T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

**PROJE BAŞLIĞI**

# STRES HİPERGLİSEMİSİ SAPTANAN HASTALARDA TİAMİNPİROFOSFAT DÜZEYİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

**Proje No**:
TTU-2013/4694

Proje Türü
Tıpta Uzmanlık

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**
Doç. Dr Başak Nur Akyıldız
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AnabilimDalı
Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi

Dr. Zehra Vatansever
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AnabilimDalı

Şubat 2016
KAYSERİ

Stres hiperglisemisi saptanan hastalarda tiamin pirofosfat düzeyinin mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi konulu tıpta uzmanlık tezimi başarıyla tamamlamış olup tezimin gerçekleşmesinde bana yardımcı olan ERÜ BAP bölümüne teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Zehra VATANSEVER

# İÇİNDEKİLER

**TEŞEKKÜR**.....Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

**İÇİNDEKİLER**.....iii

**KISALTMALAR**.....vi

**TABLO LİSTESİ**.....viii

**ŞEKİL LİSTESİ**.....ix

**ÖZET**.....x

**ABSTRACT**.....xii

**GİRİŞ VE AMAÇ**.....14

**GENEL BİLGİLER**.....16

1. Kritik Hasta Çocuk Morbidite ve Mortalitesi.....17

1.1. Kritik hasta çocuk.....17

1.2. Kritik hasta çocukta mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler.....17

2. Kritik Hastalıklarda Hiperglisemi.....17

2.1. Tanım.....17

2.2. Mekanizması.....18

2.3. Epidemiyolojisi.....19

2.4. Etiyolojisi.....20

2.4.1. Stres hiperglisemisi.....20

2.4.2. Diyabetk hiperglisemi.....21

2.4.3. Neonatal hiperglisemi.....22

2.4.4. Zehirlenmelerde hiperglisemi.....22

2.4.5. Fetal hayatta hiperglisemi.....23

2.4.6. Kistik fibroziste hiperglisemi ..... 24
2.4.7. Anoreksiya nervozada hiperglisemi ..... 24
2.4.8. Travmatik beyin hasarinda hiperglisemi ..... 24
2.4.9. Cushing Sendromunda ve feokromastiomada hiperglisemi ..... 24
2.4.10. Hematoloji-onkoloji hastalarında hiperglisemi ..... 25
2.4.11. Hiperglisemiye neden olan metabolik hastalıklar ..... 25
2.4.12. Nonketotik hiperozmolar durum ..... 26
2.4.13. Mekanik ventilasyon ve stres hiperglisemisi ..... 26
2.5. Hiperglisemi komplikasyonları ..... 26
2.6. Hiperglisemi tedavisi ..... 28
3. Tiamin ..... 29
3.1. Tarihçesi ..... 29
3.2. Biyokimyası ve metabolizması ..... 29
3.3. Besinsel kaynakları ..... 30
3.4. Emilim, transport ve atılımı ..... 30
3.5. Günlük gereksinimi ve toksisitesi ..... 31
3.6. Tiamin düzeyinin belirlenmesi ..... 31
3.6.1. Eritrosit transketolaz aktivitesi ölçümü ..... 32
3.6.2. Yüksek performansli likit kromatografi (HPLC) ..... 32
3.7. Tiaminin metabolizmadaki fonksiyonları ..... 32
3.8. Tiamin eksikliği nedenleri ..... 34
3.9. İnsanlarda tiamin eksikliği hastalıkları ..... 34
3.9.1. Beriberi ..... 34
3.9.2. Wernicke Ensefalopatisi (Wernicke-Korsakoff Sendromu) ..... 35
3.9.3. Tiamin Eksikliğine Bağlı Gelişen Diğer Hastalıklar ..... 36
3.10. Tiamin Tedavisine Klinik Yanıt ..... 37

3.11. Pediatri yoğun bakım ünitesinde tiamin düzeyleri..... 37

**HASTALAR VE YÖNTEM ..... 39**

**BULGULAR ..... 41**

**TARTIŞMA ..... 48**

**SONUÇLAR..... 58**

**KAYNAKLAR..... 59**

# KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| GLUT-4 | : Glucose transporter-4 |
| HbA1c | : Hemoglobin A1c (glukozile hemoglobin) |
| DM | : Diyabetes mellitus |
| SSS | : Santral sinir sistemi |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| ALL | : Akut lenfoblastik lösemi |
| IL-1 | : İnterlökin-1 |
| NO | : Nitrik oksit |
| vWF | : von Willebrand Faktör |
| WKS | : Wernicke-Korsakoff Sendromu |
| TDP | : Tiamindifosfat |
| TPP | : Tiaminpirofosfat |
| HPLC | : Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi |
| ATP | : Adenozintrifosfat |
| ph | : Power of Hydrogen |
| GABA | : Gamma-aminobütirik asit |
| DIC | : Disseminated intravascular coagulation |
| THTR-1-2 | : Thiamine Transporter 1-2 |
| HOMA-IR | : Homestatic model assesment-insulin resistance |
| TRMA | : Thiamine-responsive megaloblastic anemia |

| | |
|---|---|
| AIDS | : Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| WE | : Wernicke Ensefalopatisi |
| KP | : Korsakoff Psikozu |
| GSÜ | : Glikozilasyon son ürünleri |
| CRP | : C-reaktif protein |
| PRISM III | : Pediatric Risk of Mortality III |
| PELOD | : Pediatric Logistic Organ Dysfunction |

# TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hiperglisemiye neden olan zehirlenmeler ..... 11

Tablo 2: Bazı besinlerdeki tiamin miktarı ..... 19

Tablo 3: Ortalama günlük tiamin gereksinimi ..... 20

Tablo 4: Hastaların kan şekeri gruplarına göre yaş ve cinsiyetlerinin değerlendirilmesi ..... 31

Tablo 5: Hastaların kan şekeri gruplarına göre PRISM ve PELOD skorlarının değerlendirilmesi ..... 32

Tablo 6: Hastaların kan şekeri gruplarına göre yoğun bakım ve mekanik ventilasyonda kalış süresinin değerlendirilmesi ..... 33

Tablo 7: Hastaların kan şekeri gruplarına göre malnutrisyon değerlendirilmesi ..... 33

Tablo 8: Hastaların kan şekeri gruplarına göre insülin, c-peptid, HbA1c, kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi ..... 33

Tablo 9: Hastaların kan şekeri gruplarına göre tiaminpirofosfat ve laktat düzeylerinin değerlendirilmesi ..... 34

Tablo 10: Kan şekeri gruplarına göre vWF antijen ve DIC skoru değerlerinin analizi ..... 35

Tablo 11: Tiaminpirofosfat ve kan şekeri değerlerinin ROC analizi sonuçları ..... 36

Tablo 12: Kan şekeri ve tiaminpirofosfat cut-off değerlerinin mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi ..... 36

Tablo 13: Hasta ve kontrol gruplarının tiaminpirofosfat değerlerinin analizi ..... 36

Tablo 14: Tiaminpirofosfat değerlerinin değişkenlerle ilişkisinin analizi ..... 37

# ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Tiaminin kimyasal yapısı ..... 18

Şekil 2: Tiaminpirofosfat bağımlı enzimler ..... 22

Şekil 3: Hastaların kan şekeri gruplarına ve yatış anındaki tanılarına göre grafik analizi ..... 31

Şekil 4: Kan şekeri düzeyi ile tiaminpirofosfat ilişkisi grafiği ..... 34

Şekil 5: Tiaminpirofosfat ve kan şekeri değerlerinin mortalite ile ilişkili değerlerinin ROC analizi ..... 35

Şekil 6: Hastaların TPP düzeyi ve yatış anındaki tanılarına göre grafik analizi ..... 37

# STRES HİPERGLİSEMİSİ SAPTANAN HASTALARDA TİAMİNPİROFOSFAT DÜZEYİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Çocuk yoğun bakımda kritik hastalık hiperglisemisinde etiyolojik ve tedavi edilebilir faktörlerden biri olan tiaminpirofosfat eksikliğini saptamak ve morbidite-mortalite üzerine olan etkisini değerlendirmek.

**Hastalar ve Yöntem:** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan-Mustafa Eraslan Çocuk Hastanesine başvuran 200 (126 kritik hasta, 74 sağlıklı kontrol) çocuk çalışmaya alındı. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen olguların yatışta yaş, cinsiyet, tanı, malnutrisyon varlığı; PRISM, PELOD skorları; takipte mekanik ventilasyon ve yatış süresi değerlendirildi. Başvuru anında kan glukoz, tiaminpirofosfat, kortizol, insülin, c-peptid, HbA1c düzeyi, vWF antijen düzeyi, kan gazında serum laktat örnekleri alınarak analiz edildi.

**Bulgular:** Kan şekeri düzeyine göre gruplandırılan hastalardan, kan şekeri >150 mg/dl olan grupta sırasıyla yatış PRISM ve PELOD skorları daha yüksek; yoğun bakım ve mekanik ventilatörde kalış süreleri daha uzun; tiaminpirofosfat düzeyleri daha düşük olarak tespit edildi ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.01$). Solunum ve kardiyak problemleri nedeni ile yatan hastaların kendi grupları içinde daha fazla oranda kan şekerinin 150 mg/dl'den yüksek saptandığı tespit edildi. Kan şekeri >150 mg/dl ve tiaminpirofosfat <180 nmol/l olduğu durumda mortalite 3.342 kat artıp istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.014$). Kan şekeri >150 mg/dl olan hasta grubunda sırasıyla insülin, c-peptid ve kortizol değerlerinin yüksek olduğu saptandı ve bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.040$). Tiaminpirofosfat <180 nmol/l (n:38) olan grupta sırasıyla kan şekeri ve laktat yüksek; mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış

süresi daha uzun; PRISM skoru daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p=.0.038$, $p=0.001$).

**Sonuç:** Stres hiperglisemisi kritik hastada sık görülen ve klinik sonuçların kötüleşmesine neden olan bir tablodur. Stres hiperglisemisinin ve buna neden olan faktörlerin saptanması, kritik hasta çocukların tedavisine ışık tutacaktır. Tiamin eksikliği kritik hasta çocukta görülen ve klinik sonuçları kötüleştiren bir etkendir. Çalışmamızın verilerinde doğrultusunda stres hiperglisemisi görülen çocuklarda tiamin eksikliğinin de göz önüne bulundurulması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur.

**Anahtar Kelimeler:** kritik hasta çocuk, morbidite, mortalite, stres hiperglisemisi, tiaminpirofosfat

THE EFFECT OF THIAMINEPYROPHOSPHATE LEVELS ON MORTALITY AND MORBIDITY IN PATIENTS WITH STRESS HYPERGLYCEMIA

## ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study is to evaluate the thiaminepyrophosphate deficiency and effects on morbidity-mortality as a treatable factor of critical illness hyperglycemia in pediatric intensive care.

**Patients and Methods:** Two hundred children (126 critically ill patients, 74 healthy controls) were included in the study who admitted to Erciyes University Faculty of Medicine, Fevzi Mercan-Mustafa Eraslan Children's Hospital. At pediatric intensive care admission age, gender, diagnosis, malnutiriton, PRISM and PELOD scores; on follow mechanical ventilation and length of hospital stay durations recorded. Admission blood glucose, thiaminepyrophosphate, cortisol, insulin, c-peptide, HbA1c, vWF antigen, serum lactate in the blood gas sampling have been analyzed.

**Results:** The patients grouped based on blood glucose levels, the group whose glucose level in blood is more than 150 mg/dl; PRISM and PELOD scores were high, mechanical ventilation and length of stay in intensive care were longer, thiaminepyrophosphate levels were lower ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p<0.01$). Patients who have cardiac and respiratory problems more have been in the group whose blood glucose level is more than 150 mg/dl. In case of blood glucose >150 mg/dl and thiamine pyrophosphate <180 nmol/l is together; mortality incrases 3.342-fold and the case was statistically significant ($p=0.014$). The group whose glucose level in blood is more than 150 mg/dl respectively, insulin, c-peptide and cortisol levels found high and the findings were statistically significant ($p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.040$). In case of thiaminepyrophosphate <180nmol/l (n=38); respectively, glucose and lactate were high; mechanical ventilation and ICU stay were longer; PRISM score was higher and the findings were statistically significant ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.038$, $p=0.001$).

**Conclusion:** Stress hyperglycemia is a common situation seen in critically ill patients as a cause of worse clinical outcomes. Identification of stress hyperglycemia and causative factors of stress hyperglycemia, it will shed light on the treatment of critically ill children. Thiamine deficiency is common in critically ill patients and it's a worsening factor of clinical outcomes. According to the data of our study in children with stress hyperglycemia thiamine deficiency must be taken into consideration as a factor that should be treated.

**Key Words:** critically ill child, morbidity, mortality, stress hyperglycemia, thiaminepyrophosphate

# GİRİŞ VE AMAÇ

Pediatrik hastalarda beklenen yaşam süresinin artması, gelişmişlik düzeyinin artması ile pediatrik yoğun bakım ünitelerinde mortalite ve morbidite oranlarının azaltılması hedeflenmektedir. Kritik hasta hiperglisemisi yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinen bir faktördür (1). Etiyolojide insülin direnci, insülin eksikliği, sitokin ilişkili epinefrin ve glukagon gibi insülin karşıtı hormonların artışı gibi faktörler öne sürülmüştür (2). Hiperglisemi düzeyi ve süresi gerek erişkin gerekse de çocuklarda multiorgan yetmezliği sonucu mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (3). Benzer mekanizma ile diyabetik hastalarda insülin eksikliği ya da direnci sonucu gelişen hipergliseminin endotelyal hasar ve buna bağlı organ hasarını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte tiamin eksikliğinin eşlik ettiği diyabetik vakalarda kan şekeri regülasyonunun daha zor ve buna bağlı organ hasarının çok daha şiddetli olduğu bilinmektedir (4).

Genel olarak çocuklarda yapılan çalışmalarda tiamin eksikliği %7.5, kritik hasta çocuklarda ise yaklaşık olarak %28'dir (5, 6). Özellikle sepsis tanısıyla takip edilen hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğuna eşlik eden tiamin eksikliği varlığında gelişen laktik asidoz çok daha şiddetli olup multiorgan yetmezliği ve buna bağlı olarak mortaliteyi arttırmaktadır. Teorik olarak katabolizmaya bağlı artmış metabolik stres düşük tiamin seviyeleri ile ilişkilidir (7). Bu noktadan yola çıkarak çocuk yoğun bakıma yatan hastalarda başvuru anında hiperglisemi saptanan olgularda, tiaminpirofosfat düzeyinin mortalite ve morbiditeye etkisinin değerlendirilmesi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiğinde çocuk yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan hiperglisemi üzerinden gidilerek tiamin eksikliğinin tespiti; mortalite ve morbiditeyi azaltmak üzere düşük maliyetli, kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir etkin bir tedavi olarak tiamin desteğinin literatürde yer alabileceği öngörülmektedir.

# GENEL BİLGİLER

Hiperglisemi kritik hastalarda sık görülen bir patolojidir ve pediatri yoğun bakım ünitelerinde prevelansı oldukça yüksektir (3). Yatışın ilk 24 saati içinde kan glukoz düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde mortalitenin arttığı bilinmektedir (8).

Stres sürecinde hiperglisemi ilk olarak 17. yüzyılda Thomas Willis tarafından tanınmıştır. Hasar sonrası kısa süreli fizyolojik cevap olarak kabul edilse de bu durum ilaçlar, gıdalar, sıvılar ve insülin karşıtı hormonlar nedeni ile kritik hastalarda uzayabilmektedir (9).

Hipogliseminin prevelansı, sonuçları ve yönetimi ile ilgili bilgiler pediatrik literatürde net iken, hiperglisemi için aynı şey söz konusu değildir. Önceleri hiperglisemi kritik hastalarda adaptif bir değişiklik olarak kabul edilip, tedavi edilmezken, son yıllarda mortalite ve morbiditeyi artırdığı çok sayıda çalışma ile ortaya konmuştur (10, 11).

Akut hasar ile hiperglisemi arasındaki ilişki ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Claude Bernard tarafından hemorajik şoktaki hastalarda 'stres diyabeti', 'travmatik diyabet' 'hasarlanma diyabeti' terimleri ile tanımlanmıştır (12).

Hiperglisemi tüm yaş grupları için kritik hastada mortalite ve morbidite için ciddi bir risk faktörüdür. Hiperglisemi etiyolojisinin bilinmesi, önlenmesi ve tedavisi bu nedenle önemlidir.

## 1. Kritik Hasta Çocuk Morbidite ve Mortalitesi

### 1.1. Kritik hasta çocuk

Kritik hasta çocuğun en temel özelliği yaşamsal bulgularının gerçek ya da potansiyel olarak tehdit altında olmasıdır. Dolayısı ile kritik hasta çocuğa yaklaşımın en önemli özelliği zamana karşı yapılması ve önceliklerin belirlenmesidir. Unutulmamalı ki glukoz ve oksijen dağılımının bozulduğu hastada doğru girişim yapılmadığı takdirde mortalite ve morbidite kaçınılmaz bir durumdur. Kritik hasta çocuk ile uğraşan hekimin nihai hedefi mortalite ve morbiditeyi azaltmak olduğu için, gecikmeden hastayı tanıyabilmeli ve gereken ileri yaşam desteğini iyi bilerek uygulayabilmelidir. Burada dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta çocukların küçük erişkinler olmadıklarıdır. Çocuklar hem fiziksel hem de psikolojik olarak gelişmelerini henüz tamamlamamıştır. Fizyolojik bulguların patolojik bulgulardan ayırt edilebilmesi için her yaşa özgü normal değerlerin bilinmesi gerekir. Resüsitasyon ve stabilizasyon için bakım öncelikleri belirlenerek birincil değerlendirme (hava yolu açıklığı, solunumun sağlanması, dolaşım ve kanama kontrolü, kısa nörolojik değerlendirme ve ısı kontrolü yapılmalı ve uygun tedavi planına karar verilmelidir (13).

### 1.2. Kritik hasta çocukta mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler

Çocuklar çok geniş bir kritik hastalık yelpazesine sahiptir. Dolayısı ile çocuk yoğun bakımda mortalite ve morbiditeye etki eden faktörler çeşitlilik göstermektedir. Bu nedenle altta yatan patolojinin hızla tanınmasının yanı sıra mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerin göz önünde bulundurularak tedavinin planlanması önemlidir. Günümüzde tüm kritik hasta gruplarında bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri kullanılarak mortalite ve morbiditeyi değerlendirmeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu skorlama sistemleri içinde hasta yaşı, eşlik eden hastalık varlığı, hemodinamik durum, nörolojik durum, kan şekeri başta olmak üzere birtakım laboratuvar parametreleri üzerinden yola çıkarak tahminleme yapılmaktadır. Ayrıca hastanın sosyoekonomik durumu, yoğun bakıma kabul saati, yoğun bakımda kullanılan malzeme donanımı ve hizmet verecek personelin yetkinliği de mortalite ve morbiditeyi belirleyen faktörler arasındadır (14-16).

## 2. Kritik Hastalıklarda Hiperglisemi

### 2.1. Tanım

Kan glukoz düzeyinin normal sınırların üzerinde bulunması hiperglisemi olarak bilinmektedir ve kritik hastalarda sık görülen bir patolojidir. Glukoz metabolizmasının herhangi bir aşamasında ortaya çıkan aksaklık hipoglisemi veya hiperglisemiye neden olmaktadır.

Kontrol hipofiz, karaciğer, pankreas ve adrenal bezler arasındaki kompleks ilişki ile sağlanır. Normal kan glukoz düzeyinin 100 mg/dl'nin altında sıkı şekilde korunması dokuların glukoz alımı ve karaciğerde glukoz üretimi ile sağlanır (17). Vücudun toplam glukozunun %75'i beyin, eritrosit, karaciğer, bağırsak gibi dokular ve istirahatte insülin duyarlı olan kas ve yağ gibi dokular tarafından harcanır. Postprandiyal dönemde glukozdaki ani artış ile insülin salınımı uyarılır ve karaciğerde glukoz üretimi inhibe edilir ve insülin duyarlı dokularca glukoz alımı sağlanır. Ancak normogliseminin sıkı yönetimi sadece β-hücrelerden insülin salınımına bağlı değildir, karaciğer ve periferik dokularda insülinin etkinliği ile de ilişkilidir (18).

Yanık nedeni ile başvuran hiperglisemik çocuk hastalarda deri grefti reddi, bakteriyemi ve mortalitenin arttığı rapor edilmiştir (19). Kardiyak cerrahi sürecindeki hiperglisemik hastalarda nörolojik defisit ve ölüm ile hiperglisemi arasında korelasyon bulunmuştur (20).

Van den Berghe ve ark. 1500 cerrahi hastayı içeren randomize kontrollü çalışmada kan glukoz düzeyinin konvansiyonel tedavi ile 110 mg/dl'nin altında tutulduğu hastalarda mortalitenin %8'den %4.6 'ya düştüğü, kan enfeksiyonları, diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği, kritik hastalık polinöropatisi gibi morbiditenin %46 oranında azalttığını bildirmişlerdir (20).

NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation) stres hiperglisemisi üzerine yapılan en büyük randomize kontrollü çalışmadır (6104 hasta) ve karışık hasta profili olan yoğun bakım ünitesinde intensiv glukoz kontrolü (81-108 mg/dl) ile konvansiyonel glukoz kontrolü (144-180 mg/dl) kıyaslanmış ve sıkı glukoz kontrolünün belirgin olarak mortaliteyi artırdığı ortaya konmuştur (21).

**2.2. Mekanizması**

Diyabetik olmayan kritik hastalarda hipergliseminin nedeni organizmanın strese akut cevabı olarak artan sitokinler, insülin karşıtı etki gösteren stres hormonları ve insülin duyarlılığındaki değişikliklerdir. Stres hormonlarından başta kortizol olmak üzere glukagon, büyüme hormonu, epinefrin, glukoneogenezis ve glikojenolizi artırarak hiperglisemiye yol açmaktadır. Kritik hastalıkların akut döneminde artan tümör nekroz faktör-alfa plazma glukagonunu artırarak katkıda bulunmaktadır. Sepsis ve benzeri kritik hastalıklarda glukoz transporter-4'te (GLUT-4) azalma ve periferik dokularda insülin

direncinin oluşması hipergliseminin nedenlerindendir. Organizmanın strese cevabı olan bu adaptasyonun amacı hayati organlara glukoz sağlamaya yöneliktir. Akut hiperglisemide lökosit fonksiyonu, serbest oksijen radikallerinde artma, kan basıncı değişiklikleri, artmış vasküler permeabilite, anjiogenezis, kapiller oklüzyon, elektrolit değişiklikleri, asit-baz dengesinde bozulmalar, immünitede bozulma ve katabolizmanın hızlanması görülmektedir. Kritik hastalıklarda ortaya çıkan stres hiperglisemisi diyabeti olan veya olmayan hastalarda, hastane komplikasyonlarını artırmakta, hastanede kalış süresini uzatmakta ve mortaliteyi etkilemektedir (22-24). Bu nedenlerden dolayı optimal kan glukozunun sağlanması gereklidir.

Kan glukozunun normal sınırlarda tutarken hipogliseminin önlenmesi esastır. Kritik hastalarda fazla insülin uygulaması, yetersiz nutrisyon desteği, steroid ve sempatomimetiklerin dozlarının azaltılması, renal ve hepatik yetmezlik, diyabetik gastroparezi gibi nedenlere bağlı hipoglisemi gelişebilmektedir (25).

Hücresel düzeyde; fizyolojik şartlar altında enerji gereksiniminin %80-90'ı glukozdan glikolitik yollar ile %10-20'si pentoz fosfat yolu ile elde edilir (26). Hiperglisemik durumlarda daha fazla glukoz glikolitik yolda kullanılır ve daha fazla piruvat ve asetil-KoA üretilir; daha fazla NADH üretilir. NADH yüksek oranda olması ile psödohipoksi durumu oluşur (27). Bu durum oksijenin etkin kullanılamadığı, metabolik stresin oluştuğu durumdur ve klinik tablonun büyük kısmından sorumludur (28).

Yakın zamanda endoplazmik retikulumun yanık ve ağır travma hastalarında stres cevabı olarak aktive olduğu ve insülin direnci, hiperglisemi, inflamasyonla ilişkili santral intraselüler haberleşme yollarına sahip olduğu ortaya çıkmıştır (29).

### 2.3. Epidemiyolojisi

Hiperglisemi kritik erişkin hastalarda sık görülür ve prevelansı %3-71 arasında değişir (30). Kritik hasta çocuklarda hiperglisemi prevelansı daha az bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda hiperglisemi oranı %30-75 arasında raporlanmıştır (31). Sayısal değerlerdeki farklılıklar hiperglisemi değerlerinin ve popülasyonların farklılıklarından kaynaklamaktadır. Birçok çalışma erişkin ve çocuklarda hiperglisemi ciddiyeti ile mortalite arasında ilişkiyi ortaya koyarken; glukoz düzeyindeki dalgalanmaların da klinik sonuçlarla alakalı olduğunu bulmuştur (32). Pediatrik acilde hiperglisemi prevelansı %3.8-5'tir (12). Nondiyabetik erişkin akut miyokard enfarktüsü hastalarında bu oran %3'ten %71'e kadar değişebilmektedir (30). Sepsis tanısı ile yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda ise hiperglisemi sıklığı %50'dir (12).

Hiperglisemi sınırı 150 mg/dl alındığında kritik hasta çocuklarda hiperglisemi sıklığı %49-72 arasında; sınır 200 mg/dl alındığında %20-35 şeklinde raporlanmıştır (33). Pediatrik acilde sınır 150 mg/dl alındığında oran %3.8-5 olarak bulunmuştur (34).

Yoğun bakım ünitesinde en az mortalitenin (%9,6) görüldüğü ortalama glukoz düzeyi 80-99 mg/dl'dir ve glukoz düzeyi arttıkça mortalite de artmaktadır. Bu oran ortalama glukoz düzeyi 300 mg/dl'yi aştığında %42.5 olmaktadır (33).

### 2.4. Etiyolojisi

#### 2.4.1. Stres hiperglisemisi

Stres; vücut homeostazını bozan ve konakçı savunma sistemlerinde savaşa neden olan her şey olarak tanımlanmaktadır (35, 36). Sir David Cuthbertson 1942'de ağır travmalı hastalarda hipometabolik (tükenme) ve hipermetabolik (akış) cevabını tanımlamıştır. Tükenme fazı hasardan hemen sonra başlar ve 12-24 saat sonra sonlanır. Bu faz enerji tüketiminde ve kardiyak debide azalma, periferik vazokonstrüksiyon ve sempatoadrenal aktivitede artışla karakterizedir. Hiperglisemi sıklıkla tükenme fazı süresince olur ve glukoz seviyesi hasarın düzeyi ile paralel seyreder. Akış fazının başlangıcı oksijen alımı ve metabolik substratlarla tetiklenir. Hiperglisemi karakteristik bulgusudur ve glukoz üretimi ve insülin direnci sonucunda oluşur (12).

Temel kitaplarda tam olarak tanımlanmamış olmakla birlikte Amerikan Diyabet Birliği stres hiperglisemisini genellikle akut hastalıktan sonra düzelen yeni tespit edilmiş hiperglisemi olarak tanımlamıştır (37, 38). İki farklı tanısal kategoride değerlendirilir:

a) Amerikan Diyabet Birliği'nin tanımladığı hastane ilişkili hiperglisemi; diyabet kanıtı olmadan açlık glukozu >126 mg/dl veya rastgele glukoz >200 mg/dl

b) Prediyabetin hastalık ile glisemik kontrolünün bozulması; bu noktada hastaların glukozile hemoglobin (HbA1c) değerinin %7'den küçük olması gerekir (39).

Literatürde farklı değerler stres hiperglisemisi olarak adlandırılmıştır. Yayınlanan bir metaanalizde kan glukozu 150 mg/dl'nin altında olduğunda mortalitenin belirgin şekilde azaldığı yönündedir (40). Yapılan çalışmaların birçoğunda mortalite ve morbidite ile en güçlü ilişkili olan hiperglisemi sınırının >150 mg/dl olduğu belirtilmiştir (41).

Pediatrik popülasyonda stres hiperglisemisi ateş, nöbet, gastroenterit, dehidratasyon durumlarında sık gözlenir. İnsidansı %0.46-51.9 arasında değişmektedir (42).

Bununla birlikte şiddetli stres hiperglisemisi kavramı vardır ki; çok az sayıda olgu sunumunda ve küçük serilerde bildirilmiştir. Kan glukozunun 300 mg/dL ve üzerinde olduğu değerleri tanımlamaktadır. Şiddetli stres hiperglisemisi insidansı pediatrik acile kabul edilen hastalarda %0.13; ortalama yaş 8.8 ve %63 oranında erkeklerde daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu vakaların %49'unu solunum sistemi hastalığı olanlar oluşturmakla birlikte mortalite %22.2 bulunmuştur (43).

### 2.4.2. Diyabetik hiperglisemi

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda veya insülin etkisindeki yetersizlik sonucunda ortaya çıkan, belirgin biyokimyasal özelliği hiperglisemi olan, kronik seyirli endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İnsülin pankreasın β-hücrelerde sentezlenen ve enerji homeostazisini kontrol eden en önemli hormondur. İnsülinin mutlak veya görece eksikliği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozulmasına yol açar (44).

Tip 1 diyabet çocukluk yaş grubunda sık görülen, pankreatik β-hücrelerinin yıkımı ile giden, insülin eksikliği ile sonuçlanan kronik metabolik bir hastalıktır. Olguların büyük kısmı (%90) β-hücrelerinin otoimmün yıkımı ile giderken (Tip 1A), vakaların az bir kısmında (%10) β-hücrelerinin idiyopatik yıkımı veya yetmezliği söz konusudur (Tip 1B) (45). Tip 1 DM'de insülinin mutlak eksikliği nedeniyle ekzojen insülin tedavisi gereklidir. Klinik diyabetin başladığı dönemde adacık hücrelerinin %80-90'ının yıkıma uğradığı düşünülmektedir (44).

Tip 2 diyabet, henüz tüm yönleriyle anlaşılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan, etiyolojisi heterojen, karmaşık bir metabolik hastalıktır. Hastalığın yol açtığı kardiyovasküler risk, ayrıca körlük ve nefropati gibi tip 2 diyabete özgü komplikasyonlar, gelişmiş toplumlarda yaşlı nüfus için önemli bir morbidite ve mortalite kaynağıdır. Çocuklukta ilk kez 1979'da Pima Kızılderililerinde tanımlanan tip 2 diyabet 21. yüzyılda yalnız erişkinleri değil giderek artan bir hızda çocuk ve gençleri de etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olma yolundadır (46, 47).

Tip 2 diyabette insülin etkisine direnç, buna bağlı hiperinsülinemi ve görece insülin eksikliği vardır (48). Hedef dokularda insülin aracılı glukoz tüketimine direnç oluşur. Olağan koşullarda insülin direnci gelişmesi normoglisemiyi sağlamak için pankreasın β-hücrelerinden insülin salınımının artmasına yol açar ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Pankreastan insülin salınımında yeterli artış gerçekleşmediği takdirde tip 2 diyabet gelişir. Tip 2 diyabet geliştiren çocuk ve adolesanlarda normoglisemiden glukoz

toleransında bozulmaya geçiş, insülin duyarlılığının azalması, insülin etkisine direnç gelişmesiyle ilişkilidir (49). Bundan sonraki aşamada insülin salınımında yetersizlik de tabloya eklenir ve diyabet gelişir.

### 2.4.3. Neonatal hiperglisemi

Yenidoğan döneminde büyüme ve beyin gelişimi için glukoz desteği ve metabolizması çok önemlidir (50). Doğumdan sonra bebeği hipoglisemiden koruyabilecek glukoz infüzyon hızının 5-8 mg/kg/dk olduğu bilinmektedir. Yenidoğanlarda hiperglisemi için plazma glukoz düzeyinin >150 mg/dl sınır değer olarak kabul edilmektedir (51).

Doğumdan itibaren birçok sebep hiperglisemi yapabilmektedir. Özellikle ileri derece pretermlerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde intravenöz sıvı infüzyonu sırasında, gerekli düzenleme yapılmazsa yenidoğan hiperglisemisi ortaya çıkmaktadır (52). Yenidoğan hiperglisemisi genellikle geçici olmasına rağmen, küçük preterm ve hasta bebeklerde morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörü kabul edilmektedir (37).

Fizyopatolojisinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlisi prematür bebeklerin glukoz düzenleyici sistemlerinin immatür olmasıdır (proinsülinin insüline dönüşümünde kısmi defekt ve relatif insülin direnci) (50). Hiperglisemi insidansı araştırmanın yeri zamanı, hasta seçimi ve ölçüt farklılıkları nedeniyle değişiklikler göstermektedir. Hiperglisemi sıklığı ile doğum ağırlığı arasında ters bir ilişki olup, bu durum aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerde çok daha belirgin hale gelmektedir. Prematür bebeklerde %5.2, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr) olanlarda %6.5, çok düşük doğum ağırlıklılarda (<1500gr) %13.9 ve aşırı derecede düşük doğum ağırlığı olanlarda %30.8 gibi daha yüksek oranlara çıkmaktadır (52). Gebelik haftasına göre uygun doğum ağırlığı olanlarda %1.8, fazla doğum ağırlığı olanlarda hiperglisemi oranları %2.3 ile diğerlerine göre daha düşüktür. Hiperglisemi osmotik diürezli glukozüri, intraventriküler kanama, elektrolit dengesizliği, çok nadiren persistan diyabetes mellitus, prematür retinopatisi, mental retardasyon gibi uzun dönem sekellerle sonuçlanabilmektedir (51).

### 2.4.4. Zehirlenmelerde hiperglisemi

Bazı ilaçlarla zehirlenme durumunda hiperglisemi oluşabilmektedir (Tablo 1). İlacın farmakodinamik ve farmakokinetiğine göre uygun tedavi ve izlem dışında insülin ve/veya glukagon tedavisi kullanılarak tedavi edilir (25).

**Tablo 1:** Hiperglisemiye neden olan zehirlenmeler

| Hiperglisemiye neden olan zehirlenmeler |
|---|
| Salisilat zehirlenmesi |
| Kalsiyum kanal blokörü ilaçlarla zehirlenmeler |
| Kolinerjik ilaçlarla oluşan zehirlenmeler |
| Siyanid zehirlenmesi |
| Beta agonist ilaçlarla zehirlenmeler |
| Amitraz (Kenaz) zehirlenmesi |
| Aliminyum fosfit zehirlenmesi |
| Methadone zehirlenmesi |
| Endosulfan zehirlenmesi |
| Fenilbutazon zehirlenmesi |
| Fenitoin zehirlenmesi |
| Demir içeren ilaçlarla zehirlenmeler (birinci evre) |

### 2.4.5. Fetal hayatta hiperglisemi

Gebelikte diyabeti (Tip 1, Tip 2, Gestasyonel) olan kadınların gebelikle ilgili tüm riskleri artmıştır. Diyabetik annelerde polihidroamnios, preeklampsi, preterm eylem, kronik hipertansiyon, fetal mortalite, konjenital anomali, gestasyonel yaşa göre kilolu bebeğe sahip olma oranları artmıştır.

Maternal hiperglisemi fetal pankreasta hiperinsülinizme; hiperinsülinizm ile hiperglisemi de hepatik glukoz alımını, glikojen sentezini, lipogenez ve protein sentezini artırır. Klinik manifestasyonu hipoglisemi, takipne, kardiyomegali, kardiyak anomaliler, nöral tüp defekti, renal agenezi şeklinde olabilir (8).

### 2.4.6. Kistik fibroziste hiperglisemi

Kistik fibrozis ilişkili diyabetes mellitus gelişimi sıklıkla birinci dekaddan sonra görülür. Genç erişkinlerin yaklaşık %20'si hiperglisemi tedavisi alır. Kadınlarda prevelansı daha fazladır. Ketoasidoz nadirdir. Patogenezinde insülin direnci ile birlikte insülin sekresyon bozukluğu da vardır. Hastalara 8-10 yaştan sonra yıllık oral glukoz tolerans testi önerilir (8).

### 2.4.7. Anoreksiya nervozada hiperglisemi

Anoreksiya nervoza tedavisinde glukoz verilmesi ile ilk başta glukoneogenez baskılanır ancak devamında hiperglisemi görülebilir (53). Hiperglisemi sonucu ozmotik diürez, dehidratasyon ve hiperozmolar nonketotik koma gelişebilir (54).

### 2.4.8. Travmatik beyin hasarında hiperglisemi

Kafa travmalı çocuklarda hiperglisemi ve özellikle hipergliseminin sürmesi önemli bir negatif prognostik faktördür (55, 56). Ağır kafa travmalı hastalarda hiperglisemi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Akut hiperglisemi, beyin iskemisi ortaya çıktıktan sonraki nöron harabiyetini daha da artırır (57, 58). Beyinde hiperglisemi harabiyetine en duyarlı bölge, iskemik merkezi çevreleyen penumbra alanıdır (57, 59, 60). Hiperglisemi ile artmış serebral harabiyet arasındaki ana bağlantılardan biri, artmış glukoz konsantrasyonu ile doku asidozunun ve laktat seviyesinin artması gibi görünmektedir. Bu durum birkaç istisna dışında hemen bütün hayvan deneylerinde gösterilmiştir (61-63). Laktat artışının nöron, astrosit ve endotelyal hücre harabiyetine neden olduğu bildirilmiştir (64).

Hayvan çalışmaları, hiperglisemi ile birlikte yan etkilere sebep olabilecek ara durumların da olabileceğini göstermiştir. Örneğin neokortekste ekstraselüler glutamat birikimine sebep olmaktadır. Artmış glutamat seviyelerinin nöronal harabiyet yapabileceği düşünülmektedir (65). Ayrıca hiperglisemi DNA parçalanması, kan-beyin bariyerinin harabiyeti, ciddi hipoperfüzyonda kalmış penumbra dokusunun daha hızlı repolarizasyonu, beta-amiloid prekürsör protein artışı ve nöronal dokuda artmış superoksit seviyeleri ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (66).

### 2.4.9. Cushing Sendromunda ve feokromastiomada hiperglisemi

Cushing sendromunda glukozun iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde kullanımının ve glikojen yapımının azalması yanında glukoneogenezde artma ve glikokortikoidlerin insülin karşıtı etkileri nedeniyle kanda glukoz artmaya başlar. Ayrıca β-hücresine glukoz alımı ve glukoz metabolizmasının da

bozulması nedeni ile cushing sendromlu hastalarda insülin salgılanması da azalır ve sonuçta hiperglisemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet görülebilir. Bu durumun hastalarda artmış enfeksiyon riski, hastanede kalış süresinin uzaması ve mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (67). Feokromasitomada katekolamin fazlalığına bağlı olarak insülin salınımı ve etkisi α-adrenerjik bir mekanizma ile antagonize edilmektedir. Artmış glikojenoliz ve serbest yağ asidi mobilizasyonunun hastaların %60'ında preoperatif hipo-hiperglisemi gelişimine katkısı olmaktadır. Bu tip hiperglisemi genellikle insülin gerektirmez ve rezeksiyondan sonra düzelir (25).

### 2.4.10. Hematoloji-onkoloji hastalarında hiperglisemi

Kanser ve kanser tedavisinde uygulanan kemoterapi hem hastanın beslenmesini direkt olarak etkiler, hem de enerji metabolizması üzerinde çeşitli olumsuzluklara neden olur. Çocukluk çağı kanser hastalarında glukoz intoleransı, insülin direnci, insülin sekresyonunda bozulma, glukoz klirensinde gecikme, glukoz yapımında artış, Cori siklusu aktivitesinde değişiklik gibi karbonhidrat metabolizma bozuklukları görülebilir. Glukoz intoleransı bu hasta grubunda en sık ortaya çıkan metabolizma bozukluğudur ve tümör kitlesinin artışı ile birlikte glukoz düzeyleri de yükselme eğilimi göstermektedir. İnsülin direncindeki artış ve insülin salınımda bozukluklar, glukoz intoleransı ile sonlanmaktadır (68).

Çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında hiperglisemi sık bir komplikasyon olarak görülmektedir (69-71). ALL hücum tedavisinde özellikle L-asparaginaz ve steroid kullanımı ile hiperglisemi gelişir ve ilaçların kesilmesini takiben düzelir. Bu duruma 'geçici hiperglisemi' denir. Geçici hiperglisemi için değişik tanımlar yapılmasına rağmen en az iki ölçümde açlık kan şekeri 140 mg/dl'den veya tokluk kan şekerinin 200 mg/dl'den yüksek olması en sık kabul edilen kriterdir (72). Glukoz yüksekliğinde ilk bozulan parametre postprandiyal glukoz düzeyidir (71).

Değişik çalışmalarda geçici hipogliseminin %4-56 oranında görülebileceği bildirilmektedir (73). Çalışmalarda geçici hiperglisemi gelişimi için; (a) 10 yaşından büyük olmak, (b) obezite, (c) ailede diyabet öyküsü, (d) Down sendromu, (e) doğal L-asparaginaz kullanımı risk faktörü olarak saptanmıştır (25).

### 2.4.11. Hiperglisemiye neden olan metabolik hastalıklar

Konjenital metabolik hastalıklarda üç mekanizma ile hormon fonksiyonları bozulur:

a. Toksik maddelerin birikimi sonucu salgı bezlerinin yapısının bozulması,

b. Hormon sentezi veya salınımı için gerekli olan enerjinin direkt veya indirekt olarak temininde bozulma,

c. Organellerde hormon sentezinin ve hedef organa hormon transportunun engellenmesi.

Herediter hemokromatozis, herediter aseruloplazminemi, mitokondriyal bozukluklar, glikojen depo tip 1 ve 3, sistinozis, tiamin duyarlı megaloblastik anemi, bazı organik asidüriler, tiamin eksikliği, hipertrigliseridemiler diyabet ve/veya diyabetik ketoasidoz tablosu oluşan metabolik hastalıklardır (25).

### 2.4.12. Nonketotik hiperozmolar durum

Suda boğulma ile gelen çocuklarda başvuru glukoz değeri >250 mg/dl olanlarda bitkisel hayat veya ölüm oranları normoglisemik olanlara göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Hipoksi-iskemi sonrası hiperglisemi santral sinir sistemi (SSS) hasarını artırır. Hayvan modellerinde insülin tedavisi ile hipogliseminin düzeltilmesi sürecinde gelişebilen hipoglisemi ile SSS hasarı ve mortalite oranlarında artış görüldüğü tespit edilmiştir (8).

### 2.4.13. Mekanik ventilasyon ve stres hiperglisemisi

Mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan kritik hasta çocuklarda stres hiperglisemisi sıklığı %60- 89 oranında bildirilmiştir (37, 38, 74, 75). Mekanik ventilasyonun barotravma ile pulmoner ve sistemik sitokin cevabını artırdığı bilinmektedir (76). Bu değişikliklerin özellikle çoklu organ yetmezliği olan hastalarda stres hiperglisemisine neden olabileceği düşünülmektedir. Stres hiperglisemisi direkt olarak mekanik ventilasyonun oluşturduğu barotravma ile dolaylı olarak da kritik hastalık miyopatisinin gelişimi ile uzar (77, 78). Tip 1 diyabeti veya kistik fibrozisi olan çocuklarda hipergliseminin kötü kontrolü pulmoner fonksiyonun kötüleşmesi ile ilişkili bulunmuştur (79, 80).

## 2.5. Hiperglisemi komplikasyonları

Uzamış hiperglisemi ozmotik diürez, hipovolemi, elektrolit imbalansı ve hiperosmolar nonketotik komaya neden olabilir. Aynı zamanda iskelet kaslarında katabolizmaya neden olur (12). Makrofajlardan interlökin-1 (IL-1) salınımını inhibe ederek, fagositozu bozarak, nötrofillerden oksijen radikali üretimini

azaltarak immün sistemi baskılar ve postoperatif enfeksiyonları kolaylaştırır (81). Hiperglisemi inme, kafa travması ve miyokard infarktüsü hastalarında morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörüdür (12). Heterojen erişkin kritik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda hipergliseminin hastanede yatış süresi, enfeksiyon oranları ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (82). Çocuklarda az sayıda vaka içeren çalışmalarda kafa travması, sepsis, kardiyak hastalık, yanık, nekrotizan enterokolit hastalarında hipergliseminin kötü klinik sonuçlarla ilişkisi bulunduğu bildirilmiştir (83).

Bununla birlikte diyabetik hastalarda vasküler hastalık ile hiperglisemi arasında kuvvetli ve bağımsız bir ilişki vardır. Yüksek glukoz seviyesinin endotel hücre fonksiyon bozukluğuna neden olduğu açıkça ortaya konmuştur (84). Mekanizma kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak hücre içi metabolitleri toksik düzeye çıkararak ve anormal nitrik oksit (NO) üretimine neden olduğu düşünülmektedir (85). Von Willebrand faktör (vWF) endotelde sentezlenen bir glikoproteindir ve endotel hücresi hasarı ile ortaya çıkar (86). Endotel hücre hasarı için belirteç olarak kullanılır ve diyabetik-nondiyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyon ile ilişkilidir (87).

Hiperglisemi proinflamatuar kaskadları aktive eder, protrombotik etki ve lipit peroksidasyonu ile oksidatif stresi artırır. Bu da nötrofil fagositik aktivitesini ve lökositlerin oksidatif etkilerini azaltarak enfeksiyonu tetikler (10). Hiperglisemi dolaşımda insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve inflamatuar sitokinleri artırarak dolaylı olarak kanser hücrelerini etkiler. Bunun ötesinde, hipergliseminin kanser hücresi çoğalmasını, apopitoz ve metastaz üzerine doğrudan etkisini açıklayan çok sayıda neden vardır (88). Yüksek glukoz proliferasyon, migrasyon, invazyon, rekürrens gibi kanser hücresi davranışlarını kontrol eden yolakları aktive eder (89). Dahası yüksek glukoz ile onkojenik yolların epigenetik düzenlenmesi uyarılır ve bu durum kanser hücresi proliferasyonunu artırır (90, 91). Bu nedenle hiperglisemi kanser progresyonu için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Stres hiperglisemisi ile tip I diyabetes mellitus arasında ilişki olup olmadığı konusunda endişeler vardır. Herskowitz-Dumont ve ark. geçici hiperglisemisi olan hastaların bir kısmında 1 yıl içinde tip I diyabet geliştiğini bildirmiştir (92). Oron ve ark. stres hiperglisemisi tanısından monogenik diyabetes mellitus tanısına ulaştığı iki vaka bildirmiştir. Hastalardan birinde c. 687T ->C233R (ekzon 7) (anne ve 2 kardeş taşıyıcı), diğerinde c.616T->C p. T206 (ekzon 6) mutasyonları saptanmıştır (92).

Benzer şekilde McAllister ve ark. İngiltere' de yaptığı retrospektif bir çalışmada; 30 yaş ve üzeri acile başvuran vakaları geriye dönük olarak değerlendirdiklerinde; çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 86634 hastanın 3 yıllık kayıtları incelendiğinde; yoğun bakıma kabul edilen hastaların plazma glukoz düzeyi 90-180-270 mg/dl olan hastalarda sırası ile tip 2 diyabet gelişim riskini %1.4 - 3.17 ve %7.13 şeklinde bildirmiştir (93).

## 2.6. Hiperglisemi tedavisi

Kritik erişkin ve çocuk hastalarda hiperglisemi ciddiyeti ile korelasyon yalnızca kötü klinik sonuçlar açısından değil; glukoz kontrolü ve sonuçları ile ilgili de ilişki bildirilmiştir, ölçümlerde glukoz düzeyindeki değişimler geniş aralıklar gösteriyorsa klinik anlamda kötü sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir (31). Hiperglisemi yönetiminde kan glukoz seviyesi için kritik düzey net değildir. Enfeksiyöz komplikasyonlar 200 mg/dl'nin üzerindeki değerlerde artış gösterir. 140-180 mg/dl arasındaki değerler orta düzeyde hiperglisemi olarak kabul edilir ve stres sürecinde zararlı olmadığı, hücresel glukoz alım potansiyelini artırarak faydalı olduğu düşünülür. Hastanede yatan hastalarda kötü glukoz kontrolünün belki de en sık sebebi fazla beslenmeye bağlı alınan kaloridir (74). Kritik hastalarda dekstrozdan alınan kalorinin azaltılması, yağdan alınan kalorinin artırılması önerilir. Ancak omega-6 poliansatüre yağ asitleri içeren intravenöz lipit emülsiyonları akut akciğer hasarı olan hastalarda inflamatuar eikosanidleri artırması ile akciğer fonksiyonlarını bozabilir (94).

Hiperglisemisi olan birçok kritik hastanın tedavisinde insülin kullanılır. İnsülin aynı zamanda anabolizan, antiinflamatuar, antiapopitotik, endotel fonksiyon bozukluğunu ve hiperkoagülabiliteyi azaltıcı etkileri ile katabolik hastalarda özellikle fayda sağlar (74). Tedavide farklı insülin rejimleri kullanılabilir. Tedavi hedefi kan glukoz seviyesini hipoglisemiden koruyacak kadar yüksek ancak katabolizma, ketoasidoz, hiperozmolarite, enfeksiyon riskinden uzaklaştıracak kadar düşük olmasıdır (33). Hedef glukoz düzeyi için 80-110 mg/dl aralığı seçildiğinde, hafif hiperglisemi değerleri olan 140-180 mg/dl ile kıyaslandığında ek fayda sağlamadığı ancak hipoglisemi riskini artırdığı kanıtlanmıştır (95). İnsülin tedavisinin en çok korkulan yan etkisi hipoglisemidir. Tüm dünyada pediatrik iyatrojenik kısa süreli hipogliseminin mortalite oranları bilinmemektedir. Erişkinlerle kıyaslandığında normoglisemik aralıklar yaş gruplarına göre farklıdır, infantlarda 50-80 mg/dl, çocuklarda 70-100 mg/dl iken erişkinde 80-110 mg/dl'dir. Çocuk ve infantlarda insülin duyarlılığı daha fazladır bu nedenle insülin infüzyonundaki 0.01 IU/sa'lik oynama major değişikliklere neden olabilir. Erişkinde insülin infüzyon değişimi minimum 0.2-0.5 IU/sa'tir (3).

Son olarak glisemik kontrol üzerinde Amerikan Diyabet Birliği'nin 2009'daki önerileri;

a. Hastaların çoğunda 140-180 mg/dl tercih edilebilir

b. 110-140 mg/dl aralığı seçilmiş hastalarda tercih edilebilir

c. >180 mg/dl önerilmez

şeklindedir (96).

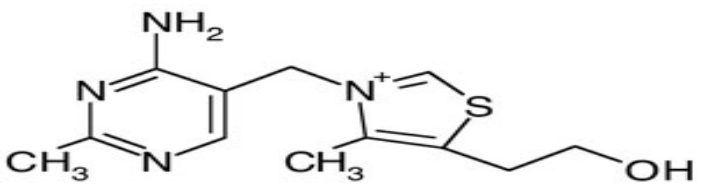
## 3. Tiamin

### 3.1. Tarihçesi

B1 vitamini (tiamin) ilk keşfedilen vitamindir. Bu vitaminin keşfi vitamin bilgisini başlatmıştır. Eijkman 1890 yılında beyazlatılmış pirinçle beslediği güvercinlerde insanlarda beriberi kliniği ile benzeyen polinörit geliştiğini gözlemiştir. Vitamin kelimesi 1911'de B1 vitaminin ilk kez kristalize bir şekilde elde etmeyi başaran Funk'un önerdiği vitalamin (yaşam için gerekli amin) sözcüğünden köken almıştır. 1926'da Jönsen ve Donath tiamini saf olarak elde etti, içinde kükürt atomu bulunduğu anlaşılarak tiamin adı verildi. Williams ve ark. 1936'da tiaminin kimyasal yapısını bulmuş ve vitamini sentezlemişlerdir (97).

### 3.2. Biyokimyası ve metabolizması

Tiaminin 2,5-dimetil-6-amino pirimidin 4-metil-5-hidroksietil tiazoldür, kapalı kimyasal formülü $C_{12}H_{17}CIN_4OS.HCI$'dır, moleküler ağırlığı 337.27 g/mol'dür. Kimyasal yapısı bakımından bir metilen köprüsü ile birbirine bağlanmış ve pirimidin ve tiazol halkası içeren bir bileşiktir (Şekil 1) (97).




**Şekil 1 :** Tiaminin kimyasal yapısı

Doğal olarak sentez edilen maddeler içerisinde tiazol halkası içeren tek maddedir. Tiamin genellikle asit ortamda tuz halinde, alkali ortamda ise serbest tiamin olarak bulunur. Suda çözünür, ısıya, sodyum bikarbonata, sülfite, alkole, ultraviyole ve x-gama ışınlarına dayanıksızdır (40).

### 3.3. Besinsel kaynakları

Yiyecek olarak kullanılan bütün bitkilerde ve hayvansal dokularda az da olsa bulunur. Tane halindeki hububat türlerinin tohumlarında özellikle kabuk (kepek) kısmında nispeten fazla bulunur. Maya, kırmızı et, kepek ve yumurta tiaminin daha fazla bulunduğu gıdalardır. Beyazlatılmış (kepeksiz) undan yapılmış ekmek, makarna ve benzeri besinlerin azalan tiamin içeriğini telafi etmek için bunların içine tiamin katılması tavsiye edilir. Vitamin bakımından zenginleştirme denilen bu yöntem bazı ülkelerde rutin olarak uygulanmaktadır. Bazı besinlerdeki tiamin miktarı tablo 2'te verilmiştir (98).

**Tablo 2:** Bazı besinlerdeki tiamin miktarı

| Besin | mg/100 gr |
|---|---|
| İşlenmemiş buğday | 0.4 |
| Beyaz ekmek | 0.05 |
| Kepek | 2-4 |
| Baklagiller | 0.4 |
| Kuru bira mayası | 6-24 |
| Taze sebze, meyve | 0.02 |
| Koyun eti taze | 0.16-0.20 |
| Sığır eti taze | 0.08-0.30 |
| Balık eti taze | 0.01-0.1 |
| Yumurta | 0.9 |
| Süt | 0.04 |

### 3.4. Emilim, transport ve atılımı

Tiamin ince bağırsakta en çok jejunum ve ileumdan aktif transport ve pasif difüzyon yolu ile absorbe edilir (98). Kalın bağırsaktan absorbe edilmediğinden, bağırsak florasındaki bakterilerin sentez ettiği tiaminin bir yararı yoktur. Normal erişkinde toplam tiamin konsantrasyonu 25-30 mg'dır. İskelet kası, kalp, böbrek, karaciğer ve beyin yüksek düzeyde tiamin içerir. Tiamin turnoveri en çok periferik sinirde daha sonra serebellumda bildirilmiştir. Hızlı turnoveri ve

depolanmaması nedeni ile diyette günlük olarak alınması önemlidir (40). Alkolizm ve folik asit eksikliği tiamin absorbsiyonunu azaltır, fazla miktarda alındığında ise vücutta tutulmaz, değişmemiş tiamin veya pirimidin içeren asit metabolitler halinde böbreklerden itrah edilir (99).

### 3.5. Günlük gereksinimi ve toksisitesi

Tiamin gereksinimi, metabolizmanın hızlandığı durumlarda ve karbonhidrat içeren gıdaların alımının artması ile artar. Koşullarla değişmekle birlikte günlük ortalama gereksinim yaşa göre değişmektedir (Tablo 3) (100). Alım azlığına, ihtiyacın artmasına ya da emilimin azalması nedeniyle oluşan tiamin eksikliği duysal ve motor polinörite bağlı kuru beriberi, yüksek debili konjestif kalp yetmezliğine bağlı yaş beriberi, santral sinir siteminin etkilenmesine bağlı Wernicke-Korsakoff Sendromuna (WKS), anne sütündeki eksikliğe bağlı süt çocukluğunda gelişen infantil beriberiye yol açabilir. Tedavide intravenöz, intramuskuler ya da oral tiamin kullanılır (99).

**Tablo 3:** Ortalama günlük tiamin gereksinimi

| Yaş | Günlük gereksinim |
|---|---|
| Yenidoğan - 6 ay | 0.2 mg |
| 7 ay - 1 yaş | 0.3 mg |
| 1 - 3 yaş | 0.5 mg |
| 4 - 8 yaş | 0.6 mg |
| 9 - 13 yaş | 0.9 mg |
| 14 - 18 yaş erkek | 1.2 mg |
| 14 - 18 yaş kız | 1 mg |

### 3.6. Tiamin düzeyinin belirlenmesi

Total kan, plazma ve idrar tiamin düzeyi vücut tiamini konusunda bilgi verir ancak güvenilir değildir. Bu nedenle ölçümler eritrosit hemolizatında tiamindifosfat bağımlı enzim olan transketolazın indirekt veya direkt tiamindifosfatın (TDP) yüksek performanslı likit kromatografisi (HPLC) yöntemleri ile yapılır. Eritrositler ve lökositler başlıca tiamindifosfat, plazma ise serbest tiamin ve tiaminmonofosfat içerir. Vücuttaki tiaminin %85-90'ı tiamindifosfat(tiaminpirofosfat) şeklinde bulunur (40).

### 3.6.1. Eritrosit transketolaz aktivitesi ölçümü

Genellikle kırmızı kan hücreleri hemolizatında eritrosit transketolaz aktivitesi ölçümü kullanılır. Normal insanlarda bu ölçümler transketolaz aktivitesi TDP eklenmesi ile %0-15 arası değişim gösterirken, tiamin eksikliği olanlarda bu aktivite %25'i geçtiğinde kesin tiamin eksikliği tanısı konur. Parenteral tiamin tedavisi ile değerler 24 saat içinde normale döner (40).

### 3.6.2. Yüksek performansli likit kromatografi (HPLC)

HPLC'nin avantajı tiamin ve fosfatlarının kandan direkt ölçümüne olanak sağlamasıdır. Bu teknik ile sonuçlar daha hızlı ve daha güvenlidir. Referans aralıkları; farklı çalışmalarda sağlıklılarda tiaminpirofosfat (TPP) için 120±17.5, 70.3-178.6, 138±33, >170 nmol/l olarak bildirilmiştir (40, 101-103). Yapılan bir diğer çalışmada %80 spesifite ve %75 sensitivite ile tiaminpirofosfat sınırı 180 nmol/l olarak belirlenmiştir (104).

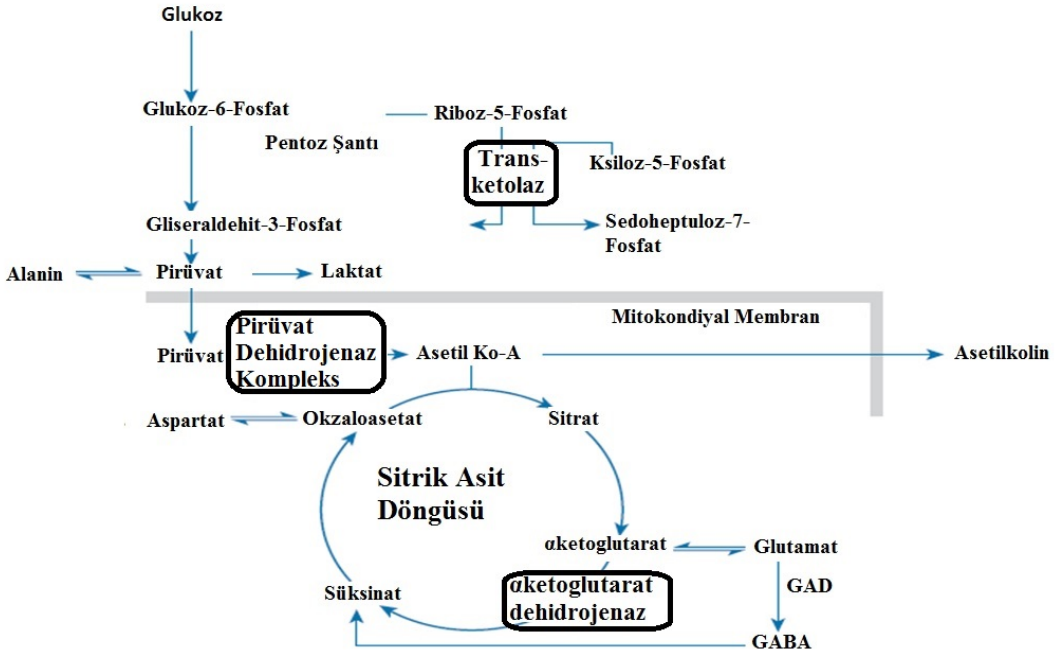
## 3.7. Tiaminin metabolizmadaki fonksiyonları

Tiamin vücutta ATP'ye bağımlı pirofosfotransferaz tarafından fosfatlanmak suretiyle aktif formu tiaminpirofosfat'a dönüşür ve asetaldehit gruplarının bir molekülden bir başkasına transferini sağlayan enzimlerin koenzimi olarak işlev yapar ve vücutta karbonhidratların ara metabolizmasında önemli rol oynar (99).

Tiamin hücreye alındıktan sonra hızlıca difosfat esterine çevrilir ve tiamindifosfat diğer bir adıyla tiaminpirofosfat şeklinde adlandırılır. TPP, krebs döngüsünde α-ketoasitlerin oksidatif dekarboksilasyonununda piruvat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzim kompleksinde, glukozun direkt oksidasyonunda pentoz fosfat yolu enzimlerinden transketolaz reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alır. Tiamin eksikliğinde alanin ve laktat birikimi olur. Talamik nöronal hasarın altında laktat artışı ile beyin pH değişimleri yatmaktadır. Diğer taraftan asetilkolin, GABA, glutamat sentezi bozulur. Vücutta tiamintrifosfatın rolü, tam anlaşılamamış olup, klor kanallarında görev aldığı tahmin edilmektedir (40).

Piruvat dehidrogenaz, piruvatı (ve dolayısıyla karbonhidrat metabolizmasının ürünlerini) oksidasyona (trikarboksilik asit siklüsü yoluyla) ve lipojenezise veren anahtar enzimdir. Piruvat dehidrojenazdaki tiamindifosfatın rolünden anlaşılana göre, tiamin yetersizliğinde piruvatın asetil-CoA'ya dönüşmesi ve buradan, piruvatın sitrik asit siklusuna girişi zayıflar. Karbonhidrat metabolizmasındaki tiaminin

merkezi rolünden anlaşılacağı üzere, gereksinim esas olarak karbonhidrat girdisine bağlı görünmektedir (105).




**Şekil 2:** Tiaminpirofosfat bağımlı enzimler

Tiamin, pankreas β-hücrelerinin normal fonksiyonu için esansiyel olarak gereklidir ve bu vitaminin eksikliği insülin sentez ve sekresyonunu olumsuz yönde etkiler. Tiaminin pankreas beta-TC-6 hücrelerine alımı ısı ve pH bağımlı taşıyıcı aracılı tiamin reseptör-1 (THTR-1) ve tiamin reseptör-2 (THTR-2) ile olmaktadır. Tiamin seviyesindeki değişiklikler pankreas THTR-1 ekspresyonunu THTR-2'ye göre daha fazla etkilemektedir (106). Bağırsak ve pankreastaki THTR-1 ve 2 proteinlerinin fonksiyonundaki değişiklik tiamin emiliminin azalması ve pankreasın endokrin fonksiyonunda azalma ile hem tiamin eksikliğinin hem de hipergliseminin şiddetlenmesine yol açmaktadır (107).

Glukoz toleransı bozulmuş kan şekeri yüksek 12 hastaya tiamin 3x100 mg ve plasebo sırasıyla altışar hafta verilmiş ve yüksek doz tiamin desteğinin plaseboya göre açlık kan şekeri ve insülinini, 120.dk insülinini ve HOMA-IR'yi düşürdüğü, hiperglisemili hastalarda bozulmuş glukoz toleransını düzelttiği ve bunlarda diyabet gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (108).

Tiamin bakımından yetersiz diyet ile 1 ay boyunca beslenen sıçanlarda insülin salınımının baskılanarak serum insülininde %14 düşüş gözlenmiş, aynı zamanda glukoz taşınımı 2 kattan fazla azalmıştır. Bu

hem tiamin eksikliğinde insülin etkisinin azaldığını hem de uygun glukoz metabolizmasının tiamine bağlı olduğunu göstermektedir (109).

Tiamin eksikliği ile laktik asit metabolizması da bozulur ve birikimi ile metabolik asidoz gelişir. Yapılan bir çalışmada yoğun bakım hastalarında tiamin eksikliğinin laktik asit birikimi ve hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ortaya konmuştur (110).

### 3.8. Tiamin eksikliği nedenleri

Tiamin eksikliği nedenleri; diyette yetersiz alımı, azalmış emilim, transport bozuklukları, ihtiyacın artması ve artmış kayıplardır. Alkol bağımlıları, AIDS hastaları, karaciğer hastalığı olanlar, tekrarlayan kusmaları olanlar (hiperemezis gravidarum), tiaminsiz parenteral sıvılarla beslenenler veya aminoasit solüsyonu ile uzun temas eden tiaminli parenteral sıvılarla beslenenler tiamin eksikliği açısından risk altındadır. Antihiperglisemik ajan olan tolazamid de tiamin eksikliğine neden olur. Bol kalori ve bol karbonhidrat içeren ancak yeterli vitamin ve protein içermeyen 'yüksek kalorili malnutrisyon' hastalarında da tiamin eksikliği görülür (97).

### 3.9. İnsanlarda tiamin eksikliği hastalıkları

Tiamin metabolizmasının kalıtsal hastalıkları lösinozlar, konjenital laktik asidozlar ve megaloblastik anemilerdir. Hipervitaminozuna rastlanmamıştır (105).

#### 3.9.1. Beriberi

Eskiden beriberi hastalığı, başlıca beslenme kaynağı pirinç olan Uzak Doğu insanlarının yaygın bir hastalığı idi. Bu ifadenin Malezya dilinde güçsüz anlamına gelen 'beri' sözcüğünden türemiş bir isim olduğu sanılmaktadır.

Beriberi klinik bulguları yaşla birlikte değişkenlik gösterir. Hastalığın üç major formu vardır; kuru beriberi, yaş beriberi ve infantil beriberi. Kuru beriberi simetrik duyu, motor ve refleks fonksiyon kaybı ile prezente olan, özellikle distali tutan periferik nöropati ile karakterizedir. Yaş beriberi periferik nöropatiye ek olarak ödem, taşikardi, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği ile bulgu verir. Hemodinamik değişiklikler yüksek kardiyak output ve düşük periferal dirence bağlıdır. Nadiren hastalarda fulminan beriberi formunda taşikardi ve dolaşım kollapsı gelişir.

Gelişen beyin tiamin eksikliğinin yıkıcı etkilerine karşı erişkin beynine göre daha hassastır. Örneğin anne sütü alan bebeklerde infantil beriberi gelişebilir ancak genellikle anneler asemptomatiktir. Gebe ve emziren kadınlarda tiamin eksikliği yüksek oranda görüldüğü rapor edilmiştir. Gebeliğin son trimesterinde tiamin ihtiyacı daha da çok artar. Maternal tiamin eksikliği; alım azlığı, tiaminazlar ve antitiamin bileşenler, alkol alımı, gastrointestinal hastalık, hiperemezis gravidarum, AIDS'tir. Aynı zamanda tiamin eksikliği intrauterin büyüme geriliğine ve TDP bağımlı enzimlerin aktivitesinin azalması ile beyinde miyelinizasyonda gecikmeye neden olur.

İnfantil beriberi sıklıkla 2-6 ay arasında görülür. İnfantlarda kardiyak, afonik, pseudomenenjitik formları görülebilir. Kardiyak beriberide yırtıcı yüksek sesle ağlama, kusma ve taşikardi görülür. Tiamin eksikliği giderilmezse konvülziyonlar ve ölüm sıktır (40).

Beriberi hastalarında arteriyel oksijen konsantrasyonunun venöz oksijen konsantrasyona göre düşük olduğu tespit edilmiş. Bu da bu hastalıkta oksijen değişiminin bozuk olduğunu göstermektedir (97).

### 3.9.2. Wernicke Ensefalopatisi (Wernicke-Korsakoff Sendromu)

Wernicke ensefalopatisi (WE) kronik alkolizmin sık görülen bir nöropsikiyatrik komplikasyonudur. Ağır gastrointestinal sistem hastalıklarında ve AIDS hastalarında da sık görülür. WE hastalarının otopsilerinde beyinde TDP bağımlı üç enzimin de aktivitesi düşük olarak bulunmuştur. Alkolizmi olan hastalarda tiamin eksiliği gastrointestinal sistemden emilim azlığı, hepatosteatoz ve fibroza bağlı karaciğerde azalmış tiamin depoları ve diyetle alım azlığına bağlı olarak gelişir. Ek olarak etanol gastrointestinal sistemden tiamin transportunu ve beyindeki fosforilasyonunu bloke eder. Akut olarak oküler palsi, nistagmus, ataksi ve şuur bozukluğu ile tanı alır. Hastaların %80'i periferal nöropati bulguları da taşır. Klasik kitaplarda oftalmopleji, ataksi ve konfüzyon triadı görülmesi gerektiği yazarken bir çok hastada tanı gözden kaçmaktadır. Otopsi ile tanı almış vakalarda bu triadın karşılanmayabileceği sadece psikomotor yavaşlama veya apati varlığı görülmektedir (40).

Korsakoff psikozu (KP) genellikle başlangıçta WE tanısı alan hastalarda gelişir. KP retrograd ve anterograd amnezi, kavrama fonksiyonlarda bozulma, azalmış girişkenlik ile karakterize amnestik-konfobulasyon sendromudur.

Nöropatolojisinde; akut WE'de mamiller cisimler ve talamusun perviventriküler bölgelerinde hemorajik lezyonlar görülür. WE'de serebellar vermiste belirgin nöron kaybı gelişir. Manyetik rezonans görüntülemede mamiller cisim atrofisi, talamik doku kaybına bağlı lateral ventriküllerde dilatasyon, serebellar atrofi görülür (40).

WE tanısı çocuklarda gözden kaçmaktadır literatürdeki 30 vaka 20 yaş altındadır. Altta yatan en sık sebep malignensilerdir (11 vaka). On üç vakada sebep bulunamamıştır (111).

Otörler tiamin eksikliğinde ATP sentezinde bozukluk olduğunu öne sürmüşlerdir, ratlarda yapılan bir çalışmada tiamin eksikliğinin ensefalopati, korteks, beyin sapı, serebellum ve subkortikal yapılarda DNA sentezinin bozulduğu ve tiamin ile düzeldiği gösterilmiştir (112).

### 3.9.3. Tiamin Eksikliğine Bağlı Gelişen Diğer Hastalıklar

Subakut nekrotizan ensefalomiyelopati, opsoklonik serebellopati ve Nijer dönemsel ataksisinde de tiamin eksikliğinin neden olduğu varsayılmaktadır. Son dönem karaciğer yetmezliği de tiamin eksikliği ile sonuçlanır ve karaciğer yetmezliğindeki beyin disfonksiyonu tiamin eksikliğine bağlı olarak da gelişir (40).

Tiamin transport ve metabolizmasına ait bozukluklar farklı hastalıklara neden olur. Tiaminin hücre içine taşınmasını sağlayan taşıyıcıların defektlerinde tiamin cevaplı megaloblastik anemi ve biotin cevaplı bazal ganglion hastalığı gelişir. Tiaminpirofosfat sentez bozukluklarında az sayıda hastada epizodik ataksi, gelişimde gecikme görülür. Tiaminpirofosfatın mitokondri içine taşınmasında bozukluk varsa Amish letal mikrosefalisi görülür. Piruvat dehidrojenaz eksikliği ve akça ağacı şurubu hastalığında tiamin alımı ve metabolizması bozuktur ve tiamin eklenmesine klinik ve biyokimyasal yanıt alınır (113).

Tiamin cevaplı megaloblastik anemi; nadir otozomal resesif gelişen hücresel tiamin eksikliğine bağlı hematopoezdeki etkilenme ile megaloblastik anemi, trombositopeni ve lökopeni, pankreas adacık hücrelerindeki eksikliğine bağlı diyabetes mellitus, kohlear hücrelerdeki eksikliğine bağlı sensorionöral işitme kaybı, hafif trombositopeni, lökopeni ile karakterizedir. Tiaminin hücrelere alımı bozulmuştur. Tiamin verilmesi ile megaloblastik anemi ve DM'de iyileşme görülmektedir (114).

Tip 1 diyabet hastalarında tiamin eksikliği rapor edilmiştir. Çocuklarda akut tiamin eksikliği diyabetik ketoasitoz, laktik asidoz ve hiperglisemi ile bulgu verebilir. Bir başka çalışmada yüksek eritrosit tiaminpirofosfat ve transketolaz aktivitesi ile düşük tiamin düzeyleri diyabetlilerde rapor edilmiştir (4). Renal klirenste artma, tiaminin fraksiyone ekskresyonuna bağlı olarak tip 1 diyabette %76 tip 2 diyabette %75 oranında tiaminin plazma seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (4).

Konuşma geriliği olan ve soya bazlı mama ile beslenen İsrailli ortalama yaşı 32 ay olan 20 çocuğun alındığı çalışmada hastalarda kontrol grubuna göre belirgin tiamin eksikliği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bağımsız yürümede de gerilik görülmüştür (115).

Literatürde 25 yaşındaki anoreksiya nervozalı hastada refeeding sendromu sürecinde WE kliniği gelişmiş olup tiamin eksikliği tespit edilmiş; oral ve intravenöz tiamin tedavisi ile kliniğinin düzeldiği görülmüştür (116).

### 3.10. Tiamin Tedavisine Klinik Yanıt

Tiamin eksikliği 14 günde gelişir ve intravenöz destek ile saatler içinde klinik olarak düzelebilir (117). Beriberi veya WE şüphesi olan hastalara parenteral tiamin desteği verilmelidir. İntramusküler veya intravenöz olarak 50-100 mg başta yapılır. Bir-iki hafta boyunca günlük devam edilir ve ardından günlük oral doz 10 mg olarak devam edilir (118). Parenteral beslenme sıvılarına günlük 2 mg tiamin eklenmesi önerilmektedir. Sağlıklı bireylerde her 1000 kcal besinde 1-1.5 mg tiamin bulunması gerekmektedir (97). Gastrointestinal sistemden emilimi problemli olabilecek hastalarda özellikle parenteral yol tercih edilmelidir. Yaş ve kuru beriberide tedaviye yanıt ilk 24 saat içinde görülür. Duyu kaybı ve motor zayıflığın düzelmesi haftalar ve aylar alabilir. WE hastalarında tiamine yanıt nöronal kayba göre değişken olmakla birlikte oftalmopleji ilk 24 saatte düzelmeye başlar. Nöron kaybına bağlı olarak tüm bulgular geri dönüşümlü değildir (40).

Yüksek glukoz ortamında yapılan in vitro deneylerde inek retinal hücrelerinin konsantrasyonunda kültüre edilmesi ile laktat ve glikozilasyon son ürünlerinde (GSÜ) artış; insan umblikal ven hücrelerinin GSÜ'de artış olduğu bulguların tiamin eklenmesi ile gerilediği görülmüştür. Benzer şekilde inek aortik endotel hücrelerinin yüksek glukoz içeren ortamda kültüre edilmesi ile endotel hasar belirteci olan vWF'nin ortamda arttığı, hasarlı entelin migrasyonunun azaldığı ve tiamin eklenmesi ile olumsuz etkilerin düzeldiği görülmüştür (119).

### 3.11. Pediatri yoğun bakım ünitesinde tiamin düzeyleri

Tiamin eksikliği tüm dünyada giderek daha fazla tanı almaktadır. Bu oranlar en yüksek Güneydoğu Asya'dadır. Tiamin eksikliği Brezilya'da hasta çocuklarda %28 oranında raporlanmıştır (5).Yapılan bir

çalışmada okul çocuklarında tiamin eksikliği %7.5, borderline tiamin düzeyi olanlar da %10'dan fazla bulunmuştur (120). Diğer bir çalışmada acile başvuran erişkinlerde tiamin eksikliği %21 olarak tespit edilmiş (5).

Bilgilerimize göre kritik hasta çocuklarda tiamin eksikliği prevelansı bilinmemektedir. Sadece bir pediatrik çalışmada daha çok iyi beslenen çocukları içeren değerlendirme yapılmış ve prevelans %12.5 olarak saptanmış ve tiamin eksikliğinin çocuklarda 3 kat daha fazla görüldüğünü bildirilmiştir (117). Yapılan bir diğer çalışmada pediatrik yoğun bakım ünitesine ilk kabulde bakılan tiamin düzeyleri %28 hastada düşük bulunmuştur (5). Alman 60-70 yaş arası kadınların 1/3'ünde tiamin eksikliği tespit edilmiştir (119).

# HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından TTU-2013-4694 proje kodu ile desteklendi ve Klinik Araştırmaları Etik Kurulundan 2013/319 karar no ile 07.05.2013 tarihinde onay alınarak gerçekleştirildi.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fevzi Mercan-Mustafa Eraslan Çocuk Hastanesine başvuran 200 (126 kritik hasta, 74 sağlıklı kontrol) çocuğu kapsamaktadır.

Yatış öncesinde diyabet tanısı ile takip edilen, steroid, β2 agonist kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesine kabul edilen olguların yatışta yaş, cinsiyet, tanı, malnutrisyon varlığı; PRISM ve PELOD skorları; takipte mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda yatış süresi değerlendirildi. Başvuru anında kan glukoz, tiaminpirofosfat, kortizol, insülin, c-peptid, HbA1c düzeyi, vWF antijen düzeyi, kan gazında serum laktat örnekleri alınarak analiz edildi. Hastalar kan şekeri değerlerine göre ≤150 mg/dl olan ve >150 mg/dl olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Kan şekeri ölçümleri hasta başında Roche Accu-Chek kan şekeri ölçüm cihazı ile yapıldı. Laktat ölçümleri Siemens Rapidlab-1265 cihazında çalışıldı.

Çalışmanın diğer laboratuvar analizleri Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi.

HbA1c düzeyi Roche Cobas-6000 0.5 ml tam kan örneğinde immunoassay yöntemi ile çalışılarak değerlendirildi.

İnsülin, kortizol ve c-peptid düzeyi için 3 ml kan düz tüpe alınarak Roche Cobas-8000-2 cihazında immünoassay yöntemi ile çalışıldı.

Tiaminpirofosfat düzeyi EDTA'lı tüpe alınan 2 ml kanda Agilent HPLC 1100 cihazında HPLC yöntemi ile analiz edildi. Tiaminpirofosfat düzeyi <180 nmol/l eksiklik olarak kabul edildi.

Von Willebrand Faktör antijen düzeyi için pediatrik sitratlı tüpe alınan 1 ml kan antijenik-immünolojik-türbidimetrik yöntemle Siemens Sysmex CS 5100 cihazında çalışıldı.

Hastaların mortalite riski ve morbiditesini değerlendirmek amacı ile Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III) ve Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) skorlamaları kullanıldı. PRISM III skorlaması sistolik kan basıncı, kalp hızı, vücut ısısı, Glasgow skoru, pupil reaksiyonu ile kan glukoz, kreatinin, kan üre nitrojeni, potasyum, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayısı, lökosit sayısı, parsiyel karbondioksit basıncı, parsiyel oksijen basıncı, pH düzeylerini içerir. PELOD skoru ise Glasgow skoru, pupil reaksiyonu, kalp hızı, mekanik ventliasyon gereksinimi ile kan kreatinin, parsiyel karbondioksit basıncının solunan havanın oksijene oranı, parsiyel karbondioksit basıncı, alanin transaminaz, lökosit sayısı, trombosit sayısı, protrombin zamanı üzerinden değerlendirilir.

**İstatiksel analiz:** Tüm istatiksel analizler Statisitcal Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 paket programında yapıldı. Tüm değişkenlere öncelikle Shapiro-Wilk testi uygulanarak normal ya da anormal dağılım olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama ± SD, anormal dağılımlı değişkenler ortanca ve çeyrekler arası açıklık olarak belirtildi. İkili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım söz konusu olduğunda Independent-Samples T test, anormal dağılımlı değişkenler söz konusu ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizi için ki-kare testi, kestirim gücünün belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

# BULGULAR

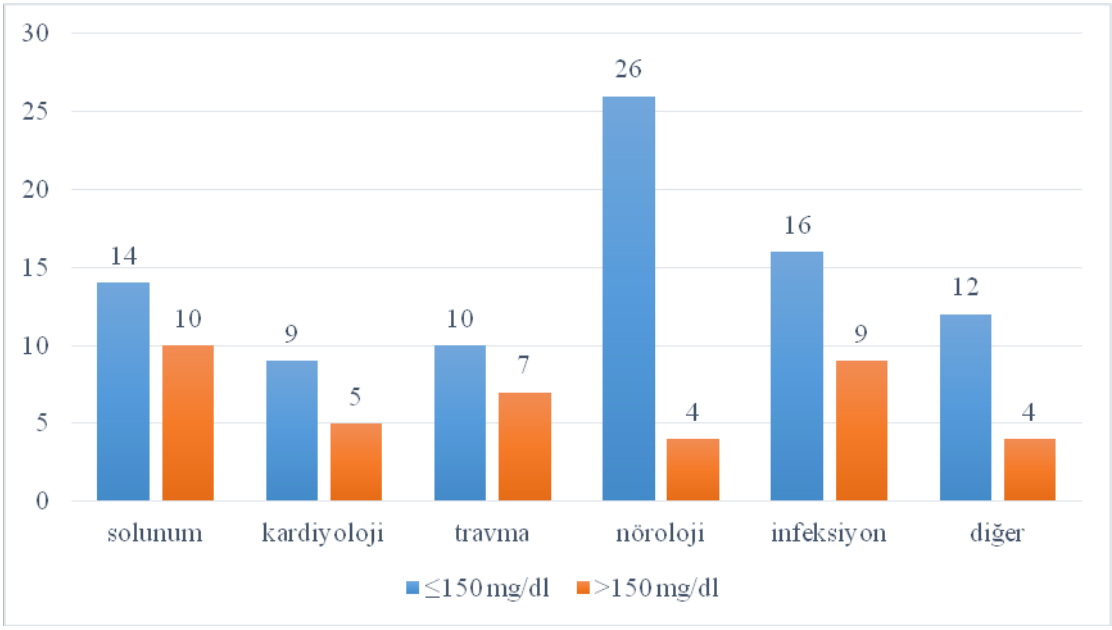
Bu çalışmaya 18 yaş altında farklı tanılarla hastanemiz çocuk yoğun bakım ünitesine kabul edilen 126 hasta alındı. Hastaların 81'i (%64.3) erkek, 45'i (%35.7) kız idi. Hastalar kan şekeri gruplarına göre değerlendirildiğinde kan şekeri ≤150 mg/dl grubunda 51 hasta (14 kız, 37 erkek), >150 mg/dl grubunda 75 hasta (31 kız, 44 erkek) saptandı. Grupların yaş ortancaları sırası ile 26 ve 24 ay olup ve istatistiksel olarak anlamlılık yoktu (Tablo 4).

**Tablo 4:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre yaş ve cinsiyetlerinin değerlendirilmesi

| **Değişken** | **Kan şekeri (mg/dl)** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **≤150 mg/dl (n:51)** | **>150 mg/dl (n:75)** | |
| **Yaş (ay)** | 26 (12-72) | 24 (7.5-50) | 0.052 |
| **Cinsiyet kız (n:45)**<br>**Erkek (n:81)** | 14<br>37 | 31<br>44 | 0.896 |

*Veriler ortanca (1-3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

Hastalar yatış anındaki tanı ve kan şekeri değerlerine göre sınıflandırıldığında, solunum ve kardiyak problemler nedeni ile yatanlarda kan şekeri >150 mg/dl olan hasta oranının daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 3).




**Şekil 3:** Hastaların kan şekeri gruplarına ve yatış anındaki tanılarına göre grafik analizi

Kan şekeri düzeyine göre gruplandırılan hastalar yatış anındaki PRISM ve PELOD skorlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arası istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi (Tablo 5).

**Tablo 5:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre PRISM ve PELOD skorlarının değerlendirilmesi

| **Değişken** | **Kan şekeri (mg/dl)** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **≤150 mg/dl (n:51)** | **>150 mg/dl (n:75)** | |
| **PRISM** | 10.27 (2-13) | 14 (8-22) | <0.001 |
| **PELOD** | 10 (1-17) | 13 (10-22) | 0.005 |

*Veriler ortanca (1-3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

Hastaların yoğun bakım yatış sürelerine bakıldığında kan şekeri >150 mg/dl olan grupta yatış süresi daha uzun saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Mekanik ventilasyon süresi açısından değerlendirildiğinde ise yine kan şekeri >150 mg/dl olan grupta mekanik ventilatörde kalış süresinin daha uzun olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre yoğun bakım ve mekanik ventilasyonda kalış süresinin değerlendirilmesi

| **Değişken** | **Kan şekeri (mg/dl)** | ***p*** |
|---|---|---|

| | ≤150 mg/dl (n:51) | >150 mg/dl (n:75) | |
|---|---|---|---|
| **Yoğun bakım yatış süresi (gün)** | 10 (1-17) | 13 (10-22) | 0.008 |
| **Mekanik ventilasyon süresi (gün)** | 3 (1-7) | 6 (3-9) | <0.001 |

*Veriler ortanca (1-3.çeyrekler) olarak ifade edildi.

Çalışma grubumuzda 52 hastada (%41.3) malnutrisyon saptandı. Hastaların kan şekeri grupları ve malnutrisyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Tablo 7).

**Tablo 7:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre malnutrisyon değerlendirilmesi

| **Malnutrisyon** | **Kan şekeri (mg/dl)** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **≤150 mg/dl (n:51)** | **>150 mg/dl (n:75)** | |
| **Var** | 21 | 31 | 0.986 |
| **Yok** | 30 | 44 | |

Hastalar, kan şekeri gruplarına göre insülin, c-peptid, HbA1c ve kortizol değerleri kıyaslandığında kan şekeri yükseldikçe insülin, c-peptid ve kortizol değerlerinde de artış olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi. HbA1c değerleri açısından ise gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre insülin, c-peptid, HbA1c, kortizol düzeylerinin değerlendirilmesi

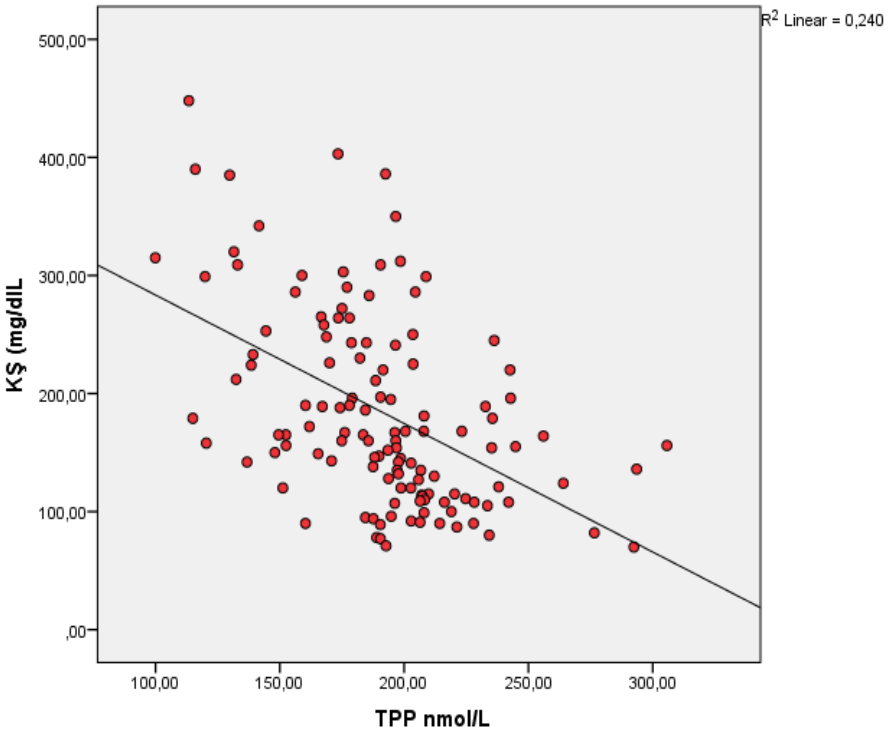
| **Değişken** | **Kan şekeri (mg/dl)** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **≤150 mg/dl (n:51)** | **>150 mg/dl (n:75)** | |
| **İnsülin** (IU/ml) | 5 (2.6-9,5) | 9,5 (0.98-3.46) | <0.001 |
| **C-peptid** (pmol/ml) | 2.2 (6.41-23) | 3.07 (1.49-5.5) | 0.005 |
| **HbA1c (%)** | 5.1 (4.8-5.3) | 5.1 (4.7-5.4) | 0.832 |
| **Kortizol (**mg/dl) | 35 (15.2-53.98) | 43.31 (29,9-63) | 0.040 |

*Veriler ortanca (1.-3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

Çalışmamızda 38 olguda (%30.2) tiaminpirofosfat düzeyi 180 nmol/l altında bulundu. Hasta verileri kan şekeri ve tiaminpirofosfat arasındaki ilişki açısından değerlendirildiğinde negatif yönde ve orta düzeyde bir korelasyon olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Tiaminpirofosfat

rho=-0.51
p=0.001

ile kan şekeri arasındaki ilişki şekil 4'te gösterilmiştir. Laktat düzeylerine bakıldığında ise kan şekeri >150 mg/dl olan hasta grubunda laktat düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Tablo 9).




**Şekil 4:** Kan şekeri düzeyi ile tiaminpirofosfat ilişkisi grafiği

**Tablo 9:** Hastaların kan şekeri gruplarına göre tiaminpirofosfat ve laktat düzeylerinin değerlendirilmesi

| **Değişken** | **Kan şekeri (mg/dl)** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **≤150 mg/dl (n:51)** | **>150 mg/dl (n:75)** | |
| **Tiaminpirofosfat (nmol/l)** | 206.74±31.26 | 180.47±37.13 | <0.01 |
| **Laktat (mmol/l)** | 2.09±0.35 | 3.85± 0.399 | <0.01 |

*Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

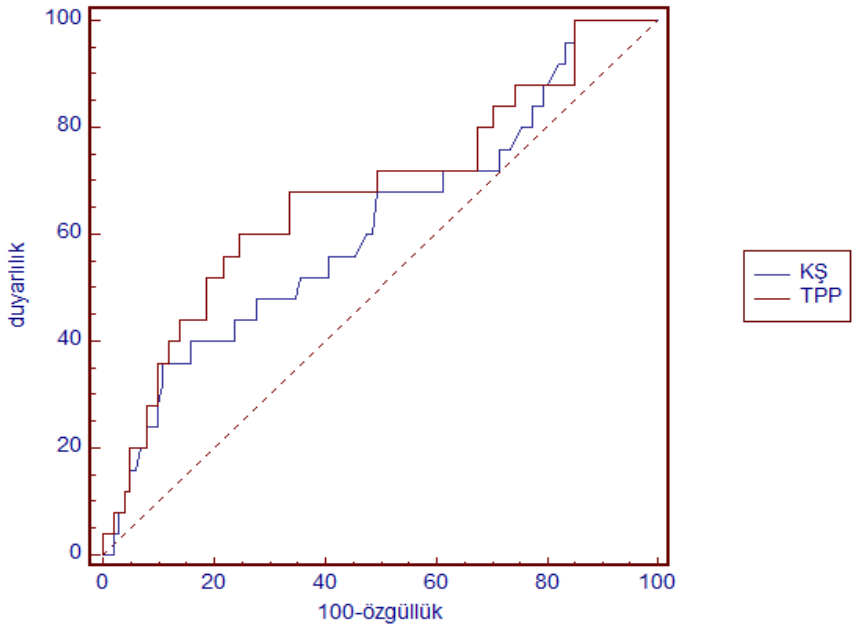
Gruplar DIC skoru ve vWF antijen düzeyleri açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

**Tablo 10:** Kan şekeri gruplarına göre vWF antijen ve DIC skoru değerlerinin analizi

| Değişken | Kan şekeri (mg/dl) | | *p* |
|---|---|---|---|
| | ≤150 mg/dl (n:51) | >150 mg/dl (n:75) | |
| **DIC** | 2 (0-3) | 2 (1-3) | 0.055 |
| **vWF antijen (%)** | 187.2 (114.3-243) | 210.8 (167.4-268) | 0.110 |

*Veriler ortanca (1-3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

Hastaların kan şekeri ve tiaminpirofosfat değerlerinin mortalite üzerine olan kestirim gücü ROC analizi ile değerlendirildiğinde kan şekeri için 272 mg/dl üzeri, tiaminpirofosfat için ise 177 nmol/l ve altı olarak tespit edildi. Bulunan değerlerin istatiksel analizi tablo 11 ve şekil 5'te gösterilmiştir.




**Şekil 5:** Tiaminpirofosfat ve kan şekeri değerlerinin mortalite ile ilişkili değerlerinin ROC analizi

**Tablo 11:** Tiaminpirofosfat ve kan şekeri değerlerinin ROC analizi sonuçları

| Değişken | AUC | *p* |
|---|---|---|
| **Kan şekeri** | 0.616 | 0.046 |
| **Tiaminpirofosfat** | 0.675 | 0.03 |

Çalışmaya alınan olgularda mortaliteye etki eden faktörler değerlendirildiğinde kan şekeri >150 mg/dl için mortalite 1.875 kat artmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tiaminpirofosfat <180 nmol/l olduğu durumda ise mortalite 3.025 kat artıp istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki durum aynı anda bulunduğu takdirde ise mortalite riski 3.342 kat artmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 12).

**Tablo 12:** Kan şekeri ve tiaminpirofosfat cut-off değerlerinin mortaliteye etkisinin değerlendirilmesi

| **Değişken** | **OR (CI %95)** | ***p*** |
|---|---|---|
| **Kan şekeri >150 mg/dl** | 1.875 (0.67-5.21) | 0.228 |
| **TPP <180 nmol/l** | 3.025 (1.159-7.896) | 0.024 |
| **Kan şekeri >150 mg/dl ve TPP <180 nmol/l** | 3.342 (1.274-8.766) | 0.014 |

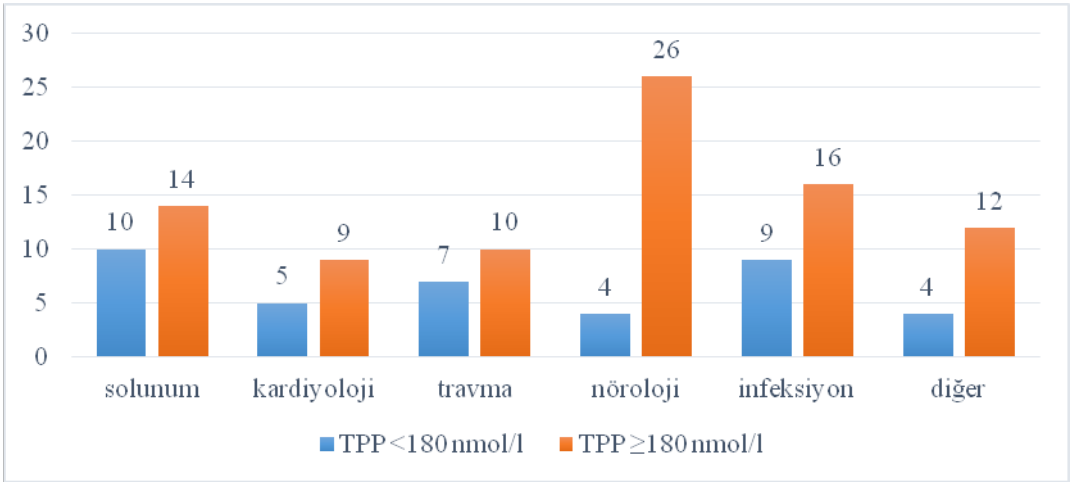
Kontrol grubu 74 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı ve tiamin eksikliği %10.8 (n=8) olarak saptandı. Bu oran hasta gruba bakıldığında % 30.2 (n=38) olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grubu TPP değerleri kıyaslandığında hasta grubun tiaminpirofosfat değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu dikkat çekmekteydi (Tablo 13).

**Tablo 13:** Hasta ve kontrol gruplarının tiaminpirofosfat değerlerinin analizi

| **Değişken** | **Hasta (n=126)** | **Kontrol (n=74)** | ***p*** |
|---|---|---|---|
| TPP (nmol/L) | 191±37.08 | 222.9±34.6 | 0.01 |

Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi.

Tanılarına göre hastaların TPP değerleri incelendiğinde, TPP eksikliğinin en sık gözlendiği gruplar solunum yetmezliği ve travmaya bağlı yatan hasta grupları olduğu tespit edildi (Şekil 6).




**Şekil 6:** Hastaların TPP düzeyi ve yatış anındaki tanılarına göre grafik analizi

Tiaminpirofosfat düzeylerinin değişkenlerle ilişkisine bakıldığında tiaminpirofosfat <180 nmol/l (n:38) olan grupta kan şekeri ve laktat yüksek; mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresi daha uzun; PRISM skoru daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi. Grupların PELOD skoru ve vWF antijen değerlerine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

**Tablo 14:** Tiaminpirofosfat değerlerinin değişkenlerle ilişkisinin analizi

| **Değişken** | **Tiaminpirofosfat** | | ***p*** |
|---|---|---|---|
| | **<180 nmol/l (n:38)** | **≥180 mg/dl (n:88)** | |
| **Kan şekeri (mg/dl)** | 243 (179-300) | 142 (108-189) | <0.001 |
| **Laktat (mmol/l)** | 3.6 (2.4-4.76) | 2.1 (1.5-3.1) | <0.001 |
| **vWF antijen (%)** | 210.3 (167.4-271.3) | 202.1 (132.5-247.8) | 0.241 |
| **PRISM** | 17 (10-24) | 10 (5-18) | 0.001 |
| **PELOD** | 12 (10-22) | 11 (2-21) | 0.059 |
| **Mekanik ventilasyon süresi (gün)** | 4 (0-8) | 0 (0-5) | 0.002 |
| **Yoğun bakım yatış süresi (gün)** | 6 (3-9) | 3 (2-8) | 0.038 |

*Veriler ortanca (1-3. çeyrekler) olarak ifade edildi.

# TARTIŞMA

Kritik hasta hiperglisemisi yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan, mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinen bir faktördür (1). Etiyolojide insülin direnci, insülin eksikliği, sitokin ilişkili epinefrin ve glukagon gibi insülin karşıtı hormonların artışı gibi faktörler öne sürülmüştür (2).

Stres hiperglisemisi tanımı ile ilgili bilgiler net olmamakla birlikte literatürde farklı değerler sınır olarak alınmış ve veriler bu değerler üzerinden hesaplanmıştır. Biz çalışmamızda stres hiperglisemisi sınırını mortalite ve morbidite ile arasında en güçlü ilişki olduğu ifade edilen değer olan 150 mg/dl olarak aldık (42).

Çalışmaya alınan 126 hasta kan şekeri gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arası yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Hirshberg ve ark. ları retrospektif olarak heterojen hasta grubuna sahip pediatrik yoğun bakım ünitesinde 863 hastayı dahil ederek, yatış sürecinde gelişen hiperglisemi üzerine yaptıkları çalışmada hiperglisemi sınırı ≥150 mg/dl olarak alınmış ve cinsiyet açısından bir fark bildirilmemiştir (121).

Yine benzer şekilde Wintergerst ve ark. 1094 pediatrik yoğun bakım hastasını retrospektif olarak yoğun bakım yatış süresinde elde edilen tüm glukoz değerlerini analiz ettikleri çalışmada kan şekeri değeri ile cinsiyet arasında ilişki saptamamıştır (122).

Preissig ve ark. yaptığı çalışmada 1 hafta-21 yaş arası hasta grubunda yatış sürecinde gelişen kritik hastalık hiperglisemisi sınırı >140 mg/dl olarak alınmış ve 957 hasta değerlendirildiğinde; yaş, cinsiyet ve ağırlık ile hiperglisemi gelişimi açısından farklılık gözlenmemiştir (38).

Klein ve ark. heterojen nitelikteki 1550 pediatrik yoğun bakım hastasını içeren çalışmasında yatışın ilk günündeki kan şekeri için hiperglisemi sınırı 200 mg/dl alınmış; cinsiyet ve yaş açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır (83).

Gupta ve ark. akut hastalık sürecinde çocuk acil departmanına başvuran 1 ay- 6 yaş arası 758 çocuk hasta için hiperglisemi sınırını ≥150 mg/dl olarak almış ve 36 hastada başvuru anında hiperglisemi saptanmış; sınır değerin altında olan grup ile ≥150 mg/dl grup arasında cinsiyet açısından fark bildirmemişlerdir (123).

Hiperglisemi kritik erişkin hastalarda sık görülür ve prevelansı %3-71 arasında değişir (30). Kritik hasta çocuklarda hiperglisemi prevelansı daha az bilinmektedir ve yapılan çalışmalarda hiperglisemi oranı %30-75 arasında raporlanmıştır (31). Sayısal değerlerdeki farklılıklar hiperglisemi değerlerinin ve popülasyonların farklılıklarından kaynaklamaktadır.

Gupta ve ark. akut hastalık sürecinde çocuk acil departmanına başvuran 1 ay- 6 yaş arası 758 çocuk hasta için hiperglisemi sınırı ≥150 mg/dl olarak alınmış ve 36 hastada başvuru anında hiperglisemi tespit etmişlerdir (%4.7) (123).

Hirshberg ve ark. retrospektif olarak heterojen hasta grubuna sahip pediatrik yoğun bakım ünitesinde 863 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada hastaların yoğun bakım yatışı sürecinde gelişen hiperglisemi için sınır ≥150 mg/dl olarak alınmış ve sıklığı %56.1 olarak bulunmuştur (121).

Faustino ve ark. retrospektif olarak pediatrik yoğun bakım ünitesinde 10 günlük yatış sürecinde 942 hastayı değerlendirmeye aldığı çalışmasında yatış sürecindeki hiperglisemi için kan şekeri sınırı >150 mg/dl olarak alındığında prevelans %36.6 olarak saptanmıştır (124).

Preissig ve ark. yaptığı çalışmada 1 hafta-21 yaş arası hepatik disfonksiyon ve tip I DM hastalarının dışlandığı hasta grubunda yatış sürecinde gelişen kritik hastalık hiperglisemisi sınırı >140 mg/dl olarak alınmış ve hiperglisemi oranı 155 hastada %55 olarak tespit edilmiştir (38).

Klein ve ark. 1550 pediatrik kritik hastayı kapsayan çalışmasında yatışın ilk günü içinde gelişen stres hiperglisemisi için sınır >200 mg/dl alındığında hiperglisemi %14.3 saptanmıştır (83).

Patki ve ark. yaptığı prospektif çalışmada yatış anındaki ve yatış sürecinde gelişen hiperglisemi için sınır 126 mg/dl alınmış ve pediatrik yoğun bakım ünitesinde hiperglisemi %69,3 oranında; mortalite ve morbiditeyle pozitif korelasyon bulunmuştur (125).

Srinivasan ve ark. 6 ay süren pediatrik yoğun bakım çalışmasındaki 150 hasta için hiperglisemi sınırı 126 mg/dl alınmış ve yoğun bakımdaki yatış sürecinde gelişen hiperglisemi oranı %54 olarak bulunmuştur (37).

Wintergerst ve ark. yatış sürecindeki bütün glukoz değerlerini analiz ettikleri çalışmada 150 mg/dl sınır ile hiperglisemiyi %61 olarak rapor etmiştir (122).

Palacio ve ark. yaptığı 542 çocuk hastanın hastaneye kabulünde hiperglisemiyi değerlendirdiği çalışmada; hastaların %75'i <120 mg/dl, %19'u 121-179 mg/dl, %6'sı ≥180 mg/dl grubunda yer aldığı bildirilmiştir (126).

Yung ve ark. 9 pediatrik yoğun bakım ünitesinde en az 12 saat mekanik ventilasyonda kalan 409 hasta ile yaptığı çalışmada yoğun bakımdaki ilk 14 gün içinge gelişen hiperglisemi için sınır 126 mg/dl alındığında hiperglisemi sıklığı %32.2 olarak tespit edilmiştir (74).

Çalışmamız süresince yoğun bakım ünitemize 748 yatış gerçekleşti ve yatış kan şekeri >150 mg/dl olan hastaların oranı %10 olarak tespit edildi. Veriler literatürle kıyaslandığında hastaneye, acile veya yoğun bakıma yatış anındaki hiperglisemi oranlarını değerlendiren çalışmalarla benzerlik göstermekle birlikte, beklendiği üzere tüm yoğun bakım yatışı sürecinde hiperglisemi gelişimi ihtimali ve sıklığı daha fazla olacaktır. Çalışmalar kendi aralarında kıyaslandığında farklı kan şekeri sınırlarına göre farklı prevelans değerleri bildirilmiş olmakla birlikte; farklılıkların çalışma metodları, hastaların tanısal ve demografik verilerine göre değişken sonuçlar elde edildiği düşünülmektedir.

Hirshberg ve ark. retrospektif olarak heterojen hasta grubuna sahip pediatrik yoğun bakım ünitesinde 863 hastayı dahil ederek yaptıkları çalışmada hiperglisemi sınırını ≥150 mg/dl olarak almış ve en fazla hiperglisemi görülen tanı grupları kardiyovasküler cerrahi ve sepsis tanılı hasta grupları olarak tespit edilmiştir (121).

Preissig ve ark. pediatrik yoğun bakım ünitesinde yaptığı çalışmada kan glukozu en yüksek grup nöroşirurji hasta grubu olup; bu grup en uzun süre kan şekeri yüksek seyreden grup olarak bulunmuştur (38).

Cochran ve ark. çalışmasında en yüksek kan şekerine sahip hasta grubu kafa travmalılar olup; en kötü klinik sonuçlara sahip grup olarak tespit edilmiştir (127).

Gupta ve ark. yaptığı çalışmada ise hipergliseminin en sık görüldüğü tanı grupları enfeksiyon ve nöroloji hastalarının olduğu gruplar olduğu tespit edilmiştir (123).

Çalışmamızda hastalar kan şekeri grupları ve tanılarına göre değerlendirildiğinde solunum ve kardiyak problemleri nedeni ile yatan hastalarda kan şekeri >150 mg/dl olan hasta oranı daha yüksek saptandı. Veriler literatür ile kıyaslandığında bu konuda literatürde çalışmalar arasında herhangi bir ortak nokta saptanmamıştır.

Heterojen erişkin kritik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda hipergliseminin hastanede yatış süresi, enfeksiyon oranları ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (82). Çocuklarda az sayıda vaka içeren çalışmalarda kafa travması, sepsis, kardiyak hastalık, yanık, nekrotizan enterokolit hastalarında hipergliseminin kötü klinik sonuçlarla ilişkisi bildirilmiştir (83).

Klein ve ark. 1616 pediatrik yoğun bakım hastasını içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 200 mg/dl alınmış ve ölen ve yaşayan hasta gruplarının her ikisinde de kan şekeri yüksek olduğu durumda PRISM skorunun belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir (83).

Hirshberg ve ark. çalışmasında PRISM skoru ile kan şekeri arasında lineer bir ilişki olduğu bildirilmiştir (121).

Verhoeven ve ark. pediatrik yoğun bakım ünitesine kabul edilen kan glukoz düzeyin 145 mg/dl'nin üzerinde; ortalama yaşı 3.5 olan 50 çocuğun alındığı çalışmada hastaların ortalama PRISM skoru 12 olduğu rapor edilmiştir (41).

Yung ve ark. 9 pediatrik yoğun bakım ünitesinde en az 12 saat mekanik ventilasyonda kalan 409 hasta ile yaptığı çalışmada PELOD skoru 10 ve üzeri olduğunda hiperglisemi ile korele olduğu görülmüştür (74).

Preissig ve ark. 19 pediatrik yoğun bakım hastayı içeren çalışmasında hiperglisemik grubun PELOD skorunun belirgin yüksek olduğu ifade edilmiştir (38).

Kan şekeri düzeyine göre gruplandırılan hastalar yatış PRISM ve PELOD skorlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arası istatiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edildi ve bu bulgular literatür ile uyumlu idi.

Wintergerst ve ark. pediatrik yoğun bakımda yaptıkları 1094 hastayı içeren retrospektif çalışmalarında yoğun bakım yatış sürelerini kan glukozu >150 mg/dl olan grupta 5 gün, >200 mg/dl olan grupta 6 gün; <110 mg/dl olanlarda 1 gün olarak saptanmıştır (122).

Srinivasan ve ark. çalışmasında sınır 150 mg/dl alındığında yoğun bakımda yatış süresinin %37 oranında arttığı tespit edilmiştir (37).

Klein ve ark. çalışmasında hiperglisemi sınırı 200 mg/dl alınmış ve yoğun bakımda yatış süresi süresinin ölen ve yaşayan hasta gruplarının hiperglisemik gruplarında daha uzun olduğu tespit edilmiştir (83).

Faustino ve ark. tanısal anlamda heterojen nitelikte 1883 kritik hasta çocuğu içeren çalışmasında kan glukozu 120 mg/dl'nin üzerinde olduğunda yoğun bakımda ortalama yatış süresinin 4 günden 5.4 güne çıktığını saptamıştır. Bununla birlikte başvuru glukozu yüksek grupların en kısa yatış süresine sahip olduğu, ancak kan glukozu en uzun süre yüksek kalan grupların yatış süresinin en uzun grup olduğunu bildirmişlerdir (124).

Preissig ve ark. respiratuvar ve/veya kardiyovasküler yetmezliği olan 41 hastayı içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 139 mg/dl olarak alınmış, yoğun bakımda yatış süreleri kıyaslandığında hiperglisemik grubun yatış süresinin belirgin uzun olduğu tespit edilmiştir (128).

Çalışmamızdaki hastaların yoğun bakım yatış sürelerine bakıldığında kan şekeri >150 mg/dl olan grupta yoğun bakımda ortalama yatış süresi 13 olarak daha uzun saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi, veriler literatür ile kıyaslandığında farklı hiperglisemi ve yatış süresi değerlerine rağmen sonuç her zaman hiperglisemisi olan gruplarda yatış süresinin uzadığına dair olmuştur.

Mekanik ventilasyon tedavisi uygulanan kritik çocuk hastalarda stres hiperglisemisi sıklığı %60-89 oranında bildirilmiştir (37, 38, 74, 75). Mekanik ventilasyonun barotravma ile pulmoner ve sistemik sitokin cevabını artırdığı bilinmektedir (76). Bu değişikler özellikle multorgan yetmezliği olan hastalarda stres hiperglisemisine neden olabileceği düşünülmektedir.

Srinivasan ve ark. pediatrik yoğun bakım ünitesinde hiperglisemi zamanı, süresi, şiddetinin değerlendirildiği 161 hastayı içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 126 mg/dl alınmış ve hiperglisemi ile mekanik ventilasyon tedavisi ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edildiği bildirilmiştir (37).

Yates ve ark. uzamış hiperglisemi ile mekanik ventliasyon süresi arasında pozitif yönde ilişki bulmuştur (129).

Priessig ve ark. respiratuvar ve/veya kardiyovasküler yetmezliği olan 41 hastayı içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 139 mg/dl olarak alınmış, hiperglisemi ile mekanik ventliasyon süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (128).

Klein ve ark. çalışmasında hiperglisemi sınırı 200 mg/dl alınmış ve mekanik ventilatörde kalış süresi açısından istatistiksel anlamlı bir fark yok iken; bağımsız ilişki saptanmamış, mekanik ventliatör ihtiyacı olan hastaların %60'ında hiperglisemi olduğu bildirilmiştir (83).

Çalışmamızın verileri mekanik ventilasyon süresi açısından değerlendirildiğinde ise yine kan şekeri >150 mg/dl olan grupta mekanik ventilatörde kalış süresi ortalama 6 gün olup daha uzun olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Veriler literatür ile karşılaştırıldığında literatürle aynı doğrultuda; kan şekeri yüksek gruplarda mekanik ventilasyon süresinin uzadığı tespit edilmiştir.

Çalışma grubumuzda 52 hastada (%41.3) malnutrisyon saptandı. Kan şekeri ve malnutrisyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. Literatürde hiperglisemi ile malnutrisyon ilişkisini değerlendiren çalışmalar az sayıda olmakla birlikte genellikle sadece vücut ağırlığı açısından değerlendirme yapılmış ve istatistiksel anlamlılık tespit edilmediği bildirilmiştir (38, 123)

Ballestero ve ark. çoğunluğu postoperatif pediatrik hastaları içeren çalışmasında hiperglisemi ile c-peptid arasındaki ilişkiye bakıldığında genel olarak yüksek bulunmuş ancak hiperglisemi ile ilişkili bulunmamış; bununla birlikte PRISM ve PELOD skorları yüksek olan hastalarda c-peptid yüksek bulunmuş ve c-peptidi yüksek olan hastaların hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (1).

Preissig ve ark. respiratuvar ve/veya kardiyovasküler yetmezliği olan 41 hastayı içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 139 mg/dl olarak alınmış, c-peptid ile ilişkisi incelendiğinde hiperglisemik grubun c-peptid düzeyleri belirgin düşük saptanmıştır (128).

Ballestero ve ark. çoğunluğu postoperatif pediatrik hastaları içeren 29 hastalık çalışmasında hiperglisemi ile kortizol arasında ilişki saptanmamış ancak ölen hasta grubunda kortizol seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (1).

Çalışmaya dahil edilen hastalar, kan şekeri gruplarına göre insülin, c-peptid, HbA1c ve kortizol değerleri kıyaslandığında kan şekeri yükseldikçe insülin, c-peptid ve kortizol değerlerinde de artış olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı idi. HbA1c değerleri açısından ise gruplar arasında

istatistiksel farklılık yoktu. Literatürde birçok çalışmada insülin, c-peptid, kortizol ve HbA1c değeri değerlendirilmemiş olduğu dikkat çekmekteydi. Elde olunan verilere göre çalışma verileri kortizol değerleri stres hiperglisemisinde beklendiği üzere kan şekeri yüksek grupta daha yüksek ortalamaya sahipti. Çalışmamızın c-peptid verileri literatürle kıyaslandığında literatürde genel bir sonuç yoktur, biz stres hiperglisemisinde beklenen insülin direnci ile aynı doğrultuda hiperglisemi ile yükseldiğini tespit ettik. Ballestero ve Preissig'in çalışmalarında bu bağlantı saptanmamış, bununla birlite Ballestero'nun çalışmasında yine negatif prognostik faktör olarak c-peptid ile PRISM, PELOD skorları ve hastanede yatış süresi ile arasında ilişki tespit edilmiştir. İnsülin için stres hiperglisemisinde belirlenmiş ve beklenen bir düzey yoktur; hiperglisemi ile insülin düzeyi ilişkisi zayıf olup c-peptid seviyeleri ile koreledir (12, 130). Çalışmamızda insülin ve c peptid düzeylerinin hiperglisemi ile paralel şekilde yüksekliği tespit edilmiştir. Bu stres hiperglisemisinde beklenen insülin direnci ile açıklanabilir.

Diyabetik hastalarda vasküler hastalık ile hiperglisemi arasında kuvvetli ve bağımsız bir ilişki vardır. Yüksek glukoz seviyesinin endotel hücre disfonksiyonuna neden olduğu açıkça ortaya konmuştur (84). Mekanizma kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak hücre içi metabolitleri toksik düzeye çıkararak ve anormal nitrik oksit (NO) üretimine neden olduğu düşünülmektedir (85). Von Willebrand faktör (vWF) endotelde sentezlenen bir glikoproteindir ve endotel hücresi hasarı ile ortaya çıkar (86). Endotel hücre hasarı için belirteç olarak kullanılır ve diyabetik-nondiyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyon ile ilişkilidir (87).

Gruplar vWF antijen düzeyleri açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel anlamda farklılık olmadığı tespit edildi. Bu sonucu vWF antijen değerlerinin hasta, altta yatan hastalığın özellikleri ve numunenin alınış metodu gibi çok farklı faktörlerle etkileşmesi ile ilişkili olduğunu düşündük. Yine DIC skorlaması açısından değerlendirilen gruplar arasında fark görülmedi.

Teorik olarak katabolizmaya bağlı artmış metabolik stres düşük tiamin seviyeleri ile ilişkilidir (7). Bu noktadan yola çıkarak çocuk yoğun bakıma yatan hastalarda başvuru anında hiperglisemi saptanan olgularda, tiamin düzeyinin mortalite ve morbiditeye etkisinin değerlendirilmesi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildiğinde pediatrik yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan hiperglisemi üzerinden gidilerek tiamin eksikliğinin tespiti; mortalite ve morbiditeyi azaltmak üzere düşük maliyetli, kolay uygulanabilir, kolay ulaşılabilir etkin bir tedavi olarak tiamin desteğinin literatürde yer alabileceği öngörülmektedir.

Kritik hasta çocuklarda tiamin eksikliği ile ilgili ilk çalışma olan Seear ve ark. yaptığı çalışmada iyi beslenen 80 çocukta tiamin eksikliği %12.5 saptanmış (117).

Lima ve ark. yaptığı 202 hastayı içeren çalışmada tiamin eksikliği Brezilya'da kritik hasta çocuklarda %28 oranında raporlanmış; çalışma grubunda malnutrisyon ile tiamin eksikliği arasında ilişki saptanmamış; tiamin eksikliği ile c-reaktif protein (CRP) yüksekliği arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş. CRP değeri 20 mg/dl'nin üzerinde olan çocuklarda tiamin eksikliği riskinin 2.3 kat arttığı görülmüş. Tiamin eksikliği ile birlikte ağır sepsis, septik şok olduğunda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5).

Travma, yanık, miyokard enfarktüsü, kardiyak cerrahi, böbrek yetmezliği, refeeding sendromu tanıları olan erişkin hasta gruplarında tiamin düzeyinin değerlendirildiği farklı çalışmalarda tiamin eksikliğinin mortalite ve morbiditeyi artırdığı ortaya koymuştur (117).

Donnino ve ark. 30 erişkin kritik hasta ve 30 kontrol grubu ile tiamin eksikliğini değerlendirdiği çalışmasında kontrol grubunda belirgin tiamin eksikliği yoktu ve hasta gruptan 3 kişide başvuruda saptanmış, 3 kişide de yatış sürecinde tiamin eksikliği gelişmiş. Çalışmada değerlendirilen laktat düzeyleri ile tiamin eksikliği arasında ilişki saptanmamıştır (7).

Çalışmamızda 38 olguda (%30.2) tiaminpirofosfat düzeyi 180 nmol/l altında bulundu. Hastalar kan şekeri gruplarına göre tiaminpirofosfat düzeyleri açısından değerlendirildiğinde kan şekeri ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Laktat düzeyleri değerlendirildiğinde kan şekeri yükseldikçe laktat değerlerinin de yükseldiği görüldü (Tablo 9).

Çalışmamızda kontrol grubu 74 sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı ve tiamin eksikliği %10.8 olarak saptandı. Bu oran hasta gruba bakıldığında %30.2 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu TPP değerleri kıyaslandığında hasta grubun tiaminpirofosfat değerlerinin daha düşük olduğu istatistiksel olarak dikkat çekmekteydi (Tablo 13).

Tiaminpirofosfat düzeylerinin değişkenlerle ilişkisine bakıldığında tiaminpirofosfat <180 nmol/l (n:38) olan grupta kan şekeri ve laktat yüksek; mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresi daha uzun; PRISM skoru daha yüksek saptandı. PELOD skoru ve vWF antijen değerlleri gruplar arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Laktat yüksekliği tiaminin metabolizmadaki fonksiyonları düşünüldüğünde, tiamin eksikliğinde beklenen bir sonuç olmakla birlikte Donnino ve ark. çalışmasında yükseklik saptanmamıştır.

Tanılarına göre hastaların tiaminpirofosfat değerleri incelendiğinde eksikliğin en fazla gözlendiği gruplar solunum ve infeksiyon problemleri nedeni ile kabul edilen hastaların olduğu gruplar olduğu

tespit edildi. Lima ve ark. çalışmasında da sepsis tanılı hasta grubunda tiamin eksikliği dikkati çekmekteydi (5).

Hiperglisemi düzeyi ve süresi gerek erişkin gerekse de çocuklarda multiorgan yetmezliği sonucu mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır (3). Yoğun bakım ünitesinde en az mortalitenin (%9,6) görüldüğü ortalama glukoz düzeyi 80-99 mg/dl'dir ve glukoz düzeyi arttıkça mortalite de artmaktadır. Bu oran ortalama glukoz düzeyi 300 mg/dl'yi aştığında %42.5 olmaktadır (33).

Branco ve ark. sıvı replasmanına dirençli septik şok tanılı 57 çocuk hastayı dahil ettiği çalışmada mortalite kan şekeri 178 mg/dl'yi aştığında mortalite göreceli riskini 2.59 olarak saptamıştır (131).

Yates ve ark. yaptığı çalışmada da mortalite için cut-off değer 256 mg/dl olarak tespit edilmiş ve ölen hasta grubunda hiperglisemi süresi daha uzun tespit edilmiştir (129).

Klein ve ark. heterojen nitelikteki 1550 pediatrik yoğun bakım hastasını içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 200 mg/dl alınmış; mortalite, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süreleri açısından gruplar arası fark saptanmamıştır (83).

Margo ve ark. yaptığı çalışmada kan glukozu 150 mg/dl'yi geçtiğinde mortalite riski 2.5 kat artmış olarak bulunmuştur (129).

Srinivasan ve ark. pediatrik yoğun bakım ünitesinde hiperglisemi zamanı, süresi, şiddetini değerlendirdiği 161 hastayı içeren çalışmasında hiperglisemi sınırı 126 mg/dl alınmış ve sıklığı %86 bulunmuş. Kan şekeri 180 mg/dl'yi geçtiğinde mortalite oranının %28.5' ulaştığı; bu oran <100 mg/dl olan hastalar için %8.3; değer yükseldikçe mortalitenin de arttığı tespit edilmiş. Aynı çalışmada hipergliseminin süresi de değerlendirilmiş ve hayatını kaybeden hasta grubunda hiperglisemi süresinin belirgin uzun olduğu görülmüş. Kan glukozu 150 mg/dl'nin altında olanlar ve üstünde olanlar kıyaslandığında >150 mg/dl grubunda mortalitenin 3.5 kat daha fazla olduğu görülmüştür (37).

Nayak ve ark. İngiltere'de 1763 pediatrik yoğun bakım hastası ile yaptığı retrospektif çalışmada hasta kabulundeki hiperglisemi ile mortalite arasında ilişki saptanmamış ancak hayatını kaybeden grubun kan şekerinin çok daha geç normale döndüğü tespit edilmiş. Çalışmada ilk 48 saat glukoz seyrinin mortalite öngörümü açısından anahtar nokta olduğu bildirilmiştir (31).

Yung ve ark. 9 pediatrik yoğun bakım ünitesinde en az 12 saat mekanik ventilasyonda kalan 409 hasta ile yaptığı çalışmada hiperglisemi sınırı 126 mg/dl alındığında hiperglisemisi olan hastalarda mortalite oranının %13, hiperglisemik olmayan grupta %3 olduğu bulunmuştur (74).

Gupta ve ark. hiperglisemi sınırını 150 mg/dl aldığı çalışmada hiperglisemik grupta mortalite oranı %13.9 bulunmuştur (123).

Osier ve ark. 3742 çocuk hastayı değerlendirdiği ve hiperglisemi sınırını 180 mg/dl aldığı çalışmasında mortalitenin normoglisemik gruba göre belirgin arttığı; hiperglisemik grupta oranın %14 olduğu tespit edilmiştir (37).

Hastaların kan şekeri ve tiaminpirofosfat değerlerinin mortalite üzerine olan kestirim gücü ROC analizi ile değerlendirildiğinde kan şekeri için >272 mg/dl, tiaminpirofosfat için ≤177 nmol/l olarak tespit edildi.

ROC eğrisi ile bulunan cut-off değerleri ve mortalite ilişkisine logistik regresyon modeli ile bakıldığında; kan şekeri için 1.875 kat; TPP için 3.025 kat; her iki durum aynı anda bulunduğu takdirde mortalite riskinin 3.342 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu durum kan şekeri yüksekliğinin tek başına mortalite kestirim gücünün yeterli olmayabileceğini; özellikle tiamin eksikliği ile birlikte olduğunda mortalitenin belirgin düzeyde arttığını ortaya koymaktadır.

Literatürde kritik hastada hipergliseminin mortaliteyi artırdığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tiaminin glukoz metabolizması üzerindeki etkileri dikkate alındığında hiperglisemi ve tiamin eksikliğini değerlendiren çalışma olmadığını tespit ettik. Hiperglisemi ile tiamin eksikliği ilişkisini ve bu sonuçların mortalite ve morbiditeye etkisini değerlendirdik. Sonuç olarak hiperglisemi tek başına mortalite ve morbidite için negatif prediktif bir faktör olmamakla birlikte, beraberinde tiamin eksikliği saptanan hastalarda klinik sonuçların daha kötü olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızın ışığı doğrultusunda hiperglisemi saptanan kritik hasta çocuklarda tiamin eksikliğinin ortaya konması; uygun şekilde tedavi edilmesi ile mortalite ve morbiditenin azaltılabileceği öngörülmektedir. Bu konuda tiamin desteğinin sonuçları ile ilgili daha net sonuçların elde edilebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

# SONUÇLAR

‘Stres Hiperglisemisi Saptanan Hastalarda Tiaminpirofosfat Düzeyinin Mortalite ve Morbidite Üzerine Olan Etkisi’ başlıklı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Stres hiperglisemisi kız ve erkeklerde eşit oranda tespit edildi.

2- Stres hiperglisemisi gelişimi ile hasta yaşı arasında ilişki saptanmadı.

3- Stres hiperglisemisinin solunum ve kardiyak problemleri olan hastalarda daha sık olduğu saptandı.

4- Stres hiperglisemisi görülen hastalarda PRISM ve PELOD skorları daha yüksek tespit edildi.

5- Stres hiperglisemisi gelişen hastalarda yoğun bakımda yatış süresi daha uzun olarak saptandı.

6- Stres hiperglisemisi gelişen hastaların daha uzun süre mekanik ventilasyon tedavisine ihtiyaç duyduğu tespit edildi.

7- Stres hiperglisemisi gelişimi ile malnutrisyon arasında ilişki saptanmadı.

8- Stres hiperglisemisi saptanan hastalarda insülin, c-peptid ve kortizol düzeyleri daha yüksek saptandı.

9- Stres hiperglisemisi ile HbA1c arasında ilişki saptanmadı.

10- Kan şekeri değeri ile tiaminpirofosfat değeri arasında negatif korelasyon olduğu; stres hiperglisemisi saptanan hastalarda tiaminpirofosfat değerlerinin daha düşük olarak tespit edildi.

11- Stres hiperglisemisi saptanan hastalarda laktat düzeyi daha yüksek tespit edildi.

12- Stres hiperglisemisi ile DIC skoru ve vWF antijen düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

13- Kan şekeri ve tiaminpirofosfat değerlerinin mortalite kestirim gücü açısından belirlenen cut-off değerler sırası ile >272 mg/dl ve ≤177 nmol/l olarak tespit edildi.

14- Stres hiperglisemisi tek başına mortalite için prediktif bir değer olmamasına rağmen tiamin eksikliği ile birlikte bulunduğunda mortalitenin 3.342 kat arttığı tespit edildi.

15- Tek başına tiamin eksikliğinin mortaliteyi 3.025 kat artırdığı tespit edildi.

16- Kontrol grubunda tiamin eksikliği %10.8 oranında saptandı.

17- Hasta grubunda tiamin eksikliği %30.2 oranında saptandı.

18- Tiamin eksikliğinin en sık görüldüğü hasta grupları solunum yetmezliği ve travma nedeni ile yatan hastalarının oluşturduğu gruplar olarak saptandı.

19- Tiamin eksikliği görülen hasta grubunda kan şekeri, laktat düzeyleri ve PRISM skoru daha yüksek; mekanik ventilasyon ve yoğun bakım yatış süresi daha uzun olarak tespit edildi.

20- Tiamin eksikliği ile PELOD skoru ve vWf antijen düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.

# KAYNAKLAR

1. Ballestero Y, López-Herce J, González R, et al. Relationship between hyperglycemia, hormone disturbances, and clinical evolution in severely hyperglycemic post surgery critically ill children: an observational study. Endocr Disord 2014;14:25.

2. Santos L. Stress response in critical illness. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2013;43:264-72.

3. Van Herpe T, Vanhonsebrouck K, Mesotten D, De Moor B, Van den Berghe G. Glycemic control in the pediatric intensive care unit of Leuven: two years of experience. J Diabetes Sci Technol 2012;6:15-21.

4. Luong KVQ, Nguyen LTH. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. J Clin Med Res 2012;4:153.

5. Lima LFP, Leite HP, de Taddei JACA. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. Am J Clin Nutr 2011;93:57-61.

6. Shaw NS, Wang JL, Pan WH, Liao PC, Yang FL. Thiamin and riboflavin status of Taiwanese elementary schoolchildren. Asia Pac J Clin Nutr 2007;16:564-71.

7. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. J Crit Care 2010;25:576-81.

8. Kliegman RM, Stanton B, Game J, Schor N. Nelson textbook of pediatrics.(20th ed) Saunders Elsevier, New York, 2016.

9. Brealey D, Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. J Diabetes Sci Technol 2009;1;3:1250-60.

10. Poddar B. Treating hyperglycemia in the critically ill child: Is there enough evidence? Indian Pediatr 2011;48:531-6.

11. Derde S, Vanhorebeek I, den Van den Berghe G. Insulin Treatment in Intensive Care Patients. Horm Res 2009;71:2-11.

12. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001;15:533-51.

13. Yıldızdaş D, Yılmaz HL. Çocuk Yoğun Bakım.Nobel Yayıncılık, Ankara, 2011.

14. Adler NE, Boyce WT, Chesney MA, Folkman S, Syme SL. Socioeconomic inequalities in health: no easy solution. JAMA 1993;269:3140-5.

15. Arias Y, Taylor DS, Marcin JP. Association between evening admissions and higher mortality rates in the pediatric intensive care unit. Pediatrics 2004;113:530-536.

16. Goh AYT, Lum LCS, Abdel-Latif MEA. Impact of 24 hour critical care physician staffing on case-mix adjusted mortality in paediatric intensive care. Lancet 2001;357:445-6.

17. Klover PJ, Mooney RA. Hepatocytes: critical for glucose homeostasis. Int J Biochem Cell Biol 2004;36:753-8.

18. DeFronzo RA, Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. Diabetes Metab Rev 1987;3:415-59.

19. Gore DC, Chinkes D, Heggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. J Trauma 2001;51:540-4.

20. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J 2001;345:1359-67.

21. Finfer S, Chittock DR, Su SYS. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;26;360:1283-97.

22. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. J Diabetes Sci Technol 2009;3:1330-41.

23. Vanhorebeek I, Ingels C, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy in high-risk cardiac surgery patients: evidence from the Leuven randomized study. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2006;18:309-16.

24. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. Intensive Care Med 2009;35:1738-48.

25. Kurtoğlu S. Çocuklarda Acil Endokrin Hastalıklar. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2014.

26. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. J Diabetes Res 2014;2014:137919.

27. Ido Y, Williamson J. Hyperglycemic cytosolic reductive stress' pseudohypoxia': implications for diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:1467-70.

28. Williamson JR, Chang K, Frangos M, et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. Diabetes 1993;42:801-13.

29. Zhang X, Zhang G, Zhang H, Karin M, Bai H, Cai D. Hypothalamic IKKβ/NF-κB and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. Cell 2008;135:61-73.

30. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000;355:773-8.

31. Nayak PP, Davies P, Narendran P, et al. Early change in blood glucose concentration is an indicator of mortality in critically ill children. Intensive Care Med 2013;39:123-8.

32. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG. The metrics of glycaemic control in critical care. Intensive Care Med 2011;37:435-43.

33. Pakhetra R, Garg M, Suryanarayana K. Management of hyperglycemia in critical illness: Review of targets and strategies. Med J Armed Forces India 2011;67:53-7.

34. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. Acta Paediatr 2001;90:618-22.

35. Khardori R, Castillo D. Endocrine and metabolic changes during sepsis: an update. Med Clin North Am 2012;96:1095-105.

36. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. Swiss Med Wkly 2010;140:131-3.

37. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2004;5:329-36.

38. Preissig CM, Rigby MR. Pediatric critical illness hyperglycemia: risk factors associated with development and severity of hyperglycemia in critically ill children. J Pediatr 2009;155:734-9.

39. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. Lancet 2009;373:1798-807.

40. Donahey E, Folse S, Jacobi J. Management of Hyperglycemia in Critically Ill Patients. Pharm Prac News 2013;48:126-15.

41. Verhoeven JJ, Brand JB, van de Polder MM, Joosten KF. Management of hyperglycemia in the pediatric intensive care unit; implementation of a glucose control protocol. Ped Crit Care Med 2009;10:648-52.

42. Eshraghi P, Bagheri S, Kamel S. Association of Pediatric Stress Hyperglycemia with Insulin Metabolism Disorders. Int J Ped 2014;2:83-7.

43. Weiss SL, Alexander J, Agus MS. Extreme stress hyperglycemia during acute illness in a pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 2010;26:626-32.

44. Vurallı D, Darendeliler F, Özkan B ve ark. Temel Çocuk Endokrinoloji Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2013:397.

45. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet 2001;358:221-9.

46. Savage PJ, Bennett PH, Senter RG, Miller M. High prevalence of diabetes in young Pima Indians: evidence of phenotypic variation in a genetically isolated population. Diabetes 1979;28:937-42.

47. Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, Winter WE. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care 1999;22:345-54.

48. Gungor N, Bacha F, Saad R, Janosky J, Arslanian S. Youth Type 2 Diabetes Insulin resistance, β-cell failure, or both? Diabetes Care 2005;28:638-44.

49. Tfayli H, Lee S, Arslanian S. Declining β-cell function relative to insulin sensitivity with increasing fasting glucose levels in the nondiabetic range in children. Diabetes Care 2010;33:2024-30.

50. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. Horm Res 2007;68:265-71.

51. Kurtoğlu S. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2011.

52. Şen Y, Kurt NÇ, Doğan Y, Akarsu S, Aygün AD. Yenidoğanlarda hiperglisemi sıklığı ve nedenleri Orijinal Araştırma. Türk Ped Arş 2008;43:325-9.

53. Crook M, Hally V, Panteli J. The importance of the refeeding syndrome. Nutrition 2001;17:632-7.

54. Adkins SM. Recognizing and preventing refeeding syndrome. Dimens Crit Care Nurs 2009;28:53-8.

55. Chiaretti A, De Benedictis R, Langer A, et al. Prognostic implications of hyperglycaemia in paediatric head injury. Childs Nerv Syst 1998;14:455-9.

56. Paret G, Tirosh R, Lotan D, et al. Early prediction of neurological outcome after falls in children: metabolic and clinical markers. J Accid Emerg Med 1999;16:186-8.

57. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. J Cereb Blood Flow Metab 1988;8:186-92.

58. Rytter A, Cronberg T, Asztély F, Nemali S, Wieloch T. Mouse hippocampal organotypic tissue cultures exposed to in vitro ischemia show selective and delayed CA1 damage that is aggravated by glucose. J Cereb Blood Flow Metab 2003;23:23-33.

59. Ginsberg MD, Prado R, Dietrich WD, Busto R, Watson BD. Hyperglycemia reduces the extent of cerebral infarction in rats. Stroke 1987;18:570-4.

60. Venables G, Miller S, Gibson G, Hardy J, Strong A. The effects of hyperglycaemia on changes during reperfusion following focal cerebral ischaemia in the cat. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:663-9.

61. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. Eur J Neurol 2002;9:297-301.

62. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO2 modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. Stroke 1999;30:160-70.

63. Hoxworth JM, Xu K, Zhou Y, Lust WD, LaManna JC. Cerebral metabolic profile, selective neuron loss, and survival of acute and chronic hyperglycemic rats following cardiac arrest and resuscitation. Brain Res 1999;821:467-79.

64. Petito C, Kraig R, Pulsinelli W. Light and electron microscopic evaluation of hydrogen ion-induced brain necrosis. J Cereb Blood Flow Metab 1987;7:625-32.

65. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. Ann Neurol 2002;52:20-8.

66. Dietrich W, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. Stroke 1993;24:111-6.

67. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. Trends Endocrinol Metab 2011;22:499-506.

68. Oşar Z. Kanserli Hastada Görülen Metabolizma Bozuklukları ve Tedavisi. Klinik Gelişim Dergisi 2004;17:57-61.

69. Howard SC, Pui CH. Endocrine complications in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Blood Rev 2002;16:225-43.

70. Yetgin S, Yalcın SS, Ozbek NI. Clinical value of glycated hemoglobin and fructosamine in the long-term glycemic control of children with acute lymphoblastic leukemia. Acta Paediatr Jpn 1998;40:52-6.

71. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with poorer survival in children with acute lymphocytic leukemia. J Pediatr 2009;155:73-8.

72. Lowas SR, Marks D, Malempati S. Prevalence of transient hyperglycemia during induction chemotherapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2009;52:814-8.

73. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, Yan J, Haymond MW, Margolin JF. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2008;51:387-92.

74. Yung M, Wilkins B, Norton L, Slater A, Group PS. Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care*. Pediatr Crit Care Med 2008;9:147-52.

75. Day KM, Haub N, Betts H, Inwald DP. Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. Pediatr Crit Care Med 2008;9:636-40.

76. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 1999;282:54-61.

77. Baker EH, Wood DM, Brennan AL, Clark N, Baines DL, Philips BJ. Hyperglycaemia and pulmonary infection. Proc Nutr Soc 2006;65:227-35.

78. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med 2007;33:1876-91.

79. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, et al. Lung function in children with diabetes mellitus. Pediatr Pulmonol 2004;37:17-23.

80. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:891-5.

81. Hill JR, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML. Hyperglycemic levels of glucose inhibit interleukin 1 release from RAW 264.7 murine macrophages by activation of protein kinase C. J Biol Chem 1998;273:3308-13.

82. Krinsley JS, Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc 2003:1471-1478.

83. Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. J Pediatr 2008;153:379-84.

84. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. Diabetes 1992;41:202-8.

85. Ascher E, Gade PV, Hingorani A, et al. Thiamine reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. Surgery 2001;130:851-8.

86. Jansson JH, Nilsson T, Johnson Ov. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. Br Heart J 1991;66:351-5.

87. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, Hackeng WH, Donker AJ, den Ottolander GJ. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet 1992;340:319-23.

88. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. Diabetes Metab J 2014;38:330-6.

89. Duan W, Shen X, Lei J, Xu Q, et al. Hyperglycemia, a neglected factor during cancer progression. Biomed Res Int 2014;2014.

90. Siebel AL, Fernandez AZ, El-Osta A. Glycemic memory associated epigenetic changes. Biochem Pharmacol 2010;80:1853-9.

91. Cencioni C, Spallotta F, Greco S, Martelli F, Zeiher AM, Gaetano C. Epigenetic mechanisms of hyperglycemic memory. Int J Biochem Cell Biol 2014;51:155-8.

92. Oron T, Gat-Yablonski G, Lazar L, Phillip M, Gozlan Y. Stress hyperglycemia: a sign of familial diabetes in children. Pediatrics 2011;128:e1614-e7.

93. McAllister DA, Hughes KA, Lone N, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: A Scottish Retrospective cohort study. PloS Med 2014;11:1001708.

94. Bulger EM, Maier RV. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. Crit Care Med 2000;28:N27-N36.

95. Gheorghiţă V, Barbu AE, Gheorghiu ML, Căruntu FA, Endocrine dysfunction in sepsis: a beneficial or deleterious host response? Germs 2015; 2;5:17-25.

96. Moses A. Stress Hyperglycemia. In Muruganathan A. Medicine Update. Apiindia, Mumbai 2013;38:178-81.

97. Stanger O. Water soluble vitamins: clinical research and future application. Springer Science & Business Media, London, 2011.

98. Duggan C, Watkins JB, Walker VA. Nutrition in pediatrics: basic science, clinical applications. PMPH-USA, 2008.

99. Kayaalp SO. Tıbbi farmakoloji 10.baskı. Hacettepe-Taş, Ankara, 2002;1201,492-493.

100. The National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes (DRIs): Recommended intakes for individuals v.

101. Lu JF, Elizabeth L. Rapid HPLC measurement of thiamine and its phosphate esters in whole blood. Clinical Chemistry 2008;54.5:901-906.

102. 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.

103. Essama-Tjani JC, Guilland JC, Fuchs F, Lombard M, Richard D. Changes in thiamin, riboflavin, niacin, beta-carotene, vitamins C, A, D and E status of French elderly subjects during the first year of institutionalization. Int J Vitam Nutr Res 2000;70.2:54-64.

104. Mancinelli R, Ceccanti M, Guiducci MS, et al. Simultaneous liquid chromatographic assessment of thiamine, thiamine monophosphate and thiamine diphosphate in human erythrocytes: a study on alcoholics. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003;789:355-63.

105. Üstdal M, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Suda ve yağda çözünen vitaminler. Biyokimya, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2005;866-871.

106. Mee L, Nabokina SM, Sekar VT, Subramanian VS, Maedler K, Said HM. Pancreatic beta cells and islets take up thiamin by a regulated carrier-mediated process: studies using mice and human pancreatic preparations. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 297.1 2009: G197-G206.

107. Page GLJ, Laight D, Cummings MH. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. Int J Clin Pract 2011;65.6: 684-690.

108. Shahmiri FA, Soares MJ, Zhao Y, Sherriff J. High-dose thiamine supplementation improves glucose tolerance in hyperglycemic individuals: a randomized, double-blind cross-over trial. Eur Journal Nutr 2013;52.7: 1821-1824.

109. Dębski B, Kurył T, Gralak MA, Pierzynowska J, Drywien M. Effect of inulin and oligofructose enrichment of the diet on rats suffering thiamine deficiency. J Anim Physiol Anim Nutr 2011;95.3: 335-342.

110. Dounousi E, Zikou X, Koulouras V, Katopodis K. Metabolic acidosis during parenteral nutrition: Pathophysiological mechanisms. Indian J Crit Care Med 2015;19:270-4.

111. Harper C. Thiamine (vitamin B1) deficiency and associated brain damage is still common throughout the world and prevention is simple and safe! Eur J Neurol 2006;13:1078-82.

112. Henderson GI, and Steven Schenker. Reversible impairment of cerebral DNA synthesis in thiamine deficiency. J Lab Clin Med 1975;86.1: 77-90.

113. Brown G. Defects of thiamine transport and metabolism. J Inherit Metab Dis 2014;37:577-85.

114. Ozdemir MA, Akcakus M, Kurtoglu S, Gunes T, Torun YA. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia): a case report and review of the literature. Pediatr Diabetes 2002;3.4: 205-9.

115. Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ, Guindy M, Blau A, Zelnik N. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. Dev Med Child Neurol 2009;51:629-34.

116. Hershkowitz E, Reshef A, Munich O, Yosefi B, Markel A. Thiamine Deficiency in Self-Induced Refeeding Syndrome, an Undetected and Potentially Lethal Condition. Case Rep Med. 2014;2014:605707.

117. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2011;14(6):610-7.

118. Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease: Lippincott Williams & Wilkins; Phledelphia, 2014.

119. Stepuro I. Thiamine and vasculopathies. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. Biochim Biophys Acta 2005;72:115-27.

120. Shaw NS, Wang JL, Pan WH, Liao PC, Yang FL. Thiamin and riboflavin status of Taiwenese elementary schoolchildren. Asia Pac J Clin Nutr 2007,16:564-71.

121. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity*. Pediatr Crit Care Med 2008;9:361-6.

122. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. Pediatrics 2006;118:173-9.

123. Gupta P, Natarajan G, Agarwal K. Transient hyperglycemia in acute childhood illnesses: to attend or ignore? Indian J Pediatr 1997;64:205-10.

124. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. J Pediatr 2005;146:30-4.

125. Ranjit S. Hyperglycemia in the pediatric intensive care unit: Innocent bystander or villain of the piece? Indian J Crit Care Med 2014;18:6-7.

126. Palacio A, Smiley D, Ceron M, et al. Prevalence and clinical outcome of inpatient hyperglycemia in a community pediatric hospital. J Hospital Med 2008;3:212-7.

127. Cochran A, Scaife ER, Hansen KW, Downey EC. Hyperglycemia and outcomes from pediatric traumatic brain injury. J Trauma 2003;55:1035-8.

128. Preissig CM, Rigby MR. Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. Crit Care 2009;13:R27.

129. Kong MY, Alten J, Tofil N. Is hyperglycemia really harmful? A critical appraisal of Persistent hyperglycemia in critically ill children by Faustino and Apkon (J Pediatr 2005; 146: 30–34). Pediatr Crit Care Med 2007;8:482-5.

130. O'neill P, Davies I, Fullerton K, Bennett D. Stress hormone and blood glucose response following acute stroke in the elderly. Stroke 1991;22:842-7.

131. Branco RG, Garcia PCR, Piva JP, Casartelli CH, Seibel V, Tasker RC. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock*. Pediatr Crit Care Med 2005;6:470-2.