



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDEN SERVİSE DEVREDİLEN
HASTALARDA SERUM MİKRONÜTRİYENT(VİTAMİN
B1,VİTAMİN B6,VİTAMİN B12, ÇİNKO, BAKIR,
SERULOPLAZMİN, KROM, SELENYUM VE KOBALT)
SEVİYESİNİN TESPİT EDİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin EMÜR GÜNAY

KAYSERİ 2016



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDEN SERVİSE DEVREDİLEN
HASTALARDA SERUM MİKRONÜTRİENT(VİTAMİN
B1,VİTAMİN B6,VİTAMİN B12, ÇİNKO, BAKIR,
SERULOPLAZMİN, KROM, SELENYUM VE
KOBALT)SEVİYESİNİN TESPİT EDİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin EMÜR GÜNAY

**Danışman
Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN**

KAYSERİ 2016

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında yanımda olan ve emeklerini esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Kürşat Gündoğan' a,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer hocalarımıza,

Tezimin hazırlık aşamasında yardımlarıyla ve asistanlığımın başından bu yana dostluğuyla yanımda olan Dr. Seval Kargı'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Her daim desteğini hissettiğim, yanımda olması benim için güven kaynağı olan canım eşim Mahmut Günay'a

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, emek ve desteklerini hiç eksiltmeyen sevgili anneme, babama ve canım ablalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Yasemin EMÜR GÜNAY

KAYSERİ-2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kritik Hastalık Tanımı	3
2.2. Kritik Hastalarda Beslenme	3
2.2.1. Enteral Nutrisyon	4
2.2.2. Parenteral Nutrisyon	5
2.2.3. Malnutrisyon	5
2.2.4. Obezite	6
2.2.5. Komplikasyonlar	6
2.2.6. Beslenme İçin Hasta Seçimi.....	7
2.2.7. Kontrendikasyonlar	7
2.3. Nutrisyonel Gereksinimler	8
2.4. Mikronütrientler	9
2.4.1. Tiamin (Vitamin B1).....	9
2.4.2. Vitamin B6.....	11
2.4.3. Kobalamin (Vitamin B12)	12
2.4.4. Selenyum.....	15
2.4.5. Çinko	16
2.4.6. Krom	18
2.4.7. Bakır-Seruloplazmin	19
2.4.8. Kobalt.....	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	26

5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	37
KAYNAKLAR	39
EKLER.....	48
ONAY	53



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Hastaların genel özellikleri	25
Tablo 2.	Serum mikronütrient ortalama değerleri	26
Tablo 3.	Hastaların biyokimyasal parametreleri 1	27
Tablo 4.	Hastaların biyokimyasal parametreleri 2	27
Tablo 5.	Serum mikronütrient seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki	28
Tablo 6.	90 günlük mortaliteyi etkileyen uni ve multi-varyant regresyon analizi	29
Tablo 7.	90 günlük yoğun bakım ünitesine yatışı etkileyen uni ve multi-varyant lojistik regresyon analizi	30

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların yatış nedenleri	24
Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları	25



KISALTMALAR

Zn	: Çinko
Cu	: Bakır
Se	: Selenyum
Cr	: Krom
Co	: Kobalt
ICP-MS	: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer
EN	: Enteral Nütrisyon
PN	: Parenteral Nütrisyon
GIS	: Gastrointestinal Sistem
Kcal	: Kilokalori
TDP	: Tiamin difosfat
HPLC	: Yüksek performanslı likit kromatografisi
KVS	: Kardiyovasküler sistem
WE	: Wernicke ensefalopatisi
PN	: Piridoksin
PL	: Piridoksal
PM	: Piridoksamin
PLP	: Piridoksal fosfat
mmol/L	: Milimol/Litre
mg	: Miligram
g/kg	: Gram/kilogram
IF	: İntrensek faktör
g	: Gram
ng/L	: Nanogram/Litre
pmol/L	: Pikomol/Litre
MMA	: Metil malonik asit
TCII	: Transkobalamin II
PA	: Pernisiyöz anemi
Mcg	: Mikrogram
ppb	: Parts per billion
ppm	: Parts per million

**YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDEN SERVİSE DEVREDİLEN HASTALARDA
SERUM MİKRONÜTRİYENT(VİTAMİN B1,VİTAMİN B6,VİTAMİN B12,
ÇİNKO, BAKIR, SERULOPLAZMİN, KROM, SELENYUM VE
KOBALT)SEVİYESİNİN TESPİT EDİLMESİ**

ÖZET

Amaç: Kritik hastalarda nütrisyonel destek çok önemlidir. Nütrisyonel destek içerisindeki mikronütriyent insanların fizyolojik fonksiyonlarının sağlanmasında önemli role sahiptir. Bizim çalışmamızın amacı yoğun bakım ünitesinden servise devredilen hastalardaki serum mikronütriyent (vitamin B1,vitamin B6,vitamin B12, çinko, bakır, seruloplazmin, krom, kobalt ve selenyum) seviyesini belirlemek ve bu mikronütriyentlerin seviyesi ile yeniden yoğun bakıma yatış ve mortalite arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

Materyal ve Yöntem: Çalışmaya Ekim 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nden 18 yaş ve üstü, yoğun bakım ünitesinde 48 saat ve uzun süre yattıktan sonra servise devredilen hastalar alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi sosyodemografik ve antropometrik ölçümleri, yoğun bakıma yatış nedeni, yatış süresi, APACHE II skoru, SOFA skoru, alt hastalıkları ve beslenme şekli kaydedildi. Servise devri sırasında alınan numunelerden vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, çinko, bakır, seruloplazmin, krom, selenyum ve kobalt düzeyleri ölçüldü. Mikronütriyent seviyesi ile mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatış arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya 100 hasta alındı. Hastaların 52'si (%52) erkek, 48'i (%48) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 56,2±19,2 yıl idi. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri arasında en sık görülenler 31 (%31) hastada metabolik bozukluk, 19 (%19) hastada sepsis/septik şok ve 14 (%14) hastada travma idi. Hastaların %50 si oral, %21'i enteral, %13'ü oral ve enteral, %15'i ise parenteral yolla beslendi. Hastalardaki mikronütriyent eksikliğinin insidansı sırasıyla tiamin %98 (n=98), vitamin B6 %98 (n=98), vitamin B12 %11 (n=11), bakır %21 (n=21), çinko %90 (n=90), selenyum %36 (n=36), krom %98 (n=98), kobalt %35 (n=35) olarak saptandı. Hastaların 90 günlük mortalitesi ile mikronütriyent seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, vitamin B6 düzeyi düşüklüğü ölen grupta istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,015). Doksan

günlük mortaliteyi etkileyen risk faktörleri multiple logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, vitamin B6 düzeyi, yaş ve albümin düzeyi anlamlı bulundu. Doksan gün içerisindeki yeniden yoğun bakıma yatışı etkileyen risk faktörleri logistik regresyon analizi ile incelendiğinde ise vitamin B6 ve albümin seviyesi anlamlı saptandı.

Sonuç: Mikronütrient eksikliği yoğun bakım hastalarında ciddi sonuçlara neden olabilen ciddi bir komplikasyondur. Kritik hastalarda beslenme uygun protokollere göre yapılmalıdır. Hastalarda mikronütrient eksikliğinin mortalite üzerine etkisini araştırarak daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



IDENTIFICATION OF SERUM MICRONUTRIENT (VITAMIN B1, VITAMIN B6, VITAMIN B12, ZINC, COPPER, CERULOPLASMIN, CHROME, SELENIUM AND COBALT) LEVELS IN PATIENTS WHO ARE TRANSFERRED FROM INTENSIVE CARE UNIT TO A SERVICE

ABSTRACT

Aim: Nutritional support is very important in critical patients. Trace elements included in nutritional support have a central role in maintaining physiological functions of human. This study aims to identify the serum micronutrient (vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, zinc, copper, ceruloplasmin, chrome, selenium and cobalt) levels in patients who are transferred from intensive care unit (ICU) to a service and the relation between these micronutrient levels and re-transfer to ICU and mortality.

Materials and methods: This study was conducted in Erciyes University Internal Medicine ICU between September 2014 – August 2015 and included patients aged 18 years and older who stayed in ICU more than 48 hours and then transferred to a service. Demographic characteristics of patients such as age, gender, weight, height, cause of admission to ICU, length of stay, APACHE II score, SOFA score, comorbidities and type of feeding were recorded. Vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, zinc, copper, ceruloplasmin, chrome, selenium and cobalt levels were measured in samples taken just before transferring to a service. Relation between micronutrient levels and mortality and re-transfer to ICU was evaluated.

Findings: This study included 100 patients. 52 of patients were male (52%) and 48 were female (48%). Average age of patients was 56.2 ± 19.2 years. Most common cause of admission to ICU was metabolic disorder in 31 patients (31%), followed by sepsis/septic shock in 19 patients (19%) and trauma in 14 patients (14%). 50%, 21, 13 and 15 of patients were fed oral, enteral, oral + enteral and parenteral, respectively. Incidences of lack of micro nutrition in patients were 98% for tiamin (n=98), 98% for vitamin B6 (n=98), %11 for vitamin B12 (n=11), 21% for copper (n=21), 90% for zinc (n=90), 36% for selenium (n=36), 98% for chrome (n=98), 35% for cobalt (n=35). When the relation between 90-days mortality and micronutrient levels of patients were analyzed, low level of vitamin B6 was found statistically significant in decreased group

($p=0.015$). When risk factors that affects 90-days mortality were analyzed with multiple logistic regression, vitamin B6 level, age and albumin level were found significant. On the other hand, when risk factors that affects re-transfer to ICU in 90 days were analyzed, vitamin B6 and albumin levels were found significant.

Conclusion: Lack of micronutrient is a serious complication that might cause significant problems for patients in ICU. Feeding must be done according to protocols in critical patients. Larger scaled studies are required to research the effect of micronutrients on mortality of ICU patients.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

İçinde bulunduğu mevcut hastalık veya travma sonucu yaşam fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan veya her an bozulma riski taşıyanlar kritik hasta olarak tanımlanır. Kritik hastalarda nütrisyonel destek, kalori, protein, elektrolitler, vitaminler, mineraller, eser elementler ve sıvıların enteral veya parenteral verilmesine denir. Kritik hastalarda beslenme ihtiyaçları tam olarak anlaşılammıştır ve kritik hastalık fazına göre farklılık göstermektedir. Beslenme desteğinin temel amacı, kritik hastalığın seyrini ve sonucunu değiştirmektir.

Mikronütrientler insanlar ve diğer organizmaların yaşamlarındaki fizyolojik fonksiyonlarının sağlanmasında önemli etkiye sahiptir. Bu maddeler vücut için hayati önem arz eden, en küçük miktarda olsa bile organizmaların gereksinim duyduğu maddelerdir. Vücudumuzda önemli biyolojik görevler üstlenen bu elementler makro ve eser(iz) elementler olmak üzere ikiye ayrılır. Bu elementlerin vücut içindeki miktarı 100 mg/kg'dan fazla ise makro, az ise eser element olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum, fosfor, potasyum, sodyum, magnezyum, klor gibi elementler vücudumuz için makro, demir, çinko, bakır, iyot, mangan, selenyum, krom, kobalt, molibden, kalay, alüminyum, civa, nikel, kadmiyum ve kurşun gibi elementler ise iz elementlerdir. Bütün bunların ışığında eser elementler canlı dokularda çok az miktarlarda fakat mutlaka bulunması gereken elementler şeklinde tanımlanabilir (1).

Eser elementler mitokondri ve ribozomlar gibi selüler yapıların fonksiyonlarında, sinirsel iletimde, enzimlerin etkinliğinde, membran geçişinde aktif rol oynarlar. Protein ve nükleik asitlerin yapısında ve korunmasında ribozomal yapının stabilizasyonunda

fonksiyon görürler. Bu elementlerin serum ve doku düzeyindeki yetersizlikleri; enzimlerle yönetilen metabolik olaylarda aktivasyon azalmasına neden olmaktadır. Tam tersine vücuttaki fazlalıkları da istenmeyen etkilere neden olabilir. Eser elementler doğada çok az bulunmalarına karşın yaşamın sürdürülmesi, büyüme, gelişme ve çoğalma için gereklidirler (2).

Vücut eser element tayini saç, tırnak, serum ve biyopsi örneklerinde yapılabilir. İnsanların beslenme alışkanlıkları, çevresel maruziyetleri ve metabolizma farklılıkları nedeniyle standart bir referans aralıkları yoktur. Ülkeler arasında hatta coğrafi bölgeler arasında bile farklı referans aralıkları gözlenebilir. Ayrıca eser element ölçüm yöntemi ve laboratuvar farklılığı bile referans aralığını etkileyebilir. Çalışmalarda genellikle atomik absorpsiyon yöntemiyle eser element ölçümü yapılırken, çalışmamızda duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan 'Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS)' cihazıyla ölçümlerimiz yapılmıştır. Nütrisyonel destek yapılırken yapılacak mikronütrient takviyesi yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditede olumlu sonuçlar sağlamaktadır.

Bizim çalışmamızın birincil amacı, Yoğun Bakım Ünitesi'nden servise devredilen hastalardaki serum mikronütrient(vitamin B1,vitamin B6,vitamin B12, çinko, bakır, seruloplazmin, krom, kobalt ve selenyum) seviyesini belirlemektir.

İkincil amacımız ise, mikronütrient seviyesi ile yeniden yoğun bakıma yatış ve mortalite arasındaki ilişkiyi tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kritik Hastalık Tanımı

İçinde bulunduğu mevcut hastalık veya travma sonucu yaşam fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan veya heran bozulma riski taşıyanlar kritik hasta olarak tanımlanır. Kalp krizi, ritim bozuklukları, beyin kanamaları, zehirlenmeler, ciddi solunum yetmezlikleri, ağır travmalar, büyük ameliyatlardan sonrası yakın gözlem gerektiren durumlarda hastalar yoğun bakımda takip edilir.

2.2. Kritik Hastalarda Beslenme

Nütrisyonel destek, kalori, protein, elektrolitler, vitaminler, mineraller, eser elementler ve sıvıların enteral veya parenteral verilmesine denir. Kritik hastalarda nütrisyon desteğinin prensipleri birçok klinik rehberde verilmiştir (3). Kritik hastalarda beslenme ihtiyaçları tam olarak anlaşılammıştır ve kritik hastalık fazına göre farklılık göstermektedir. Kontrollü randomize çalışmalarda yeterince değerlendirilmemesine rağmen, beslenme desteğinin temel amacı, kritik hastalığın seyrini ve sonucunu değiştirmektir (4).

Majör hedefler:

1. Akut kritik hastalıkta klasik olarak katabolizma anabolizmadan daha fazladır (5,6). Bununla birlikte kritik hastalıkta kalori tüketimi azalmıştır (7).

2. Bu süreçte karbonhidratların daha iyi enerji kaynağı olduğuna inanılır çünkü kritik hastalıkta yağ mobilizasyonu bozulmuştur (8).

3. Kritik hastalıkta protein verilmesinin mantığı ise; kas proteinleri aminoasitlere parçalanarak glukoneogenezde substrat olarak kullanılmaktadır (9). Bu hastalara yüksek miktarda protein verilmesinin kas yıkımını önleyeceği düşünülmektedir (10-12).

4. Kritik hastalıktan iyileşme döneminde anabolizma katabolizmadan daha fazladır. Nütrisyonel destek anabolik faz için substrat sağlar, bu fazda hipoproteinemi düzelir, kas kaybı tamir edilir ve diğer nütrisyonel depolar yenilenir (13).

Enteral Nütrisyon (EN) ve Parenteral Nütrisyon (PN) kritik hastalarda farklı sonuçlara neden olurlar.

2.2.1. Enteral Nütrisyon

EN, farklı görüşler olmasına rağmen, kritik hastalarda enfeksiyon insidansını azaltmaktadır (14-18). EN' nin bu etkisi; erken enteral beslenen hastalar ile geç enteral veya intravenöz beslenen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Erken enteral beslenme; beslenmenin ilk 48 saatte başlanmasına, geç enteral beslenme ise ilk 48 saatten daha geç başlanmasına denmektedir.

Üç randomize çalışmanın başlangıç meta-analizinde(133 hasta) erken enteral beslenme verilen hastalarda enfeksiyon insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma saptanmıştır (%25 e karşı %41,rölatif risk 0,66 CI 0,36-1,22) (15). Yedi randomize çalışmanın olduğu yayınlanmamış güncel bir meta-analizde (440 hasta) enfeksiyon komplikasyonunda olan azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (%43 e karşı %58,rölatif risk 0,76 CI 0,59-0,98) (19). Bu randomize çalışmaların içerdiği metodolojik kusurlar çalışmaları sınırlamaktadır (20). Enteral beslenmenin hangi mekanizmayla enfeksiyonu azalttığı bilinmemektedir. Bununla birlikte immün sistemin korunması ve enflamasyonun azaltılması düşünülebilir (21,22). Aynı zamanda erken EN 'nin kritik hastalarda mortaliteyi azalttığı kesin değildir (15, 19, 23, 24). On dört randomize çalışmanın olduğu yayınlanmamış güncel meta-analizde (670 hasta) mortalitenin azalması açısından anlamlı fark bulunmuştur (%10 a karşı %20,rölatif risk 0,68 CI 0,46-1,0). Yine de tüm kanıtlar kritik hastalarda erken nütrisyonun önemli olduğunu, mortalite ve enfeksiyon oranlarını azalttığını desteklemektedir. Erken enteral nütrisyonun yararlarının eğer hasta için beslenme kontrendike değilse zararlarına göre

daha ağır bastığına inanılmaktadır. Bu yapılan çalışmalar medikal problemlerinden çok cerrahi problemleri olan hastaların üzerinde durulan meta-analizlerdir (15,19).

2.2.2. Parenteral Nütrisyon

Erken PN başlanması (ilk 48 saat) enteral beslenmenin kontrendike olduğu hastalarda mortaliteyi değiştirmemiştir (25-28). İlave olarak erken PN başlanmasının ventilatörden bağımsız gün sayısı, hastane ve yoğun bakımda kalış gün sayısını azaltmadığı gösterilmiştir. Aynı zamanda tek beslenme tedavisi veya enteral beslenmeye ek olarak erken PN 'nin mortaliteyi azaltmadığı ve nozokomiyal enfeksiyon riskini artırdığı belirlenmiştir. PN' ye kritik hastalarda uygun başlama zamanı bilinmemektedir. Veriler ışığında 1-2 haftadan önce başlanılmaması gerektiği düşünülmektedir. 4640 hastayı kapsayan randomize kontrollü bir çalışmada ve bir meta analizde (69 randomize kontrollü çalışma, 3750 kritik hasta) erken PN başlanan hastalarda enfeksiyon insidansının 4-5 kat arttığı gösterilmiştir (25-26).

PN'nin enteral beslenmeye ilave edilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; EN ile beslenen hastalara erken dönemde (48 saat içinde) veya geç dönemde (yoğun bakıma yatıştan 8 gün sonra) PN ilave edilmiş ve bu iki grup karşılaştırılmıştır (28). Erken PN ilave edilen grupta daha az oranda yoğun bakım enfeksiyonları, daha az mekanik ventilasyon ve renal replasman ihtiyacı tespit edilmiştir. Yine tek merkezli, 305 kritik hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise EN 'ye PN ilave edilen hastalar sadece EN alan hastalar ile karşılaştırıldığında daha az oranda hastane enfeksiyonu görülmüş. Bununla birlikte hastanede ve yoğun bakımda kalış günleri arasında bir fark tespit edilememiştir (29).

EN ve PN kritik hastalarda karşılaştırıldığında, EN alan hastalarda mortalite azalmamış, fakat enfeksiyon insidansı azalmıştır (15,24).

2.2.3. Malnütrisyon

Malnütrisyon tanısı konması için gereken bazı kriterler yayınlanmıştır (30,31). Kanıtların bir hastada malnütrisyonu göstermesi için yetersiz nütrisyonel desteğin düşük vücut ağırlığı veya istemsiz kilo kaybı ile birlikte olması gerekir. Örnek kriterler vücut kitle indeksi (VKI) 18,5 kg/m²' nin altında olması, istemsiz kilo kaybının son bir ayda

2,3 kg' den fazla olması veya son 6 ayda 4,5 kg' den fazla olmasıdır (32). Temporal kasın erimesi, supraklavikular fossanın derinleşmesi, adipoz dokunun azalması ve vitamin eksikliği belirtileri ortaya çıkabilir. Bulgular malnütrisyonu yönlendirebilir ancak hastalığın kendisinin katabolik etkisinden de kaynaklanabilir. Nütrisyonel belirteçler(albümin, prealbümin gibi) kritik hastalığın etkilerine hassastır ve bu nedenle kritik hastalıkta yetersiz beslenmeyi belirlemek için kullanılmamalıdır (33). Malnütrisyonun uzun süreli yetersiz nütrisyonel alıma bağlı olduğuna inanılmaktadır. Ne kadar sürede malnütrisyonun gelişeceği tam olarak bilinmemektedir ve muhtemelen hastalar arası farklılık göstermektedir. Genel kılavuzlara göre çok az beslenen ya da hiç beslenmeyen herhangi bir hastada iki hafta içinde malnütrisyonun gelişebileceği düşünülmektedir.

Yapılan klinik çalışmaların çoğunda malnütrisyonu olan hastalar dışlanmıştır. Klinik uygulamalarda görülmüştür ki uzun süreli hastanede kalışlarda az miktarda destek alan ya da hiç nütrisyonel destek almayan hastalarda malnütrisyon gelişmiştir. Açlık ve katabolik sürecin birlikteliği sonucu olan malnütrisyon sistemik inflamasyona neden olur. Uzun süredir yeterli beslenmeyen hastalarda enteral beslenme yararlı olur. Gözlemsel kanıtlar ilerlemiş kalori kaybı olan kritik hastalarda morbiditenin arttığını göstermiştir (13). Malnütre hastalarda PN' nin etkileri net bilinmemektedir fakat bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

2.2.4. Obezite

Obez hastaların (VKI>30kg/m²) beslenme desteğinin klinik sonuçlara (mortalite, ICU de kalış süresi) etkisi ile ilgili yeterince güçlü olmayan randomize çalışmalar mevcuttur (34). Bazı çalışmalar hipokalorik yüksek proteinli beslenmenin hastanede kalış süresini kısalttığı fakat mortaliteyi etkilemediğini göstermişlerdir (35, 36). Buna zıt olarak yapılan bir çalışmada ise hipokalorik ve hipoproteinemik beslenmenin 60 günlük mortaliteyi azalttığını gösterilmiştir (37).

2.2.5. Komplikasyonlar

EN' nin en sık görülen komplikasyonları aspirasyon, ishal, metabolik anormallikler ve mekanik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların EN ile ilişkili ya da ilişkisiz olduğu tartışılmaktadır.

PN' nin en sık görülen komplikasyonları ise kateter ilişkili enfeksiyonlar, metabolik anormallikler ve venöz erişimle ilgili problemlerdir.

2.2.6. Beslenme İçin Hasta Seçimi

Hastada EN için kontrendikasyon yoksa erken EN (48 saat içerisinde) başlanmalıdır. Çünkü erken EN daha az enfeksiyona ve yüksek ihtimalle de daha az mortaliteye neden olmaktadır (15, 17, 19). Malnütrisyonu olmayan hastalarda, EN kontrendike ise erken dönemde (1-2 haftalık sürede) PN başlanmamalıdır. Çünkü erken PN enfeksiyon riskini, mekanik ventilasyonda kalış süresini, yoğun bakım ve hastanede kalınan gün sayısını uzatmaktadır. Malnütre olan hastalarda ise EN (bir hafta ve daha fazla sürede) kontrendike ise ilk 1-2 gün içerisinde PN başlanmalıdır. Bu hastalarda PN' nin etkileri tam bilinmemektedir. Fakat bu hastalarda malnütrisyonu tedavi etmemek morbiditeyi artırmaktadır. Obez hastalarda da (malnütrisyonu olmayan) ($VKI \geq 30 \text{kg/ m}^2$) EN ve PN ile ilgili aynı endikasyonlar geçerlidir.

2.2.7. Kontrendikasyonlar

Kılavuzlar, hemodinamik olarak stabil olmayan veya intravasküler volüm resusitasyonu yeterli yapılmamış hastalara erken dönemde enteral nütrisyon başlanmasının barsakta iskemik gelişme riskini artırmasından dolayı önermemektedirler (3). Çok ciddi hemodinamik instabilitesi olmayan (yeterli volüm replasmanı ve doku perfüzyon desteği yapılan) hastaların erken dönemde EN ile beslenmesi kontrendike değildir (38). EN' nin diğer kontrendikasyonları ise barsak obstrüksiyonu, ciddi ve uzun süren ileus, majör üst gastrointestinal sistem (GIS) kanaması, inatçı kusma ve ishal, ciddi hemodinamik instabilite, GIS iskemisi ve yüksek debili fistüllerdir. Eskiden EN için kontrendike olduğu sanılan bazı durumların artık öyle olmadığı düşünülmektedir (hiperemezis gravidarum, barsak sesleri yokluğu, rutin kolorektal cerrahiyi takiben veya barsak perforasyon operasyonu sonrası) (14, 39).

PN' nin kontrendikasyonları ise hiperosmolarite, ciddi hiperglisemi, ciddi elektrolit anormallikleri, volüm yüklenmesi ve enteral beslenme için yetersiz girişimdir. PN' nin rölatif kontrendikasyonları iyi bilinmemektedir. Sepsis, sistemik inflamatuvar cevap sendromu, hafif kusmalar, gastrointestinal kanama, kısa süreli mekanik ventilasyon ve

kısa sürede tekrar enteral beslenmenin başlanabileceği hastalarda PN' den kaçınılmalıdır.

EN ve PN refeeding sendromu açısından riskli olan hastalarda yavaş başlanmalı ve sıkı monitörize edilmelidir. Kronik olarak yetersiz beslenen hastalarda öncelikle tiamin desteği verilerek hastalar Wernicke sendromundan korunmalıdır.

2.3. Nütrisyonel Gereksinimler

Kritik bir hastada beslenmeye karar verildiğinde hastanın kalori ihtiyacı belirlenmelidir. Bunun içinde bazı formülasyonlar kullanılmaktadır. Hastalara verilecek kalori veya protein miktarını tam olarak belirleyen bir çalışma bulunmamaktadır ve bu konuda bir fikir birliği yoktur. Çalışmalar kalori veya protein alımı ile ilgili ölçümlerle, hesaplamaların birbirlerine yakın olmadığını göstermiştir. Bu nedenle klinik kararlar gözlemsel kanıtlara ve deneyimlere dayanılarak verilmelidir. Hastalara verilecek enerji miktarı bazal enerji tüketimi veya vücut ağırlığına göre hesaplanır. Bazal enerji tüketimi indirekt kalorimetri veya bazı formülasyonlarla hesaplanmaktadır. Çoğu uzman indirekt kalorimetrinin bazal enerji tüketimi hesabında en iyi yöntem olduğunu düşünmektedir ancak hastaların eşit şekilde test edilme olanağı açısından sıkıntılar vardır. Bununla birlikte öngörülen formülasyonlar sıklıkla kullanılmıştır (36, 40, 41). Alternatif olarak obez popülasyonda kilo bazlı değerlendirmelerde yapılabilir. Düşük vücut ağırlığı (VKİ<18,5kg/m²) olan hastalarda gerekli kalori ve protein alımını hesaplamak için mevcut olan vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Eğer ideal vücut ağırlığı kullanılırsa refeeding sendromu gelişme riski artar (42). Normal kilolu (VKİ 18,5-24,9 kg/m²) veya fazla kilolu(VKİ 25-29,9 kg/m²) olan hastalarda da mevcut kilosuna göre hesaplanmalıdır. Obez hastalarda (VKİ>30 kg/m²) ise yağ dokusunun metabolik gereksiniminin olmamasından dolayı hesaplamalar farklılık gösterir. Sıklıkla kullanılan metod ideal vücut ağırlığı + 0,25'dur.

Enerji tüketiminin kritik hastalarda yüksek olduğuna inanılmaktaydı. Bununla birlikte mekanik ventilatörde olan, ağrısı, anksiyetesi ve ateşi olan kritik hastalardaki kalori tüketiminin dinlenme halindeki tüketimi aşmadığı düşünülmektedir. Akut akciğer hasarı olan mekanik ventilatördeki 1000 hastayla yapılan randomize çalışmada 6 hafta boyunca düşük kalorili (ortalama 400kcal/gün) beslenmeyle tam enteral beslenme

(ortalama 1300 kcal/gün) arasında ventilatörsüz gün sayısı, 60 günlük mortalite ve enfeksiyon komplikasyonu açısından fark saptanmamıştır ancak düşük kalorili olanlarda daha az gastrointestinal intolerans olmuştur (43).

Diğer 894 kritik hastayı içeren bir çalışmada da standart enteral beslenme ile 14 gün düşük kalorili beslenen hastalar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında mortalite, gastrointestinal intolerans, enfeksiyöz komplikasyon ve hastanede kalış süresi açısından fark saptanmamıştır (44).

Çoğu kritik hastada 8-10 kcal/kg/gün başlanması güvenlidir (43). Bir hafta içerisinde hastanın klinik durumu düzeldikçe bu kalori miktarı 25-30 kcal/kg/güne çıkarılmalıdır. Hasta stabil olduktan sonra kilo alması arzu ediliyorsa hedef 35 kcal/kg/güne çıkarılmalıdır. Kilo alımı hasta stabil olmadan ve düşük inflamasyon durumu gelişmeden düşünülmemelidir.

Rehberler hastalığın şiddetinin artması ile protein ihtiyacının daha da artacağını söylemektedir. Hafif ve orta şiddetteki hastalıkta 0,8-1,2 g/kg/gün şeklinde protein verilmelidir. Kritik hastalıklarda ise genel olarak 1,2-1,5 g/kg/gün şeklinde, yanık hastalarında ise 2g/kg/gün protein verilmelidir.

2.4. Mikronütrientler

Mikronütrientler insanlar ve diğer organizmaların yaşamlarındaki fizyolojik fonksiyonların sağlanmasında önemli etkiye sahiptir. Mikromineraller ve eser elementler en azından krom, bakır, selenyum, çinko ve molibden içerir. Aynı zamanda vitaminleri de içerir.

2.4.1. Tiamin (Vitamin B1)

Tiamin, suda çözünen bir vitamindir ve aynı zamanda B1 vitamini olarak bilinir. Hücre içine alındıktan sonra hızla fosforile olur ve difosfat esterine dönüşür. Tiamin difosfat (TDP), glukoz ve aminoasit metabolizmasında rol oynayan enzimler için esas kofaktördür.

Tiamin konsantrasyonları, en fazla maya, meyve kabuğunda ve tahıl tohumunda bulunur. Pirinçte ve beyaz unda miktarı fazladır. Günümüzde mısır gevreği ve

ekmekler tiamin ile desteklenmektedir. Süt ve süt ürünleri, deniz ürünleri ve çoğu meyve tiamin kaynağı olarak fakir gıdalardır. Yaş gruplarına göre diyetle alınması gereken tiamin miktarları yaşla birlikte artar. Hamilelik ve laktasyon döneminde en fazladır.

Kan tiamin düzeyi ve idrardaki atılımı esasen tiamin miktarı ile ilgili net değer vermez. Bu nedenle, bu değerlerin yerini enzim translokasyonuna bağlı hemolize olmuş eritrositlerdeki TDP 'nin aktivasyonu ve ölçülmesi ile indirekt değerlendirme sonuçları alır. Bir diğer yöntem ise yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) kullanılarak bu hemolizattaki TDP 'nin direk ölçümü ile elde edilmesidir.

Tiamin eksikliği; diyet ile yetersiz alım, azalmış emilim, yetersiz taşınma, artmış ihtiyaç ve kayıp nedeni ile olabilir. Tiamin eksikliğine neden olan klinik olaylar; kritik hastalık, kronik diüretik kullanımı, bariatrik cerrahi, malabsorbsiyon, alkolizm, yaşlılık, enfeksiyonlar, diyaliz, uzun dönem enteral ve parenteral beslenme, diyabet, pankreatit, kronik karaciğer hastalıkları ve uzun süren açlıklardır (45,46).

Tiamin hücrel metabolizmanın önemli bir komponentidir ve eksikliği hayatı tehdit edici ciddi hastalıklara neden olabilir. Kritik hastalıklara bağlı stres durumunda elektrolit, mineral ve bazı hayati biyokimyasal substratların seviyesi düşer (45-47).

İnsanlarda tiamin eksikliği sonucunda kardiyovasküler sistem (KVS) (yaş beriberi) ve sinir sistemi (kuru beriberi veya periferik nöropati ve/veya Wernike-Korsakoff Sendromu) etkilenmesi görülebilir. Beriberinin 3 formu bulunur, kuru beriberi, yaş beriberi ve infantil beriberi. Kuru beriberi periferik nöropati (simetrik duyu, motor kayıp) ve refleks fonksiyonlarında kayıpla görülür. Yaş beriberi, ödem, taşikardi, kardiyomegali, konjestif kalp yetmezliği ve periferik nöropati ile birlikte görülür. Nadir olarak fulminant beriberi görülür ki, kardiyovasküler kollaps ve taşikardi gelişir. Beyin gelişimi arttıkça tiamin eksikliğinin zararlı etkilerine daha duyarlı hale gelir. İnfantil beriberi 2-6 ay arasında sıklıkla görülür. Wernike Ensefalopatisi (WE) kronik alkolizmin sık görülen nöropsikiyatrik bir komplikasyonudur. Aynı zamanda gastrointestinal hastalık, HIV/AIDS ya da B vitamin desteği yapılmadan parenteral glukoz ya da hiperalimentasyon alan hastalarda karşılaşılabılır. WE hastaların beyinlerinde otopsi serilerinde TDP enziminin azaldığı görülmüştür. Alkoliklerde

tiamin eksikliği yağlanma nedeniyle karaciğerde tiamin deposunun olmaması, diyetle yetersiz alım ve yetersiz GİS absorpsiyonuna bağlıdır. Klinik prezentasyonu oküler felç, nistagmus, ataksi ve konvüzyondur.%80 inde periferal nöropati mevcuttur. Bu klinik tanı nonspesifik semptomları olduğu için çoğu zaman atlanır. Korsakoff sendromu başlangıçta WE tanısı konan hastalarda beyin fonksiyonlarının kötüleşmesi olarak tanımlanır. Retrograd ya da anterograd amnezi, kavrama fonksiyonlarının azalması görülür.

Parenteral tiamin uygulaması beriberi ya da WE olduğundan şüphelenilen hastalara uygulanır. Başlangıç dozu 50-100 mg intramusküler/ intravenözdür. Yaş beriberi de kalp hızı, solunum hızı ve pulmoner konjesyonu azaltmak için 24 saat içinde uygulanmalıdır. WE de oftalmopleji tiamin uygulamasından sonra hızlıca düzelir. Ataksi uygulamadan sonra yavaş düzelir. Çünkü çoğu olguda serebellar nöronlarda kayıp vardır. Periferal nöropati uygulamadan aylar sonra düzelir.

2.4.2. Vitamin B6

Vitamin B6 suda eriyen bir vitamindir. Bu vitaminin C4 pozisyonunda piridoksinde (PN) hidroksi metil grup, piridoksalda (PL) aldehid grup ve piridoksaminde (PM) ise amino metil grup içerir. Bunlar B6 'nın koenzim formlarıdır. B6 vitamini, çoğunlukla PL olarak, portal dolaşıma katılır ve taşınma için plazmada albümine tutulur (48). B6 vitamininin dolaşımdaki formlarının %75-80'i PL ve piridoksal fosfat (PLP)'den oluşur (49).

B6 vitamininin aminoasit, tek karbon üniteler (DNA-RNA), yağ biyosentezinde ve glukoneogenezde çeşitli enzimatik reaksiyonlarda koenzim olarak işlevi vardır. En çok bilinen B6 vitamin koenzimi PLP' dir. Neredeyse tüm aminoasitler metabolizmalarında en azından bir PLP-bağımlı enzim gerektirir.

Hayvansal ürünlerde et, balık, yumurta gibi B6 özellikle de PL ve PM açısından zengindir. Bazı sebzeler ve bütün tahıl ürünleri de iyi kaynaklardır. Vitamin B6 düzeyi kan ya da idrarda direkt olarak PLP 'nin miktarı ile değerlendirilir (Cut-off PLP değeri 20 mmol/l). Üriner 4-piridoksit asit atılım miktarı (3 mmol/gün) vitamin B6' nın yeterliliğinin belirtir. İndirekt ölçümlerde alanin transaminaz, aspartat transaminaz düzeyi, triptofan miktarı (idrarda ksantürik asit), metionin (idrarda sistationin miktarı)

hesaplanabilir. Ortalama B6 vitamin ihtiyacı 1,1 mg/gün, diyetle önerilen miktar 1,3 mg/gündür. Yeterli miktarda alım olup olmadığı PLP miktarı ölçümü ile belirlenir (49).

B6 eksikliğinde kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Kanda homosistein artışı stroke, koroner hastalık ve venöz tromboz riskini artırır. Düşük PLP düzeyi ile kardiyovasküler risk arası da ilişki bulunmuştur. B6'nın vasküler hastalıkları etkileme mekanizması lipid metabolizması, endotelial fonksiyonu, trombogenez ve inflamasyon üzerine olan etkilerinden kaynaklanır (48). Düşük plazma PLP ve düşük vitamin B6 düzeyi artmış C reaktif protein düzeyi ile ilişkilidir. B6 düzeyi immunité ile de ilişkilidir. Lenfoid doku atrofisi, antikör üretiminin azalması, makrofajların fagosititik aktivitelerinin azalması, proinflamatuvar sitokinlerin azalması gibi etkileri mevcuttur. B6 vitamini alımı arttıkça kolorektal kanser sıklığı azalır. Yüksek PLP düzeyi ile akciğer kanseri riski de azalır. Protektif etkisi steroid hormon etkisini düzenlemesi, tek karbon metabolizması ve immün fonksiyonları düzenlemesi ile ilişkilidir. B6 vitamininin glukoneogenez ve glukojenoliz üzerinde etkisi mevcuttur. Bu nedenle düşük düzeylerinde tip 1 ve tip 2 diyabet gelişim riski görülebilir. Hemodiyaliz ilişkili periferik nöropatide piridoksin desteğine yanıt verir. B6 eksikliği ve hiperhomosisteinemi vasküler hastalık için risk faktörü ve bu durumda renal hastalık riski de artar (48).

Günlük 250-500 mg PN erken kullanımı konjenital homosisteinüriyi tedavi eder. Sideroblastik anemide de kullanılır. Etkinliği az olduğu söylene bile dismenore, astım, karpal tünel sendromu hiperoksalüride de kullanılabilir. Uzun dönem kullanımda 500mg/gün dozundaki kullanımda duyuşal nöropati riski mevcuttur. Günlük önerilen doz 100mg/gün dür (49).

2.4.3. Kobalamin (Vitamin B12)

Kobalamin (vitamin B12) suda çözünen bir vitamindir ve merkezinde kobalt atomunun olduğu bir tetrapirel halkası içerir. Kobalt monovalan, divalan ve trivalan durumlarda bulunur ki monovalan formu aktif formudur. En önemli formu metil kobalamindir ve sitozolde etkindir. Homosisteinin metionine metilasyonunda 5 metiltetrahidrofolik asid sunumu sağlar. Deoksiadenozilkobalamin mitokondride etkindir ve propiyonat metabolizmasında metilmalonil koenzim A'nın süksinil Koenzim A'ya yeniden düzenlenmesinde etkindir. Hidroksikobalamin oldukça stabil bir formdur.

Siyanokobalamin biyosentetik bir ajandır ve metabolik olarak aktif olmak için diğer formlara dönüşür. Transkobalamin 1 ve 2 plazma bulunan iki taşıyıcıdır (50).

Hayvansal gıdalar farklı miktarlarda kobalamin içerir. Bitkiler önemsiz bir kobalamin kaynağı olmasına rağmen, koyu yapraklı ve mor su yosunlarında biyouygun kobalamin bulunur. Normal tipik bir diyetdeki kobalaminin %50den fazlası intrensek faktör (IF) ve onun uptake sistemi tarafından alınır. Yine de IF bir seferde 2 g'dan fazlasını alamaz. Fazla kobalamin daha az etkili olan pasif ve belirsiz emilime bağlı hale gelir.

Vitamin B12 'ye bağımlı iki önemli enzim vardır. 1.Metil malonil Koenzim A mutaz: Valin katabolizması, izolösin, kolesterol katabolizması sonucu oluşan propionil Koenzim A'nın dekarboksilasyonu, tek sayıda karbon atomuna sahip yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan metil malonil Koenzim A, metil malonil Koenzim A mutaz enzimi ile süksinil Koenzim A' ya dönüşür. Bu reaksiyonda B12 vitamininin 5-deoksi adenosil formu gereklidir. B12 vitamini eksikliğinde büyük oranda bu enzimin aktivitesi azalarak metil malonil Koenzim A birikir ve metil malonik asidüriye sebep olur. Metil malonik asit birikiminin miyelin kılıf oluşumunu bozduğu düşünülmektedir. 2.Metionin sentaz: Homosisteinin metionine değişmesini sağlayan reaksiyon metionin sentaz enzimi aracılığı ile gerçekleşir, metilkobalamin gereklidir. Metionin sentezi tetrahidofolatın yeniden üretilmesi ve metioninin homosisteine dönüşümünü katalizler. B12 eksikliğinde DNA sentezi için gerekli olan 5,10-metien tetrahidofolatın hücre içerisinde azalmasına neden olur (51).

Serum kobalaminin uzun dönem depolamada miktarı sabittir ve çeşitli tekniklerle analiz edilebilir. İmmünoenzimatik kimyasal yöntemlerle anti IF antikorları kullanılarak IF bağlı kobalaminlerin saptanması diagnostiktir. Normal ve normal olmayan kobalamin değerleri metoda ve laboratuvara göre değişir. Çoğu laboratuvarında kabul edilen 200-250 ng/L (148-185 pmol/L). Diğer bir yöntemde idrarda metilmalonik asit (MMA) ölçümüdür. Deoksiadenosilkobalamin bağımlı metilmalonil-Koenzim A mutaz aktivitesi azaldığında serumda artan MMA idrarla atılır. Klinik olarak kobalamin yoksun olarak ifade edilen hastalarda MMA 1000 nmol/L'yi aşan düzeylerde idrarda gözlenir (50-52). MMA yüksekliği kobalamin verildikten kısa bir süre sonra düşer (52,53). Bozulmuş metionin sentez aktivitesinden dolayı homosistein artışı, kobalamin yokluğunda MMA artışı kadar hassastır. Yine de hiperhomosisteinememinin birçok nedeni

vardır. Renal yetmezlik ve folik asit eksikliği homosisteini, kobalaminin durumundan daha fazla etkiler. Holotranskobalamin II (TCII) ,TC II ye bağlanan kobalamindir. İleal ve renal hücre orijinlidir. Plazma kobalamin düzeyi %20-30 seviyesinde olduğu zaman holo TC II hızlıca hücre içine alınır. Holo TC II düzeyi de kobalamin hakkında bilgi verir (54,55).

Ortalama kobalamin kaybı günlük 1 g'dir. Toplam vücuttaki kobalamin miktarı ise 2500 g'dir. Biyoyararlanımı normal bir alım esnasında %50' dir ve önerilen alım miktarı 2,4 g' dir.

Kobalamin eksikliğine neden olan faktörler: diyetel nedenler (vejetaryen beslenme), pernisiyöz anemi (PA) ve malabsorbsiyondur (absorbsiyon bozukluğu Schilling test ile saptanır). PA' da İF sekresyonu kaybolmuştur. Atrofik gastrit durumunda da pariyetal hücre kaybı olur ve IF azalır. PA gastrik kanser insidansını da artırmıştır. Gastrik cerrahide malabsorbsiyona neden olur. Bakteriyal çoğalma, kör loop sendromu, divertikül kobalamin malabsorbsiyonuna neden olur. IF ile ilişkili malabsorbsiyon hastalıkları ağırdır. Cubilin geninde mutasyonla birlikte erken yaşlarda kobalamin emilim bozukluğu ile giden Imerslund-Grasbeck sendromu gelişebilir. Bu hastalarda renal tübüllerde de kayba bağlı proteinüri olur (56,57).

Kobalamin absorpsiyonunun kaybı klinik, nörolojik ve hematolojik anormalliklere neden olur. Hematolojik olarak megaloblastik anemi görülür. Eritrositlerin yanı sıra tüm hücreel elemanlar etkilenir. Makrositoz sensitiftir ancak megaloblastik anemi için spesifik değildir ve anormal nükleer maturasyon mevcuttur ve makrositozdan daha değerlidir. Granülositlerde hipersegmentasyon görülür, erken bir belirteçtir. Biyokimyasal belirteçlerden hücre ölümüne bağlı serum bilirubin, LDH artışı görülür. PA 'lı hastaların %73-%87 sinde anemi gelişmeden önce makrositoz görülür. Ve en sonunda pansitopeni gelişebilir (57). Nörolojik semptomlar kobalamin eksikliğini folat eksikliğinden ayırır. Nörolojik değişiklikler hematolojik değişikliklere göre daha zor belirlenir. Nörolojik defisit %27 hastada en erken görülen bulgudur. Semptomların gelişmesi de hastadan hastaya farklılık gösterir. Miyelopati ve nöropati kobalamin eksikliğine tipik olarak özgü değildir. Miyelopatide semptomlar simetrik olarak ayaklardan başlar ve yukarı doğru çıkar. Erken görünümü vibratuvar ve pozisyon duyusunun kaybı, parestezi ve sonrasında ataksi, spastisite ve inkontinans görülebilir.

Motor bozukluk yürüme bozukluğu ve spastisite görülebilir. Serebral durum hafıza, duygu durum ve kişilik değişikliklerinden psikoz ve deliryuma kadar değişebilir. Bazen otonomik disfonksiyon, optik nörit ve görsel değişiklikler de görülebilir. Magnetik rezonans görüntülemelerde demiyelinizasyonun yamalı görünümü olabilir. Elektroensefalogram ve diğer elektrofizyolojik değişiklikler sık görülür (58). Nörolojik değişiklikler kobalamin tedavisinden birkaç hafta sonra düzelmeye başlar. Tam yanıt hastaların %47 sinde kısmi yanıt ise %50 sinden fazlasında görülür.

Oral ya da parenteral olarak eksiklik durumunda kobalamin desteği yapılır. Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde retikülosit sayısı 2-3 günde yükselir ve 7-10. günde pik değerine ulaşır. Eğer 8 haftada hematolojik normalizasyon oluşmuyorsa tanı yanlış ya da aneminin diğer formları da mevcuttur(demir eksikliği gibi).Tedavinin ilk bir kaç haftasında nörolojik yanıt klinik ve elektrofizyolojik olarak görülür. %6'sında yanıt alınmaz. Kobalamin eksikliğine bağlı anemi folik asik desteğine parsiyel ve geçici yanıt verir.

2.4.4. Selenyum

Selenyum (Se) çeşitli biyolojik fonksiyonları olan eser mineraldir. Se eksikliği ile ilgili ilk deneyimler ratlarda yapılmıştır ve bu deneyde vitamin E eksikliği de yaptığı saptanmıştır. Sonuçlar karaciğer hasarının Se supplementasyonu ile önlenebileceğini göstermiştir. Diyetteki alınması gereken Se miktarının aralığı oldukça dardır, diğer eser minerallerden farklı olarak diyetle alınması gereken miktar ile toksik olan doz birbirine çok yakındır. Buna rağmen Se düzeyi düşük olan bireylerde replasman yapılması yararlı olabilir (59). İnsanlarda Se iki aminoaside bağlı olarak bulunur: selenosistein ve selenometionin. İnorganik formları ise supplementasyonların içinde bulunur.

Deniz ürünleri, karaciğer, böbrek ve kırmızı ette yüksek oranda Se bulunur. Su içilmesi çok az selenyum ihtiva eder. Diyetle alınan Se yüksek biyoyararlanıma sahiptir(%50). Selenometionin aktif olarak ince barsaktan emilir. Selenosisteinin emilim yolu tam olarak bilinmemektedir. İnorganik selenyum ise duodenumdan emilir. Se absorpsiyonu bireylerin vücudundaki Se miktarından bağımsızdır ve düzenli değildir. Se'nin atılım yolu idrardır (60).

30' dan fazla selenoprotein tanımlanmıştır ancak bunların içinde en iyi dördü bilinmektedir. Glutasyon peroksidaz önemli bir antioksidan, iyodotironin deiyodinaz tiroid hormon sentezinde katalizördür (61). Bunların dışında selenoprotein P ve selenoprotein sentetaz da bulunur. Bazılarının rolleri çok iyi bilinirken bazıları hala araştırılmaktadır.

Ağır Se eksikliği çizgili kas disfonksiyonu ve kardiyomiyopati ile ilişkilidir ve aynı zamanda immün fonksiyonlarda azalma, makrositoz ve beyazlamış tırnak yataklarına neden olabilir. Keshan hastalığı Çin'de selenyum eksikliği nedeniyle çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen endemik bir kardiyomiyopatidir (61). Bu hastalığın jeografik dağılımında diyet faktörü önemlidir.

Kronik total parenteral nütrisyon yapılan hastalarda ağır Se eksikliği saptanmış ve bu hastalarda kardiyomiyopati ve çizgili kas hasarı saptanmıştır. Se hematopoetik ve immün fonksiyonları yüksek olan karaciğer, dalak ve lenf nodlarında yüksek miktarda bulunur. HIV replikasyonu Se tarafından inhibe edilir. Birçok çalışma HIV ile enfekte hastalarda CD4 içeren hücre sayısının azalması ile Se eksikliği arasında yakın bağlantı saptamıştır (62). Naturel killer hücre aktivitesinin diyetle Se eklenmesiyle arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda diyetdeki Se takviyesi otoimmün tiroiditte inflamasyonu ve tiroid peroksidaz antikorları pozitif olan postpartum kadınlarda tiroidit riskini de azaltmaktadır (63).

Se toksisitesinin klinik sonuçları kötü koku, bulantı, ishal, saç dökülmesi, tırnak değişiklikleri, mental durumda değişiklik ve periferik nöropatidir. Se alımı için önerilen doz çocuklarda günlük 20 mcg erişkinlerde 55 mcg kadardır.

2.4.5. Çinko

Çinko (Zn) birçok fonksiyona sahip olan vücut için gerekli bir mineraldir. Kırmızı et ve tavukta bol miktarda bulunur. Batı tarzı beslenmede kahvaltılık tahıllı gıdalar Zn ile zenginleştirilmiştir ve Zn' nin önemli bir kaynağı bundan sağlanmaktadır. Total vücut çinko düzeyi erişkinlerde 1,5-2,5 gramdır (64). Vücuttaki dağılımın büyük bir kısmı kemik ve kaslarda bulunur. Zn esas olarak duodenum ve jejunumdan emilir. Zn absorpsiyonunun homeostatik kontrolü bakır ve diğer kovalent katyonları bağlayan metallothionein adlı metalloprotein tarafından sağlanır. Zn emilimi aynı zamanda

pankreatik enzimlere ihtiyaç duyar. Zn esas olarak gastrointestinal yoldan ekstrete edilir.

Zn asıl biyolojik rolünü aminoasitlerle özellikle histidin ve sisteinle olan sıkı bağlantılarına borçludur. Zn dört aminoasidi bağladığında protein yapısının biçimlenmesi, nükleer stabilite ve histon yapısı sağlanmış olur (65). Üç aminoasidi bağladığında ise dördüncü alana su molekülünü alır ve bu form çoğu proteinin metabolik aktivitesinde rol oynayabilir. Yaklaşık 250 adet çinko içeren protein tanımlanmıştır.

Hafif Zn eksiklikleri büyüme hızını yavaşlatırken ağır eksiklikler büyümede bozulmaya neden olur. Klinik yansımaları gecikmiş seksüel olgunlaşma, impotans, hipogonadizm, oligospermi, alopesi, immün disfonksiyon, gece körlüğü, yara iyileşmesinde gecikme ve çeşitli cilt lezyonlarıdır. Dermatolojik değişiklikler eritamöz, vezikülobülloz ve püstüler lezyonlar olarak özellikle ekstremitelerde görülür. Kronik hastalıklarda (inflamatuvar barsak hastalıkları vs), uzamış emzirenlerde, obezite tedavisi için gastrik by-pass geçirenlerde, gebelerde ve alkolik sirotiklerde Zn eksikliği sık görülmektedir. (66,67). Aynı zamanda kronik total parenteral nütrisyon desteği yapılan hastalarda da eksiklik görülebilir. Diyabetiklerde Zn metabolizmasında artış görülür ve bu nedenle oluşan eksiklik immün disfonksiyonun nedeni olabilir (68). Diyabetiklerde yapılan Zn replasmanı immün fonksiyonlar üzerinde düzeltme yapabilir ancak HbA1C seviyesini yükseltir ve glukoz toleransını kötüleştirir.

Akrodermatitis enteropatica Zn emilimini azaltan otozomal resesif bir hastalıktır. Bu hastalık SLC39A4 genindeki mutasyondan kaynaklanır. Akrodermatidis enteropatica diyare, dermatit, alopesi, büyüme geriliği ve zayıf immün fonksiyonları ile birlikte olan ağır Zn eksikliği semptomları gösterir (69). Oral Zn replasmanı ile hızlı ve tam remisyon sağlanır.

İnsanlar 100 mg /gün' e kadar olan yüksek Zn alımlarını tolere edebilir. Yüksek doz alımlar nonspesifik gastrointestinal semptomlara (karın ağrısı, bulantı, kusma...) neden olur. Aynı zamanda bakır emilimine de engel olabilir. Zn toksisitesi tedavisi primer olarak destek tedavisidir bununla birlikte kalsiyum disodyum etilendi amin tetra asetat da tedavide kullanılabilir (70). Zn durumunu belirlemek için plazma seviyesini ölçmek

iyi bir yöntemdir. Ancak inflamasyonu durumlarında bu seviyeler düşebilir. Aynı zamanda serum süperoksit dismutaz ve eritrosit alkalen fosfataz indirekt Zn hakkında bilgi verir.

Önerilen günlük Zn alım miktarları çocuklarda 3 mg/gün, erişkin kadınlarda 8mg ve erişkin erkeklerde 11 mg/gün dür.

2.4.6. Krom

1957 de glukoz tolerans faktör olarak domuz böbreğinden izole edilen maddenin sonunda krom (Cr) olduğu anlaşılmış. Cr bir geçiş elementidir ve birçok iyonik durumda bulunur. Cr metalloenzimlerin komponenti olarak bulunur ve metabolik reaksiyonların çoğunda koenzim olarak görev yapar (71).

Cr sebze, meyve, pirinç, tahıl ve kırmızı et gibi çeşitli gıdalarda bulunur. Cr esas olarak ince barsaktan emilir ve dolaşıma albümin ve transferrine bağlı olarak geçer. Total vücut Cr konsantrasyonu barsak absorpsiyonunun homeostatik kontrolü ile sağlanır. Diyetle alınanın biyoyararlanımı çok düşüktür ve sindirilen Cr 'nin büyük çoğunluğu feçesle atılır. Çinko ve demir eksikliği durumunda Cr emilimi artar (72). Aynı zamanda antiasitler, magnezyum, kalsiyum ve alüminyum tuzları, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçlar Cr emilimini azaltır. Vitamin C ise Cr alımını artırır.

Cr eksikliği genellikle hastanede yatan hastalarda artmış katabolizmaya bağlı olarak gelişir. Genellikle parenteral nütrisyon alanlarda gözlenir. Kronik total parenteral nütrisyon alan diyabetik hastalarda Cr eksikliği artmış insülin ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Cr supplementasyonu bu hastalarda solunumsal sıkıntıları ve glukoz toleransını iyileştirir (73). Diyabetikler dışında Cr eksikliği görülenler kısa barsak sendromu, yanık, travmatik hasarı olanlar veya eser element takviyesi yapılmamış parenteral nütrisyon alanlardır. Cr eksikliği olmadan yapılan destek tedavi ile ilgili çok az kanıt vardır. Cr desteğinin yağsız kas kitlesini artırdığına ilişkin yapılan çalışmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (74). Oral biyoyararlanımı düşük olduğu için yüksek doz alımlarda toksik etkiler fazla görülmemektedir. Önerilen alım miktarı erişkinlerde 20-35 mcg/gün dür (75).

2.4.7. Bakır-Seruloplazmin

Bakır (Cu) metabolizmasındaki doğuştan hatalar ile ilgili iki hastalık tanımlanmıştır: Wilson hastalığı Cu ekskresyonundaki bozukluktan kaynaklanan Cu toksisitesinin semptomları ile karakterize bir hastalıktır. Menkes hastalığı ise barsaklardan Cu emilimindeki bozukluktan kaynaklanan Cu eksikliği semptomları ile karakterizedir. Batı tarzı beslenmede diyetdeki Cu'nun %60' ı sebzelerden özellikle bakliyattan kaynaklanmaktadır. %20'lik kısmı ise kırmızı ve beyaz etten sağlanmaktadır. Karaciğer ve beyinde yüksek konsantrasyonda bulunurken, böbrek, kalp ve pankreasta daha az miktarda bulunmaktadır. Erişkinlerde ortalama alınması gereken Cu miktarı 1-1,6 mg/gün 'dür (75).

Cu proksimal ince barsak ve mideden emilir. Menkes hastalığı P tipi ATP az (ATP7A) enterosit ve diğer hücrelerden gelen Cu'nun sekretuvar yolda düzenlenmesinde rol oynar. Cu karaciğerde seruloplazmin ile birleşir ve perifer dokulara taşınır. Seruloplazmin hücre yüzeyinde reseptörüne bağlanır ve Cu serbestleşerek hücre içine girer. Metallothionein karaciğerde sentezlenen Cu depo proteindir. Cu yarısı safra ile atılırken geri kalan kısmı da diğer gastrointestinal sekresyonlarla atılır (76).

Çinko-bakır süperoksid dismutaz (antioksidan), dopamin monooksijenaz (nörotransmitter sentezi), lizil oksidaz (kollajen metabolizması), seruloplazmin (Cu transferi, ferrooksidaz), faktör V (tromboz) ve sitokrom c oksidaz (elektron transport) bakır içeren enzimlerdir (77).

Cu eksikliğinde kırılğan saçlar, deride depigmentasyon, kas zayıflığı, nörolojik anormallik, ödem, hepatosplenomegali ve osteoporoz görülür. Nörolojik anormallikler ataksi, nöropati ve kognitif yetmezlikleri içerir. Cu eksikliğinin hematolojik görünümü anemi ve nötropenidir (78). Hipokromik mikrositer anemi demir eksikliğinde olduğu gibi görülür. Eğer demir replasmanı verilirse bakır eksikliği daha kötüleşir çünkü demir bakır ile yarışır ve Cu emilimi azalır. Daha az olarak da trombositopeni görülür. Diğer Cu eksikliği bulguları düşük plazma Cu düzeyi, seruloplazmin düzeyi, eritrosit bakır-çinko süperoksid seviyesi ve 24 saatlik üriner Cu ekstresyonudur (79).

Cu eksikliği tedavisi replasman yapılması ve mümkünse altta yatan nedenin bulunmasıdır. Cu eksikliği olmasına neden olan faktörler gastrektomi veya gastrik by-

pass operasyonu, kronik diyare veya çölyak hastalığı gibi diğer malabsorbsiyon durumları, kronik periton diyalizi ya da hemodiyaliz ve aşırı Zn alımıdır.

1979' a kadar TPN 'ye eser element eklenmemekteydi. Bu nedenle kronik TPN kullananlarda Cu ve diğer elementlerin eksikliği gelişmekteydi. Parenteral nütrisyonunda serbest aminoasitlerin bulunması da üriner Cu atılımını artırmaktadır (80).

Menkes hastalığı 1/100000 oranında görülen X'e bağlı bir genetik hastalıktır. ATP7A genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu inaktif gen nedeniyle oluşan Cu eksikliği nörolojik dezoryantasyon ve erken çocuklukta ölümle sonuçlanır. Fiziksel görünümü kinky saçlar, büyüme geriliği, hipopigmentasyon ve kemik anormallikleridir. Tedavide parenteral histidin-bakır kompleksi verilmelidir (81).

Wilson hastalığı ise ATP az genindeki mutasyon sonucu aşırı Cu birikimi ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Aşırı Cu birikimi kardiyak disfonksiyon, karaciğer sirozu, pankreas disfonksiyonu (diyabet) ve nörolojik anormalliklere neden olur. Tedavide yüksek Cu içeren yiyeceklerden uzak durulması ve Cu şelasyonu yapılması gerekir. Aynı zamanda farmakolojik dozlarda çinko verilerek de Cu absorpsiyonu azaltılabilir (81).

Akut Cu zehirlenmesinde karın ağrısı, ishal ve kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Daha ağır formlarda ise kardiyak ve renal yetmezlik, hepatik yetmezlik, ensefalopati ve sonuçta ölüm görülebilir (82).

2.4.8. Kobalt

Kobalt (Co) Vitamin B12'nin yapısında yer alan bir elementtir. Co' nun fazla olduğu besinler, meyveler, yeşil yapraklı sebzeler, et ve rafine edilmemiş unlardır. Co kaslarda, kemiklerde ve diğer dokularda bulunur. Bu mineral, B12 vitamininin yapısında bulunmaktadır (50). Kükürt içeren aminoasitlerin yapısında da yer alır. Demirin vücutta kullanılmasında rolü vardır. Tiroid hormonlarının sentezinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Co eksikliği B12 vitamininin yeteri kadar alındığı durumlarda görülmez. Vitamin B12'nin ve kobaltın yetersiz alındığı durumlarda ise pernisiyöz anemi gözlenir. Fazla

alımı durumunda ise tiroid bezinin büyüebileceği düşünölmektedir. B12 vitamini açısından zengin besinleri tüketerek, yeterli miktarda kobalt almak mümkündür.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak Ekim 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalarda yapıldı. Çalışma öncesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Akademik Kurulu ve Tıp Fakültesi Dekanlık Lokal Etik Kurul onayı alındı (Etik kurul karar no: 2014/514, tarih: 15. 08. 2014). Araştırma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma ve Projeler Biriminden TTU-2014-5461 numaralı çalışmamız için destek alındı.

3.1.Hasta Grubu

Çalışmaya 100 hasta alınmıştır.Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş ve üstü
- 2) Yoğun bakım ünitesinde 48 saat ve uzun süre yattıktan sonra servise devredilmiş olmak

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) 18 yaş altı
- 2) Yoğun bakımda 48 saatten daha kısa süre kalan hastalar
- 3) Yoğun bakımdan direkt eve taburcu olan hastalar

Tüm hastalara ve hasta yakınlarına çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onamları alındı.

3.2.Çalışma Prosedürü

Çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun süre yatıp servise devredilen hastalardaki mikronütrient seviyesinin durumunu ve bununla mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatış arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi sosyodemografik ve antropometrik özellikleri kaydedildi. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakıma yatış nedeni, yatış süresi, APACHE II skoru (ayrıntılı bilgi ektedir-Ek.1), yattığı anda ve servise devredilirken hesaplanan SOFA skoru (ayrıntılı bilgi ektedir-Ek.2) ,alt hastalıkları kaydedildi. Hastaların günlük alması gereken kalori miktarı Harris-Benedict formülüne (ayrıntılı bilgi ektedir-Ek.3) göre hesaplandı. Hesaplanan kalori hastanın beslenme durumuna uygun olarak verildi. Hastaların CHARLTONE komorbidite indeksi (ayrıntılı bilgi ektedir-Ek.4) hesaplandı. Hastaların yoğun bakıma yatışı esnasında alınan kan numunelerinden biyokimyasal parametreler (glukoz, BUN, kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Total protein, albümin) ve hemogram (beyaz küre, hemoglobin, Trombosit) çalışıldı. Hastaların servise devri esnasında da bu parametreler çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Yoğun bakıma giriş ve devir esnasında elde edilen veriler karşılaştırıldı. Hastaların beslenme durumunu değerlendirmek üzere prealbümin ve albümin değerleri kaydedildi. Aynı zamanda hastaların enfeksiyon durumunu değerlendirmek için C-reaktif protein ve prokalsitonin değerleri yatışı esnasında düzenli olarak takip edilerek ortalamaları alındı. Hastalar servise devredilirken aynı zamanda eser element ve vitamin tayini için kan numuneleri alındı. Alınan örnekler toplam hasta sayısı tamamlanıncaya kadar saklanmak üzere işleminden geçirildi. Vitamin B1, vitamin B6 ve vitamin B12 çalışılması amacıyla serum elde etmek için oda sıcaklığında pıhtılaşması için iki saat bekletildi ve sonrasında 1000 devir/dakika' da 20 dakika santrifüj edildikten sonra, serum ayrılarak -80 derecede saklandı. Eser element tayininde ise plazma elde etmek için EDTA' lı tüpe konulan kan numuneleri kullanıldı. EDTA' lı tüpe alınan örnekler 1000 devir/dakika' da 15 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ayrılarak -80 derecede saklandı.

Hastaların 90 günlük zaman periyodunda taburculuk sonrası herhangi bir servise ya da yoğun bakıma yeniden yatırılıp yatırılmadığı takip edildi. Yine hastaların üç aylık süredeki sağ kalım durumlarına bakıldı.

3.3.Laboratuvar

Eser element (Çinko, Selenyum, Krom, Kobalt, Bakır) tayini için ICP-MS (Inductively Coupled Plasma-Mass spectrometry) yöntemi kullanıldı. -80°C derin dondurucuda muhafaza edilmiş numuneler buz kalıpları vasıtasıyla Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne nakledildi. Erciyes Üniversitesi Teknoloji Geliştirme Merkezi'ne gelen numuneler bekletilmeden (Berghof Speedwave, Germany) mikrodalga çözünürleştirme cihazıyla eritilerek çalışmaya alındı. Ölçüm öncesi analizi yapılacak elementleri içeren artan derişimlerde standartlar hazırlandı (0, 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50 ppb). 'Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometer (ICP-MS)' markalı cihaz ölçümleme sonrasında eritilmiş numunelerde önerilere uygun olarak (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, United States) eser element seviyesi ölçümü yapıldı. Sonuçlar parts per million(ppm) cinsinden elde edildi.

Vitamin B12 Roche cobas 6000 cihazı ile ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden elde edildi. 191 pg/ml' nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Vitamin B1 KİT CAT NO: CED053Ge ve B6 KİT CAT NO: CEA916Ge markalı kitlerle ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar nanogram/mililitre (ng/ml) cinsinden elde edildi. Vitamin B1 için 25 ng/ml ve vitamin B6 için 5 ng/ml'nin altındaki değerler düşük kabul edildi. Seruloplazmin ise nefelometrik yöntemle ölçüldü. Sonuçlar miligram/ desilitre (mg/dl) cinsinden elde edildi. Referans aralığı 20-60 mg/dl olarak değerlendirildi.

Elde edilen sonuçlar ile hastaların 3 aylık süre içerisindeki mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatışı arasındaki ilişkiyi inceledik.

3.4.İstatiksel analiz

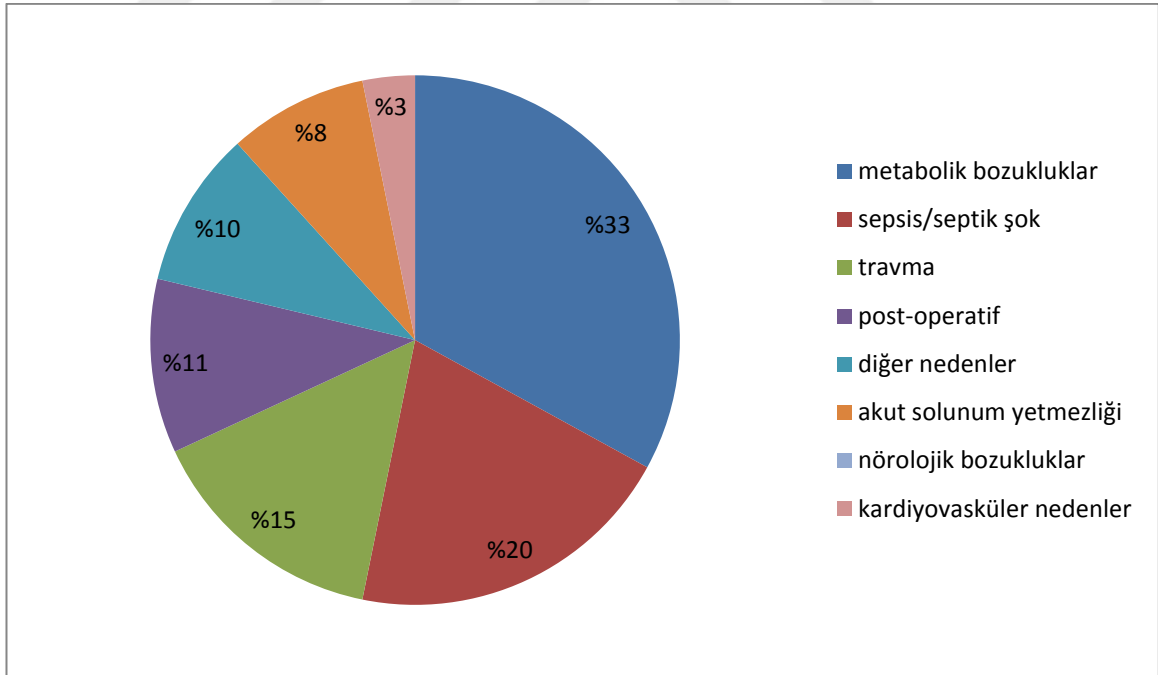
İstatiksel analiz IBM SPSS Statistics 22 ve Sigma Stat programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı ve veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı ve veriler median, min-max olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare exact testi kullanıldı. Doksan günlük mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatışın diğer parametrelerle

ilişisini değerlendirmek için uni-varyant ve multi-varyant logistik regresyon analizi kullanıldı. $P \leq 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

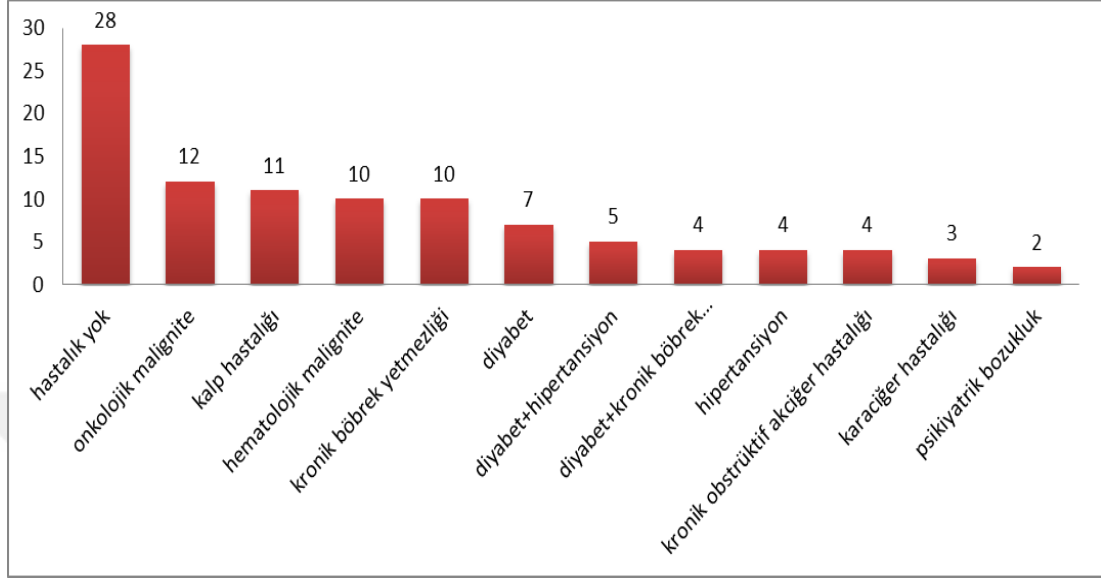
Bu çalışmaya 100 hasta alındı. Hastaların 52'si (%52) erkek, 48'i (%48) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması $56,2 \pm 19,2$ yıl idi. Hastaların yoğun bakıma yatış nedenleri arasında en sık görülenler 31 (%31) hastada metabolik bozukluk, 19 (%19) hastada sepsis/septik şok ve 14 (%14) hastada travma idi (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların yatış nedenleri

Çalışmaya alınan hastalar ek hastalıkları açısından değerlendirildiğinde; %28 (n=28) hastada herhangi bir hastalık bulunmazken, %12 (n=12) hastada solid organ malignitesi, %11 (n=11) hastada kalp hastalığı ve daha az sıklıkla diğer ek hastalıklarda bulunmakta

idi. Hastaların ek hastalıkları ayrıntılı olarak Şekil.2 de gösterilmiştir. Charlson komorbidite indeksi ortancası 3(0-9) idi.



Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların ek hastalıkları

Hastaların genel özellikleri Tablo.1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Değişken	Değer
Yaş, ±SD (yıl)	56,2±19,2
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	E:52(52)
Kadın	K:48(48)
Boy, ±SD (cm)	165,3± 8,2
Kilo, ±SD (kg)	72,0± 12,3
VKI,± (kg/m ²)	26,4± 4,2
APACHE II skoru, ±SD	15,4± 7,8
Charlton Komorbidite indeksi,(min-max)	3,0(0-9)
SOFA yatış, (min-max)	3,0(0-11)
SOFA çıkış, (min-max)	3,0(0-7)
Yoğun bakımda yatış süresi, (min-max),gün	5,0(3-32)
Yeniden servise yatan hasta sayısı(3 aylık), n(%)	34(34)
Yeniden yoğun bakıma yatan hasta sayısı(3 aylık), n (%)	24(24)
Mortalite (3 aylık), n(%)	29(29)

Hastaların yarısının(%50) şuur durumu iyi olup aspirasyon riski düşük olması nedeniyle oral yolla beslendi. 21(%21) hastaya nazoduodenal tüp takılarak enteral yolla beslenme sağlandı. Hastaların 13 (%13)'ünün oral alımı yeterli kalori ihtiyacını karşılamadığı için enteral solüsyonlarla beslenmesi desteklendi. On beş (%15) hastada ise enteral beslenme açısından kontrendikasyon olduğu veya nazoduodenal tüp hasta tarafından tolere edilemediği için beslenme amaçlı parenteral yol seçildi. Bu şekilde hastaların yeterli kalori alması hedeflendi.

Hastaların servise devri esnasında alınan kan örneklerinden hastaların mikronütrient seviyeleri ölçüldü. Hastalardaki mikronütrient eksikliğinin insidansı sırasıyla tiamin %98 (n=98), vitamin B6 %98 (n=98), vitamin B12 %11 (n=11), bakır %21(n=21), çinko %90(n=90), selenyum %36 (n=36), krom %98(n=98), kobalt %35 (n=35) olarak saptandı. Tablo 2' de ölçümleri yapılan mikronütrientlerin ortalama değerleri verilmiştir.

Tablo 2. Serum mikronütrient ortalama değerleri

Mikronütrient	Değer	Referans aralığı
Thiamin,(min-max)(ng/ml)	5,5 (2-48,6)	25-75
Vitamin B6, (min-max)(ng/ml)	2,6 (1,6-54,6)	5-50
Vitamin B12,(min-max)(pg/ml)	425,6 (97,8-2000)	191-663
Çinko,(min-max)(mcg/dl)	24,4 (0,04-318,9)	60-140
Bakır, (min-max)(mcg/dl)	111,9 (17,7-721,8)	70-150
Krom,(min-max)(mcg/ml)	0,2 (0,1-1,3)	0,7-28
Kobalt,(min-max)(mcg/L)	7,3 (0,7-205,1)	4-10
Selenyum,(min-max)(mcg/L)	54,8 (0,3-298,1)	45-140
Seruloplazmin, (min-max)(mg/dl)	29,2 (15,6-77,1)	20-60

Hastaların yatışı ve servise devri esnasındaki biyokimyasal değerleri kaydedildi. CRP, sedimantasyon, prealbümin ve prokalsitonin değerlerine de bakıldı(Tablo 3-4).

Tablo 3.Hastaların Biyokimyasal Parametreleri 1

Parametre	Giriş anındaki değer	Çıkış anındaki değer	Referans aralığı
Glukoz,(min-max)(mg/dl)	119 (47-1004)	115,6 (65-490)	82-115
BUN,(min-max)(mg/dl)	23 (6-91)	20 (5,7-93)	8-23
Kreatinin,(min-max)(mg/dl)	0,93 (0,23-8,26)	0,7 (0,2-6)	0,5-0,9
AST,(min-max)(µ/L)	26 (4,5-3166)	25 (7-1283)	0-32
ALT,(min-max)(µ/L)	21 (1,6-1583)	21 (1,0-903)	0-33
Total protein,(min-max)(g/dl)	5,7 (3,4-9,8)	5,5 (3,8-7,3)	6,4-8,3
Albümin, (min-max)(g/dl)	3,1 (1,7-5,9)	2,8 (1,5-4,4)	3,5-5,2
Beyaz küre,(min-max)(10³/µL)	11,1 (0,1-41,4)	8,8 (0,04-22,4)	4,8-10,8
Hemoglobin,(min-max)(g/dl)	10,7 (3,6-17,2)	10,2 (6,6-15,4)	12-16
Trombosit,(minmax)(10³/µL)	213 (3-556)	224 (5-754)	130-400

Tablo 4. Hastaların Biyokimyasal parametreleri 2

Parametre	Değer	Referans aralığı
CRP,(min-max)(mg/L)	76,5 (0,19-479)	0-6
Prokalsitonin,(min-max)(ng/ml)	0,38 (0,03-136,4)	≤0,05
Prealbümin,(min-max)(mg/dl)	8,8 (0,84-31,5)	20-40
Sedimantasyon, (min-max)(mm/saat)	28 (2-120)	3-20

Hastaların 90 günlük mortalitesi ile mikronütrient seviyeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında, vitamin B6 düzeyi düşüklüğü ölen grupta istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.015). Hastaların mikronütrient seviyesi ile mortalite ilişkisi detaylı şekilde Tablo.5 te verilmiştir.

Tablo 5. Serum mikronütrient seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki

Mikronütrient	Ölen (n=29)	Yaşayan (n=71)	<i>p</i>
Thiamin, (min-max)(mcg/dl)	5,6(2,0-19,3)	5,4(2,0-48,6)	0,408
Vitamin B6, (min-max)(ng/ml)	2,4(1,6-4,2)	2,7(1,8-5,5)	0,015
VitaminB12,(min-max)(pg/ml)	499,0(98,3-2000)	414,7(98,0-2000)	0,179
Çinko,(min-max)(mcg/ml)	27,0(7,7-319,0)	26,7(5,0-101,8)	0,837
Bakır, (min-max)(mcg/dl)	99,0(21,0-515,5)	116,1(17,7-721,8)	0,220
Krom,(min-max)(mcg/ml)	0,20(0,12-0,73)	0,23(0,11-1,34)	0,384
Kobalt,(min-max)(ng/ml)	5,0(0,7-205,1)	8,5(1,1-137,3)	0,459
Selenyum,(min-max)(mcg/L)	44,1(5,1-289,7)	58,3(0,3-298,1)	0,063
Seruloplazmin,(min-max)(mg/dl)	27,3(16,1-77,1)	30,1(15,6-54,5)	0,327

Yoğun bakım ünitesinden servise devredilen hastaların 90 günlük mortalitesini etkileyen risk faktörleri multiple logistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; hastaların yaşındaki her bir birim artışa karşılık mortalitenin 1,057 kat arttığı görüldü [1,056(1,020-1,094),p=0,002]. Vitamin B6 düzeyi her bir birim azaldığında mortalitenin 0,283 kat [0,283 (0,099-0,812), p=0,019] ve albümin değerinin her bir birimlik düşüşünde ise 0,247 kat arttığı saptandı [0,247 (0,076-0,802), p=0,020]. Ayrıntılı olarak değerler Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6. 90 günlük mortaliteyi etkileyen uni ve multi-varyant regresyon analizi

Risk faktörü	HR(95%CI)	P
Uni-varyant analiz		
Yaş	1,048 (1,018-1,078)	0,001
Cinsiyet	1	
Erkek	1	
Kadın	0,985 (0,415-2,337)	0,972
BMI	0,945(0,852-1,048)	0,286
SOFA	1,532(1,055-2,223)	0,025
Yatış günü	0,956(0,870-1,051)	0,352
MV gün sayısı	0,884(0,720-1,085)	0,238
Vitamin B1	0,941(0,849-1,044)	0,254
Vitamin B6	0,390(0,158-0,959)	0,040
Vitamin B12	1,0(1,0-1,001)	0,298
Krom	0,253(0,011-5,760)	0,389
Kobalt	1,003(0,989-1,017)	0,668
Selenyum	0,993(0,985-1,002)	0,145
Çinko	0,288(0,998-1,021)	0,00
Bakır	0,999(0,994-1,004)	0,635
Seruloplazmin	1,001(0,953-1,051)	0,972
ALT	0,960(0,931-0,991)	0,012
Albümin	0,276(0,110-0,693)	0,006
Prokalsitonin	1,008(0,989-1,028)	0,387
CRP	1,003(0,998-1,007)	0,225
Prealbümin	0,873(0,790-0,964)	0,008
Multi-varyant analiz		
Yaş	1,057(1,020-1,094)	0,002
Vitamin B6	0,283(0,099-0,812)	0,019
Albümin	0,247(0,076-0,802)	0,020

Bu hastaların 90 gün içerisinde yeniden yoğun bakıma yatışını etkileyen risk faktörleri multiple logistik regresyon analizi ile incelendiğinde; hastaların yaşındaki her bir birimlik artışa karşılık yeniden yoğun bakıma yatış ihtimalinin 1,032 kat arttığı görüldü [1,032 (1,00-1,067), p=0,042]. Vitamin B6 düzeyi ise her bir birim azaldığında yeniden yoğun bakıma yatış ihtimalinin 0,231 kat arttığı saptandı [0,231 (0,071-0,745), p=0,014]. Detaylı sonuçlar Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. 90 günlük yoğun bakım ünitesine yatışı etkileyen uni ve multi-varyant lojistik regresyon analizi

Risk faktörü	OR(95%CI)	P
Uni-varyant analiz		
Yaş	1,033(1,004-1,062)	0,023
Cinsiyet		
Erkek	1	
Kadın	0,722(0,288-1,814)	0,489
BMI	0,994(0,892-1,108)	0,916
SOFA	1,248(0,874-1,781)	0,222
Yatış günü	0,974(0,885-1,071)	0,588
MV' deki gün sayısı	0,977(0,850-1,123)	0,744
Vitamin B1	0,972(0,886-1,066)	0,547
Vitamin B6	0,250(0,086-0,726)	0,011
Vitamin B12	1,0(0,999-1,001)	0,611
Krom	0,244(0,008-7,320)	0,416
Kobalt	1,004(0,990-1,018)	0,572
Selenyum	0,994(0,984-1,003)	0,193
Çinko	0,205(0,999-1,024)	0,00
Bakır	1,002(0,998-1,006)	0,322
Seruloplazmin	0,999(0,948-1,053)	0,968
ALT	0,949(0,912-0,987)	0,010
Albümin	0,570(0,241-1,349)	0,201
Prokalsitonin	1,007(0,988-1,027)	0,479
CRP	1,001(0,996-1,006)	0,600
Prealbümin	0,973(0,89-1,060)	0,536
Multi-varyant analiz		
Yaş	1,032(1,00-1,067)	0,042
Vitamin B6	0,231(0,071-0,745)	0,014

5. TARTIŞMA

Yoğun bakım ünitesinden servise devredilen hastalarda serum mikronütrient seviyesi ile 90 günlük mortalite değerlendirildiğinde; vitamin B6 düzeyi düşüklüğü, ileri yaş ve hipoalbüminemi bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Doksan gün içerisinde yeniden yoğun bakıma yatış ve mikronütrient seviyesi arasındaki ilişki incelendiğinde vitamin B6 düzeyi düşüklüğü ve ileri yaş bağımsız risk faktörü olarak bulundu.

Kritik hastalarda mikronütrient ve vitamin seviyelerinin düşük olmasının nedeni oksidatif strestir (83). Oksidatif stres esnasında antioksidan konsantrasyonun azalması multifaktöriyeldir. Mikronütrientler bu esnada metabolik ürünlere dönüşerek harcanmakta ve ayrıca onların bağlandıkları proteinler yeniden dağılım ve kullanım nedeniyle azalmaktadır (84).

Tiamin glukoz metabolizmasında önemli bir role sahiptir ve tiamin eksikliğinde anaerobik metabolizma ve laktat üretimi artar. Bizim çalışmamızda yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların %98 inde tiamin seviyesi düşük saptanmıştır. Cruickshank ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, yoğun bakım hastalarında tiamin eksikliği ile yüksek mortalite arasında ilişki saptanmıştır (85). Bunun yanında diğer çalışmalarda böyle bir ilişki gösterilememiştir (86). Bizim çalışmamızda da yaşayan grup ile ölen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Vitamin B6 eksikliği bizim çalışmamızda hastaların %98 'inde saptanmıştır. Doksan günlük mortalite değerlendirildiğinde; ölen grupta yaşayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Yine hastaların 90 günlük takibinde yeniden

yoğun bakıma yatış oranının vitamin B6 seviyesi düşük olanlarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre vitamin B6 mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatış için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Medrano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada kardiyovasküler mortalite ile vitamin B6 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki kurulamamışken, literatürde yayınlanan bazı çalışmalarda yüksek B6 alımıyla koroner arter hastalığı riskinde ve mortalitede anlamlı bir azalma saptanmıştır (87). Vitamin B6 eksikliğinin klinik önemini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Huang ve arkadaşlarının yoğun bakımda yatan 96 hastayla yapmış oldukları bir çalışmada, hastalar 14 gün boyunca takip edilmiş ve hastaların APACHE II skoru, mekanik ventilatörde kalış süresi, yoğun bakımda kalış süreleri ile vitamin B6 seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmış. On dört günün sonunda vitamin B6 seviyesinin yeterli alıma rağmen düşük seyrettiği ancak APACHE II skoru, mekanik ventilatör veya yoğun bakım yatışı ile arasında anlamlı bir fark saptanmamış (88). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde veriler elde edilmiştir.

Vitamin B12 önemli hücre içi fonksiyonları olan bir esansiyel mikronütrienttir. Vitamin B12 eksikliği kritik hastalarda sık görülür ve önemli yetmezlik sendromları ile birliktedir. Bunun yanı sıra artmış B12 seviyeleri de kritik hastalarda kötü sonuçlar doğurabilir. Çünkü fazla miktardaki B12 malignansiler ve kronik hastalıklar için özellikle hematolojik ve hepatik sistemde hızlı çoğalmaya olanak tanır. Bizim çalışmamızda hastaların %11'inde düşük, %25'inde yüksek, %64'ünde normal saptanmıştır. Ölen grupta vitamin B12 seviyesi yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmamıştır.

Cu yara iyileşmesi (kollajen ve elastin sentezinde), immün fonksiyon ve antioksidan savunma mekanizmasında önemli role sahiptir (89). Serum Cu seviyesinin inflamasyon veya enfeksiyon gibi durumlarda değerlendirmek serum seruloplazmin seviyesi yükseleceği için zordur. Songchitsomboon ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum Cu konsantrasyonunun enfeksiyonu olan hastalarda yüksek saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda hastaların Cu seviyeleri %21'nde düşük %53'nde normal ve %26'ında yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda Cu seviyesi ölen grupta yaşayan gruba göre düşük bulunmuştur. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Zn immün fonksiyon ve antioksidasyonun neredeyse her basamağında gereklidir (91). Zn konsantrasyonu düştüğü zaman sitokin konsantrasyonu artar. Zn eksikliği genellikle yaşlı, alkolik ve hastanede yatan hastalarda saptanır ve bu hastalarda sepsise bağlı mortalite riski yüksektir. Fare modellerinde orta derecede Zn eksikliği olanlarda Zn düzeyi yeterli olanlara göre mortalite oranı anlamlı bir şekilde artmıştır (92). Merten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kritik hastalarda Zn ve Se konsantrasyonunun düştüğü ve bununla birlikte özellikle sepsiste oksidatif stres ve inflamatuvar biyomarkerlerin arttığı gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda hastaların %90 'ında Zn düzeyi normalden düşük saptanmıştır. Ancak mortaliteyle arasında bir ilişki saptanmamıştır. Zn desteği antiinflamatuvar ajan olarak proinflamatuvar yanıtı düzenlemek ve daha az organ disfonksiyonunu sağlamak için kullanılabilir. Ancak uygun doz miktarı konusunda yapılan herhangi bir çalışma yoktur.

Se antioksidan durum için gereklidir. Se eksikliği akut hastalıklar tarafından alevlenir. SIRS veya ağır sepsisli hastalarda plazma Se seviyesi düşer ve bu durum azalmış bir antioksidan savunma mekanizmasına yol açar (94). Avrupa'da Se seviyesi suboptimal düzeydedir. Bununla birlikte bizim ülkemizde bunla ilgili herhangi bir araştırma yoktur. Bizim çalışmamızda Se seviyesi hastaların %36 sında düşük saptanmıştır. Mortalite açısından değerlendirildiğinde ölen grupta yaşayan gruba göre Se düzeyi düşük saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sakr ve arkadaşlarının yaptığı bir cerrahi kritik hastalarla yaptığı bir çalışmada plazma konsantrasyonları genellikle düşük saptanmış ve bu hastalarda mortalite oranı yüksek saptanmıştır (95).

Cr immün sistemi T ve B hücreli lenfositler, antijen sunan hücreler ve sitokin ürünleri üzerinden etkiler. Cr seviyesi bizim hastalarımızda %98 oranında düşük olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında yüksek Cr seviyelerinin çoğu yan etkiye neden olduğundan bahsedilmektedir. Bunun nedeninin çoğu hücresel ürünü yıkması ve bu nedenle oluşan mutasyonlu genlerin immün cevap için önemli olmasıdır (96).

Çalışmaya alınan hastaların yatış esnasındaki ve servise devredilirken ki serum albümin seviyeleri incelenmiştir. Hastaların yatış esnasındaki ortalama albümin seviyesi 3,1 (1,7-5,9), yoğun bakımdan çıkış esnasındaki albümin seviyesi ortalama 2,8 (1,5-4,4) olarak saptanmıştır. Hipoalbüminemi kritik hastaların %20-40 'ında görülmektedir. Albümin seviyesinin azalmasının nedeni sentezin azalması ve artmış kayıptan

kaynaklanır. Albümin aynı zamanda negatif akut faz reaktanı olduğu için de inflamasyonda seviyesi azalmaktadır (97). Yapılan çalışmalarda serum albümin seviyesindeki her 1 g/dl' lik düşüşte mortalite riski %137, morbidite %89 ve yoğun bakımda yatış süresinin uzaması %28 oranında artış göstermektedir (98). APACHE III (ayrıntılı bilgi ektedir-Ek.5) skorunun hesaplanmasında serum albümin seviyesi de kullanılması albüminin önemini artırmaktadır. Bizim çalışmamızda da 90 günlük mortalitenin uni-varyant ve multi-varyant logistik regresyon analizine göre serum albümin ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Zeng ve arkadaşlarının aort diseksiyonu olan 131 hastada yapmış olduğu çalışmada hipoalbüminemisi saptananlarda uzun dönem mortalite oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek saptanmıştır. Mortalite için serum albümin seviyesi bağımsız bir risk faktörü olarak ele alınmıştır (99). Bunun yanı sıra 55 randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde kritik hastalarda albümin uygulanmasının mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir (100).

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $56,2 \pm 19,2$ idi. Hastaların yaşı ile mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatışı arasındaki ilişki uni-varyant ve multi-varyant logistik regresyon analizi ile incelendiğinde ileri yaşın bu parametreler üzerine etkisi olduğu saptanmıştır. Greg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sepsisli hastalar yaş grubuna göre iki gruba ayrılmış (65 yaş altı ve üstü) ve bu iki grubun karşılaştırmasında, ileri yaşlı grupta sepsise bağlı mortalite oranları ve hastaneden çıkış sonrası bakım ihtiyacı fazla saptanmıştır. Bunun nedeninin hastaların komorbid durumları olduğundan bahsedilmektedir (101). Tran ve arkadaşlarının yapmış olduğu yoğun bakım ünitesinde yatan 486 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların mortalitesine katkısı olan faktörler değerlendirilmiş. İleri yaş, hastaların sahip olduğu kronik hastalıkları, özellikle kardiyovasküler, pulmoner, renal ve nörolojik sistemle ilgili organ disfonksiyonu olması hastaların mortalitesini belirleyen esas faktörler olarak belirlenmiştir (102).

Bu çalışmayla yoğun bakım ünitesinde yatan hastaların serum mikronütrient seviyeleri ile bunların mortalite ve yeniden yoğun bakıma yatışla arasındaki ilişkiyi inceledik. Sonuç olarak 90 günlük mortalite ve bu süre içerisinde yeniden yoğun bakıma yatış açısından vitamin B6 düzeyinin düşüklüğü bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu. Daha çok sayıda hasta grubu içeren yeni çalışmalarla bu mikronütrientler hakkında bilinmeyenler daha açık ortaya konacaktır.

Limitasyonlar

1. Çalışma grubumuzda ki hasta sayısının az olması nedeniyle genel popülasyonu objektif olarak yansıtmamaktadır.
2. Mikronütrient normal referans değerleri bölgesel ve ülkeler arası farklılık göstermektedir.
3. Mikronütrientlerin doku dağılımlarının homojen olmamasından dolayı serum eser element değerleri vücut toplam eser element yükünü yansıtmayabilir. Eser element düzeyleri saç, tırnak, deri ve doku örnekleriyle desteklenmelidir.

6. SONUÇLAR

Yoğun bakım ünitesinde yatıp servise devredilen hastaların serum mikronütrient seviyeleri ile arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların yaş ortalaması $56,2 \pm 19,2$ yıl idi.
2. Yoğun bakıma yatış nedeni en sık %31 ile metabolik nedenlerdi.
3. Hastaların alt hastalıkları değerlendirildiğinde 28 hastada herhangi bir hastalık bulunmazken, 12 hastada onkolojik malignite, 11 hastada kalp hastalığı ve daha az sıklıkla diğer hastalıklar bulunmaktaydı.
4. Hastaların APACHE II skoru $15,4 \pm 7,8$, SOFA skoru 3,0(0-9) idi.
5. Hastaların 90 günlük mortalitesi %29 idi. Hastaların servise devredilip taburcu olduktan sonraki 90 günlük sürede yeniden yoğun bakıma yatış sıklığı %24 idi.
6. Mortalite ile serum mikronütrient düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde vitamin B6 düzeyi düşüklüğü mortalite açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptandı. Diğer mikronütrientlerle mortalite arasında bir ilişki saptanmadı.
7. Bu çalışmada ileri yaşla birlikte mortalite riskinin arttığı gösterildi.
8. Albümin seviyesinin azalması ile mortalite riskinin arttığı gösterildi.
9. Serum mikronütrientleri ile 90 gün içerisinde yeniden yoğun bakıma yatış arasındaki ilişki incelendiğinde vitamin B6 düşüklüğü anlamlı saptandı.

KAYNAKLAR

1. Copius Peereboom JW, General aspects of trace elements and health. *Sci Total Environ* 1985;42:1-27.
2. Güneral F. ,Eser elementler. *Katkı Dergisi* 1985;6:249-250.
3. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:277.
4. Shaw JH, Koea JB. Metabolic basis for management of the septic surgical patient. *World J Surg* 1993;17:154.
5. Babineau TJ, Borlase BC, Blackburn GL. Applied Total Parenteral Nutrition in the Critically Ill. In: *Intensive Care Medicine*, Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (Eds), Little, Brown and Co, Boston 1991.p.1675.
6. Wanzer SH, Federman DD, Adelstein SJ, et al. The physician's responsibility toward hopelessly ill patients. A second look. *N Engl J Med* 1989; 320:844.
7. Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care* 2009; 54:487.
8. Nordenström J, Carpentier YA, Askanazi J, et al. Free fatty acid mobilization and oxidation during total parenteral nutrition in trauma and infection. *Ann Surg* 1983; 198:725.
9. Plank LD, Connolly AB, Hill GL. Sequential changes in the metabolic response in severely septic patients during the first 23 days after the onset of peritonitis. *Ann Surg* 1998; 228:146.
10. Casaer MP, Wilmer A, Hermans G, et al. Role of disease and macronutrient dose in the randomized controlled EPaNIC trial: a post hoc analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:247.
11. Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012; 31:462.
12. Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370:1227.

13. Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: an observational study. *Clin Nutr* 2006; 25:37.
14. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264.
15. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355.
16. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN* 2002; 26: 174-181.
17. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412.
18. Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39:13.
19. Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest*. 2006 Apr;129(4):960-7.
20. Koretz RL. Enteral nutrition: a hard look at some soft evidence. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:316.
21. McClave SA, Heyland DK. The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:305.
22. Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host/pathogen interactions within the intestine: gut derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003; 31:598.
23. Heyland DK, Cahill N, Day AG. Optimal amount of calories for critically ill patients: depends on how you slice the cake! *Crit Care Med* 2011; 39:2619.
24. Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014; 371:1673.
25. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121:970.
26. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506.

27. Kutsogiannis J, Alberda C, Gramlich L, et al. Early use of supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Crit Care Med* 2011; 39:2691.
28. Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:2130.
29. Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013; 381:385.
30. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (under nutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012; 36:275.
31. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:460.
32. Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1977; 1:11.
33. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:308.
34. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med* 2015; 43:87.
35. Dickerson RN, Medling TL, Smith AC, et al. Hypocaloric, highprotein nutrition therapy in older vs younger critically ill patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:342.
36. Choban P, Dickerson R, Malone A, et al. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:714.
37. Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1728.

38. Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early enteral nutrition and outcomes of critically ill patients treated with vasopressors and mechanical ventilation. *Am J Crit Care* 2010; 19:261.
39. Bufo AJ, Feldman S, Daniels GA, Lieberman RC. Early postoperative feeding. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1260.
40. Frankenfield DC, Coleman A, Alam S, Cooney RN. Analysis of estimation methods for resting metabolic rate in critically ill adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:27.
41. Frankenfield DC, Ashcraft CM, Galvan DA. Prediction of resting metabolic rate in critically ill patients at the extremes of body mass index. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013; 37:361.
42. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005; 20:625.
43. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307:795.
44. Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015; 372:2398.
45. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, Roberts E, Cayeux MC, Baines M, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *The American journal of clinical nutrition*. 2004 Aug;80(2):410-416.
46. Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive care medicine*. 1988;14(4):384-387.
47. Corcoran TB, O'Neill MA, Webb SA, Ho KM. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesthesia and intensive care*. 2009 Mar;37(2):254-260.
48. Leklem JE. Vitamin B6. In: *Handbook of Vitamins*, 2nd, Machlin LJ (Ed), Marcel Dekker, New York 1991.
49. Beaton GH. , Criteria of an adequate diet. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 8th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994;1491–1505.

50. Mock DM. Biotin. In: Shils ME, Olson JA, Shike M et al ,eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed.Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:459–66.
51. Mock DM, Henrich CL, Carnell N et al. Indicators of marginal biotin deficiency and repletion in humans: validation of 3-hydroxyisovaleric acid excretion and a leucine challenge. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;76: 1061–1068.
52. Allen RH, Stabler SP, Savage DG et al. Diagnosis of cobalamin deficiency 1: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *The American Journal of Hematology* 1990; 34: 90–98.
53. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP et al. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations *The American Journal of Hematology*. 1990; 34: 99–107
54. Barbosa PR, Stabler SP, Machado AL et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women *European Journal of Clinical Nutrition* 2008;62: 1010–1021.
55. Finkelstein JD. Folate and Homocysteine Metabolism and their roles. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2007;45: 1694–1699.
56. De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2012; 27: 592–60
57. Watkins D, Rosenblatt DS. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B et al, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 2011: part 17, chap 155.
58. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Current Hematology Reports*. 2006;5: 23–33.
59. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012; 379:1256.

60. Thomson C, Robinson M. Selenium. In: Encyclopedia of food science, food technology, and nutrition, Macrae R, Robinson RK, Sadler MJ (Eds), Academic Press, London 1993. p.4014.
61. Observations on effect of sodium selenite in prevention of Keshan disease. *Chin Med J (Engl)* 1979;92:471.
62. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, et al. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus1 infection. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56:31.
63. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, et al. Effects of 12 months treatment with L selenomethionine on serum anti TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2007;17:609.
64. Cousins RJ. Zinc. In: Present knowledge in nutrition, Ziegler EE, Filer LJ Jr (Eds), ILSI Press, Washington 1996. p.293.
65. Berg JM, Shi Y. The galvanization of biology: a growing appreciation for the roles of zinc. *Science* 1996;271:1081.
66. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, et al. Zinc absorption and zinc status are reduced after Roux en Y gastric bypass: a randomized study using 2 supplements. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011; 94: 1004.
67. Valle Bl, Wacker We, Bartholomay Af, Hoch Fl. Zinc metabolism in hepatic dysfunction. Correlation of metabolic patterns with biochemical findings. *New England Journal of Medicine* 1957; 257:1055
68. 68.Walter RM Jr, Uriu Hare JY, Olin KL, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 1050.
69. Prasad AS. Clinical, endocrinological and biochemical effects of zinc deficiency. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985 Aug;14(3):567-89
70. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clinical Toxicology*. 1999; 37:279.
71. Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *Journal of Sports Nutrition* 1993; 123:626.
72. 72.Offenbacher EG, PiSunyer FX, Stoecker BJ. Chromium. In: Handbook of nutritionally essential mineral elements, O'Dell BL, Sunde RA (Eds), Marcel Dekker, New York 1997. p.389.

73. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long term total parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1977; 30 :531.
74. Hallmark MA, Reynolds TH, De Souza CA, et al. Effects of chromium and resistive training on muscle strength and body composition. *Medicine and Science in Sports Exercise*. 1996; 28:139
75. Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. National Academies Press, Washington DC, 2000.
76. Wapnir RA. Copper absorption and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1998; 67:1054S.
77. Prohaska JR. Biochemical functions of copper in animals. In: *Essential and toxic trace elements in human health and disease*, Prasad AS (Ed), Alan R Liss, New York 1988.
78. Kumar N, Elliott MA, Hoyer JD, et al. "Myelodysplasia," myeloneuropathy, and copper deficiency. *Mayo Clinic Proceedings*. 2005; 80: 943.
79. Johnson MA, Kays SE. Copper: its role in human nutrition. *Nutrition Today* 1990; 25:6.
80. Fleming CR. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1989; 49:573.
81. De Bie P, Muller P, Wijmenga C, Klomp LW. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *Journal of Medicine Genetics*. 2007; 44: 673.
82. Turnland JR. Copper. In: *Modern nutrition in health and disease*, Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (Eds), Williams and Wilkins, Baltimore 1999. p.2
83. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al: Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Critical Care Medicine*. 1996; 24:392-397

84. Goode HF, Cowley HC, Walker BE, et al: Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. *Critical Care Medicine* 1995; 23:646-651
85. Cruickshank AM. , Telfer AB. , Shenkin A. , Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Medicine*.1988; 14: 384–387.
86. Corcoran, T. , O'Neill M. , Webb SA. et al. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: Relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesth. Intensive Care* 2009; 37: 254–260.
87. María José Medrano et al; The Association of Dietary Folate, B6, and B12 With Cardiovascular Mortality in Spain: An Ecological Analysis. *American Journal of Public Health*.2000;90:1636-1638.
88. Y-C Huang, P-H Lan et al; Vitamin B6 intakes and status of mechanically ventilated critically ill patients in Taiwan. *European Journal of clinical nutrition*. May 2002, Volume 56, Number 5, Pages 387-392
89. Barceloux, D.G. Copper. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1999;37:217–230.
90. Songchitsomboon S. , Komindr S., Komindr A. et al. Serum copper and zinc levels in Thai patients with various diseases. *Journal of Medicine Association Thailand*. 1999;82: 701–706.
91. Berger, M.M. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition*. 2005;24: 172–183.
92. Knoell DL, Julian MW, Bao S, et al. Zinc deficiency increases organ damage and mortality in a murine model of polymicrobial sepsis. *Critical Care Medicine* 2009;37:1380–8.
93. Mertens K. , Lowes DA. , Webster NR. et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *British Journal of Anaesthesia*. 2015; 114: 990–999.
94. Forceville X. , Vitoux D. , Gauzit, R. et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1998;26: 1536–1544.
95. Sakr Y. , Reinhart K. , Bloos F. et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *British Journal of. Anaesthesia*. 2007; 98: 775–784.

96. Shrivastava R. , Upreti RK. , Seth PK. et al. Effects of chromium on the immune system. *FEMS Immunology Medicine Microbiology*. 2002;34: 1–7.
97. Doweiko JP, Nompleggi DJ. Role of albumin in human physiology and pathophysiology. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1991; 15: 207–11.
98. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ et al. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Annals of Surgery*.2003;237:319–34.
99. 99.R.Zeng et al. Hypoalbuminemia predicts clinical outcome in patients with type B acute aortic dissection after endovascular therapy. *American Journal of Emergency Medicine*.2016.
100. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998;317:235–40.
101. Martin, Greg S.MD et al; The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Critical Care Medicine*. January 2006.
102. Tran, Diep DMA , Age, chronic disease, sepsis, organ system failure and mortality in a medical intensive care unit. *Critical Care medicine*. May 1990.

EKLER

Ek.1. APACHE II skoru

APACHEII SKORLAMA SİSTEMİ									
Fizyolojik Değişkenler	YÜKSEK DEĞERLER					DÜŞÜK DEĞERLER			
Puan	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Isı (rektal °C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36.5-38.9	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Ortalama arter basıncı (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		55-69	40-54	≤39
Kalp hızı (atım/dakika)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Solunum hızı (dakika)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oksijenasyon FiO2 ≥0,5 ise	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO2 < 0,5 ise PaO2					>70	61-70		55-60	<55
Arteryal pH (tercih)	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Venöz (HCO3 mEq/L)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
Sodyum (mEq/L)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<110
Potasyum (mEq/L)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Kreatinin (mg/dl)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Akut Renal Yetmezlik	X2								
Hemotokrit (%)	≥60		50-50.9	46-49.9	30-45.9		30-20.9		<20
Lökosit (mm ³ x1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glaskow Koma Skoru (GKS)									
A) Toplam akut fizyoloji skoru (yukarıdaki 12 puanlamanın toplamı)									
B) Yaş Puanı (yıl) <44=0 puan, 45-54=2 puan, 55-64=3 puan, 65-74=5 puan, ≥75=6 puan									
C) Kronik sağlık puanları: geçmişte ciddi organ yetmezliği ya da immunsupresyon varsa*									
a) Opere edilmemiş ya da acil opere edilmiş hasta= 5 puan, b) elektif postoperatif hasta =2 puan									
Toplam Apache II Skoru = A+B+C									
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertasyon, buna bağlı gastrointestinal kanamalar, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma. Kardiyovasküler: istirahatte angina ve kardiyak semptomlar. Solunumsa. Aktiviteyi kısıtlayıcı kronik restriktif, obstrüktif hastalık, kronik hipoksi, hiperkapni, sekonder polistemi, ciddi pulmoner hipertansiyon, mekanik ventilasyon. Renal. Kronik hemodiyaliz, periton diyalizi. İmmünoşüpresyon. İmmünoşüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda) 									

Ek 2. SOFA skoru

SOFA Puanı	0	+1	+2	+3	+4
Solunum (PaO ₂ /FiO ₂)	<400	301-400	201-300	101-200 solunum desteği ile	<100 solunum desteği ile
Koagülasyon (Trombosit Sayısı x10 ³ /mm ³)	>150	101-150	51-100	21-50	<20
Karaciğer (bilirübin mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Kardiyovasküler (hipotansiyon mm Hg, ilaçlar mikrogram/kg/dk)	OAB>70	OAB<70	Dopamin<5 veya dobutamin herhangi bir dozda	Dopamin>5 veya epinefrin<0,1 veya norepinefrin< 0,1	Dopamin >15 veya epinefrin>0,1 veya norepinefrin >0,1
Santral sinir sistemi (Glasgow koma skalası)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Böbrek (kreatinin mg/dl veya idrar volümü)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,5 veya <500 ml/gün	>5 veya 200 ml/gün
<p>Kısaltmalar: PaO₂: parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: solunan havadaki oksijen oranı, OAB: Ortalama arterial basınç</p> <p>Adrenerjik dozlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz:mikrogram/kg/dk)</p>					

Ek 3. Harris-Benedict formülü

1. Bazal metabolik hız(BMR)hesapla:

$$\text{Kadın BMR} = 655 + (4.35 \times \text{ağırlık}) + (4.7 \times \text{boy}) - (4.7 \times \text{yaş})$$

$$\text{Erkek BMR} = 66 + (6.23 \times \text{ağırlık}) + (12.7 \times \text{boy}) - (6.8 \times \text{yaş})$$

2. BMR' yi etkileyen faktörleri ilave et:

Sedanter yaşamda $\text{BMR} \times 1.2$

Hafif aktivite(Haftanın 1-3 gün sportif aktivite) $\text{BMR} \times 1.375$

Orta aktivite(Haftanın 3-5 gün sportif aktivite) $\text{BMR} \times 1.55$

Ağır aktivite(Haftanın 5-6 gün sportif aktivite) $\text{BMR} \times 1.725$

3. Sonuçta elde edilen değer ağırlığına göre ortalama gereksinim duyulan kalori miktarını verir.

EK 4.Charlton komorbidite indeksi

Charlton Komorbidite İndeksi	
Komorbidite	Puan
Myokard İnfarktüsü, KKY, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, demans, kronik akciğer hastalığı, konnektif doku hastalığı, ülser, hafif karaciğer hastalığı, diabetes mellitus	1
Hemipleji, orta ağır böbrek yetmezliği, diyabet (hedef organ hasarı +, neoplazi, lösemi- lenfoma	2
Orta veya ağır karaciğer hastalığı	3
Metastatik solid tümör, AIDS	6
40 yaş üzerindeki her 10 yıl için 1 puan eklenir (50-59; 1 puan, 60-69 2 puan gibi)	

Ek 5. APACHE III skoru

NDS(<1 yaş)	<78	79-86	87-127	128-135	136-143	144-145	156-165	>166	
NDS(1-12 yaş)	<55	56-65	66-114	115-124	125-134	135-150	151-155	>155	
Skor	8	5	0	1	5	7	13	17	
Arterial basınç mm Hg (<yaş)	<32	33-36-	37-41	42-46	47-87	88-98	99-104	105-110	>110
Arterial basınç mmHg(1-2 yaş)	<40	40-49	50-54	55-59	60-100	101-110	111-115	116-120	>120
Skor	23	15	7	5	0	4	7	9	10
Isı °C	<32.9	33-33.4	33.5-33.9	34-34.9	35-35.9	36-36.9	>40		
Skor	20	16	13	8	2	0	4		
Solunum Hızı*(<yaş)	<30	31-54	55-60	61-90	91-105	106-111	112-130	>130	
Solunum hızı*(1-7 yaş)	<25	26-45	46-50	51-70	71-80	81-85	86-96	>96	
Skor	17	8	7	0	6	9	11	18	
PaO ₂ **mmHg	<49	50-69	70-79	>80					
Skor	15	5	2	0					
A-aDO ₂				<100	100-249	250-349	350-499	>500	
Skor				0	7	9	11	14	
Htc			<40	41-49	>50				
Skor			3	0	3				
Lökositx1000/mm ³	<1.0	1-2.9	3.0-19.9	20-25	>25				
Skor		19	5	0	1	5			
Creatinin s/ABY &olmaksızın (%mg)	<0.4	0.5-1.4	1.5-1.94	>1.95					
Skor	3	0	4	7					
Creatinin c/ABY &olmaksızın (%mg)	0-1.4		>1.5						
Skor	0		10						
Günlük idrar miktarı(ml/gün)	<89	90-109	110-149	150-249	250-399	400-800	>800		
Skor	15	8	7	5	4	0	1		
BUN(%mg)	<16.9	17-19	20-39	40-79	>80				
Skor	0	2	7	11	12				
Sodyum(%mEq)	<119	120-134	135-154	>155					
Skor	3	2	0	4					
Albumin (%g)	<1.9	2-2.4	2.5-4.4	>4.5					
Skor	11	6	0	4					
Bilirubin(%mg)	<1.9	2-2.9	3-4.9	5-.7.9	>8				
Skor	0	5	6	8	16				
Glukoz(%mg)	<39	40-59	60-199	200-349	<350				
Skor	8	9		3	5				

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Yasemin Emür Günay'a ait "YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ'NDEN SERVİSE DEVREDİLEN HASTALARDA SERUM MİKRONÜTRİENT(VİTAMİN B1,VİTAMİN B6,VİTAMİN B12, ÇİNKO, BAKIR, SERULOPLAZMİN, KROM, SELENYUM VE KOBALT) SEVİYESİNİN TESPİT EDİLMESİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Başkan : Doç. Dr. Kürşat GÜNDOĞAN

Üye : Doç. Dr. Ahmet KARAMAN

Üye : Yrd. Doç. Dr. Sibel AKIN