**T.C.**

# GAZİ ÜNİVERSİTESİ
# BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
# PROJE KESİN RAPORU

**Proje Başlığı**

Üçüncü Düzey Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Takip Edilen Hastalarda Tiamin Eksikliği Prevelansının ve Mortalite Morbidite İlişkisinin Saptanması; Çok Merkezli Prospektif Çalışma

**Proje Yürütücüsünün İsmi**

Uzm. Dr. Emine Akkuzu

**Araştırmacıların İsmi**

Prof.Dr. Hatice Paşaoğlu

Doç.Dr. Gökhan Kalkan

Uzm.Dr. Şahin Sincar

Uzm.Dr. Serhan Özcan

Prof.Dr. Tanil Kendirli

Prof.Dr. Benan Bayrakçı

**Proje Kodu**

01/2019-29

**Başlama-Bitiş Tarihi**

13.05.2019-13.11.2015

**Rapor Tarihi**

22.01.2020

**Fakülte/Enstitü/Yüksek Okul - Bölüm/Anabilim/Bilim Dali**

Tıp Fakültesi/ Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı

Ankara-“2020”

| | |
|---|---|
| | **T.C.**<br>**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**<br>**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ**<br>**KESİN RAPOR FORMU** |

**İÇİNDEKİLER** **Sayfa**


1- **Türkçe- İngilizce Özet/ Anahtar kelimeler** **3**
2- **Projenin Amacı ve Kapsamı** **4**
(En fazla 1 sayfa olmalıdır.)
3- **Projenin Materyal-Yöntemi** **4-5**
4- **Projenin Bulguları** **5-7**
5- **Projenin Sonucu ve Öneriler** **7**
6- **Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar** **7**
7- **Kaynaklar** **8**
8- **Ekler**
   a. Proje Bütçesi (Harcamalar tablo halinde verilmelidir.)
   b. Makine –Teçhizatın Konumu, Anabilimdalı/ Bölüm/ Fakülteye Devir Bilgisi ve devir yapıldığına dair taşınır işlem fişi)
   c. Bilimsel ve teknik ayrıntılar
   d. Sunumlar ( Kongre ana web sayfası, Düzenleme ve Bilim Kurulu üyeleri çıktısı, sunum tam metni, teşekkür yazısı)
   e. Yayınlar (Hakemli bilimsel dergiler, tam metni)
   f. Tezler (Tez kapağı, imza ve teşekkür sayfası)

| | |
|---|---|
| | **T.C.**<br>**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**<br>**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ**<br>**KESİN RAPOR FORMU** |

**Üçüncü Düzey Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde Takip Edilen Hastalarda Tiamin Eksikliği Prevelansının ve Mortalite Morbidite İlişkisinin Saptanması; Çok Merkezli Prospektif Çalışma**


## Özet

Tiamin (Vitamin B1) suda çözünür bir vitamindir ve temini tamamen diyete bağımlıdır. Tiamin ve fosforile formları enerji metabolizmasında başta piruvat dehidrogenaz olmak üzere birçok enzimin ko-faktörüdür. Tiamin eksikliği (TE) deliryum, konjestif kalp yetmezliği, kritik hastalık nöropatisi, gastrointestinal intolerans, beklenmedik laktik asidoz, hipotansiyon ve ölüm gibi bulgulara neden olabilir. Bu bulgular zaten durumu kritik olan yoğun bakım hastalarının kliniğini daha da komplike hale getirir. Çocuk yoğun bakımlarda takip gerektiren birçok hastalık ile TE ilişkisi saptanmıştır. Erişkinlerde kritik hastalıkta TE ve etkileri açısından birçok çalışma bulunmaktadır ve son yıllarda TE'den şüphelenilen kritik hastalara rutin tiamin replasmanı önerilmektedir. Buna karşın çocuk yoğun bakımlarda yapılmış literatürde yeterli çalışma ve veri yoktur. Çalışmamızın amacı TE açısından yüksek risk taşıyan çocuk yoğun bakım hastalarında tiamin eksikliği prevelansını saptamaktır. Eksiklik gözlenen ve gözlenmeyen olguların 28. gün mortalite oranları, yoğun bakım yatış süreleri, ventilatör günleri, PRİSM skorları, diüretik tedavi alma oranları değerlendirilecektir.



**Anahtar kelimeler:**

Tiamin eksikliği, çocuk yoğun bakım, kritik hasta çocuk, furosemid, PRİSM


**Determination of Prevalence of Thiamine Deficiency and Its Relation on Mortality Morbidity in Pediatric Intensive Care Units; Multicenter Prospective Study**


## Abstract

Thiamine (Vitamin B1) is a water-soluble vitamin and its supply is completely dependent on diet. Thiamine and its phosphorylated forms are the co-factor of many enzymes, especially pyruvate dehydrogenase of energy metabolism. Thiamine deficiency (TD) may lead to delirium, congestive heart failure, critical disease neuropathy, gastrointestinal intolerance, unexpected lactic acidosis, hypotension and death. These findings further complicate the clinical condition of critically ill patients who already have severe disease. The relationship of TD with many diseases that require management of pediatric critical care was demonstrated. There are many studies about the existence and the effect of TD in critical disease in adults and nowadays routine thiamine replacement is recommended in patients suspected with TD. On the other hand, there is no enough study and enough data about in the literature about pediatric critical care patients. The aim of our study is to determine the prevalence of thiamine deficiency in pediatric intensive care patients who are at high risk for TD. The $28^{th}$ day mortality rates, days of hospitalization in the intensive care, ventilator days, PRISM scores, diuretic treatment rates will be evaluated.

**Keywords:**

Thiamine deficiency, pediatric intensive care unit, critically ill children, furosemide, PRISM

## Projenin Amacı ve Kapsamı

Çalışmanın amacı tiamin (Vitamin B1) eksikliği açısından yüksek risk taşıyan çocuk yoğun bakım hastalarında tiamin eksikliği prevelansını saptamaktır. Ayrıca tiamin eksikliği gözlenen ve gözlenmeyen olguların 28. gün mortalite oranları, yoğun bakım yatış süreleri, ventilatör günleri, PRİSM skorları, diüretik tedavi alma oranları değerlendirilecektir.

Tiamin (Vitamin B1) suda çözünür bir vitamindir ve günlük diyette yeterli miktarda bulunur. İnsan vücudu için esansiyel bir mikrobesindir ve tiamin temini tamamen diyete bağımlıdır, endojen sentezi yoktur. Tiaminin yarı ömrü kısadır (1-12 saat) ve vücut depoları kısıtlıdır. Normal beslenen çocuklarda genelde eksiklik görülmez ancak malnütrisyon, yoğun bakım yatışı sonrası yeterli beslenememe durumlarında eksiklik oluşabilir. Tiamin ve fosforile formları enerji metabolizmasında başta piruvat dehidrogenaz olmak üzere birçok enzimin ko-faktörüdür. Bunlar içinde a-ketoglutarat dehidrogenaz tiamin eksikliğine en duyarlı olanıdır ve bu enzim kompleksinin aktivitesinin azalması hızla ATP sentezinde azalmaya, oksidatif hasara ve nihayetinde hücre ölümüne yol açabilir.

Tiamin eksikliği (TE) deliryum, konjestif kalp yetmezliği, kritik hastalık nöropatisi, gastrointestinal intolerans, beklenmedik laktik asidoz, hipotansiyon ve ölüm gibi bulgulara neden olabilir. Bu bulgular zaten durumu kritik olan çocuk yoğun bakım hastalarının kliniğini daha da komplike hale getirir. Yoğun bakıma sık yatış gerektiren akut ya da kronik böbrek yetmezliği, konjenital kalp hastalıkları, diyabetik ketoasidoz, sepsis, travma, maligniteler gibi birçok hastalık TE için bağımsız risk faktörüdür.

Sonuç olarak enerji metabolizmasında kofaktör olarak görev yapan tiaminin birçok kritik hastalık durumunda eksikliği oluşabilmektedir. Bu konuda çocuklarda yapılmış olan literatürdeki tek çalışmada çocuk yoğun bakıma kabul edilen hastalarda TE %28,2 olarak saptanmıştır.

Son yıllarda yapılan erişkin çalışmalarında kritik hastalarda tiamin eksikliğinin mortalite ve morbidite ile ilişkisi gösterilmiştir. Kan düzeyi birçok merkezde rutin bakılamadığından yoğun bakım yatışı gerektiren kritik hastalarda tiamin eksikliğinin klinik şüphesi durumunda tiamin replasmanının vakit kaybedilmeden yapılması önerilmektedir.

Bu açılardan bakıldığında üç önemli üniversite hastanesinin üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinin katılımı ile yaptığımız çok merkezli prospektif çalışmamız ülkemizde ve dünyada bu kapsamda yapılmış ilk çalışma olacaktır.

## Projenin Materyal-Yöntemi

Mayıs-Kasım 2019 tarihleri arasındaki 6 aylık dönemde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine ve Hacettepe Üniversitesi Tıp

Fakültesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine herhangi bir neden ile yatan 1 ay-18 yaş arası toplam 479 hasta prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Yatan bütün hastalardan yatışının ilk 4 saati içerisinde ve yatışı devam eden hastalardan yatışının 72. saatinde kan tiamin düzeyleri için kan alındı (Toplam 711 numune). Hastalardan 2 ml kan venöz drenaj ile ya da önceden var olan arteryel veya venöz kateter yoluyla EDTA tüplerine alındı. EDTA'lı tüpe alınan numuneler ayrılmadan ve ışıktan korunarak -80 derecede saklandı. Gece ve hafta sonu şartlarında alınan örnekler servisteki -18 derece dolapta saklanarak sabah -80 derece dolaba buzu çözülmeden nakledilmiştir.

Kan tiamin düzeyi High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemi ile Delta Labaratuvarlarında Shimadzu Prominence cihazlarıyla ölçüldü. Tiamin eksikliği sınırı labaratuvarın verdiği alt sınır olan 35 ug/l olarak kabul edildi.

Numuneler çalışma süresi bitiminde toplu olarak çalışıldı. Kan tiamin düzeyinin -80 derecede 7 ay kadar stabil kaldığı bilinmektedir.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren numerik değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen numerik değişkenler için medyan (minimum- maksimum), kategorik değişkenler için ise frekans (vaka sayısı) ve yüzde kullanılmıştır. Tüm olası risk faktörleri tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli analizde $p < 0,25$ olan değişkenler, çok değişkenli model için bilinen klinik öneme sahip tüm değişkenler ile birlikte aday değişken olarak kabul edildi. Çoklu model için değişken seçimi Backward LR yöntemi ile yapıldı. Her bağımsız değişken için Odds oranı ve % 95 güven aralığı hesaplandı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Projenin Bulguları**

Proje kapsamında toplam 711 numune toplanmıştır. Bunlardan 6 numune kodları okunamadığından uygunsuz numune olarak değerlendirilmiş ve kan düzeyleri çalışılamamıştır. Kan tiamin düzeyi çok yüksek saptanan 3 hastanın tiamin içeren vitamin desteği aldığı öğrenildiğinden çalışmadan çıkarılmıştır.

Yatış kan tiamin düzeyi çalışılan 476 hastaya ait demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların 277 (%58.2) erkek, 199 (%42.8) kızdı. Ortanca yaş 50 ay (minimum 1 ay- maximum 215 ay) idi. Yatış tiamin kan düzeylerinde (Tiamin A) 53 (%11.1) hastada tiamin eksikliği (TE) saptandı. Yatışın 72. Saatinde alınan kan tiamin düzeylerinde (Tiamin B) 27 (%13.6) hastada TE saptandı.

Hastaların çocuk yoğun bakıma yatış nedenlerine bakıldığında sıklık sırasına göre hasta sayıları solunum sıkıntısı 101(%21.2), postoperatif takip 82(%17.2), sepsis-şok 69(%14.5), nöbet 48(%10.1), intoksikasyon 44(%9.2), travma 38(%8.0), akut böbrek yetmezliği 28(%5.9), kardiyak veya solunum arresti 23(%4.8), diyabetik ketoasidoz 20(%4.2) ve diğer 23(%4.8) olarak saptandı.

**Tablo 1.** Olguların demografik ve klinik özellikleri

| | **n=476** |
|---|---|
| **Tiamin A** | |
| Normal | 423(88.9%) |
| Düşük | 53(11.1%) |
| **Tiamin B** | |
| Normal | 172(86.4%) |
| Düşük | 27(13.6%) |
| **Cinsiyet** | |
| Erkek | 277(58.2%) |
| Kadın | 199(41.8%) |
| **Çocuk yoğun bakım yatış tanısı** | |
| Solunum sıkıntısı | 101(21.2%) |
| Postoperatif takip | 82(17.2%) |
| İntoksikasyon | 44(9.2%) |
| Nöbet | 48(10.1%) |
| Travma | 38(8.0%) |
| Diyabetik ketoasidoz | 20(4.2%) |
| Sepsis-şok | 69(14.5%) |
| Kardiyak veya solunum arresti | 23(4.8%) |
| Akut böbrek yetmezliği | 28(5.9%) |
| Diğer | 23(4.8%) |

Hastaların 140 (%29.4)'ünde altta yatan ek hastalık yok iken 336 (%70.6)'sında vardı.

Hastaların çocuk yoğun bakıma kabul yerlerine bakıldığında acil servis 162(%34.0), dış merkez 140(%29.4), çocuk servisleri 97(%20.4) ve ameliyathane 77(%16.2) olduğu görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2:** Hastaların çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edildiği yerler

| **Hastaların geldiği yer** | |
|---|---|
| Çocuk acil servisi | 162(34.0%) |
| Çocuk servisleri | 97(20.4%) |
| Dış merkez acil | 140(29.4%) |
| Ameliyathane | 77(16.2%) |

Hastaların vücut ağırlığı Z skorlarına bakıldığında -2 altında olan hasta sayısı 137(%28.8) idi.

Hastaların boy Z skorlarına bakıldığında -2 altında olan hasta sayısı 139(%29.3) idi.

Hastaların yatışının ilk 3 günündeki takiplerinde idrar çıkışları yaşına göre az olanlar 35(%9.7) ile 63(%13,2) arasında saptandı.

Hastaların yatışının ilk 3 günündeki takiplerinde diüretik tedavi alma oranları 119(%25.1) ile 96(%32.3) arasında saptandı.

**Tablo 3:** Sürekli değişkenler için genel tanımlayıcı istatistikler

| | **Yaş** | **PRISM 4 skoru** | **Yoğun bakım yatış gün sayısı** | **Mekanik ventilatör gün sayısı** |
|---|---|---|---|---|
| medyan | 50 | 3 | 3 | 0 |
| range | 214 | 95 | 194 | 195 |
| min | 1 | 0 | 1 | 0 |
| max | 215 | 95 | 195 | 195 |

Çalışmaya alınan hastalarda ortanca PRİSM 4 skoru 3 (0-95), ortanca yoğun bakım yatış gün sayısı 3 gün (1-195) ve ortanca mekanik ventilatör gün sayısı 0 gün (0-195)'di (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hastalarda 28. gün mortalite sayısı 55 (%11.6) idi.

Altta yatan hastalığı olan ve olmayan hastaların Tiamin A düzeyleri karşılaştırıldığında altta yatan hastalığı olan grubta Tiamin A düzeyi düşük hasta sayısı 45(%13.4) istatistiksel anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (p=0.015).

Tiamin A düzeyleri açısından bakıldığında hastaların yaş, PRİSM 4 skoru, yoğun bakım yatış süreleri ve mekanik ventilatör gün sayıları ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,243, p=0,134, p=0,490, p=0,997).

Tiamin B düzeyleri açısından bakıldığında hastaların yaş, PRİSM 4 skoru, yoğun bakım yatış süreleri ve mekanik ventilatör gün sayıları ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,337, p=0,237, p=0,484, p=0,949).

Tiamin A ve Tiamin B düzeyleri ile 28. gün mortalite arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,69, p=0,55).

## Projenin Sonucu ve Öneriler

Ankara'daki 3 üniversitenin üçüncü basamak çocuk yoğun bakım ünitesinin katılımı ile yaptığımız çalışmamızda tiamin eksikliği prevelansı %11.1 olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda kan tiamin düzeyleri ile yoğun bakım yatış süreleri, mekanik ventilatör gün sayıları ve 28. gün mortalite oranları arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## Geleceğe İlişkin Öngörülen Katkılar

Son yıllarda yapılan erişkin çalışmalarında tiamin eksikliğinin kritik hastalardaki önemi, mortalite- morbidite ilişkisi gösterilmiştir. Ancak bu konuda yeterli pediatrik çalışma

bulunmamaktadır. Pediatrik açıdan konunun öneminin anlaşılması ve net sonuçların ortaya koyulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Kaynaklar**

**1)** Gropper SS, Smith JL, Groff JL. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 5th ed. Belmont, CA: Wadsworth; 2009.

**2)** Whitfield KC1, Bourassa MW2, Adamolekun B3, Bergeron G2, Bettendorff L, et al. Thiamine deficiency disorders: diagnosis, prevalence, and a roadmap for global control programs. Ann N Y Acad Sci. 2018 Oct; 1430:3-43.

**3)** Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. Intensive Care Med 1988; 14:384–7.

**4)** Shamir R, Dagan O, Abramovitch D, Abramovitch T, Vidne BA, Dinari G. Thiamine Deficiency in Children with Congenital Heart Disease Before and After Corrective Surgery. J Parenter Enteral Nutr. 2000 May-Jun; 24:154-8.

**5)** DiNicolantonio JJ, Niazi AK, Lavie CJ, O'Keefe JH, Ventura HO. Thiamine supplementation for treatment of heart failure. A review of the literature. Congest Heart Fail. 2013; 19:214-222.

**6)** Rosner EA, Strezlecki KD, Clark JA, Lieh-Lai M. Low Thiamine Levels in Children With Type 1 Diabetes and Diabetic Ketoacidosis: A Pilot Study. Pediatr Crit Care Med. 2015 Feb; 16:114-8.

**7)** Saka Y, Naruse T, Kato A, Tawada N, Noda Y, Mimura T, Watanabe Y. Thiamine status in end-stage chronic kidney disease patients: a singlecenter study. Int Urol Nephrol. 2018 Oct; 50:1913-1918.

**8)** Levavi H, Park D, Tannenbaum J, Steinberg A. Retrospective analysis of thiamine deficiency in allogeneic stem cell transplant patients. Ann Hematol. 2018 Nov 3.

**9)** Donnino MW, Andersen LW, Chase M, Berg KM, Tidswell M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. Crit Care Med. 2016 Feb; 44:360-7.

**10)** Rieck J, Halkin H, Almog S, Seligman H, Lubetsky A, et al. Urinary loss of thiamine is increased by low doses of furosemide in healthy volunteers. J Lab Clin Med. 1999 Sep;134(3):238-43.

**11)** Lubetsky A, Winaver J, Seligmann H, Olchovsky D, Almog S, et al. Urinary thiamine excretion in the rat: Effects of furosemide, other diuretics, and volume load. J Lab Clin Med. 1999 Sep; 134:232-7.

**12)** Lima LF, Leite HP, Taddei JA. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. Am J Clin Nutr. 2011 Jan; 93:57-61.

**Ekler**