



Kezban Akçay,
Hatice Ayhan,
Burcu Kelleci Çakır,
Osman Abbasoğlu

Beslenme Tedavisi Alan Hastalarda Hipofosfatemiye Neden Olan Faktörler

The Factors That Cause Hypophosphatemia in Patients Receiving Clinical Nutrition Treatment

Geliş Tarihi/Received : 05.11.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 26.02.2021

©Telif Hakkı 2022 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayinevi
tarafından yayımlanmıştır.

Kezban Akçay
Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi, Klinik
Beslenme Birimi, Ankara, Türkiye

Hatice Ayhan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Hemşirelik
Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği Anabilim
Dalı, Ankara, Türkiye

Burcu Kelleci Çakır
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Osman Abbasoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Burcu Kelleci Çakır (✉),
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik
Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta : burcukelleci@hacettepe.edu.tr
Tel. : +90 535 610 97 84
ORCID ID : orcid.org/0000-0003-2547-8919

Sunulan: Çalışma 12. KEPAN Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (CSN supplement kitapçığında sayfa 69: PS-44 The Factors That Cause Hypophosphatemia in Patients Receiving Clinical Nutrition Treatment).

ÖZ Amaç: Beslenme tedavisi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri, ilk dört gün içinde gelişebilen yeniden beslenme sendromudur (YBS). Hipofosfatemi, YBS'nin erken dönemde görülen en önemli belirtilerinden biridir ve serum fosfor düzeyinin <2,5 mg/dL olması olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, deneyimli bir klinik beslenme ekibinin (KBE) bir yıllık izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, beslenme tedavisi alan farklı hasta gruplarında hipofosfatemi görülme oranının ve hipofosfatemiye neden olan faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında KBE tarafından izlenen 18 yaş üzeri hastaların verilerinin retrospektif olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, beslenme öncesi klinik durumları, beslenme özellikleri ile serum fosfat düzeyleri incelenmiştir. Belirlenen bu parametreler ile hipofosfatemi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 622 hastanın %11'inde hipofosfatemi görülmüştür. Hipofosfatemi görülen hastaların 39'unun (%51,3) erkek, ortanca (minimum-maksimum) yaşı 66 (21-95) olduğu belirlenmiştir. İkili grupların karşılaştırılması ile elde edilen sonuçlara bakıldığında yaş ($p=0,04$), beslenme şekli ($p=0,01$), ameliyat öyküsü ($p=0,03$), parenteral beslenmede hedefe ulaşma durumu ($p=0,04$) ve ek hastalık varlığının ($p=0,02$) hipofosfatemi gelişmesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizinde ileri yaş ($p=0,03$, $Ex\beta=1,01$) ve ameliyat olma durumunun ($p=0,009$, $Ex\beta=2$) hipofosfatemi riskini artırdığı görülmüştür.

Sonuç: İleri yaş ve ameliyat olma durumunun hipofosfatemi gelişme riskini artırdığı ve bu hastalarda beslenme tedavisinin planlanması ve takibi sürecinde daha dikkatli olunması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipofosfatemi, klinik beslenme ekibi, yeniden beslenme sendromu

ABSTRACT Objective: One of the most important issues to be considered in patients who are started on nutritional therapy is refeeding syndrome (RS), which can occur within the first four days. Hypophosphatemia (serum phosphorus level <2.5 mg/dL) is an early symptom of refeeding syndrome. This study aimed to evaluate the rate of hypophosphatemia in different patient groups receiving nutritional therapy. This has been undertaken to examine the one-year follow-up results of an experienced clinical nutrition team (CNT) and the factors that cause hypophosphatemia.

Materials and Methods: In this retrospective study, patients over 18 years of age and followed up by the CNT between January 2018-January 2019 were included. Patients' characteristics, nutritional characteristics, serum phosphate levels and the relationship between these parameters and hypophosphatemia were evaluated.

Results: Out of 622 patients who were included in the study, 11% showed hypophosphatemia. It was determined that 51.3% of the patients with hypophosphatemia were male ($n=39$), the median age was 66 years (range 21-95). The development of hypophosphatemia was ascertained to have a significant relationship with age ($p=0.04$), diet ($p=0.01$), surgery history ($p=0.03$), the status of reaching the target in parenteral nutrition ($p=0.04$) and the presence of additional disease ($p=0.02$). The multivariate regression analysis showed advanced age ($p=0.03$, $Ex\beta=1.01$) and surgery status ($p=0.009$, $Ex\beta=2$) increased the risk of hypophosphatemia.

Conclusion: The advanced age and surgery, along with other already known factors, seem to increase the risk of hypophosphatemia, and therefore, more attention should be given to the clinical nutrition treatment in these patients.

Keywords: Hypophosphatemia, clinical nutrition team, refeeding syndrome

Giriş

Malnütrisyonu olan hastaların beslenmesi oral yoldan sağlanamadığında, beslenme tedavisinin enteral ya da parenteral yol ile sağlanması gerekmektedir. Beslenme tedavisi başlanan hastalarda dikkat edilmesi gereken en önemli konulardan biri, ilk dört gün içinde gelişebilen yeniden beslenme sendromudur (YBS) (1). YBS ile ilgili ilk bilgiler 1950'lerde, yetersiz beslenen savaş esirlerinin beslenmeye başlamasından sonra gelişen kardiyolojik ve nörolojik bulguların gözlemlenmesi ile ortaya çıkmıştır (2-4). Fizyolojik bir reaksiyon olmasına rağmen, YBS erken fark edilmediği ve uygun şekilde tedavi edilmediğinde yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle oldukça önemli ve dikkat edilmesi gereken bir konu olarak bilinmektedir (5,6).

Yetersiz beslenen hastalarda karbonhidrat alımının azalmasına bağlı olarak insülin salınımı azalmakta, enerji üretimi yağ ve protein depolarından sağlanmaktadır. Hastanın yeniden beslenmeye başlamasını takiben insülin salınımı ile birlikte elektrolitler de (fosfat, potasyum, magnezyum) hücre içine geçmektedir (6,7). Ancak laboratuvar testlerinde serum fosfat konsantrasyonları normal düzeyde görünse de hücre içi fosfat depolarının tüketilmiş olabileceği unutulmamalıdır.

Hipofosfatemi YBS'nin en önemli erken uyarı belirtisidir. Yapılan çalışmalarda hipofosfatemi tanısı koyabilmek için farklı serum fosfat değerleri dikkate alınmıştır. Hastalarda klinik belirti vermeden, hafif düzeyde hipofosfatemi bulgusu gözlemlenebilir (8-11). Biyokimyasal bozukluğun şiddetine göre bulgular bulantı, kusma ve laterjiden, deliryum, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği ve ani ölüme kadar gidebilir (6). YBS'nin evrensel olarak geçerli bir tanımı olmaması nedeni ile görülme sıklığı da net olarak bilinmemektedir (12,13). Ancak hasta gruplarına göre farklı oranlarda gözlenmektedir. İç hastalıkları bölümünde yatan hastalarda %8 (14), geriatric hastalarda %14 (15), ameliyat sonrası dönemde %44 (16), onkoloji hastalarında %25 (17) ve psikiyatri hastalarında (özellikle anoreksiya nervoza durumunda) %28'e varan oranlar bildirilmiştir (18).

Yoğun iş yükü, beslenme tedavisi hakkındaki bilgi eksikliği, biyokimyasal parametrelerdeki kritik düzeyde olmayan azalmalar ve klinik semptomların her zaman görülmemesi gibi sebeplere bağlı olarak çoğu zaman YBS, sağlık hizmeti verenlerin gözünden kaçabilmektedir. Deneyimli klinik beslenme ekipleri, beslenme tedavisini planlarken hastanın uzun süren açlık döneminin ardından yeniden beslendiğinde, gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmekte, biyokimyasal bulgulardaki anormallikler

ile hastanın kliniğini yorumlayabilmektedir. Beslenme tedavisinin deneyimli bir ekip tarafından planlanması ve izlenmesinin, hipofosfatemiye fark etme, önleme ve geliştiği durumlarda gerekli tedaviyi sağlama becerileri ile beslenme tedavisinin başarısını artırdığı vurgulanmakta ve beslenme tedavisinin ekip tarafından verilmesi önerilmektedir (3,16,19). Bununla birlikte beslenme ekiplerinin izlem sonuçlarını ve deneyimlerini ortaya koyan çalışmaların da az sayıda olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, deneyimli bir klinik beslenme ekibinin (KBE) bir yıllık izlem sonuçlarının değerlendirilmesi, beslenme tedavisi alan farklı hasta gruplarında hipofosfatemi görülme oranının ve hipofosfatemiye neden olan faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tasarımı

Araştırma kesitsel bir çalışmadır. Ocak 2018-Ocak 2019 tarihleri arasında, Türkiye'de bir üniversite hastanesinin KBE tarafından izlenen erişkin hastaların verilerinin retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi. Etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 2019/04-33, tarih: 05.02.2019). Çalışmanın gerçekleştirildiği üniversite hastanesinde, nütrisyon tedavisi, hekim, hemşire, diyetisyen ve eczacıdan oluşan deneyimli bir KBE tarafından yürütülmektedir. Bu ekip tarafından beslenme tedavisi düzenlenmekte, takip edilmekte, oluşturulmuş protokollere göre tedavi ve bakım sürdürülmektedir. Protokoller, Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*), Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism-ESPEN*) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (*The National Institute for Health and Care Excellence-NICE*) rehberlerine uygun şekilde hazırlanmıştır. YBS'nin önlenmesi ve yönetilebilmesi için geliştirilen protokol gereği enteral ve parenteral nütrisyon tedavisi alan tüm hastaların plazma elektrolitleri, glikoz düzeyi, böbrek fonksiyonları, trigliseritler, magnezyum, fosfor, kolesterol, trombositler, karaciğer fonksiyon testleri rutin tedavinin bir parçası olarak KBE tarafından izlenmektedir. Her hasta için tedaviye başlamadan önce kontrol edilen bu değerler özellikle YBS riski olan hastalarda tedavi süresince ilk 7 gün günlük olarak, devamındaki haftada gūnaşırı olacak şekilde takip edilmiştir (20,21). Protokole göre hastanın

hipofosfatemi (<2,5 mg/dL), hipopotasemi (<3,5 mEq/L) ve hipomagnezemi (1,8 mg/dL) varsa beslenme tedavisine başlamadan önce primer hekimi tarafından replasman yapılması istenmektedir. Beslenme tedavisinin düzenlenmesi sırasında hastanın oral, enteral ve parenteral yollardan alabildiği enerjinin tamamı göz önünde bulundurulmaktadır. Tablo 1’de yer alan risk grubu hastalarda enerji 10 kcal/kg/gün ile başlanarak yavaş yavaş hedeflenen doza çıkılacak şekilde artırılmaktadır. Parenteral beslenme solüsyonları hastane eczanesinde temiz oda koşullarında, eczacı denetiminde sağlık teknisyenleri tarafından dolun yapılarak hazırlanmaktadır. Solüsyonların içeriğini karbonhidrat %50-60, yağ %30-40 ve protein %15-20 oranında olacak şekilde KBE diyetisyeni belirlemektedir. Klinik eczacının önerisi ile vitamin ve eser elementler, gerektiğinde torbanın stabilitesini koruyacak dozlarda fosfat 0,2-0,5 mmol/kg/gün, potasyum 1-2,2 mmol/kg/gün, magnezyum 0,3-0,4 mmol/kg/gün eklenmektedir (22). Hastanın fosfat ve diğer elektrolitleri normal sınırlara ulaştığında beslenme dozu kademeli olarak artırılmaktadır.

Örnekleme Büyüklüğü

Çalışmada bir yıllık sürede KBE ekibi tarafından takip edilen 681 hastanın verileri geriye dönük incelendi, 622 (%91,3) hasta çalışmaya dahil edilirken, beslenmeye başlanmadan önceki fosfat değeri düşüklüğü veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan 59 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Verilerin Toplanması

Verilerin toplanmasında bu çalışma için araştırmacılar tarafından literatür taraması sonucu geliştirilen “Veri Toplama Formu” kullanıldı (6,10-12,20,21,23,24). Form içeriğinin belirlenmesinde NICE 2006 ve ESPEN 2017 Klinik Nutrisyonda Tanımlar ve Terminoloji Rehberi’nde YBS için belirtilen risk faktörleri (Tablo 1) de dikkate alındı (23). Form, hastaların demografik özelliklerini (yaş, cinsiyet), tedavi öncesi klinik özelliklerini [beslenme öncesi prealbümin değeri, açlık

gün sayısı, vücut kitle indeksi (VKİ), Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002) puanı, son bir ay içinde ameliyat olma durumu, ek hastalık varlığı], beslenme özelliklerini (enteral veya parenteral beslenme şekli, beslenme hedefine ulaşma durumu) ve serum fosfor düzeyini içermekteydi.

Her bir hasta için veriler, Nutrisyon Hemşire İzlem Formu, hastaların hastane sisteminde kayıtlı bulunan laboratuvar sonuçları ve elektronik hasta dosyalarında bulunan klinik bilgilerden faydalanılarak Veri Toplama Formu’na kayıt edildi. Beslenme hedefine ulaşma, hastanın ihtiyacı olarak hesaplanan enerji miktarının en az %80’ine ulaşılması olarak belirlendi (24,25). YBS belirteci olarak, beslenmeye başladıktan sonraki ilk dört günlük süre içinde hipofosfatemi gelişmesi alındı (1). Hipofosfatemi, serum fosfor değerlerinde araştırmacının yapıldığı kurum laboratuvarının kabul ettiği normal serum fosfor değerinin <2,5 mg/dL olarak kabul edildi. Formda yer alan değişkenler ile hipofosfatemi arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenlerde ortalama ve standart sapma ya da ortanca ve en küçük-en büyük değerler, kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Parametrik test varsayımlarından normallik varsayımı Shapiro-Wilks testi ve grafik gösterimleri ile incelendi. Grup karşılaştırması için parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann-Whitney U ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Farklılık yaratan grup/grupları belirlemede Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında p<0,05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 622 hastanın 76’sında (%11) hipofosfatemi görüldü. Hipofosfatemi görülen hastaların 39’u (%51,3) erkekti. Ortanca yaş 66 (sınırlar 21-95), ortanca

Tablo 1. YBS için risk faktörleri (22)	
En az birinin varlığı YBS için risk faktörü	En az ikisinin varlığı YBS için risk faktörü
VKİ <16 kg/m ²	VKİ <18,5 kg/m ²
Son 3-6 aylık dönemde istemsiz olarak %15’ten fazla kilo kaybı	Son 3-6 aylık dönemde istemsiz olarak %10’dan fazla kilo kaybı
On günden fazla yetersiz beslenme veya hiç besin alamama	Beş günden fazla yetersiz beslenme veya hiç besin alamama
Beslenmeye başlamadan önce potasyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin düşük olması	Alkol bağımlılığı, insülin, kemoterapi, antiastitler veya diüretik içeren ilaçların kullanımı
YBS: Yeniden beslenme sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi	

VKİ 23 kg/m² (sınırlar 11,70 kg/m²-42 kg/m²) olarak bulundu (Tablo 2). Hipofosfatemi olup olmaması ile prealbümin düzeyi, açlık gün sayısı, VKİ ve NRS 2002 değerleri arasında bir ilişki bulunamadı. Ancak yaş (p=0,04), ameliyat öyküsü (p=0,03), beslenme şekli (p=0,01), parenteral beslenmede hedefe ulaşma durumu (p=0,04) ve ek hastalık varlığının (p=0,02) hipofosfatemi olup olmaması ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olduğu tespit edildi. Bu ilişkinin tam olarak hangi gruptan kaynaklandığını tespit edebilmek için çok değişkenli regresyon analizi yapıldı. Hipofosfatemi görülen hastalar beslenme şekline göre karşılaştırıldığında, enteral beslenen hastalarda (%52) parenteral beslenen hastalara göre (%47,4) hipofosfateminin anlamlı derecede fazla olduğu saptandı (p=0,01). Beslenme şekline bakılmaksızın son bir ay içinde ameliyat olan hastaların %46,1'inde hipofosfatemi geliştiği belirlendi (p=0,03). Hipofosfatemi gözlenen hastaların enteral beslenmede %40'ının, parenteral beslenmede ise yalnızca %22,2'sinin hedeflenen enerji miktarına ulaşabildiği tespit edildi. Planlanmış olan enerji miktarına ulaşma ile beslenme şekli arasında anlamlı bir fark bulundu (p=0,01). Çok değişkenli regresyon analizinde ileri yaş (p=0,03, Exβ=1,01) ve ameliyat olma durumunun (p=0,009, Exβ=2) hipofosfatemi riskini artırdığı görüldü. Tablo 1'de verilen YBS risk faktörlerinden VKİ, kilo kaybı, 10 günden fazla yetersiz beslenme ile hipofosfatemi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi (p>0,05).

Tartışma

Çalışmamızda KBE tarafından izlenen ve değerlendirmeye alınan tüm hastalarda hipofosfatemi görülme oranı %11 olarak bulunmuştur. Martinez ve ark. (16) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada ameliyat sonrası, hipofosfatemi prevalansının %44 olduğu, erken dönemde fark edildiği için hipofosfateminin, hafif-orta düzeyde iken tedavi edilebildiği ve ekip izleminin gerekliliği belirtilmiştir. Friedli ve ark.'nın (26), hastanede yatan ve malnütrisyonu olan hastalarda beslenme tedavisinin etkisini inceleyen çok merkezli, randomize kontrollü bir çalışmada ise, YBS'nin fosfat, potasyum, magnezyum düzeyleri ile birlikte klinik bulgular ve hastanın öyküsü de dikkate alınarak tanımlanmasına rağmen, YBS görülme oranı %14,6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hipofosfatemi oranının literatüre göre daha düşük bulunmasında, hastaların laboratuvar sonuçları ve klinik durumunun hastanın primer hekimi ile birlikte bir ekip tarafından, protokole göre izlenmesi ve erken dönemde fark edilerek tedavi edilmesinin etkili olduğu düşünülebilir.

Bu çalışmada hipofosfatemi gözlenen hastaların %64,5'inin ek bir hastalığının olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki yayınlarda YBS gelişiminde ek hastalık durumu pek tartışılmamıştır. Çalışmanın retrospektif tasarımı sebebiyle ek hastalıkların hangileri olduğu bilgisine bütün hastalarda ulaşamamıştır fakat ulaşılabilen hastalarda ek hastalıklar kapsamında hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği tespit edilmiştir.

Tablo 2. Hastaların tanımlayıcı bilgileri, klinik ve beslenme özellikleri

		Hipofosfatemi var n=76	Hipofosfatemi yok n=546	p-değeri
Yaş		66 (21-95)	63 (18-96)	0,04*
Cinsiyet	Kadın	37 (48,7)	235 (43,0)	0,35
	Erkek	39 (51,3)	311 (57)	
Tedavi öncesi klinik özellikler	Prealbümin (g/L) ortanca (min-maks)	12,6 (4,8-27)	14,4 (0,64-45,6)	0,87
	Geçirilmiş ameliyat, var n (%)	35 (46,1)	185 (33,9)	0,03*
	Aç kalma günü ortanca (min-maks)	0 (0-15)	0 (0-13)	0,06
	VKİ ortanca (min-maks)	23 (11,7-42)	23,1 (13-46)	0,70
	NRS-2002 ortanca (min-maks)	5 (3-6)	5 (3-6)	0,64
	Ek hastalık varlığı, var n (%)	49 (64,5)	276 (50,5)	0,02*
Beslenme şekli	EN n (%)	40 (52,6)	203 (37,5)	0,01*
Planlanan enerji miktarına ulaşabilme	EN hedefe ulaşılmış n (%)	16 (40,0)	117 (56,5)	0,05
	PN hedefe ulaşılmış n (%)	8 (22,2)	83 (30,9)	0,04*

*p<0,05, VKİ: vücut kitle indeksi, min: minimum, maks: maksimum, NRS: Nutritional Risk Screening, EN: enteral beslenme, PN: parenteral beslenme

Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak hipofosfateminin en çok görüldüğü grup, enteral beslenme tedavisi alan hastalar olarak belirlenmiştir. Kanser hastalarında yapılan bir çalışmada benzer olarak enteral beslenen hasta grubunda hipofosfateminin daha fazla olduğu bildirilmiştir (17). Retrospektif başka bir çalışmada da aynı şekilde enteral beslenen hastalarda hipofosfateminin daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (27). Bu durum oral ve enteral yolla alınan glukozun insülin salınımını intravenöz yolla alınan glukozu göre daha fazla uyarması (inkretin etki) ile açıklanmıştır (27,28). İnsülin glikojen, yağ ve protein sentezini uyarır. Bu süreçte fosfat ve magnezyum gibi mineraller de senteze katılacağından hücre içine geçiş artar ve serum fosfat düzeyi düşer (12).

Bu çalışmada hipofosfatemi gözlenip gözlenmemesi ile ilişkili bir diğer parametrenin hedeflenen enerji miktarına ulaşma durumu olduğu görülmüştür. Hipofosfatemi gözlenen hastaların enteral beslenmede %40'ında, parenteral beslenmede %22,2'sinde hedeflere ulaşılabilirdiği görülmüştür. Enteral beslenmede hipofosfateminin fazla görülmesine rağmen hedeflenen enerji miktarına parenteral beslenmeye göre daha yüksek oranda görülmesi, parenteral beslenmenin diğer komplikasyonlarını düşündürmektedir. Parenteral beslenme sırasında YBS dışında gelişebilen hiperglisemi, hipernatremi gibi diğer metabolik komplikasyonların yanı sıra, flebit, tromboz, kateter enfeksiyonu, kateterin yerinden çıkması ya da tıkanması gibi erişim yolu komplikasyonları da hedeflenen enerji miktarına ulaşmayı engelleyebilmektedir. Hastada YBS veya diğer komplikasyonları düşündüren herhangi bir bulgu görüldüğünde, parenteral beslenme solüsyonunun içeriği tamamen KBE kontrolünde olduğundan, yeniden düzenlenebilmekte ve gerektiğinde KBE tarafından kalori dozu azaltılmakta ya da beslenmeye ara verilebilmektedir. Ayrıca parenteral beslenme tedavisinde periferik erişim yolundan hastanın belli oranlarda beslenme ihtiyacı karşılanabilmekte, yüksek kalori ve protein ihtiyacı olan hastalara santral venöz erişim yolu gerekmektedir. Parenteral beslenme tedavisi alan her hastaya santral venöz erişim yolu sağlanamadığından hedeflenen enerji miktarına, enteral beslenme tedavisi alan hastalara göre daha az oranda ulaşılabilirdiği düşünülebilir. Enteral beslenen hastaların tamamı KBE tarafından yönetilmemekte, ekibin önerileri dışında hipofosfatemi veya diğer komplikasyonlara rağmen beslenme hızı artırılarak hedeflenen enerji miktarına ulaşıldığı görülebilir. Yapılan çalışmalar ve fikir birlikleri beslenme tedavisine başlanırken ihtiyacın en fazla %50'si ile

başlanması gerektiğini belirtmektedir. Kritik hastalarda kalori kısıtlamasını inceleyen 339 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada hastanın ihtiyacı olan kalorinin altında kısıtlı bir şekilde beslenme tedavisinin başlanmasının hastalar için olumsuz bir sonuç oluşturmadığı aksine riskli gruplarda YBS gelişiminin önüne geçildiği belirtilmiştir (12,29).

Çok değişkenli regresyon analizinde hipofosfatemi riskini artıran parametrelerden biri yaş olarak tespit edilmiştir. Yaşın ilerlemesinin hipofosfatemi görülme olasılığını yaklaşık bir kat artırdığı tespit edilmiştir ($Ex\beta=1,01$). Literatürde ileri yaşlı hastalarda beslenme tedavisi sırasında hipofosfatemi gelişmesi ile ilgili yapılan bir olgu kontrol çalışmasında, hipofosfatemi görülme oranı %14 olarak bildirilmiştir (15). Klinik olarak hipofosfatemi bulgularının gözden kaçabilmesi buna ek olarak hipofosfatemi bulgularının yaşlı ve kırılğan hasta grubunda var olan güçsüzlük, konfüzyon ve hareketlerde zayıflık gibi bulgularla benzer olması, hipofosfateminin fark edilememesine ve tedavi edilememesine neden olmaktadır (10).

Çalışmamızda hipofosfatemi riskini artıran bir diğer risk faktör ise ameliyat olma olarak bulunmuştur. Beslenme şekline bakılmaksızın son bir ay içinde ameliyat olan hastaların %46,1'inde hipofosfatemi gelişmiş ve ameliyat olma durumunun hipofosfatemi görülme olasılığını yaklaşık iki kat artırdığı tespit edilmiştir ($Ex\beta=2$). Cerrahi yoğun bakımda enteral beslenme tedavisi alan hastaların retrospektif incelendiği bir çalışmada hipofosfatemi oranı %39 olarak belirtilmiştir (9). Ameliyat sonrası parenteral beslenme tedavisi alan hastalarla yapılan prospektif bir çalışmada ise hipofosfatemi oranı %44 olarak bulunmuş ve cerrahi hasta gruplarında hipofosfatemi gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (16). Ameliyat sonrası erken dönemde hastalar YBS'ye bağlı hipofosfatemi dışında da, metabolik ve elektrolitik bozukluklara yatkındır. Ameliyat öncesi ve sonrası uzun süren açlık dönemi, bağırsak emiliminin azalması, fosfor bağlayıcı antasitlerin kullanımı, diyabetik ketoasidoz, sepsis gibi durumların hipofosfatemiye neden olduğu ifade edilmektedir (30). Açık kalp ameliyatı sonrası hastaların fosfat düzeylerinin incelendiği bir çalışmada, hipofosfatemi görülme insidansı %52,5 olarak bulunmuş ve durumun intraoperatif hipotermi döneminde böbreklerden fosfat atılması ve hastanın ısıtılma işlemi sırasında fosfatın hücre içine geçişine bağlı olarak gelişebileceği belirtilmiştir. Ayrıca hipofosfatemi üzerinde ekstrasellüler sıvı artışı, diüretik kullanımı, dopamin infüzyonu, kortikosteroid ve epinefrin

uygulanması ile solunum alkolozu gibi faktörlerin de etkili olduğu vurgulanmıştır (31).

Bu çalışmada YBS risk faktörlerinden VKİ, kilo kaybı, 10 günden fazla yetersiz beslenme ile hipofosfatemi arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Beslenmeye başlamadan önce potasyum, fosfat ve magnezyum seviyelerinin düşük olması da YBS için bir risk faktörüdür ancak KBE tarafından beslenmeye başlamadan önce potasyum, fosfat ve magnezyum seviyeleri düşük olan hastaların elektrolit düzeyleri normal seviyeye getirildikten sonra beslenme tedavisi başlandığı için, bu grupta yer alan hastalar baştan çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle çalışmada bu risk faktörü elelenmiştir. Diğer risk faktörleri olan insülin, kemoterapi, antiasitler veya diüretik içeren ilaçlarla ilgili retrospektif olan bu çalışmada yeterli bilgiye ulaşılamadığı için bu risk faktörleri değerlendirilememiştir ve çalışmanın kısıtlılıkları arasında yer almıştır. NICE tarafından risk faktörü olarak belirtilmemiş olan ileri yaş ve ameliyat olma durumları bu çalışmada hipofosfatemi ile istatistiksel olarak ilişkili bulunması dikkat çekmektedir. Bu durum NICE'nin yayımladığı risk faktörlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra diğer faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışmada hipofosfatemi YBS'nin en önemli erken uyarı belirtisi olarak ele alınmış ve farklı hasta gruplarında

hipofosfatemi görülme oranları incelenmiştir. Hastanın primer hekimi ve deneyimli bir KBE iş birliği ile düzenlenen ve yürütülen beslenme tedavisinde hipofosfatemi görülme oranının literatüre göre daha düşük olduğu görülmüştür. Ancak ileri yaş ve ameliyat olma durumu gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmüştür.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (karar no: 2019/04-33, tarih: 05.02.2019).

Hasta Onamı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: K.A., H.A., O.A., Dizayn: K.A., H.A., O.A., Veri Toplama veya İşleme: K.A., H.A., Analiz veya Yorumlama: K.A., B.K.Ç., Literatür Arama: K.A., H.A., B.K.Ç., Yazan: K.A., H.A., B.K.Ç., O.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49-64.
2. SCHNITKER MA, MATTMAN PE, BLISS TL. A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war. *Ann Intern Med* 1951;35:69-96.
3. Hearing SD. Refeeding syndrome. *BMJ* 2004;328:908-9.
4. Khan LU, Ahmed J, Khan S, Macfie J. Refeeding syndrome: a literature review. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:410971.
5. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632-7.
6. Friedli N, Stanga Z, Culkun A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 2018;47:13-20.
7. Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, Crook M. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. *Nutrition* 2010;26:156-67.
8. Coşkun R, Gündoğan K, Baldane S, Güven M, Sungur M. Refeeding hypophosphatemia: a potentially fatal danger in the intensive care unit. *Turk J Med Sci* 2014;44:369-74.
9. Fuentes E, Yeh DD, Quraishi SA, Johnson EA, Kaafarani H, Lee J, et al. Hypophosphatemia in Enterally Fed Patients in the Surgical Intensive Care Unit. *Nutr Clin Pract* 2017;32:252-7.
10. Aubry E, Friedli N, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2018;11:255-64.
11. Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, Kars JCN, van Blokland D, van Zanten ARH. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clin Nutr* 2018;37:1609-17.
12. Mehanna HM, Moledina J, Travis J. Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it. *BMJ* 2008;336:1495-8.
13. McKnight CL, Newberry C, Sarav M, Martindale R, Hurt R, Daley B. Refeeding Syndrome in the Critically Ill: a Literature Review and Clinician's Guide. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:58.
14. Kraaijenbrink BV, Lambers WM, Mathus-Vliegen EM, Siegert CE. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med* 2016;74:116-21.
15. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005;257:461-8.
16. Martínez MJ, Martínez MA, Montero M, Campelo E, Castro I, Inaraja MT. Hypophosphatemia in postoperative patients with total parenteral nutrition: influence of nutritional support teams. *Nutr Hosp* 2006;21:657-60.
17. González Avila G, Fajardo Rodríguez A, González Figueroa E. Incidencia de síndrome de realimentación en enfermos con cáncer que reciben tratamiento nutricional artificial [The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment]. *Nutr Hosp* 1996;11:98-101.
18. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-8.
19. Crook MA. Refeeding syndrome: problems with definition and management. *Nutrition* 2014;30:1448-55.
20. Kirkland LL, Kashiwagi DT, Brantley S, Scheurer D, Varkey P. Nutrition in the hospitalized patient. *J Hosp Med* 2013;8:52-8.
21. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutr Clin Pract* 2020;35:178-95.
22. Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition. 5th ed. Prague: Galen; 2019.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2006). Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE Clinical Guideline No. 32. February 2006.
24. Tresley J, Sheehan PM. Refeeding syndrome: recognition is the key to prevention and management. *J Am Diet Assoc* 2008;108:2105-8.
25. Berger MM, Soguel L, Charrière M, Thériault B, Pralong F, Schaller MD. Impact of the reduction of the recommended energy target in the ICU on protein delivery and clinical outcomes. *Clin Nutr* 2017;36:281-7.
26. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloter M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e18506.
27. Zeki S, Culkun A, Gabe SM, Nightingale JM. Refeeding hypophosphatemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult inpatients. *Clin Nutr* 2011;30:365-8.
28. Güçlü M, İmamoğlu Ş. Incretins and usage in clinical practice. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3:53-60.
29. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:943-52.
30. Dwyer K, Barone JE, Rogers JF. Severe hypophosphatemia in postoperative patients. *Nutr Clin Pract* 1992;7:279-83.
31. Taşöz R, Oğuz M, Eryılmaz S, Akalın H. Açık kalp cerrahisi sonrası hipofosfatemi gelişim ve solunum problemleri ile ilişkisi. *GKD Cer Derg* 1996;1:31-5.