve ortalama Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment -SOFA) skoru 4.0 ± 2.99 idi. Hastaların ortalama plazma tiamin düzeyi birinci örnekleme zaman noktasında 13.6 ± 5.22 nmol/L, ikinci örnekleme zaman noktasında 15.2 ± 5.06 nmol/L idi. Hastaların medyan eThDP düzeyleri birinci örnekleme zaman noktasında 188.3 (IQR: 133.7- 268.2) nmol/L ve ikinci örnekleme zaman noktasında 170.6 (IQR: 106.5- 259.5) nmol/L idi. Plazma tiamin ve eThDP

düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon yoktu ($p=0.864$, $p=0.696$). Hastaların medyan eThDP/Hb oranı birinci örnekleme zamanında 621.0 (IQR: 406.9-921.9) ng/g Hb, ikinci örnekleme zamanında 587.8 (IQR: 338.2-889.4) ng/g Hb idi. Hastaların eThDP/Hb oranına göre tiamin düzeyine bakıldığında; birinci örneklemede hastaların %12'sinde, ikinci örnekleme zamanında hastaların %18'inde düşük tiamin düzeyi vardı. Hastaların %26'sında, çalışma boyunca herhangi bir zamanda azalmış tiamin seviyesi gelişti. Hastaların YBÜ'ye kabulde CRP seviyesi medyan 135.4 (IQR: 87.9-172.1) mg/L, ikinci örnekleme zamanında medyan 103.5 (IQR: 38.1-199.9) mg/L idi. CRP düzeyi ile hem plazma tiamin hem de eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (tüm analizler için $p>0.05$). Hastalar enteral beslenme yolu ile Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN) mikronütrient rehberi önerilerine uygun tiamin alımı (2.46-2.83 mg/gün/1500 kkal) sağladı. Tüp yolu ile enteral beslenme alan hastalarda plazma tiamin ve eThDP seviyesi, oral yolla beslenen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.05$). Yapılan çoklu lineer regresyon analizine göre "eThDP düzeyi (ng/g Hb)= $444.321 + (4.916 * \text{Plazma tiamin düzeyi (ng/g Hb)}) - (0.231 * \text{CRP değeri (mg/L)})$ " modeli geliştirildi ($R^2=0.78$, $p=0.020$). Bu çoklu lineer regresyon temelli eşitlik, inflamasyon varlığında vücuttaki gerçek tiamin seviyesi hakkında bize fikir verebilir. Sonuç olarak bu çalışmada, hastaların yaklaşık $\frac{1}{4}$ 'ünde düşük tiamin seviyesi gelişti. Plazma tiamin düzeyi çalışma boyunca artarken eThDP düzeyi azaldı. Hastalarda CRP düzeyi ile hem plazma tiamin hem de eThDP düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Enteral beslenme alan hastalarda plazma tiamin düzeyi ve eThDP düzeyi, oral beslenme alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Enteral Beslenme; Eritrosit Tiamin Difosfat; İnflamasyon; Kritik Hastalık; Plazma Tiamin; Yoğun Bakım Ünitesi.

**INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF NUTRITION AND
INFLAMMATION ON PLASMA THIAMINE AND ERYTHROCYTE
THIAMINE DIPHOSPHATE IN CRITICALLY ILL PATIENTS**

Nurhayat Tugra OZER

T. C. Erciyes University, Institute of Health Science,

Department of Clinical Nutrition

PhD Thesis, December 2022

Supervisor: Prof. Dr. Kursat GUNDOGAN

ABSTRACT

Thiamine (vitamin B₁) is a vitamin that plays a cofactor role in many metabolic pathways, mainly in the glycolysis and Krebs cycle which provide energy from macronutrients in the human body. In critical illness, hypermetabolic state due to increase activation of many catabolic hormones may lead thiamine deficiency. Lack provision of adequate nutrition may result in thiamine deficiency in critically ill patients. Thiamine deficiency may also prevent the use of energy nutritional intake in the metabolism of critically ill patients. This clinical condition creates a vicious circle and increases the incidence of thiamine deficiency. Accordingly, it is important to determine the thiamine level in critically ill patients. The analysis of plasma thiamine analysis to determine thiamine level is affected by inflammation related to critical illness. Erythrocyte thiamine diphosphate (eThDP) status, which is another method for assessing thiamine status, is not affected by inflammation. However, it is a relatively more difficult technical method. The aims of this study were as follows: measure consecutively plasma thiamine and eThDP concentration, investigate of effect of nutritional support and systemic inflammation on plasma thiamine and eThDP levels in critically ill patients. This study conducted prospectively in medical intensive care unit (ICU). This observational study included patients aged >18 years and staying in intensive care unit (ICU) for 48 hours or longer. Blood samples obtained from patients in first study time-point (within first 24 hours in ICU) and second study time point (discharge day in patients with ICU stay <7 days, 7th day in patients with ICU stay >7 days). Plasma thiamine and eThDP values analyzed by high pressure liquid chromatography (HPLC) method. The reference range of eThDP/Hemoglobin ratio (eThDP/Hb) was 275-675 ng/g in critically ill patients. Serum C-reactive protein (CRP) level determined by turbidimetric analysis. Fifty critically ill patients were included in this study. Of these, 57% were male and median age was 68.0 (Interquartile (IQR): 52.5-75.5) years. The most common reasons for ICU admission were respiratory failure (28%), sepsis/septic shock (18%) and neurological problems (18%). The mean Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score was 14.7±7.4 and the mean Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score was 4.0 ± 2.99. The mean plasma thiamine level was 13.6 ± 5.22 nmol/L at first time point, 15.2 ± 5.06 nmol/L at second time point. The median eThDP level was 188.3 (IQR: 133.7- 268.2) at first study time point and 170.6 (IQR: 106.5- 259.5) nmol/L at second study time point. There were no correlation between plasma thiamine and eThDP levels (p=0.864, p=0.696). The median eThDP/Hb ratio were 621.0 (IQR: 406.9-921.9) at 1st study point and 587.8 (IQR: 338.2-889.4) ng/g Hb at 2nd study point. A rate of 12.0% of participants had low thiamine level at ICU admission and 18.0% of patients at

second study time point. During follow-up, 26% of study sample developed below-normal thiamine value. The median CRP value was 135.4 (IQR: 87.9-172.1) mg/L at 1st study point and 103.5 (IQR: 38.1-199.9) mg/L at 2nd study point. The association between CRP levels and both plasma thiamine and eThDP values were not statistically significant ($p>0.05$ for all). Patients achieved sufficient daily thiamine intake (2.46-2.83 mg/day/1500 kkal) via enteral nutrition according to The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) micronutrient guideline. Plasma thiamine and eThDP values were statistically significantly higher in patients receiving enteral nutrition via tube compared to patients receiving regular diet ($p<0.05$ for all). The multiple linear regression showed statistically significant model which is “eThDP level (ng/g Hb)= 444.321 + (4.916*Plasma thiamin level (ng/g Hb)) -(0.231*CRP value (mg/L))” ($R^2=0.78$, $p=0.020$). This multiple linear regression based equation can present an information about the actual level of thiamine status in the presence of inflammation. In conclusion, approximately $\frac{1}{4}$ of study sample had low thiamine concentration. While plasma thiamine increased, eThDP decreased during study period. The relationship between CRP level and both plasma thiamine and eThDP level was not found statistically significant. It was found that patients receiving enteral nutrition had higher plasma thiamine and eThDP levels than patients who received regular diet.

Keywords: Enteral Nutrition; Erythrocyte Thiamine Diphosphate; Inflammation; Critical Illness; Plasma Thiamine; Intensive Care Unit.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI.....	ii
ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR ve SİMGELER	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Tiaminin keşfi	4
2. 2. Tiaminin genel özellikleri ve metabolizmadaki rolü	4
2. 3. Tiaminin besinsel kaynakları ve günlük alım önerileri.....	5
2.4. Tiamin eksikliği nedenleri, patogenezi ve klinik sonuçları	6
2. 5. Kritik hastalığın genel profili ve tiamin	8
2. 6. Tiamin düzeyinin belirlenmesi.....	11
2. 7. Kritik hastada tiamin düzeyinin belirlenmesi, plazma tiamin ve eThDP analizi	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Araştırma Tipi	14
3.2. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi.....	14
3.3. Çalışma protokolü	15
3. 3. Hastaların demografik, klinik ve nütrisyonel değerlendirmesi	16
3. 3. 1. Hastaların YBÜ’ne kabul edildiği günde değerlendirme.....	16
3. 3. 1. 1. Klinik Değerlendirme Skorlamaları	16
3. 3. 1. 2. Nütrisyonel Değerlendirme Skorlamaları	16
3. 3. 2. Hastaların YBÜ’nde kaldığı süre boyunca takibi	18
3. 3. 2. 1. Hastaların klinik durumunun takibi	18
3. 3. 2. 2. Hastaların beslenme protokolü ve takibi.....	18

3. 3. 2. 3. Tiamin desteğinin takibi.....	20
3. 4. Kan örneklerinin toplanması ve analizi.....	21
3. 4. 1. Plazma tiamin analizi	21
3. 4. 2. eThDP analizi.....	22
3.4.2.1. Mobil faz	22
3.4.2.2. Örnek Hazırlama	22
3. 4. 3. Serum CRP analizi	22
3. 5. İstatistiksel analiz	23
4. BULGULAR	24
4.1. Çalışma katılımcıları	24
4.2. Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyleri.....	37
4.3. Hastaların plazma tiamin/Hb ve eThDP/Hb değerleri	37
4.4. Kritik hastalarda tiamin eksikliği prevalansı.....	39
4.5. Hastaların inflamasyon durumu	41
4.6. Plazma tiamin düzeyi ile eThDP düzeyi arasındaki ilişki.....	42
4.7. Hastaların tiamin düzeyi ile beslenme durumu arasındaki ilişki	42
4.8. Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişkisi.	44
4.9. Kursat-Tugra Equation.....	46
5. TARTIŞMA	48
5.1. Kritik hastada plazma tiamin ve eThDP düzeyi.....	48
5.2. Kritik hastalarda tiamin eksikliği prevalansı.....	51
5.3. Tiamin düzeyi ve beslenme.....	52
5.4. Tiamin düzeyi ve diyetle tiamin alımı	54
5.4. Tiamin düzeyi ve inflamasyon	57
5.5. Tiamin analizinde Kursat-Tugra Equation.....	59
5.6. Limitasyon	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
7. KAYNAKLAR	63
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR ve SİMGELER

ALT	: Alanin aminotransferaz
APACHE II	: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II skoru
ASPEN	: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BeBis	: Beslenme Bilgi Sistemi
BKİ	: Beden kütle indeksi
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabet
eThDP	: Eritrosit tiamin difosfat
EN	: Enteral beslenme
ESPEN	: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
ETKA	: Eritrosit transketolaz enzim aktivitesi
GABA	: Gama-Amino bütrik asit
GLIM	: Global Leadership Initiative on Malnutrition
Hb	: Hemoglobin
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HT	: Hipertansiyon
IQR	: Interquartile
K	: Potasyum
Kcal	: Kilokalori
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Mg	: Magnezyum
MN	: Malnütrisyon
mNUTRIC	: Modified Nutrition Risk in Critically ill
MV	: Mekanik ventilasyon

ND	: Nazoduodenal
NG	: Nazogastrik
P	: Fosfor
PEG	: Perkütan endoskopik gastrostomi
PLT	: Trombosit sayısı
RDA	: Recommended Dietary Allowance
RRT	: Renal replasman tedavisi
SD	: Standart sapma
SOFA	: Sequential Organ Failure Assessment
ThDP	: Tiamin difosfat
ThMP	: Tiamin monofosfat
ThTP	: Tiamin trifosfat
WBC	: Beyaz küre sayısı
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1.	Tiamin eksikliğinin nedenleri	6
Tablo 2.2.	Tiamin düzeyinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler	12
Tablo 3.1.	mNUTRIC skoru.....	17
Tablo 3.2.	GLIM skora sistemi	18
Tablo 3.3.	Oral nütisyonel suplemanların enerji ve protein içeriği	19
Tablo 3.4.	Beslenme tüpü yolu ile verilen enteral beslenme ürünlerinin enerji ve protein içeriği.....	20
Tablo 3.5.	Beslenme tüpü yolu ile verilen enteral beslenme ürünlerinin içerdiği tiamin miktarı.....	21
Tablo 4.1.	Hastaların demografik ve klinik karakteristiği	24
Tablo 4.2.	Hastaların nütisyonel risk durumu değerlendirmesi.....	26
Tablo 4.3.	Hastaların klinik sonuçları	27
Tablo 4.4.	Hastaların çalışma boyunca beslenme şekilleri, enteral beslenme yolu	27
Tablo 4.5.	Hastaların beslenme yöntemlerine göre bazı klinik ve nütisyonel durum değerleri.....	28
Tablo 4.6.	Hastaların çalışma boyunca günlük aldığı enerji ve protein miktarları	29
Tablo 4.7.	Hastaların beslenme yöntemlerine göre çalışma boyunca günlük aldığı enerji ve protein miktarları	31
Tablo 4.8.	Beslenme tüpü yolu ile enteral beslenme alan hastaların günlük aldığı tiamin miktarı.....	32
Tablo 4.9.	Hastaların çalışma boyunca hemoglobin değeri	33
Tablo 4.10.	Hastaların takip boyunca biyokimyasal verileri	35
Tablo 4.11.	Hastaların plazma tiamin ve eThDP seviyeleri.....	37
Tablo 4.12.	Hastaların plazma tiamin ve eThDP seviyelerinin hemoglobin değerine oranları	38
Tablo 4.13.	Hastaların CRP değerleri	41
Tablo 4.14.	Hastaların beslenme şekillerine göre plazma tiamin düzeyi ve eThDP düzeyleri.....	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Tiaminin kofaktör olarak yer aldığı metabolik süreçler.....	5
Şekil 2.2.	Tiamin eksikliğinde hücre ölümünün patogenezi	7
Şekil 2.3.	Kritik hastada tiamin eksikliği mekanizması	10
Şekil 3.1.	Çalışma protokolü	15
Şekil 4.1.	Hastaların çalışma süresince mekanik ventilasyon (MV), vazopresör, insülin ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ve sepsis durumu	26
Şekil 4.2.	Hastaların referans aralığına göre günlük tiamin alım miktarı	33
Şekil 4.3.	Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeylerindeki değişimi	37
Şekil 4.4.	Çalışma boyunca plazma tiamin/Hb ve eThDP/Hb değişimi.....	39
Şekil 4.5.	Hastaların referans aralığına göre eThDP düzeyleri	40
Şekil 4.6.	Çalışma boyunca hastalarda tiamin eksikliği prevalansı.....	40
Şekil 4.7.	Hastaların CRP düzeyinin çalışma süresince değişimi	41
Şekil 4.8.	Hastaların CRP düzeyine göre inflamasyon sınıflaması	42
Şekil 4.9.	Plazma tiamin düzeyi ile eThDP düzeyi arasındaki korelasyon analizi..	42
Şekil 4.10.	Oral beslenme ve enteral beslenme alan hastaların çalışma boyunca plazma tiamin ve eThDP düzeylerindeki değişimi	44
Şekil 4.11.	Hastaların CRP sınıflamasına göre plazma tiamin ve eThDP düzeylerinin dağılımı.....	45
Şekil 4.12.	Plazma tiamin, eThDP düzeyleri ile CRP düzeyi arasındaki ilişki	46
Şekil 4.13.	Kursat-Tugra Equation'ın elde edilmesi.....	47

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tiamin (B₁ vitamini), makrobesinlerin vücutta enerjiye dönüşmesi için kilit rol oynayan esansiyel bir mikrobeseindir. Başta glikozun parçalanmasında yer alan glikoliz basamaklarında ve Krebs döngüsünde yer alan piruvat dehidrogenaz, alfa-ketoglutarat dehidrogenaz, transketolaz ve dallı zincirli ketoasit dehidrogenaz enzimleri için kofaktör olmakla birlikte birçok metabolik yolda da yer alan bir vitamindir (Fattal-Valevski, 2011; Lonsdale, 2012; Manzetti ve ark., 2014). Tiamin, vücutta serbest tiamin, tiamin monofosfat (ThMP), tiamin difosfat (ThDP) ve tiamin trifosfat (ThTP) formlarında bulunur (Manzetti ve ark., 2014). Vücuttaki tiamin içeriğinin çoğunluğu (%80), ThDP olarak eritrositlerde bulunur (Bettendorff ve ark., 2014; Lynch ve Young, 2000; Subramanian ve ark., 2013).

Vücudun tiamin ihtiyacı primer olarak beslenme yolu ile karşılanmakta olup vücutta endojen olarak sentezlenemez (Polegato ve ark., 2019). Tiaminin yarılanma ömrü yaklaşık 1-12 saattir. Suda çözünen bir vitamin olan tiamin vücutta çok kısıtlı miktarda karaciğerde depo edilir ve fazlası idrar yolu ile atılır (Berger ve ark., 2022; World Health Organization, 1999). Tiamin eksikliği, kronik alkolizm, parenteral beslenme ve malnütrisyon nedeniyle yetersiz tiamin alımı, malnütrisyon, malabsorpsiyon, gastrik bypass cerrahisi vb. nedenlere bağlı olarak görülmektedir. Yetersiz tiamin emilimi, diyare, hiperemesis gravidarum, diüretik ilaç kullanımı, renal replasman tedavisi vb. etkenlerin neden olduğu vücuttan tiamin atımında artış ve gebelik, emzicilik, hipertiroidizm, kritik hastalık vb. bağlı vücutta tiamin kullanımında artış yetersizlik görülme nedenleri arasındadır (Attaluri ve ark., 2018).

Kritik hastalık, çeşitli katabolik hormonların aktivasyonuna bağlı olarak hipermetabolik bir durumu beraberinde getirmektedir. Hastalarda artan metabolik

strese bağlı olarak enerji gereksinimi artar (Ndahimana ve Kim, 2017). Kritik hastaların çoğunluğunda anoreksia nervosa görülür. Sıklıkla bu hastalarda yetersiz enerji alımı görülmektedir. Enerji açığı çok sık görülmektedir (Casaer ve Van Den Berghe, 2014). Fizyolojik stresin hâkim olduğu bu durumda vücuttaki tiamin rezervi çok hızlı bir şekilde tükenir. Bu nedenlere bağlı olarak kritik hastalar tiamin eksikliği ile karşı karşıya kalabilir (Collie ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018). Ayrıca azalmış tiamin düzeyine bağlı olarak kritik hastaların beslenme yolu ile aldığı enerjinin vücutta kullanılması da engellenebilir. Kritik hastalarda yeterli enerjinin sağlanamaması şiddetli kas kaybı, mekanik ventilasyon ihtiya ında artış, enfeksiyonda artış, yatış s resinde ve mortalitede artış gibi kötü klinik durumlar ile ilişkilidir (Alberda ve ark., 2009; Gundogan ve ark., 2019a; Manzanares ve Hardy, 2011). Tiamin eksikliğinde, vücudun temel enerji kaynağı olan adenzin trifosfat (ATP) tükenir ve genellikle ilk olarak beyin, sinirler ve kalp gibi aerobik dokuları büyük ölçüde etkilenir. Buna bağlı olarak farklı biyolojik süreçlerin etkilenmesi ile tiamin eksikliği, ya  beriberi, kuru beriberi, gastrointestinal beriberi, Wernicke-Korsakoff sendromu ile sonuçlanabilir (Attaluri ve ark., 2018; Dinicolantonio ve ark., 2013).

Kritik hastalarda sık görülen ve ciddi kötü klinik sonuçlar ile ilişkili tiamin eksikliğinin giderilmesi için birtakım konular belirsizliğini korumaktadır. Genel olarak  u şekilde özetlenebilir. Bunlar (Ghashut ve ark., 2017; McCann ve ark., 2017): 1) Kritik hastalarda tiamin eksikliği için kabul edilecek kan tiamin seviyesi kesim noktalarının tanımlanamaması, 2) Kritik hastalığa bağlı gelişen ve sıklıkla görülen inflamasyonun vücut tiamin seviyesi üzerine olan etkisinin bilinmemesi, 3) Kritik hastalarda, bireye özgü beslenme tedavisi farklı yollarla (ağız yoluyla, enteral yolla, parenteral yolla beslenme tedavisi) verilmektedir. Bazı hastalar ise klinik durumuna bağlı olarak a  kalabilmektedir. Bu değişken beslenme prosedürlerinin vücut tiamin seviyesine etkisinin bilinmemesi, 4) Tiamin seviyesinin doğru ölçümünün yapılamaması.

Tiamin seviyesi kan örneklerinde tam kan, plazma/serum veya eritrositlerde ölçülebilmektedir. Plazma tiamin seviyesi, kısa dönem tiamin alımını yansıtır. Ancak tiaminin vücuttaki deposunu yansıtmamakla birlikte inflamasyondan etkilenir.

Eritrosit tiamin difosfat (eThDP) seviyesi, vücuttaki tiamin rezervini gösterir. EThDP inflamasyondan etkilenmez. Buna karşın, eThDP'yi ölçmek için farklı analiz yöntemlerin var olması ve laboratuvarlar arasında standardizasyonun olmaması, uygun dahili standartların olmaması ve özellikle saha koşullarında zaman alan eritrosit numunesi hazırlama (eritrositlerin ayrılması ve yıkanması işlemleri vb.) nedeniyle pratik olarak görülmemektedir (Collie ve ark., 2017; McCann ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018). Tiamin konsantrasyonları, sistemik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak plazmada geçici olarak azalır. Bu nedenle plazma tiamin analizi, sıklıkla yüksek inflamasyona sahip olan kritik hastalarda zayıf duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (McCann ve ark., 2017). Tiamin eksikliği için yüksek risk altında olarak kabul edilen kritik hastalarda, tiamin seviyesinin belirlenememesi hastalığın prognozunu etkileyerek ciddi kötü klinik sonuçlar ile neticelenebilir. Kritik hastalarda tiamin rezervinin analizinde, eThDP düzeyleri inflamasyondan etkilenmemesi sayesinde plazma tiamin değerine göre daha güvenilir sonuçlar sunabilecektir.

Bu çalışma ile kritik hastalara sağlanan beslenme desteğinin ve kritik hastalığa bağlı olarak artan inflamasyonun, plazma tiamin seviyesine etkisini eThDP konsantrasyonunu altın standart kabul ederek belirlemeyi amaçlıyoruz. Çalışma inflamasyon varlığında tiamin seviyesinin doğru değerlendirilmesi için literatüre değerli katkılar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tiaminin Keşfi

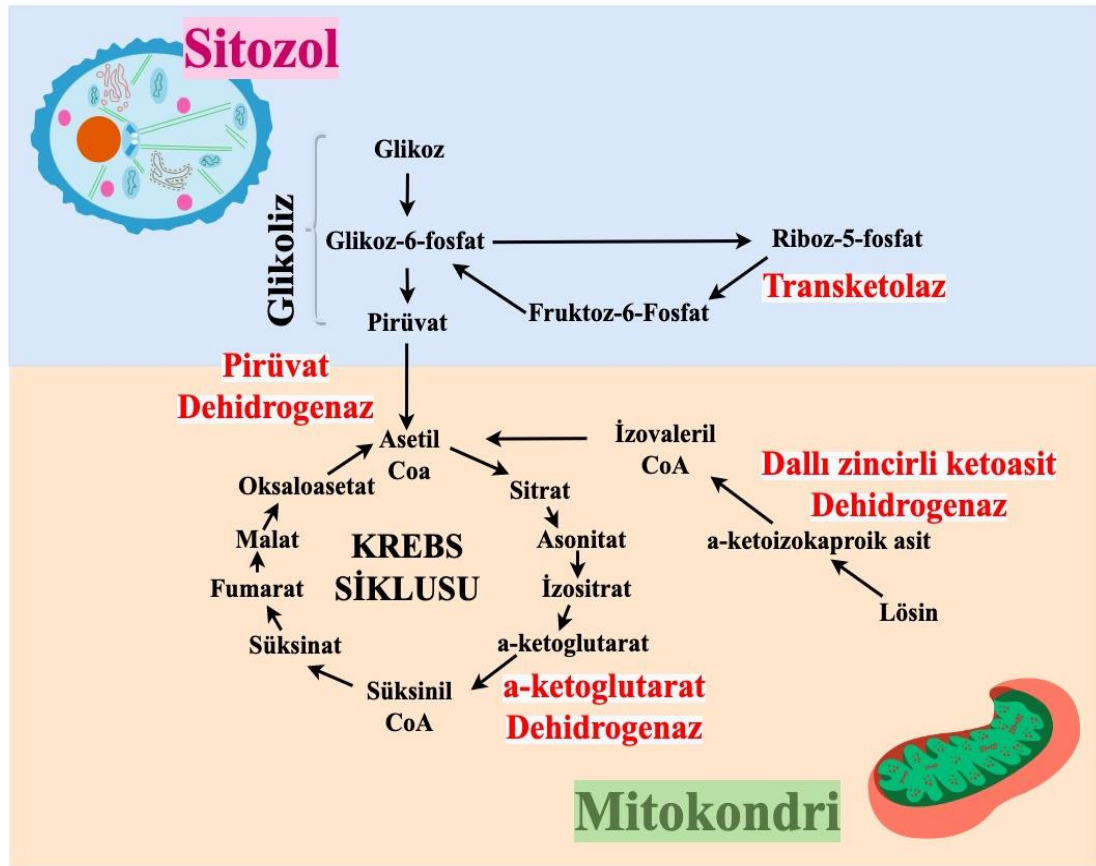
Tiamin, 1910 yılında Umetaro Suzuki tarafından beriberi hastalığının tedavisinde pirincin yerini araştırırken keşfedilen pirinç kepeğinden elde ettiği suda çözünür bir mikrobeseindir. İlk keşfedilen vitamin olarak kabul edilir. Umetaro Suzuki, bu mikrobeseini öncelikle “aberik asit” daha sonra ise “Orizanin” olarak adlandırmıştır (Suzuki ve Shimamura, 1911; Wiley ve Gupta, 2021). Barend Jansen ve Willem Donath, 1926 yılında bu bileşiğin kristalizasyonunu gerçekleştirmiş ve “anörin (antinöritik vitamin)” olarak adlandırmıştır (Jansen, 1926). Son olarak, Robert R. Williams ve Joseph K. Cline bu vitaminin kimyasal kompozisyonunu ortaya koymuş ve nihai olarak “tiamin” adını vermiştir (R. Williams ve Cline, 1936).

2. 2. Tiaminin Genel Özellikleri ve Metabolizmadaki Rolü

Tiamin, suda çözünür bir vitamindir. İnsan vücudunda tiamin endojen olarak sentezlenemez, dışarıdan beslenme yolu ile vücuda alınması elzemdir. Vücutta primer olarak jejunum ve ileumdan emilir (Berger ve ark., 2022). Tiamin eristrositlerde ve plazmada albümine bağlı olarak taşınır. Tiamin, kısa yarılanma ömrüne (1-12 saat) sahiptir (Bettendorff ve ark., 2014; Whitfield ve ark., 2018). İnsanlar genellikle çok kısıtlı miktarda tiamini (yaklaşık 30 mg) kaslarda, karaciğer ve böbreklerde depo edebilir (Kohlmeier, 2015). Normal fizyolojik ve nütrisyonel duruma sahip sağlıklı bir yetişkin, tiamin alımı gerçekleştirmedeği süreç içerisinde yaklaşık 2 haftada rezervi tüketmektedir (Lonsdale, 2006; Najjar ve Holt, 1943). Tiaminin suda çözünür bir vitamin olmasına bağlı olarak fazlası idrar yolu ile atılır. Optimal tiamin seviyesini korumak için düzenli ve yeterli düzeyde diyetle alımı sağlanmalıdır (Polegato ve ark., 2019; Wiley ve Gupta, 2021).

Tiamin, insan vücudunda serbest tiamin, tiamin monofosfat (TMP), tiamin difosfat (tiamin prifosfat (TPP)) ve tiamin trifosfat (TTP) olarak bulunur. Tiamin difosfat (ThDP), tiaminin aktif formudur (Collie ve ark., 2017; Crook, 2019).

ThDP, enerji metabolizmasında (glikoliz, pentoz fosfat yolu, Krebs siklusu ve dallı zincirli aminoasit metabolik yolu) birçok enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak yer almaktadır. Sitozolda glikoliz basamağında transketolazı içeren enzimatik reaksiyonda, mitokondride ise Krebs siklusunda pirüvat dehidrogenaz, transketolaz, ketoglutarat dehidrogenaz ve dallı zincirli ketoasit dehidrogenazın yer aldığı enzimatik reaksiyonlarda kofaktör olarak elzem rol oynamaktadır (Lonsdale, 2012; Manzetti ve ark., 2014) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Tiaminin kofaktör olarak yer aldığı metabolik süreçler

2. 3. Tiaminin Besinsel Kaynakları ve Günlük Alım Önerileri

Tiaminin başlıca besinsel kaynakları tam tahıllar, bira mayası, bezelye, fasulye, mercimek ve fındıktır. Ancak et, süt ve sebzelerde de az miktarda bulunur (Institute

of Medicine; Food and Nutrition Board; Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, 1998).

Ek olarak, çay, kahve, alkol, çiğ balık gibi bazı besinler, tiamini yok eden tiaminaz enzimi içerir. Tiamin kaynakları ile beraber tüketildiğinde tiaminin biyoyararlanımı engeller (Fattal-Valevski, 2011; Wiley ve Gupta, 2021).

Sağlıklı yetişkin bireyler için Recommended Dietary Allowance (RDA) önerilerine göre günlük tiamin alımı erkeklerde 1.2–1.5 mg ve kadınlarda 1.0-1.1 mg olarak belirtilmektedir. Türkiye Beslenme Rehberi'ne göre 19-50 yaş aralığındaki yetişkin bireylerde günlük 0.4 mg/1000 kkal tiamin alımı önerilmektedir (TÜBER, 2022).

Fizyolojik stresin hâkim olduğu durumlarda tiamin rezervi çok hızlı bir şekilde tükenir. Bu kötü klinik durumlarda, tiamin içeriğinin yerine konması elzemdir (Berger ve ark., 2022; Collie ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018).

2.4. Tiamin Eksikliği Nedenleri, Patogenezi ve Klinik Sonuçları

Bireylerde tiamin eksikliğinin başlıca nedenleri 4 ana başlık altında toplanabilir: Yetersiz tiamin alımı, yetersiz tiamin emilimi, tiaminin vücuttan atımında artış, vücutta tiamin kullanımında artıştır.

Tiamin eksikliğinin nedenleri Tablo 2.1'de detaylı olarak verilmiştir.

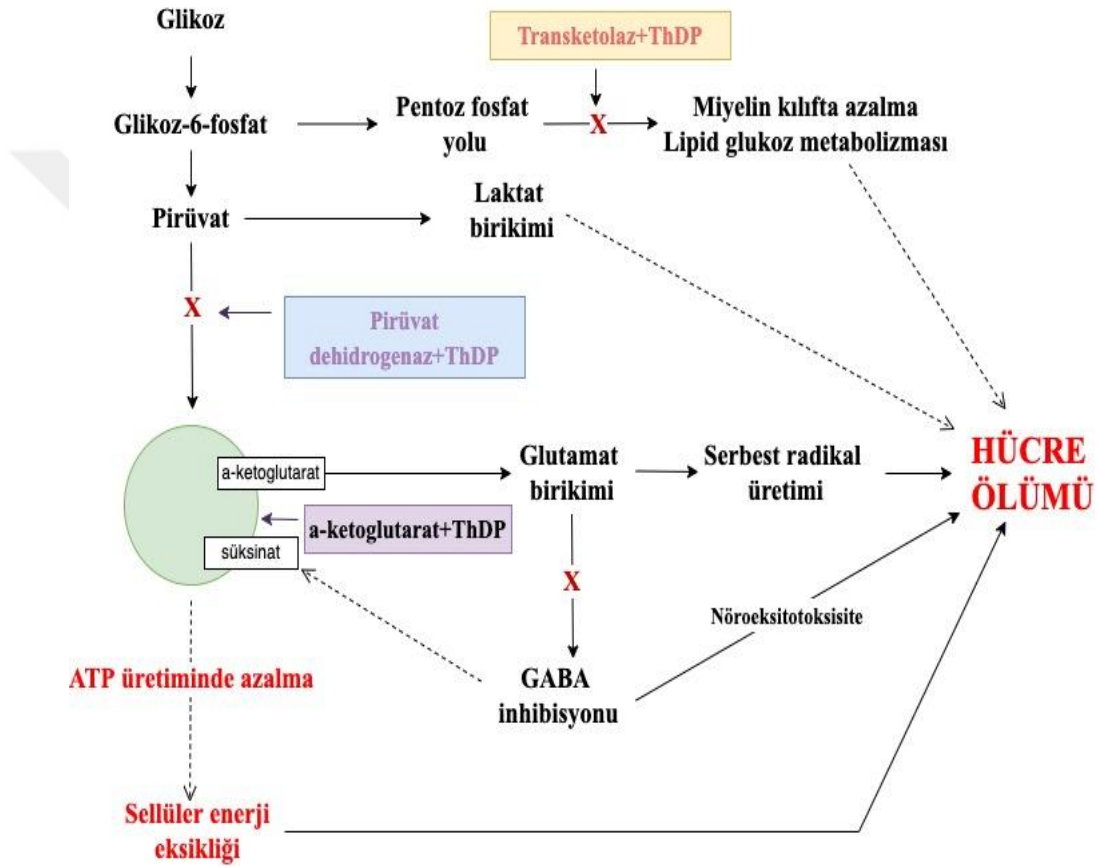
Tablo 2.1. Tiamin eksikliğinin nedenleri

Yetersiz alım	Kronik alkolizm, parenteral beslenme ve malnütrisyon
Yetersiz emilim	Malnütrisyon, malabsorpsiyon, gastrik bypass cerrahisi
Vücuttan atılımda artış	Diyare, hiperemesis gravidarum, diüretik ilaç kullanımı, renal replasman tedavisi
Vücutta tiamin kullanımında artış	Gebelik, emziklilik, hipertiroidizm, kritik hastalık

Vücudun temel enerji kaynağı adenosin trifosfat (ATP)'dir. Tiamin eksikliğinde, ATP tükenir ve genellikle ilk olarak beyin, sinirler ve kalp gibi aerobik dokuları büyük ölçüde etkiler. Transketolaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak miyelin kılıf azalır/bozulma, glukoz ve lipid metabolizması zarar görür. Pirüvat dehidrogenaz

aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak pirüvat, laktata dönüşür ve vücutta birikir (Aikawa ve ark., 1984). Krebs döngüsünde yer alan alfa-ketoglutarat dehidrogenazın aktivitesindeki azalma, glutamat birikimine neden olur.

Bu durum Gama-Amino bütirik asit (GABA) inhibisyonuna ve serbest radikallerde artışa neden olur. Tüm bu mekanizmalara ve hücreye enerji elde edilememesine bağlı olarak hücre ölümü gerçekleşir (Wang ve ark., 2000) (Fattal-Valevski, 2011) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Tiimin eksikliğinde hücre ölümünün patogenezi

Tiimin eksikliği hastalıkları, semptomolojiye dayalı olarak beriberi ve Wernicke Korsakoff sendromu (Wernicke Ensefalopatisi), olarak iki ana başlık altında ortaya çıkar. Beriberi hastalığı, kardiyovasküler sistemi (örneğin akut kardiyolojik form), sinir sistemini (örneğin psödo menenjitik form) veya her ikisini birden etkiler iken Wernicke ensefalopatisi nörolojik semptomlar ile karakterize bir hastalıktır. Beriberi, özellikle kardiyovasküler sistemin etkilendiği ve ödemin eşlik ettiği yaş beriberi veya

primer olarak sinir sisteminin etkilendiği kuru beriberi olmak üzere farklı formlarda gözlemlenmektedir (World Health Organization, 1999).

Gastrointestinal semptomlarla birlikte üçüncü bir beriberi formu da tanımlanmıştır. 1940'larda, indüklenmiş tiamin eksikliği üzerine yapılan bir çalışma, bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomların başladığını gösterdi (R. D. Williams ve ark., 1940). Donnino ve arkadaşları (M. Donnino, 2004) 2004 yılında 2 olgu sunumunda gastrointestinal beriberi varlığını gösterdi. Bu hastalarda tiamin uygulanması ile hastaların klinik prognozu düzeldi. Gastrointestinal beriberinin şiddetli laktik asidoz nedeni olarak tanınmaması, önlenabilir morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle, açıklanamayan karın semptomları, kardiyojenik şok ve laktik asidozu olan hastalarda ayırıcı tanıda tiamin eksikliği düşünülmelidir (Vu ve ark., 2019).

2. 5. Kritik Hastalığın Genel Profili ve Tiamin

Kritik hastalık, vital organ fonksiyonların farmakolojik ve mekanik desteğinin elzem vaziyette gerektiği yaşamı tehdit eden klinik durum olarak tanımlanabilir (Nates ve ark., 2016). Kritik hastalarda genel olarak artmış enfeksiyon morbiditesi, yüksek inflamasyon varlığı, (multi)organ disfonksiyonu, uzamış hospitalizasyon ve yüksek mortalitenin eşlik edebildiği katabolik süreç hakim olabilmektedir (McClave ve ark., 2016). Buna bağlı olarak kritik hastalarda, vücutta artan katabolizmaya bağlı olarak metabolik stres hakimdir ve bu durum hipermetabolizma ile sonuçlanır.

Kritik hastalarda, hipermetabolizma nedeniyle enerji gereksinimi artar (Casaer ve Van Den Berghe, 2014; Ndahimana ve Kim, 2017). Ancak kritik hastaların çoğunda metabolik dengedeki bozulmaya bağlı olarak anoreksiya hakimdir ve enerji açığı çok sık görülmektedir (Casaer ve Van Den Berghe, 2014). Artan enerji gereksinimi ve azalmış besin alımı nedeniyle hastalarda sıklıkla malnütrisyon gelişebilmektedir (McClave ve ark., 2016; Singer ve ark., 2019). Son zamanlarda yayınlanan bir derlemede kritik hastalarda %38-78 gibi geniş bir aralıkta malnütrisyonun gözlemlendiği bildirilmiştir (Lew ve ark., 2017). Bunun yanı sıra, klinik pratikte YBÜ'ye kabulü gerçekleşen her hasta "yüksek malnütrisyon riski olan hasta" olarak kabul edilir. Malnütrisyon, genel olarak yüksek mortalite riski, uzamış YBÜ yatış

süresi, artmış hospitalizasyon harcamaları için bağımsız risk faktörüdür (Correia ve Waitzberg, 2003; Lim ve ark., 2012).

Malnütrisyonun neden olabileceği kötü klinik durumlardan kaçınmak amacıyla kritik hastalarda en kısa süre içerisinde günlük makronütrient ve mikronütrient gereksinimini içeren beslenme planı uygulanmalıdır. Hastaların primer olarak oral beslenme alması tercih edilir. Ancak oral beslenme ile yeterince enerji alımı sağlayamayan veya oral beslenmeyi tolere edemeyen ve gastrointestinal sistemi fonksiyonel olan hastalarda ilk tercih olarak enteral beslenmenin sağlanması önerilmektedir. Enteral beslenmeyi tolere edemeyen hastalarda ise parenteral beslenme tavsiye edilmektedir (McClave ve ark., 2016; Reintam Blaser ve ark., 2017; Singer ve ark., 2019).

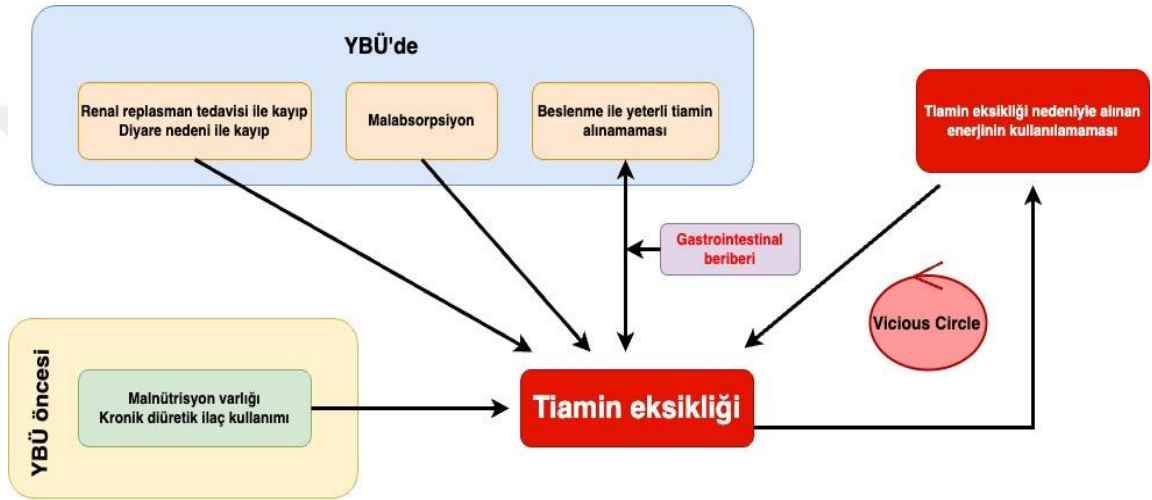
Yakın zamana kadar kritik hastalarda beslenme rehberleri (McClave ve ark., 2016; Singer, Blaser, Berger, Alhazzani, Calder, Casaer, Hiesmayr, Mayer, Montejo, Claude, ve ark., 2019), günlük enerji gereksinimlerinin sağlanırken mikronütrient (vitamin, mineral, eser element) alım miktarları hakkında yetersiz literatür nedeniyle kesin öneri sunmamaktaydı. Ancak çok yakın tarihte yayınlanan ESPEN mikronütrient rehberi, enteral beslenme alan hastalarda günlük 1.5-3 mg/gün/1500 kkal ve parenteral beslenme alan hastalarda en az 2.5 mg/gün tiamin alımını önermektedir. Dahası, YBÜ'ye kabulü gerçekleşen her hasta için ilk 3-4 gün boyunca 100-300 mg/gün tiamin alımını "B düzeyde öneri" olarak sunulmaktadır (Berger ve ark., 2022).

Enerji metabolizmasında kilit role sahip olan tiamin, kritik hastalarda çok önemli bir yere sahiptir. Hipermetabolizma nedeniyle artan tiamin ihtiyacını karşılayamayan kritik hastalarda sıklıkla tiamin eksikliği geliştiği bildirilmektedir (Cruickshank ve ark., 1988; Gundogan ve ark., 2019a; Leite ve De Lima, 2015).

YBÜ öncesi malnütrisyon varlığı, kronik diüretik kullanımı nedenlere bağlı olarak tiamin eksikliği için risk altında olan veya tiamin eksikliği olan hastalarda bu tablo daha ciddi boyutlara ulaşabilir. YBÜ'de diüretik kullanımı, RRT veya diyare nedeniyle tiamin kaybı, malabsorpsiyon varlığı, beslenmenin kesilmesi, hastanın beslenme intoleransı ve/veya gastrointestinal beriberi nedeni ile yeterli düzeyde

tiaminin vücuda alınamaması tiamin eksikliği için birer risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2. 3).

Bunun yanı sıra, tiamin eksikliği nedeni ile hastaların aldığı enerjinin vücutta kullanılması da yine tiamin eksikliği nedeniyle engellenebilir (Attaluri ve ark., 2018; Manzanares ve Hardy, 2011). Tüm bu durumlar neticesinde, kritik hastalarda tiamin biyoyararlanımı bir handikap oluşturabilir. Bu süreç bir kısır döngü halini alabilir (Şekil 2. 3). Bu nedenle tiamin eksikliğin tespit edilmesi ve tedavi edilmesi hastanın klinik prognozu için kritik bir rol oynamaktadır.



Şekil 2.3. Kritik hastada tiamin eksikliği mekanizması

Kritik hastalarda, tiamin eksikliği metabolik asidoz (M. W. Donnino, Carney, ve ark., 2010), sepsis/septik şok (Costa ve ark., 2014; M. W. Donnino, Carney, ve ark., 2010), kardiyak yetmezlik ve cerrahi (Ahmed ve ark., 2015; M. W. Donnino, Cocchi, ve ark., 2010)(3, 86), nörodejenerasyon (Gibson ve ark., 2016; Gibson ve Zhang, 2002; Héroux ve ark., 1996; Mastrogiacomo ve ark., 1996), refeeding sendromu (Collie ve ark., 2017) ile ilişkilendirilmektedir.

Literatürde, tiamin replasmanı yapılan hastalarda metabolik asidozun düzeldiğini gösteren birkaç olgu sunumu da bildirilmektedir (Amrein ve ark., 2011; Madl ve ark., 1993; Romanski ve Mollymcmahon, 1999). Bir retrospektif çalışmada ise tiamin, hidrokortizon ve C vitamini verilmesi ile sepsis/septik şoklu hastalarda mortalitenin azalabileceği bildirilmektedir (79). Kardiyak yetmezlik ve cerrahi

açısından hastalarda tiamin replasmanının, hastalık prognozunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Seligmann ve ark., 1991; Shimon ve ark., 1995)

2. 6. Tiamin Düzeyinin Belirlenmesi

Tiamin seviyesinin tespiti, kanda ve idrarda yapılmaktadır. Ancak idrardaki ölçümlerin güvenilir olmadığı belirtilmektedir ve sıklıkla kanda ölçüm önerilmektedir. Tiamin seviyesinin belirlenmesi için direkt ve indirekt yöntemler literatürde yer almaktadır. Direkt yöntemler arasında plazma tiamin, plazma ThMP ve tam kan veya eritrositlerde ThDP lmler yer almaktadır. İndirekt lm yöntemi ise eritrosit transketolaz enzimi aktivitesinin belirlenmesidir (Whitfield ve ark., 2018).

Tiaminin aktif formu olan ThDP, tam kanda veya eritrositlerde analiz edilir. Eritrosit tiamin difosfat (eThDP) konsantrasyonu vitaminin intrasellüler miktarına dayalı olup, tiamin seviyesinin belirlenmesi için “altın standart” olarak kabul edilir (Berger ve ark., 2022; NIH, 2016). Ancak tam kandan eritrositlerin elde edilmesinde ayırıştırma, yıkanma gibi zaman alıcı ve profesyonel yardım gerektiren prosesler yer almaktadır (Ihara ve ark., 2005; Talwar ve ark., 2000).

Ek olarak, tam kan analizinde kırmızı kan hücreleri ve hemoglobin düzeyinin normalize edilmesi gerekmektedir (Floridi ve ark., 1985). eThDP analizi tiamin düzeyinin belirlenmesinde en güvenilir bir parametre olmasına rağmen pratik bir yöntem olarak görülmemekte ve klinik pratikte sıklıkla tercih edilmemektedir. Bu yöntem, tiaminin fonksiyonelliğini belirleyen eritrosit transketolaz enzimi aktivitesinin belirlenmesi eř değer veya daha üstün bir yöntem olarak kabul edilir (Baines ve Davies, 1988; Talwar ve ark., 2000).

Tiamin seviyesi, bir diğer direkt analiz yöntemi olarak plazmada ölçülebilmektedir. Plazma tiamin, kısa süreli beslenmenin iyi bir göstergesidir (Collie ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018). Ancak vücuttaki tiamin düzeyini yansıtmamaktadır (NIH, 2016). İnflamasyondan etkilenmektedir (McCann ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018). Plazma tiamin düzeyine bakılması, eThDP’ye göre daha pratik bir yöntem olup klinik pratikte tercih edilmektedir. Tiaminin analiz edilmesinde kullanılan direkt

ve indirekt yöntemlerin detaylı açıklaması Tablo 2.2’de sunulmaktadır (Collie ve ark., 2017; McCann ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018).

Tablo 2.2. Tiamin düzeyinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler

BİYOBELİRTEÇ	ÖRNEK	AVANTAJLARI	DEZAVANTAJLARI
Direkt yöntemler			
Tiamin	Plazma	* Beslenmenin daha iyi bir göstergesidir. * Diyetle son alımı gösterir. * Daha pratiktir.	*Tiaminin vücuttaki deposunu yansıtmaz. * İnflamasyondan etkilenir.
ThMP	Plazma	* Diyetle kısa süreli alımı gösterir	* Tiaminin vücuttaki deposunu yansıtmaz. * İnflamasyondan etkilenir.
ThDP	Tam kan Eritrosit	* Biyolojik olarak aktif tiamin formudur. * Tiamin düzeyini gösterir * İnflamasyondan etkilenmez.	* eThDP'yi ölçmek için farklı yöntemlerin olması ve laboratuvarlar arasında standardizasyonun olmaması, uygun dahili standartların olmaması ve özellikle saha koşullarında zaman alan eritrosit numunesi hazırlama (eritrositlerin ayrılması ve yıkanması işlemleri vb.) nedeniyle pratik değildir.
İndirekt yöntemler			
ETKA	Yıkanmış eritrosit	* Tiaminin fonksiyonelliğini gösterir.	* Analizi zordur.

ETKA: eritrosit transketolaz enzim aktivitesi, **ThDP:** tiamin difosfat, **ThMP:** tiamin monofosfat.

2. 7. Kritik Hastada Tiamin Düzeyinin Belirlenmesi, Plazma Tiamin ve eThDP Analizi

Kritik hastalarda beslenme (Berger ve ark., 2022) ve inflamasyon (Hazell ve Butterworth, 2009) durumu tiamin düzeyi için en belirleyici faktörlerdir. Hastalarda tiamin alımı, primer olarak beslenme yoluyla gerçekleşir. Ek olarak, klinik pratikte ampirik olarak intravenöz (IV) /oral tiamin replasmanı yapılabilmektedir. Hastaya verilen beslenme desteğinin, hastanın nütrisyonel gereksinimine uygun olması beklenir. Kritik hastalarda yeterli beslenme sağlanamaz ise yeterli tiamin alımının gerçekleşmesi olası değildir. Plazma tiamin analizi, kritik hastalarda yakın dönemde hastanın beslenmesi hakkında detaylı bilgi sahibi olmayı sağlar ancak sistemik inflamasyondan etkilenmektedir (McCann ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018).

İnflamasyon, kritik hastalarda sıklıkla karşılaşılan ve tiamin seviyesini belirlemede önemli bir faktördür. Bu bağlamda, sistemik inflamasyondan etkilenmeyen ThDP düzeyi analizi ile vücut tiamin düzeyinin belirlenmesi kritik hastalarda en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir (Berger ve ark., 2022).

Ayrıca hemoglobin düzeyi mikronütrientlerin analizinde önemlidir (Floridi ve ark., 1985). Kritik hastalardaki olası hemoglobin ve eritrosit seviyelerinde dengesizlik nedeniyle tiamin seviyesini belirlemede güvenilir sonuçların elde edilmesinde problemler ortaya çıkabilir (Evliyaoglu ve ark., 2019; Talwar ve ark., 2000). Kritik hastalarda ThDP analizinin tam kan yerine eritrositlerde analiz edilmesi güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi

Kritik hastalarda beslenme ve inflamasyonun, plazma tiamin ve eThDP seviyesi üzerine etkisini incelemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışma, prospektif gözlemsel klinik araştırmadır. Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 23.09.2020 tarihinde 2020/473 numaralı kararı ile onaylanmıştır (EK-1)

3.2. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Bu araştırma, Aralık 2020- Ocak 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi'nde prospektif olarak yürütüldü.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun 50 kritik hasta dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- 48 saat ve üzeri YBÜ'de tedavi gören hastalar

Dışlanma kriterleri

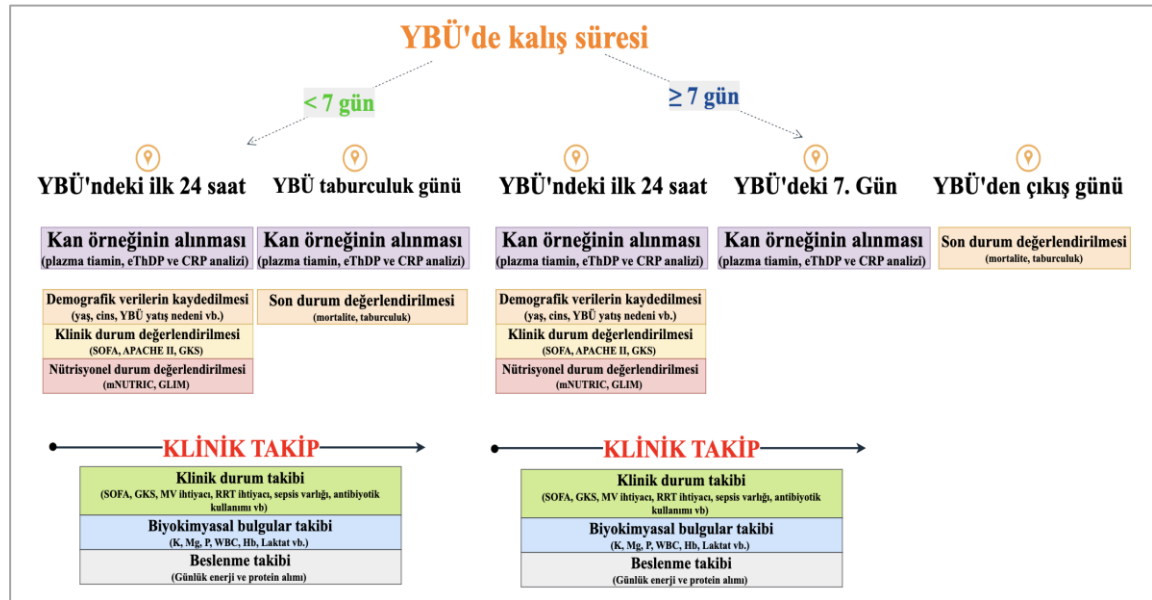
- Gebe veya emzikli olan hastalar
- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar
- İleri evre malignitesi olan hastalar
- Gastrik By-pass cerrahi öyküsü olan hastalar
- Gastrointestinal yaralanması olan hastalar
- Kronik alkolizmi olan hastalar
- Ciddi malnütrisyonu olan hastalar
- YBÜ'ye kabulden önce 6 ay veya daha uzun süre multivitamin kompleksi alan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar veya hastaların yasal vasilerine çalışma detaylı bir şekilde anlatılarak Helsinki Deklarasyonu Bildirgesi'ne uygun olarak bilgilendirilmiş hasta yakını gönüllü onam formu veya ilgilendirilmiş hasta yakını gönüllü onam formu (Ek-2) imzalatılmıştır.

3.3. Çalışma Protokolü

Bu araştırma, hasta tarama formu (Form 1), demografik ve klinik bilgiler formu (Form 2), günlük takip formu (Form 3), sonuç formu (Form 4) olmak üzere 4 ardışık formu içeren hasta takip formu ile yürütüldü (Ek-3).

Çalışmaya kabul edilen katılımcılar, YBÜ'ne kabul edildiği ilk 24 saat içinde demografik, klinik ve nutrisyonel değerlendirildi. İlk kan örnekleri alındı. 7 günden daha kısa süre YBÜ'de kalan katılımcılar taburculuk gününe kadar takip edildi. YBÜ'de 7 günden daha uzun süre kalan hastalar YBÜ'de kalış süresini sınırlamak amacıyla katabolik fazdan anabolik faza geçtiği kabul edilen (Singer, Blaser, Berger, Alhazzani, Calder, Casaer, Hiesmayr, Mayer, Montejo, Pichard, ve ark., 2019) 7.günde kan örnekleme yapıldı. Bu hastalar, YBÜ'den çıkış tarihine kadar takip edildi. Çalışma protokolü şekil 4'te şematize edilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma protokolü

3. 3. Hastaların Demografik, Klinik ve Nütrisyonel Değerlendirmesi

Katılımcıların YBÜ'ne kabul edildiği gün ve YBÜ'ndeki takibi boyunca olmak üzere 2 ana başlık altında hastaların değerlendirilmesinden bahsedilecektir.

3. 3. 1. Hastaların YBÜ'ne Kabul Edildiği Günde Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut ağırlığı (kg), boy uzunluğu (cm), beden kütle indeksi (BKİ, kg/m^2), YBÜ yatış nedeni, ek hastalık varlığı ve sürekli kullanılan ilaç varlığı gibi demografik ve klinik verileri kaydedildi.

3. 3. 1. 1. Klinik Değerlendirme Skorlamaları

Katılımcıların hastalık ciddiyetinin prognostik değerlendirilmesi için Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II -APACHE II) skorlaması (Knaus ve ark., 1985), organ yetmezliği varlığının değerlendirilmesi için Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment -SOFA) (Vincent ve ark., 1996), nörolojik durumunun değerlendirilmesi için Glasgow Koma skorlaması (Teasdale ve Jennett, 1974) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik hastalık değerlendirilmesi için Charlson Komorbidite İndeksi (Charlson ve ark., 1987) kullanıldı.

3. 3. 1. 2. Nütrisyonel Değerlendirme Skorlamaları

Modifiye beslenme risk (Modified Nutrition Risk in Critically ill -mNUTRIC) skoru

Hastaların nütrisyonel değerlendirilmesi için YBÜ hastaları için spesifik geliştirilmiş olan modifiye beslenme risk skoru (Modified Nutrition Risk in Critically ill -mNUTRIC) (Mendes ve ark., 2017) kullanıldı. Tablo 3.1'de mNUTRIC skoru detaylı olarak gösterilmektedir. Bu skorlama sistemine göre 0-4 puan arası düşük malnütrisyon riski, 5-9 puan aralığı yüksek malnütrisyon riski olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. mNUTRIC skoru

Değişken	Değer aralığı	Skor
Yaş	<50	0
	50-75	1
	≥75	2
APACHE II	<15	0
	15-<20	1
	20-28	2
	≥28	3
SOFA	<6	0
	6-<10	1
	≥10	2
Komorbidite sayısı	0-1	0
	≥2	1
YBÜ'ye kabulden önce hastanede kalış gün sayısı	0-<1	0
	≥2	1

Global Liderlik Girişimi (Global Leadership Initiative on Malnutrition -GLIM) Skoru

Hastalarda son zamanlarda yayınlanmış olan malnütrisyon tanımlama kriteri olan Global liderlik girişimi (Global Leadership Initiative on Malnutrition -GLIM) skortlama sistemi (Cederholm ve ark., 2019) ile malnütrisyon varlığı tespit edildi.

GLIM skortlama sistemi, fenotipik ve etiyolojik kriterler olmak üzere toplam 5 farklı komponentten oluşmaktadır. Fenotipik kriterler arasında, istemsiz kilo kaybı, düşük BKİ ve kas kütlesinde azalma yer almaktadır. Etiyolojik kriterler ise besin alımında azalma ve inflamasyon varlığından oluşmaktadır. Bu kriterler, Tablo 3.2'de detaylı olarak gösterilmektedir.

Hastaların istemsiz kilo kaybı varlığı ve besin alımında azalma durumu, hastaların anamnezlerinden elde edildi. Serum CRP seviyesinin >0.6 mg/dL olan hastalarda inflamasyon var olarak kabul edildi (Otsuji ve ark., 1982). En az bir etiyolojik kriter ve en az 1 fenotipik kriterin varlığında malnütrisyon var olarak kabul edildi (Cederholm ve ark., 2019).

Tablo 3.2. GLIM skorlama sistemi

FENOTİPİK KRİTER	Istemsiz kilo kaybı (%)	Son 6 ayda >%5 veya 6 aydan uzun süre >%10
	Düşük BKİ (kg/m²)	<70 yaş olanlarda <20, >70 yaş olanlarda >22
	Kas kitlesinde azalma	Valide teknikler ile azalmış kas kütlesi
ETİYOLOJİK KRİTER	Besin alımında azalma	1 haftadan uzun süredir enerji gereksiniminin ≤%50'sinin alımı veya 2 haftadan uzun süredir herhangi bir azalma, veya besin asimilasyonuna ve absorpsiyonunu etkileyen kronik gastrointestinal semptom varlığı
	İnflamasyon	Akut hastalık/yaralanma, kronik hastalık ilişkili inflamasyon

3. 3. 2. Hastaların YBÜ'nde Kaldığı Süre Boyunca Takibi

Hastaların klinik durumunun takibi, beslenme protokolü ve takibi, tiamin desteğinin takibi olmak üzere 3 ana başlık altında detaylı olarak açıklanacaktır.

3. 3. 2. 1. Hastaların Klinik Durumunun Takibi

Hastaların SOFA skoru, Glaskow koma skoru, mekanik ventilasyon (MV), vasopresör, renal replasman terapisi ve insülin gereksinimleri günlük olarak takip edildi. Hastalarda var olan veya yeni gelişen sepsis/septik şok durumu çalışma süresince kaydedildi.

Araştırma boyunca katılımcıların günlük aldığı antibiyotik ilaç, tiamin ile etkileşimi olabilen diüretik ilaç ve digoksin alımları kaydedildi.

YBÜ'de rutin olarak bakılan kan magnezyum (Mg), potasyum (K), fosfor (P), kalsiyum (Ca), glikoz, BUN, kreatinin, GFR, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin, total protein, albümin, hemoglobin (Hb), beyaz küre sayısı (WBC), trombosit sayısı (PLT), laktat, prokalsitonin ve prealbumin değerleri çalışma boyunca kaydedildi.

3. 3. 2. 2. Hastaların Beslenme Protokolü ve Takibi

Hastalara yoğun bakım yatış süresince ESPEN (Singer, ve ark., 2019) ve Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition -ASPEN) (McClave ve ark., 2016) önerileri doğrultusunda verildi. Gastrointestinal fonksiyon ve hasta tolerasyonuna dikkate alınarak günlük 25-30

kkal/kg (vücut ağırlığı) enerji ve 1-1.5-2 g/kg (vücut ağırlığı) protein uygun beslenme yolu ile verildi. Araştırma katılımcılarının çalışma süresi boyunca günlük aldığı enerji ve protein miktarları takip edildi.

Oral olarak beslenen hastaların günlük besin tüketim kayıtları alındı. Bu veriler Beslenme Bilgi Sistemi (BeBis) programı ile analiz edilerek hastaların aldığı günlük enerji ve protein miktarları belirlendi. Klinik rutinde oral beslenme ile yeterince enerji alamayan hastalar, farklı besin ögesi içeriklerine sahip olan oral nütrisyonel suplemanlar (ONS) ile desteklenmektedir. Bu suplemanlar piyasada enerji içeriği (1 kkal/mL, 1.2 kkal/mL, 1.5 kkal/mL, 2 kkal/mL vb.), aroması, elektrolit içeriği, karbonhidrat-lipit-protein içeriği, lif içeriği (lifli, lifsiz), osmolaritesine göre farklı formlarda bulunabilmektedir. Hastalara regüler diyetin tamamlayıcısı olarak verilen ONS içeriği ve miktarları takip edilerek günlük enerji ve protein alımına eklendi.

Hastaların çalışma boyunca aldığı ONS'lerin (üretici firma tarafından sunulan) 100 mL'lerindeki enerji ve protein içerikleri Tablo 3.3'te gösterilmektedir.

Tablo 3.3. Oral nütrisyonel suplemanların enerji ve protein içeriği

	Enerji miktarı (kkal/100 mL)	Protein miktarı (g/100 mL)
Hiperkalorik ürün	150 200	5.6 10
Yüksek protein içeren ürün	125	9.4
Diyabete özgü ürünler	104 150	4.9 7.5
Modüler ürün	80.6 (1 saşe)	10.0 (1 saşe)

Enteral beslenme, hastanın klinik durumuna göre öncelikli olarak nazogastrik tüp olmak üzere nazoduodenal, orogastrik veya oroduodenal tüp yolu ile sağlandı. Hastanın günlük enerji ve protein gereksinimini karşılayacak, hastanın klinik profiline uygun enteral beslenme ürünü ile beslenme desteği verildi. Bu enteral beslenme ürünleri, ONS'lere benzer şekilde yukarıdaki paragrafta belirtildiği gibi farklı içeriklere sahip olabilmektedir.

Hastaların tüp ile beslenirken aldıkları enteral beslenme ürünlerinin (üretici firma tarafından sunulan) enerji ve protein içerikleri Tablo 3.4’te verilmiştir.

Tablo 3.4. Beslenme tüpü yolu ile verilen enteral beslenme ürünlerinin enerji ve protein içeriği

	Enerji miktarı (kcal/100 mL)	Protein miktarı (g/100 mL)
Standart ürün-Lifli	100	4.1
Hiperkalorik ürün	120 150	5.6 6.4
Yüksek protein içeren ürün	130	6.7
Diyabete özgü ürünler	100	5.0
İmmünonütrisyon ürünleri İzokalorik Hiperkalorik	100 150	5.5 10.0

Enteral beslenme desteği saatte 10-20 cc olarak başlandı. Bu hız 4 saatte bir olmak üzere hastanın klinik prognozuna bağlı olarak 10-20 cc artırıldı. Hastanın günlük enerji gereksinimini sağlayacak hedef enerjiye ulaşması sağlandı. Enteral beslenme, genel olarak kritik hastalarda yapılan klinik müdahaleler, tüple ilgili problemler ve/veya hastanın intolerasyonuna göre kesintiye uğrayabilmektedir. Bu bağlamda hastaların enteral beslenme ile aldığı net enerji ve protein miktarı saatlik olarak çalışma süresince takip edildi.

Hastalara verilen IV dekstroz solüsyonları (%5, %10 veya %20 dekstroz içeren solüsyonlar) ve propofol (%1 veya %2 propofol içeren solüsyonlar) içeren solüsyonların enerji içerikleri dikkate alınarak hesaplanmıştır.

3. 3. 2. 3. Tiamin Desteğinin Takibi

Çalışma katılımcılarına IV olarak verilen tiamin desteği çalışma boyunca kaydedildi. Tüp yoluyla enteral beslenme alan hastalarda, günlük tiamin alım miktarı hesaplandı.

Hastalara verilen beslenme tüpü ile verilen enteral beslenme ürünlerinin (üretici firma tarafından sunulan) tiaminin içeriği Tablo 3.5’te gösterilmektedir.

Tablo 3.5. Beslenme tüpü yolu ile verilen enteral beslenme ürünlerinin içerdiği tiamin miktarı

	Tiamin miktarı (mg/100 mL)
Standart ürün-Lifli	0.16
Hiperkalorik ürün	0.19 0.26
Yüksek protein içeren ürün	0.19
Diyabete özgü ürünler	0.15
İmmünonütrisyon ürünleri	
İzokalorik	0.13
Hiperkalorik	0.30

3. 4. Kan örneklerinin toplanması ve analizi

Hastaların YBÜ'ne yatışını takip eden ilk 24 saat içinde ve 7. günde, EDTA içeren iki CBC tüpüne 3'er ml ve bir biyokimya tüpüne 5 ml olacak şekilde kan alınacaktır. eThDP seviyesinin belirlemek amacıyla alınan 1 CBC tüpündeki kan örneği ise analize kadar -80 derecelik derin dondurucuda muhafaza edildi. Plazma tiamin analizi için 1 CBC tüpündeki kan ve serum C-reaktif protein (CRP) seviyesinin belirlenmesi için alınan biyokimya tüpündeki kan örneği 5000 rpm hızda 10 dk santrifüj edildi. Sonrasında 1 ml'lik 1 adet eppendorfa pipetle aktararak analize kadar -80 derecelik derin dondurucuda saklandı.

3. 4. 1. Plazma tiamin analizi

Plazma tiamin düzeyi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edildi. Kullanılan kolon, Agilent Zorbax Eclipse plus C18 Rapid Resolution HT kolonu (3.0 x 50 mm, 1.8 µm), a Phenomenex Security C18 kartuşu (4 x 2.0 mm) ile 25 C'de gerçekleştirildi.

Tiaminin standardında Sigma-Aldrich (Apeldoorn, Hollanda) marka kullanıldı. Analitler ve standart > %99 saflığa sahipti. Plazma tiamin analizi Gangolf ve arkadaşları (Gangolf ve ark., 2010) ve Midttun ve arkadaşlarının (Midttun ve ark., 2009) protokolüne göre gerçekleştirildi.

3. 4. 2. eThDP analizi

Hastalarda eThDP düzeyi HPLC ile analiz edildi. Bu analiz Lu ve arkadaşları ve Talwar ve arkadaşlarının (Talwar ve ark., 2000) protokolüne göre gerçekleştirildi. Kullanılan kolon, Agilent Zorbax Eclipse plus C18 Rapid Resolution HT kolonu (3.0 x 50 mm, 1.8 µm), a Phenomenex Security C18 kartuşu (4 x 2.0 mm) ile 25 C’de gerçekleştirildi.

3.4.2.1. Mobil Faz

B dibasic potasyum fosfat (25 mmol/L, pH 7.0): metanol (90:10, vol/vol); mobil faz A potasyum fosfat (25 mmol/L, pH 7.0): metanol (30:70, vol/vol) idi. Hazırlanan mobil fazlardan B mobil fazından %80, A mobil fazından %20 şeklinde sabit gradient mobil faz akışı sağlandı. 1.0 mL/dakikalık bir akış hızında ayrıştırıldı. Enjeksiyon volümü 20 µl idi. Bileşenler, 375 nm’lik bir uyarma dalga boyunda ve 435 nm’lik bir emisyon dalga boyunda tespit edildi. Pik bölgesi ölçüldü.

3.4.2.2. Örnek Hazırlama

EDTA içeren tüpe venöz kan alındı ve örnekler -80 C’de saklandı. Proteinleri çöktürmek için çözünmüş hemolizatlar (500 µl), su, kalibratör ve kontroller, %10’luk 500 µl TCA ile muamele edildi. Örnekler 15 sn vortexlendi ve 15 dakika boyunca buz üzerinde bekletildi. Çöken örnekler 10 °C’de 5000 rpm’de 20 dakika boyunca santrifüjlendi. Her supernatant cam tüpe aktarıldı ve TCA’yı uzaklaştırmak için suya-doyurulmuş methyl-tert-butyl ether (750 µl) ile iki kez yıkandı. Alikatlardan bilinen değişik miktarlarda alınan solüsyonlar viallere aktarıldı. Floresan sinyali yoğunlaştırmak ve ürünün stabilitesini arttırmak için metanol (10 µl) eklendi. Kolona enjeksiyondan önce, %15 sodyum hidroksit içinde 50 µL taze hazırlanmış potasyum ferrisiyanür ilave edilerek türevlendirildi. Son konsantrasyonlar 2×10^{-4} mol/L potasyum ferrisiyanid ve %5 sodyum hidroksit idi. Türevlendirmeden sonra örnekler hazır hale getirildi. Otosamlara vialler yerleştirilerek analiz gerçekleştirildi.

3. 4. 3. Serum CRP Analizi

Hastalardan elde edilen serum örneklerinde CRP analizi, türbidimetrik metot ile gerçekleştirildi. Normal serum CRP seviyesinin referans değeri “≤0.6 mg/dL” olarak kabul edilmektedir (Otsuji ve ark., 1982).

3. 5. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 26.0 paket programında analiz edildi. Sürekli verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren sürekli veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak, normal dağılmayan sürekli veriler medyan (interkartil (1st kartil-3rd kartil) (IQR)) olarak verildi. Kategorik veriler, sayı (%) olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalar uygunluğuna göre Mann Whitney U testi, Willcoxon testi veya Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. 3 veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalar normallik dağılımına göre Tek yönlü ANOVA testi veya Kruskal Wallis-H testi ile analiz edildi. Korelasyon analizi Spearman Korelasyon testi ile gerçekleştirildi. Korelasyon katsayısı 0-0.19 (çok zayıf), 0.20–0.39 (zayıf), 0.40–0.59 (orta), 0.60–0.79 (güçlü), 0.80–1.0 (çok güçlü) olarak kabul edildi. İnflamasyon varlığında tiamin düzeyinin belirlenmesi için çoklu lineer regresyon analizi gerçekleştirildi. Kurulan regresyon modelinin performansı için belirtme katsayısı (adjusted R²) belirlendi. Tüm istatistiksel analizler için p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Katılımcıları

Bu çalışmaya YBÜ’de 48 saat ve üzeri kalan 50 kritik hasta dahil edildi. Katılımcıların medyan yaş değeri 68.0 (IQR: 52.5-75.5) yıl idi ve %57.1’i erkekti. Çalışma örnekleminin ortalama BKİ değeri 29.2 ± 6.02 idi. Hastaların en sık YBÜ yatış nedeni sırasıyla solunum yetmezliği (%28) idi ve bunu sepsis/septik şok (%18) ve nörolojik problemler (%18) takip etti. Hastalarda en çok hipertansiyon (%38) ve diyabet (%20) komorbiditesi vardı (Tablo 4.1).

Hastaların YBÜ’de kabulünde, ortalama APACHE II skoru 14.7 ± 7.4 , ortalama SOFA skoru 4.0 ± 2.99 ve medyan GKS skoru 11.0 (4.5-15.0) idi. Hastaların takip süresince SOFA skorları ortalama 4-5 aralığında iken GKS skoru ise medyan 9-14 aralığında seyretti. Çalışma örnekleminin medyan Charlson komorbidite skoru 4.0 (IQR: 1.0-5.0) idi. Hastaların detaylı demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik karakteristiği

DEĞİŞKENLER	DEĞER (n=50)
Yaş, medyan (IQR)	68.0 (52.5-75.5)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	28 (57.1)
Kadın	22 (42.9)
BKİ (kg/m^2), $\pm$ SD	29.2 ± 6.02
YBÜ yatış nedeni, n (%)	
Solunum yetmezliği	14 (28.0)
Sepsis/septik şok	9 (18.0)
Nörolojik problemler	9 (18.0)
Metabolik problemler	8 (16.0)
Travma	6 (12.0)
Post-op	4 (8.0)

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik karakteristiği (devamı)

DEĞİŞKENLER	DEĞER (n=50)
Alt hastalık varlığı, n (%) Hipertansiyon Malignite Diyabet Koroner arter hastalığı Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Kronik böbrek yetmezliği Konjestif kalp yetmezliği Alzheimer	 19 (38.0) 11 (22.0) 10 (20.0) 6 (12.0) 5 (10.0) 5 (10.0) 4 (8.0) 4 (8.0)
APACHE II skoru, $\pm$ SD	14.7 $\pm$ 7.4
SOFA skoru, $\pm$ SD YBÜ yatış günü 1. Gün 2. Gün 3. Gün 4. Gün 5. Gün 6. Gün 7. Gün	 4.0 $\pm$ 2.99 4.0 $\pm$ 2.96 4.0 $\pm$ 3.48 4.1 $\pm$ 3.55 4.9 $\pm$ 3.64 4.9 $\pm$ 3.48 5.1 $\pm$ 3.49 5.0 $\pm$ 3.45
Glasgow koma skorlaması, medyan (IQR) YBÜ yatış günü 1. Gün 2. Gün 3. Gün 4. Gün 5. Gün 6. Gün 7. Gün	 11.0 (4.5-15.0) 11.0 (3.0-15.0) 14.0 (4.5-15.0) 13.5 (3.0-15.0) 10.0 (3.0-15.0) 10.0 (3.0-14.0) 9.0 (3.0-14.0) 10.0 (3.0-14.0)
Charlson komorbidite indeksi skoru, medyan (IQR)	4.0 (1.0-5.0)

APACHE II: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II skoru, **BKİ:** Beden kütlesi indeksi, **IQR:** Interquartile, **SD:** Standart sapma, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment, **YBÜ:** Yoğun bakım ünitesi.

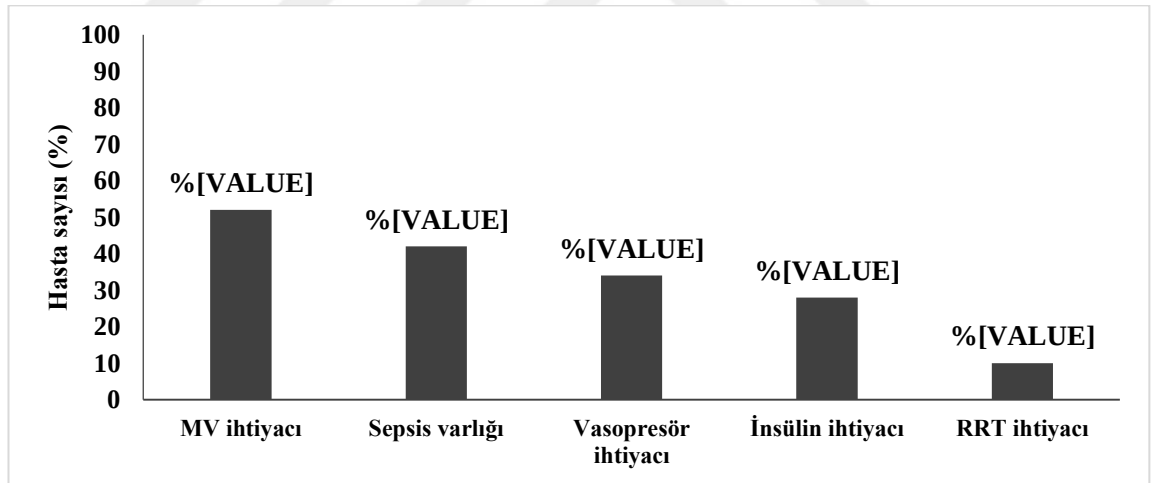
Hastaların YBÜ'ye kabul edildiği gün ortalama mNUTRIC skoru 2.7 ± 1.98 idi. Çalışma başlangıcında mNUTRIC skoru sınıflamasına göre hastaların %22'sinde malnütrisyon varken GLIM sınıflamasına göre hastaların %40'ında malnütrisyon olduğu bulundu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların nütrisyonel risk durumu değerlendirmesi

DEĞİŞKENLER	DEĞER (n=50)
mNUTRIC skoru, $\pm$ SD	2.7 $\pm$ 1.98
mNUTRIC skoru, n (%)	
MN Var	11 (22.0)
MN Yok	39 (78.0)
GLIM, n (%)	
MN Var	20 (40.0)
MN Yok	30 (60.0)

GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition **MN:** Malnütrisyon, **mNUTRIC:** Modified Nutrition Risk in Critically Ill skoru, **SD:** Standart sapma.

Çalışma süresince, katılımcıların %52'sinde MV ihtiyaı ve %34' nde vasopres r ihtiyaı gelişti. Hastaların %42'sinde takip boyunca en az 1 kez sepsis görüldü. Hastaların %28'ine insülin tedavisi uygulandı, hastaların %10'u RRT tedavisi aldı (Şekil 4. 1).



Şekil 4.1. Hastaların alışma süresince mekanik ventilasyon (MV), vazopresör, insülin ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyaı ve sepsis durumu

Hastaların YBÜ'de kalış süresi medyan 10.0 (7.5-19.0) gündü. Hastalarda YB  mortalitesi %34 iken 90 günlük mortalite oranı %50 olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların klinik sonuçları

DEĞİŞKENLER	DEĞER (n=50)
YBÜ'de kalış süresi, medyan (IQR)	10.0 (7.5-19.0)
YBÜ mortalitesi, n (%)	17 (34)
28 günlük mortalite, n (%)	20 (40)
90 günlük mortalite, n (%)	25 (50)

IQR: Interquartile, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Hastaların günlük beslenme yöntemi ve enteral beslenme alan hastaların beslenme yolu detaylı olarak Tablo 4. 4'te gösterilmektedir. YBÜ'ye ilk yatış günü hastaların %42'si oral beslenme, %42'si enteral beslenme alırken %16'sı herhangi bir beslenme desteği almamıştır (Tablo 4.4). Enteral beslenen hastaların çoğunluğu ($\cong$ %88'i), çalışma boyunca NG tüp yolu ile beslenme desteği aldı.

Tablo 4.4. Hastaların çalışma boyunca beslenme şekilleri, enteral beslenme yolu

	BESLENME YÖNTEMİ			EN BESLENME YOLU		
	Oral n (%)	EN n (%)	Ø n (%)	NG n (%)	ND n (%)	PEG n (%)
1. Gün	21 (42)	21 (42)	8 (16)	18 (69.2)	3 (11.5)	-
2. Gün	22 (44)	23 (46)	5 (10)	20 (76.9)	3 (11.5)	-
3. Gün	16 (32)	23 (46)	5 (10)	20 (76.9)	3 (11.5)	-
4. Gün	14 (28)	23 (46)	3 (6)	21 (80.8)	3 (11.5)	-
5. Gün	11 (22)	20 (40)	5 (10)	18 (69.2)	2 (7.6)	-
6. Gün	12 (24)	19 (38)	4 (8)	16 (61.5)	2 (7.6)	1 (3.8)
7. Gün	12 (24)	19 (38)	3 (6)	16 (61.5)	2 (7.6)	1 (3.8)

EN: Enteral beslenme, ND: nazoduodenal tüp, NG: nazogastrik tüp, **Oral**: oral beslenme, **PEG**: perkütan endoskopik gastrotomi, **Ø**: Beslenme yok.

Hastaların beslenme yöntemlerine göre (oral olarak beslenen hastalar ve tüp ile enteral olarak beslenen hastalar) bazı klinik ve nutrisyonel değerlendirme sonuçları Tablo 4.5'te sunulmaktadır. Tüp ile enteral beslenen hastalar, oral beslenme desteği alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek medyan APACHE II skoru (7.5 (IQR: 5.0-19.0) vs 15.0 (IQR: 9.0-22.0), $p=0.043$) ve ortalama baseline

SOFA skoruna (3.2 ± 2.85 vs 4.7 ± 2.91 , $p=0.019$) sahipti. Oral beslenme alan hastaların Glasgow koma skoru enteral beslenme alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulundu (14.0 ($11.0-15.0$) vs 7.5 ($3.0-11.5$), $p=0.001$).

Çalışma başlangıcında, mNUTRIC malnütrisyon sınıflamasına göre malnütrisyonu olan hastaların %81.8'i enteral yol ile beslenmiştir ($p=0.009$). Benzer şekilde GLIM sınıflamasına göre ise malnütrisyonu olan hastaların %66.7'si tüp ile enteral olarak beslenmiştir ($p=0.038$) (Tablo 4.5).

Tüp ile enteral olarak beslenen hastaların CRP düzeyleri birinci örnekleme zamanında medyan 116.7 (IQR: $61.2-153.3$) mg/L iken oral beslenme alan hastaların medyan CRP düzeyleri 136.5 (IQR: $103.2-186.7$) mg/L idi. İkinci örnekleme zamanında ise tüp yolu ile enteral beslenme alan hastaların CRP seviyeleri oral beslenme alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulundu (115.2 (IQR: $57.3-221.7$) vs 64.2 (IQR: $32.4-113.4$), $p=0.046$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların beslenme yöntemlerine göre bazı klinik ve nutrisyonel durum değerleri

	ORAL BESLENME (n=24)	ENTERAL BESLENME (n=26)	p
APACHE II skoru, medyan (IQR)	7.5 (5.0-19.0)	15.0 (9.0-22.0)	0.043
Baseline SOFA skoru, $\pm$ SD	3.2 ± 2.85	4.7 ± 2.91	0.019
Baseline Glasgow koma skorlaması, medyan (IQR)	14.0 (11.0-15.0)	7.5 (3.0-11.5)	0.001
Charlson komorbidite indeksi skoru, medyan (IQR)	3.0 (1.0-5.0)	4.0 (0.8-5.3)	0.992
mNUTRIC skoru, $\pm$ SD	2.1 ± 1.83	3.3 ± 1.96	0.040
mNUTRIC skoru, n (%)			
MN Var	2 (8.2)	9 (81.8)	0.009
MN Yok	22 (56.4)	17 (43.6)	
GLIM, n (%)			
MN Var	7 (33.3)	14 (66.7)	0.038
MN Yok	17 (58.6)	12 (41.4)	
CRP, mg/L, medyan (IQR)			
1. Örnek	116.7 (61.2-153.3)	136.5 (103.2-186.7)	0.203
2. Örnek	64.2 (32.4-113.4)	115.2 (57.3-221.7)	0.046

APACHE II: Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II skoru, **CRP:** C-reaktif protein, **GLIM:** Global Leadership Initiative on Malnutrition, **MN:** Malnütrisyon, **mNUTRIC:** Modified Nutrition Risk in Critically Ill skoru, **IQR:** Interquartile, **SD:** Standart sapma, **SOFA:** Sequential Organ Failure Assessment.

Hastaların günlük alması gereken enerji ve protein miktarının medyan değeri sırasıyla 1361 (1201-1523) kkal/gün ve 65.3 (57.7-73.1) g/gün idi.

Hastalar, YBÜ'ye yatışın 3.gününde ortalama 998±617.0 kkal/gün (13.4±8.01 kkal/kg/gün) enerji alımına ulaştı. Hastalar 6.günde en yüksek enerji alımını (ortalama: 1114 ± 646.2 kkal/gün) sağladı. Böylece hastalar ortalama 14.7±8.76 kkal/kg/gün almış olup günlük enerji gereksiniminin %82'sine ulaştı (Tablo 4.6).

YBÜ'ye yatışın 3.gününde hastalar ortalama 42.6±35.9 g/gün (0.58±0.46 g/kg/gün) protein alımına ulaştı. Hastalar YBÜ'deki 6.günde en yüksek protein alımını ortalama: 50.8±38.0 g/gün olarak sağladı. Aynı zamanda hastalar ortalama 0.70±0.53 g/kg/gün'e ulaşmış olup günlük enerji gereksiniminin %80'ini karşılamış oldu. Hastaların çalışma süresince aldığı günlük enerji ve protein miktarları, vücut ağırlığı başına aldığı enerji ve protein miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri Tablo 4.6'da detaylı olarak sunulmuştur.

Tablo 4.6. Hastaların çalışma boyunca günlük aldığı enerji ve protein miktarları

	TOTAL (n=50)					
	Enerji			Protein		
	kkal/gün	kkal/kg/gün	%	g/gün	g/kg/gün	%
1. Gün	0 (0-500)	0 (0-7)	1	6.3 (0-16.1)	0 (0-0.23)	1
2. Gün	650 (276-1050)	8 (3-14)	45	22.0 (9.2-49.5)	0.28 (0.12-0.67)	36
3. Gün	998 ± 617.0	13.4±8.01	75	42.6±35.9	0.58±0.46	68
4. Gün	1100 ± 669.3	14.5±8.67	80	49.7±41.8	0.67±0.54	77
5. Gün	1102 ± 684.3	14.5±8.79	81	50.2±41.2	0.69±0.54	78
6. Gün	1114 ± 646.2	14.7±8.76	82	50.8±38.0	0.70±0.53	80
7. Gün	1068 ± 645.1	13.8±8.73	78	46.3±35.5	0.63±0.51	73

g/kg/gün: gram/kilogram (vücut ağırlığı/gün), **Kkal/kg/gün:** Kilo kalori/kilogram(vücut ağırlığı)/gün. “%” günlük alınan enerji ve protein miktarının günlük enerji ve protein gereksinimine oranının medyan değerini ifade etmektedir.

Hastaların beslenme yöntemine göre çalışma süresince aldığı günlük enerji ve protein miktarları, vücut ağırlığı başına aldığı enerji ve protein miktarları ve günlük gereksinimleri karşılama yüzdeleri Tablo 4.7’de detaylı olarak sunulmuştur.

Oral beslenme alan hastalar (n=24) YBÜ’ye yatışın 3.gününde ortalama 869 ± 448 kkal/gün (11.8 ± 6.48 kkal/kg/gün) enerji alımına ulaştı. Hastalar 7.günde, en yüksek enerji alımını (ortalama: 980 ± 544 kkal/gün) sağladı. Ayrıca hastalar 7.günün sonunda ortalama 13.7 ± 10.27 kkal/kg/gün enerji alımı sağlanmıştır. Böylece günlük enerji gereksiniminin %65’ini sağlamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7’e göre oral beslenme alan hastalar (n=24) YBÜ’ye yatışının 3.gününde ortalama 24.7 ± 16.2 g/gün (0.32 ± 0.20 g/kg/gün) protein alımı sağlandı. Hastalar 7.günde en yüksek protein alımı ortalama 34.8 ± 10.2 g/gün’dür. Aynı zamanda hastalar medyan 0.41 (IQR: 0.08-0.69) g/kg/gün’e almış olup günlük enerji gereksiniminin %52’sine ulaştı.

Tablo 4.7’e göre tüp ile enteral beslenen hastalar (n=26) YBÜ’ye yatışın 3.gününde ortalama 1112 ± 724 kkal/gün (14.5 ± 8.86 kkal/kg/gün) enerji alımına ulaştı. Hastalar 5.günde en yüksek enerji alımını ortalama 1230 ± 729 kkal/gün olarak sağladı. Aynı zamanda hastalar ortalama 15.6 ± 8.98 kkal/kg/gün’e ulaşmış olup günlük enerji gereksiniminin %88’ine ulaştı (Tablo 4.7).

Beslenme tüpü yolu ile enteral beslenme alan hastalar (n=26) YBÜ’ye yatışın 3.gününde ortalama 58.5 ± 31.0 g/gün (0.77 ± 0.51 g/kg/gün) protein alımına ulaştı. Hastalar 4.günde en yüksek protein alımını 65.3 ± 35.3 g/gün sağladı. Aynı zamanda hastalar medyan 0.85 ± 0.57 g/kg/gün’e ulaşmış olup günlük enerji gereksiniminin %91’ine ulaştı.

Tablo 4.7. Hastaların beslenme yöntemlerine göre çalışma boyunca günlük aldığı enerji ve protein miktarları

	ORAL BESLENME (n=24)						ENTERAL BESLENME (n=26)					
	Enerji			Protein			Enerji			Protein		
	kkal/gün	kkal/kg/gün	%	g/gün	g/kg/gün	%	kkal/gün	kkal/kg/gün	%	g/gün	g/kg/gün	%
1. Gün	0 (0-500)	0 (0-7.1)	1	7.0 (0-10.0)	0.03 (0-0.14)	6	0 (0-510)	0 (0-7.2)	1	0 (0-20.3)	0 (0-0.35)	12
2. Gün	500 (500-800)	6.7 (5.0-10.3)	41	15.0 (9.5-25.0)	0.18 (0.13-0.34)	26	737 (111-1728)	11.6 (2.0-19.4)	62	32.9 (5.5-86.9)	0.61 (0.09-1.08)	63
3. Gün	869±448	11.8±6.48	65	24.7±16.2	0.32±0.20	37	1112±724	14.5±8.86	82	58.5±31.0	0.77±0.51	90
4. Gün	923±553	12.2±8.00	67	25.8±19.6	0.31±0.23	36	1220±721	15.9±8.88	88	65.3±35.3	0.85±0.57	97
5. Gün	875±546	11.6±7.99	62	25.6±16.6	0.35±0.24	38	1230±729	15.6±8.98	88	64.9±34.3	0.83±0.56	97
6. Gün	964±584	13.3±10.36	66	33.2±14.4	0.44 (0.03-0.63)	50	1202±677	15.2±8.25	86	60.3±28.5	0.77±0.49	90
7. Gün	980±544	13.7±10.27	65	34.8±10.2	0.41 (0.08-0.69)	52	1118±704	13.9±8.35	82	52.5±36.4	0.67±0.46	81

ND: nazoduodenal tüp, **NG:** nazogastrik tüp, **PEG:** perkütan endoskopik gastrostomi.

“%” günlük alınan enerji ve protein miktarının günlük enerji ve protein gereksinimine oranının medyan değerini ifade etmektedir.

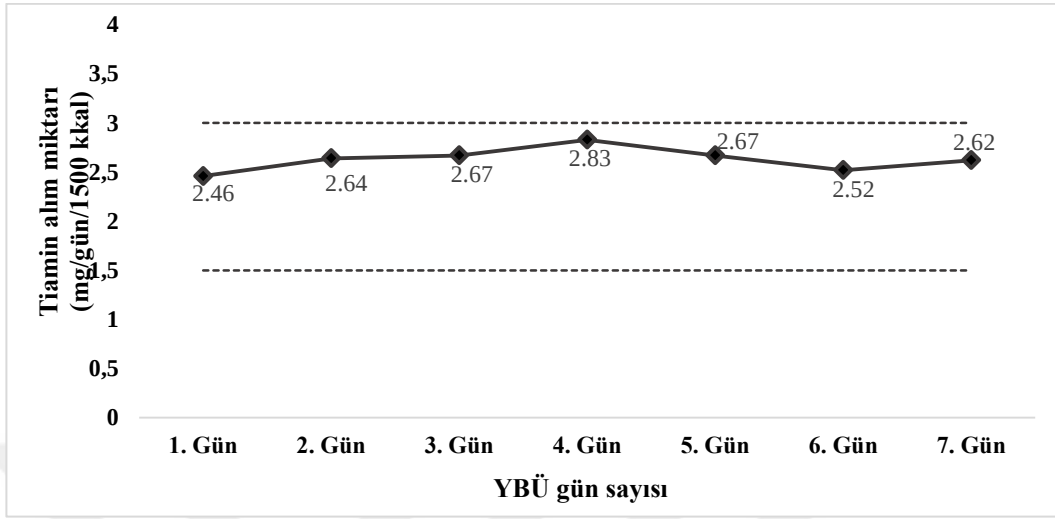
Tüp ile enteral beslenen hastaların enteral ürünler ile aldığı tiamin miktarları Tablo 4.8’de detaylı olarak gösterilmektedir. Hastalar YBÜ’de ilk gün tüp yolu ile enteral beslenme ile medyan 0.19 (IQR: 0-2.32) mg, 2.gün ortalama 1.7 ± 1.36 mg, 3.gün 2.1 ± 1.16 mg/gün tiamin aldı. Hastalar en yüksek düzeyde 4.gün ortalama 2.5 ± 1.17 mg/gün miktarında tiamin alımı sağladı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Beslenme tüpü yolu ile enteral beslenme alan hastaların günlük aldığı tiamin miktarı

	Tiamin alım miktarı (mg/gün)
1. Gün	0.19 (0-2.32)
2. Gün	1.7 ± 1.36
3. Gün	2.1 ± 1.16
4. Gün	2.5 ± 1.17
5. Gün	2.2 ± 1.25
6. Gün	2.3 ± 1.20
7. Gün	2.2 ± 1.31

YBÜ’de ilk gün hastalar 2.46 ± 0.47 mg/gün/1500 kkal, 2.gün 2.64 ± 0.75 mg/gün/1500 kkal tiamin aldı. Hastalar en yüksek düzeyde çalışmanın 3.gününde 2.83 ± 1.76 mg/gün/1500 kkal aldığı tespit edildi (Şekil 4.2).

Hastaların tamamı, çalışma boyunca her gün ESPEN mikronütrient rehberinde yer alan öneriler doğrultusunda günlük enteral beslenme yolu ile alması gereken tiamin miktarı (1.5-3 mg/gün/1500 kkal) düzeyine ulaştı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların referans aralığına göre günlük tiamin alım miktarı

Çalışma periyodunda, sadece 2 hasta (22. ve 49.hasta) 200 mg/gün IV tiamin desteği aldı.

Hastaların çalışma boyunca günlük hemoglobin değerleri Tablo 4.9’da detaylı olarak gösterilmiştir. YBÜ’ye kabulde, erkek hastaların hemoglobin değeri ortalaması 10.4 ± 2.40 g/dL, kadın hastaların ise ortalama 11.3 ± 2.31 g/dL idi. Hastaların hemoglobin seviyeleri çalışma boyunca normal değerın altında seyretti (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların çalışma boyunca hemoglobin değeri

	Hemoglobin (g/dL)	
	Erkek	Kadın
1. Gün	10.4 ± 2.40	11.3 ± 2.31
2. Gün	10.4 ± 2.08	10.3 ± 2.19
3. Gün	9.8 ± 2.24	9.7 ± 2.17
4. Gün	9.7 ± 1.79	10.1 ± 1.52
5. Gün	9.6 ± 2.24	9.7 ± 1.97
6. Gün	9.6 ± 2.26	9.2 ± 1.68
7. Gün	9.5 ± 1.70	9.6 ± 1.72
Referans aralığı → Erkek:14-18 g/dL, Kadın:12-16 g/dL		

Hastaların takip boyunca günlük rutin biyokimyasal bulguları Tablo 4.10'da detaylı olarak gösterilmektedir. Hastaların 1.gün ortalama K değeri 4.1 ± 0.69 mmol/L, P değeri 3.4 ± 1.15 mg/dL) ve Mg değeri 0.9 ± 0.21 mmol/L olarak bulundu. Takip boyunca K, P ve Mg seviyeleri referans değeri aralığında seyretti.

Hastaların 1.gün ortalama ortalama albumin değeri 2.9 ± 0.65 g/dL, ortalama prealbumin değeri ise 13.6 ± 6.77 mg/dL idi. Çalışma boyunca hastaların ortalama albumin ve prealbumin seviyeleri ise referans değerinin altındaydı.

Çalışmanın ilk günü, hastaların medyan laktat seviyesi 1.5 (IQR: 1.1-2.7) mmol'du, takip boyunca ise referans aralığında (medyan 1.2-1.8 mmol/L) seyretti (Tablo 4.10).

Tablo 4.10'da görüldüğü gibi hastaların YBÜ'deki ilk günü medyan GFR seviyeleri 74.5 (IQR: 45.7-101.8), ortalama kreatinin değerleri 1.2 ± 0.92 mg/dL idi. Çalışma boyunca hastaların GFR düzeyleri (medyan 74.5-88.4) referans aralığının altında iken kreatinin düzeyleri (ortalama 1.1-1.3 mg/dL) ise yüksek seviyede devam etti.

Hastaların 1.gün medyan prokalsitonin değeri 0.4 (IQR: 0.1-1.1) μ g/L'du. Hastaların prokalsitonin seviyesi 4.günde en yüksek seviyeye çıktı (medyan:1.5 μ g/L). Ardından 7.günde referans aralığına düştü (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların takip boyunca biyokimyasal verileri

	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	Referans aralığı
K (mmol/L)	4.1±0.69	3.9±0.77	4.0±0.70	4.1±0.59	3.9±0.56	4.1±0.73	4.2±0.56	3.5-5.1
Mg (mmol/L)	0.9±0.21	0.9±0.17	0.9±0.19	0.9±0.15	0.9±0.11	1.1±0.7	1.0±0.16	0.6-1.2
P (mg/dL)	3.4±1.15	3.0±1.17	3.0±1.11	3.1±1.21	3.2±1.44	3.5±1.47	3.5±1.50	2.5-4.5
Ca (mg/dL)	8.3±0.98	8.2±0.73	8.1±0.82	8.0±0.80	8.1±0.79	8.1±0.87	8.2±0.84	8.8-10.6
Glukoz (mg/dL)	133.4±63.41	140.0±65.49	145.9±60.84	133.0±55.08	137.4±50.39	121.6±45.42	152.2±82.71	75-106
BUN (mg/dL)	22.1 (14.5-40.4)	24.0 (14.3-38.7)	25.0 (13.0-43.8)	35.0 (15.3-48.0)	27.4 (17.7-49.6)	29.0 (16.1-49.8)	48.5 (23.0-59.2)	7.9-21.0
AST (U/L)	41.5 (25.3-69.0)	28.5 (19.0-52.8)	38.0 (21.0-68.2)	39.0 (22.0-69.0)	29.5 (14.3-66.3)	42.0 (20.5-93.0)	33.0 (23.0-84.5)	0-35
ALT (U/L)	26.0 (12.3-48.8)	25.1 (13.0-47.0)	26.0 (12.0-64.0)	30.0 (17.0-74.0)	25.5 (14.0-55.8)	41.8 (16.8-51.4)	30.0 (17.0-59.0)	0-45
T.Protein (g/dL)	5.6±1.04	5.3±0.86	5.2±0.84	5.0±0.66	5.1±0.77	5.1±0.73	5.0±0.78	6.2-8.3

Tablo 4.8. Hastaların takip boyunca biyokimyasal verileri (devamı)

	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	Referans aralığı
Albumin (g/dL)	2.9±0.65	2.9±0.56	2.7±0.50	2.6±0.48	2.6±0.49	2.5±0.50	2.4±0.38	3.5-5.2
Prealbumin (mg/dL)	13.6±6.77	11.0±5.41	7.2±4.27	7.8±4.31	8.6±4.57	9.5±7.69	10.9±5.47	20-40
WBC (10³/μL)	11.0 (8.2-15.4)	10.7 (6.9-15.3)	11.2 (7.0-13.8)	9.2 (6.3-13.0)	9.4 (6.8-13.3)	9.9 (7.3-15.8)	12.2 (7.8-15.3)	4.8-10.8
PLT (10³/μL)	205 (136-285)	196 (122-271)	149 (78-240)	143 (83-232)	177 (105-263)	164 (71-230)	197 (113-260)	130-400
Laktat (mmol/L)	1.5 (1.1-2.7)	1.8 (1.2-2.0)	1.6 (1.2-2.2)	1.2 (1.1-1.8)	1.5 (1.1-1.9)	1.4 (1.1-2.0)	1.6 (1.1-2.0)	0.4-2.2
Kreatinin (mg/dL)	1.2±0.92	1.1±0.80	1.3±0.88	1.3±0.94	1.1±0.85	1.2±0.83	1.3±0.82	0.66-1.09
GFR	74.5 (45.7-101.8)	88.4 (48.3-112.2)	78.0 (35.4-98.0)	74.5 (42.0-103.4)	87.0 (50.7-108.0)	82.0 (45.9-133.0)	77.0 (38.8-108.8)	90-120
PCT (μg/L)	0.4 (0.1-1.1)	0.3 (0.2-2.1)	1.2 (0.6-12.9)	1.5 (0.5-9.7)	0.4 (0.2-5.8)	1.4 (0.3-9.1)	0.8 (0.1-8.8)	0-0.05

4.2. Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyleri

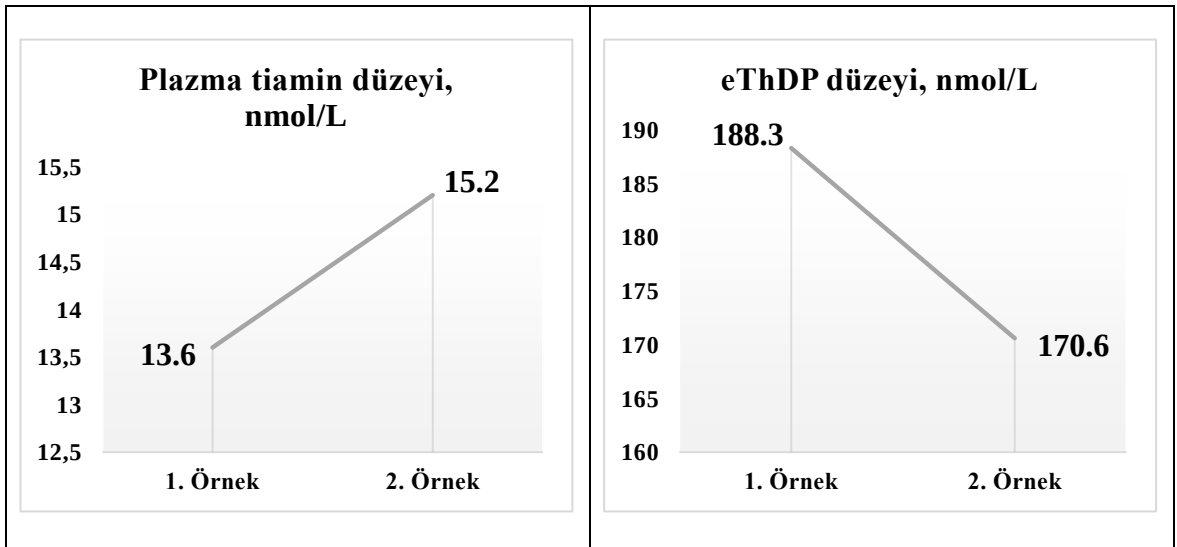
Hastaların YBÜ'ye kabulünde ortalama plazma tiamin düzeyi 13.6 ± 5.22 nmol/L iken medyan eThDP düzeyi 188.3 (IQR: 133.7- 268.2) nmol/L idi. Hastaların 2.örnekteki ortalama plazma tiamin ve medyan eThDP seviyeleri ise sırasıyla 15.2 ± 5.06 nmol/L ve 170.6 (IQR: 106.5- 259.5) nmol/L olarak analiz edildi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların plazma tiamin ve eThDP seviyeleri

DEĞİŞKEN	DEĞER (n=50)
Plazma tiamin seviyesi, nmol/L	
1. Örnek	13.6 ± 5.22
2. Örnek	15.2 ± 5.06
p	0.050
eThDP seviyesi, nmol/L	
1. Örnek	188.3 (133.7- 268.2)
2. Örnek	170.6 (106.5- 259.5)
p	0.404

p: 1.örnek ile 2.örnek arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir.

Hastaların çalışma boyunca plazma tiamin düzeyi ortalama ortalama 1.8 nmol/L (Artış yüzdesi: %13.2) arttı ($p=0.050$). Bunun aksine eThDP düzeyi çalışma boyunca ortalama medyan 19.8 nmol/L (Azalma yüzdesi: %10.5) azaldı ($p=0.404$) (Şekil 4. 3 ve Tablo 4.11).



Şekil 4.3. Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeylerindeki değişimi

4.3. Hastaların plazma tiamin/Hb ve eThDP/Hb değerleri

Hastaların YBÜ'ye kabul edildiği gün medyan plazma tiamin/Hb oranı 38.8 (IQR: 30.6-57.8) ng/g Hb, ikinci örnekleme zamanında medyan 50.6 (38.9-70.9) ng/g Hb olarak tespit edildi.

YBÜ'ye kabulde hastaların eThDP/Hb oranı medyan 621.0 (IQR: 406.9-921.9) ng/g Hb iken ikinci örnekleme zamanında medyan 587.8 (IQR: 338.2-889.4) ng/g Hb olarak bulundu (Tablo 4.12).

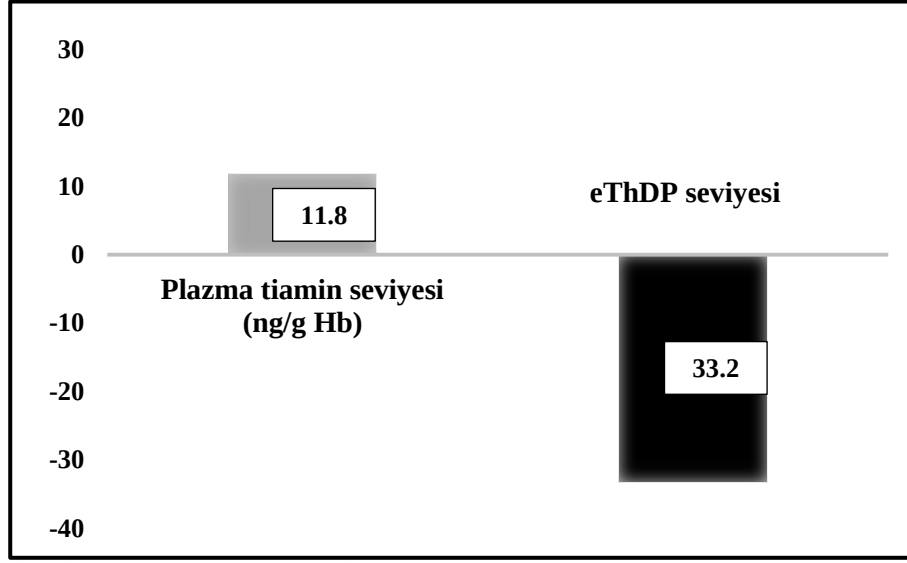
Tablo 4.12. Hastaların plazma tiamin ve eThDP seviyelerinin hemoglobin değerine oranları

DEĞİŞKEN	DEĞER (n=50)
Plazma tiamin seviyesi, ng/g Hb	
1. Örnek	38.8 (30.6-57.8)
2. Örnek	50.6 (38.9-70.9)
p	0.002
eThDP seviyesi, ng/g Hb	
1. Örnek	621.0 (406.9-921.9)
2. Örnek	587.8 (338.2-889.4)
p	0.917

p: 1.örnek ile 2.örnek arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir.

Çalışma katılımcılarının ikinci örnekleme zamanında, birinci örnekleme zamanına göre plazma tiamin seviyesinin hemoglobin seviyesine oranı 11.8 ng/g Hb arttı (%30.4'lük artış) (Şekil 4.4). Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (**p=0.002**) (Tablo 4.12).

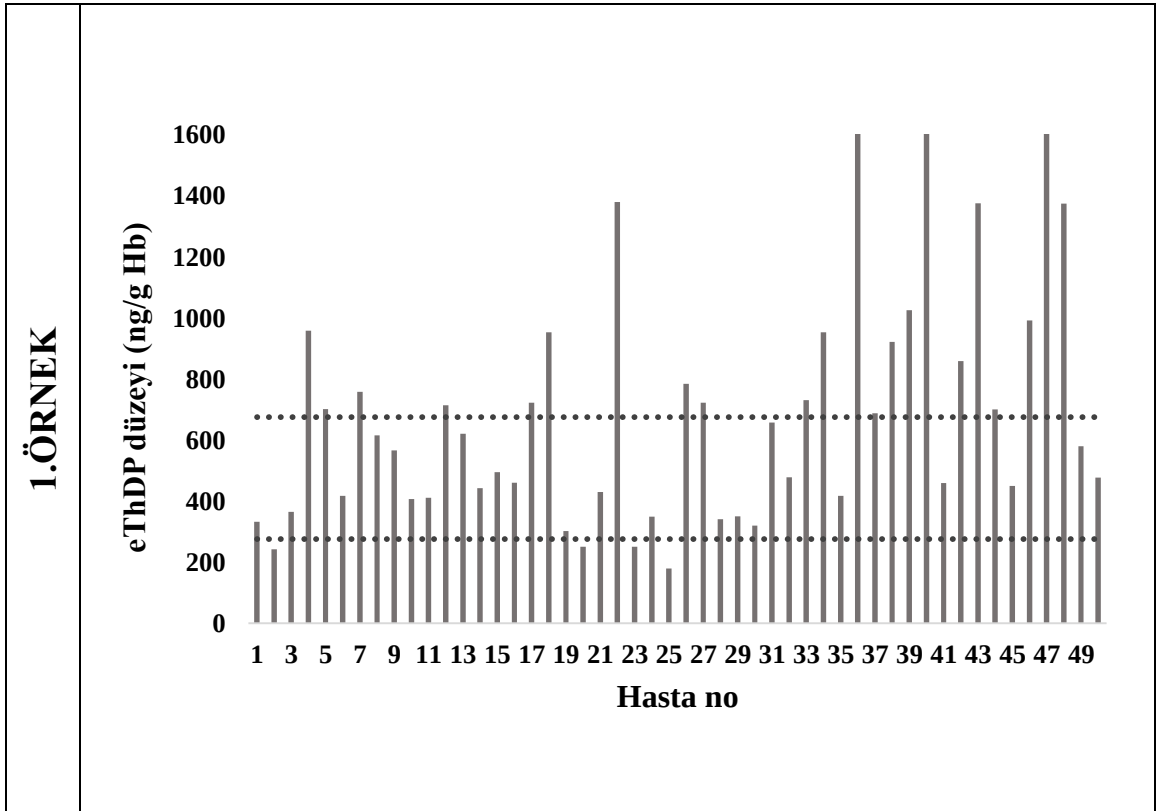
Buna karşın eThDP seviyesi ise ikinci örnekleme zamanında, birinci örnekleme zamanına göre 33.2 ng/g Hb azaldı (%5.3'lük azalma). Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0.917) (Tablo 4.12 ve Şekil 4.4).

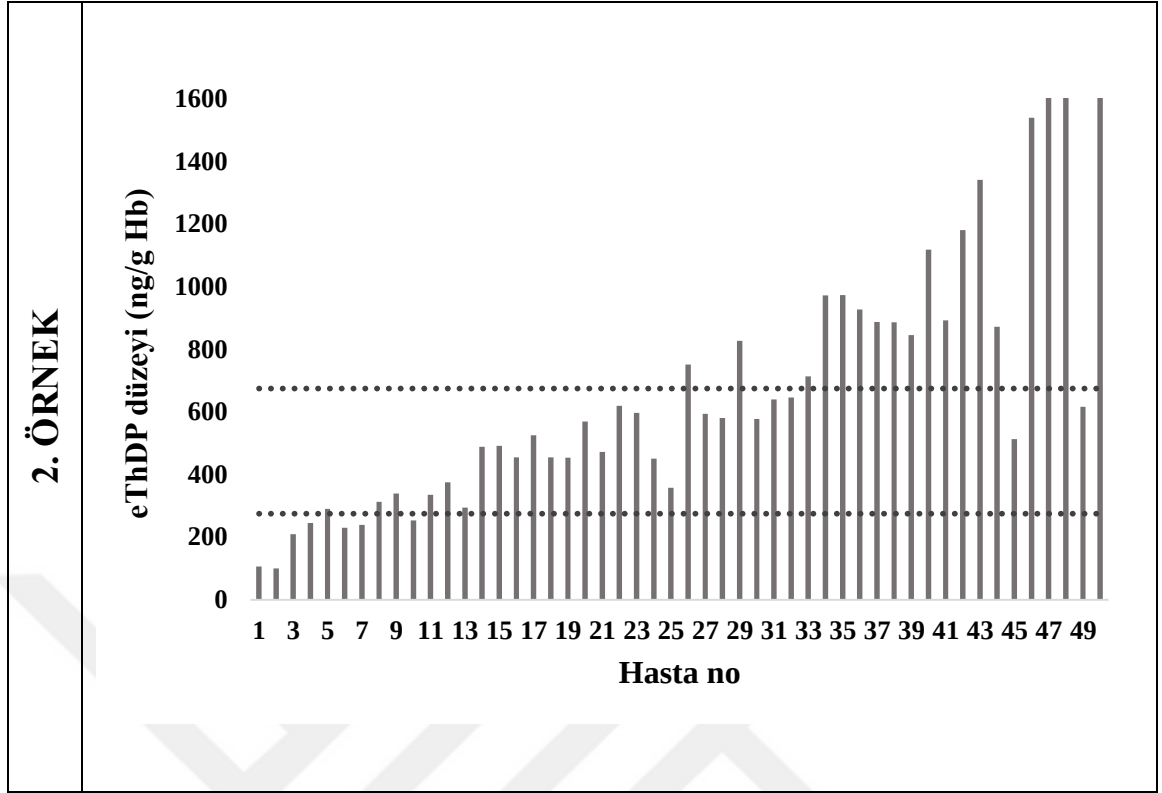


Şekil 4.4. Çalışma boyunca plazma tiamin/Hb ve eThDP/Hb değişimi

4.4. Kritik hastalarda tiamin eksikliği prevalansı

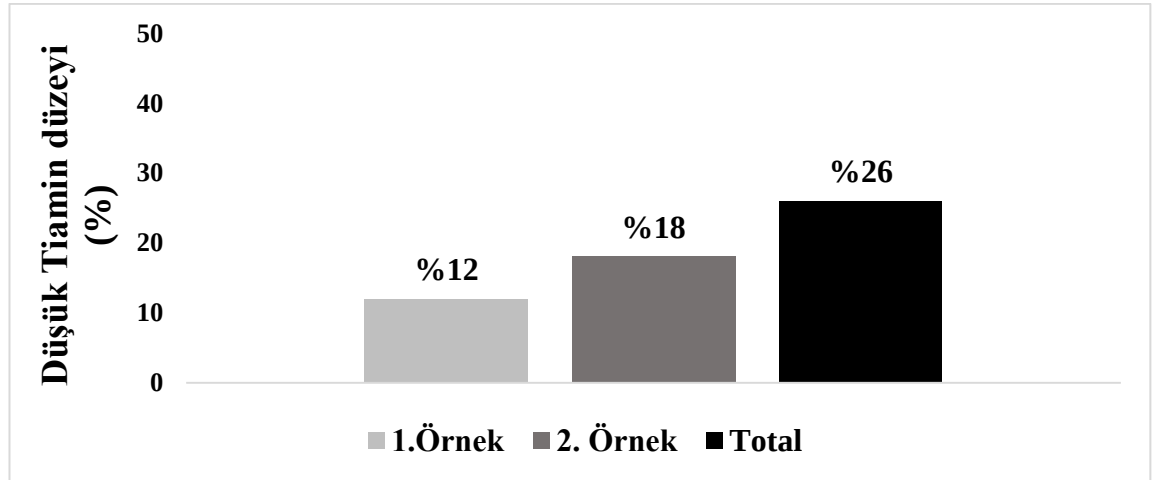
Hastaların eThDP düzeyleri, 275-675 ng/g Hb referans aralığına (Ghashut ve ark., 2017; Talwar ve ark., 2000) göre Şekil 4.5'te detaylı olarak gösterilmiştir.





Şekil 4.5. Hastaların referans aralığına göre eThDP düzeyleri

YBÜ'ye kabulde, 6 hastada (%12) düşük tiamin düzeyi varken ikinci örnekleme zaman noktasında ise hastaların %18'inde düşük tiamin seviyesinin olduğu tespit edildi. Çalışma boyunca ise hastaların %26'sında herhangi bir örnekleme noktasında en az 1 kere düşük tiamin düzeyi gelişti (Şekil 4.6). Bu çalışmada 2 hasta IV tiamin desteği aldı. Bunlardan birinin, ilk örnekleme noktasında tiamin düzeyi normal aralığın üzerindeydi. Diğer hastanın ise normal aralıktaki idi.



Şekil 4.6. Çalışma boyunca hastalarda tiamin eksikliği prevalansı

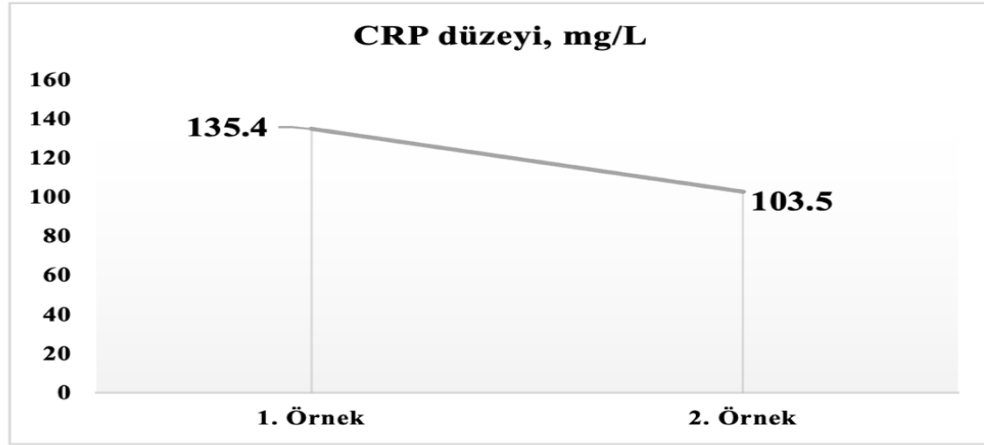
4.5. Hastaların inflamasyon durumu

YBÜ'ye kabulde hastaların medyan CRP değeri 135.4 (IQR: 87.9-172.1) mg/L iken 2.örnekteki medyan CRP değeri ise 103.5 (IQR: 38.1-199.9) mg/L idi (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların CRP değerleri

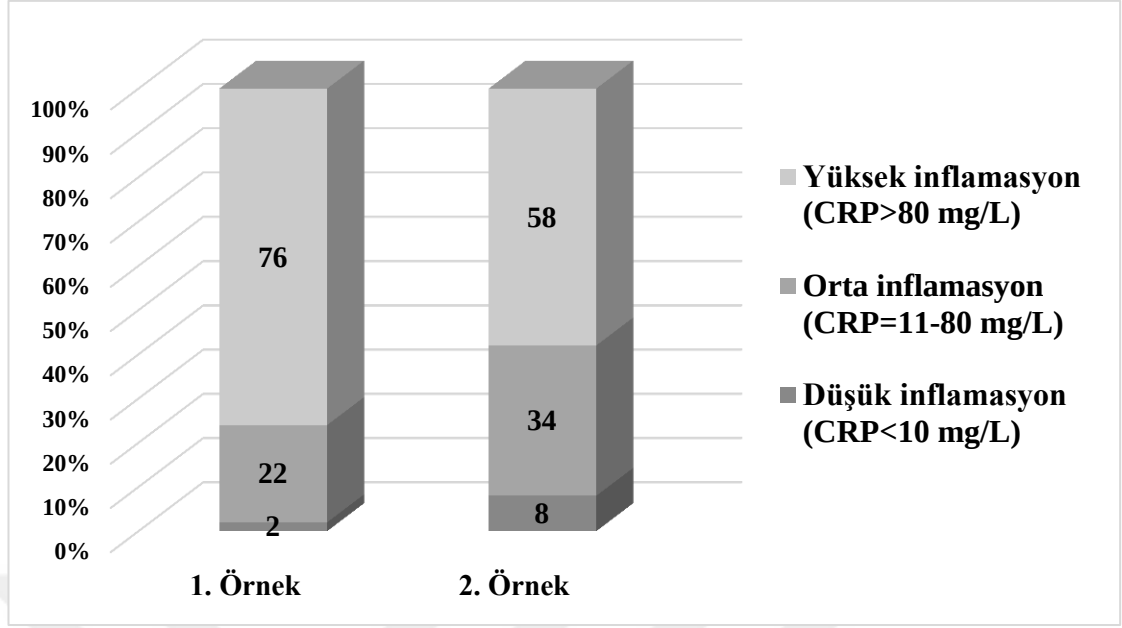
CRP seviyesi, mg/L	DEĞER (n=50)
1. Örnek	135.4 (87.9-172.1)
2. Örnek	103.5 (38.1-199.9)
p	0.149

Çalışma boyunca, hastaların CRP düzeyleri ortalama 21.1 mg/L azaldı (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Hastaların CRP düzeyinin çalışma süresince değişimi

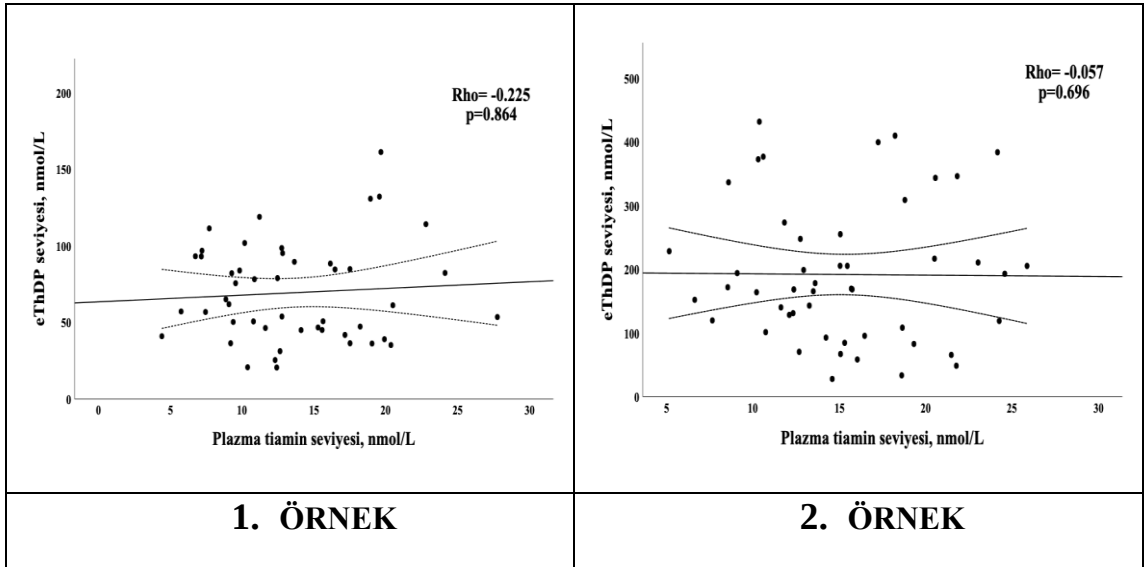
CRP düzeylerine göre hastaların inflamasyon durumu sınıflandırıldığında, birinci örnekleme zamanında 38 hastada (%76) yüksek düzeyde inflamasyon (CRP > 80 mg/L) vardı. Buna karşın ikinci örneklemede ise 17 hastada (%34) orta düzeyde inflamasyon ve 29 hastada (%58) ise yüksek düzeyde inflamasyon mevcuttu (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Hastaların CRP düzeyine göre inflamasyon sınıflaması

4.6. Plazma tiamin düzeyi ile eThDP düzeyi arasındaki ilişki

Hastaların plazma tiamin düzeyleri ile eThDP düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan korelasyon analizine göre anlamlı düzeyde ilişki saptanamamıştır (1. Örnek için $p=0.864$, 2.örnek için $p=0.696$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Plazma tiamin düzeyi ile eThDP düzeyi arasındaki korelasyon analizi

4.7. Hastaların tiamin düzeyi ile beslenme durumu arasındaki ilişki

Oral ve enteral beslenme alan hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyleri Tablo 4.14'te detaylı olarak gösterilmektedir. YBÜ'ye kabulde oral beslenme alan

hastaların ortalama plazma tiamin seviyesi enteral beslenme alan hastalardan anlamlı düzeyde daha düşüktü (11.0 ± 3.82 nmol/L vs 15.8 ± 5.29 nmol/L, **p=0.001**). Benzer şekilde ikinci örnekleme zamanında da oral beslenme alan hastaların ortalama plazma tiamin seviyesi enteral beslenme alan hastalardan anlamlı düzeyde daha düşüktü (14.4 ± 5.12 nmol/L vs 16.1 ± 4.97 nmol/L, **p=0.029**) (Tablo 4.14).

Hastaların birinci örnekleme noktasında medyan eThDP düzeyi enteral beslenme alan hastalarda oral beslenme alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (159.8 (IQR: 121.7-258.8 nmol/L vs 238.8 (IQR: 138.6-288.4) nmol/L, **p=0.038**). Hastaların ikinci örnekleme noktasında ise benzer şekilde medyan eThDP düzeyi enteral beslenme alan hastalarda oral beslenme alan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulundu (152.0 (IQR: 92.6-193.9) nmol/L vs 205.2 (IQR: 114.4-315.5) nmol/L, **p=0.044**)

Tablo 4.14. Hastaların beslenme şekillerine göre plazma tiamin düzeyi ve eThDP düzeyleri

	ORAL BESLENME (n=24)	ENTERAL BESLENME (n=26)	P
Plazma tiamin seviyesi, nmol/L			
1. Örnek	11.0 ± 3.82	15.8 ± 5.29	0.001
2. Örnek	14.4 ± 5.12	16.1 ± 4.97	0.029
p*	0.021	0.647	
eThDP seviyesi, nmol/L			
1. Örnek	159.8 (121.7-258.8)	238.8 (138.6-288.4)	0.038
2. Örnek	152.0 (92.6-193.9)	205.2 (114.4-315.5)	0.044
p*	0.362	0.469	

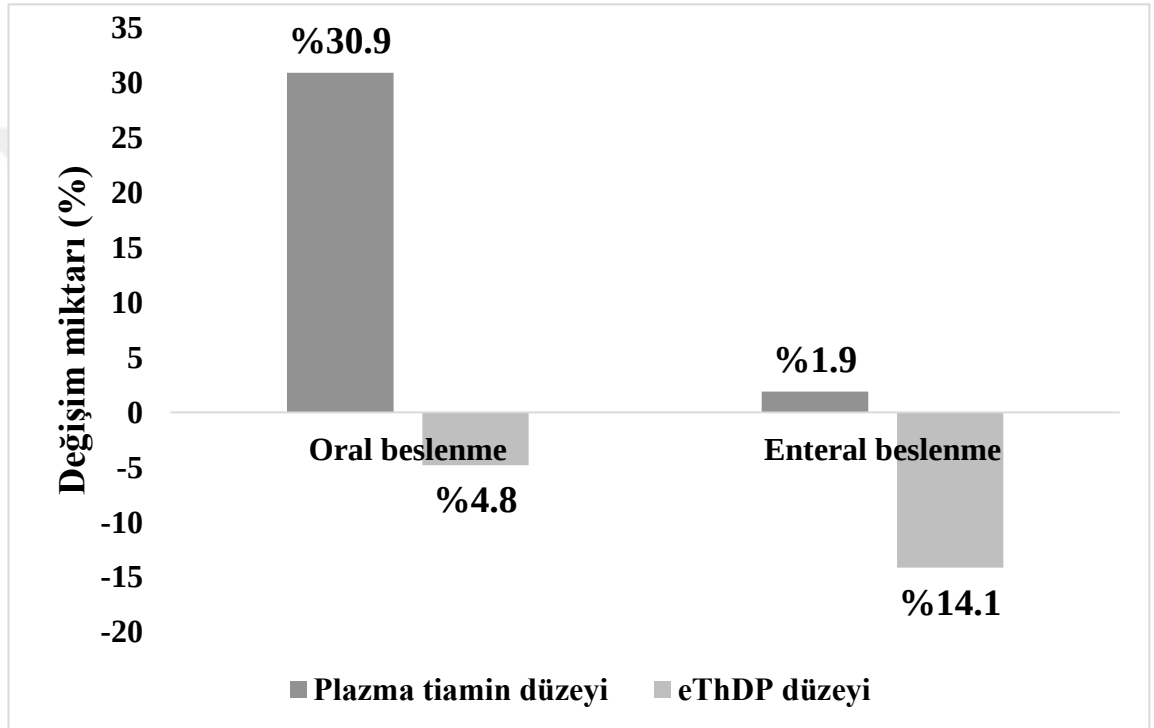
p: Oral beslenme ve enteral beslenme alan hastalar arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir.

p*: 1.örnek ile 2.örnek arasındaki istatistiksel farklılığı göstermektedir.

Oral beslenme alan hastalarda ikinci örnekleme zamanında, birinci örnekleme zamanına göre plazma tiamin seviyesi 3.4 nmol/L arttı (%30.9'luk artış). Bu artış

istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p=0.021$). Bu hastalarda eThDP düzeyleri ise 7.8 nmol/L azaldı (%4.8'lik azalma, $p=0.362$) (Şekil 4.10) (Tablo 4.14).

Tüp yolu ile enteral beslenme alan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte plazma tiamin seviyesi 0.3 nmol/L artarken (%1.9'luk artış) eThDP düzeyleri 33.6 nmol/L (%14.1'lik azalma) azaldı ($p=0.647$ ve $p=0.469$) (Şekil 4.10) (Tablo 4.14).

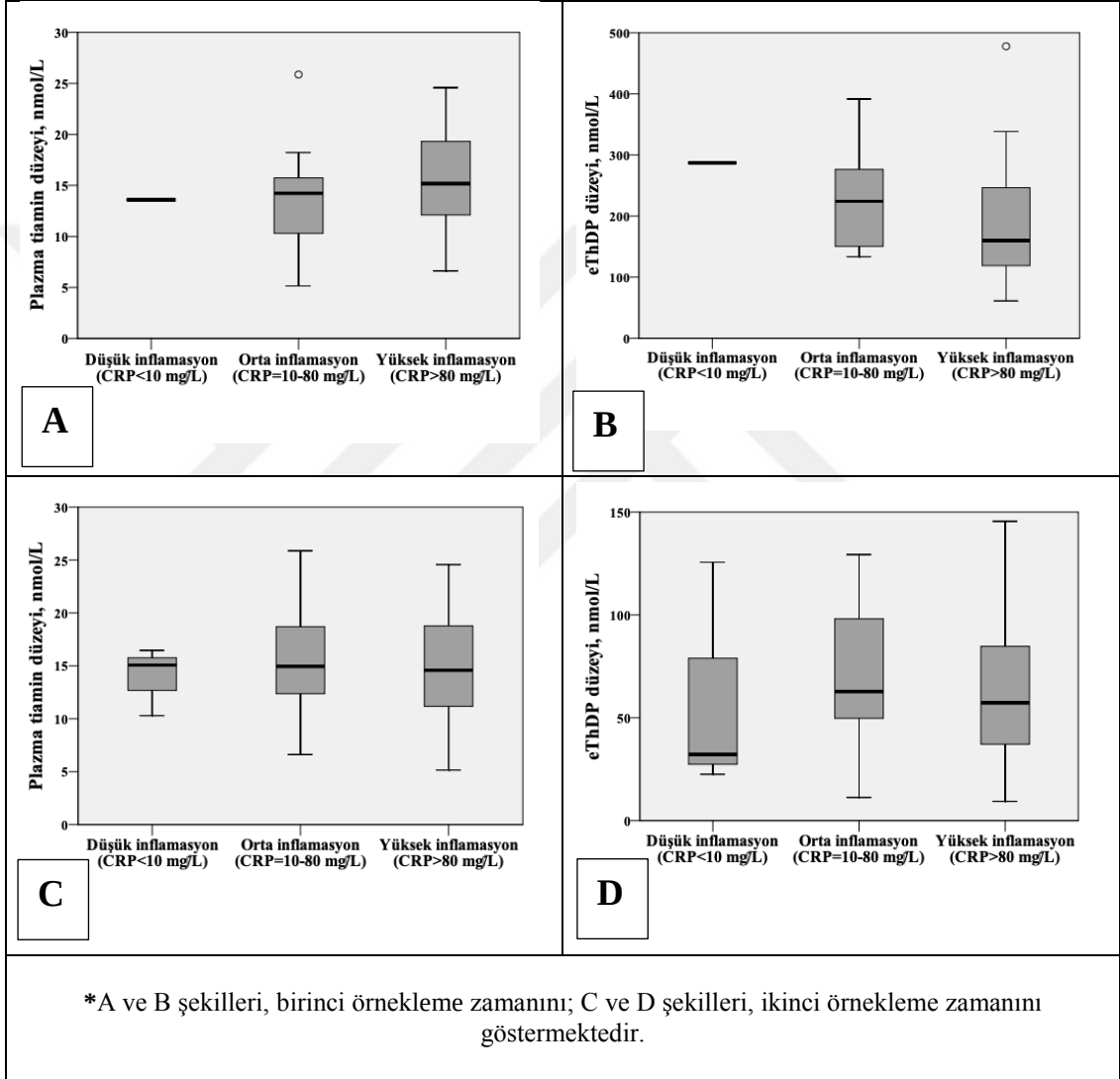


Şekil 4.10. Oral beslenme ve enteral beslenme alan hastaların çalışma boyunca plazma tiamin ve eThDP düzeylerindeki değişimi

4.8. Hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyi ile inflamasyon arasındaki ilişkisi

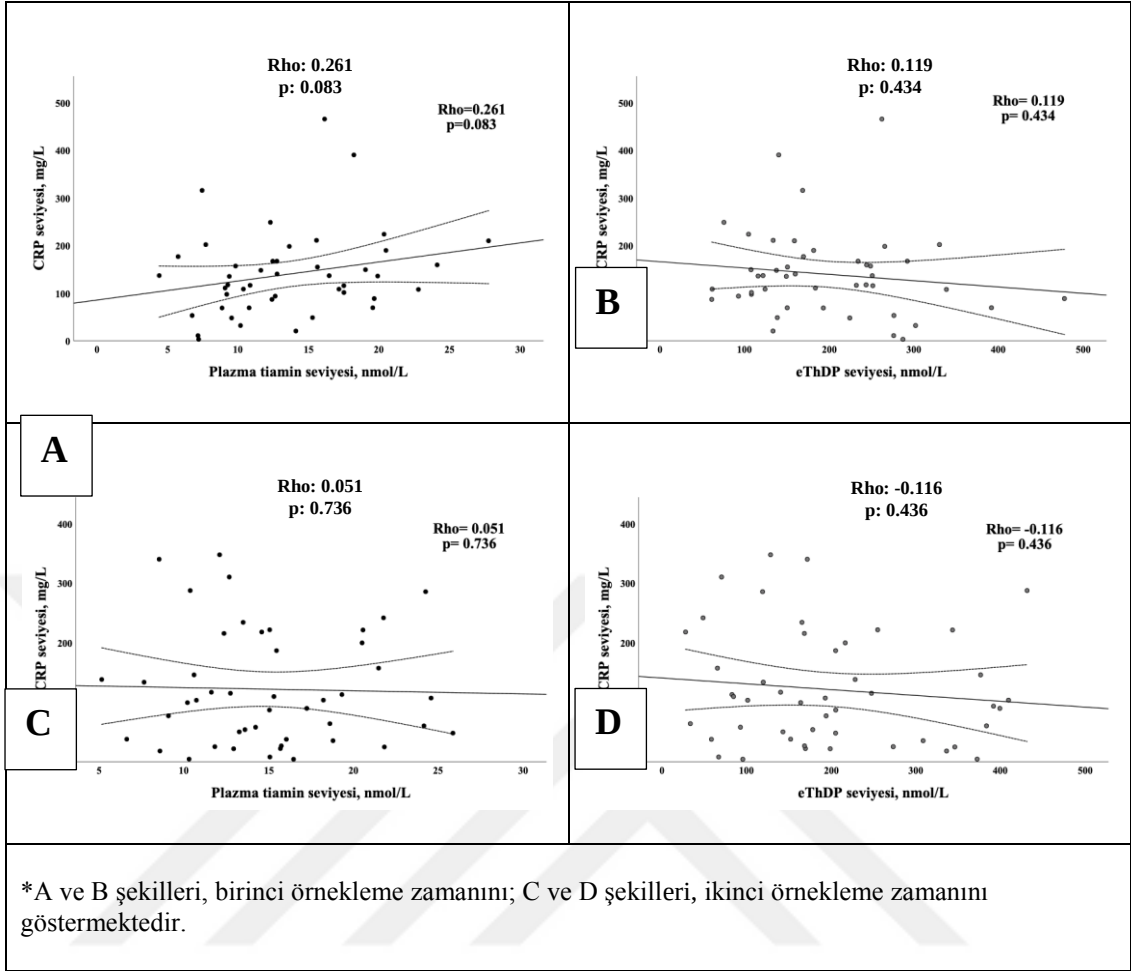
İlk örnekleme zaman noktasında plazma tiamin düzeyi ve eThDP düzeyleri inflamasyon sınıflamasına göre sırasıyla şu şekildedir: düşük inflamasyonu olan hastanın 7.20 nmol/L ve 287.11 nmol/L, orta inflamasyonu olan hastaların ($n=11$) 10.2 (IQR: 8.01-14.69) nmol/L ve 224.30 nmol/L, yüksek inflamasyonu olan hastaların ($n=38$) ise 12.76 (IQR: 9.82-18.21) nmol/L ve 159.81 (IQR: 115.83-248.78) nmol/L idi (Şekil 4.11).

İkinci örnekleme zaman noktasında plazma tiamin düzeyi ve eThDP düzeyleri inflamasyon sınıflamasına göre sırasıyla şu şekildedir: düşük inflamasyonu olan hastaların (n=4) 15.06 nmol/L ve 95.42 nmol/L, orta inflamasyonu olan hastaların (n=17) 14.95 (IQR: 12.09-18.74) nmol/L ve 186.0 (IQR: 145.17-299.78) nmol/L, yüksek inflamasyonu olan hastaların (n=29) ise 14.59 (IQR: 10.73-19.31) nmol/L ve 169.95 (IQR: 105.58-253.05) nmol/L idi (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Hastaların CRP sınıflamasına göre plazma tiamin ve eThDP düzeylerinin dağılımı

Hastaların YBÜ'ye kabul edildiği gün, CRP düzeyi ile plazma tiamin ve eThDP düzeyleri arasında yapılan korelasyon analizlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.083 ve p=0.119) (Şekil 4.12)

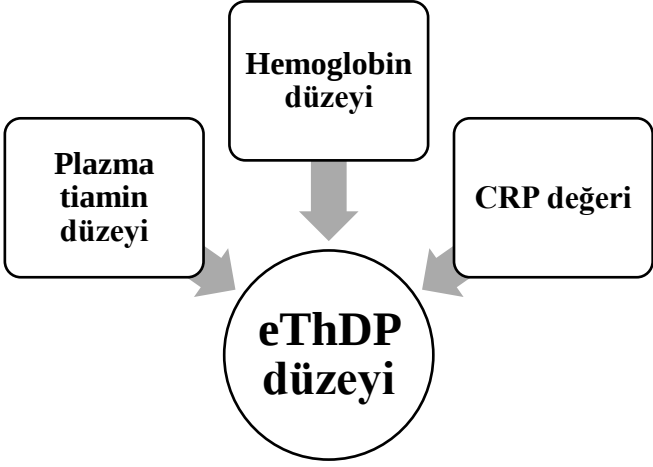


Şekil 4.12. Plazma tiamin, eThDP düzeyleri ile CRP düzeyi arasındaki ilişki

İkinci örneklemenin yapıldığı zaman noktasında CRP düzeyi ile plazma tiamin ve eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0.736$ ve $p=0.436$) (Şekil 4.12).

4.9. Kursat-Tugra Equation

Kritik hastalarda eThDP düzeyini belirlemek amacıyla bağımsız değişkenler olarak plazma tiamin, düzeyi ve CRP seviyesi ile çoklu lineer regresyon analizi gerçekleştirildi. Her hastadan alınan 2 farklı zamandaki örneğini içeren 48 hastanın toplam 96 örneği analize dahil edildi. Çalışmada IV tiamin desteği alan 2 hasta analize dahil edilmedi. Bu analize göre aşağıdaki çoklu lineer regresyon temelli eşitlik elde edildi. Bu eşitlik “Kursat-Tugra Equation” olarak adlandırılmıştır (Şekil 4.13).

Kritik hastalarda eThDP düzeyini etkileyen olası faktörler	 <pre> graph TD H[Hemoglobin düzeyi] --> E((eThDP düzeyi)) P[Plazma tiamin düzeyi] --> E C[CRP değeri] --> E </pre>
Çoklu lineer regresyon analizi-Değişkenler	$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2$ Y= eThDP düzeyi (ng/g Hb) x_1= Plazma tiamin düzeyi (ng/g Hb) x_2= CRP değeri (mg/L)
Çoklu lineer regresyon analizi-Model	eThDP düzeyi= 444.321+(4.916*Plazma tiamin düzeyi) -(0.231*CRP değeri) $R^2=0.78, p=0.020$ “KURSAT-TUGRA EQUATION”

Şekil 4.13. Kursat-Tugra Equation’ın elde edilmesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kritik hastalarda ardışık olarak plazma tiamin ve eThDP düzeylerine bakıldı. Plazma tiamin seviyesi %13.2 oranında artarken eThDP düzeyinin %19.8 oranında azaldı. Hastaların plazma tiamin düzeyleri ile eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon bulunmamıştır.

Hastalar enteral beslenme yolu ile önerilere uygun şekilde tiamin alımı sağladı. Enteral beslenme alan hastalarda, plazma tiamin ve eThDP seviyesi oral beslenme alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Hastaların %26'sında çalışma boyunca herhangi bir zamanda düşük tiamin düzeyi geliştiği tespit edildi.

İnflamasyon sınıflamasına göre hastaların çoğunda yüksek düzeyde inflamasyon (CRP>80 mg/dL) vardı. Çalışma boyunca hastaların CRP düzeyleri %23.6 oranında azaldı. CRP düzeyi ile ne plazma tiamin ne de eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

5.1. Kritik Hastada Plazma Tiamin ve eThDP Düzeyi

İnflamasyon varlığında plazma tiamin seviyesi vücuttaki gerçek tiamin rezervini yansıtmayabilir. McCann ve arkadaşlarının (McCann ve ark., 2017) yaptığı bir takip çalışmasında 196 sağlıklı kadın (Ortalama yaş: 29.5 yıl) çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların eThDP düzeyleri ve plazma tiamin düzeylerine çalışma başlangıcında ve 6 ay sonrasında bakılmış. Hastaların hem başlangıçta hem de 6.ayda, eThDP düzeyleri ve plazma tiamin seviyeleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir güçlü korelasyon olduğu bulunmuş ($p<0.05$). Yapılan bir diğer çalışmada ise sağlıklı popülasyonda HPLC analizi ile tam kan ve eritrositlerdeki ThDP düzeyleri belirlenmiştir. Bu verilerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde güçlü korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir (Talwar ve ark., 2000). Ancak kritik

hastalarda inflamasyon sıklıkla gözlemlenmekte olup gerçek tiamin rezervini değerlendirme aşamasında göz önünde bulundurulması gereken bir nokta olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu çalışmada hastaların birinci örnekleme ve ikinci örnekleme zaman noktalarında ortalama plazma tiamin düzeyi 13.6 ve 15.2 nmol/L (%13.2 artış) olarak bulundu. Hastaların CRP değerleri ise sırasıyla medyan 135.4 ve 103.5 mg/L olarak tespit edildi. Prasad ve arkadaşları (Prasad ve ark., 2021) tarafından yapılan güncel retrospektif bir çalışmada, acil servisinden YBÜ'ye transfer edilen ciddi sepsisi olan 235 hasta çalışmaya alınmış. Bu hastaların plazma tiamin ve askorbik asit seviyelerine bakılmış. Sağlıklı yetişkinler için plazma tiamin seviyesi referans aralığı 14.6-29.5 nmol/L olarak kabul edilmiştir. Hastaların plazma tiamin seviyesi 6.0 nmol/L (95%CI 4.0-9.5) olarak bulunmuş. Donnino ve arkadaşlarının (M. W. Donnino, Cocchi, ve ark., 2010) yaptığı prospektif, gözlemsel bir çalışmada ise koroner arter bypass grefti cerrahisi geçiren 15 hastada (ortalama yaş: 68 yıl) cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası plazma tiamin seviyesine bakılmıştır. Cerrahi sonrası hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ciddi bir tiamin tükenmesi gerçekleştiği bildirilmiştir (10.14 nmol/L azalma, $p=0.004$). Ancak kardiyovasküler hastalıklara inflamasyonun sıklıkla eşlik ettiği bildirilmektedir (Pearson ve ark., 2003). Bu çalışmalarda, hastalarda olası inflamasyon durumunun plazma tiamin düzeyine etkisi göz ardı edilmiştir (Berger ve ark., 2022; Thurnham ve Northrop-Clewes, 2016; Tomkins, 2003).

Bu çalışmada hastaların birinci örnekleme ve ikinci örnekleme zaman noktalarında medyan eThDP düzeyleri sırasıyla 188.3 ve 170.6 nmol/L (%19.8 azalma) olarak bulundu. Heming ve arkadaşlarının (Heming ve ark., 2020) yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada sepsisli 28 kritik hasta çalışmaya alınmış. Hastaların sepsis tanısı aldığı gün ve ardından 2.gün ve 7.günde eThDP düzeyleri analiz edilmiş. Hastaların sepsis tanısı aldığı gün medyan eThDP düzeyleri 195 (IQR: 146-276) nmol/L olarak tespit edilmiş. Hastaların 2. ve 7.gün medyan eThDP düzeyleri ise sırasıyla 210 (IQR: 170-266) ve 174 (IQR: 163-253) nmol/L olarak bulunmuş. Bu hastalarda referans aralığı 126-250 nmol/L olarak kabul edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde, hastaların eThDP düzeylerinin referans aralığında yer aldığı gösterilmiştir.

Losa ve arkadaşlarının (Losa ve ark., 2005) malignitesi olan hastalarda gerçekleştirdiği bir öncü kesitsel çalışmada, HPLC metodu kullanılarak plazma tiamin ve eThDP düzeylerini değerlendirmişlerdir. Hastaların klinik durumları ile ilgili detaylı bilgi yer almamakla birlikte hastaların plazma tiamin düzeyi 4.2 ng/mL olarak tespit edilir iken eThDP düzeyi ise 138 ng/mL olarak bulunmuştur. Van Snippenburg ve arkadaşlarının (Van Snippenburg ve ark., 2017) yaptığı gözlemsel prospektif bir çalışmada 58 medikal-cerrahi kritik hastada (APACHE II seviyesi medyan 11) YBÜ'ye yatışta tam kan tiamin seviyesinin 111 nmol/L olduğu belirlenmiştir. YBÜ'de kalış süresince 24.saatte tiamin seviyesi medyan 9 nmol/L artmış (%8.1 oranında artış), 48. saatte ise 14 nmol/L (%12.6 oranında artış) olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiştir ($p<0.01$).

Hemoglobin düzeyinin normalize edilmesi, mikronütrientlerin analizinde önemlidir (Floridi ve ark., 1985). Hemoglobin düşüklüğünün yanı sıra yüksek olması da tiamin seviyesini belirlemede güvenilir sonuçların elde edilmesi için engel oluşturabileceği bildirilmiştir (Evliyaoglu ve ark., 2019; Talwar ve ark., 2000). Bu çalışmada hastaların YBÜ'ye kabul edildiği gün medyan eThDP değeri 621 ng/g Hb, ikinci örnekleme zamanında ise medyan eThDP düzeyi 587.8 ng/g Hb olarak bulundu. Literatürde eThDP düzeyinin referans aralığı 275-675 ng/g Hb olarak bildirilmektedir (Gray ve ark., 2004; Talwar ve ark., 2000). Bu çalışmada hastaların iki örnekleme zamanında da medyan eThDP değeri referans aralığındaydı. Quasim ve arkadaşlarının (Quasim ve ark., 2005) yaptığı bir çalışmada 49 sağlıklı yetişkin ve 41 kritik hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma süresince 23 kritik hasta tiamin, B₆ ve B₁₂ vitamini içeren bir multivitamin kompleksi almış. Hastaların YBÜ'ye yatıştan sonraki 2.günden itibaren günlük alınan beslenme durumu ve içeriği bildirilmemiştir. Ancak genellikle enteral beslenme aldıkları belirtilmiştir. Sağlıklı yetişkin gruptaki katılımcıların CRP düzeyleri, kritik hastaların CRP düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (<10 mg/L vs $\approx$ 135 mg/L). Sağlıklı yetişkinlerde eThDP düzeyi, kritik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Suplementasyon yapılan hastalarda eThDP düzeyi 906 ng/g hb iken suplementasyon yapılmayan hastalarda 600 ng/g hb olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra sağlıklı yetişkinlerde ise bu seviye 437 ng/g hb idi. Ancak bu hastalarda plazma TDP seviyesi çok düşük miktarlarda

olduğu için güvenilir bir sonuç elde edilememiştir. Bizim hasta grubumuzda sadece 2 hasta tiamin suplemantasyonu almış olup diğerleri sadece beslenme yolu ile tiamin alımı sağlamıştır. Bu bağlamda, hastalarımızın eThDP düzeyleri suplemantasyon yapılmayan hastaların eThDP düzeyleri ile uyumludur.

5.2. Kritik Hastalarda Tiamin Eksikliği Prevalansı

Kritik hastalarda tiamin eksikliği prevalansının araştırılması, yaklaşık olarak 2 dekad yıl kadar önceye dayanmaktadır. Literatürde rastladığımız erken dönem çalışmalarından olan Cruickshank ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif çalışmada YBÜ'ye kabul edilen 158 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %20'sinde tiamin eksikliği görüldüğü bildirilmiştir (Cruickshank ve ark., 1988). Bu çalışmada ise hastaların %26'sında düşük tiamin düzeyi vardı.

Bu çalışmaya katılan hastaların yaklaşık yarısında (%42) sepsis vardı. Tiamin eksikliğinin sepsis hastalarında farklı analiz metotları ile ölçülerek %20 ila %71 gibi geniş bir aralıkta geliştiği bildirilmiştir (Costa ve ark., 2014; Dizdar ve ark., 2020; M. W. Donnino, Carney, ve ark., 2010). Donnino ve arkadaşları (M. W. Donnino, Carney, ve ark., 2010) tarafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada 30 ciddi sepsis/septik şok tanılı hasta takip edilmiştir. Hastaların YBÜ'ye yatışında ve sonrasındaki 24., 48., 72. ve 162.saatlerde plazma tiamin seviyesi analiz edilmiş. Tiamin eksikliği için referans olarak <9 nmol/L belirtilmiş olup hastaların %10'unda ilk 72 saatte tiamin eksikliği geliştiği bildirilmiştir. Costa ve arkadaşlarının (Costa ve ark., 2014b) yaptığı diğer bir çalışmada ise septik şok tanısı olan 108 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların septik şok tanısı aldığı ilk 72 saat içerisinde serum tiamin seviyesi analiz edilmiştir. Serum tiamin düzeyi <16 ng/mL tiamin eksikliği olarak kabul edilmiştir. Hastaların %71.3'ünde tiamin eksikliği geliştiği bildirilmiştir. Yakın zamanda Dizdar ve arkadaşları (Dizdar ve ark., 2020) tarafından yapılan prospektif gözlemsel bir çalışmada enfeksiyon servisinde yatan 68 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların %28'sinde sepsis olduğu bildirilmektedir. Hastalarda serum tiamin seviyesine bakılmış ve referans aralığı 33-99 ng/mL olarak kabul edilmiştir. Hastaların %56'sında tiamin eksikliği olduğu belirtilmiştir. Yapılan retrospektif bir diğer çalışmada ise ciddi sepsisi olan kritik hastaların %41'inde tiamin eksikliği olduğu bildirilmiştir (Prasad ve ark., 2021). Ancak tiamin eksikliği ile sepsis

arasındaki ilişkiyi açıklamak için birçok olası mekanizma olmasına rağmen eksikliğin sepsisin bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. Sepsiste iştah azalması, diyare, tiamin emilim bozukluğu ve/veya artan metabolik stres, tiamin rezervlerini tüketebilir ve tiamin eksikliğine katkıda bulunabilir (Belsky ve ark., 2018).

Bu çalışmaya katılan hastaların %52'si çalışma boyunca MV desteğine ihtiyaç duydu. Tiamin eksikliğinde, tiaminin kofaktör olarak yer aldığı pirüvat dehidrogenaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak pirüvat, laktata dönüşür ve vücutta birikir. Yapılan prospektif bir çalışmada medyan PaO₂: 12 kPa, medyan laktat: 2.8 mmol/L değerlerine sahip kritik hasta örnekleminde tiamin eksikliği prevalansı %29 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan bir retrospektif çalışmada ise gastrektomi yapılan 105 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bariatrik cerrahi sonrası hastalarda da %25'inde tiamin eksikliği olduğu tespit edilmiştir (Tang ve ark., 2018).

Diüretik kullanımı tiamin eksikliği için ciddi bir risk faktörüdür. Gundogan ve arkadaşlarının (Gundogan ve ark., 2019) kronik diüretik kullanan kritik hastalarda tam kan tiamin düzeyini belirlemek için yaptığı prospektif kohort bir çalışmada 50 hasta (Diüretik kullanan grup: 25 hasta ve Kontrol grubu: 25 hasta) çalışmaya dahil edilmiştir. Kronik diüretik kullanımı olan kritik hastaların tiamin düzeyi, diğer hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Diüretik grubunda başlangıçta hastaların %96'sında ve ikinci günde hastaların %72'sinde tiamin eksikliği geliştiği bulunmuştur. Ancak bu çalışmada kronik diüretik ilaç kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle araştırma grubunda tiamin eksikliği prevalansı daha düşük olduğunu düşündürmektedir.

5.3. Tiamin Düzeyi ve Beslenme

YBÜ'deki bazı hastaların besin alımı yetersiz olabilir ve buna bağlı olarak tiamin tükenmesi gerçekleşebilir. Çalışma katılımcıları enerji ve protein gereksinimi düzeylerine en yüksek oranda (%80 ve %82) ortalama 6.günde ulaştığı belirlenmiştir. Enteral beslenme desteği alan hastaların günlük enerji gereksiniminin %88'ine kadar ulaşabilirken oral beslenme alan hastalar sadece %67'sine ulaşabilmiştir. Aynı zamanda enteral beslenme alan hastalar günlük protein

gereksiniminin %97'sini karşılarken oral beslenme alan hastaların en yüksek %52 oranında ulaşabildiği bulunmuştur. Enteral beslenme alan hastalarda hem plazma tiamin seviyesi hem de eThDP düzeyi iki zaman noktasında da oral beslenme alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Oral beslenen hastalar, günlük yeterli enerji ve protein gereksinimine ulaşamadığı günlerde ONS ile desteklenmiştir. Ancak hastaların ONS'lere uyumları emosyonel ve klinik durumlarına bağlı olarak sıklıkla zor olmaktadır. Hubbard ve arkadaşları (Hubbard ve ark., 2012) tarafından yapılan 46 klinik çalışmayı içeren bir derlemede, hastaların ONS'lere uyumlarının ortalama %78 olduğu, hastanede yatan hastalarda ise bu ortalamanın %67 oranına kadar düştüğü bildirilmektedir. Bu durum sıklıkla yetersiz alım ile sonuçlanmaktadır. Örneklemimizde yer alan oral beslenme alan hastalarda da ONS alımlarında yetersizlik saptandı. Yetersiz beslenmeleri nedeniyle tüp ile enteral beslenme desteği alan gruba göre tiamin alımları daha düşük olduğu düşünülmektedir.

Koekkoek ve arkadaşlarının (Koekkoek ve ark., 2021) yaptığı bir kohort çalışmada 24 kritik hasta ve 21 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların medyan APACHE II skoru değeri 20, SOFA skoru medyan 7 olarak belirtilmiştir. Hastalardan 22'si ise enteral beslenme alırken 2 hasta beslenme almamıştır. Ancak hastaların aldıkları enerji miktarı hakkında bilgi verilmemiştir. YBÜ'ye kabulde hastaların tiamin seviyesi 130 nmol/L, kontrol grubunun ise 122 nmol/L olarak bulunmuş. Çalışmamıza benzer şekilde hastaların tiamin seviyesi referans aralığında yer aldığı bildirilmiştir.

Oral beslenme alan hastalarda eThDP düzeyi %4.8 azalırken enteral beslenme alanlarda ise %14.1 oranında bir azalma gerçekleşti. Enteral beslenme desteği alan hastaların oral beslenme desteği alan hastalara göre daha yüksek APACHE II ve SOFA skoruna sahipti. Bu nedenle azalmadaki farklılığı hastaların kritik hastalık yüküne bağlı olduğunu düşündürmektedir. Gundogan ve arkadaşlarının (Gundogan ve ark., 2019) yaptığı bir kohort çalışmada kritik hastalarda baseline, 2.gün, 5.gün ve 10.gün tam kan tiamin düzeyi analiz edilmiştir. Enteral beslenme alan hastalarda ($n=4$) baseline tiamin düzeyi medyan 5.95 ng/mL iken 2.günde %60 artarak 15.0

ng/mL ulaşmıştır. Oral beslenme alan hastalarda (n=10) ise baseline 14.0 ng/mL iken 2.günde 24.50 ng/mL (%75 artış) olduğu bulunmuştur. Bu çalışma sonuçlarının bu araştırma ile uyumlu olmamasını birkaç nedene bağlı olabilir. Öncelikle bu çalışmada örnekleme sadece uzun süreli diüretik kullanan kritik hastalar oluşturmaktaydı. Ek olarak YBÜ’de ilk 3 gün erken akut dönem olarak kabul edilir ve çok yüksek hipermetabolizma söz konusudur. Bu çalışmada ise YBÜ’deki ilk 7 gün baz alınmıştır. YBÜ’deki farklı zamanlama aralıklarında örneklerin alınması bu farklılığa katkı sağlamış olabilir.

5.4. Tiamin Düzeyi ve Diyetle Tiamin Alımı

Çalışma katılımcılarından oral beslenme alan hasta grubunun günlük besin tüketim kaydı alınmıştır. Ancak bu hastaların öğünlerinde besinlerden aldığı tiamin miktarının göreceli olabileceği nedeniyle günlük tiamin alım miktarı analizi yapılmamıştır. Bunun yanı sıra enteral beslenme alan hastaların tiamin alımları çalışma boyunca takip edilmiştir.

Yakın zamanda yayınlanan ESPEN mikronütrient rehberinde enteral beslenme alan hastaların beslenme yolu ile 1.5-3 mg/gün/1500 kkal tiamin almasını önermektedir. Bu çalışmada enteral beslenme alan hastalar, YBÜ’ye ilk yatışının yapıldığı gün ortalama 2.46 mg/gün/1500 kkal tiamin alımı sağlarken takip eden süreçte ortalama 2.52-2.83 mg/gün/1500 kkal tiamin alımına ulaştı. Buna göre hastalarımız enteral beslenme yolu ile ESPEN mikronütrient rehberine uygun şekilde tiamin alımını sağladı. Literatüre bakıldığında enteral beslenme desteği alan hastalarda günlük tiamin alımını değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Bilgilerimize göre bu veriler enteral beslenme desteği alan kritik hastalarda günlük tiamin alımı verilerini içeren ilk çalışmadır.

Bunun yanı sıra ESPEN mikronütrient rehberinde kritik hastalarda günlük 100-300 mg tiamin supplementasyonu yapılmasını önermektedir. Enteral beslenme ürünü ile önerilen düzeyde tiamin alımı mevcuttur. Ancak kritik hastalık sürecinin etkisini azaltmak amacıyla önerilen tiamin supleman desteği (günlük 100-300 mg/gün) verilmemiştir. Mevcut çalışmada hastaların %26’sında tiamin eksikliği tespit edilmiştir. Tiamin eksikliği, nörolojik ve metabolik etkilerinin yanı sıra besin alımı

ile yakından ilişkili olan iştahta azalma, yorgunluk, mide bulantısı ve kusma, abdominal ağrıya da yol açabilir (Attaluri ve ark., 2018).

İştahın azalması ile tiamin arasındaki temel teori, tiaminin açlık döngüsü ve beyindeki tokluk bölgesinde anahtar bir rol almasıdır. Yetersiz tiamin alımı/tiamin eksikliği, besin alımını regüle eden hipotalamik adenozin monofosfat -aktive protein kinazı inhibe eder. Bu nedenle bozulan döngü sonucu bireylerde iştahta azalma olması beklenir (Liu ve ark., 2014; Stark ve ark., 2013). Liu ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir çalışmada, 8 rat çalışmaya alınmış. Bunlardan 4'ü normal beslenme alırken 4 rat tiamin içermeyen diyet ile beslenmiş. Tiamin içermeyen diyet ile beslenen ratlarda 16.günde besin alımı azalmış ve dinlenme enerji harcaması ise ciddi düzeyde artmış. Tiamin içermeyen diyet ile beslenen ratlarda 22.günde erkeklerde %69, dişi ratlarda %74 oranında besin alımı azalmış. Dinlenme enerji harcaması ise 9 kat artmış. Buna bağlı olarak ratlarda %17-24 oranında vücut ağırlığı kaybı, yağ kütlelerinde ise %49'luk azalma gözlemlenmiştir (Liu ve ark., 2014).

Tiamin eksikliği, yetersizlik düzeyinin ciddiyetine bağlı olarak hızlı veya zamanla ortaya çıkabilecek yorgunluk şeklinde kendini gösterebilir. Bazı kaynaklar, eksikliğin sadece birkaç haftasında yorgunluğun ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir (Costantini ve ark., 2014; Costantini ve Pala, 2014). Tiaminin besini enerjiye dönüştürmedeki rolü göz önüne alındığında, bu belirti anlamlıdır. Vücutta yeterli tiamin olmaması, yakıt olarak kullanılacak kadar enerji üretilmeyeceği anlamına gelir (Hammond ve ark., 2013). Yorgunluk, farklı sağlık problemine bağlı görülecek olsa da, birçok çalışmada tiamin eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (Costantini ve ark., 2014; Costantini ve Pala, 2014).

Mide bulantısı ve kusma, tiamin eksikliği dahil olmak üzere birçok durumun spesifik olmayan semptomları olabilir. Bu gastrointestinal semptomlar, Wernicke ensefalopatisi olan hastalarda daha yaygındır. Bununla birlikte, hafif tiamin eksikliği vakalarında bile birincil semptom olabilirler, bu nedenle olası tiamin eksikliği mevcudiyetini klinik pratikte göz önünde bulundurmak önemlidir (Duca ve Lum, 2014; Karakonstantis ve ark., 2020; Prakash, 2018).

Tiamin eksikliğine bağlı laktik asidoz sıklıkla bulantı, kusma ve akut bağırsak iskemisini taklit eden şiddetli karın ağrısı ile ilişkilidir ve gereksiz cerrahi işleme

neden olabilir. Bu sendroma gastrointestinal beriberi denir (M. Donnino, 2004). Literatürde bu bağlamda başlıca iki olgu sunumu karşımıza çıkmaktadır. Bulantı, kusma ve karın ağrısı ile başvuran 57 yaşında, alkol kullanımı olan bir erkek hastada laktat düzeyi 27 mmol/L, pH'ı 6.82 ve santral venöz oksimetri düzeyi %95'miş. Ağrının şiddeti ve laktat yüksekliği nedeniyle hastaya tanı amaçlı laparotomi yapıldı. Ancak cerrahi bulgular negatif bulunmuş. Hastaya IV tiamin verilmiş ve hastanın laktat seviyesi normal aralığa gerilemiş. Birkaç ay sonra hasta benzer semptomlar ve yüksek laktat seviyesi (11.9 mmol/L) ile tekrar başvurmuş. Tıbbi kayıtları inceledikten sonra, tedavi eden doktor hastaya tiamin vermiş ve hasta hızla iyileşmiş. Diğer olgu ise, bilinç düzeyinde azalma ve karın ağrısı ile başvuran 55 yaşında alkolik bir kadın hasta idi. Laktat seviyesi 19,9 mmol/L, pH değeri 7,06 ve santral venöz oksimetre seviyesi %93 olarak bulunmuş. YBÜ'ye kabulde hastanın bilinci açık ve karın ağrısı mevcut değilmiş. Hastaya tiamin tedavisi verilmiş. Laktat seviyesi 1.9 mmol/L'ye gerilemiş ve pH optimal hale geldiği tespit edilmiş. Hastanın kliniğinin düzelmesine bağlı olarak hasta taburcu edilmiş (M. Donnino, 2004). Literatürde benzer şekilde birçok olgu sunumu da bildirilmiştir (Duca ve ark., 2016; Tjong ve Peng, 2019; Vu ve ark., 2019). Bu bağlamda, kritik hastalarda tiamin eksikliği nedeniyle gelişen gastrointestinal beriberi tedavi edilmezse besin alımını engeller ve tiamin eksikliğini şiddetlendirebilir.

Yukarıda belirtilen klinik semptomlar göz önüne alındığında, besin alımındaki azalma veya kritik hastalık yükü gibi birçok nedene bağlı oluşabilen tiamin eksikliği sonucu beslenme problemleri ortaya çıkmaktadır. Bu beslenme problemleri de besin alımını azaltmakta ve doğal olarak tiamin alımında da azalmaya neden olmaktadır. Dahası, kritik hastalarda bu durumun daha ciddi bir hal alması olasıdır. Şekil 2.3'de belirtildiği üzere YBÜ öncesi hastalarda malnütrisyon varlığı, kronik diüretik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişebilen tiamin eksikliği, YBÜ'de hastaya verilen tedavi protokolleri gereği derinleşebilir. YBÜ'de RRT ve/veya diyare ile tiamin kaybının artması, malabsorpsiyon nedeniyle vücuda yeterli tiamin emiliminin sağlanamaması, günlük alınması gereken yeterli beslenme düzeyinin yakalanamaması tiamin eksikliğini derinleştirebilir. Ayrıca bu kritik hastalarda tiamin eksikliğine bağlı olarak gelişen gastrointestinal beriberi de besin alımını azaltır ve kritik hastalığın şiddetini arttırarak tiamin eksikliği için hem önemli bir risk faktörü hem de kötü bir

klirik sonucu oluşturur. Bu bağlamda, gelişen tiamin eksikliğine bağlı olarak hastalar beslenme yolu ile aldıkları enerjiyi yine tiamin eksikliği nedeniyle yeterince kullanamayabilir. Dolayısıyla tiamin eksikliği derinleēebilir ve bu durum kısır bir dōngü haline gelebilir.

5.4. Tiamin Düzeyi ve İnflamasyon

Bu çalışmadaki hastaların medyan CRP değerleri sırasıyla birinci örnekleme zamanında 135.4 ve ikinci örnekleme zamanında 103.5 mg/L olarak bulundu. İnflamasyon düzeyi hastalarda çalışma başlangıcına göre %23.6 oranında azaldı. Hastalarda CRP düzeyi ile hem plazma tiamin hem de eThDP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Çalışmamıza benzer şekilde, yapılan bir kohort çalışmada 129 kritik hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların YBÜ'ye kabul edildiği ilk gün plazma tiamin seviyesi ile sistemik inflamasyonu (CRP değeri) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Corcoran ve ark., 2009).

CRP düzeyine göre inflamasyon düzeyi sınıflandırıldığında, hastalarımızın yaklaşık %80'inde yüksek düzeyde inflamasyon vardı. ikinci örnekleme noktasında yüksek düzeyde inflamasyonu olan hastalarda orta düzeyde inflamasyonu olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa bile daha düşüktü (14.95 vs 14.59 nmol/L). Bu bilgi, literatür ile uyumlu olarak plazma tiamin seviyesinin inflamasyon ile azaldığını düşündürmektedir (Attaluri ve ark., 2018; Duncan ve ark., 2016; Thurnham ve Northrop-Clewes, 2016).

Hastaların eThDP düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa bile yüksek inflamasyonu olan hastalarda daha düşüktü (birinci örnekleme zamanı: 224.30 vs 159.81 nmol/L; ikinci örnekleme zamanı: 186.0 vs 169.95 nmol/L). Ghashut ve arkadaşlarının (Ghashut ve ark., 2017) yaptığı kesitsel bir çalışmada hastaneye başvuran ve beslenme taramasına tabii tutulan farklı klinik tanılara sahip olan 553 hastanın eThDP düzeylerine bakılmış. Hastaların ortalama eThDP düzeyleri 613 ng/g Hb olarak bulunmuştur. Bu hastaların medyan CRP düzeyi 14 (<10-565) mg/L olmakla birlikte CRP düzeylerine göre düşük inflamasyon (CRP<10 mg/L), orta inflamasyon (CRP=11-80 mg/L) ve yüksek inflamasyon varlığı (CRP>80 mg/L) olarak üç gruba ayrılmıştır. CRP sınıflamasına göre sırasıyla eThDP düzeyleri 535, 619 ve 812 ng/g Hb olarak bulundu. CRP düzeyindeki artış ile birlikte ethdp/hb

düzeyinde anlamlı düzeyde artış olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Bu verilerin çalışmamızın verileri ile uyumlu olmamasını farklı örnekleme sahip olması ile açıklıyoruz. Bu çalışmada çok geniş spektrumda yer alan ve CRP düzeyi göreceli olarak daha düşük hastalar var iken bizim örneklekimiz yüksek CRP düzeyine sahip kritik hastalardan oluşmaktaydı.

Bu çalışmada eThDP düzeyleri çalışma boyunca sırasıyla medyan: 621 ng/g Hb ve medyan 587.8 ng/g Hb idi. Gray ve arkadaşlarının (Gray ve ark., 2004) yaptığı prospektif gözlemsel bir çalışmada 10 elektif diz artroplastisi geçiren hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastalarda plazma tiamin ve eThDP seviyeleri preop ve post op 12., 24., 48., 72. ve 168. saatlerde analiz edilmiş. Pre-op hastalarda medyan eThDP seviyesi 411 ng/g Hb iken 168. Saatte medyan eThDP seviyesi 413 ng/gHb olarak bulunmuş. Ayrıca bu değerler takip süresince referans aralığında (275-675 ng/gHb) seyretmiş. CRP seviyesi ise preop <6 mg/L seviyesinde iken 168. Saatte CRP değeri (31 mg/L) anlamlı seviyede arttı ($p<0.001$). Plazma tiamin seviyesi ise çok düşük olduğu için ölçülemediği bildirilmiştir. Ancak bu çalışmadaki hastaların inflamasyon düzeyi örneklekimizde yer alan hastalara göre çok daha düşüktü. Ayrıca çalışma 10 hastanın yer aldığı küçük bir örneklemden oluşmaktaydı. Bu farklılığın bunlara bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

5.5. Tiamin Analizinde Kursat-Tugra Equation

Tiamin gibi birçok vitamin ve eser elementlerin plazma konsantrasyonunun, sistemik inflamatuvar yanıtın büyüklüğü ile ilişkili olduğuna dair artan kanıtlar artmaktadır. Buna karşın tiaminin eritrositlerdeki miktarının sistemik inflamasyondan etkilenmediği belirtilmektedir (McSorley ve ark., 2016; Talwar ve ark., 2000). Bu doğrultuda tez projesinin hipotezlerinden biri olan kritik hastalarda plazma tiamin miktarı ile eThDP düzeyi arasındaki farklılığı sıklıkla var olan sistemik inflamasyona bağlı olduğu doğrultusunda çoklu lineer regresyon temelli “Kursat-Tugra Equation” eşitliğini ortaya koyduk. Plazma tiamin (ng/g Hb), eThDP (ng/g Hb) ve CRP (mg/L) analizi 100 örnek üzerinde gerçekleştirildi. Bu örneklerden eThDP düzeyini bağımlı değişken, plazma tiamin ve CRP değerlerini de bağımsız değişken kabul ederek çoklu lineer regresyon analizi gerçekleştirdik. Bu analize göre kurduğumuz model anlamlı idi ($R^2=0.78$, $p=0.031$). Bu eşitliği “eThDP düzeyi= $444.321 + (4.916 \times \text{Plazma tiamin düzeyi}) - (0.231 \times \text{CRP değeri})$ ” olarak sunmaktayız. Bu çoklu lineer regresyon temelli model örneklerin %78’ini açıklayabilmektedir.

Plazma tiamin analizine göre eThDP analizi uzmanlık isteyen, laboratuvarlar arasında standardizasyonun ve uygun dahili standartların olmayışı ve özellikle saha koşullarında zaman alan eritrosit numunesi hazırlama (eritrositlerin ayrılması ve yıkanması işlemleri vb.) nedeniyle pratik olmayan bir yöntemdir (Collie ve ark., 2017; McCann ve ark., 2017; Whitfield ve ark., 2018). Kursat-Tugra Equation’ın eThDP analizinin mümkün olmadığı durumlarda plazma tiamin ve CRP düzeyi ile eThDP düzeyini tahmin etmede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

5.6. Limitasyon

Bu çalışmada birkaç kısıtlılıktan bahsetmek gerekmektedir. Öncelikle bu tez projesinde plazma tiamin ve eThDP düzeyleri araştırıldı. Bunun yanı sıra tam kan tiamin analizi ve ETKA analizi gerçekleştirilemedi. Elde edilen veriler tam kan tiamin ve ETKA analizi ile perçinlenebilirdi. İkincisi ise bu çalışmada kontrol grubu yoktu. Sağlıklı kontrollerin plazma tiamin ve eThDP düzeyleri ile bu veriler karşılaştırılabilirdi. Üçüncüsü bu çalışma hastaların akut dönemdeki tiamin düzeyini değerlendirdi. Çalışma çizelgesinin genişliği arttırılarak hastaların kronik dönemini de içeren daha kapsamlı veriler ile bu veriler karşılaştırılabilirdi. Dördüncüsü ise

örneklemimizin çoğu yüksek inflamasyon düzeyine sahipti. Daha düşük inflamasyona sahip kritik hastalar ile bu verilerin doğrulanması gerekebilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak,

- Bu çalışmada kritik hastaların birinci örnekleme ve ikinci örnekleme zaman noktalarında ortalama plazma düzeyi 13.6 ve 15.2 nmol/L (%13.2 artış), medyan eThDP düzeyleri sırasıyla 188.3 ve 170.6 (%19.8 azalma) olduğu tespit edildi.
- Kritik hastaların plazma tiamin ve eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon olmadığı bulundu.
- Hastaların medyan eThDP düzeyleri iki zamanlama noktasında da referans aralığında (621-587.8 ng/g Hb, Referans aralığı: 275-675 ng/g Hb) olduğu gösterildi.
- Hastaların YBÜ'ye kabulde %12'sinde düşük tiamin düzeyinin olduğu ve %26'sında çalışma boyunca herhangi bir zamanda düşük tiamin seviyesi geliştiği tespit edildi.
- İnflamasyon sınıflamasına göre hastaların çoğunda yüksek düzeyde inflamasyon (CRP>80 mg/dL) vardı. Çalışma boyunca hastaların CRP düzeyleri %23.6 oranında azaldı (135.4 → 103.5 mg/L). CRP düzeyi ile hem plazma tiamin hem de eThDP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.
- Çalışma katılımcılarımız enteral beslenme yolu ile ESPEN mikronütrient rehberi önerilerine uygun tiamin alımı (2.46-2.83 mg/gün/1500 kkal) sağlamasına rağmen kritik hastalık sürecinin etkisini azaltmak amacıyla önerilen tedavi dozunu (günlük 100-300 mg/gün) alamadığı bulundu.
- Enteral beslenme alan hastalarda, plazma tiamin ve eThDP seviyesi oral beslenme alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı.

- Kritik hastalarda eThDP analizinin mümkün olmadığı durumlarda plazma tiamin ve CRP düzeyi ile eThDP düzeyini tahmin etmede kullanılabilecek olan çoklu lineer regresyon temelli Kursat-Tugra Equation [eThDP düzeyi (ng/g Hb)= 444.321 + (4.916*Plazma tiamin düzeyi (ng/g Hb)) -(0.231*CRP değeri (mg/L))] denklemi ortaya çıkarıldı.

Gelecek araştırmalara yönelik öneriler,

- Hastaların eThDP düzeyleri ile tam kan tiamin ve ETKA analizlerini karşılaştıran çalışmaların yapılması bu konuda literatüre önemli katkılar sağlayabilir.
- YBÜ öncesi alkol kullanımı öyküsü olan, kronik diüretik kullanımına bağlı olarak tiamin eksikliği riski altında olan kritik hastaları içeren geniş örnekleme sahip çalışmalar ile bu veriler doğrulanabilir.
- Bu veriler inflamasyonu olmayan sağlıklı kontrol grubunu da içeren çalışmalar ile karşılaştırılabilir.
- Kritik hastalarda tiamin direnci geni olarak bilinen “Pyriothiamine resistance gene (ptrA) of *Aspergillus oryzae*” içeren genomik çalışmalar yapılabilir. Laboratuvar analizleri ile genomik analizleri içeren daha kapsamlı veriler oluşturulabilir.
- Kritik hastalarda önerilen tiamin supplementasyonun sağlandığı hasta örnekleminde bu veriler doğrulanmalıdır.
- Tiamin eksikliğine bağlı oluşan gastrointestinal beriberi ile iştah hormonları arasındaki ilişki ortaya çıkarılabilir.

7. KAYNAKLAR

- Ahmed M, Azizi-Namini P, Yan AT, ve Keith M. Thiamin deficiency and heart failure: the current knowledge and gaps in literature. *Heart Fail Rev*, 2015; 20(1): 1–11.
- Aikawa H, Watanabe IS, Furuse T, Iwasaki Y, Satoyoshi E, Watanabe IS, Sumi T, Moroji T. Low energy levels in thiamine-deficient encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neuro*, 1984; 43(3): 276–287.
- Alberda C, Gramlich L, Jones N, Jeejeebhoy K, Day AG, Dhaliwal R, Heyland DK. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med*, 2009; 35(10): 1728–1737.
- Amrein K, Ribitsch W, Otto R, Worm HC, Stauber RE. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours. *Crit Care*, 2011; 15(6): 457.
- Attaluri P, Castillo A, Edriss H, Nugent K. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients. *Am J Med Sci*, 2018; 356(4): 382-390.
- Baines M, Davies G. The evaluation of erythrocyte thiamin diphosphate as an indicator of thiamin status in man, and its comparison with erythrocyte transketolase activity measurements. *Ann Clin Biochem*, 1988 ;25(6): 698-705.
- Belsky JB, Wira CR, Jacob V, Sather JE, Lee PJ. A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, L-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev*, 2018; 31(2): 281-290.
- Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casaer MP, Gundogan K, Lepp HL, Elique A, De Man ME, Muscogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezzi S, Cuerda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*, 2022; 41(6): 1357-1424.
- Bettendorff L, Lakaye B, Kohn G, Wins P. Thiamine triphosphate: a ubiquitous molecule in search of a physiological role. *Metab Brain Dis*, 2014; 29(4): 106 1082.

- Casaer MP, Van Den Berghe G. Nutrition in the Acute Phase of Critical Illness. *N Engl J Med*, 2014; 370(13): 1227-1236.
- Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, Baptista G, Barazzoni R, Blaauw R, Coats AJS, Crivelli AN, Evans DC, Gramlich L, Fuchs-Tarlovsky V, Keller H, Llido L, Malone A, Mogensen KM, Morley JE, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Pisprasert V, Van Der Schueren MAE, Siltharm S, Singer P, Tappenden K, Valesco N, Waitzberg D, Yamwong P, Yu J, Van Gossum A, Compher C, GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*, 2019; 38(1): 1-9.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987; 40(5): 373-383.
- Collie JTB, Greaves RF, Jones OAH, Lam Q, Eastwood GM, Bellomo R. Vitamin B1 in critically ill patients: needs and challenges. *Clin Chem Lab Med*, 2017; 55(11): 1652-1668.
- Corcoran TB, O'Neill MA, Webb SAR, Ho KM. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*, 2009; 37(2): 254-260.
- Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr*, 2003; 22(3): 235-239.
- Costa NA, Gut AL, de Souza Dorna M, Pimentel JAC, Cozzolino SMF, Azevedo PS, Fernandes AAH, Zornoff LAM, de Paiva SAR, ve Minicucci MF. Serum thiamine concentration and oxidative stress as predictors of mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*, 2014; 29(2): 249-252.
- Costantini A, Pala MI. Thiamine and Hashimoto's thyroiditis: a report of three cases. *J Altern Complement Med*, 2014; 20(3): 208-211.
- Costantini A, Pala MI, Catalano ML, Notarangelo C, Careddu P. High-dose thiamine improves fatigue after stroke: a report of three cases. *J Altern Complement Med*, 2014; 683-685.
- Crook MA. Methods for assessment of thiamine (vitamin B1). *Laboratory Assessment of Vitamin Status*, Academic Press, 2019; s.:149-164.
- Cruickshank AM, Telfer ABM, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med*, 1988; 14(4): 384-387.
- Dinicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O'Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congest Heart Fail*, 2013; 19(4): 214-222.

- Dizdar O, Yıldız A, Gul C, Gunal A, Ersoy A, Gundogan K. The effect of hemodialysis, peritoneal dialysis and renal transplantation on nutritional status and serum micronutrient levels in patients with end-stage renal disease; Multicenter, 6-month period, longitudinal study. *J Trace Elem Med Biol*, 2020; 60: 126498.
- Donnino M. Gastrointestinal beriberi: A previously unrecognized syndrome. *Ann Intern Med*, 2004; 141(11): 898-899.
- Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, Barbash I, Chase M, Joyce N, Chou PP, Ngo L. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care*, 2010; 25(4): 576–581.
- Donnino MW, Cocchi MN, Smithline H, Carney E, Chou PP, Saliciccoli J. Coronary artery bypass graft surgery depletes plasma thiamine levels. *Nutrition*, 2010; 26(1): 133-136.
- Duca J, Lum C. Rare Presentation of Thiamine Deficiency as Gastrointestinal Syndrome. *Hawaii J Med Public Health*, 2014; 73(9): 46.
- Duca J, Lum CJ, Lo AM. Elevated Lactate Secondary to Gastrointestinal Beriberi. *J Gen Intern Med*, 2016; 31(1): 133-136.
- Duncan A, Talwar D, McMillan D, Stefanowicz F, O'Reilly D. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Am J Clin Nutr*, 2012; 95(1): 64-71.
- Evliyaoglu O, van Helden J, Imöhl M, Weiskirchen R. Vitamin B1 interpretation: Erroneous higher levels in non-anemic populations. *Nutrition*, 2019; 60: 25–29.
- Fattal-Valevski A. Thiamine (Vitamin B1). *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2011; 16(1): 12-20.
- Floridi A, Pupita M, Palmerini CA, Fini C, Alberti Fidanza A. Thiamine pyrophosphate determination in whole blood and erythrocytes by high performance liquid chromatography. *Int J Vitam Nutr Res*. 1985; 54(2-3): 165-71.
- Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, Detry O, Nisolle M, Jouan C, Martin D, Chantraine F, Lakaye B, Wins P, Grisar T, Bettendorff L. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PLoS One*, 2010; 5(10): e13616.
- Ghashut RA, McMillan DC, Kinsella J, Talwar D. Erythrocyte concentrations of B1, B2, B6 but not plasma C and E are reliable indicators of nutrition status in the presence of systemic inflammation. *Clin Nutr ESPEN*, 2017; 17: 54-62.
- Gibson GE, Hirsch JA, Fonzetti P, Jordan BD, Cirio RT, Elder J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci*, 2016; 1367(1): 21-30.

- Gibson GE, Zhang H. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem Int*, 2002; 40(6): 493-504.
- Gray A, McMillan DC, Wilson C, Williamson C, O'Reilly DSJ, Talwar D. The relationship between plasma and red cell concentrations of vitamins thiamine diphosphate, flavin adenine dinucleotide and pyridoxal 5-phosphate following elective knee arthroplasty. *Clin Nutr*, 2004; 23(5): 1080–1083.
- Gundogan K, Akbudak IH, Bulut K, Temel S, Sungur M, Guven M, Dave NJ, Griffith DP, Ziegler TR. Thiamin Status in Adults Receiving Chronic Diuretic Therapy Prior to Admission to a Medical Intensive Care Unit: A Pilot Study. *Nutr Clin Pract*, 2019; 34(4): 565-571.
- Hammond N, Wang Y, Dimachkie MM, Barohn RJ. Nutritional Neuropathies. *Neurol Clin*, 2013; 31(2): 477-489.
- Hazell AS, Butterworth RF. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation. *Alcohol Alcohol*, 2009; 44(2): 141-147.
- Heming N, Salah A, Meng P, Sivanandamoorthy S, Bounab R, Chevret S, Annane D. Thiamine status and lactate concentration in sepsis A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*, 2020; 99(7): e18894.
- Héroux M, Raghavendra Rao VL, Lavoie J, Richardson JS, Butterworth RF. Alterations of thiamine phosphorylation and of thiamine-dependent enzymes in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis*, 1996; 11(1): 81-88.
- Hubbard GP, Elia M, Holdoway A, Stratton RJ. A systematic review of compliance to oral nutritional supplements. *Clin Nutr*, 2012; 31(3): 293–312.
- Ihara H, Matsumoto T, Shino Y, Hashizume N. Assay values for thiamine or thiamine phosphate esters in whole blood do not depend on the anticoagulant used. *J Clin Lab Anal*, 2005; 19(5): 205–208.
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press, Washington 1988; p.:58-83.
- Jansen BCP, Donath WF. On the isolation of antiberiberi vitamin. *Proc Kon Ned Akad Wet*, 1926; 66(6): 810-827.
- Karakonstantis S, Galani D, Korela D, Maragou S, Arna D, Basta M. Missing the early signs of thiamine deficiency. A case associated with a liquid-only diet. *Nutr Neurosci*, 2020; 23(5): 384-386.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985; 13(10): 818-829.

- Koekkoek WAC, Hettinga K, de Vries JHM, van Zanten ARH. Micronutrient deficiencies in critical illness. *Clin Nutr*, 2021; 40(6): 3780–3786.
- Kohlmeier M. Water-Soluble Vitamins and nonnutrients. Thiamine. *Nutrient metabolism: structures, functions, and genes*, 2015; p.: 580-588.
- Leite HP, de Lima LFP. Thiamine (Vitamin B1) Deficiency in Intensive Care: Physiology, Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. In book: *Diet and Nutrition in Critical Care*. 2015; p.:1-959-972.
- Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017; 41(5): 744-758.
- Lim SL, Ong KCB, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr*, 2012; 31(3): 345–350.
- Liu M, Alimov AP, Wang H, Frank JA, Katz W, Xu M, Ke ZJ, Luo J. Thiamine deficiency induces anorexia by inhibiting hypothalamic AMPK. *Neuroscience*, 2014; 267: 102–113.
- Lonsdale D. A review of the biochemistry, metabolism and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2006; 3(1): 49-59.
- Lonsdale D. Thiamin(e): the spark of life. *Subcell Biochem*, 2012; 56: 199-227.
- Losa R, Sierra MI, Fernández A, Blanco D, Buesa JM. Determination of thiamine and its phosphorylated forms in human plasma, erythrocytes and urine by HPLC and fluorescence detection: A preliminary study on cancer patients. *J Pharm Biomed Anal*, 2005; 37(5): 1025-1029.
- Lu J, Frank EL. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. *Clin Chem*, 2008; 54(5): 901-906.
- Lynch PLM, Young IS. Determination of thiamine by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A*, 2000; 881(1-2): 267-284.
- Madl C, Kranz A, Liebisch B, Traindl O, Lenz K, Druml W. Lactic acidosis in thiamine deficiency. *Clin Nutr*, 1993; 12(2): 108–111.
- Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011; 14(6): 610-617.
- Manzetti S, Zhang J, Van Der Spoel D. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport. *Biochemistry*, 2014; 53(5): 821-835.

- Mastrogiacomio F, Bettendorff L, Grisar T, Kish SJ. Brain thiamine, its phosphate esters, and its metabolizing enzymes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1996; 39(5): 585-591.
- McCann A, Midttun Ø, Whitfield KC, Kroeun H, Borath M, Sophonneary P, Ueland PM, Green TJ. Comparable Performance Characteristics of Plasma Thiamine and Erythrocyte Thiamine Diphosphate in Response to Thiamine Fortification in Rural Cambodian Women. *Nutrients*, 2017; 9(7): 676.
- McClave S, Taylor B, Martindale R, Warren M, Johnson D, Braunschweig C, McCarthy M, Davanos E, Rice T, Cresci G, Gervasio J, Sacks G, Roberts P, Compher C. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016; 40(2): 159–211.
- McSorley ST, Jones I, McMillan DC, Talwar D. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its relationship with serum measures of iron status. *Transl Res*, 2016; 176: 119-126.
- Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, Alves M, Virella D, Heyland DK. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients—A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care*, 2017; 37: 45-49.
- Midttun O, Hustad S, Ueland PM. Quantitative profiling of biomarkers related to B-vitamin status, tryptophan metabolism and inflammation in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009; 23(9): 1371-1379.
- Najjar VA, Holt LE. The biosynthesis of thiamine in man and its implications in human nutrition. *JAMA*, 1943; 123(11): 683–684.
- Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, Fowler CS, Byrum D, Miles WS, Bailey H, Sprung CL. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med*, 2016; 44(8): 1553-1602.
- Ndahimana D, Kim EK. Measurement Methods for Physical Activity and Energy Expenditure: a Review. *Clin Nutr Res*, 2017; 6(2): 68.
- NIH. Thiamin 2016. Erişim: [<https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>], Erişim Tarihi: 01.12.22
- Otsuji S, Shibata H, Umeda M. Turbidimetric immunoassay of serum C-reactive protein. *Clin Chem*, 1982; 28(10): 2121–2124.
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy

- RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003; 107(3): 499–511.
- Polegato BF, Pereira AG, Azevedo PS, Costa NA, Zornoff LAM, Paiva SAR, Minicucci MF. Role of Thiamin in Health and Disease. *Nutr Clin Pract*, 2019; 34(4): 558–564.
- Prakash S. Gastrointestinal beriberi: a forme fruste of Wernicke's encephalopathy? *BMJ Case Rep*, 2018; 1-4.
- Prasad N, Grossestreuer AV, Meyer NJ, Perman SM, Mikkelsen ME, Hollander J, Gaieski DF. The relationship between vitamin C or thiamine levels and outcomes for severe sepsis patients admitted to the ICU. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 1–7.
- Quasim T, McMillan DC, Talwar D, Vasilaki A, O'Reilly DSJ, Kinsella J. The relationship between plasma and red cell B-vitamin concentrations in critically-ill patients. *Clin Nutr*, 2005; 24(6): 956–960.
- Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain MLNG, Montejo González JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten ARH, De Waele J, Oudemans-van Straaten HM. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*, 2017; 43(3): 380-398.
- Romanski S, Molloy McMahon M. Metabolic acidosis and thiamine deficiency. *Mayo Clin Proc*, 1999; 74(3):259-263.
- Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, Kaufmann N, Tal R, Motro M, Vered Z, Ezra D. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *Am J Med*, 1991; 91(2):151-155.
- Shimon H, Almog S, Vered Z, Seligmann H, Shefi M, Peleg E, Rosenthal T, Motro M, Halkin H, Ezra D. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *Am J Med*, 1995; 98(5): 485-490.
- Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*, 2019; 38(1): 48–79.
- Stark R, Ashley SE, Andrews ZB. AMPK and the neuroendocrine regulation of appetite and energy expenditure. *Mol Cell Endocrinol*, 2013; 366(2): 215-223.

- Subramanian VS, Nabokina SM, Lin-Moshier Y, Marchant JS, Said HM. Mitochondrial uptake of thiamin pyrophosphate: physiological and cell biological aspects. *PLoS One*, 2013; 8(8): e73503.
- Suzuki U, Shimamura T. Active constituent of rice grits preventing bird polyneuritis. *Tokyo Kagaku Kaishi*, 1911; 32(4-7), 144-146, 335-358.
- Talwar D, Davidson H, Cooney J, JO'Reilly DS. Vitamin B(1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem*, 2000; 46(5): 704-710.
- Tang L, Alsulaim HA, Canner JK, Prokopowicz GP, Steele KE. Prevalence and predictors of postoperative thiamine deficiency after vertical sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*, 2018; 14(7): 943-950.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974; 2(7872): 81-84.
- Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Inflammation and biomarkers of micronutrient status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016; 19(6): 458-463.
- Tjong E, Peng YY. Gastrointestinal Beriberi and Wernicke's Encephalopathy Triggered by One Session of Heavy Drinking. *Case Rep Neurol*, 2019; 11(1): 124-131.
- Tomkins A. Assessing micronutrient status in the presence of inflammation. *J Nutr*, 2003; 133(2): 1649-1655.
- TÜRKİYE BESLENME REHBERİ (TÜBER) 2022. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022.
- Van Snippenburg W, Reijnders MGJ, Hofhuis JGM, De Vos R, Kamphuis S, Spronk PE. Thiamine Levels during Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *J Intensive Care Med*, 2017; 32(9): 559-564.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996; 22(7): 707-710.
- Vu TND, Junker MS, Kurjatko A, Albright RC, Heller SF, Rivera M. Gastrointestinal Beriberi Mimicking a Surgical Emergency in a Well-Nourished Patient: A Case Report. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2019; 3(4): 506-509.
- Wang JLL, Hua Z., Fentress HM, Singleton CK. JNK1 is inactivated during thiamine deficiency-induced apoptosis in human neuroblastoma cells. *J Nutr Biochem*, 2000; 11(4): 208-215.

- Whitfield KC, Bourassa MW, Adamolekun B, Bergeron G, Bettendorff L, Brown KH, Cox L; Fattal-Valevski A, Fischer PR, Frank EL, Hiffler L, Hlaing LM, Jefferds ME, Kapner H, Kounnavong S, Mousavi MPS, Roth DE, Tsaloglou MN, Wieringa F, Combs GF. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018; 1430(1): 3.
- Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 Thiamine Deficiency. StatPearls, Treasure Island (FL) 2022.
- Williams R, Cline J. Synthesis of vitamin B1. *J. Am. Chem. Soc.* 1936; 58: 1504–1505.
- Williams RD, Mason HL, Wilder RM, Smith BF. Observations on Induced Thiamine (Vitamin B1) Deficiency in Man. *Arch Intern Med (Chic)*, 1940; 66(4): 785-799.
- World Health Organization. (1999). Thiamine deficiency and its prevention and control in major emergencies. Erişim: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NHD-99.13], Erişim Tarihi: 01.12.22

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 -KAER-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI: Kritik hastalarda beslenme ve inflamasyonun, plazma tiamin ve eritrosit tiamin difosfat seviyesi üzerine etkilerinin incelenmesi

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU:

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama
	SİGORTA	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	
	ILAH	
	YILLIK BİLDİRİM	
	SONUÇ RAPORU	
	GUVENLIK BİLDİRİMLERİ	
	DİĞER	

Karar No : 2020/473 Tarih : 23.09.2020

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilme bulunmadığına toplanmaya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI: Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	Araştırma ile İlgili
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ x	E ☐ H ☒ x
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Doç. Dr. Adnan BAYRAM	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Dr. Öğr. Üyesi Oktay BOZKURT	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Dr. Öğr. Üyesi Hakan İMAMOĞLU	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐ x	E ☐ H ☒ x
Av. Tuğba TANRIVERDİ	Avukat	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒ x	E ☐ H ☒ x
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒ x	E ☐ H ☒ x
Sevlap KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E ☐ K ☒ x	E ☐ H ☒ x

* Toplantıda Bulunma

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA YAKINI GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRME:

“Kritik hastalarda beslenme ve inflamasyonun, plazma tiamin ve eritrosit tiamin difosfat seviyesi üzerine etkilerinin incelenmesi” isimli çalışmanın amacı yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda beslenme ve iltihabın, kan tiamin (B1 vitamini) ve eritrosit tiamin difosfat (B1 vitamininin bir türevi) seviyesi üzerine etkilerinin incelemektir. Çalışmaya 50 gönüllü dahil edilecek olup 12 ay içerisinde tamamlanması planmaktadır. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden kan örnekleri alınacaktır. Kan örnekleme için 2 tüp, toplam 8 ml (1 yemek kaşığı kadar) CBC tüpüne kan alınacaktır. Hastanın boy ve vücut ağırlığı, yatış nedeni gibi demografik bilgileri ve rutin olarak bakılan bazı biyokimyasal bulguları (Laktat, albümin vb.) kaydedilecektir. Bu çalışmanın sağlık açısından ciddi bir riski bulunmamaktadır. Yalnızca enjektörün girdiği yerde hafif kızarıklık olabilir. Bu çalışmaya katılmakla hastanızın alması ve alacak olduğu tedaviye etki etmeyecektir.

Hasta çalışmaya katılıp katılmamak da özgürdür ve istediği zaman, bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebilecek; gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak; kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

24 saat süresince ulaşılabilir ve çalışmadan sorumlu doktor: Doç.Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

GÖNÜLLÜ OLURU:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Çalışmada hastamın cevapladığı test ve anketler araştırma planlanırken öngörülmemiş ancak araştırma sırasında ve sonrasında ihtiyaç duyulacak başka çalışmalarda da kullanılabilecektir. Araştırmaya hastamın gönüllü olarak katıldığı, istediğimiz zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimizi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimizi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla) hastamın katılmasını kabul ediyorum”.

- Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Açıklamaları Yapan Hekimin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRME:

“Kritik hastalarda beslenme ve inflamasyonun, plazma tiamin ve eritrosit tiamin difosfat seviyesi üzerine etkilerinin incelenmesi” isimli çalışmanın amacı yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda beslenme ve iltihabın, kan tiamin (B1 vitamini) ve eritrosit tiamin difosfat (B1 vitamininin bir türevi) seviyesi üzerine etkilerinin incelemektir. Çalışmaya 50 gönüllü dahil edilecek olup 12 ay içerisinde tamamlanması planmaktadır. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden kan örnekleri alınacaktır. Kan örnekleme için 2 tüp, toplam 8 ml (1 yemek kaşığı kadar) CBC tüpüne kan alınacaktır. Hastanın boy ve vücut ağırlığı, yatış nedeni gibi demografik bilgileri ve rutin olarak bakılan bazı biyokimyasal bulguları (Laktat, albümin vb.) kaydedilecektir. Bu çalışmanın sağlık açısından ciddi bir riski bulunmamaktadır. Yalnızca enjektörün girdiği yerde hafif kızarıklık olabilir. Bu çalışmaya katılmakla hastanızın alması ve alacak olduğu tedaviye etki etmeyecektir.

Hasta çalışmaya katılıp katılmamak da özgürdür ve istediği zaman, bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın ve hiçbir hakkını kaybetmeksizin, araştırmaya katılmayı reddedebilecek veya araştırmadan çekilebilecek; gönüllünün kimliğini ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacak; kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde bile gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

24 saat süresince ulaşılabilir ve çalışmadan sorumlu doktor: Doç.Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

GÖNÜLLÜ OLURU:

“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Çalışmada cevapladığım test ve anketler araştırma planlanırken öngörülmemiş ancak araştırma sırasında ve sonrasında ihtiyaç duyulacak başka çalışmalarda da kullanılabilecektir. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”. “Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla) katılmayı kabul ediyorum”.

- Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Açıklamaları Yapan Hekimin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**FORM-1. KRITİK HASTALARDA BESLENME VE INFLAMASYONUN, PLAZMA TIAMİN VE ERİTROSİT
TIAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ ÇALIŞMASI HASTA TARAMA
FORMU**

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	
18-65 yaş aralığında olmak	
48 saat ve üzeri yoğun bakım ünitesinde yatması planlanan hastalar	
Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri	
18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olmak	
Gebe veya emzikli olan hastalar	
Kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar	
Malignitesi olan hastalar	
Gastrik By-pass cerrahi öyküsü olan hastalar	
Gastrointestinal yaralanması olan hastalar	
Kronik alkolizmi olan hastalar	
Ciddi malnütrisyonu olan hastalar	
YB öncesi multivitamin kompleksi alan hastalar	

Hasta kriterleri karşılıyor mu?

Evet

Hayır

Onam formu imzalatıldı mı?

Evet

Hayır

Cevaplar ‘Evet’ ise,

Hasta çalışma numarası:

FORM-2. KRITİK HASTALARDA BESLENME VE INFLAMASYONUN, PLAZMA TIAMIN VE ERİTROSİT TIAMIN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ ÇALIŞMASI DEMOGRAFİK/ KLİNİK BİLGİLER

Yaş	Cinsiyet	Kilo	Boy	BMI

Yoğun bakıma yatış nedeni								
Solunum yetmezliği	Sepsis/septik şok	KVS problemleri	Renal yetmezlik	Nörolojik problem(SVH , kanama)	Post op	Metabolik (dka, kc yet)	Post-op	İntoksikasyon
Diğer:								

Alt Hastalık	Evet	Hayır
Malignensi		
Hematolojik Hastalıklar		
KBY		
Karaciğer Sirozu		
Kalp Yetmezliği		
Kronik Akciğer Hastalığı		
Diyabet		
Hipertansiyon		
Koroner Arter Hastalığı		
SVH		
Diğer:		

Skorlama	0. Gün	7. Gün	14. Gün
APACHE II score			
GKS			
Sofa skoru			
NUTRIC skoru			
GLIM			

Beslenmenin başladığı tarih ve saat			
Hedef kaloriyi belirlemede kullanılan yöntem:	Kilo	HBE	IC
Hesaplanan hedef kalori ihtiyacı			

**FORM-3. KRITİK HASTALARDA BESLENME VE INFLAMASYONUN, PLAZMA TIAMIN VE ERİTROSİT
TIAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ ÇALIŞMASI GÜNLÜK TAKİP FORMU**

	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün
BESLENME							
Beslenme şekli (oral,enteral, parenteral)							
Beslenme yolu							
Beslenme ürünü							
Hedef kaloriye ulaştığı saat							
Aldığı Enerji							
Aldığı Protein							
Diyaliz ihtiyacı(RRT- CRRT)							
MV ihtiyacı							
Entübasyon							
ARDS							
Septis/septik şok							
BIYOKİMYASAL BULGULAR							
Mg							
K							
P							
Ca							
Glikoz							
BUN							
AST							
ALT							
Total Prt							
Albumin							
Beyaz Küre							
Laktat							
Hg							
Trombosit							
CRP							
Prokalsitonin							
Prealbumin							
Sedim							
REPLASMAN							
IV Tiamin							
Oral Tiamin							

KRİTİK HASTALARDA BESLENME VE İNFLAMASYONUN PLAZMA TİAMİN VE ERİTROSİT TİAMİN DİFOSFAT SEVİYESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%6

BENZERLİK ENDEKSİ

%5

İNTERNET KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%2

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

%2

2

www.utsakcongress.com

İnternet Kaynağı

<%1

3

academic.oup.com

İnternet Kaynağı

<%1

4

Amira Mohammed Ali, Hiroshi Kunugi.
"Approaches to Nutritional Screening in
Patients with Coronavirus Disease 2019
(COVID-19)", International Journal of
Environmental Research and Public Health,
2021

Yayın

<%1

5

dergipark.org.tr

İnternet Kaynağı

<%1

6

Submitted to Bahcesehir University

Öğrenci Ödevi

<%1

www.journalagent.com

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Nurhayat Tuğra ÖZER

Uyruğu: T.C.

EĞİTİM

<u>Derece</u>	<u>Kurum</u>	<u>Mezuniyet</u>
Lise	Antakya Karlısu Anadolu Öğretmen Lisesi	2009-2013
Lisans	Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik	2013-2017
Doktora	Erciyes Üniversitesi Klinik Beslenme ABD	2018-2022

İŞ DENEYİMLERİ

<u>Yıl</u>	<u>Kurum</u>	<u>Görev</u>
------------	--------------	--------------

YABANCI DİL

İngilizce, 2019, Nisan YÖKDİL: 78,75

YAPTIĞI TEZLER