



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HİPERVOLEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA UYGULANAN FUROSEMİD TEDAVİSİ
İLE TİYAMİN EKSİKLİğİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr.İ. İrem BİÇER

KAYSERİ – 2019



T.C.
SAğLIK BAKANLIğI
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KAYSERİ ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

**HİPERVOLEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA UYGULANAN FUROSEMİD TEDAVİSİ
İLE TİYAMİN EKSİKLİğİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEğERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İ.İrem BİÇER

Danışman
Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR

KAYSERİ – 2019

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasım boyunca bilgi ve klinik tecrübesini her fırsatta aktararak eğitimime katkı sağlayan, hekimliğin disiplin ve titiz çalışma esasına dayalı bir meslek olduğunu kavradığım, iyi niyetini, anlayışını ve babacan tavrını benden hiç esirgemeyen, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ali İhsan GÜNAL'a,

Bütün tez sürecinde , her daim yardımlarını eksik etmeyen ve her konuda yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Oğuzhan Sıtkı DİZDAR'a,

Benden destek ve bilgilerini esirgemeyerek iç hastalıkları ihtisasım sırasında yetişmemde büyük katkıları olan saygı değer hocalarım, Doç. Dr. Serdal KORKMAZ, Doç. Dr. Muzaffer KEKLİK, Doç. Dr. Serkan DOĞAN , Doç. Dr. Nuh Mehmet BÜYÜKBERBER , ,Doç Dr Erkan ÇAĞLAR, Doç.Dr Mevlüde İnanç,Yrd. Doç. Dr. Adile ORTAKÖYLÜOĞLU, Uzm Dr Ali ÇETİNKAYA, Uzm Dr Deniz AVCI, Uzm Dr Samet KARAHAN, Uzm Dr Kaniye AYDIN ve asistanlığım süresince yardımlarını benden esirgemeyen uzman abi ve ablalarım,

Kardiyoloji, Radyoloji, Enfeksiyon hastalıkları ve Göğüs hastalıklarında rotasyonel olarak geçirdiğim toplam 8 aylık süre zarfında bilgilerinden faydalandığım kıymetli hocalarıma ve 4 yıl boyunca uyum içinde çalıştığımız başta arkadaşlarım Emre ÇAPAR,Hasan BAKKAL, Zekiye Pınar EYVAZ ve Yavuz KATIRCILAR olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte yanımda olan tüm stresi benimle birlikte yaşayan eşim Hüseyin BİÇER'e , bu zamana kadar tüm emekleri ve destekleri için annem Saliha KARATEKİN, babam Onur KARATEKİN, kardeşim Ceren Gizem KARATEKİN ve kuzenim Sibel DEMİR İÇELLİ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. VÜCUT SIVI DENGESİ	3
2.1.1. İntraselüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı).....	3
2.1.2.Ekstraselüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)	4
2.2. ÖDEM	4
2.2.1.Frank Starling Yasası.....	5
2.3.KALP YETMEZLİĞİ	6
2.3.1. Epidemiyolojisi	7
2.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
2.3.3. Patofizyoloji	9
2.3.4. Sınıflandırılması.....	10
2.3.5. Tanısı	13
2.3.6. Tedavisi.....	16
2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği	17
2.4.1. Epidemiyolojisi	17
2.4.2. Patogenezi	17
2.4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	18
2.4.4. Evreleme	19
2.4.5. Klinik Bulgular	19
2.4.6. Tedavi	20

2.5. Tiyamin	22
2.5.1. Kimyasal Özellikleri	23
2.5.2. Emilimi ve Metabolizması.....	23
2.5.3. Tiyamin Eksikliği	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. İstatistiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	43
KAYNAKLAR	48

TABLO VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Ödem Oluşumunun Etiyolojisi	6
Tablo 2: Kalp Yetmezliği için Risk Faktörleri.....	8
Tablo 3: Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Kalp yetmezliğinin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 4: New York Kalp Birliği'nin Kalp Yetmezliği Sınıflandırması.....	12
Tablo 5: Kalp Yetmezliğinin Amerikan Kardiyoloji Derneğine Göre Evrelemesi	13
Tablo 6: Tipik Kalp Yetmezliğinde Görülen Belirti ve Bulgular	14
Tablo 7: Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan İlaçların Doz ve Yan Etkileri.....	16
Tablo 8: Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri	17
Tablo 9: Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojik Nedenleri	18
Tablo 10: Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme Sistemi	19
Tablo 11: Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Bulgular	20
Tablo 12: Kronik Böbrek Yetmezliğinde İlerleme Hızını Yavaşlatacak Önlemler.....	21
Tablo 13: Hastaların Demografik Özellikleri ve Mevcut Ek Hastalıkları	28
Tablo 14: Hastalardaki Hastaneye Yatış Anında Hipervolemiyle İlişkili Fizik Muayene ve Akciğer Grafisi Bulguları	29
Tablo 15: Hastaların Başvuru Anındaki Abdominal Ultrasonografi Bulguları	29
Tablo 16: Hastaneye İlk Yatış Anındaki Laboratuvar Bulguları	30
Tablo 17: Hastaların Yatış Öncesindeki Ekokardiyografi Bulguları	31
Tablo 18: Hastaların Diüretik Tedavisi Sırasında Ölçülen Ortalama Tiyamin Düzeyleri	32
Tablo 19: Hastaların Yatışı Sırasındaki Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 20: Hastaneye Yatış Sırasında Alınan Toplam Furosemid Dozu ile Tiyamin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 21: Hastaneye Yatış Anında Tiyamin Düzeyleri Düşük ve Normal Olan Hastaların Ekokardiyografi ile Hesaplanan Kardiyak Fonksiyonlarının Karşılaştırması	34
Tablo 22: Tiyamin Düzeyleri ile Furosemid İnfüzyonu ve Hemodiyaliz Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Kıyaslanması.....	35
Tablo 23: 4. Gün Tiyamin Düzeyi Düşük ve Normal Olan Hastaların 1. Gün, 2. Gün, 3. Gün ve 4. Gün verilen Furosemid Dozlarının Karşılaştırılması	35

Tablo 24: Taburcu Olan ve Ölen Hastaların Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 25: KBY'si Olan ve Olmayan Hastaların Tiyamin Düzeylerinin Kıyaslanması	37
Tablo 26: Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Diüretik Tedavisiyle Tiyamin Eksikliği Görülme Oranları	38
Tablo 27: Kalp Yetmezliği Hastalarındaki Tiyamin Düzeyi Değişimi.....	39
Tablo 28: Sadece KBY ve Sadece KY Olan Hastalar Arasındaki Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırması	39
Tablo 29: Sadece KY ve Sadece KBY'si Bulunan Hastaların Tiyamin Düzeylerinin Düşük ve Normal Olarak Kategorize Edilerek Kıyaslanması	40
Tablo 31: İyi ve Kötü klinik Seyir Gösteren Hastaların, Tiyamin Düzeylerinin Kategorize Edilerek Karşılaştırılması.....	41
Şekil 1: Vücut Sıvılarının Dağılımı	3
Şekil 2: Sıvı Akışını Belirleyen 4 Ana Gücün Şematik Gösterimi.....	5
Şekil 3: Tiyaminin Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 4: Hastalardaki Kan Tiyamin Düzeyi Değişimi.....	32
Şekil 5: Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Hastalarında Tiyamin Düzeylerindeki Değişim	37
Şekil 6: Hemodiyalize Giren ve Girmeyen Hastaların Tiyamin Düzeylerindeki Değişim.....	38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
CREDIT	: Chronic Renal Disease In Turkey
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESS	: Ekstraselüler sıvı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
İSS	: İntraselüler sıvının
İV	: İntravenöz
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KY	: Kalp yetmezliği
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NP	: Natriüretik peptitler
NYHA	: New York Kalp Birliği

RAAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TVS	: Total vücut sıvısı
USG	: Ultrasonografi



HİPERVOLEMİ TANISI İLE TAKİP EDİLEN HASTALARDA UYGULANAN FUROSEMİD TEDAVİSİ İLE TIYAMİN EKSİKLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Uzun süreli diüretik tedavisi ile kalp yetmezliği (KY) hastalarında tiyamin eksikliğinin görüldüğü bilinmektedir; fakat hipervolemik kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan hastalarda ise furosemid tedavisinin tiyamin düzeyleri üzerine etkileri net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmanın amacı hipervolemisi bulunan hastalarda (KY ve/veya KBY) diüretik tedavisiyle tiyamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Metod: Çalışmamıza Kayseri Şehir Hastanesi Nefroloji, Kardiyoloji ve Dahiliye Servisinde hipervolemi nedeniyle yatışı uygun görülen 61 KY ve KBY hastası dahil edildi. Hipervolemi tanısı ekokardiyografi ve fizik muayene bulgularına (krepitan raller, asit, pretibial ödem, plevral efüzyon) göre koyuldu. Tedavileri için İV furosemid (40-200mg/gün) verilmesi planlanan hastalardan tedavi öncesi tiyamin seviyesinin ölçümü için kan alındı. Hastalar tedavilerini almaya devam ederlerken 2. ve 4. gün kontrol tiyamin düzeyleri için tekrar kan alındı. Tiyamin konsantrasyonunun normal aralığı 35-99 ng/mL olarak belirlendi. 35ng/mL'nin altı tiyamin eksikliği olarak tanımlandı. Hastaların kan tiyamin konsantrasyonlarındaki değişim ile klinik ve demografik özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 69.00±10.39 yıldır. Çalışmaya 32 KY (%52.5) ve 47 KBY (%77) hastası dahil edildi. 12 hastada (%19.7) kan tiyamin konsantrasyonu hastaneye yatış anında normal değer (35 ng/mL) altındaydı. Tedavinin 4. Gününde ise %44.3 (n=27) hastada tiyamin eksikliği saptandı. Hastaların hastaneye yatış öncesinde (0. Gün) alınan kan örneklerindeki ortalama tiyamin düzeyi 51.71±20.66 µg/ml, tedavinin 2. gününde 47.64±15.43 µg/ml ve 4. gününde 43.78±16.20 µg/ml olarak tespit edilmiştir ($p<0.001$). Hastanede uygulanan diüretik tedavisiyle tiyamin düzeylerindeki değişimi tekrarlanmış ölçümler varyans analizi ile incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p=0.029$). KY hastalarındaki tiyamin düzeyi değişimi 0. gün ile 2. gün arasında ve 0. gün ile 4. gün

arasında istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.047$, $p=0.020$). KBY'si bulunan hastaların 0. Gündeki tiyamin düzeyleri 52.02 ± 21.19 ng/mL'den 4. günde 43.76 ± 15.79 ng/mL'ye kadar gerilediği izlenmiştir ve anlamlıdır ($p=0.036$).

Sonuç: Bizim bulgularımız hipervolemik KY ve KBY 'li hastalarda furosemide tedavisiyle tiyamin düzeylerinin azaldığını göstermiştir. Bu hastalara diüretik tedavisi başlanacağı zaman tiyamin düzeyleri kontrol edilmelidir ve tiyamin eksikliğinin önlenmesi için tiyamin desteği akılda bulundurulmalıdır.

Key words: Kronik böbrek yetmezliği; Kalp yetmezliği; Tiyamin eksikliği; Furosemid; Diüretik; Hipervolemi

THE EVALUATION OF THIAMINE DEFICIENCY IN PATIENTS WITH HYPERVOLEMIA UNDER THE FUROSEMIDE TREATMENT

ABSTRACT

Objective: Reportedly, thiamine deficiency, resulting from long-term diuretic therapy, is observed in patients with heart failure (HF). However, the effect of furosemide treatment on thiamine concentration is not clear in hypervolemic patients with chronic renal failure (CRF). The aim of this study was to assess thiamine deficiency in patients with hypervolemia (HF and/or CRF) under the furosemide treatment.

Methods: 61 hypervolemic patients with HF or CRF who treated with diuretics for the control of fluid overload in Kayseri City Hospital, Nephrology, Cardiology and Internal Medicine department were included in this study. Hypervolemia was diagnosed according to echocardiography and physical examination findings (crepitant rales, acid, pretibial edema, pleural effusion). Whole blood sample was taken for the measurement of thiamine levels before treatment in patients who were planned to receive IV furosemide treatment (40-200 mg/day). While the patients continued to receive their treatment, blood was taken on the 2nd and 4th days for the control of thiamine levels. The normal range of thiamine concentration was regarded as 35-99 ng / mL. thiamine deficiency was defined as <35ng/mL. We evaluated the association between the change of blood thiamine concentrations and other clinical and demographic parameters.

Results: The mean age was 69.00±10.39 years. This study included 32 patients with HF (%52.5) and 47 patients with CRF (%77). In 12 patients (19.7%), blood thiamine concentration was lower than the lower limit of normal (35 ng/mL; dotted line) at the time of the hospitalization. On the 4th day of treatment, thiamine deficiency was found in 44.3% (n = 27) patients. The mean thiamine levels in the blood samples was 51.71 ± 20.66 ng/mL at the time of the hospitalization, 47.64 ± 15.43 ng/mL at 2nd day after diuretic treatment and 43.78 ± 16.20 µg/ml at 4th day after diuretic treatment ($p < 0.001$). The change of thiamine levels with diuretic therapy was found statistically significantly differ in repeated measures variance analysis ($p = 0.029$). The change of thiamine levels in patients with HF was statistically significant between day 0 and 2th

day and between day 0 and 4th day ($p= 0.047$ and $p=0.020$). Thiamine levels in patients with CRH before treatment were observed to decrease from 52.02 ± 21.19 ng/mL to 43.76 ± 15.79 ng/mL on the 4th day and it was statistically significant ($p=0.036$).

Conclusion: Our findings suggest that the furosemide treatment decreases the blood thiamine concentrations in patients with hypervolemia. When diuretic treatment is started for these patients, blood thiamine levels should be checked and thiamine support should be kept in mind for thiamine deficiency.

Key words: Chronic kidney disease; Heart disease; Thiamine deficiency; Furosemid; diuretic; Hypervolemia

1.GİRİŞ VE AMAÇ

B1 vitamini olarak da bilinen tiyamin, hücrel fonksiyonların temel yapı taşlarından olup, çoğu besin maddesinde bulunan ve suda çözünebilen bir vitamindir. Dengeli ve sağlıklı beslenen kişilerde tiyamin eksikliği genellikle görülmezken, yetersiz beslenen, kronik alkol tüketen kişilerde ise tiyamin eksikliği görülme riski artmıştır (1, 2). Tiyamin eksikliği, diyetdeki yetersiz tiyamin alımından veya vücuttan fazla miktarda tiyamin atılımından dolayı kaynaklanabilir. Tiyamin eksikliğinde beriberi ismi verilen bir sinir sistemi hastalığı görülebilir. Bunun yanında tiyamin eksikliği kardiyovasküler sistemde de ciddi rahatsızlıklara yol açmaktadır (3). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve kalp yetmezliği (KY) hastalarında tiyamin eksikliği görülme riski artmıştır (4, 5)

KBY'deki tiyamin eksikliği genellikle dört nedene bağlanmaktadır. Malnütrisyon, uzun süreli diüretik kullanımı, diyaliz tedavisiyle tiyaminin atılması ve üremik toksinlerin oluşumu nedeniyle tiyamin eksikliği görülebilir (5-11). Düşük fiziksel aktiviteli yaşlı hastalarda tiyamin eksikliği yetersiz alım ve yaygın diüretik tedavisi kullanımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KBY hastalarının da genellikle yaşlı ve düşük fiziksel aktiviteli olmalarından dolayı tiyamin eksikliğinin görülme riski artmaktadır (10, 12, 13).

Yine KY hastalarında da diüretik kullanımından dolayı tiyamin eksikliği görülebilir (4). Tiyamin eksikliği geliştiğinde hastalardaki KY'ye bağlı kardiyak bulgulara ek olarak tiyamin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kardiyak bulgular eklenecek ve klinik iyice kötüleşecektir (14).

Son yıllarda KBY ve KY gibi hipervolemik hastalıkların tedavisinde diüretik kullanımı anlamlı şekilde artmaktadır. Yapılan çalışmalarda diüretik kullanımıyla tiyamin eksikliği görülme riski anlamlı olarak artmaktadır (15-18). Suda çözünebilen bir vitamin olan tiyamin plazma proteinlerine çok az bağlandığından dolayı glomerüllerden filtre olabilmektedir. Tiyamin eksikliği durumunda normalde idrarda tiyamin görülmezken, alımın arttığı durumlarda böbrekler tiyaminin majör atılım yoludur. Fakat yapılan çalışmalarda diüretik kullanımıyla tiyamin atılımının anlamlı olarak üriner akımla pozitif bir şekilde arttığı gösterilmiştir (15).

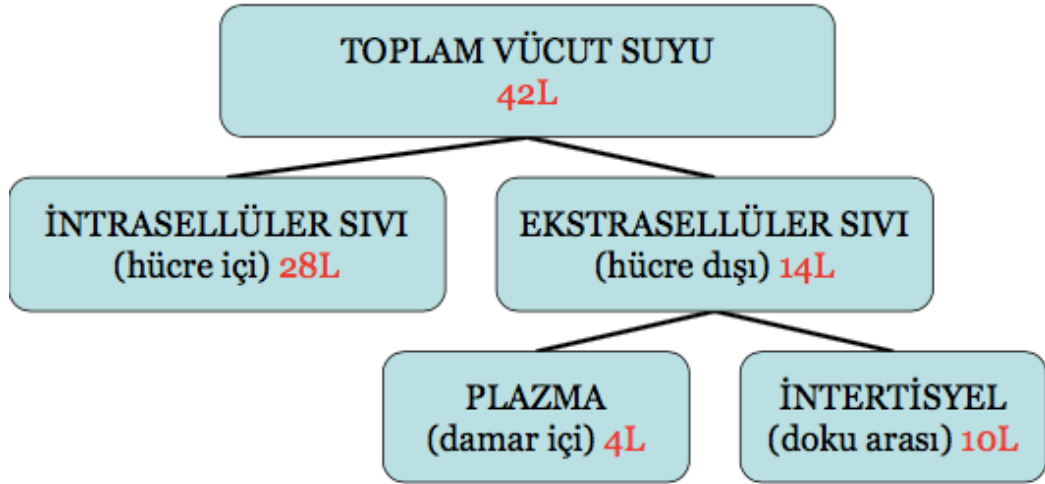
Sonuç olarak, hipervolemi kliniğiyle seyreden en önemli hastalıklardan olan KY ve KBY hastalarında tiyamin eksikliğinin görölme riski uzun süreli diüretik kullanımı nedeniyle artabilir. Literatürde diüretik kullanılan KY hastalarında tiyamin eksikliğini değerlendiren bazı çalışmalar olsa da KBY hastalarında tiyamin eksikliğini değerlendiren yeterince çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada volüm yükü bulunan hastalarda verilen yüksek doz diüretik tedavisiyle kan tiyamin düzeyinin nasıl değiştiğini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. VÜCUT SIVI DENGESİ

Su vücuttaki sıvı bileşenlerinin en önemli kısmını oluşturur. Vücut sıvıları sağlıklı bir bireyin toplam vücut ağırlığının %60'ını oluşturmaktadır. 70 kg'lık bir kişide ortalama 42 lt total vücut sıvısı (TVS) bulunmaktadır. Vücut sıvıları canlılarda biyolojik hücre membranları tarafından ayrılmış iki bölümde belirli düzeylerde bulunmaktadır. Bu sıvıların tümü TVS olarak adlandırılmaktadır. TVS ekstraselüler sıvı (ESS) ve intraselüler sıvının (İSS) birleşimi ile oluşturulmaktadır. ESS TVS'nin %40'ını oluştururken, İSS ise yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Dolayısıyla 70 kg'lık bir bireyde 28 lt İSS bulunurken, 14 lt ESS bulunmaktadır. ESS'de kendi içerisinde interstisyel sıvı (3/4, 10 lt) ve plazma (1/4, 4 lt) olarak ikiye ayrılmaktadır (19).



Şekil 1. Vücut Sıvılarının Dağılımı (19)

2.1.1. İntraselüler Sıvı (Hücre İçi Sıvı)

Vücuttaki trilyonlarca hücrenin içerisinde toplam yaklaşık olarak 28 lt kadar sıvı bulunmaktadır. Bu sıvının tamamı İSS olarak isimlendirilmektedir. İSS, ESS'den suya yüksek derecede geçirgen fakat elektrolitlere geçirgen olmayan hücre membranı ile ayrılmıştır. Hemen her hücrede benzer bir hücre zarı bulunmasından dolayı çok farklı hücrelerde yakın özelliklerde İSS bulunmaktadır (20). Potasyum intraselüler sıvıda en fazla bulunan katyonken, organik fosfatlar ve proteinler ise en fazla bulunan

anyonlardır. Ayrıca İSS’de az miktarda sodyum ve klor bulunurken, kalsiyum ise neredeyse bulunmamaktadır. Hücre içerisindeki bu oranların belirlenmesinde ana faktör seçici geçirgen hücre membranıdır. Özellikle Na⁺ K⁺ ATP’az pompası hücre dışarısında sodyumun hücre içerisinde ise potasyumun yüksek konsantrasyonlarda tutulmasını sağlayarak osmotik basıncın oluşmasını sağlar. Ayrıca proteinler hücre membranlarından intraselüler ortama geçemediği için de hücre içi tarafından oluşturulacak hiperosmolariteye engel olurlar.

ESS osmolaritesinin azalmasına sebep olacak durumlar (renal patolojiler, hipervolemi, antidiüretik hormonun yükselmesi) hücre içerisine sıvı akışını arttırırken, ESS osmolaritesini arttıran durumlar ise (dehidratasyon, aşırı sıvı kaybı, diyabet, ishal, hipertermi) ise hücre içinden hücre dışına doğru sıvı akışına sebep olurlar (21).

2.1.2. Ekstraselüler Sıvı (Hücre Dışı Sıvı)

ESS, hücrelerin dışında bulunan sıvıların toplamıdır. Plazma ve interstisyel sıvı (hücreler arası) olmak üzere iki bölümden oluşur.

2.1.2.1 Plazma

Kanın, hücrelerden izole edilmiş haline plazma denir. İnterstisyel sıvı ile plazma, kapiller membrandaki porlar vasıtasıyla sürekli değişim halindedir. Kapiller damarlar, proteinler dışındaki maddelerin çoğuna geçirgendir. Bu sayede plazma ve interstisyel sıvı arasında sürekli madde alışverişi olur. Dolayısıyla bu iki sıvının içeriğinde proteinler dışında benzerdir. Proteinler ise plazmada daha yüksek yoğunlukta bulunurlar (20).

2.1.2.2 İnterstisyel sıvı

Çoğunluğu jel yapısında olan bu sıvı proteoglikanlar ile birleşik durumdadır. İnterstisyel sıvı basıncı yaklaşık olarak -5 mmHg düzeyindedir. İnterstisyel sıvı basıncının pozitif hale gelmesi, içerisindeki sıvı hacminin artması sonucu oluşmaktadır. Klinikte bu durum ödem olarak adlandırılır. İnterstisyel alana geçen proteinler ise lenfatik drenaj yoluyla tekrar vasküler sisteme katılır (19, 22).

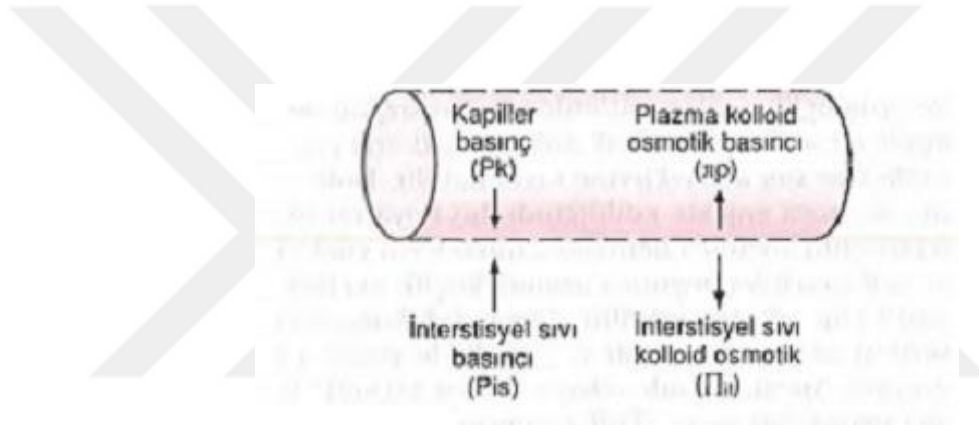
2.2. ÖDEM

Vücuttaki dokularında normalden fazla sıvı bulunması ödem olarak isimlendirilmektedir. Ödem sıklıkla hücre dışı ödem olarak tanımlanan ESS artışı ile

karşımıza çıksa da intraselüler kompartmanda da (hücre içi ödem) görülebilir. Hücre dışı ödem; kapiller damar vasıtasıyla plazmadan interstisyel mesafeye normalden fazla sıvı kaçağı sonucu (en sık nedeni) veya lenfatik sistemdeki bir bozukluk nedeniyle hücreler arası sıvıların vasküler sisteme aktarımındaki bir aksaklık sonucu ortaya çıkabilir.

2.2.1.Frank Starling Yasası

Sıvılar buldukları bölgeden basınç farkına göre hareket ederler. Dolayısıyla kapiller sistemdeki sıvılarında plazmadan interstisyel boşluğa akışını belirleyen 4 ana güç vardır (şekil 2).



Şekil 2. Sıvı Akışını Belirleyen 4 Ana Gücün Şematik Gösterimi

Kapiller hidrostatik basınç, sıvıyı kapiller membrandan interstisyel aralığa doğru iten güçtür. İnterstiyel hidrostatik basınç, interstiyel aralıktaki sıvının kapiller membrana doğru uyguladığı itme basıncıdır. Plazma onkotik basıncı, interstiyel aralıktan kapiller aralığa doğru oluşan çekme gücüdür. İnterstiyel sıvı onkotik basıncı, plazmadaki sıvının kapiller membrandan dışarıya doğru çıkmasını sağlayan çekme basıncıdır. Bu güçler arasındaki herhangi bir dengesizlikte ödem oluşmaya başlamaktadır. Tablo 1’de ödem oluşmasına sebep olabilecek patolojik nedenler özetlenmiştir.

Tablo 1. Ödem Oluşumunun Etiyolojisi

Kapiller Basınç Artışı	Plazma Proteinlerinde Azalma
A- Böbreklerden aşırı su ve tuz tutması <ul style="list-style-type: none">• Akut veya kronik böbrek yetersizliği• Mineralokortikoid fazlalığı B- Venöz basınç artışı <ul style="list-style-type: none">• Kalp yetersizliği• Venöz tıkanıklık• Ven pompalarının yetersizliği<ul style="list-style-type: none">➤ Kas paralizi➤ Vücut kısımlarının hareketsizliği➤ Ven kapaklarının yetersizliği C- Arteriyol direncinde azalma <ol style="list-style-type: none">1. Vücut ısısının aşırı artışı2. Sempatik sinir sistemi yetersizliği3. Damar genişletici (vazodilatatör) ilaçlar	A- İdrarla protein kaybı (Nefrotik Sendrom) B- Deri bütünlüğünün kaybolduğu bölgelerden protein kaybı <ol style="list-style-type: none">1. Yanıklar2. Yaralar C- Protein yapım bozuklukları <ol style="list-style-type: none">1. Karaciğer hastalığı2. Ciddi protein veya kalori malnütrisyonu
Kapiller Geçirgenlik Artışı	Lenf Dönüşününün Tıkanması
<ul style="list-style-type: none">• Histamin ve diğer bağışıklık ürünlerinin salınmasına yol açan bağışıklık reaksiyonları• Toksinler• Bakteriyel enfeksiyonlar• Vitamin eksikliği (özellikle C vitamini)• Uzun süren iskemi• Yanıklar	<ul style="list-style-type: none">• Kanser• Enfeksiyonlar (Örneğin filaria nematodları)• Cerrahi• Lenf damarlarının doğuştan yokluğu veya anormalliği

2.3.KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği (KY), kalbin fonksiyonlarındaki bozukluk nedeniyle dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek yeterli kan miktarının periferik pompalanamaması veya bunu yüksek diyastolik basınç ya da yüksek kan hacmiyle

yapabilmesinin söz konusu olduğu kompleks bir sendromdur (23). 2016 European Society of Cardiology (ESC) kılavuzuna göre KY klinik olarak, kalbin yapısal veya işlevsel bozukluğundan kaynaklanan, hastalarda tipik olarak nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi belirtilerin olduğu bununla birlikte artmış jugüler ven basıncı, akciğerde krepatasyon ve kalp tepe atımının yer değıştirmesi gibi bulgularında gelişebildiğı klinik bir sendromdur (24). KY insidansı dünya genelinde her geçen gün artmaktadır (25). Hastane yatışlarının büyük kısmını KY bulunan hastalar oluşturmaktadır (25). Günümüzdeki yeni tedavi metodlarının geliştirilmesine rağmen hastalığın mortalitesi önemli derecede yüksektir (26). Hastalığın tanısı kolaylıkla konulabilmektedir ve tedavisi durumunda morbidite ve mortalite önemli oranda azalmaktadır (27).

2.3.1. Epidemiyolojisi

KY günümüzde yaş ortalamasının giderek yükselmesi nedeniyle daha sık olarak görülmeye başlanmıştır (28). Yaklaşık olarak erişkin nüfusun % 1-2'sini KY olan hastalar oluşturmaktadır. 70 yaş üzerinde ise %10 seviyelerinde görülürken, 80 yaş üzerinde %15-20'lere kadar sıklığı artmaktadır (29). Günümüzde birçok kardiyovasküler olayda mortalite oranları giderek düşmesine rağmen KY halen normal doğum dışında hastaneye yatışların en sık sebeplerinden birisini oluşturmaktadır (30). Her ne kadar Amerika Birleşik Devletleri (ABD) KY'de hastaneye yatış oranlarının azaldığını bildirirse de halen yılda 1 milyonun üzerinde yatış gerçekleşmektedir (31). Erkek cinsiyette KY erken yaşta kadınlara göre daha sık görülmektedir ancak ilerleyen yaşlarda her iki cinsiyette KY görülme oranları benzerdir (29). Jones ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarında KY hastalarının yıllık maliyetleri 2010 yılında 39.2 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (32). Yine KY hastalarının yaşam boyu kişi başına düşen maliyeti ise ortalama olarak 110 bin dolar civarındadır (33).

Ülkemizde KY insidansını değerlendirmeyi amaçlayan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasına göre, ülkemizde KY bulunan ve KY için risk faktörleri olan 4 milyon kişinin olduğu bilinmektedir. Bu hastalarında yaklaşık 1.5 milyonunu diyastolik KY hastaları oluşturmaktadır (34).

2.3.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Kalbin pompa fonksiyonunu etkileyen herhangi bir neden KY'ye sebep olabilir (35). Bu nedenler kardiyak veya kardiyak olmayan nedenler olabilir. En sık görülen kardiyak nedenler Koroner arter hastalığı ve hipertansiyondur. KY'nin %10'unu oluşturan kalp kapak hastalıkları ilk safhada hemodinamik yük artışına, sonrasında ise miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açarak .KY'ye sebep olurlar. Kardiyovasküler nedenler arasında enfeksiyöz, enflamatuar etkenler ve kardiyomiyopatiler de sayılabilir (36).

KY gelişimi için kanıtlanmış risk faktörleri arasında hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalıkları, metabolik sendrom, obezite, sigara, aşırı alkol tüketimi, yaşlanma, mediastinal radyasyon maruziyeti, romatizmal ateş, uyku bozukluğu, anemi, kollojen vasküler hastalıklar gibi bir çok hastalık suçlanmaktadır (35). Tablo 2'de KY gelişimi için risk faktörü oluşturan nedenler özetlenmiştir.

Tablo 2. Kalp Yetmezliği için Risk Faktörleri

Doğrudan İlişkili Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• İskemik kalp hastalığı• Kalp kapak hastalıkları• Doğumsal kalp hastalıkları• Kardiyomiyopatiler (dilate/hipertrofik/restriktif)• Miyokardit ve perikardit• Toksinler (alkol, civa, kokain gibi)• İnfiltratif hastalıklar (hemakromatozis, amiloidoz, sarkoidoz, gibi)• Aritmiler (özellikle taşikardi ile seyredenler)• Sepsis• İyatrojenik nedenler (Kemoterapi ilaçları)
Dolaylı Nedenler
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon• KOAH• Uyku apne sendromu• Böbrek yetmezliği• Diyabetes mellitus• Bağ doku hastalıkları• Hiperkinetik kalp hastalıkları (anemi, tirotoksikoz, arteriyovenöz fistüller gibi)• Bağ doku hastalıkları

2.3.3. Patofizyoloji

KY'nin patogenezinin açıklanabilmesi için henüz her kesimden kabul görmüş geçerli bir mekanizma ortaya konulamamıştır. KY'nin basit ve tek bir modelle açıklanamayacağı özellikle altta yatan olay sonucu nörohormonal mekanizmaların aktivasyonu ve ventriküler remodelling ile KY'nin ilerlediği kabul edilmektedir (37).

Kalbin pompa fonksiyonu bozulduğunda çeşitli fizyolojik mekanizmalar ile arteriyel kan basıncı ve hedef organ perfüzyonu devam ettirilmeye çalışılır. Frank starling mekanizması, ventriküler remodelling ve nörohumoral sistemlerin aktivasyonu bu mekanizmalardan en önemlileridir (38). Miyositlerin yeniden şekillenmesi uzun bir dönemde meydana gelmesine rağmen diğer iki mekanizma kısa sürede aktive olur. Her ne kadar kısa dönemde bu mekanizmalar homeostazisin devam etmesini sağlasa da uzun dönemde kardiyak fonksiyon bozukluklarına sebep olurlar. Kısa dönemde venöz dönüşü arttıran mekanizmalarla ventrikül dolumu artar. Sarkomerlerdeki gerimin artmasıyla da kalbin kontraktilesinde artış meydana gelir ve buda atım hacmini arttırmaktadır (39). Sarkomerlerdeki gerim belli bir oranı aştığında miyositler daha fazla kontraktileyi arttıramaz, sol ventrikül performansı azalır ve sıvı yavaş yavaş göllenmeye başlar (40).

Nörohormonal mekanizmalar incelendiğinde KY'de başlangıçta vazokonstrüksiyon ve büyümeyi arttırıcı hormonlar ile vazodilatasyon ve büyümeyi engelleyen hormonlar dengededir. İlerleyen dönemde ise bu denge bozularak vazokonstrüksiyon ve büyümeyi arttırıcı hormonlar yönüne denge değişir (41).

Yine erken dönem mekanizmalardan biri de sempatik sinir sistemi (SSS)'nin aktive olmasıdır. Uzun süre SSS'nin aktif kalması miyokardın kontraktilesinin artmasına dolayısıyla oksijen ihtiyacının artmasına ve hücre içi kalsiyum artışıyla birlikte miyokardiyal hipertrofi ve fibrozise neden olmaktadır (42). KY'de baroreseptörlerdeki duyarlılığın azalması nedeniyle SSS'in aktivitesi arttırılır (43). Yapılan çalışmalarda plazma norepinefrin düzeyide KY hastalarında yüksek saptanmıştır (44). Miyositlerin norepinefrin ile sürekli uyarılmaları ile ventriküler hipertrofi ve periferik arterlerde de vazokonstrüksiyon gelişebilir (45).

Endotelin ve arginin-vasopresin vazokonstrüktör maddeler olup KY'nin ilerlemesine neden olmaktadır. Endotelin kalp hızını ve uyarılabilirliğini arttırırken

arjinin vazopresin ise vazokonstrüksiyon ve su tutucu etkisiyle KY'nin ilerlemesine sebep olabilir (46, 47).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), vasküler sistemdeki kan hacmi azaldığında, kardiyak debinin sağlanması ve kan basıncının düzeltilmesi için aktive olmaktadır. Azalan kan hacmi ile böbreklere gelen kan akımı da azalmakta ve bu durum afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını arttırmaktadır (48). Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e, anjiyotensin-I'de anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin-II'ye dönüşür. Anjiyotensin II, anjiyotensin tip I reseptörü ile vazokonstrüksiyon, hücrelerde büyüme, aldosteron ve adrenerjik hormonların salınımını artırırken, anjiyotensin tip II reseptörleri üzerinden ise vazodilatasyon, hücre büyümesinde inhibisyon, bradikinin salınımı ve natriürezise yol açar (49). Bu sistem her ne kadar kısa sürede homeostazisi sağlasa da uzun süre aktif kalması kalp, böbrek gibi önemli organlarda fibrozise yol açabilir (50).

2.3.4. Sınıflandırılması

KY için anatomik olarak, fonksiyonel olarak, klinik tablonun oluşma süresine bağlı olarak ve atım hacmine bağlı olarak farklı sınıflandırma yapılabilir. Anatomik olarak sağ ve sol KY, klinik tablonun oluşma süresine göre akut ve kronik KY, atım hacmine göre düşük ve yüksek debili KY, fonksiyonel olarak da diyastolik ve sistolik KY olarak sınıflandırılabilir. Sistolik KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY, diyastolik KY ise korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY olarak da isimlendirilmektedir.

2.3.4.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) atım hacminin, diyastol sonu ventrikül hacmine oranı olarak ifade edilmektedir. EF'ye göre KY 3 gruba ayrılabilir. EF'si %40'ın altında olan grup düşük EF'li, %50 ve üzeri olan grup korunmuş EF'li, %40-49 arasında olan grupsa sınırdaki EF'li KY olarak sınıflandırılabilir (51). Tablo 3'de EF'ye göre KY'nin sınıflandırılması özetlenmiştir.

Tablo 3. Ejeksiyon Fraksiyonuna Göre Kalp yetmezliğinin Sınıflandırılması

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY	<ul style="list-style-type: none">• KY belirti ve bulguları mevcut• EF<%40
Sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu KY	<ul style="list-style-type: none">• KY belirti ve bulguları mevcut• EF%40-49 <ol style="list-style-type: none">1. Natriüretik Peptit yüksekliği2. En az bir ek kriter:<ul style="list-style-type: none">➤ Yapısal kalp hastalığı➤ Diyastolik disfonksiyon
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY	<ul style="list-style-type: none">• KY belirti ve bulguları mevcut• \geq %50 <ol style="list-style-type: none">1. Natriüretik Peptit yüksekliği2. En az bir ek kriter:<ul style="list-style-type: none">➤ Yapısal kalp hastalığı➤ Diyastolik disfonksiyon

KY: Kalp yetmezliği; EF; Ejeksiyon Fraksiyonu

2.3.4.2. New York Kalp Birliği kalp yetmezliği fonksiyonel sınıflandırması

KY'nin şiddetinin belirlenmesinde genellikle New York Kalp Birliği'nin (NYHA) fonksiyonel sınıflaması kullanılır (Tablo 4). Bu sınıflandırma 1928 yılında tanımlanmış olup son olarak 1994 yılında revize edilmiştir (52). Temel olarak semptomlar ve egzersiz kapasitesi dikkate alınarak oluşturulmuş bir sınıflamadır. Hastanın kendi algısı ön plandadır. Sınıflandırma klinisyene subjektif bir sonuç sunsa da mortalite hakkında önemli bilgiler verir. Ayrıca bu sınıflandırma prognoz ve progresyon riski hakkında da güçlü bilgiler vermektedir.

Tablo 4. New York Kalp Birliği'nin Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Sınıf I	<ul style="list-style-type: none">• Kalp hastalığı bulunan ancak hastanın fiziksel aktivitesinin etkilenmediği hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir değişiklik yok.
Sınıf II	<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel aktivitenin hafif olarak kısıtlandığı ve kalp hastalığının bulunduğu hastalar. Bu gruptaki hastalar istirahatte rahattır. Olağan fiziksel aktiviteler sırasında yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrı ortaya çıkar.
Sınıf III	<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel aktivitenin belirgin olarak kısıtlandığı ve kalp hastalığının bulunduğu hastalar. Bu hastalar da istirahatte rahattır. Olağan fiziksel aktivitelerden daha hafif aktivitelerde bile yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anjinal ağrı ortaya çıkar.
Sınıf IV	<ul style="list-style-type: none">• Her türlü fiziksel aktivitede rahatsızlık hisseden ve kalp hastalığı bulunan hastalar. İstirahatte bile KY'nin veya anjinal sendromun bulguları ortaya çıkabilir.

2.3.4.3. Amerikan Kardiyoloji Derneği'nin (ACC/AHA) kalp yetmezliği evrelemesi

ACC/AHA'nın KY kılavuzunda KY'nin progresyonunun belirlenmesi için tasarlanmış bir sınıflandırma bulunmaktadır (53). Bu sınıflandırmaya göre KY'nin gelişimi bazı risk faktörlerine bağlıdır ve miyokarddaki bir hasarla başlar. KY 4 evreye ayrılır. A ve B evrelerindeki hastalar asemptomatik ve KY'nin gelişmesi için risk faktörü taşıyanlardan oluşurken, C ve D evreleri semptomatik ve KY bulunan hastalardan oluşmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Kalp Yetmezliğinin Amerikan Kardiyoloji Derneğine Göre Evrelemesi

Evre A:	KY gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı KY riski olan hastalar bu gruptadır. Bu hastalarda KY belirti ve bulguları yoktur ve hiç olmamıştır. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel herhangi bir bozukluğu yoktur. Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı örnek olarak verilebilir.
Evre B:	KY gelişimi ile ilişkili yapısal kalp hastalığı bulunan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermeyen hastalar bu grup içine dahil edilirler. Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü örnek olarak verilebilir.
Evre C:	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen KY semptomları bulunan hastalar bu gruba dahil edilirler. Dispne veya egzersize intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar örnek olarak gösterilebilir.
Evre D:	Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahat sırasında belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar bu gruba dahil edilir. Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar örnek olarak gösterilebilir.

KY: Kalp Yetmezliği

2.3.5. Tanısı

2.3.5.1. Belirti ve bulgular

Erken evrelerde KY tanısının konulması zor olabilmektedir. Hastalar erken evrelerde tıbbi tedavi ihtiyaı için hastanelere başvursa da belirtilerin birçoğu özgül değildir. Bu yüzden KY'nin ayırıcı tanısı önemlidir. KY'ye özgül olan ortopne,

paroksizmal nokturnal dispne gibi belirtiler erken evrelerde daha az olarak görülür (54-57). KY’de görülen bulguların çoğu sodyum ve su tutulumuna bağlı olarak görülür. KY’nin yanında periferik ödemle sonuçlanan bir çok hastalık bulunmaktadır. Dolayısıyla özgül olmayan bir bulgudur. Diüretik tedavisi alan hastalardaki KY’nin tespiti daha da zorlaşacaktır. Yine yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi bulguların tespit edilmesi zordur ve tekrar edilebilirliği azdır (54-57). Obezlerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda KY’nin tanısı daha da güçleşir (58-60). KY tanısını koyarken hastanın tıbbi geçmişi de çok önemlidir. KY hastalarında genellikle kardiyak hasara neden olabilecek potansiyel bir neden bulunmaktadır. Özellikle geçirilmiş miyokard infarktüsü ile uyumlu bir öykü KY gelişimini açıklayabilir (54-57). Tablo 6’da KY’de görülen belirti ve bulgular özetlenmiştir.

Tablo 6: Tipik Kalp Yetmezliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

Belirtiler	Bulgular
<p>Tipik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nefes Darlığı • Ortopne • Paroksizmal nokturnal dispne • Egzersiz toleransında azalma • Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması • Ayak bileği şişliği 	<p>Daha özgül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Juguler ven basıncında artış • Hepatojuguler reflü • Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi) • Kalp tepe vuruşunun sola kayması • Kalp seslerinde üfürüm
<p>Daha az tipik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gece gelen öksürük • Hışıltı (wheezing) • Kilo artışı (>2 kg/hafta) • Kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde) • Şişkinlik • İştahsızlık • Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) • Depresyon • Çarpıntı • Senkop 	<p>Daha az özgül:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) • Akciğerlerde krepitasyon • Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınmaması • Taşikardi • Düzensiz nabız • Takipne (16 solunum/dk) • Hepatomegali • Asit • Zayıflama

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (61)

2.3.5.2. Temel başlangıç incelemeleri: (natriüretik peptidler, elektrokardiyogram, ekokardiyogram)

Ekokardiyogram (EKO)'ın mevcut olmadığı zamanlarda akut olmayan KY tanısında natriüretik peptitler (NP) ilk olarak kullanılabilir. NP düzeyi yüksek olan hastalarda ileri kardiyak inceleme yapılmalıdır.

Anormal bir elektrokardiyografi (EKG) bulgusu, hastada KY tanısını güçlendirmektedir fakat özgüllüğü düşüktür. EKG'deki bazı bozukluklar etioloji hakkında bilgi sağlayabilir (geçirilmiş miyokard infarktüsü). Ayrıca tedavide de yol gösterici bilgiler sunmaktadır. EKG'si normal olan hastalarda KY görülme olasılığı düşüktür (36, 61).

2.3.5.2. Non-invaziv kardiyak görüntüleme

KY nedeniyle başvuran bir hastada kardiyomegali ve pulmoner konjesyon ,akciğer grafisi ile değerlendirilebilir (62). Üst lob damarlarında dilatasyon, kardiyomegali, interstisyel ödem, genişlemiş pulmoner arter, plevral efüzyon, alveolar ödem, superior vena kavada belirginleşme ve Kerley çizgileri KY'de görülebilecek olan radyografik bulgulardır (63).

KY tanısında ilk olarak ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılması gerekli ise de hastalarda en çok işe yarayan tanısal testlerin başında EKO gelmektedir. EKO subklinik düzeylerdeki KY'yi bile tespit edebilir. EKO ile, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), kalbin yapısal bozuklukları, ventrikül boyutları, duvar kalınlığı, ventrikül hacimleri, duvar hareketleri, kalp kapaklarının anatomik ve fonksiyonel durumu hakkında bilgiler elde edilebilir. Bu yapılardaki anormalliklerin çoğu hastalığın prognozu açısından da önemlidir (62).

Tanısal olarak ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında radyonüklid ventrikülografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile LVEF'nin değerlendirmesi ve pozitron emisyon tomografi gibi tetkikler de önerilmektedir.

2.3.6. Tedavisi

KY tedavisinde öncelikle altta yatan bir hastalık var ise (enfeksiyon, alkol tüketimi, anemi, tirotoksikoz, aritmi, hipertansiyon, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül veya malformasyonlar gibi) buna yönelik tedavi verilmesi hastalığın ilerleyişini engelleyecektir.

Özellikle anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta blokörler ve aldosteron antagonistleri KY'de mortaliteyi azaltan ilaçlardır. Yine diüretikler, vazodilatörler ve bazı pozitif inotropik ajanlarda tedavide kullanılmaktadır (64). Tablo 7'de KY tedavisinde kullanılan ilaçlar özetlenmiştir.

Tablo 7. Kalp Yetmezliği Tedavisinde Kullanılan İlaçların Doz ve Yan Etkileri

Grup	İsim	Doz gün/mg	Yan etkiler
Loop diüretik	Furosemid	40-600,1*1veya2*1	Hipokalemi, dehidratasyon, azotemi, ortostatik hipotansiyon, döküntü, işitme kaybı, elektrolit anormalitesi, tiyamin eksikliği
Thiazide	Thiazide		Hiponatremi,hipokalemi,metabolik alkaloz,hiperürisemi,hiperkalsemi, dehidratasyon,hipotansiyon, renal fonksiyon bozukluğu
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	Kaptopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Quinrapril Ramipril Trandolapril	6,25-150, 3*1 2,5-40, 2*1 5-40, 1*1 2-16, 1*1 2,5-40, 1*1 2-16, 1*1 1,25-10 1-4, 1*1	Anjiyoödem, renal fonksiyon bozukluğu, öksürük, hiperkalemi, baş dönmesi,hipotansiyon
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	Kandesartan Losartan Valsartan	4-32, 1*1 25-100, 1*1 20-320, 2*1	Anjiyoödem, renal fonksiyon, hiperkalemi, hipotansiyon
Beta-adrenerjik reseptör blokerleri	Karvedilol Bisoprolol Metoprolol tartrate Metoprolol süksinate	1,25-10, 1*1 12,5-200, 2*1 12,5-200, 1*1	Bradikardi, baş dönmesi, halsizlik, baş dönmesi, ödem, kalp yetersizliği kötüleşir, hipotansiyon, kalp bloğu
Aldosteron antagonistleri	Spiranolakton	12,5-50, 1*1 veya 2*1	Hiperkalemi, renal disfonksiyon, jinekomasti
Dijitalis	Digoksin	0,125-0,250, 1*1	Aritmiler, anoreksi, görme bozukluğu, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, bulantı, kusma
Vasodilatör kombinasyonu	Hidralazin isosorbid dinitrat	12,5/20, 75/40 3*1	Baş ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon

2.4. Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY, mevcut bir böbrek hastalığına bağlı olarak gelişen, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının progresif ve kalıcı olarak bozulması ile seyreden süreci tanımlamaktadır (65). Bu tabloda nefron sayısı ve fonksiyonlarında azalma söz konusudur ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)'ne kadar ilerleyebilir. SDBY ise böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybı ile karakterize ve üremik semptomlardan korunmak için renal replasman tedavisinin endike olduğu klinik tablodur (66, 67). KBY tanısının konulabilmesi için böbrek hasarının en az 3 ay sürmesi ve/veya glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin 60mL/dk/1,73m² altına inmesi gerekmektedir (68). National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF/KDIGO) çalışmasında 2013 yılında KBY tanı kriterleri revize edilerek son haline getirilmiştir (68). Tablo 8'de KBY tanı kriterleri özetlenmiştir.

Tablo 8. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanı Kriterleri

Böbrek Hasarı Bulguları	<ol style="list-style-type: none">1. Albuminüri (≥ 30 mg/gün)2. İdrar sediment anormallikleri3. Elektrolit ve diğer tubüler bozukluklar4. Histolojik olarak saptanan anormallikler5. Görüntüleme ile saptanan anormallikler6. Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFH	<ul style="list-style-type: none">• GFR <60 ml/dk/1.73m²
<ul style="list-style-type: none">• Yukarıdaki kriterlerden herhangi birinin 3 aydan uzun süreli varlığı gerekmektedir	

2.4.1. Epidemiyolojisi

KBY çok yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Erken tanının basit ve ucuz testlerle sağlanabilmesine rağmen hastalığın farkındalığının ve erken tanı oranlarının düşük olmasından dolayı hastalığın engellenme imkanı azalmaktadır (69). SDBY'nin günümüzdeki görülme sıklığı hızla artmaktadır (70, 71). Chronic Renal Disease In Turkey (CREDIT) çalışmasında SDBY prevalansı 2005 yılında 1 milyon nüfusta 491 hasta iken, 2009 yılında bu rakam 1 milyon kişide 819 hasta olarak gösterilmiştir (72). Yine bu çalışmada Türkiye'deki KBY prevalansı %15.7 olarak bildirilmiştir (72).

2.4.2. Patogenezi

KBY, iki patofizyolojik mekanizma üzerinden oluşmaktadır (42). Bunlardan ilki altta yatan etyolojik nedene bağlı olarak ortaya çıkan spesifik olaylardır. Bazı

glomerülonefritlerdeki immün kompleks birikimleri ve inflamatuvar sitokinler, bazı renal tübül ve intersitisyum hastalıklarındaki toksin maruziyeti buna örnek olarak verilebilir. İkinci mekanizma ise çok sayıdaki nefronun geri dönüşümsüz hasarı sonucu renal kitledeki azalma sonrası kalan fonksiyonel nefronlardaki hipertrofi ve hiperfiltrasyonu kapsayan durumdur. Nefron sayısındaki azalmayla birlikte oluşan fonksiyonel açığı kapatmak için kalan nefronlarda kan akımı artırılır, dolayısıyla GFR artırılarak idrar çıkışında artış meydana gelir. Fakat ilerleyen dönemlerde bu fonksiyonel değişiklikler kalan nefronlarda da glomerüllerin tahribatına yol açarak kısır bir döngüye sebep olur. Bu tahribatın nedeni konusunda görüş ayrılıkları olsa da yazarlar genelde kalan glomerüllerdeki artmış gerilmeye ve kan basıncına bağlı olduğuna inanmaktadırlar. Artmış RAAS başlangıçtaki adaptif ve daha sonra gelişen maladaptif değişikliklerin her ikisine de katkıda bulunarak skleroz gelişimini arttırmaktadır (42).

2.4.3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KBY, kan damarlarında, glomerüllerde, böbrek intersitisyumunda, alt üriner kanallarda meydana gelen bozukluklar sonucu doğumsal veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Tablo 9’da KBY oluşumuna sebep olan etiyolojik nedenler özetlenmiştir.

Tablo 9. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojik Nedenleri

1. İmmünolojik bozukluklar Glomerülonefrit Lupus eritematozus
2. Metabolik bozukluklar Diyabetes mellitus Amiloidoz
3. Renovasküler bozukluklar Ateroskleroz Nefroskleroz
4. Enfeksiyonlar Piyelonefrit Tüberoskleroz
5. Primer tübüler bozukluklar Nefrotoksinler (analjezik, ağır metaller, kemoterapötikler)
6. Üriner kanal tıkanmaları Böbrek taşı Prostat hipertrofisi Üretra daralması
7. Konjenital bozukluklar Polikistik hastalık Konjenital böbrek dokusu yokluğu (renal hipoplazi)

KBY etiolojisinde en sık tip-2 diyabetes mellitus nedeniyle oluşan diyabetik nefropati yer almaktadır (73). KBY'nin ortaya çıkışını veya ilerlemesini hızlandıracak bazı risk faktörleride suçlanmaktadır. Bunlar; ileri yaş, ırk, cinsiyet, alkol ve uyuşturucu kullanımı, analjezikler, düşük sosyoekonomik durum, oksidatif stres, insülin direnci, hiperlipidemi, proteinüri, anemi, yüksek kan basıncı, kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet olarak sayılabilir (73).

2.4.4. Evreleme

KBY evrelemesinde en güncel ve yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi KDIGO kılavuzlarında ortaya konulmuştur (74). Tablo 10'da KDIGO çalışma grubuna göre belirlenen KBY evrelemesi gösterilmiştir.

Tablo 10. Kronik Böbrek Yetmezliği Evreleme Sistemi

Evre	Tanım	GFR(mL/dk/1,73m ²)
I	Normal GFR ile birlikte böbrek hasarı varlığı	≥90
II	Hafif azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
III	Orta derecede azalmış GFR	30-59
IV	Ciddi derecede azalmış GFR	15-29
V	Böbrek yetmezliği veya diyaliz	<15

2.4.5. Klinik Bulgular

KBY'nin semptom ve bulguları klinik evreye göre değişiklik gösterebilir. Erken evre KBY'de böbreğin fonksiyonel kapasitesi iyi olduğu için klinik belirti ve bulgular henüz ortaya çıkmamış olabilir. Orta evrelerde asemptomatik olarak azotemi oluşmaya başlar (75). GFR 35-40 mL/dk/1,73m² altına inmeye başlayınca semptomlar oluşmaya başlar. Genellikle ilk olarak nokturi ve anemiye bağlı halsizlik görülür. SDBY'de ise artan azotemi nedeniyle bütün sistemlerde hasarlar meydana gelir ve üremik sendrom oluşur (73, 76, 77). Üremik sendrom; protein metabolizması sonucu oluşan son

ürünlerin atılamadığı için dokularda birikimi, renal fonksiyonların bozulması sonucu oluşan sıvı elektrolit ve hormonal fonksiyonların bozulması ve sistemik olarak ortaya çıkan progresif inflamasyon sonucu ortaya çıkar (73).

Hastalarda uzun yıllara yayılan süreçte sodyum ve su tutulumu nedeniyle hipertansiyon ortaya çıkar. Hipertansiyon ise kardiyovasküler sistemde progresif anatomik ve fonksiyonel bozukluklara yol açmaktadır. KBY’de eritropoetin yetersizliğinden dolayı anemide çok sık ortaya çıkar. Buna bağlı halsizlik, yorgunluk ve solukluk görülebilir (75). İleri evre KBY hastalarında katabolik hormonların aktivitesindeki artışa bağlı olarak protein yıkımı artmakta kas kitlesi ve total vücut proteini azalmaktadır (78). Yine KBY’de artmış parathormon aktivitesi nedeniyle kemik dokusunda da yıkım artmıştır ve hastalarda kırık riski daha yüksektir. SDBY’de ayrıca üremiye bağlı bulantı kusma sık görülür. Ayrıca bu hastalarda trombosit işlev bozukluğu nedeniyle GİS kanama riski de yüksektir (75). Endokrinolojik olarak hastalarda insülin salınımında bozukluklar, ileri evrelerde hipoparatiroidizm, büyüme hormon düzeylerinde artış, LDL seviyesinde artış saptanabilir (75). Tablo 11’de KBY’de görülen bulgular özetlenmiştir.

Tablo 11. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Görülen Bulgular

Klinik bozukluklar	Bulgular
Sıvı-elektrolit bozuklukları:	Volüm artışı, hiponatremi, hiperkalemi hiperfosfotemi
Endokrin bozuklukları	Hiperparatroidi, hipotermi, büyüme ve gelişme geriliği, D vitamini eksikliğine bağlı osteomalazi, hiperürisemi
Nöromusküler bozukluklar	Halsizlik, yorgunluk, miyopati, baş ağrısından komaya kadar her türlü bulgu
Kardiyovasküler bozukluklar	Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiopati, aritmi, üremik akciğer
Dermatolojik bozukluklar	Kirli ve soluk renk, hiperpigmentasyon, kaşıntı, ekimoz, deride tuz serpilmiş gibi üre kristalleri
Gastrointestinal sistem bozuklukları	İştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, peptik ülser, hepatit, peritonit, ağızda nitrojenöz koku
Hematolojik bozukluklar	Anemi, lenfopeni, splenomegali, kanama diyatezi, enfeksiyon riskinde artış

2.4.6. Tedavi

Öncelikle altta yatan neden ne olursa olsun KBY’nin erken tanı ve tedavisi önem arz etmektedir. Çünkü erken tanı ve tedavi ile hastalığın progresyonu önlenir veya

yavaşlatılabilir. Diyaliz tedavisi gerekmeyen hastalarda özellikle aşağıdaki unsurlara dikkat edilmelidir.

- Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru saptanması
- Fonksiyonel kapasiteyi düşüren engellenebilir nedenlerin giderilmesi
- Progresyonun durdurulması veya yavaşlatılması
- Üreminin engellenmesi ile yaşam süre ve kalitesinin artırılması
- Altta yatan hastalığa yönelik tedavi verilmesi
- Uzun dönemde renal replasman tedavisine hazırlık

KBY’de yaşam süresini etkileyen en önemli komplikasyon sıvı elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle sıvı elektrolit dengesinin sağlanması önem arz etmektedir. KDIGO çalışma grubuna göre nefrotoksik ilaçlardan kaçınılmalı ve dozları ayarlanmalı, malnütrisyon önlenmeli, anemi kontrol altına alınmalı, kardiyovasküler riskler azaltılmalı, üremi kontrol altına alınmalı ve komplikasyonlarına yönelik tedaviler verilmeli ve aşılama yapılmalıdır (67). Tablo 12’de KBY’nin progresyonunu engelleyebilecek önlemler özetlenmiştir (79).

Tablo 12. Kronik Böbrek Yetmezliğinde İlerleme Hızını Yavaşlatacak Önlemler

İlerleme Hızını Azaltabilecek Önlemler	
Diyet	<ul style="list-style-type: none">• Protein kısıtlaması: 0.6-0.75gr/kg/G• Tuz kısıtlaması: 60-89mmol/G (4-6gr sodyum klorid)
Kan Basıncı Kontrolü	<ul style="list-style-type: none">• Kan Basıncı<130-135/80-85 mmHg altında tutulmalı• Kan basıncı kontrolü sağlanamazsa sırasıyla; diüretik, ACE-ARB ve/veya kalsiyum kanal blokörü, alfa ve/veya beta blokör eklenmeli
Proteinüri	<ul style="list-style-type: none">• ACEİ ya da ARB eklenmeli
Kan Şekeri Kontrolü	<ul style="list-style-type: none">• HbA1c %7-8
Hiperlipidemi	<ul style="list-style-type: none">• Total kolesterol<200mg/dl• LDL kolesterol<100mg/dl
Sigara	<ul style="list-style-type: none">• Sigara içimi yasaklanmalı

ACE; anjiotensin konverting enzim, ARB; Anjiotensin reseptör blokörü, LDL; düşük molekül ağırlıklı lipoprotein

SDBY hastalarında ise erken evrelerde uygulanan tedaviler yetersiz kaldığından hastalara renal replasman tedavileri uygulanmaktadır. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu renal replasman tedavilerini oluşturmaktadır (75).

KBY hastalarındaki sodyum ve su tutulumu nedeniyle oluşan hipervoleminin kontrolünde büyük önem arz etmektedir. Hastalarda oluşan hipervolemik hipertansiyon kardiyovasküler komplikasyon riskini de arttırmaktadır. Ayrıca kan basıncının yükselmesi renal dokularda mekanik etkilerle oluşan hasarı daha da yükselterek progresyonu hızlandırmaktadır. KBY hastalarında hipervoleminin tedavisinde diüretikler güçlü bir tercihtir ve hipervoleminin azaltılmasıyla renal progresyonun yavaşlatıldığı ve GFR'nin arttırıldığı gösterilmiştir (80).

KY, KBY, hipervolemik hipertansiyon gibi ödematöz hastalıkların tedavisinde diüretikler kullanılmaktadır. Diüretik tedavisinde en önemli dikkat edilmesi gereken nokta sıvı elektrolit denge bozuklukları ve metabolik değişikliklerdir. Yüksek doz veya kombine diüretik kullanımı ile hızlı bir sıvı elektrolit kaybı ve metabolik alkalozis görülebilir (81). En sık görülen elektrolit bozuklukları hipopotasemi, hiperpotasemi, hiponatremi, hiperkalsemi, hipomagnezemidir. Ayrıca hastalarda, hiperürisemi, lipid profilinde bozukluklar, glukoz intoleransı ve impotans görülebilir. Yine literatürde kolesistit, pankreatit, akut interstisyel nefrit, alerjik cilt reaksiyonları ve non kardiyojenik pulmoner ödem görüldüğü de bildirilmiştir (82, 83). Yine yapılan çalışmalarda yüksek doz veya uzun süreli diüretik kullanımı ile tiyamin eksikliğinin görülebileceği bildirilmektedir (4).

2.5. Tiyamin

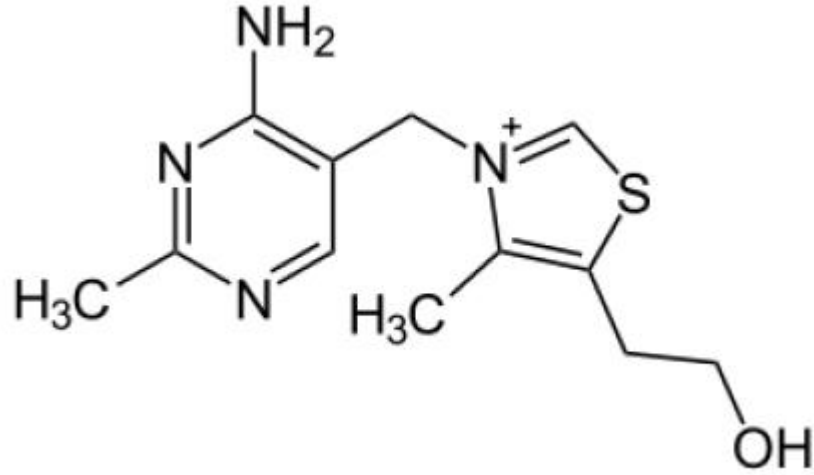
Tiyamin (B1 vitamini), $C_{12}H_{17}C_1N_4OS$ formülüyle bilinen renksiz bir bileşiktir. Suda çözünen vitamin grubundandır. İçerisinde sülfür bulunur bu nedenle tiyovitamin olarak adlandırılır. İlk keşfedilen vitamindir.

Bu vitaminin fosfat türevleri önemli hücre içi reaksiyonlarda rol almaktadır. En çok bilinen formu tiyamin pirofosfattır ve aminoasit ve şekerlerin yıkımında kofaktör olarak işlev görmektedir. Diğer formu tiyamin difosfat alkol fermantasyonunun ilk basamağında görev alır. Yine tiyamin GABA ve asetilkolinin sentezinde de kullanılmaktadır.

Her canlı organizma tiyamine ihtiyaç duymaktadır fakat hayvanlar ve insanlar tiyamini yalnızca esansiyel olarak alırlar. Kendi vücutlarında üretemezler.

2.5.1. Kimyasal Özellikleri

Yapısında birbirine metilen zinciri ile bağlanmış bir primidin ve tiazol halkası mevcuttur (Şekil 3). Tiyamin hidroklorat sentetik ve ticari formudur (84). Tiyamin su, alkol ve gliserolde çözünebilirken, aseton, eter, benzen ve kloroform da çözünmez. Yüksek ısıda ve asidik ortamlarda stabildir. Fakat düşük ısı ve alkali ortamlarda ise labildir ve bu ortamlarda çok çabuk bozulur (85). Ultraviyole ve gama-x ray ışınlarına hassasiyeti de yüksektir.



Şekil 3. Tiyaminin Kimyasal Yapısı

2.5.2. Emilimi ve Metabolizması

Emilimi aktif veya pasif transportla jejunum ve ileumdan gerçekleşir. Oral yoldan alınan tiyamini yarılanma ömrü 1 saattir, hızlı şekilde emilerek vücuttan atılır. Kalp, karaciğer böbrek ve beyinde yoğun olarak bulunur. Vücutta bulunan tiyaminin yarısı iskelet kaslarındadır (84).

Primidin ve tiazol formlarına yıkılarak idrarla atılımı gerçekleştirilir. Yüksek doz alımlarda vücutta değişime uğramadan idrarda tespit edilebilir. Vücutta depolanmazlar (84). Normalde tiyaminin günlük atılım miktarı 60-500 µg'dır. Atılımın bu değerler üzerine çıkması ve kan düzeyinin 3 µg/ml'den düşük olması durumunda semptomlar ortaya çıkmaktadır (84).

2.5.3. Tiyamin Eksikliği

Tiyamin eksikliği, diyetteki yetersiz tiyamin alımından veya vücuttan fazla miktarda tiyamin atılımından dolayı kaynaklanabilir. Günlük alınması gereken tiyamin miktarı sağlıklı yetişkin insanlar için 1.4 mg'dır.

Tiyamin eksikliğinde beriberi ismi verilen bir sinir sistemi hastalığı görülebilir. Bunun yanında tiyamin eksikliği kardiyovasküler sistemde de ciddi rahatsızlıklara yol açmaktadır (3). Yine hastalarda bu iki ciddi durumdan bağımsız olarak halsizlik, kilo kaybı, sinirlilik, zihin karışıklığı, duygusal hassasiyet, depresyon, iştahsızlık, konstipasyon, bulantı ve kusma da görülebilir.

Beriberi kuru ve yaş tip olmak üzere ikiye ayrılır. Kuru tipte, vitamin yetersizliğinden dolayı asetilkolin sentezlenemez ve miyelin tabakasındaki dejenerasyon nedeniyle periferik nöropati tablosu ortaya çıkar. Yaş tipte ise daha çok kardiyovasküler sistemde fonksiyon kaybı söz konusudur ve hastalarda ödem kliniği mevcuttur (84).

Yine kronik alkol alımı tiyamin yetersizliğine sebep olabilir. Bu hastalarda kardiyomiyopati, nöropati, Wernicke ensefalopatisi ve Korsakoff psikozu görülebilir. Wernicke sendromu çift görme ve ataksiyle seyreden nörolojik bir bozukluktur (86). Korsakoff psikozu ise hafıza kaybı ve mental durum bozukluğu ile karakterizedir (87).

KBY hastalarında da tiyamin eksikliği görülebilir. KBY'deki tiyamin eksikliği genellikle dört nedene bağlanmaktadır. Malnütrisyon, uzun süreli diüretik kullanımı, diyaliz tedavisiyle tiyaminin atılması ve üremik toksinlerin oluşumu nedeniyle tiyamin eksikliği görülebilir (5-11). Düşük fiziksel aktiviteli yaşlı hastalarda tiyamin eksikliği yetersiz alım ve yaygın diüretik tedavisi kullanımı nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde KBY hastalarının da genellikle yaşlı ve düşük fiziksel aktiviteli olmalarından dolayı tiyamin eksikliğinin görülme riski artmaktadır (10, 12, 13).

KY hastalarında da diüretik kullanımından dolayı tiyamin eksikliği görülebilir (4). Tiyamin eksikliği geliştiğinde hastalardaki KY'ye bağlı kardiyak bulgulara ek olarak tiyamin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan kardiyak bulgular eklenecek ve klinik iyice kötüleşecektir (14).

Sonuç olarak, hipervolemi kliniğiyle seyreden en önemli hastalıklardan olan KY ve KBY hastalarında tiyamin eksikliğinin görülme riski uzun süreli diüretik kullanımı

nedeniyle artabilir. Biz bu çalışmada volüm yükü bulunan hastalarda verilen yüksek doz diüretik tedavisiyle kan tiyamin düzeyinin nasıl değiştiğini değerlendirmeyi amaçladık. Literatürde diüretik kullanılan KY hastalarında tiyamin eksikliğini değerlendiren bazı çalışmalar olsa da KBY hastalarında tiyamin eksikliğini değerlendiren yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan literatüre katkı sağlayacak nitelikte bir çalışmadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 307/2018 sayı numarası ile onay alınarak, Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Çalışmaya, Kayseri Şehir Hastanesi Nefroloji, Dahiliye, Kardiyoloji servislerinde volüm yüklenmesi nedeniyle kliniğe yatışı uygun görülen 62 KY ve KBY hastası dahil edildi. 1 hastanın klinik verilerine dair kayıtları yeterli olmadığı için analizlere 61 hasta ile devam edildi. KY tanısı takiplerinde EKO ile ESC 2016 kılavuzuna göre doğrulanmış hastalar çalışmaya alındı (61). Yine KBY tanısı, 2012 KDIGO çalışma grubunun yayınladığı kriterlere göre belirlenen hastalardan seçildi (74). Çalışma Şubat 2018 – Şubat 2019 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler hakkında bilgi verildi. Bütün hastalardan testlerin uygulanabilmesi, fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı izin belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet, rutin aldıkları ilaçlar ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

Hipervolemi tanısı rutinde yaygın olarak kullanılan fizik muayene bulgularına (krepitan raller, asit, pretibial ödem, plevral efüzyon) göre yapıldı ve bu fizik muayene bulgularına ek olarak Kayseri Şehir Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalında görevli Dr. Engin Dondurmacı ve Dr. Ahmet Tok tarafından ekokardiyografi yapılarak hastaların hipervolemi bulguları desteklenmiş oldu. Ödem muayenesinde parmak ile pretibial bölgeye 2-3 saniye bası sonrası doku üzerinde oluşan çukurun ne kadar derinlikte olduğuna bakılarak (2mm +1, 4mm +2, 6mm +3, 8mm +4) +1'den +4'e kadar derecelendirildi. Hastaneye yatırılarak kendi doktoru tarafından uygun görülen dozda intravenöz (İV) furosemid başlanması planlanan hastalar arasından kriterlerimize uyan hastalar seçildi ve hastaların tedavisine hiç müdahale edilmedi. İV furosemid verilmesi planlanan hastalardan tedavi öncesi tiyamin seviyesinin ölçümü için kan alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar kendi doktorlarının uygun gördüğü 40-200 mg/gün dozunda furosemid tedavisi almaktaydı. Hastalar kendi tedavilerini almaya devam ederlerken 2. ve 4. gün kontrol tiyamin düzeyleri için tekrar kan alındı. Tiyamin düzeylerinin tayini için kan örnekleri, venöz damarlardan alınarak EDTA'lı tüplere konuldu ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile incelendi (BML, Inc., Tokyo, Japan). Tiyamin konsantrasyonunun normal aralığı 35-99 ng/mL olarak belirlendi. 35 ng/mL'nin altı tiyamin eksikliği olarak tanımlandı. Hastaların

tiyamin düzeyleri, takipleri sırasındaki biyokimya analiz sonuçları, aldıkları tedavi dozları dosyalarına kaydedildi. 10 günden uzun süreli hastanede yatırılma, takipleri sırasında ölüm gerçekleşmesi ve hemodiyalize alınması, “kötü klinik seyir” kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; hastaneye yatışı verilen 18 yaş üstü hastalar, hipervolemisi olan KY ve KBY hastaları, yatışı süresince günlük İV 40-200 mg/gün dozlarında furosemid tedavisi alan hastalar olarak belirlendi.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak ise; hipervolemisi olmayan hastalar, yüksek doz tiyamin desteği kullanan hastalar (50 mg ve üzeri 14 gün ve daha fazla sürede), herhangi tiyamin metabolizması bozukluğuna yol açacak hastalığı bulunan hastalar (uzun süreli diyare, ileri derecede karaciğer hastalığı, akut enfeksiyon), gebeler, 18 yaşından küçük hastalar, çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, alkol kullanan hastalar olarak belirlendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ve Shapiro-wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Sürekli değişkenler, ortalama ve standart sapma veya ortanca ve persentiller olarak verildi. Gruplar arasındaki sürekli değişkenler, student's t test ve eşleştirilmiş örneklem t test ile karşılaştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearsn χ^2 analizi kullanıldı. Nicel veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Çoklu lojistik regresyon modelinde sadece basit lojistik regresyon modelinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunan değişkenler dahil edildi. Oran oranları (OR) ve % 95 güven aralıkları (CI) belirlendi. Veriler SPSS 22 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 61 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 69.00 ± 10.39 yıl (min- max: 45-90 yıl) idi. Çalışmaya katılan hastaların 39'u (%64) kadın, 22'si (%36) erkekti. Hastaların demografik özellikleri ve komorbiditeleri tablo 13'de özetlenmiştir. Hastaların %70.5'inde diyabetes mellitus, %21.3'ünde hipertansiyon, %52.5'inde KY, %77'sinde KBY bulunmaktaydı. Hastaların %91.8'i (56) yatış sonrası taburcu edilirken, %8.2'si (5) hastanede yaşamını yitirdi.

Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri ve Mevcut Ek Hastalıkları

Yaş (yıl)	69.00±10.39 (min- max: 45-90 yıl)
Cinsiyet, n (%) <ul style="list-style-type: none">• Kadın• Erkek	39 (64) 22(36)
Diyabetes mellitus, n (%)	43 (70.5)
Hipertansiyon, n (%)	48 (21.3)
Kalp Yetmezliği, n (%)	32 (52.5)
Kronik Böbrek Yetmezliği, n (%)	47 (77)
Astım, n (%)	4 (6.6)
KOAH, n (%)	17 (27.9)

Veriler ortalama±standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir. KOAH; Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

Hastaların hastaneye başvuru öncesindeki kullandıkları diüretikler incelendiğinde; 45 hastanın (%73.8) furosemid kullandığı, bunlardan 19'unun yalnızca furosemid kullandığı tespit edilmiştir. Kombine diüretik kullanımı incelendiğinde ise; toplamda 26 (%42.6) hasta kombine tedavi alırken, bunlardan 14'ü (%23) hidroklorotiazid, 20'si (%32.8) spiranolakton grubu diüretikle kombine bir rejim almaktaydı.

Hastaların hastaneye yatış anında hipervolemiyle ilişkili fizik muayene bulguları incelendiğinde; 49 (%80.3) hastanın akciğerlerinde ralleri duyulurken, 10 (%16.4) hastanın batın muayenesinde asit tespit edildi. Hastaların pretibial bölgeden yapılan ödem muayenesinde ise 17 (%27.9) hastada 2+ düzeyinde, 36 (%59) hastada 3+ düzeyinde, 8 (%13.1) hastada 4+ düzeyinde ödem saptanmıştır. İki yönlü çekilen akciğer grafisinde 40 (%66.7) hastada kardiyomegali, 54 (%88.5) hastada ise plevral efüzyon tespit edilmiştir. Tablo 14’te yukarıda bahsedilen hastaların yatış anındaki hipervolemiyle ilişkili fizik muayene ve akciğer grafisi bulguları özetlenmiştir.

Tablo 14. Hastalardaki Hastaneye Yatış Anında Hipervolemiyle İlişkili Fizik Muayene ve Akciğer Grafisi Bulguları

Fizik Muayene	N (%)
• Ral	49 (80.3)
• Assit	10 (16.4)
• Pretibial Ödem	
2+	17 (27.9)
3+	36 (59)
4+	8 (13.1)
Akciğer Grafisi	N (%)
• Kardiyomegali	40 (66.7)
• Plevral Efüzyon	54 (88.5)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

Hastaların yatış anındaki abdominal ultrasonografi (USG) bulguları incelendiğinde 24 (%41) hastada herhangi patolojik bulguya rastlanılmamıştır. 10 (%16.4) hastada USG’de asit saptanırken, 15 (%24.6) hastada hepatik konjesyon izlenmiştir. Tablo 15’de hastaların başvuru anındaki abdominal ultrasonografi bulguları özetlenmiştir.

Tablo 15. Hastaların Başvuru Anındaki Abdominal Ultrasonografi Bulguları

USG Bulgusu	N (%)
Patolojik Bulgu Saptanmayanlar	25 (41)
Asit	10(16.4)
Hepatik Konjesyon	15 (24.6)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 16’da hastaların hastaneye ilk yatış anındaki laboratuvar bulguları gösterilmiştir. Hastaların ortalama CKD-EPI yöntemiyle hesaplanan GFR düzeyleri 46.51±30.87 mL/dk/1,73 m² olarak saptanmıştır.

Tablo 16. Hastaneye İlk Yatış Anındaki Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları	Sonuçlar
Beyaz Küre (10 ³ /mm ³)	9.24±3.56
Hemoglobin (g/dl)	12.41±9.27
Trombosit Sayısı (10 ³ /mm ³)	246.59±93.94
Kan Üre Azotu (mg/dl)	45.04±24.75
Kreatinin (mg/dl)	1.75±1.20
GFR(CKD-EPI, mL/dk/1,73 m ²)	46.51±30.87
AST (µl)	32.76±31.25
ALT (µl)	26.26±27.82
HbA1c (%)	7.48±2.09
Sodyum (mEq/l)	136.03±5.10
Potasyum (mEq/l)	4.64±0.67
LDL (mg/dl)	327.43±127.65
Klor (mEq/l)	107.66±25.58
Kalsiyum (mg/dl)	8.41±0.75
Fosfor (mg/dl)	4.01±1.02
Total Bilirubin (mg/dl)	1.12±1.07
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0.43±0.49
Total Protein (mg/dl)	6.33±0.82
Albümin (mg/dl)	3.25±0.59
TSH (IU/L)	1.91±3.00
sT4 (pmol/l)	1.20±0.42
Ferritin (ng/ml)	109.72±108.54
Folik Asit (ng/ml)	8.95±4.74
B12 (pg/ml)	463.41±289.63
Parathormon (pg/mL)	230.59±206.88
Sedimantasyon (mm/saat)	47.23±33.21
CRP (mg/L)	22.36±25.80
İNR (sn)	1.58±1.27
APTT (sn)	37.51±36.77

Veriler ortalama±standart sapma ve n (%) olarak ifade edilmiştir. GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, CRP; C-reaktif Protein, LDL; Düşük dansiteli protein. HbA1c; yalnızca diyabetik hastalarda bakıldı.

Hastaların hastaneye yatış anındaki tiyamin düzeyleri ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde beyaz küre, trombosit sayısı ve GFR arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r=0.264$, $p=0.039$; $r=0.449$, $p<0.001$; $r=0.340$, $p=0.017$). Diğer laboratuvar bulguları ve tiyamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Hastaların hastaneye yatırılmadan önceki EKO bulguları incelendiğinde 12 (%25.6) hastada aort yetmezliği, 27 (%48.9) hastada mitral yetmezlik, 29 (61.6) hastada triküspit yetmezliği, 1 (1.6) hastada ise aort stenozuna rastlanmıştır. Hastaların 18 (29.5)'inde ise atriyal fibrilasyon tespit edilmiştir. Tablo 17'de hastaların yatış öncesindeki EKO bulguları özetlenmiştir.

Tablo 17. Hastaların Yatış Öncesindeki Ekokardiyografi Bulguları

Aort yetmezliği	12 (25.6)	Mitral yetmezlik	27 (48.9)
1°	10 (21.3)	1°	11 (23.4)
2°	2 (4.3)	2°	12(25.5)
		3°	4(8.5)
Triküspit yetmezliği	29 (61.6)	Aort stenozu	1 (1.6)
1°	4 (8.5)	2°	1 (1.6)
2°	12 (25.5)		
3°	12 (25.5)	Atriyal Fibrilasyon	18(29.5)
4°	1 (2.1)		

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

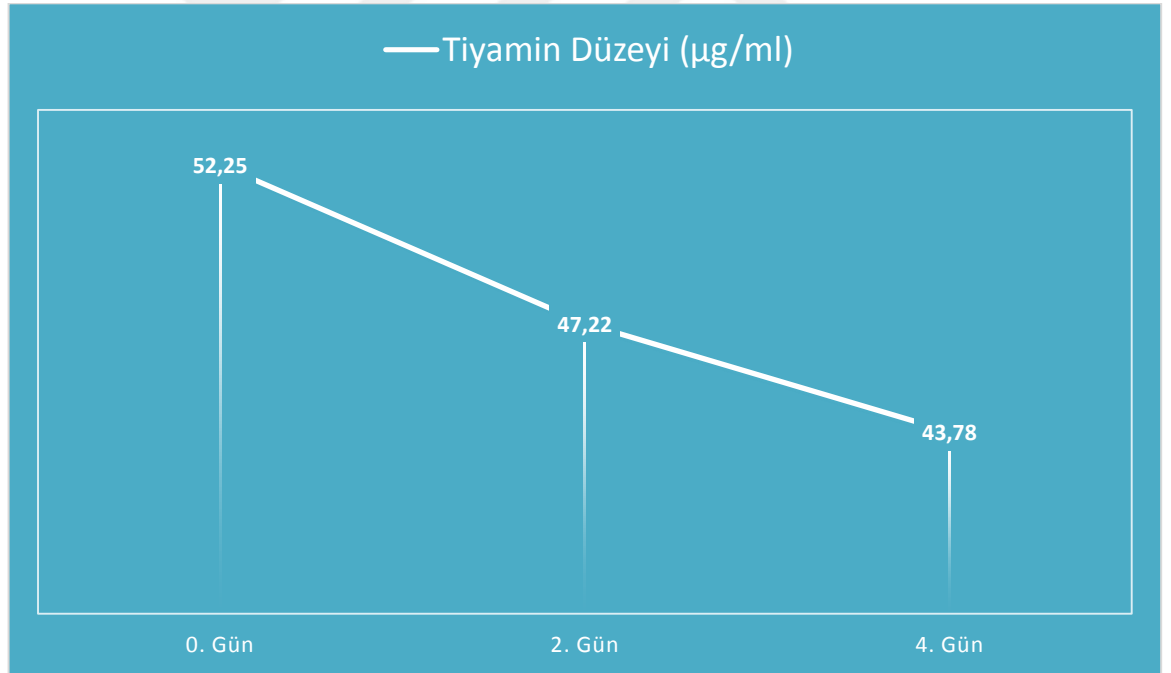
Hastaların hastaneye yatış öncesinde (0. Gün) alınan kan örneklerindeki ortalama tiyamin düzeyi 51.71 ± 20.66 $\mu\text{g/ml}$, tedavinin 2. gününde 47.64 ± 15.43 $\mu\text{g/ml}$ ve 4. gününde 43.78 ± 16.20 $\mu\text{g/ml}$ olarak tespit edilmiştir. Tablo 18'de hastaların diüretik tedavisi öncesinde ve sırasında ölçülen ortalama tiyamin düzeyleri özetlenmiştir. Hastalarımızın %19.7 (n=12)'sinde hastaneye yatış anında tiyamin eksikliği bulunmaktaydı. Tedavinin 4. Gününde ise %44.3 (n=27) hastada tiyamin eksikliği saptandı.

Tablo 18. Hastaların Diüretik Tedavisi Sırasında Ölçülen Ortalama Tiyamin Düzeyleri

Tiyaminin Hastaneye Yatışta Ölçüm Günü	Ortalama Tiyamin Düzeyleri
0.Gün (n:61)	51.71±20.66
2.Gün (n:61)	47.64±15.43
4.Gün (n:51)	43.78±16.20

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Hastanede uygulanan diüretik tedavisiyle tiyamin düzeylerindeki değişimi tekrarlanmış ölçümler varyans analizi ile incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p=0.029$) (şekil 4).



Şekil 4. Hastalardaki Kan Tiyamin Düzeyi Değişimi

Ölçülen tiyamin düzeyleri birbiri arasında kıyaslandığında 0. gün ile 2. gün arasındaki tiyamin düzeylerinde 3.47 ± 16.94 µg/ml seviyesinde bir azalma saptanırken 0. ile 2. Gün tiyamin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.134$). 2. gün ile 4. gün arasındaki tiyamin düzeylerinde ise 3.43 ± 11.12 µg/ml seviyesinde bir azalma saptanırken, tiyamin düzeyleri arasında

istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.032$). 0. gün ile 4. Gün tiyamin düzeyleri birbiri arasında incelendiğinde ise 8.47 ± 22.33 $\mu\text{g/ml}$ seviyesinde bir azalma saptanırken, yine tiyamin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0.009$). Tablo 19’da 0. gün, 2. gün ve 4. gün tiyamin düzeylerinin değişimi ve karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 19. Hastaların Yatışı Sırasındaki Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tiyaminin Hastaneye Yatışta Ölçüm Günü	Tiyaminin Ortalama Değişim Düzeyi	<i>p</i>
0.Gün - 2. Gün	-3.47±16.94	0.134
2.Gün - 4. Gün	-3.43±11.12	0.032
0.Gün - 4.Gün	-8.47±22.33	0.009

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Hastaneye yatış anında alınan kan örneklerinde tiyamin düzeyi düşük olan hastalar ortalama 10.9 ± 7.9 gün hastanede takip edilirken, tiyamin düzeyi normal olan hastalar 7.3 ± 3.8 gün hastanede takip edilmiştir ($p=0.148$).

Hastaların yatışı sırasında aldıkları toplam furosemid dozu ile tiyamin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde 0. Gün, 2. Gün ve 4. Gün tiyamin düzeyleri ile toplam furosemid dozu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Tablo 20’de hastaneye yatış sırasında alınan toplam furosemid dozu ile tiyamin düzeyleri arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 20. Hastaneye Yatış Sırasında Alınan Toplam Furosemid Dozu ile Tiyamin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Değişkenler	0. gün tiyamin düzeyi	2. gün tiyamin düzeyi	4. gün tiyamin düzeyi
Toplam Furosemid dozu	$r: -0.062$ $p: 0.637$	$r: 0.049$ $p: 0.711$	$r: -0.001$ $p: 0.995$

Hastaların hastaneye yatış öncesinde alınan kan örneklerindeki Tiyamin düzeyleri düşük olan hastalar ile normal olan hastaların EKO ile hesaplanan kardiyak fonksiyon testleri kıyaslandığında hiçbir parametre için gruplar arasında anlamlı bir

farklılık saptanamamıştır (tablo 21). Tablo 21’de hastaneye yatış öncesi tiyamin düzeyi düşük ve normal olan hastaların EKO kardiyografi ile hesaplanan kardiyak fonksiyonlarının karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 21. Hastaneye Yatış Anında Tiyamin Düzeyleri Düşük ve Normal Olan Hastaların Ekokardiyografi ile Hesaplanan Kardiyak Fonksiyonlarının Karşılaştırması

	0.Gün Tiyamin Düzeyi Düşük Hastalar	0.Gün Tiyamin Düzeyi Normal Hastalar	p
Ejeksiyon fraksiyonu	43.2±14.36	48.78±11.08	0.232
Sol ventrikül sistol sonu çap	22.77±21.64	18.06±20.26	0.663
Sol ventrikül diyastol sonu çap	27.90±26.21	24.32±27.05	0.786
İnterventriküler duvar kalınlığı	1.13±0.16	1.20±0.16	0.400
Posterior çap	1.31±0.25	1.24±0.24	0.575
Sol ventrikül kitle indeksi	213.92±90.92	168.25±115.91	0.414

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Hastaların 15’i (%24.6) yatışı esnasında furosemid infüzyonu almıştır. Furosemid infüzyonu alan ve almayan hastaların 2. gün ve 4. gün tiyamin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.532$, $p=0.448$). Hastaların 12 ‘si (%19.7) hemodiyaliz tedavisine alınmıştır. Hemodiyaliz ile tiyamin düzeyleri arasında ise 2. gün ve 4. günde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Tablo 22’de tiyamin düzeyleri ile furosemid infüzyonu ve hemodiyaliz tedavisi alan ve almayan hastalar arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 22. Tiyamin Düzeyleri ile Furosemid İnfüzyonu ve Hemodiyaliz Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Kıyaslanması

	2. Gün Tiyamin Düzeyi	<i>p</i>	4.Gün Tiyamin Düzeyi	<i>p</i>
Furosemid infüzyonu				
Alan hastalar (n:15)	48.14±16.02	0.532	44.85±16.66	0.448
Almayan hastalar(n:46)	45.23±13.89		40.95±15.13	
Hemodiyaliz				
Giren hastalar (n:12)	43.67±10.60		36.73±13.54	
Girmeyen hastalar (n:49)	48.08±16.53	0.240	45.50±16.47	0.126

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.

Hastaların toplam aldığı toplam furosemid dozu 2. gün ortalama tiyamin düzeyi düşük olan hastalarda 652.60±344.25 mg iken, normal hastalarda 630.00±355.15 mg olarak hesaplanmıştır ($p=0.832$). 4. gün ise ortalama tiyamin düzeyi düşük olan hastalarda 647.05±338.26 mg iken, normal hastalarda 642.35±368.29 mg olarak bulunmuştur ($p=0.964$), (tablo 23). Yatışın 4. gününde tiyamin düzeyleri düşük ve normal olan hastalar arasında 1. gün, 2. gün, 3. gün ve 4. gün verilen furosemid dozları karşılaştırıldığında, istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da 2. gün, 3. gün ve 4. gün tiyamin düzeyi düşük olan gruba daha yüksek dozlarda furosemid tedavisi verildiği saptanmıştır (tablo 23).

Tablo 23. 4. Gün Tiyamin Düzeyi Düşük ve Normal Olan Hastaların 1. Gün, 2. Gün, 3. Gün ve 4. Gün verilen Furosemid Dozlarının Karşılaştırılması

	4.Gün Tiyamin Düzeyi Düşük Hastalar	4.Gün Tiyamin Düzeyi Normal Hastalar	<i>p</i>
1.Gün Furosemid Dozu	137.05±33.07	148.23±23.51	0.220
2.Gün Furosemid Dozu	125.29±48.56	112.94±63.61	0.444
3.Gün Furosemid Dozu	111.17±50.01	102.35±65.52	0.595
4.Gün Furosemid Dozu	97.64±47.42	77.64±68.51	0.228
Toplam Furosemid Dozu	647.05±338.26	642.35±368.29	0.964

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. Furosemid dozları mg cinsinden ifade edilmiştir.

Ölen hastaların (n=5) 0. gün tiyamin düzeyi 46.02 ± 25.67 $\mu\text{g/ml}$ iken taburcu olan hastaların (n=56) 51.85 ± 20.37 $\mu\text{g/ml}$ ' idi. Ölen hastaların 2. gün tiyamin düzeyi ise 37.30 ± 8.09 $\mu\text{g/ml}$ iken taburcu olan hastaların 48.14 ± 15.64 $\mu\text{g/ml}$ olarak saptandı. Ölen hastaların 0. gün ve 2. gündeki kan tiyamin düzeyleri taburcu olan hastalara göre daha düşüktü fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0.550$, $p=0.178$). Tablo 24'de taburcu olan ve ölen hastaların tiyamin düzeylerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 24. Taburcu Olan ve Ölen Hastaların Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Taburcu (n:56)	Ölüm (n:5)	<i>p</i>
0.Gün Tiyamin Düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	51.85 ± 20.37	46.02 ± 25.67	0.550
2.Gün Tiyamin Düzeyi ($\mu\text{g/ml}$)	48.14 ± 15.64	37.30 ± 8.09	0.178

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilmiştir.

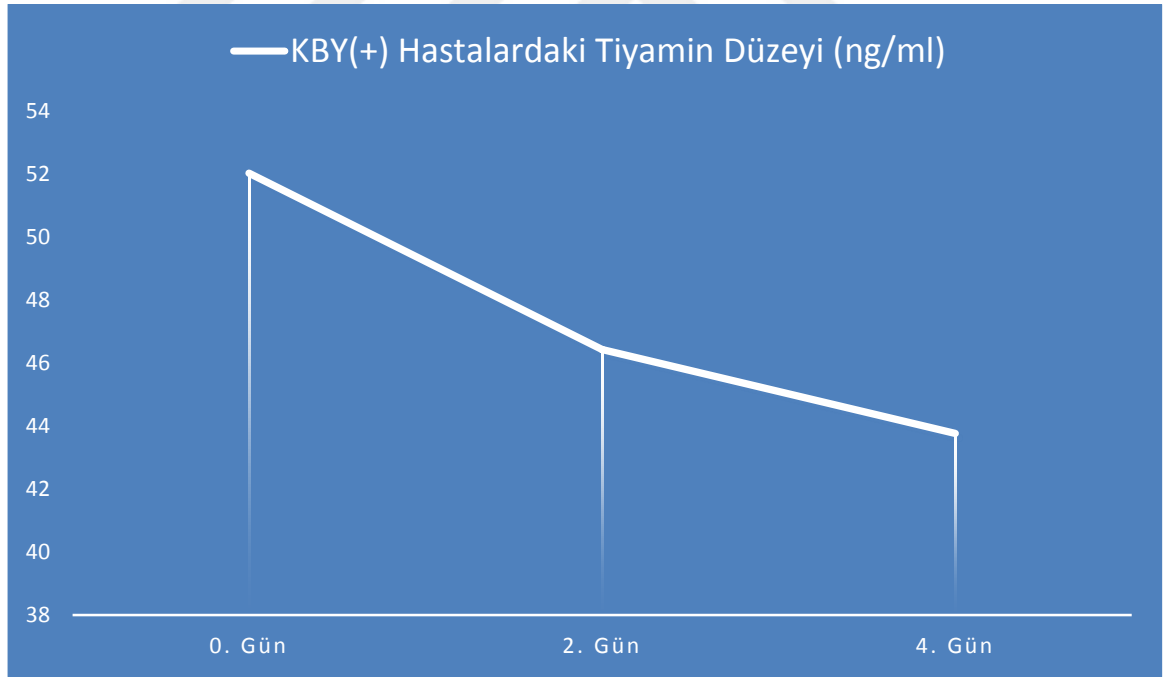
KBY'si olan ve olmayan hastaların tiyamin düzeyleri incelendiğinde ise 0. gün, 2. gün ve 4. gün tiyamin düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (tablo 26). Fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da KBY'si bulunan hastalarda tiyamin düzeyleri diğer gruba göre daha düşük bulunmuştur (tablo 25). Ayrıca KBY'si bulunan hastalarda 0.günde %21.3 (n=10) hastada tiyamin eksikliği bulunurken, tedavi sonrası 4.günde ise %46.8 (n=22) hastada tiyamin eksikliği saptanmıştır.

KBY hastalarında hastanede uygulanan diüretik tedavisiyle tiyamin düzeylerindeki değişim incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p=0.115$) (şekil 5).

Tablo 25. KBY'si Olan ve Olmayan Hastaların Tiyaamin Düzeylerinin Kıyaslanması

	KBY (-) (n:14)	KBY (+) (n:47)	<i>p</i>
0.Gün Tiyaamin Düzeyi	53.52±20.32	52.02±21.19	0.662
2.Gün Tiyaamin Düzeyi	51.17±22.59	46.27±12.65	0.449
4.Gün Tiyaamin Düzeyi	43.83±18.03	43.76±15.79	0.990

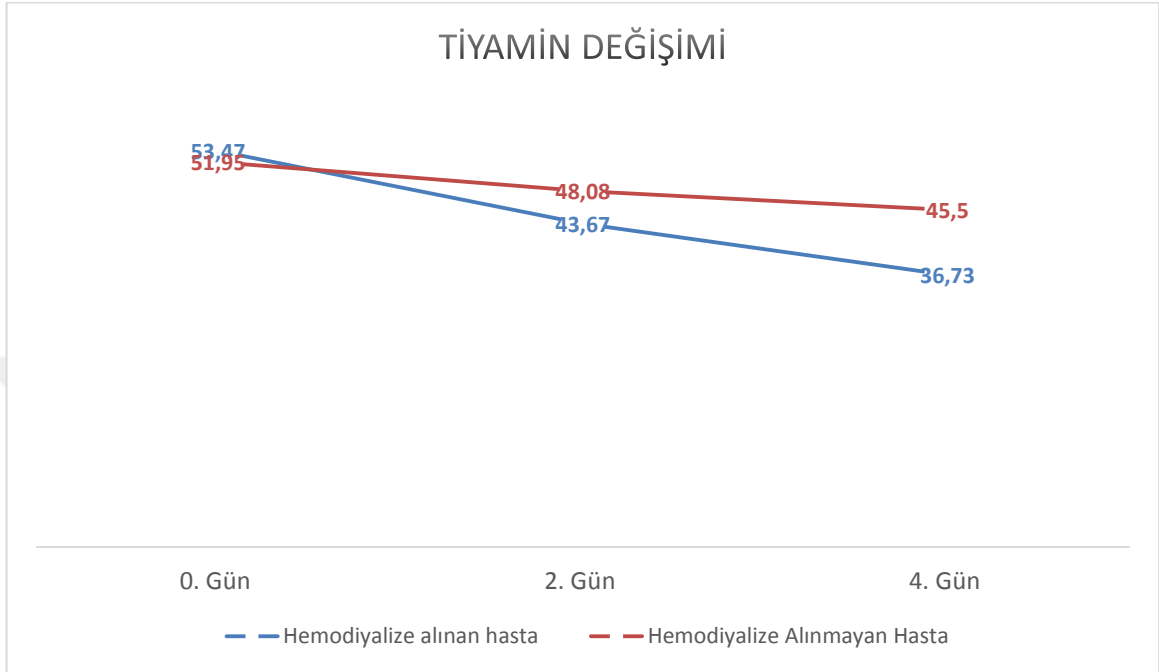
Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir.



Şekil 5. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Hastalarında Tiyaamin Düzeylerindeki Değişim

Hastalarımızdan 12'u yatış süresince hemodiyaliz tedavisine alındı. Hemodiyalize alınan hastalardaki tiyaamin değişimi incelendiğinde 0. Günde 53.47±29.48 ng/mL, 2. Günde 43.67±10.60 ng/mL, 4. Günde 36.73±13.54 ng/mL olarak hesaplandı (*p*=0.032). Hemodiyalize alınmayan hastalarda ise 0. Günde

51.95±18.77 ng/mL, 2. Günde 48.08±16.53 ng/mL, 4. Günde 45.50±16.47 ng/mL olarak belirlendi ($p=0.193$). Şekil 6'da hemodiyalize alınan ve alınmayan hastaların tiyamin düzeylerindeki değişim gösterilmiştir.



Şekil 6. Hemodiyalize Giren ve Girmeyen Hastaların Tiyamin Düzeylerindeki Değişim

Hastalarımızın 32'sinde KY bulunmaktaydı. Başvuru anında bu hastaların %15.6'sında tiyamin eksikliği saptanırken, %84.4'ünde tiyamin normal seviyelerdeydi. Diüretik tedavisinin 2. gününde tiyamin eksikliği %18.8'e çıkarken, tedavinin 4. Gününde bu oran %40.6'ya kadar yükseldi (tablo 26).

Tablo 26. KY Olan Hastalarda Diüretik Tedavisiyle Tiyamin Eksikliği Görülme Oranları

KY (+)	Tiyamin düzeyi düşük olan hastalar	Tiyamin düzeyi normal olan hastalar
0.Gün	5(15.6)	27(84.4)
2.Gün	6(18.8)	26(81.3)
4.Gün	13(40.6)	19(59.4)

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir.

KY hastalarındaki tiyamin düzeyi değişimi eşleştirilmiş örneklem T Testi ile değerlendirildiğinde 0. Gün ile 2. Gün arasında ve 0. Gün ile 4. Gün arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.047$, $p=0.020$) (tablo 28). 2. Gün ile 4. Gün arasında ise anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.123$) (tablo 27).

Tablo 27.Kalp Yetmezliği Hastalarındaki Tiyamin Düzeyi Değişim

Tiyaminin Hastaneye Yatışta Ölçüm Günü	Tiyaminin Ortalama Değişim Düzeyi	<i>p</i>
0.Gün - 2.Gün	-7.04±19.30	* 0.047
2.Gün - 4. Gün	-3.44±11.42	*0.123
0.Gün - 4.Gün	-12.11±26.03	* 0.020

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. * Eşleştirilmiş Örnekler T Testi

Çalışmada yalnızca KBY'si bulunan 22 hasta varken, yalnızca KY'si bulunan 7 hasta vardı. Sadece KBY ve sadece KY olan hastalar arasındaki tiyamin düzeyleri karşılaştırıldığında, 0. Gün, 2. Gün ve 4. Gün ölçülen düzeylerde anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p=0.641$, $p=0.624$, $p=0.791$) (tablo 28).

Tablo 28. Sadece KBY ve Sadece KY Olan Hastalar Arasındaki Tiyamin Düzeylerinin Karşılaştırması

	Sadece KBY+ (n:22)	Sadece KY+ (n:7)	<i>p</i>
0.Gün Tiyamin Düzeyi	43.32±15.27	46.28±11.20	0.641
2.Gün Tiyamin Düzeyi	44.50±12.61	47.98±24.38	0.624
4.Gün Tiyamin Düzeyi	42.78±16.07	40.73±15.67	0.791

Veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. KBY; Kronik Böbrek Yetmezliği, KY;Kalp Yetmezliği

Yine sadece KY ve sadece KBY'si bulunan hastalar 0. Gün, 2. Gün ve 4. Gün tiyamin düzeyleri düşük ve normal olarak kategorize edildiğinde, Ki-Kare testi ile yapılan analizlerde sınıflar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tablo 29).

Sadece KY bulunan hastaların evde ortalama 40 ± 23.09 mg furosemid kullanımı ile %85.7 (n=6)'sinde başvuru anında tiyamin eksikliği mevcuttu.

Tablo 29. Sadece KY ve Sadece KBY'si Bulunan Hastaların Tiyamin Düzeylerinin Düşük ve Normal Olarak Kategorize Edilerek Kıyaslanması

	0.Gün Tiyamin düzeyi düşük	0.Gün Tiyamin düzeyi normal	<i>p</i>
Sadece KY+ (n:7)	6(20.7)	1(3.4)	*0.635
Sadece KBY+ (n:22)	15(51.7)	7(24.1)	
	2.Gün Tiyamin düzeyi düşük	2.Gün Tiyamin düzeyi normal	
Sadece KY+ (n:7)	4(14.3)	3(10.7)	*0.646
Sadece KBY+ (n:22)	15 (53.6)	6 (21.4)	
	4.Gün Tiyamin düzeyi düşük	4.Gün Tiyamin düzeyi normal	
Sadece KY+ (n:7)	4(18.2)	2 (9.1)	*0.631
Sadece KBY+ (n:22)	10 (45.5)	6 (27.3)	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. * Ki-kare testi ile hesaplanan *p* değeri. KBY; Kronik Böbrek Yetmezliği, KY;Kalp Yetmezliği

Çalışmaya alınan hastaların 43'ünü takiplerde iyi bir klinik seyir gösterdiği saptanırken, 18 hastanın ise kötü bir klinik seyir izlediği saptanmıştır. Kötü klinik seyir belirlenirken hastaların 10 günden uzun süreli hastanede yatırılarak takip edilmeleri, takipleri sırasında ölmeleri ve hemodiyalize alınmaları kriter olarak belirlenmiştir. Bu iki grubun 0. Gün, 2. Gün ve 4. Gün tiyamin düzeyleri düşük ve normal olarak kategorize edilerek incelendiğinde, Ki-Kare testi ile yapılan analizlerde sınıflar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (tablo 31).

Tablo 30. İyi ve Kötü klinik Seyir Gösteren Hastaların, Tiyamin Düzeylerinin Kategorize Edilerek Karşılaştırılması

	0.Gün Tiyamin düzeyi düşük	0.Gün Tiyamin düzeyi normal	<i>p</i>
Kötü Klinik Seyir mevcut (n:18)	13 (21.3)	5 (8.2)	*0.750
İyi klinik seyir (n:43)	33 (54.1)	10 (16.4)	
	2.Gün Tiyamin düzeyi düşük	2.Gün Tiyamin düzeyi normal	
Kötü Klinik Seyir mevcut (n:18)	14 (23.3)	3 (5.0)	*0.737
İyi klinik seyir (n:43)	32 (53.3)	11 (18.3)	
	4.Gün Tiyamin düzeyi düşük	4.Gün Tiyamin düzeyi normal	
Kötü Klinik Seyir mevcut (n:18)	6 (11.8)	7 (13.7)	*0.093
İyi klinik seyir (n:43)	28 (54.9)	10 (19.6)	

Veriler n (%) olarak ifade edilmiştir. * Ki-kare testi ile hesaplanan *p* değeri.

Kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliğine bağlı hipervolemi ile hastaneye yatırılan hastalarda kötü klinik gidişi etkileyebilecek risk faktörleri univariate regresyon analizi ile incelendi. Univariate risk analizinde kötü klinik gidiş ile anlamlı ilişkisi gösterilen iki faktör hastada kronik böbrek yetmezliği olması ve hastanede yatarken toplam aldığı furosemid dozunun yüksek olmasıydı. Anlamlı çıkan 2 faktör multipl lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 32). Kötü klinik gidişle ilişkili anlamlı risk faktörünün hastanede yattığı süre içindeki toplam aldığı furosemid dozunun fazla olması olarak bulundu.

Tablo 32. Kötü klinik gidiş ile ilişkili risk faktörlerinin multipl lojistik regresyon analizi sonuçları

Risk faktörleri	HR	95% CI	P
Kronik böbrek yetmezliği	0,116	0,013-1,000	0,050
Toplam furosemid dozu	0,998	0,995-1,000	0,029

HR, hazard ratio; CI,confidence interval

5. TARTIŞMA

Diüretik tedavisi hipertansiyon, KY ve KBY tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır (88). Diüretiklerin terapötik etkisi idrarda sodyum ve su atılımını arttırarak ortaya çıkmaktadır (89). Literatürde diüretiklerin yan etkileri iyi tanımlanmıştır. Bilinen en önemli yan etkilerinden bir tanesi ise üriner potasyum atılımını arttırarak hipokalemiye neden olmasıdır (89). Hipokalemi tehlikeli kardiyak aritmilere neden olduğu için bu yan etki tüm hastalar ve klinisyenler tarafından bilinmektedir. Bu yüzden diüretik kullanan hastalarda plazma potasyum düzeylerinin takibi rutin olarak yapılmaktadır. Bunun yanında diüretiklerin daha az bilinen yan etkileri ise diğer elektrolit, mineral ve suda çözünebilen vitaminlerin atılımını da arttırmasıdır (16, 90-92).

Diüretiklerin suda çözünebilen vitaminlerin idrarla atılımını arttırması son 30 yıldır literatürde tartışılmaktadır. Fakat çoğu klinisyen bu yan etkiyi göz ardı etmektedir. Bu çalışmalar genelde diüretiklerin KY hastalarındaki tiyamin düzeyini araştırmışlardır (16, 90-92). Son yıllardaki araştırmalar sonucunda, KBY hastalarının tedavisinde de diüretikler yoğun bir şekilde kullanılmaktadır ama bizim araştırmalarımıza göre literatürde KBY hastalarında kullanılan diüretik tedavisinin tiyamin düzeyleri üzerine etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Nitekim Bukhari ve arkadaşları ratlar üzerinde planladıkları deneysel çalışmalarında kronik böbrek hastalığında bağırsaklarda, kalpte karaciğerde ve beyinde tiyamin transport proteinlerinin ekspresyonunun üremiye bağlı olarak azaldığını göstermişlerdir (6). Dolayısıyla tiyaminin intestinal emiliminin azaldığı ve plazma düzeyleri normal dahi olsa tiyaminin hücre içerisine ve mitokondri içerisine transportunu sağlayan proteinlerin ekspresyonunun da azalmasından dolayı tiyaminle alakalı hücresel homeostazisin bozulduğunu bildirmişlerdir (6). Bu çalışmada göstermektedir ki KBY'de diüretik kullanımının tiyamin eksikliğine sebep olmasının yanında, hastalıktan kaynaklı tiyaminin intestinal emilimi ve hücresel kullanımı da bozulduğundan hastalar daha çabuk etkilenebilmektedir.

Çalışmadaki hastalarımız genel olarak değerlendirildiğinde diüretik kullanımıyla hastaların kan tiyamin düzeylerinde anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir ($p=0.029$). Hastalarımızın %19.7 (n=12)'sinde hastaneye yatış anında tiyamin eksikliği

bulunmaktayken, tedavinin 4. Gününde bu oran %44.3 (n=27)'lere kadar çıkmıştır. Diüretikler tiyaminin idrarla atılımını arttırarak tiyamin düzeylerinde düşüş meydana getirmektedir (18, 93). Fakat çalışmamızda hastaların aldığı total furosemid dozu ile tiyamin eksikliği arasında anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Bu durum diüretik tedavisinin yanında tiyamin eksikliğine sebep olan başka faktörlerin olduğunu da göstermektedir. KBY hastalarında özellikle sık görülen malnütrisyon, diyaliz tedavisi ve üremik toksinler tiyamin eksikliği görülmesine sebep olan diğer faktörlerdir (5-7). Ayrıca yüksek volüm yükü de KY ve KBY hastalarında tiyamin atılımını arttıran diğer faktörler arasında gösterilmektedir (15).

Çalışmamız da kötü klinik gidişle ilişkili anlamlı 2 risk faktörü bulundu bunlar kronik böbrek yetmezliğinin olması ve hastanede yatarken toplam aldığı furosemid dozunun yüksek olmasıydı. KBY'nin KY'den daha önemli bir risk faktörü olduğu bunun sebebinin KBY ile birlikte üremik toksinlerinin de atılamamasına bağlı olduğu düşünüldü.

KY hastalarındaki tiyamin eksikliğini değerlendiren birçok derleme bulunmaktadır (94-97). Bu derlemelerin hemen hepsinde KY'si bulunan hastalarda tiyamin eksikliğinin KY bulunmayan hastalara göre anlamlı oranda artış gösterdiği bildirilmiştir (94-97). KY hastalarında görülen tiyamin eksikliğinin altında yatan mekanizma diüretik kullanımına, ileri yaşa ve bozulmuş metabolizmaya bağlanmaktadır (17, 98). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda KY'nin ileri yaşlı hastalarda daha çok görüldüğünü ve dolayısıyla bu durumda tiyamin eksikliği gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir (99, 100). KY'de ekstra olarak gelişen tiyamin eksikliği miyokardın fonksiyonlarını daha çok deprese etmektedir (101, 102). Çünkü tiyamin kalpte ATP'nin fosforilasyonunda kullanılmaktadır (101). Seligmann ve arkadaşları KY bulunan ve diüretik kullanan 6 hastaya 1 hafta boyunca 200 mg/gün İV verilen tiyamin desteğinin 4 hastada LVEF'yi %24'ten %37'e kadar arttırdığını bildirmişlerdir (16). Yine diüretik kullanan ve KY hastası olan 30 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada 1 hafta boyunca 200 mg/gün İV tiyamine ek olarak verilen 6 hafta oral günlük 200 mg tiyamin desteğinin LVEF'yi %27'den %33'e yükselttiği gösterilmiştir (103). Yine randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde KY bulunan hastalarda tiyamin desteğinin LVEF'yi %3.28 oranında arttırdığını göstermiştir (104). Bizim çalışmamızda 0.günde tiyamin eksikliği olan hastalarla olmayan hastalar arasındaki

kardiyak fonksiyonlar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızdaki hasta sayımız yeterli olmadığından dolayı kardiyak fonksiyonların anlamlı çıkmadığını düşünmekteyiz. Ayrıca hastalarımızın tamamının hipervolemisi bulunduğundan dolayı kardiyak fonksiyonları etkileyen diğer faktörlerinde bulunması sonuçları etkilemiş olabilir.

Teigen ve arkadaşları çalışmalarında furosemid tedavisi altındaki stabil KY hastalarındaki tiyamin eksikliği prevalansını %11.6'dan daha az tespit etmişlerdir (105). Yine başka çalışmalarda tiyamin eksikliği prevalansı Teigen ve arkadaşlarının bulduğu değerlere benzer olarak bildirilmiştir (90, 99, 106, 107). Fakat literatürdeki diğer çalışmalarda KY bulunan ve diüretik tedavisi alan hastalardaki tiyamin eksikliği prevalansını çok daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (16, 17, 108). Zenuk ve arkadaşları günlük oral 80mg'ın üzerinde oral furosemid tedavisi alan KY hastalarında %96 oranında tiyamin eksikliği görüldüğünü bildirmişlerdir (17). Hanninen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hastanede takip edilen, 100 KY hastasını ve tiyamin düzeyini etkileyecek herhangi bir durumu olmayan 50 kişilik kontrol grubunu değerlendirilmiş ve tiyamin eksikliğini KY'de %33 oranında tespit ederken, kontrol grubunda bu oranı %12 olarak bildirmişlerdir (108). Üriner tiyamin kaybıyla tiyamin eksikliğini anlamlı olarak ilişkili tespit etmişlerdir ($p = 0.03$).

Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %52.5'inde (n:32) KY bulunmaktaydı ve bu hastalarında hastaneye yatırılma anında hastaların %15.6'sında(n:5) tiyamin eksikliği mevcuttu. Hastaların izlemleri sırasında 2. günde bu oran %19'a çıkarken, 4. günde ise %40.6'lara kadar ulaştı. Bu sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak izlendi. KY hastalarındaki tiyamin düzeyi değişimi 0. gün ile 2. gün arasında ve 0. gün ile 4. gün arasında istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p=0.047$, $p=0.020$). Bu sonuçlar bize KY hastalarında diüretik tedavisiyle hızlı bir şekilde tiyamin eksikliği geliştiğini gösterdi. Sadece KY bulunan hastaların ise evde oral ortalama 40 ± 23.09 mg furosemid kullanımı ile %85.7 (n=6)'sinde başvuru anında tiyamin eksikliği mevcuttu.

Diüretikler KBY hastalarında da literatürdeki son yayınlardan sonra ciddi şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle hipervolemik olan KBY hastalarında sıkı volüm kontrolüyle hastalığın progresyonunda ciddi iyileşmeler gösterilmiştir (80). Volüm kontrolü içinde genellikle diüretikler tercih edilmektedir. SDBY hastalarında

tiyamin düzeylerinin incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır (7, 11, 109-112). Saka ve arkadaşları diyalize giren 288 SDBY hastası üzerinde yaptıkları çalışmada 30 hastada tiyamin eksikliği tespit etmişler (sınır değeri:21.3 ng/mL) ve ortanca tiyamin düzeyini 29.9 ng/mL (24.3-37.5 ng/mL) olarak bildirmişlerdir (113). Ayrıca bu çalışmada kan tiyamin düzeyiyle yaş, beden kitle indeksi ve düşük fiziksel aktivitenin tespitinde kullanılan barthel indeks skoru ile korele olduğunu göstermişlerdir (113). Nitekim European best practice kılavuzlarında kronik böbrek hastalığında tiyamin desteği başlanmasını önermesine rağmen ülkeler arasında halen çok değişik uygulamalar mevcuttur (114-116). SDBY hastalarının böbreklerinde diüretik cevabının düşük olmasından dolayı tiyamin eksikliği bu hastalarda KY hastalarına göre daha az sıklıkta görülebilir. Nitekim bizim çalışmamızda da sadece KBY'si bulunan hastalarda tiyamin düzeyi 43.32±15.27 ng/mL'den 42.78±16.07 ng/mL'ye gerilerken, sadece KY bulunan hastalarda bu düzey 46.28±11.20 ng/mL'den, 40.73±15.67 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda KBY hastalarında diüretik kullanımıyla ortaya çıkan tiyamin eksikliği incelendiğinde ise KBY'si bulunan hastaların 0. Gündeki tiyamin düzeyleri 52.02±21.19 ng/mL'den 4. günde 43.76±15.79 ng/mL'ye kadar gerilediği izlenmiştir ($p=0.036$). Yine KBY'si bulunan hastalarda 0.günde %21.3 (n=10) hastada tiyamin eksikliği bulunurken, tedavi sonrası 4.günde ise %46.8 (n=22) hastada tiyamin eksikliği saptanmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda diyalize alınan ve alınmayan hastalar birbiri arasında kıyaslandığında diüretik tedavisiyle diyalize alınan hastaların tiyamin düzeylerinde diyalize alınmayanlara göre daha yüksek oranlarda bir düşüş izlendi (şekil 6). Nitekim literatürdeki çalışmalarda incelendiğinde bizim sonuçlarımızı destekleyecek çalışmalar mevcuttur. Hemodiyaliz öncesi ve sonrası tiyamin düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada tiyamin düzeylerinin, düşük akımlı diyalizör sonrası %4, yüksek akımlı diyalizör sonrası ise %9'luk bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (9). Fakat bunun aksi yönde iki çalışmada ise diyaliz sonrası yüksek tiyamin konsantrasyonları saptandığını bildiren çalışmalar da vardır (117, 118). Bizim çalışmamızda hastaların diyalize alınmasının yanında diüretik kullanımı da tiyamin eksikliğini artırıcı yönde etki ettiği düşünülebilir.

Çalışmamızın bazı eksik yanları bulunmaktadır. Bunlardan birisi hastalarımızın idrardaki tiyamin atılım düzeylerini değerlendiremeyişimizdir. Diğer eksik kısmı ise

hastanede yatırılarak takip edilen ve diüretik kullanmayan hastalardan oluşan bir kontrol grubu oluşturamayışımızdır.

Çalışmamız literatürdeki büyük bir açığı dolduracak nitelikte önemli bulguları olan bir çalışmadır. Çalışmamızın gösterdiği en önemli sonuçlardan biri KBY'nin varlığı ve total kullanılan furosemid dozu kötü klinik gidişle ilişkili bulundu. Dolayısıyla hipervolemik hastalardaki diüretik ihtiyacının artmasının klinik seyri kötüleştirdiği izlendi. Ayrıca, çalışmamızda diüretik kullanımıyla hipervolemisi bulunan KY ve KBY hastalarında anlamlı şekilde tiyamin düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir. KY hastalarında diüretik tedavisinin etkileri yeterince çalışılsa da KBY hastalarındaki artan diüretik kullanımı nedeniyle tiyamin eksikliği henüz yeterince bilinmemektedir. Bu konuda klinisyenler dikkatli olmalıdır. Farklı patofizyolojik özelliklerdeki KBY ve KY hastalarında uygulanan diüretik tedavisiyle benzer şekilde tiyamin düzeylerinde düşüş tespit edilmiştir. Bu hastalara diüretik tedavisi başlanılacaksa kan tiyamin düzeyleri kontrol edilmeli ve tiyamin desteği sürekli akılda bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Subramanian VS, Subramanya SB, Tsukamoto H, et al. Effect of chronic alcohol feeding on physiological and molecular parameters of renal thiamin transport. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010.
2. Wooley JA. Characteristics of thiamin and its relevance to the management of heart failure. *Nutrition in clinical practice*. 2008;23(5):487-93.
3. Freye E, Agoutin H. The action of vitamin B1 (thiamine) on the cardiovascular system of the cat. *Biomedicine/[publiee pour l'AAICIG]*. 1978;28(6):315-9.
4. Doshi S, Velpandian T, Seth S, et al. Prevalence of thiamine deficiency in heart failure patients on long-term diuretic therapy. *Journal of the Practice of Cardiovascular Sciences*. 2015;1(1):25.
5. Zhang F, Masania J, Anwar A, et al. The uremic toxin oxythiamine causes functional thiamine deficiency in end-stage renal disease by inhibiting transketolase activity. *Kidney international*. 2016;90(2):396-403.
6. Bukhari FJ, Moradi H, Gollapudi P, et al. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporters. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(7):2137-44.
7. Jankowska M, Rudnicki-Velasquez P, Storoniak H, et al. Thiamine diphosphate status and dialysis-related losses in end-stage kidney disease patients treated with hemodialysis. *Blood purification*. 2017;44(4):294-300.
8. Coveney N, Polkinghorne KR, Linehan L, et al. Water- soluble vitamin levels in extended hours hemodialysis. *Hemodialysis International*. 2011;15(1):30-8.
9. Heinz J, DomrÖse U, Westphal S, et al. Washout of water- soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: Effect of high- flux and low- flux dialyser membranes. *Nephrology*. 2008;13(5):384-9.
10. Suter PM, Vetter W. Diuretics and Vitamin B: Are Diuretics a Risk Factor for Thiamin Malnutrition? *Nutrition reviews*. 2000;58(10):319-23.
11. Stark S, Snetselaar L, Hall B, et al. Nutritional intake in adult hemodialysis patients. *Topics in clinical nutrition*. 2011;26(1):45.

12. Suter P, Haller J, Hany A, et al. Diuretic use: a risk for subclinical thiamine deficiency in elderly patients. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000;4(2):69-71.
13. Ito Y, Yamanaka K, Susaki H, et al. A cross-investigation between thiamin deficiency and the physical condition of elderly people who require nursing care. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2012;58(3):210-6.
14. Gubler C, Machlin L. *Handbook of Vitamins*. Dekker, New York. 1984;245(Thiamin):233- 81.
15. Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, et al. Urinary thiamine excretion in the rat: effects of furosemide, other diuretics, and volume load. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;134(3):232-7.
16. Seligmann H, Halkin H, Rauchfleisch S, et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study. *The American journal of medicine*. 1991;91(2):151-5.
17. Zenuk C, Healey J, Donnelly J, et al. Thiamine deficiency in congestive heart failure patients receiving long term furosemide therapy. *The Canadian journal of clinical pharmacology= Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2003;10(4):184-8.
18. Rieck J, Halkin H, Almog S, et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1999;134(3):238-43.
19. Miller RD, Eriksson LI. *Miller's Anesthesia: 1: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009*.
20. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Elsevier; 2016*.
21. Kayhan Z. *Klinik anestezi. 3. baskı. Logos Yayıncılık, İstanbul. 2004:435-53*.
22. Brunicki FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. *Schwartz's Principles of Surgery, 10th edition: McGraw-Hill Education; 2014*.
23. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's Cecil Medicine E-Book: Elsevier Health Sciences; 2011*.

24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
25. Kozan Ö. *Temel kardioloji: Güneş Tıp Kitabevleri*; 2011.
26. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22(4 Supplement 1):A6-A13.
27. Fuster V, Harrington RA, Narula J, et al. *Hurst's the Heart, 14th Edition: Two Volume Set: McGraw-Hill Education*; 2017.
28. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(10):591.
29. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):54-63.
30. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. AHA statistical update. Heart disease and stroke statistics—2012 Update A report from the American Heart Association *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
31. Chen J, Normand S-LT, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *Jama*. 2011;306(15):1669-78.
32. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update. A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2009.
33. Dunlay SM, Shah ND, Shi Q, et al. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2011;4(1):68-75.

34. Degertekin M, Erol C, Ergene O, et al., editors. Prevalence of heart failure in Turkish adult population: results from Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) study. EUROPEAN HEART JOURNAL; 2010: OXFORD UNIV PRESS GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND.
35. Fuster V, Walsh R, Harrington R. Hurst's the Heart: Two Volume Set. 13th edition ed: New York, USA: McGraw Hill Professional; 2014.
36. Members ATF, McMurray JJ, Adamopoulos S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2012;14(8):803-69.
37. Francis GS, Tang W. Pathophysiology of congestive heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2003;4(Suppl 2):S14-S20.
38. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.
39. Schwinger RH, Bohm M, Koch A, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. Circulation research. 1994;74(5):959-69.
40. William T, Henry K. Heart Failure. A practical Approach to Treatment. Hill Medical Companies. 2007:43-53.
41. Kjær A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. Clinical physiology. 2001;21(6):661-72.
42. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology, 11th. Elsevier Inc.; 2006.
43. Modesti P, Polidori G, Bertolozzi I, et al. Impairment of cardiopulmonary receptor sensitivity in the early phase of heart failure. Heart. 2004;90(1):30-6.
44. Ceconi C, Curello S, Ferrari R. Catecholamines: the cardiovascular and neuroendocrine system. European heart journal. 1998;19:F2-6.
45. Hausdorff WP, Caron MG, Lefkowitz RJ. Turning off the signal: desensitization of beta-adrenergic receptor function. The FASEB Journal. 1990;4(11):2881-9.

46. Watanabe I, Tani S, Nagao K, et al. Regulation of arginine vasopressin in the human heart. *Circulation Journal*. 2005;69(11):1401-4.
47. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *Journal of hypertension*. 1998;16(8):1081-98.
48. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology*. 2003;144(6):2179-83.
49. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, et al. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *The Lancet*. 2007;369(9568):1208-19.
50. Unger T, Li J. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2004;5:S7.
51. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Current opinion in cardiology*. 2006;21(3):240-8.
52. Levin R, Dolgin M, Fox C, et al. The Criteria Committee of the New York Heart Association. in *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, lww handbooks. 1994;9:253-6.
53. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation endorsed by the Heart Failure Society of America. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):2101-13.
54. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart failure reviews*. 2006;11(2):95-107.
55. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *European journal of heart failure*. 2011;13(5):518-27.

56. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. 2009.
57. Davie A, Francis C, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM: monthly journal of the Association of Physicians. 1997;90(5):335-9.
58. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure: results from the Breathing Not Properly Multinational Study. American heart journal. 2006;151(5):999-1005.
59. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. European journal of heart failure. 2009;11(2):130-9.
60. Rutten FH, Moons KG, Cramer M-JM, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. Bmj. 2005;331(7529):1379.
61. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2016;18(8):891-975.
62. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-e239.
63. Chait A, Cohen HE, Meltzer LE, et al. The bedside chest radiograph in the evaluation of incipient heart failure. Radiology. 1972;105(3):563-6.
64. Saunders W. Dorland's illustrated medical dictionary, 2007. Saunders Elsevier, Philadelphia, PA, USA. 2011.

65. Jaradat MI, Molitoris BA, editors. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Seminars in nephrology; 2002: Elsevier.
66. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney international*. 1999;56(6):2214-9.
67. Levey AS, Coresh J, Bolton K, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;39(2 SUPPL. 1).
68. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2014;63(5):713-35.
69. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD—what should nephrologists know? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;24(11):1727-36.
70. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: Mcgraw-hill; 2008.
71. Erek E, Süleymanlar G, Serdengeçti K. TND Registry Grubu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi Raporları 1992–2008. Available at: <http://www.tnd.org.tr>
72. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey—the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(6):1862-71.
73. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2) (ebook)*: McGraw-Hill Education; 2015.
74. Abboud O, Adler S, Bertram K, et al. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Journal of the International Society of Nephrology KDIGO*. 2012:5-119.
75. Süleymanlar İ, İliçin G, Biberoğlu K, et al. *İç Hastalıkları*. Güneş Kitabevi, Ankara. 2003.

76. Mujais S, Sabatini S, Kurtzman N. Pathophysiology of the uremic syndrome. *The kidney*. 1986;2:1591-8.
77. Pillebout E, Burtin M, Yuan HT, et al. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction: association with the progression of renal lesions. *The American journal of pathology*. 2001;159(2):547-60.
78. Pupim LB, Ikizler TA, editors. Review Articles: Uremic Malnutrition: New Insights Into an Old Problem. *Seminars in dialysis*; 2003: Wiley Online Library.
79. Erol Ç, Aktaş F. İç hastalıkları. 1. BASKI ed: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi; 2008.
80. Esmeray K, Dizdar OS, Erdem S, et al. Effect of Strict Volume Control on Renal Progression and Mortality in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients: A Prospective Interventional Study. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(5):420-7.
81. Greenberg A. Diuretic complications. *The American journal of the medical sciences*. 2000;319(1):10-24.
82. Papadopoulos DP, Papademetriou V. Metabolic side effects and cardiovascular events of diuretics: should a diuretic remain the first choice therapy in hypertension treatment? The case of yes. *Clinical and experimental hypertension*. 2007;29(8):503-16.
83. Weidmann P, de Courten M, Ferrari P. Effect of diuretics on the plasma lipid profile. *European heart journal*. 1992;13(suppl_G):61-7.
84. Aksoy M. Beslenme biyokimyası: Hatiboğlu Yayınları; 2008.
85. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food, nutrition, & diet therapy: Saunders Philadelphia; 2004.
86. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2007;6(5):442-55.

87. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol and Alcoholism*. 2009;44(2):148-54.
88. Van Kraaij DJ, Jansen RW, De Gier JJ, et al. Prescription patterns of diuretics in Dutch community-dwelling elderly patients. *British journal of clinical pharmacology*. 1998;46(4):403-7.
89. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*: New York: Pergamon Press; 1998.
90. Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, Der Maur CA, et al. Thiamine supplementation in symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Clinical research in cardiology*. 2012;101(3):159-64.
91. Freye E, Hartung E. The potential use of thiamine in patients with cardiac insufficiency. *Acta vitaminologica et enzymologica*. 1982;4(4):285-90.
92. Brady JA, Rock CL, Horneffer MR. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995;95(5):541-4.
93. Ali BH, Al-Qarawi AA. Thiamin status in furosemide-treated rats. *Pharmacological research*. 2000;42(1):21-4.
94. Katta N, Balla S, Alpert MA. Does long-term furosemide therapy cause thiamine deficiency in patients with heart failure? A focused review. *The American journal of medicine*. 2016;129(7):753. e7-. e11.
95. DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, et al. Thiamine supplementation for the treatment of heart failure: a review of the literature. *Congestive Heart Failure*. 2013;19(4):214-22.
96. Eshak ES, Arafa AE. *Thiamine Deficiency and Cardiovascular Disorders. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018.
97. Jain A, Mehta R, Al-Ani M, et al. Determining the role of thiamine deficiency in systolic heart failure: a meta-analysis and systematic review. *Journal of cardiac failure*. 2015;21(12):1000-7.

98. Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2007;13(4):244-7.
99. Kwok T, Falconer-Smith J, Potter J, et al. Thiamine status of elderly patients with cardiac failure. *Age and ageing*. 1992;21(1):67-71.
100. Wilkinson T, Hanger HC, George PM, et al. Is thiamine deficiency in elderly people related to age or co-morbidity? *Age and ageing*. 2000;29(2):111-6.
101. Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *PloS one*. 2010;5(10):e13616.
102. Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(11):1140-51.
103. Shimon H, Almog S, Vered Z, et al. Improved left ventricular function after thiamine supplementation in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy. *The American journal of medicine*. 1995;98(5):485-90.
104. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Niazi AK, et al. Effects of thiamine on cardiac function in patients with systolic heart failure: systematic review and metaanalysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *The Ochsner Journal*. 2013;13(4):495-9.
105. Teigen LM, Twernbold D, Miller W. Prevalence of thiamine deficiency in a stable heart failure outpatient cohort on standard loop diuretic therapy. *Clinical Nutrition*. 2016;35(6):1323-7.
106. Levy WC, Soine LA, Huth MM, et al. Thiamine deficiency in congestive heart failure. *The American journal of medicine*. 1992;93(6):705-6.
107. Härdig L, Daae C, Dellborg M, et al. Reduced thiamine phosphate, but not thiamine diphosphate, in erythrocytes in elderly patients with congestive heart failure treated with furosemide. *Journal of internal medicine*. 2000;247(5):597-600.

108. Hanninen SA, Darling PB, Sole MJ, et al. The prevalence of thiamin deficiency in hospitalized patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(2):354-61.
109. Ubukata M, Amemiya N, Nitta K, et al. Serum thiamine values in end-stage renal disease patients under maintenance hemodialysis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2016;85(56):348-55.
110. Steiber AL, Kopple JD. Vitamin status and needs for people with stages 3-5 chronic kidney disease. *Journal of renal nutrition*. 2011;21(5):355-68.
111. Jankowska M, Rutkowski B, Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients*. 2017;9(3):282.
112. Clase CM, Ki V, Holden RM, editors. *Water- Soluble Vitamins in People with Low Glomerular Filtration Rate or On Dialysis: A Review*. *Seminars in dialysis*; 2013: Wiley Online Library.
113. Saka Y, Naruse T, Kato A, et al. Thiamine status in end-stage chronic kidney disease patients: a single-center study. *International urology and nephrology*. 2018;50(10):1913-8.
114. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, et al. International variation in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American journal of kidney diseases*. 2004;44(2):293-9.
115. Tucker BM, Safadi S, Friedman AN. Is routine multivitamin supplementation necessary in US chronic adult hemodialysis patients? A systematic review. *Journal of Renal Nutrition*. 2015;25(3):257-64.
116. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(suppl_2):ii45-ii87.
117. Ramirez G, Chen M, Boyce Jr HW, et al. The plasma and red cell vitamin B levels of chronic hemodialysis patients: A longitudinal study. *Nephron*. 1986;42(1):41-6.

118. Frank T, Czeche K, Bitsch R, et al. Assessment of thiamin status in chronic renal failure patients, transplant recipients and hemodialysis patients receiving a multivitamin supplementation. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2000;70(4):159-66.

