



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

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
REFEEDİNG HİPOFOSFATEMİ SIKLIĞI VE İŞTAH
HORMONLARI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ender DOĞAN

KAYSERİ-2014



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

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA
REFEEDİNG HİPOFOSFATEMİ SIKLIĞI VE İŞTAH
HORMONLARI İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ender DOĞAN

Danışman
Prof. Dr. Muhammet GÜVEN

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteklerinden dolayı tez hocam Prof. Dr. Muhammet Güven' e,

Çalışmanın her aşamasında emeklerini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ramazan Coşkun' a ve Yrd. Doç. Dr. Kürşat Gündoğan' a,

Hormon tetkiklerinin çalışılması konusunda emeğini esirgemeyen hocam Prof. Dr. Sebahattin Muhtaroglu' na ve çalışma arkadaşlarına,

Tezimin incelenmesinde emeğinden dolayı hocam Doç. Dr. Orhan Kürşat Poyrazoğlu'na,

Bilgi ve tecrübeleri ile bizleri yetiştiren saygıdeğer hocalarımıza,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm uzmanlarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Her daim desteğini arkamda hissettiğim, iyi ve kötü günde yanımdan ayrılmayan canım eşime ve asistanlığımın son 2 yılında mutluluğumu artıran canım oğluma,

Eğitim hayatım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak beni bu günlere getiren, emek ve desteklerini hiç eksiltmeyen sevgili anneme ve babama, çok sevdiğim kardeşlerime,

sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FOSFOR HOMEOSTAZİSİ	3
2.1.1. Hipofosfatemi.....	4
2.1.2. Hipofosfatemi Sebepleri	5
2.1.3. Klinik Belirtiler	8
2.2. MALNUTRİSYON.....	8
2.2.1. Basit Açlık.....	8
2.2.2. Kısa süreli açlık: (<72 saat)	9
2.2.3. Uzamış açlık: (>72 saat)	9
2.2.4. Stres Açlığı.....	10
2.2.5. Malnutrisyon Taraması	11
2.2.6. Değerlendirme.....	11
2.3. REFEEDİNG SENDROMU	15
2.3.1. Refeeding Hipofosfatemi Sıklığı.....	19
2.3.2. Refeeding Sendromu Tedavi Yaklaşımı	19
2.4. İŞTAH HORMONLARI.....	25
2.4.1. Ghrelin	25

2.4.2. Leptin	26
2.4.3. İnsülin like growth faktör 1 (İGF-1)	27
2.5.4. İncretin hormon Glukagon like peptid 1 (GLP1).....	27
2.4.5. Resistin.....	28
2.4.6. Adiponektin.....	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. Refeeding Sendromu Tanı Kriterleri.....	31
3.2. Refeeding İndex (RI).....	31
3.3. Enteral Beslenmede Kullanılan Ürünler:	32
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	63
KAYNAKLAR	66
EKLER.....	78
TEZ ONAY SAYFASI.....	91

KISALTMALAR

µg	: Mikrogram
1,25OH₂D₃	: 1,25 dihidroksi vitamin D ₃
2,3 DPG	: 2,3 difosfogliserat
ABY	: Akut böbek yetmezliği
AgRP	: Agouti- related peptide
AİDS	: Acute immune deficiency syndrome
AMP	: Adenosin monofosfat
APACHEII	: Acute physiology and chronic health evaluation
ATP	: Adenozin trifosfat
AUC	: Area under the curve
BKİ	: Beden kitle indexi
cm	: Santimetre
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-reaktif protein
Cu	: Bakır
DM	: Diabetes Mellitus
DPP4	: Dipeptidil peptidaz 4
EKG	: Elektrokardiogram
EN	: Enteral nutrisyon
Fe	: Demir
FEV1	: Birinci saniyedeki zorlu ekspratuvar volüm
g	: Gram
GH	: Growth hormon
GHS-R	: Growth hormon sekretogog reseptörü
GIP	: Gastrik inhibitör polipeptid
GIS	: Gastrointestinal sistem

GI	: Gastrointestinal
GLP1	: Glukagon like polipeptid 1
HIV	: Human İmmundeficiency virus
HT	: Hypertension
IGF1	: İnsülin like growth faktör 1
IL1	: İnterlökin 1
IL6	: İnterlökin 6
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
kcal	: Kilo kalori
kDa	: Kilo dalton
kg	: Kilogram
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LPS	: Lipopolisakkarit
mg/dl	: Miligram/ desilitre
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
MNA	: Mini Nutrition Assesment
mRNA	: Messenger ribonükleik asit
Na	: Sodyum
NPY	: Nöropeptid Y
NRS2002	: Nutritional risk screening
P	: Fosfor
PEG	: Perkütan Endoskopik Gastrostomi
PN	: Parenteral nutrisyon
PO₄	: Fosfat

POMC/CART	: Proopiomelanocortin/ cocaine- and amphetamine-regulated transcript
PPN	: Periferik parenteral nutrisyon
PTH	: Parathormon
RFS	: Refeeding sendromu
RH	: Refeeding hipofosfatemi
RI	: Refeeding indeks
ROC	: Receiver operating characteristic
Se	: Selenyum
SOFA	: The Sequential Organ Failure Assessment
SVH	: Serebrovasküler hastalık
SYA	: Serbest yağ asiti
TNF	: Tumor necrosis factor
u	: Unite
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Zn	: Çinko

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	Hipofosfatemi nedenleri.....	7
Tablo 2:	Hastaların genel özellikleri.....	37
Tablo 3:	Hastaların aldığı enerji, karbonhidrat ve elektrolitlerindeki RH gelişen ve gelişmeyen gruptaki değerleri	40
Tablo 4:	Hastaların diğer kan parametrelerindeki başlangıç, 1. Gün ve 3. Gündeki değişim	41
Tablo 5:	İnsülin ve iştah hormonlarının günlere göre RH gelişen ve gelişmeyen grupla karşılaştırılması	46
Tablo 6:	GLP-1 ve RH arasındaki ilişki	47
Tablo 7:	GLP-1 ve beslenme şekli arasındaki ilişki	47
Tablo 8:	İnsülin ve iştah hormonlarının günlere beslenme şekline göre karşılaştırılması	48
Tablo 9:	Korelasyon analizleri 0. gün ve beslenmeye başladıktan sonraki 1. Gün	52
Tablo 10:	Beslenmeye başladıktan sonraki 3.gün korelasyon analizleri.....	53
Tablo 11:	GLP1 ve günlere göre korelasyon analizleri	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	Yoğun bakıma yatış nedenleri.....	34
Şekil 2:	Hastaların ek hastalıkları.....	35
Şekil 3:	RH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	36
Şekil 4:	RH gelişen ve gelişmeyen hastalarda beslenme özellikleri	37
Şekil 5:	Hastaların aldığı günlük kalori ve günlük karbonhidrat miktarları.....	38
Şekil 6:	Hastaların günlük P, Mg, Ca, K değerleri	39
Şekil 7:	RH gelişen hastalarda elektrolit değişimi.....	40
Şekil 8:	RH gelişmeyen hastalarda elektrolit değişimi.....	40
Şekil 9:	Beslenmeye başladıktan sonra RH gelişen hastalarda hormonların ve P un değişimi	49
Şekil 10:	Beslenmeye başladıktan sonra RH gelişmeyen hastalarda hormonların ve P un değişimi	49
Şekil 11:	RH gelişimini predikte etme	55
Şekil 12:	Mortaliteyi predikte etme	55

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA REFEEDİNG HIPOFOSFATEMİ SIKLIĞI VE İŞTAH HORMONLARI İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Refeeding hipofosfatemi kritik hastalarda sık görülür ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı yoğun bakım ünitesinde refeeding hipofosfatemi sıklığını ve iştah hormonlarıyla ilişkisini tespit etmek ayrıca refeeding hipofosfateminin enteral ve parenteral beslenmeyle ilişkisini incelemektir.

Hastalar ve yöntem: Mayıs 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde yatan hastalar prospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, boy, NRS2002 skoru, yatış APACHEII skoru, yatış SOFA skoru, alt hastalıkları, beslenme şekli, hastanede yatış süreleri, üç gün boyunca aldıkları enerji ve karbonhidrat miktarı, elektrolit (Na, K, P, Ca) düzeyleri, leptin, ghrelin, resistin, GLP-1, IGF-1, adiponektin seviyeleri incelendi. Bu özellikler hem refeeding hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen grup arasında hem de enteral ve parenteral beslenen grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmi altı hastanın dokuzu (%34,6) kadın, 17 si (%65,4) erkekti ve yaş ortalaması 62,8±18,2 yıl idi. Hastaların en sık yatış nedeni 7 hastada sepsis ve 7 hastada cerrahi nedenlerdi. Hastaların 14'ü (%53,8) enteral, 12'si (%46,2) parenteral yolla beslendi. Refeeding hipofosfatemi gelişen hasta sayısı 11 (%42) idi. Refeeding hipofosfatemi gelişimi açısından enteral ve parenteral alan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık izlenmedi. Refeeding hipofosfatemi gelişmeyen grupta birinci gün adiponektin seviyeleri gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede yüksek idi. Refeeding hipofosfatemi gelişen grupta, başlangıç adiponektin değeri birinci günkü değerden yüksek, üçüncü günkü değerden anlamlı derecede düşük bulundu.. Diğer hormonlarda RH gelişimi açısından ve günlere göre farklılık izlenmedi. GLP1 seviyelerinde enteral alan grupta, parenteral alan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Beslenme şekline göre yapılan karşılaştırmalarda üçüncü gündeki adiponektin seviyeleri enteral alan grupta parenteral alan gruba göre yüksekti and birinci ve üçüncü günkü resistin seviyeleri parenteral grupta enteral gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Diğer

hormonlarda beslenme şekline göre karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi. Resistin ile GLP1 arasında negatif orta düzeyde anlamlı bir korelasyon gözlemlendi. RH gelişimini predikte etme açısından yapılan ROC analizinde IGF-1 için AUC:0,854 saptandı.

Sonuç: Refeeding hipofosfatemi, yoğun bakımda yatan hastalarında sık görülen bir komplikasyondur. Kritik hastalarda beslenme uygun protokollere göre yapılmalıdır. Adiponektin seviyeleri refeeding hipofosfatemi gelişen hastalarda düşük seyretmektedir. Refeeding hipofosfatemi ile iştah hormonlarının ilişkisini tespit etmek için daha büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Refeeding hipofosfatemi, enteral, parenteral, mortalite, iştah hormonları

REFEEDING HYPOPHOSPHATEMIA PREVALANCE IN INTENSIVE AND SURGERY CARE UNIT AND ASSOCIATION WITH OREXIGENIC AND ANOREXIGENIC HORMONES

ABSTRACT

Aim: Refeeding hypophosphatemia is common in critical patients and it is associated with increased mortality and morbidity. The aim of this study was to examine the prevalence of refeeding hypophosphatemia in intensive and surgical care unit and its association with orexigenic and anorexigenic hormones also to examine association with enteral and parenteral feeding.

Patients and Methods: The patients admitted to surgical and intensive care unit from May 2013 and January 2014 were analyzed prospectively. Patient's age, gender, weight, height, NRS2002 score, beginning APACHEII score, beginning SOFA score, comorbid disease status, type of feeding, hospital length of stay, for three days having energy and carbohydrate amount, electrolyte (Na, K, P, Ca) levels, leptin, ghrelin, resistin, GLP-1, IGF-1, adiponectin results were analyzed. Those with refeeding hypophosphatemia were compared with those without and those with fed by enteral route compared with parenteral route.

Results: Of the twenty six cases nine (34,6%) were female, seventeen (65,4%) were male and mean age was $62,8 \pm 18,2$ years. The main reasons for the admission were sepsis and surgical for 7 patients. Fourteen (53,8%) of the patients fed by enteral route and twelve (46,2%) of the patients fed by parenteral route. Eleven of patients (42%) had illness named refeeding hypophosphatemia. When those with enteral were compared with those with parenteral there were no differences for having refeeding syndrome. Those without refeeding syndrome first day adiponectin levels were significantly higher than those with refeeding syndrome. In the group without refeeding syndrome the adiponectin levels before feeding were higher than the first day levels and lower than the third day levels. Between the other hormones there were no differences for having refeeding hypophosphatemia and changing in the followed three days. The levels of GLP1 in enteral group were significantly higher than in parenteral group. The levels of third day adiponectin were higher than in enteral group than the parenteral group and the levels of first and third day resistin there were significantly higher in parenteral group than in the enteral group. There were no difference in the other hormones for feeding type. There were a negative significant correlation between

resistin and GLP1. To determine predicting RH used ROC and the AUC result was 0,854 for IGF1.

Conclusion: Refeeding hypophosphatemia is a common complication in the critical patients. The feeding must have done in appropriate situation in critical patients. Adiponectin levels were lower in the group of that with refeeding syndrome. That needs another large studies for determine the relation between refeeding syndrome and orexigenic and anorexigenic hormones.

Keywords: Refeeding hypophosphatemia, enteral, parenteral, mortality, orexigenic and anorexigenic hormones

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fosfor esansiyel bir elementtir. Fosfor içeren bileşiklerin hücre metabolizmasında bulunma (1), intraselüler haberleşme, dokulara oksijen sunumu, immün sistem, koagülasyon kaskadı (2), enzimlerin fosforilasyonu ve asit baz dengesinin devamı gibi önemli rolleri mevcuttur (1).

Yoğun bakım hastalarında tipik hipofosfatemide nedenleri sepsis, ameliyat sonrası dönem, travma, sıvı tedavisi, refeeding, solunumsal alkaloz, metabolik asidoz, ilaçlar (glukoz/insülin, katekolaminler, diüretikler), renal replasman tedavileridir (3).

Hipofosfatemide kritik hastalarda sık görülür ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (4-8). Hipofosfatemide şiddetine bağılı olarak hastalarda kas yorgunluğu ve genel yorgunluk gibi hafif şikayetler görülebileceğı gibi solunum yetmezliğı ve ölüm de gelişebilir (1, 9).

Refeeding sendromunun klinik bulguları yeniden karbonhidrat alındığında aşık hale gelir. Yağ ve protein katabolizmasından karbonhidrat metabolizmasına ani geçiş insülin üretiminde ciddi artışa sebep olur. İnsülin sekresyon artışı fosfat, magnezyum ve potasyumun glukoz ile birlikte zorunlu olarak hücre içine kaymasına neden olur. Ek olarak bu ani karbonhidrat üretimi su ve sodyum atılımını azaltabilir ve ekstrasellüler sıvı kompartmanında genişlemeye ve sıvı yüklenmesine, akciğer ödemi ve/veya kardiyak dekompanseasyona yol açabilir (10). Bu süreç içinde hipofosfatemide, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi ve tiamin eksikliğini içeren birkaç ek klinik durum da görülebilir (11).

Refeeding hipofosfatemi riskini belirlemek amacıyla insülin like growth faktör bir (İGF-1) ve leptin oranlamasının fikir verebileceği düşünülmüştür (12). Refeeding sendromu; oral, enteral ve parenteral beslenme sonrası gelişebilir. Literatürde refeeding sendromunun enteral beslenmede, parenteral beslenmeye göre daha fazla izlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Buna sebep olarak oral bolus glukoz alımından sonra insülin sekresyonunu artırıcı etkinin iv glukoz alımından sonra insülin sekresyonundaki artıştan daha fazla olduğu, bunun sebebinin de glukagon like peptid 1 (GLP -1) ve gastrik inhibitör polipeptid (GIP) gibi hormonlara bağlı olduğu (inkretin etki) düşünülmektedir.

Yoğun bakımda tedavi gören hastalarda RH sıklığı % 25- % 45 arasında değişmektedir(6, 13, 14)

Literatürde refeeding sendromu ile iştah hormonları arasındaki ilişkiyi gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca refeeding sendromu gelişiminin bazı çalışmalarda enteral beslenmeyle, bazı çalışmalarda parenteral beslenmeyle daha fazla görüldüğü bildirilmektedir.

Bu çalışmanın birincil amacı yoğun bakım ünitesinde refeeding hipofosfatemi sıklığını ve iştah hormonlarıyla ilişkisini tespit etmektir

İkincil amacımız refeeding hipofosfateminin enteral ve parenteral beslenmeyle ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FOSFOR HOMEOSTAZİSİ

Fosfor esansiyel bir elementtir. Fosfor içeren bileşiklerin hücre yapısında (hücre membranı ve nükleik asitler), hücre metabolizmasında (adenozin trifosfat dağılımı) bulunma (1), intraselüler haberleşme (siklik adenzin monofosfat, siklik guanozin monofosfat), dokulara oksijen sunumu (2,3 difosfogliseratın komponenti olarak), immün sistem ve koagülasyon kaskadı (2), subseüler işlemlerin regülasyonu (anahtar enzimlerin fosforilasyonu) ve asit baz homeostazisinin devamı (üriner tamponlama) gibi önemli rolleri mevcuttur (1).

Yetişkinlerde %85'i kemik ve dişlerde, %14'ü yumuşak dokularda ve %1'i hücre dışı sıvılarda olmak üzere ortalama total vücut fosfor içeriği 700 g. dır (1). Diyetle alınan ortalama günlük fosfor miktarı 800-1400 mg. dır. Bunun %60-80'i çoğu pasif transportla olmak üzere bir kısmı da 1,25 dihidroksi vitamin D₃(1,25 OH₂D₃) ün uyardığı aktif transportla barsaklardan emilir (15-16). Fosfor emiliminin ana bölgesi olan jejunum başta olmak üzere yalnızca ince barsak boyunca emilimi olur. İki mekanizma ile bu emilim olmaktadır: Birincisi; proximal barsakta bifosfonat ve kalsitonin tarafından bloke edilen (17) sodyum bağımlı aktif transport mekanizmayla (18) ve 1,25 (OH₂) vitamin D ile gerçekleştirilir. Bu işlem intraluminal sodyum konsantrasyonu ile direk ilişkilidir. İkincisi başta jejunum (19) ve ileum (17) olmak üzere fosfat iyonunun pasif difüzyonuyla olmaktadır. Bu mekanizma fosfat konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bu yüzden diyet fosfor alımı az ise birinci mekanizma baskın olmaktadır. Barsak emilimi intraluminal fosfat bağlayan kalsiyum iyonları ile

çözünmeyen kompleks formları oluşturularak iki iyonun da biyoyararlılığını azaltarak direk olarak gerçekleştirilir (20). Fosfat ayrıca gastrointestinal yola tükrük ve safra asidi ile sekrete edilir (21). Bu sekresyonun yaklaşık olarak %60'ı reabsorbe edilir (22).

Fosfat için başlıca düzenleyici organ böbrektir. Normalde sağlıklı insanlarda renal fosfat atılımı net barsak absorpsiyonu ile eşleşir (23). Fosfor glomerüllerden serbest filtrasyona uğrar. Filtre edilen fosforun %80' inden fazlası proximal tübülden, az bir kısmı ise distal tübülden geri emilime uğrar. Proximal geri emilim Na-P (sodyum fosfor) ko-transport sistemi ile pasif olarak gerçekleşir. Tavşan, fare ve insan böbreğinde 2 farklı Na-P transport sistemi tanımlanmıştır (24). Ko-transport esas olarak fosfor alımı ve parathormon (PTH) ile düzenlenir (25). Fosfor kısıtlaması geri emilimi artırır, alımı geri emilimi azaltır (26) Yüksek ve düşük fosfor diyetine akut adaptasyon fırçamsı kenar membranından Na-P transporterlarının eklenmesi ya da düzeltilmesi ile olmaktadır. Düşük fosfat diyetine kronik adaptasyon yeni transport proteinlerinin sentezi ile olmaktadır (24). Fosfat transport adaptasyonu ile başlayan mekanizmalar hücre içindeki ATP (adenozin trifosfat) ve kalsiyum konsantrasyonunda değişiklikleri de içerir.

Parathormon Na-P ko-transport sistemini inhibe ederek fosfatüriyi artırır. Bu etki kendini proksimal tübülde gösterir. Hormon bazolateral membranda spesifik reseptörlerine bağlanarak iki yolda aktivasyona yol açar (adenilat siklaz/siklik AMP/protein kinaz A ve fosfolipaz C/ kalsiyum protein kinaz C sistemi) ve bu da Na-P ko-transport sistemini inhibe eder (27). Fosfat eksikliğinin en ilginç renal etkilerinden biri parathormonun fosfatürik etkisine karşı dirençtir. Fosfat yoksunluğunda fosfat transportundaki adaptif cevaptaki hücresel mekanizma tam olarak açık değildir. Bazı çalışmalar PTH aktivasyonuna adenilat siklaz direnci, katalitik adenilat siklaz reseptörüne sinyal iletiminde değişikliğe bağlı olabileceğini düşündürmektedir (25,27). Başka bir çalışmada ise düşük hücre içi ATP seviyeleriyle ilgili olduğu gösterilmiştir (28).

2.1.1. Hipofosfatemi

Normal plazma fosforu, genellikle fosfat olarak 0,89-1,44 mmol/l (2,8-4,5 mg/dl) aralığında bulunur. Konsantrasyonlar çocuklarda daha yüksekken, geç adolesanda yetişkin değerlerine düşer (15-16). Serum ölçümleri %10'u proteine bağlanan, %5'i

kalsiyum ve magnezyum ile ve %85' i H_2PO_4^- ve HPO_4^{2-} ile kompleks yapan inorganik fosforu ölçerler. Teorik olarak potansiyel olarak ölçülebilen serbest ortofosfatın 4 türü mevcut (H_3PO_4 , H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} ve PO_4^{3-}), ancak fizyolojik pH da H_3PO_4 ve PO_4^{3-} konsantrasyonları önemsenmeyecek kadardır. Plazmada fosfor monovalan (H_2PO_4^-) ve divalan ($\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$) formda dolaşır. Sistemik pH'da divalan form baskındır. İdrarda fosfat etkili bir tampondur (29-30)

Hipofosfatemi, plazma fosfatının 0,80 mmol/l nin altında olması olarak tanımlanmaktadır (31) Hipofosfatemi iki kategoriye ayrılmaktadır: İlımlı hipofosfatemi 0,32- 0,65 mmol/l ve şiddetli hipofosfatemi <0,32 mmol/l (32) Genel hastaneye kabullerin % 0,25-2,15' inde gözlenir, ama bazı seçilmiş serilerde %25' e varan oranlarda saptanmıştır (33,34)

2.1.2. Hipofosfatemi Sebepleri

Patofizyoloji ve mekanizmalar; yeniden dağılım, artmış üriner atılım, azalmış intestinal emilimi içermektedir. Bu anormalliklerin birlikteliği yaygındır. Yeniden dağılım en yaygın sebeptir (16) İlgili klinik durumlar: Akut solunumsal alkaloz, glukoz alımından sonra insülin artışı, malnutrisyonun iyileşmesi, diabetik ketoasidozun iyileşmesi, malnutre insanlarda ise refeedingtir. Bu durumlar glukolizi tetikler, fosforile glukoz birleşenlerine sebep olur ve fosforun hücre içine kaymasına sebep olur (35). Hiperparatiroidizmin düzeltilmesi için yapılan paratiroidektomi operasyonu sonrası gelişen aç kemik sendromunda kemikte kalsiyum ve fosforun masif birikimi hipokalsemi ve hipofosfatemi ile sonuçlanır.

Solunumsal alkalozla bağılı olarak gelişen hipofosfatemi ağrı, anksiyete ve sepsiste yaygındır. Serum fosforu 0,32 mmol/l nin altına düşebilir ancak hastaların bazen hiç semptomu olmaz ve fosfor konsantrasyonu sebep ortadan kaldırılınca çabucak normale döner. Hiperventilasyon alkoliklerde ve malnutre hastalar gibi ciddi fosfor düşüklüğü olan hastalarda hipofosfatemi hızla tetiklenmektedir (36)

Artmış üriner atılım:

Artmış fosfor atılımına bağılı hipofosfatemi genellikle primer hiperparatiroidizmde görülür. Bu hastalar hiperkalsemi ve ılımlı hipofosfatemi ve azalmış renal tübüler

reabsorbsiyonla kendisini gösterir. Azalmış vitamin D sentezi ve vitamin D direnci hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. PTH artışından kaynaklanan hipofosfatemide fosforun intestinal emiliminde azalma ile alevlenir. Vitamin D eksikliği güneşe yetersiz maruziyet sonucu görülebilir. Ayrıca karaciğer yetmezliğinde, karaciğerde vitamin D' nin bozulmuş 25 hidroksilasyonu, böbrekte 1 alfa hidroksilaz için substratı azaltır ve 1,25 OH₂ vitamin D sentezinde azalmaya yol açar (36).

Hipofosfatemide ilişkili ailesel vitamin D metabolizma bozuklukları vitamin D dirençli rikets ve X bağımlı vitamin D dirençli raşitizmi içerir (16)

Üriner kayba bağlı hipofosfatemide malign hastaların %30'unda (37), osmotik diürez sonrası, asetozolamid ile karbonik anhidraz enzim inhibisyonu sonrası, akut sıvı yüklenmesi ve renal transplantasyon sonrası gözlenir. Fanconi Sendromunda proximal tübülde artmış fosfatüri, glikozüri, hipouremi, aminoasidüri ve tip 2 renal tübüler asidoz ile sonuçlanan yaygın disfonksiyon gözlenir (38).

İlımlı fosfor kısıtlı diyet hipofosfatemide ve fosfat düşmesine sebep olmaz. Bununla birlikte fosfor kısıtlaması şiddetli ve uzamış ise veya fosfat bağlayıcılarını kronik kullanımı sonucu intestinal absorpsiyonda azalma varsa, devamlı intestinal fosfor salgılanımı fosfat düşüşünü indükleyebilir.

Kronik ishal ve steatore de intestinal absorpsiyonu düşürebilir. Bu hastalarda beraberinde vitamin D emiliminin azalması fosfatüriyi ve negatif fosfor balansını kuvvetlendirir (36).

Genel olarak hipofosfatemide mekanizmaları ve nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir:

Tablo 1. Hipofosfatemi nedenleri

Hipofosfatemi Nedenleri	
Yeniden Dağılım	Solunumsal alkaloz (ağrı, anksiyete, salisilat zehirlenmesi, sepsis, ısı şoku)
	Malnutrisyonun iyileşmesi
	Diabetik Ketoasidozun iyileşmesi
	Hormonlar veya diğer ajanlar (insülin, glukagon, epinefrin, kortizol, glukoz, früktoz, laktat)
	Sepsis
	Aç kemik sendromu
Artmış üriner atılım	Hiperparatiroidizm
	Vitamin D metabolizma bozuklukları (D vitamini eksikliği, D vitamini bağımlı rikets, X bağımlı hipofosfatemik rikets)
	Böbrek transplantasyonu
	Volüm ekspansiyonu
	Malabsorbsiyon
	Renal tübüler defekt
	Alkol kötüye kullanımı
	Karbonik anhidraz inhibitörleri
	Metabolik veya respiratuar asidoz
Azalmış intestinal emilim	Ciddi diet fosfor kısıtlaması
	Antiasit kötüye kullanımı
	Vitamin D eksikliği
	Kronik ishal
	Steatore

2.1.3. Klinik Belirtiler

Semptomatik hipofosfatemide genellikle plazma fosforu 0,32 mmol/l nin altına düştüğünde gözlenir. Hipofosfatemide klinik belirtileri çeşitli ve değişik kemik ve mineral metabolizmasını ve kas iskelet, kardiyak, solunumsal, hematolojik ve santral sinir sistemi ile ilgili bozuklukları içerir.

Proximal miyopati, disfaji ve ileus yaygın iskelet ve düz kas değişimleridir. Rabdomiyoliz şiddetli vakalarda görülebilir (39). Rabdomiyoliz ağırsa hipofosfatemide hasarlı kastan fosfat salınımına bağlı maskelenebilir. Fosfat düşüşü olan alkolik hastalar yüksek rabdomiyoliz riski altındadır.

Solunum kaslarındaki zayıflığa bağlı solunum yetmezliği, fosfor düşüşünün mekanik ventilasyondan ayrılmayı geciktiren ve zorlaştıran bir sonucudur. Ek olarak kardiyak kontraktilitede önemli bir bozulma olabilir bu miyokardiyal hücrelerde ATP düşüşüne bağlanabilir (40).

Hemoliz, trombositopeni ve bozulmuş fagositoz ve granülosit kemotaksisi azalmış intraselüler ATP ile ilişkilidir. 2,3 difosfogliseratın eritrosit konsantrasyonu oksijenin hemoglobine affinitesini artırır ve dokulara oksijen salınımını azaltır.

Muhtemelen doku iskemisine bağlı olan metabolik ensefalopati şiddetli hipofosfatemide gelişebilir. Semptomlar irritabiliteden konfüzyon ve komaya kadar ilerleyebilir (15).

2.2. MALNUTRİSYON

2.2.1. Basit Açlık

Basit açlık veya marasmik kayıplar enerji alımının kısmen veya tamamen kesilmesinden kaynaklanır. İnsanlar yağ ve protein depolarındaki rezervleri ve proteini korurken enerji tüketimini azaltan mekanizmaları kullanarak kısa veya biraz daha uzun süreli bir açlığa iyi uyum sağlarlar.

Yağ, adipositlerde bir gliserole bağlı üç yağ asidinin esteri olan trigliseritler şeklinde depo edilir. Bir gram saf trigliserit dokuz kilokalori sağlarken; protein, elektrolitler ve su gibi enerjiden daha az yoğun maddeler de içerdiğinden bir gram yağlı doku yedi kilokalori sağlar. Bir gram protein yaklaşık dört kalori sağlarken; %75'i su olan bir gram

kasın sadece bir kilokalori enerji değeri vardır. Karbonhidratın da yaklaşık dört kilokalori/gram enerji değeri vardır, fakat vücuttaki rezervleri (karaciğer ve kasta) 500-800 gramdır ve hızla tüketilir (41).

2.2.2. Kısa süreli açlık: (<72 saat)

Kısa süreli açlıkta glikojenoliz ve lipolize yol açan azalmış insülin ve artmış glukagon ve katekolamin salınımı oluşur. Yağlı dokuda trigliseritlerin hidrolizi, iskelet ve kalp kası, böbrekler ve karaciğer (keton kaynakları) gibi yakıt olarak (serbest yağ asitleri (SYA) ile bağlanırlar) taşındıkları organların dolaşımlarına serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserolü salar. Beyin ve eritrositlerin glikoz gereksinimi başlangıçta glikojenolizden (24 saat), sonraları glikoneogenezden sağlanır. Başlangıçta metabolik hız artar fakat iki günden sonra düşmeye başlar.

2.2.3. Uzamış açlık: (>72 saat)

72 saatten sonra insülin düzeyleri daha da azalır, glikojen düzeyleri düşer ve gereken glukoz glukoneogenezden sağlanır. Yağ asitleri glukozla dönüştürülemediğinden karaciğer ve böbreklerde bu işlem kastan prekürsör aminoasitlerin, adipoz dokudan gliserolün, kasta anaerobik glikolizden laktatın devamlı sağlanmasına bağlıdır. Aminoasitlerden glikoneogenez oluştuğu sırada karbon iskeleti glikoneogenik yola girer ve negatif nitrojen dengesi ve günlük 75 grama dek (300 gram kas) kayıplara yol açarak, amino grupları üreye dönüştürülür ve atılır. Bu işlem yavaşlatılır ve protein iki şekilde korunur, ilk olarak metabolik hız %10-15 azaltılır, ikinci olarak (toplam enerji tüketiminin %20'sini alan) ketonları yakıt olarak kullanmaya adapte olur.

Açlık sırasında yağ asitlerinin artmış beta oksidasyonu ve azalmış glukoz oksidasyonu, sinir sistemi ve kas tarafından yakıt olarak kullanılabilecek keton cisimlerinin (aseton, asetoasetat, beta-hidroksibutirat) karaciğerde artmış üretimi ile sonuçlanır. Beyinin glukoz yerine ketonları kullanmaya yönelik bu adaptasyonu glukoneogenez (günlük 25 gram protein 100 gram kasa eşdeğerdir) için kas proteini yıkımında üçte iki kadar bir azalmaya yol açar.

Endojen yakıtlar kullanıldıkça, vücut bileşiminde ciddi değişiklikler oluşur.

Düşük gıda alımıyla diyetle indüklenen termogenez de azalır. Kilo azaldıkça hareketin enerjisi de maliyeti de azalır. Basit açlık sırasında albümin konsantrasyonu değişmezken, daha kısa ömürlü plazma proteinleri azalabilir (41).

2.2.4. Stres Açlığı

Aynı zamanda kwashiorkor veya hipoalbuminamik malnutrisyon olarak da adlandırılan stres açlığı, açlık ve inflamasyonun kombinasyonuna bir yanıt olarak ortaya çıkar. Geçmişte kwashiorkor az protein alımının bir sonucu olarak düşünülmekteydi. Ancak ciddi ve akut inflamasyon sırasında kwashiorkor birkaç gün içerisinde gelişebilir. Kronik inflamatuvar bir rahatsızlığı olan hastalar sonuçta haftalar ve aylar içerisinde eksiklik bulguları gösterebilirler. Hormonlar ve sitokinler de inflamatuvar yanıtı kontrol edebilirler. Stres açlığının en karakteristik semptomları düşük albümin konsantrasyonu ve ödem varlığıdır. Ciddi inflamasyon sırasında sitokinler damar geçirgenliğini indüklerler. Sonuç olarak su, elektrolitler, fakat aynı zamanda albümin gibi proteinler serum albümin konsantrasyonlarında bir düşmeye yol açacak şekilde ekstravasküler kompartmana yayılırlar. Bu hastalar hemodinamik instabilite gösterdiklerinden intravenöz sıvı ve elektrolit verilmesi gereklidir. Ancak vasküler permeabilite artmışken sıvı resüsitasyonu stres açlığı olan hastalarda ödeme yol açacak şekilde albümin konsantrasyonunun daha da düşmesi ve hücre dışı sıvının daha da artması ile sonuçlanır. Kan hacminde azalma ve yaralanmaya yanıt olarak aldosteron ve antidiüretik hormon konsantrasyonları artar, bu da daha fazla sodyum ve su retansiyonu ile sonuçlanır ve ödem daha da artar.

İnflamasyona reaksiyon olarak epinefrin, glukagon ve kortizol düzeyleri artar. Bu katabolik hormonlar lipoliz, glukoneogenez ve vücut proteinlerinin ciddi katabolizmasına yol açar. Stres hormonları hiperglisemi, hiperinsülinemi ve artmış hepatik glukoz üretimi ile sonuçlanan bir insülin rezistansı oluştururlar.

Vücut hücre kitlesi immun sistem fonksiyonları için gerekli substratları içerir. Vücut protein depolarının yıkımı sırasında glutamin salınır ve yara ve immun sistem gibi glutamine artmış ihtiyacı olan organlar için hazır hale gelir. Protein depoları düşük olan ciddi olarak düşkün hastalarda glutamin gibi substratlar stresli durumlarda hızla tüketilirler. Glutamin eksikliği azalmış immun fonksiyon, bozulmuş yara iyileşmesi ve artmış barsak permeabilitesi gibi önemli fonksiyonel sonuçlara yol açabilir.

Bu değişiklikler ışığında basit açlığın tersine stres açlığında katabolik durumun sadece nutrisyonla geri çevrilememesi şaşırtıcı olmamalıdır. Ancak malnutrisyonun en aza indirgenmesi için uygun nutrisyonel destek yine önemlidir ve şartlara göre uygulanmalıdır. Enerji alımı harcanan toplam enerjiden yüksek olmamalıdır. Protein katabolizması sabit kalsa da 1,6-1,7 g/ kg /gün protein alımı protein sentez uyarımında en etkili miktarlardır. Böylece net azot dengesi daha az negatif hale gelir ancak pozitifleşmez. Bundan daha yüksek protein alımları hastalığın akut döneminde hiçbir ilave fayda sağlamaz ve zararlı olabilir. Daha yüksek enerji ve protein alımları, kayıp kitle yerine konuncaya kadar zayıflayan enerjinin metabolik olarak gelişmekte olan çocuk gibi davrandığı anabolik ve düzelme safhalarında tolere edilebilir.(41)

2.2.5. Malnutrisyon Taraması

Çoğu tarama çizelgesi Nottingham tarama formunda şekillendirilmiş dört basit soruya dayanandırılmaktadır, bunlar: son zamanlarda istem dışı kilo kaybı miktarı, son gıda alımı zamanı, mevcut vücut kitle indeksi ve hastalığın şiddetidir. Dörtten büyük bir skor hastanın daha kapsamlı bir nutrisyon değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.2.6. Değerlendirme

- *Anamnez ve fizik muayene:* Kilo kaybı, iştah, gastrointestinal semptomlar, ateş, tıbbi tedavi ve ilaç alışkanlığı öyküsü sorgulanmalıdır.
- *Hastalık durumu:* Sadece anamnez, muayene ve vücut ısısı, nabız oranı ve kan basıncı gibi hasta başı ölçümlerle değil aynı zamanda tam kan sayımı, albümin ve C reaktif proteini de içeren inflamasyonun laboratuvar testleri ile de ortaya konmalıdır.
- *Fonksiyon değerlendirmesi:* Kas gücü niteliksel ve el dinamometresi ile niceliksel değerlendirilebilir. Hastanın egzersiz toleransı ve solunumu sorgulanmalıdır. Tepe akım ve FEV1 ölçülmelidir.
- *Laboratuvar testleri:* Çinko (Zn), fosfor (P), magnezyum (Mg), demir (Fe), kalsiyum (Ca), potasyum (K) gibi minerallerdeki önemli değişikliklerin saptanmasında olduğu kadar altta yatan hastalığın eksikliklere yol açabileceği vitamin ve eser elementlerin saptanması önemlidir.
- *Sıvı dengesi:* Dehidratasyon ve ödem araştırılmalıdır.

En basit güncel nutrisyon değerlendirmesi Detsky'nin subjektif global değerlendirmesidir. Vellas ve ark. günlük yaşam skorları aktivitesi de önemli olan yaşlılarda kullanılmak üzere bir Mini Nutrisyon Değerlendirmesi (MNA) tasarlamışlardır. ESPEN klavuzlarına göre hastanede yatan hastalarda NRS2002 skorlama sisteminin kullanılması önerilmektedir (41).

Nutrisyon değerlendirilmesinde kullanılan teknikler:

Antropometri:

- *Vücut ağırlığı:* Kısa süreli değişiklikler sıvı dengesini yansıtır ve gerçekten de en iyi ölçüm metodudur. Daha uzun süreli değişimler gerçek doku kitlesindeki net değişiklikleri yansıtırken bileşenlerdeki değişimler hakkında bilgi vermez.

Son üç aydaki istemsiz kilo kayıpları nutrisyonel durumun hafiften (<%5) ağıra (>%10) değerli bir ölçümdür. Son bir yıldır kilo kaybı olsa da eğer yeniden kilo kazanımı olmuşsa bu malnutrisyonu yansıtmaz.

- *Vücut kitle indeksi:* Vücut kilosunun boyun metre cinsinden uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kilo/boy²).

20-25 normal

25-30 fazla kilolu

>30 obez

18-20 kötü beslenmiş olma olasılığı

<18 kötü beslenme

20 nin altı değerler artmış mortalite ile birlikte. Yaşlılarda boy kısalması ile sınırlar yukarı çıkar. 22' nin altında olması kötü beslenmeyi gösterebilir.

- *Üst kol çevresi, triceps kalınlığı:* Üst orta kol çevresi ve triceps deri kıvrım kalınlığı ölçülerek üst orta kol yağ alanı hesaplanır.

Fonksiyon Testleri:

- El dinamometresi
- Direk kas stimülasyonu
- Solunum fonksiyonu
- İmmun fonksiyon

NRS-2002 (Nutritional Risk Screening)

Tarama			
Nütrisyon Durumundaki Bozulma		Hastalığın Şiddeti (gereksinimlerde artış)	
Yok Skor 0	Normal nütrisyon durumu	Yok Skor 0	Normal besinsel gereksinimler
Hafif Skor 1	3 ayda > %5 kilo kaybı ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %50-75'inin altında	Hafif Skor 1	Kalça Kemiğinde Kırık* Özellikle akut komplikasyonları olan kronik hastalar: siroz*, KOAH*, kronik hemodiyaliz, diabet, onkoloji
Orta Skor 2	2 ayda > %5 kilo kaybı ya da BKİ 18.5 – 20.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %25-50'si	Orta Skor 2	Majör abdominal cerrahi*, İnme*, Şiddetli pnömoni, hematolojik malignite
Şiddetli Skor 3	1 ayda > %5 kilo kaybı (3 ayda > %15) ya da BKİ <18.5 + genel durum bozukluğu ya da geçen haftaki besin alımı normal gereksinimlerin %0-25'i	Şiddetli Skor 3	Kafa travması*, Kemik iliği transplantasyonu*, Yoğun Bakım hastaları (APACHE > 10)
Skor:	+	Skor	= Toplam skor
Yaş	≥70 yaş ise toplam skora 1 ekle	= yaşı uyarlanmış toplam skor	
Skor ≥3: Hasta nütrisyon riski altındadır ve bir nütrisyon planı başlatılır			
Skor <3: haftada bir taranmalı. Eğer majör operasyon planı varsa yine bir nütrisyon planı geliştirilmelidir			

NRS-2002 varolan randomize klinik çalışmalara dayanmaktadır. *işaretli tanısı olan hastaların kategorizasyonunu doğrudan destekleyen bir çalışma var. İtalik gösterilen tanımlar yanda verilen prototiplere dayanmaktadır. Nütrisyon riski, o andaki nütrisyon durumu ve bunun stres metabolizması nedeniyle artan gereksinimlere bağlı olarak bozulması riski şeklinde tanımlanır.

Nütrisyon destek planı şu hastalarda endikedir:

(1) şiddetli malnütrisyon (skor = 3), ya da (2) ağır hasta (skor = 3) ya da (3) orta derecede malnütrisyon + hafif hasta (skor 2+1) ya da (4) hafif malnütrisyon + orta derecede hasta (skor 1+2)

Hastalığın derecesine ilişkin prototipler:

Skor=1: kronik hastalığı olup komplikasyonlar nedeniyle hastaneye yatan bir hasta. Halsiz – düşkün durumdadır ancak düzenli olarak yataktan kalkabilir. Protein gereksinimleri artmıştır ancak oral diyet ya da suplemanlarla karşılanabilir.

Skor=2: majör abdominal cerrahi gibi bir hastalık nedeniyle yatağa bağlı bir hasta. Protein gereksinimleri yüksek, klinik beslenme yöntemleri gerekli ve bu sayede açıkları kapatılabiliyor

Skor=3: ventilasyon desteği altındaki yoğun bakım hastası. Protein gereksinimleri yüksek ve klinik beslenme yöntemleriyle karşılanamıyor. Protein yıkımı ve azot kaybı giderilebiliyor.

- Laboratuvar Parametreleri:

- *Serum albümini:* Cerrahi riskin iyi bir göstergesidir. Malnutrisyonun değil hastalığın ciddiyetini yansıtır, fakat akut hastalıktan sonra serum albümininin normale dönmesindeki gecikmeler enerji ve protein alımından etkilenirler. Serum albümini asıl olarak travmaya sitokin yanıtı ile ilgili olarak dolaşımdan albümin kaçış hızının artmasına ve verilen sıvılarla dilüsyona bağlı olarak dağılım ve dilüsyondan etkilenir. Albuminin 18 günlük uzun bir metabolik yarılanma ömrü vardır. Albuminin dolaşıma normal salınımı ve lenfatiklere geri dönmesi bile sentez hızının 10 katıdır.
- *Prealbumin (iki gün) ve transferrin (yedi gün)* gibi daha kısa yarı ömürlü proteinler de aynı dağılımsal ve dilüsyonel etkilere maruz kalırlar ancak nutrisyon durumunun daha iyi ve daha duyarlı göstergeleri olabilirler.
- *Kreatinin:* Sadece renal fonksiyonları değil aynı zamanda düşkün hastalarda düşük olarak, kasları gelişmiş veya ağırlık çalışanlarda ise daha yüksek olarak da kas kitlesini yansıtır. Kreatinin boy indeksini (KBİ) hesaplamak için 24 saatlik kreatinin atılımı kullanılmıştır.
KBİ: İki saatlik idrar Cr x 100/ boy için 24 saatlik ideal idrar kreatinini
%5-15 eksiklik hafif
%15-30 orta
>%30 ciddi
- *Azot dengesi:* Kjeldahl tekniği total nitrojen ölçümü, idrar üresi üzerinden yapılan tahminlere göre daha iyidir. İdrar üresi her ne kadar normal şartlarda idrar nitrojeninin 4/5 ini içerse de bu kısım malnutrisyon ve hastalıkta değişir. Bununla beraber idrar üre atılımındaki büyük değişiklikler net protein katabolizmasındaki değişikliklerin faydalı bir göstergesi olabilir. Düşük protein yıkımı ile birlikte olan açlık, düşük serum üre konsantrasyonu ile karakterizedir.
- *Diğer testler:*Karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, üre ve elektrolit değerleri, kalsiyum, fosfat ve magnezyumun hepsi rutin olarak ölçülmelidir. Magnezyum, çinko, selenyum, demir özellikle gastrointestinal hastalıkta faydalıdır. Tam kan sayımı, folat ve B12 rutindir. CRP inflamasyon yanıtını ölçer.

Biyoelektrik İmpedans Spektrometrisi: Toplam vücut sıvısını, extraselüler sıvı ve intraselüler sıvıyı ölçmek için çıkartma yolu kullanan bir tekniktir.

2.3. REFEEDİNG SENDROMU

Refeeding sendromu belli bir periyot açlıktan sonra beslenmeye tekrar başlanması ile ortaya çıkan bir takım metabolik ve biyokimyasal değişimleri tanımlar.

Refeeding sendromu (RFS); ilk defa 1950 lerden sonra 2. dünya savaşı sonrası malnutre tutuklu gazilerde tanımlanan klinik bir durumdur. Bu hastalarda kardiyak ve nörolojik semptomlar gelişmiştir (42,43). Henüz literatürde net olarak kabul edilmiş RFS tanımlaması bulunmamaktadır (44)

Refeeding sendromu; oral, enteral ve parenteral beslenme sonrası gelişebilmektedir (45,46,47). RFS enteral beslenmede, parenteral beslenmeye göre daha fazla izlenir (13).

NİCE kriterlerine göre RFS için risk altındaki kişiler aşağıda sıralanmıştır (48).

Aşağıdakilerden bir veya daha fazlası varsa:

- Vücut kitle indeksi (VKİ) 16 kg/m²
- İstemsiz kilo kaybı son 3-6 ayda >%15
- >10 gün az beslenen veya hiç beslenmeyen
- Beslenmeden önceki K, PO₄, Mg' un düşük değerleri

Aşağıdakilerden iki veya daha fazlası varsa:

- Vücut kitle indeksi <18,5kg/m²
- İstemsiz kilo kaybı son 3-6 ayda >%10
- >5 gün az beslenen veya hiç beslenmeyen
- Alkol veya ilaç (insülin, kemoterapi, antiasit,diüretik) kötüye kullanımı.

Karbonhidrat alımından sonra;

Glukoz; Na-glukoz kotransportu ile barsak fırçası kenarından konsantrasyon gradientine karşı aktif olarak emilir. Kolaylaştırılmış difüzyonla portal dolaşıma geçer. Bu da insülin salınımını stimüle eder (49).

İnsülin;

- Glukoz uptakeini ve glukojenezi artırır.
- Lipolizi inhibe eder.
- Glikoneogenezi inhibe eder
- Protein sentezini artırır, proteolizisi azaltır.
- Nükleik asit sentezini artırır.
- Kolesterol sentezini artırır
- Hücre içi K, Mg, fosfat (PO₄) Emilimini artırır.
- Glikojen depolama kapasitesini aşınca lipogenez oluşur.

Açlık ile birlikte glukoz seviyeleri 24-72 saatte düşmeye başlar. Bu da glukagon salınımını artırır, insulin salınımını azaltır (50). Glukoz seviyeleri glikojenoliz ile sürdürülür (51).

Beslenmeye tekrar başlamakla insulin salınımında hızlı artışla ilişkili olarak glukoneogenez ve anaerobik metabolizma azalır (52). Karbonhidrat bağımlı metabolik yolların kullanımının artışı hücresel enzimatik yollarda önemli olan tiamine bağımlılığı artırır (53,54).

İnsulin salınımı ile K, PO₄, Mg hücre dışı alandan hücre içi alana geçer (55-56). Osmotik nötralitenin sağlanması için Na ve su retansiyonu gerçekleşir (57). Glukoz metabolizması fosfat kullanımında artışa neden olur (ATP, 2,3 difosfoglisarat (2,3 DPG)). Dolayısıyla hücresel fosfat alımı artar. Katekolamin artışı da PO₄ azalmasına neden olur. Ancak her zaman PO₄ düşüklüğü gösterilemeyebilir (hücre içi olduğu için). Ancak renal ekskresyonunda azalma gözlenir.

Hücre içi pH artışına bağlı respiratuar alkaloz oluşur.

Aşırı glukoz alımından sonra lipogenezde artış olur, bu da karaciğerde yağlanmaya neden olur. Refeeding karbonhidrat ile beslenmede su ve sodyum salınmasını azaltabilir. Bunun sonucunda özellikle sodyum alımı artırılırsa extraselüler sıvı hacmi ve kiloda artış meydana gelir. Protein ya da lipitle beslenmede refeeding yapılırsa kilo kaybına ve üriner nitrojen salgılanmasına yol açar. Negatif azot dengesi oluşur. Yüksek

proteinle beslenme hiponatremi ve hipotonik dehidratasyon ile metabolik asidoza neden olur.

Bu elektrolit değişimlerine bağlı olarak Refeeding Sendromunun karakteristik değişimleri olan hipofosfatemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, sıvı ve sodyum retansiyonu, tiamin eksikliği gelişir (11).

Bu sıvı ve elektrolit değişimlerine bağlı semptomlar gelişir. Elektrolit bozukluklarında gelişebilecek komplikasyonlar aşığıda sıralanmıştır.(11, 14, 44, 58-60)

Hipofosfatemi:

- Kardiyovasküler: Kalp yetmezliği, aritmi, hipotansiyon, kardiyomiyopati, şok, ölüm
- Renal: Akut tübüler nekroz, metabolik asidoz
- Kas, iskelet: Rabdomiyoliz, güçsüzlük, myalji, diafram güçsüzlüğü
- Nöroloji: Deliryum, koma, nöbet, tetani
- Endokrin: Hiperglisemi, insülin direnci, osteomalazi
- Hematoloji: Hemoliz, trombositopeni, lökosit disfonksiyonu

Hipokalemi:

- Kardiyovasküler: Hipotansiyon, ventriküler aritmi, kardiyak arrest, bradikardi veya taşikardi
- Solunum: Hipoventilasyon, solunum sıkıntısı, solunum yetmezliği
- Kas-iskelet: Zayıflık, güçsüzlük, kas seğirmeleri
- Gastrointestinal: İshal, bulantı, kusma, iştahsızlık, paralitik ileus, kabızlık
- Metabolik: Metabolik alkaloz

Hipomagnezemi:

- Kardiyovasküler: Paroksizmal atrial veya ventriküler aritmi, repolarizasyon alternansı
- Solunum: Hipoventilasyon, solunum sıkıntısı, solunum yetmezliği
- Nöromuskuler: Zayıflık, halsizlik, kas krampları (Trousseau ve Chvostek), güçsüzlük, ataksi, vertigo, parestezi, halusilasyon, depresyon, konvulziyon

- Gastrointestinal: Karın ağrısı, ishal, kusma, iştah kaybı, kabızlık
- Diğer: Anemi, hipokalsemi

Hiponatremi:

- Kardiyovasküler: Kalp yetmezliği ve aritmi
- Solunum: Solunum yetmezliği ve akciğer ödemi
- Renal: Renal yetmezlik
- Kas-iskelet: Kas krampları, güçsüzlük, sıvı retansiyonu ve ödem

Tiamin eksikliği:

- Nöroloji: Wernicke-Korsakoff sendromu (oküler bozukluklar, ataksi, konfüzyon, hipotermi, koma), Korsakoff psikozu (retrograde ve anterograde amnezi, masallama)
- Kardiyovasküler: Konjestif kalp yetmezliği, laktik asidoz, beriberi hastalığı
- Kas-iskelet: Kas güçsüzlüğü

Refeeding sendromunda görülen komplikasyonlardan kardiyovasküler komplikasyonlar daha çok beslenmeye başlandığı ilk haftada gözlenirken, nörolojik komplikasyonlar genellikle daha sonraları gözlenmektedir (61, 62)

Vücuttaki bu elektrolit değişiklikleri farklı hastalarda farklı sonuçlara yol açabilir (örn: Kronik alkol bağımlılarında daha ağır sonuçlara yolaçabilir) (62).

RFS gelişimi için riskli hasta grupları aşağıda sıralanmıştır:

- Anoreksiya nervosa
- Kronik alkolizm
- Radyasyon terapisi
- Onkoloji hastaları
- Şiddetli malnutrisyon (kwashiorkor, marasmus)
- İnme hastaları
- İnflamatuvar barsak hastalıkları
- Kronik pankreatit
- AIDS

- Postoperatif hastalar
- Açlık grevi yapanlar
- Diabetes Mellitus

Düşük PO₄ seviyeleri patogonomik olmamasına rağmen hipofosfatemi RFS teşhisi için marker olarak kabul görmektedir (63).

2.3.1. Refeeding Hipofosfatemi Sıklığı

Literatürde sıklık % 0,2- 45 arasında değişmektedir. Oranlar alınan hasta gruplarına göre farklılık göstermektedir. En sık %45 oranında yoğun bakım hastalarında gözlenmiştir. Ayrıca yanık gibi travma hastalarında da yüksek oranlar izlenmiştir (64). 106 kanserli hastada refeeding hipofosfatemi insidansı %25 saptanmıştır (65).

2.3.2. Refeeding Sendromu Tedavi Yaklaşımı

Refeeding sendromu için risk altında olan kişilere başlangıç değerlendirilmesi yapılmalı (medikal, öykü, fizik muayene, antropometrik ölçümler, hemogram ve kan biyokimyası, diğer beslenme ölçütleri) sonrasında kişiye özel beslenme desteği planı çıkarılmalıdır.

Beslenmede genel prensipler:

- Risk altındaki kişilerin belirlenmesi gerekir
- Detaylı değerlendirme, multidisipliner bakım planı ve takip sağlanması gerekir
- Oral, enteral veya parenteral yol ile beslenmede olası risklerin belirlenmesi gerekir
- Dolaşımsal volümün değerlendirilmesi (nabız ve sıvı dengesi) gerekir.
- Enerji desteği dikkatli bir biçimde başlanmalı, basamaklı olarak 4-10 günde bir artırılmalıdır.
- Elektrolit ve vitamin desteği sağlanmalıdır.

Beslenme desteği planındaki basamaklar:

I. Beslenme ihtiyaçlarının belirlenmesi

II. Beslenme yönteminin belirlenmesi (oral, enteral, parenteral)

III. Beslenme destek tedavileri

I. Beslenme ihtiyaçlarının belirlenmesi:

Beslenme yetersizliği olan hastalarda ilk yapılacak değerlendirmelerden biri antropometrik ölçümlerdir. Bu ölçümler içerisinde en sık kullanılan parametre kişinin boyuna göre ideal ağırlığı ve vücut kitle indeksidir. Bu formüllere göre hesaplanan ağırlık kullanılarak günlük enerji ve protein ihtiyacı belirlenir.

İdeal ağırlık formülleri:

Erkek: $[(\text{boy(cm)}-154) \times 0,9] + 45,5$

Kadın: $[(\text{boy(cm)}-154) \times 0,9] + 50$

VKİ değerine göre ideal ağırlık hesabı:

VKİ 20'nin altındaysa VKİ 20 olacak şekilde boya göre ağırlık hesabı yapılır. VKİ 20-24 ise ideal ağırlığa göre ağırlık hesabı yapılır. VKİ 24'ün üzerindeyse düzeltilmiş ağırlık formülü uygulanır $([\text{ideal ağırlık} + (\text{mevcut ağırlık} - \text{ideal ağırlık}) \times 0,4])$

Enerji Gereksiniminin Saptanması

- Vücut ağırlığı üzerinden tahmini olarak yapılan hesaplamalar:
 - Az veya orta derecede stresi olan hastalarda 20-25 kcal/kg/gün
 - Multitravma, beyin hasarı gibi belirgin stresi olanlar 25-30 kcal/kg/gün
 - Ağır yanık, sepsis gibi aşırı stresli hastalarda 35-40 kcal/kg/gün
- Ampirik formüller
- Harris-Benedict
- Schofield
- İndirekt kalorimetri

Hesaplama Temel İlkeler:

- ❖ Hiperkalorik beslenmeden kaçınılmalıdır (Refeeding sendromu)
- ❖ Protein dışı kalorisinin % 60 –70'i glukoz, %30 –40'ı lipit olmalı
- ❖ Protein dışı kalori/Azot oranı: 100-150/1 olmalı

❖ 1–1,5 g/kg/gün protein genelde yeterlidir.

Genel durumu ağır, refeeding sendromu riski yüksek hastalarda;

- Hastanın hastaneye yatırılması ve uzman sağlık personeli tarafından takip edilmesi şarttır.
- Enteral ve/veya parenteral beslenme desteği planının detaylı olarak çizilmesi gereklidir.
- Beslenme desteğine en fazla 10 kcal/kg/gün olarak başlanmalı, 4-10 gün içerisinde basamaklı olarak yavaş yavaş arttırılmalıdır.
- Açlık süresi uzun olan çok ağır vakalarda beslenme desteği 5 kcal/kg/gün'e kadar indirilebilir.
- Yeterli sıvı desteğinin sağlanması önemlidir. Vücutta, dolaşımsal hacmin yeterli olmasına ancak ödem gelişmemesine dikkat edilmelidir.
- Günlük olarak klinik ve biyokimyasal takip ve gerektiğinde elektrolit replasmanı yapılmalıdır.
- Vitamin (beslenmeye başlamadan önce tiamin desteği) ve eser element (çinko, selenyum vb.) desteği yapılmalıdır.

Sıvı desteği:

Oral beslenme sırasında sıvı alımı kısıtlı olan veya hipoglisemik seyreden hastalarda, ek olarak intravenöz sıvı desteği önerilebilir.

Sıvı desteği için; toplam 20-40 ml/kg/gün olacak şekilde üçte ikisi %5 dekstroz, üçte biri salin (veya eşdeğeri mixt mayi) solüsyonu olacak şekilde periferden verilebilir.

Elektrolit takibi ve desteği:

Tüm hastalarda başlangıçta ve refeeding sendromu gelişme riski taşıyan hastalarda günlük olarak elektrolit takibi yapılmalıdır. Uzun süreli açlık sonrası beslenmeye

başlanıldığında özellikle potasyum, fosfat ve magnezyum seviyelerine dikkat edilmelidir.

Akut ya da kronik böbrek hastalığı varlığında replasmanlar kişiye özel olmalı, hastanede yakın takip yapılmalıdır.

Potasyum eksikliği:

- Herhangi bir hastalığı olmayan ve refeeding sendromu riski yüksek olan hastalarda serum potasyum seviyesi normal ise günlük olarak ortalama 1–4 mmol/kg/gün potasyum replasmanı önerilir (20 mmol/saat ve maksimum 200 mmol/gün geçilmemesine dikkat edilmelidir).

Fosfat eksikliği:

- Serum fosfat düzeyinde azalma ile myokardiyal disfonksiyon, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, akut solunum yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu, letarji, güçsüzlük, nöbet, konfüzyon, koma, paralizi, rabdomyoliz ve hematolojik bozukluklar gözlenebilir.
- Refeeding sendromu riski yüksek olan hastalarda serum fosfat düzeyi başlangıçta normal ise günlük olarak ortalama 0.3–0.6 mmol/kg/gün oral fosfat replasmanı yeterlidir.
- Hafif hipofosfatemide (serum seviyesi 0.6-0.85 mmol/l) 0.3-0.6mmol/kg/gün oral yolla önerilir (Türkiye’de hazır oral fosfat solüsyonu bulunmamaktadır, intravenöz replasman önerilir).
- Orta derecedeki hipofosfatemide (serum seviyesi 0.3–0.6mmol/l) periferik damar yolundan 9 mmol, ilk 12 saatte, ciddi hipofosfatemide (serum seviyesi <0.3mmol/L) periferik damar yolundan 18 mmol, ilk 12 saatte verilmelidir.

Magnezyum eksikliği:

- Serum magnezyum düzeyi başlangıçta normal ise, refeeding sendromu riski yüksek olan hastalarda intravenöz 0.2 mmol/kg/gün (ya da oral 0.4 mmol/kg/gün) magnezyum replasmanı yeterlidir.

- Serum magnezyum seviyesi hafif-orta derecede düşükse (0.5-0.7mmol/l) başlangıçta 0.5 mmol/kg/24 saat sonrasında beş gün boyunca 0.25 mmol/kg/gün olarak replase edilmelidir. Eğer ağır hipomagnezemi var ise (serum seviyesi<0.5mmol/l) 24 mmol, altı saatte verilmeli sonrasında hafif-orta hipomagnezemi tedavisi ile devam edilmelidir. Serum elektrolit seviyelerinde ciddi düşüklük varsa (fosfat < 0.32 mmol/l, potasyum<2.5 mmol/l, magnezyum < 0.5 mmol/l), önce elektrolitlerin replasmanı yapılmalı, serum düzeyleri normal sınırlara yaklaştıktan sonra beslenmeye başlanmalıdır.

Vitamin ve eser element desteği:

Tiamin eksikliği Wernicke ensefalopatisine (görme bozukluğu, konfüzyon, ataksi, koma, hafıza kaybı, masallama) neden olabilirler. Bu nedenle beslenme desteği öncesi muhakkak tiamin desteği yapılmalıdır. Malnutrisyonu olan ve refeeding sendromu açısından riskli hastalarda beslenmeye başlanmadan yaklaşık yarım saat önce tiamin replasmanına başlanmalıdır. (Başlangıçta 500-1000 mg/gün oral veya parenteral)

Beslenmeye başlar başlamaz ilk üç gün 500-1000 mg/ gün, takiben oral veya intravenöz 200-300 mg/gün tiamin verilmelidir.

1-3. Günler:

- Enerji desteği (oral, enteral, parenteral): 10 kcal/kg/gün ile başlanmalı, yavaş biçimde 15 kcal/kg/güne çıkılmalıdır. (%50-60 karbonhidrat, %30-40 yağ, %15-20 protein olacak şekilde)
- Başlangıçta elektrolit değerleri görülmeli, kritik hastalarda 4-6 saat sonra tekrarlanmalıdır, hasta stabil oluncaya kadar günlük takibe devam edilmelidir.
- Sıvı dengesine dikkat edilmelidir. Replasman yapılabilir ancak ödem gelişmemesine dikkat edilmelidir (toplam 20-40 ml/kg/gün olacak şekilde üçte ikisi %5 dextroz, üçte biri salin (veya eşdeğeri mayi) olacak şekilde)
- Günlük sodyum alımı bir mmol/kg olarak kısıtlanmalıdır. Ödem gelişirse sodyum alımı daha fazla kısıtlanmalıdır.
- Mineral ve eser element desteği yapılmalıdır.

- Vitamin desteği verilmelidir. İlk üç gün, beslenmeye başlamadan yarım saat öncesinde tiamin 500-1000 mg (oral veya intravenöz verilmesi gerekir).

- Günlük monitorizasyon;

- Ağırlık ve sıvı dengesi

- Fizik muayene (vital bulgular, ödem)

- Biyokimyasal değerlendirme

- Ağır vakalarda (taşikardi aritmi varlığında EKG)

4-6. günler:

- Enerji desteği 15-20kcal/kg/gün olacak şekilde yapılmalıdır.

- Elektrolitlerin yakın monitörizasyonu, ihtiyaca göre replasman yapılabilir.

- Mineral ve vitamin desteğine aynı şekilde devam edilmesi gerekir.

- Sıvı replasmanına, hastanın hidrasyon durumuna göre karar verilir.

- Günlük monitörizasyona aynı şekilde devam edilir.

7-10. günler:

- Enerji desteği 15-20 kcal/kg/gün olacak şekilde yapılmalıdır.

- Elektrolitlerin yakın monitörizasyonu, ihtiyaca göre replasman yapılabilir

- Mineral ve vitamin desteğine aynı şekilde devam edilmesi gerekir.

- Sıvı replasmanına, hastanın hidrasyon durumuna göre karar verilir.

- Günlük monitörizasyona aynı şekilde devam edilir (11, 58 , 59, 66, 67).

2.4. İŞTAH HORMONLARI

2.4.1. Ghrelin

Ghrelin, in vivo ve in vitro olarak GH (büyüme hormonu) salınımını uyaran GHS-R (Büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) için spesifik bir endojen bir ligand olarak izole edilmiş, 28 amino asitli, peptit yapısında bir hormondur. Başlıca salınım yeri mide oksintik mukozasındaki A- benzeri hücrelerdir (68). Küçük oranlarda barsak, pankreas, hipofiz, böbrek ve plasentadan da salındığı gösterilmiştir (69, 70, 71).

Ghrelin öncülü (preproghrelin) 117 aminoasit'den oluşur. Salınmadan önce sitoplazmada enzimatik bir işlemde geçer, üçüncü pozisyonundaki serin'e n-octanoyl eklenir ki bu da ghrelin'in GH salgılatıcı etkinliği için gereklidir. Bu post translasyonel değişim, ghrelin molekülüne kazandırdığı hidrofobik özelliğiyle beyin dokusuna, özel olarak da hipotalamus ve hipofiz'e geçişine imkan sağlamaktadır (72).

Ghrelin pozitif hücreler kapillerlere yakın yerleşimlidir ve oksintik bez lümeni ile irtibatı yoktur. Bu da salınımın gastrointestinal kanala değil, gastrik damarlara olduğunu göstermektedir. Böylelikle de tüm vücudu dolaşır (73).

Ghrelin, kemirgenlerde yapılan çalışmalarda yağ dokusunun enerji kaynağı olarak kullanılmasını azaltırken, gıda alımında ve beslenmede artışa neden olmuştur. Yani enerji dengesinin düzenlenmesinde rol almaktadır (72). İştah açıcı ve adipojenik etkileri vardır (74). İştah açıcı etkisini hipotalamusun arkuat çekirdeğinde bulunan nöropeptid Y(NPY) ve Agouti-related protein (AgRP) üzerinden yapar; ghrelin'in intraserebroventriküler enjeksiyonu ile NPY içeren nöral hücrelerde c-Fos proteini ekspresyonu başlatılır (c-fos, bir nöronal aktivite marker'ıdır) ve arkuat çekirdekdeki NPY mRNA miktarı artar (75). Santral ve/veya periferik yolla verilen ghrelin sıçan ve/veya farelerde mide hareketlerini, boşalma hızını ve asit salgılanımını artırır (76). Gastrik vagal afferentlerin blokajının ghrelinle uyarılan GH salınımını ve beslenmeyi önleyebileceği bilinmektedir (77). Hayvan modellerinde ghrelinin açlık ve hipoglisemi esnasında artış gösterdiği bildirilmiştir (78). Gebelikte ghrelin düzeylerinde bir artış gözlenmemiştir. Bu da, gebelikte artmış besin alımının Ghrelinden bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Ghrelin düzeyleri obezlerde düşük iken, anorexia'lı şahıslarda yüksek bulunmuştur (69)

Ghrelinin kan akım miktarını sistemik vasküler rezistansı azaltarak arttırdığı (79), testiküler steroidogenez ve leydig hücrelerinden testosteron salınımında rol aldığı (80), neoplazi durumunda antiproliferatif etkisinin olduğu gösterilmiştir (81)

Gastrektomi sonrası ghrelin salınımında %70 oranında azalma gözlenmiştir (82)

2.4.2. Leptin

Yağ dokusundaki olgun adipositlerin endokrin bir organ olduğu ve çeşitli medyatörler salgılayarak pek çok metabolik reaksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir (83)

Beyaz yağ dokusundan salgılanan bu aktif medyatörlere adipokin adı verilmektedir. Bunlar beslenme, iştah, enerji dengesi, insülin ve glukoz metabolizması, lipid metabolizması, kan basıncının düzenlenmesi, vasküler remodeling, koagülasyon, inflamasyon gibi vücudun birçok fizyolojik işleminde rol oynamaktadırlar (84-90). Bu peptidlerden bazıları TNF-alfa, IL-6, resistin, leptin, adiponektin, vaspin, visfatin ve omentindir. Leptin, 16 kDa ağırlığında, çoğunlukla yağ dokusundan oluşan, yağ dokusu ile orantılı olarak miktarı artan, peptid yapıda bir hormondur (91). Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini, primer olarak yağ dokusundaki yapımı belirlese de, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi ana belirleyicidir (92). Adipoz dokuya ek olarak küçük oranlarda mide, meme epiteli, plasenta ve kalpten de üretilir. Leptin beyinde ve pankreas, karaciğer, yağ dokusu ve immun sistem gibi periferik dokularda glukoz metabolizması ve enerji harcanması üzerine çeşitli etkiler gösterir (93).

Hipotalamusta yer alan reseptörüne bağlanarak kilo alımını kontrol etmektedir. Yapılan çalışmalarda esas fonksiyonu bu reseptörün uzun izoformunun yürüttüğü anlaşılmaktadır ve bu formdan yoksun deney hayvanlarının leptinin etkilerine karşı dirençli ve obez oldukları bilinmektedir. Leptin deney hayvanlarına uygulandığında metabolik hızı arttırmakta ve gıda alımını azaltmaktadır. Leptin NPY/AgRP yi inhibe eder ve proopiomelanokortin/kokain ve amfetamin regüle transkript (POMC/CART) nöronlarını aktive ederek gıda alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır (94). Leptin enerji regülasyonunun yanında endokrin sistem ve immün sistem üzerinde de oldukça önemli regulatuar görevler yapmaktadır(95).

Leptin düzeyi doğrudan vücuttaki yağ dokusu düzeyi ile ilişkilidir. Yağ dokusu miktarı arttıkça vücuttaki leptin düzeyi de hızla artmakta ve hipotalamustaki uzun form reseptörüne bağlanarak iştahı azaltmaktadır, ancak yemeyi tamamen kesmemektedir. Yapılan çalışmalarda leptinin etkisinin sadece santral olmadığı anlaşılmıştır. Leptin, adipoz dokuda da lipolizi uyarmakta, pankreasta beta hücrelerinden insülin salınımını engellemekte, overlerden steroid salınımını baskılamaktadır. Leptinin surrenal bezden de kortikosteroid yapımını baskıladığı gösterilmiştir.

Leptinin endokrin sistem, immun sistem, iskelet sistemi, üreme sistemi üzerine de çeşitli etkileri bulunmaktadır (96).

2.4.3. İnsülin like growth faktör 1 (İGF-1)

İnsülin like growth faktörler tek zincirli polipeptitlerdir. İGF1 70 aminoasit içeren bazik bir peptiddir. İGF'ler protein yapıda olduklarından dolayı hücre membranını geçememekte ve etkilerini membrandaki reseptörlerine bağlanarak yapmaktadırlar. İGF'ler (diğer adıyla somatomedinler) büyüme hormonunun anabolik ve mitojenik etkilerinin çoğunun ortaya çıkmasına aracı olan bir peptit ailesidir (97).

İnsülin, primer olarak karaciğer, kas ve yağ dokusunda etki gösterirken, İGF ler hemen hemen tüm organların fonksiyonlarında etkilidirler (98). İGF1 büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İGF ler in vitro etkisini ya akut olarak protein ve karbonhidrat metabolizması üzerine anabolik etkisiyle veya uzun dönemde hücre çoğalması ile farklılaşması üzerine yapar (99).

İnsülin başta olmak üzere İGF1 esas olarak karaciğerde sentezlenir ve hipofizer hormon olan GH kontrolü altında lokal olarak periferik dokularda exprese edilir. Suboptimal besin alımı İGF1 in bioaktivitesini ve anabolik çevresini negatif etkilemektedir. Besin alımıyla tetiklenen nitrojen dengesindeki değişiklikleri beslenmeyle düzenlenen İGF 1 konsantrasyonu yansıtabilir (99).

2.5.4. İncretin hormon Glukagon like peptid 1 (GLP1)

İncretin kelimesi besin alımı sırasında salınan insülin salınımı ve glukagon baskılanması yapan gastrointestinal hormonları tanımlar. İncretin etkisi intravenöz glukoz alımından çok oral glukoz alımı sonrası daha çok insülin salınımından türemiştir

(100). Postprandial glukoz seviyelerini düzenlemektedir. İncretin etkisine neden olan en önemli 2 hormon GLP-1 (Glukagon like peptid 1) ve GIP (Glukoz bağımlı insülinotropik peptid) dir (100).

GLP1 primer olarak distal ince barsak ve kolonda bulunan L hücrelerden sentezlenir. Glukozla indüklenen insülinin sekresyonunu artırır ve glukagon salınımını glukoz bağımlı bir biçimde inhibe eder, iştahı azaltır, gastrik boşalmayı geciktirir. Bu nedenle glukoz homeostazisini düzenler. GLP1 doyumluk oluşturur ve besin alımını engeller ve bu nedenle vücut ağırlık kontrolü sağlar (101,102,103). Sekresyondan kısa bir süre içinde DPP4 (dipeptidil peptidaz) enzimi ile hızlı metabolizmaya girer ve inaktif metabolitler oluşur (104).

2.4.5. Resistin

Resistin orjinal olarak 2001 yılında farelerde keşfedilmiş ve insülin etkisine direnç özelliğinden dolayı bu şekilde adlandırılmıştır. Resistin ayrı ekspresyon paterni ve biyolojik aktivitesi ile resistin like molekül ailesine aittir. Ekspresyonu ilk olarak adiposit olarak tanımlanmasına rağmen insanlarda resistin ekspresyonunun önemli miktarı başlıca mononükleer lökositler olmak üzere, makrofajlar, dalak ve kemik iliği hücrelerinde bulunmaktadır (105).

Resistinin invivo ve in- vitro uygulanması ile insülin direnci oluşur. Obezite ve Tip-2 diabetes ile bağlantılı bir hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır. Resistin negatif feedback ile periferik etki ederek vücut yağ kitlesini düzenliyor olabilir. TNF alfa, IL6, LPS gibi bazı proinflamatuvar ajanlar resistin gen ekspresyonunu regüle edebilir. Resistin, obezite, insülin duyarlılığı, tip2 DM, aterosklerozis, kardiyovasküler hastalık, non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, romatolojik hastalıklar, malignensi, astım, inflamatuvarbarsak hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunmuştur (106).

2.4.6. Adiponektin

Adiponektin, yağ hücreleri tarafından salınan ve son yıllarda üzerinde en çok çalışılan adipositokinlerden birisidir. 248 aminoasit içeren, 30 kDa büyüklüğünde olan ve dolaşımda en yüksek düzeyde bulunan bir adipokindir. Plazmada 5-30 µg/ml kadar

bulunan adiponektin enerji dengesi, glukoz ve lipid metabolizmasını düzenleyen ve insülinin etkisi ile salgılanan bir hormondur (107). İnsülin direnci ve glukoz homeostazinde oynadığı düzenleyici role ek olarak antiaterojenik ve anti inflamatuvar etkileri de bulunmaktadır. Plazma adiponektin seviyesi; vücut kitle indeksi, plazma trigliserit seviyesi, açlık insülin konsantrasyonu, leptin seviyesi ve visseral yağ dokusu miktarı ile negatif yönde bir ilişki gösterirken, plazma HDL ve glukoz seviyesi ile pozitif yönde ilişkilidir (108).

Tip II diyabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, şişmanlık ve koroner arter hastalıklarında adiponektin düzeyi normalden daha düşük saptanmıştır.

Steroidler ve TNF-alfa yağ dokusundaki adiponektin gen ekspresyonunu negatif etkilerken insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) pozitif etkilemektedir.

Adiponektin hepatik glukoz üretimini azaltır ve insülinin karaciğerdeki etkilerini potansiyalize eder ve böylece insülin duyarlılığını artırır (109).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak Mayıs 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Genel Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde 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: 2013/195, tarih: 05. 03. 2013). Çalışmaya 18 yaş ve üzeri, yoğun bakım ünitesinde 48 saat ve daha fazla beslenen hastalar alındı. Beslenmeye başladığı esnada hipofosfatemisi olan ($<2,4$) hastalar, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik ketoasidozu , hiperparatiroidisi olan, kronik karaciğer hastalığı ve safra yolları hastalığı (kolesistektomi hariç) ve antiasit tedavi alan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cins, kilo, boy gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların malnutrisyon açısından risk değerlendirilmesi NRS 2002 taraması ile yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların yoğun bakıma yatış nedeni, APACHE II skoru (ayrıntılı bilgi ektedir), SOFA skoru (ayrıntılı bilgi ektedir) alt hastalıkları, beslenme şekli ve birinci, ikinci, üçüncü gün aldıkları günlük kalori miktarı, beslenme için kullanılan besinin içeriği, hastada beslenmeye başlamak için geçen zaman süresi kaydedildi. Ayrıca dışarıdan replasman amaçlı verilen fosfor miktarı, sedasyon olarak aldığı anestetik madde (propofoldeki yağ içeriğinden dolayı), insülin infüzyon miktarı kaydedildi. Refeeding hipofosfatemisi sırasında vücuttaki iştah hormonlarındaki değişimlerin araştırılması amacıyla hasta yattığında, yatışının birinci ve üçüncü günündeki leptin, GLP1, ghrelin, resistin, adiponektin ve IGF1 hormonlarına bakıldı. Hormonların protein yapısında olmasından dolayı pankreatik tripsin tarafından parçalanmasını engellemek amacıyla pankreatik tripsin inhibitörü olan trasyolol ile muamele edilerek uzun süre saklanması

sağlandı. Hastaların yoğun bakımda kaldığı gün sayısı, hastanede kalış süresi ve hastanın son durumu (ölüm veya sağ) kaydedildi. Hastaların beslenmeye başlamadan önceki ve başladıktan sonraki birinci ve üçüncü gündeki potasyum (K), magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), sodyum (Na) ve fosfor (P) değerleri kaydedildi. Normal serum K değeri 3.5-5.5 mmol/L, P değeri 2.4-5.1 mg/dl (0.77-1.65 mmol/L), Mg değeri 0.5-1.1 mmol/L olarak kabul edildi. Serum P <2.4 mg/L(0.77 mmol/L) hipofosfatemi (60), serum K $\leq$ 3.5 mmol/L ise hipopotasemi ve serum Mg $\leq$ 0.5 mmol/L ise hipomagnezemi olarak kabul edildi. Hastalara İç hastalıkları ve genel cerrahi yoğun bakım protokollerine (ekte belirtilmiştir) göre günlük fosfor, potasyum, kalsiyum ve magnezyum replasmanı yapıldı.

Hastalara uygulanan beslenme şekli, beslenme ürünü ve günlük almış oldukları kalori miktarı kaydedildi.

3.1. Refeeding Sendromu Tanı Kriterleri

Kesin refeeding sendromu:

- Serum fosfat seviyesinde düşme ile birlikte patolojik extraselüler sıvı oluşumu

Olası refeeding sendromu:

- Serum potasyum ve/veya magnezyumda düşüş ile birlikte patolojik extraselüler sıvı oluşumu (110).

3.2. Refeeding İndex (RI)

Elde edilen leptin ve IGF1 çarpımlarını yaş ve cinsiyet olarak birleştirilmiş ortalama leptin ve IGF değerleri ölçülerek belirlenen değerlerin çarpımına bölerek oluşturulmuş bir index tir. IGF1 için ortalama değer 134 µg/l ve leptin için 21 µ g/l ve çarpımları da yaklaşık 2800 olarak hesaplanarak bulunan değerdir. Bu değer yaklaşık olarak 1' e tekabül etmektedir. 1' in üzerindeki değerler refeeding hipofosfatemi açısından riskli grup olarak değerlendirilmiştir. (12)

Hastalar enteral beslenme alan ve parenteral beslenme alan hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup arasında RH görülme sıklığı, metabolik değişimler açısından ve

refeeding hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında metabolik değişimler açısından karşılaştırıldı.

Hastalarda refeeding hipofosfatemi ile hormonal profildeki değişimler incelendi.

Ayrıca RH gelişen ve gelişmeyen hasta grupları mortalite ve morbidite açısından karşılaştırıldı.

3.3. Enteral Beslenmede Kullanılan Ürünler:

Pulmocare®, Multifiber plus®, Impact glutamin®, Diason®, Nutrena®

3.4. Hormonların Çalışıldığı Yöntemler ve KİT ler

- **Leptin:** Diasorce ELISA kiti ile ELİSA yöntemiyle çalışıldı.
- **Ghrelin:** Phoenix marka kit enzim immunoassay yöntemiyle çalışıldı.
- **Resistin:** eBiovance ELISA kitiyle ve ELISA yöntemiyle çalışıldı.
- **Adiponektin:** Biovendor marka ELISA yöntemiyle çalışıldı.
- **GLP-1:** Ray-Bio marka kit enzim immuno assay yöntemiyle çalışıldı.
- **IGF-1:** Hormon laboratuvarında otoanalizör ile çalışıldı.

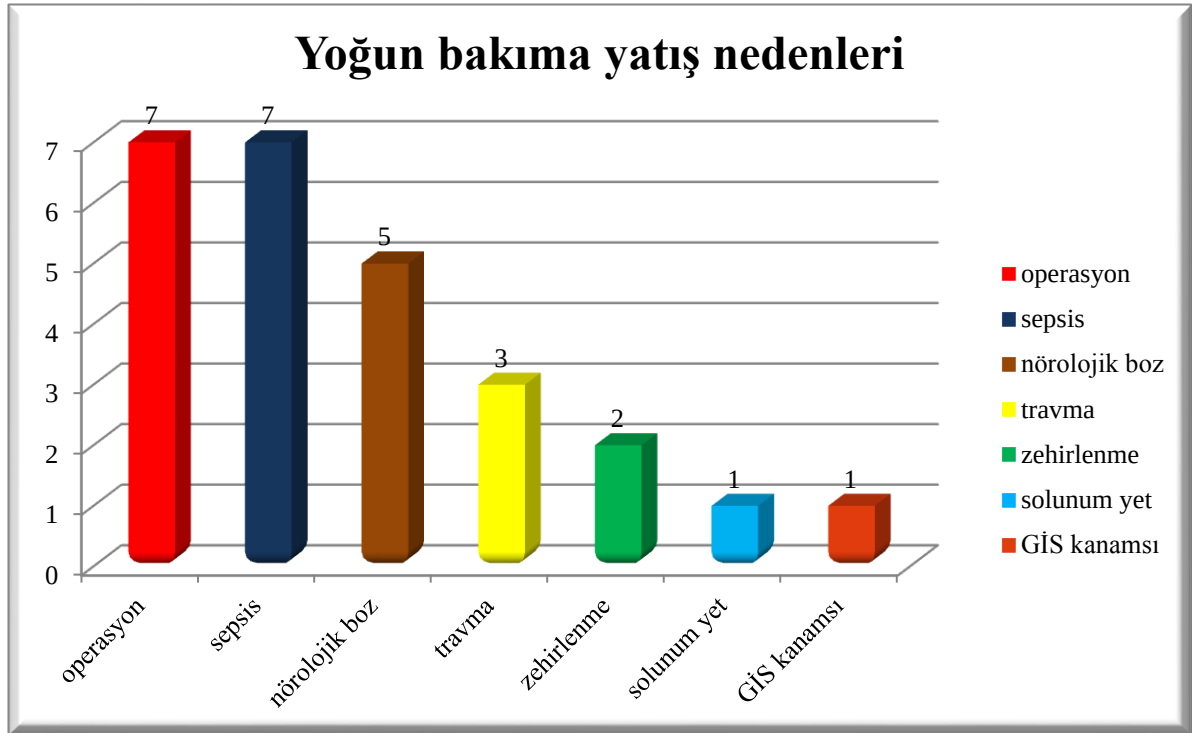
3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 22 ve Sigma Stat programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılan veriler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler median, min-max olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örneklem Shapiro- Wilk testi ile incelendi. Normal ve düşük fosfat gruplar arasında ve enteral ve parenteral beslenen gruplar arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Başlangıç, birinci ve üçüncü günlerdeki P ve hormon değerleri normal dağılanlarda repeated measure ANOVA, normal dağılmayanlarda Friedman yöntemiyle analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare exact testi kullanıldı. Korelasyon analizi için normal dağılan verilerde Pearson, normal dağılmayan verilerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Refeeding hipofosfatemiye tetikleyen verilerin belirlenmesi için receiver operating curve (ROC)

analizi yapıldı ve area under the curve (AUC) ve p değerleri hesaplandı. $P<0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

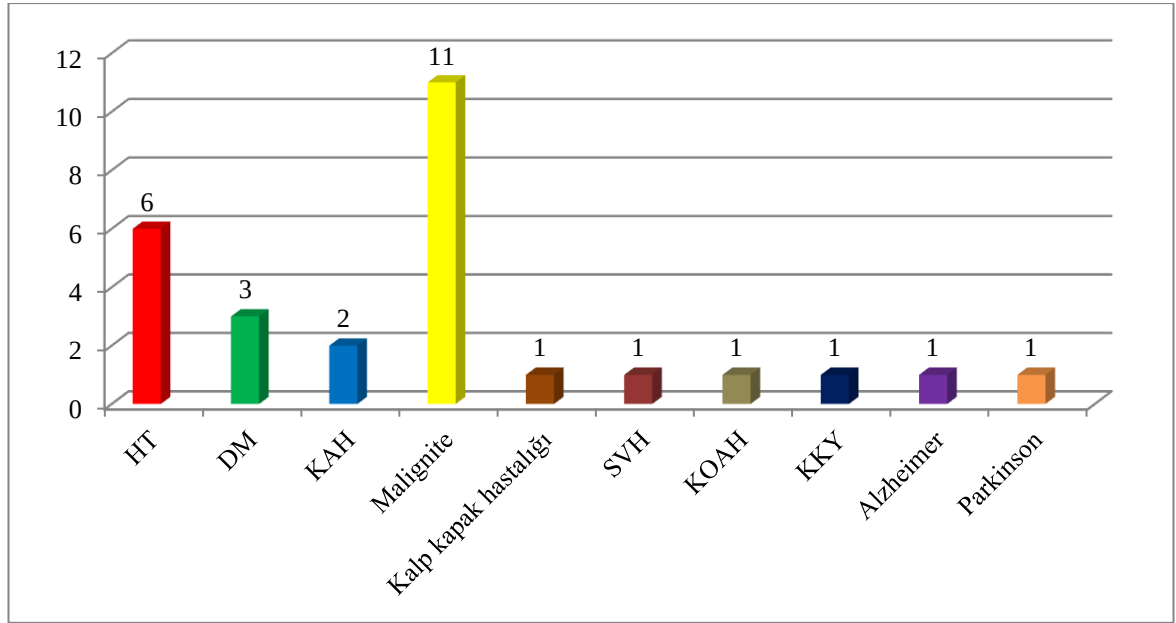
Çalışmaya 26 hasta alındı. Hastaların dokuzu (%34,6) kadın, 17 si (%65,4) erkekti. Yaş ortalaması $62,8 \pm 18,2$ yıl idi. Çalışmaya alınan hastalar yatış sebepleri açısından değerlendirildiğinde yedi hastada cerrahi (%26,9), yedi hastada (%26,9) sepsis, beş hastada (%19,2) nörolojik bozukluk, üç hastada (%11,5) travma, iki hastada (%7,7) zehirlenme, bir hastada (%3,8) solunum yetmezliği ve bir hastada (%3,8) GIS kanaması mevcuttu (Şekil 1).



Şekil 1. Yoğun bakıma yatış nedenleri

Çalışmaya alınan hastalar ek hastalık yönünde değerlendirildiğinde, en sık; 11 hastada malignite, altı hastada hipertansiyon (HT), üç hastada diabetes mellitus (DM) mevcuttu. (Şekil 2). Ayrıca hastaların Charlton komorbidite indexleri hesaplandı; ortalama 2,6 idi.

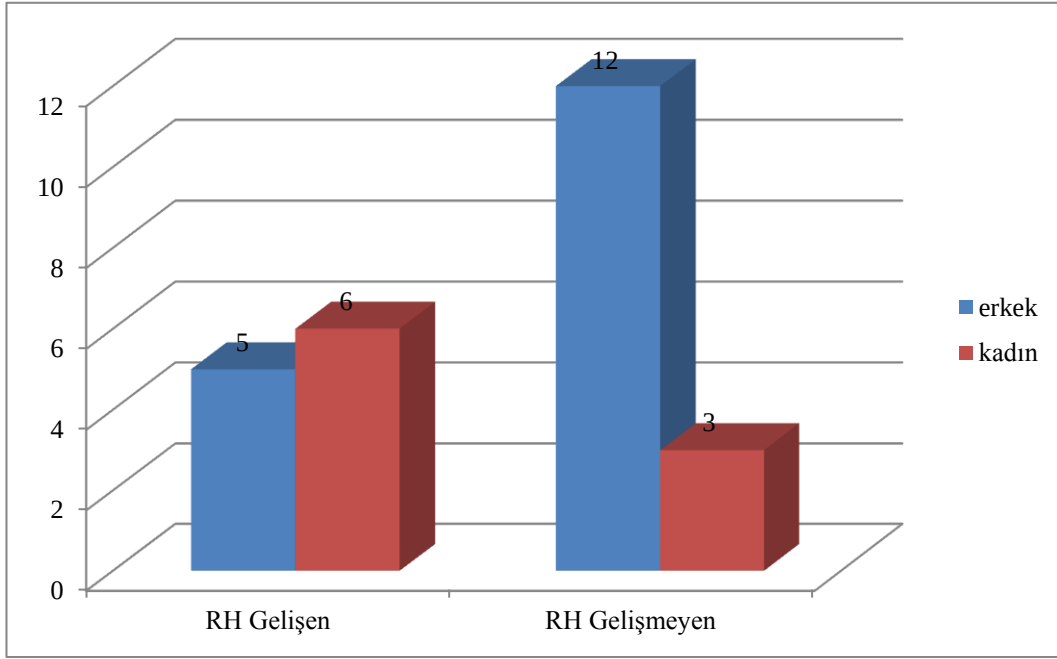
Hastaların takip esnasında 19’unda (%73) ünde enfeksiyon ve beşinde (%19) ABY gelişimi mevcuttu.



Şekil 2. Hastaların ek hastalıkları

Hastaların 14’ü (%53,8) enteral, 12’si (%46,2) parenteral yolla beslendi. Enteral yolla beslenen 3 hastanın gastrik rezidü sebebiyle drenaja bırakmak amacıyla ve bir hastanın da trakeostomi işlemine gideceği için beslenmesine ara verildi.

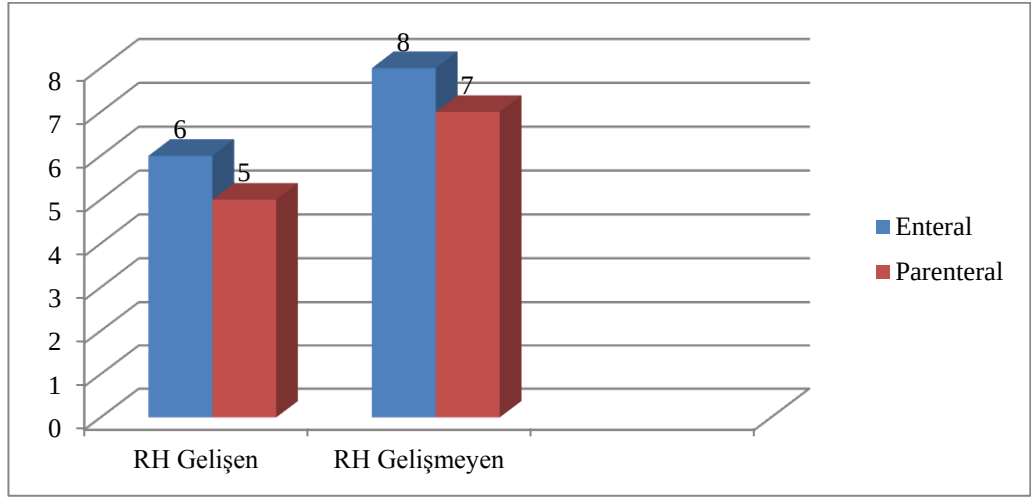
Refeeding hipofosfatemi gelişen hasta sayısı 11 (%42), RH gelişmeyen hasta sayısı 15 (%57) idi (Şekil 6). Refeeding hipofosfatemi gelişen hastaların yaş ortalaması $58,4 \pm 17,1$ yıl, gelişmeyen hastaların ise $66,0 \pm 19,0$ yıl idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,308$). Erkeklerde RH gelişen hasta sayısı 5 (%29,4) gelişmeyen hasta sayısı 12 (%70,5); kadınlarda RH gelişen hasta sayısı 6 (%66,6) gelişmeyen hasta sayısı 3 (%33,3) idi ve cinsiyetle refeeding hipofosfatemi gelişmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,067$) (Şekil 3).



Şekil 3. RH gelişen ve gelişmeyen hastaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların hastaneye yatışında bakılan ortalama APACHEII skoru $22,7 \pm 7,1$ ve SOFA skoru $4,0 \pm 3,3$ idi. RH gelişen grupta APACHEII skoru $21,7 \pm 6,1$, gelişmeyen grupta $23,5 \pm 7,9$ ve RH gelişen grupta SOFA skoru $2,2 \pm 17,1$ ve gelişmeyen grupta $5,4 \pm 3,5$ idi. APACHEII skorları arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmamasına karşın ($p=0,537$), yoğun bakıma yatış SOFA skorları arasında RH gelişmeyen grupta daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,017$).

Refeeding hipofosfatemi gelişimi açısından enteral ve parenteral alan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0,951$) (Şekil 4).



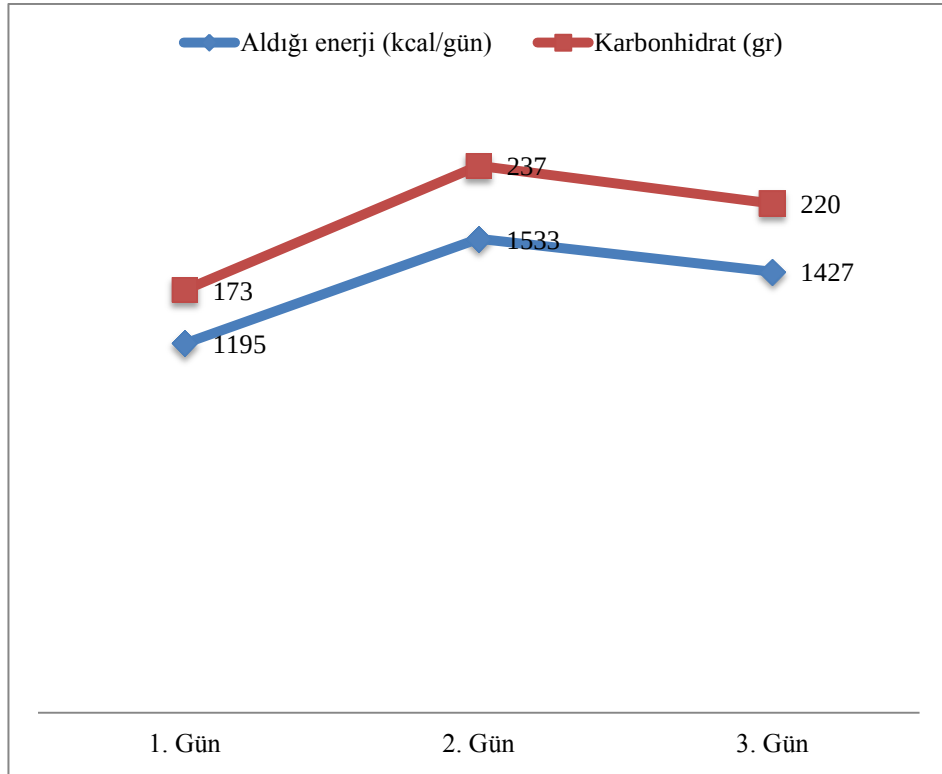
Şekil 4. RH gelişen ve gelişmeyen hastalarda beslenme özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların diğer genel özellikleri Tablo 3' de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Toplam (n=26)	RH Gelişen (n=11)	RH Gelişmeyen (n=15)	p
Yaş (yıl)	62,81±18,29	58,45±17,16	66±19,01	0,308
Cinsiyet	26			
Erkek	17 (%65,4)	5(%19,2)	12(%46,2)	0,067
Kadın	9 (%34,6)	6(%23,1)	3 (%11,5)	
Charlson komorbidite index	2,69±2,89	2,55±3,23	2,80±2,73	0,623
Apache 2 Skoru	22,77±7,17	21,73±6,16	23,53±7,96	0,537
SOFA Skoru	4,08±3,39	2,27±17,16	5,40±3,58	0,017
Beslenme Şekli				0,951
Enteral	14 (%53,8)	6 (%23,1)	8 (%30,8)	
Parenteral	12 (%46,2)	5 (%19,2)	7 (%26,9)	
Mortalite				0,045
Ex	14 (%53,8)	3 (%11,5)	11(%42,3)	
Sağ	12 (%46,2)	8 (%30,8)	4 (%14,4)	
Hastanede kalış süresi (gün)	31,23±35,27	36,18±35,91	27,60±35,59	0,515
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	20,27±25,52	24,45±36,71	17,20±13,30	0,543
VKİ (kg/m ²)	26,51±2,42	25,71 (23,3-33,2)	26,80 (22,0-31,1)	0,727
Beslenme Başlama Süresi (saat)	36,65(9-144)	26(9-60)	24 (10-144)	0,631
NRS2002	4,23±0,86	4,09±0,83	4,33±0,90	0,490
D Vitamini	13,82±8,79	12,90±8,47	14,44±9,23	0,672

Hastaların aldığı günlük enerji, enerji içeriği, elektrolit ve kan parametreleri incelendi. Hastaların 1., 2., 3. gün aldıkları enerjiler sırasıyla 1195 ± 298 kcal, 1533 ± 406 kcal, 1427 ± 510 kcal idi. Birinci gün RH gelişen grubun aldığı enerji 1200 kcal (924-2000) RH gelişmeyen grubun aldığı enerji miktarı 1105 kcal (614-1680) olup istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,264$). İkinci gün aldığı enerjiler RH gelişen grupta 1600 kcal (348-2000), RH gelişmeyen grupta 1474 (1000-2160) kcal idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,938$). Üçüncü gün RH gelişen grupta 1508 ± 399 kcal, RH gelişmeyen grupta 1367 ± 584 kcal saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,498$)(Şekil 5).



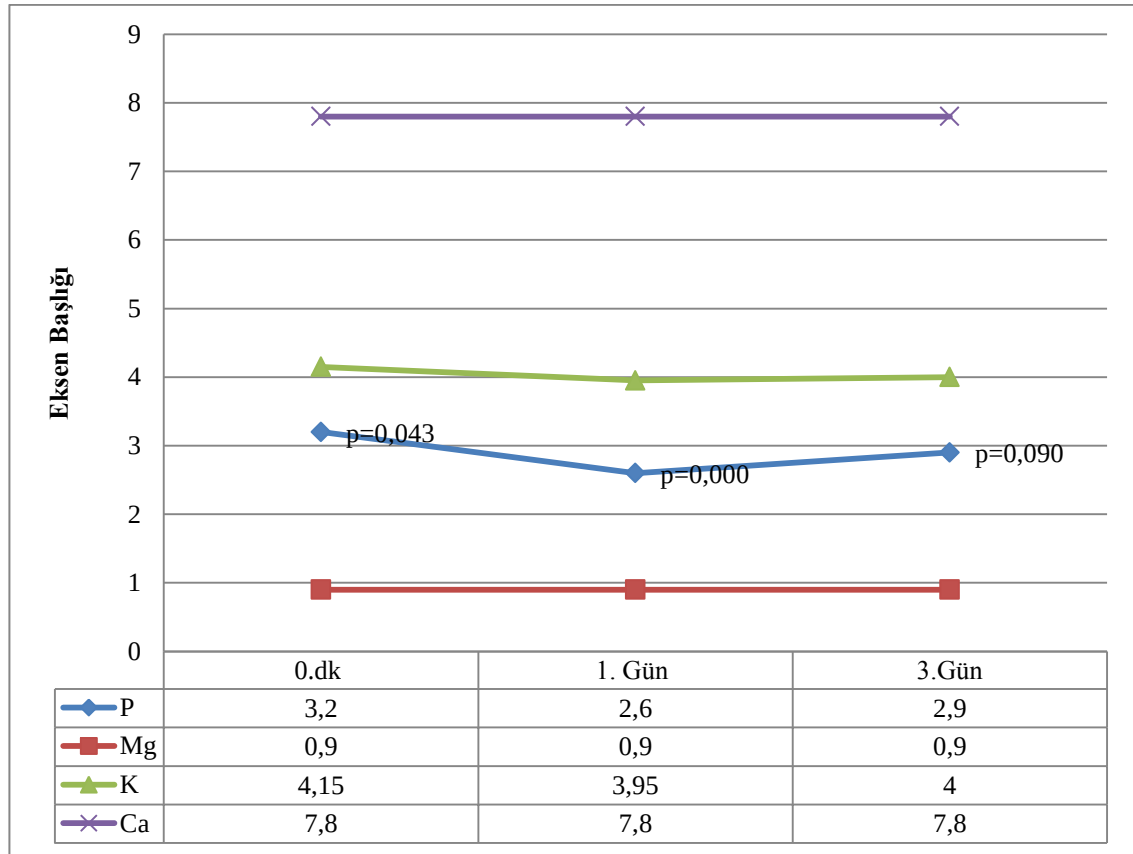
Şekil 5. Hastaların aldığı günlük kalori ve günlük karbonhidrat miktarları

Hastaların aldığı günlük karbonhidrat miktarları 1. Gün 173,9 gr, 2. gün 237gr ve 3. Gün 220 gr olarak saptandı. Hastaların birinci, ikinci, üçüncü gün aldıkları karbonhidrat miktarları ile RH gelişimi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık izlenmedi. (sırasıyla $p=0,441$, $p=0,264$, $p=0,702$)

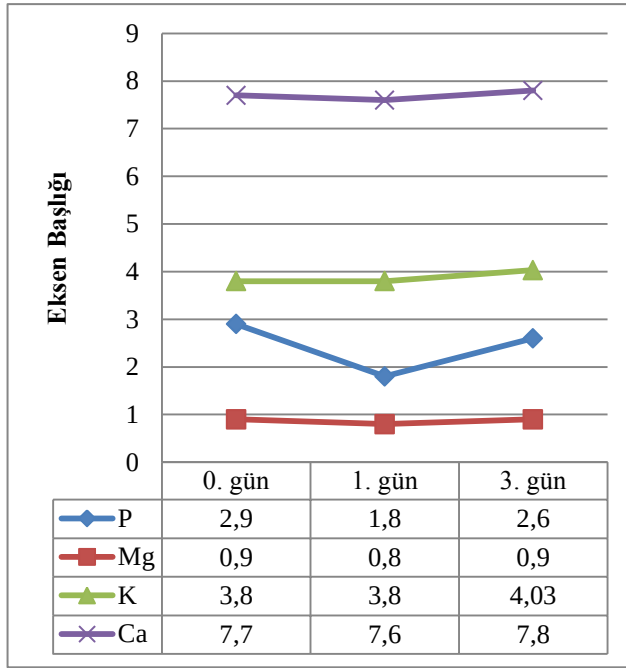
Komplikasyon gelişimi ile RH gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p=1$)

Hastaların elektrolitleri karşılaştırıldığı zaman başlangıçta, birinci ve üçüncü gündeki RH gelişen ve gelişmeyen grup arasında K, Na, Ca değerleri arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi. Hastaların birinci gün ölçülen magnezyum değerleri incelendiğinde RH grupta 0,8 mg/dl iken gelişmeyen grupta 1 mg/dl ölçülmüş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p= 0,013$) (Tablo 4).

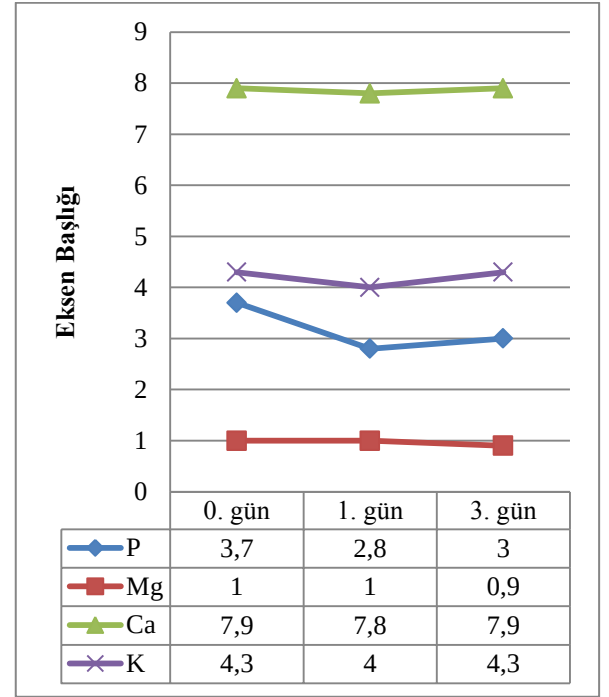
Çalışmaya alınan hastaların ortalama fosfor değerleri 3,2 (2,4-5,5) mg/dl RH gelişen grupta 2,9 (2,4-5,1), gelişmeyen grupta 3,7 (2,6-5,5) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p=0,043$) Birinci günde median fosfor değerleri 2,6 (0,9-6,3), RH gelişen grupta 1,8 (0,9-3,1), gelişmeyen grupta 2,8 (2,5-6,3) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). Üçüncü günde ortalama fosfor değerleri $2,9\pm0,7$ idi. RH gelişen grupta 2,6 (1,4-5,2) ve RH gelişmeyen grupta 3,0 (2,6-4,0) saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,090$) (Şekil 6,7,8)



Şekil 6: Hastaların günlük P, Mg, Ca, K değerleri



Şekil 7: RH gelişen hastalarda elektrolit değişimi



Şekil 8: RH gelişmeyen hastalarda elektrolit değişimi

Tablo 3. Hastaların aldığı enerji, karbonhidrat ve elektrolitlerindeki RH gelişen ve gelişmeyen gruptaki değerleri

Değişkenler	Total	RH Gelişen	RH Gelişmeyen	P değeri
Aldığı enerji (kcal/gün)				
1.gün	1195±298	1200 (924-2000)	1105 (614-1680)	0,264
2.gün	1533±406	1600(348-2000)	1474(1000-2160)	0,938
3.gün	1427±510	1508±399	1367±584	0,498
Karbonhidrat (gr)				
1.gün	173,91(44-496)	151 (72-260)	220(44-496)	0,441
2.gün	237,28±134	199±114	257±134	0,264
3.gün	220,59±147	203±107	225±164	0,702
K değeri(mmol/l)				
0.gün	4,15(2,9-6,4)	3,8(2,9-6,4)	4,3 (2,9-5,9)	0,068
1.gün	3,95±0,58	3,8(2,7-4,5)	4,0 (3,2-5,3)	0,168
3.gün	4,00(3,2-5,7)	4,03±0,7	4,03 ±0,6	1
Ca değeri(mg/dl)				
0. gün	7,8±0,7	7,7±0,8	7,9±0,6	0,356
1.gün	7,8±0,8	7,6±0,6	7,8±0,8	0,552
3.gün	7,8±0,7	7,8±0,4	7,9±0,9	0,317

P değeri(mg/dl)				
0.gün	3,2(2,4-5,5)	2,9 (2,4-5,1)	3,7 (2,6-5,5)	0,043
1.gün	2,6(0,9-6,3)	1,8 (0,9-3,1)	2,8(2,5-6,3)	0,000
3.gün	2,9±0,7	2,6 (1,4-5,2)	3,0 (2,6-4,0)	0,090
Na değeri(mmol/l)				
0.gün	140,6±6,6	140,0±8,2	141,2±8,2	0,658
1.gün	143,1±5,5	141,8±3,8	144,0±6,5	0,321
3.gün	142,6±5,8	141,0±7,0	143,8±4,7	0,237
Mg değeri(mmol/l)				
0.gün	0,9(0,6-2,0)	0,9(0,6-2,0)	1,0(0,6-1,7)	1
1.gün	0,9(0,7-3,5)	0,8(0,7-1,0)	1,0(0,7-3,5)	0,013
3.gün	0,9(0,7-1,2)	0,9(0,7-1,2)	0,9(0,7-1,1)	0,841

Tablo 4. Hastaların diğer kan parametrelerindeki başlangıç, 1. Gün ve 3. Gündeki değişim

Değişkenler	0. gün	1.gün	3.gün
WBC(10³/μl)	11,4±5,0	9,7±3,2	9,5±4,0
Hb (g/dL)	11,3±1,8	10,4±1,5	10,1(8,4-13,6)
PLT(10³/μl)	207,5±79,3	177,2±69,3	191,3±73,7
BUN(mg/dL)	27,5(10-89)	22(8-95)	23(5-66)
Cr(mg/dL)	0,8(0,3-3,7)	0,8(0,5-4,3)	0,8(0,5-2,2)
AST(u/L)	24(8-298)	21(7-553)	27(9-125)
ALT(u/L)	19,5(6-234)	15(3-741)	16(2-702)
ALBUMİN(g/dL)	2,2±0,5	1,9±0,4	1,9±0,5
LDH(u/L)	260±159	256(159-859)	286(191-646)

Çalışmaya alınan hastalardan refeeding hipofosfatemi gelişen grupta insülin düzeyleri 12,13 (2,52-110,80) μU/mL, refeeding hipofosfatemi gelişmeyen grupta 6,12 (1,60-29,52) μU/mL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,198$). Birinci gün bakılan insülin seviyeleri RH gelişen grupta 15,19 (5,23-35,61) μU/mL, gelişmeyen

grupta 10,35 (3,18-160,90) μ U/mL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,721$). Üçüncü gün bakılan insülin değerleri RH gelişen grupta 14,53(3,53-102,60) μ U/mL, gelişmeyen grupta 10,73(2,45-448,1) μ U/mL idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,384$).

Hastalarda beslenmeye başlamadan önce bakılan leptin seviyeleri refeeding hipofosfatemisi (RH) gelişen grupta 1,55 (0,001-15,27) ng/ml, gelişmeyen grupta 2,03 (0,24-47,25) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,799$). Beslenmeye başladıktan sonraki birinci gün ölçülen leptin seviyesi RH gelişen grupta 2,22 (0,001-30,09) ng/ml, gelişmeyen grupta 3,04 (0,55-22,22) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,148$). Beslenmeye başladıktan üç gün sonra bakılan leptin düzeyleri RH gelişen grupta 2,34 (0,02-18,02) ng/ml, gelişmeyen grupta 3,20 (0,48-38,02) ng/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,610$).

Çalışmaya alınan hastalarda beslenmeye başlanmadan önce bakılan adiponektin seviyeleri RH gelişen grupta $33,78 \pm 15,25$ ng/ml, gelişmeyen grupta $29,00 \pm 15,29$ ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,430$). Beslenmeye başladıktan 24 saat sonra bakılan adiponektin seviyeleri RH gelişen grupta 15,62(9,63-46,06 ng/ml), gelişmeyen grupta 25,85(17,79-62,01) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$). Beslenmeye başladıktan sonraki 72. saatte bakılan adiponektin seviyeleri RH gelişen grupta 24,21(3,33-62,00) ng/ml, gelişmeyen grupta 28,55(11,89-69,08) ng/ml ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,305$) (Tablo 6)(Şekil 9, 10).

Beslenmeye başlanmadan önce bakılan Ghrelin seviyeleri RH gelişen grupta 1,085 (0,72-1,68) ng/ml, gelişmeyen grupta 1,23 (0,58-3,66) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,721$). Beslenmeye başladıktan 24 saat sonra bakılan ghrelin seviyeleri RH gelişen grupta 1,093 (0,90-2,48) ng/ml, gelişmeyen grupta 1,216 (0,58-2,75) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,760$). Beslenmeye başladıktan sonraki 72. saatte bakılan ghrelin seviyeleri RH gelişen grupta 1,077(0,55-1,34) ng/ml, gelişmeyen grupta 1,061(0,58-2,42) ng/ml ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,610$)(Tablo 6).

Hastalarda beslenmeye başlamadan önce bakılan resistin seviyeleri refeeding hipofosfatmi (RH) gelişen grupta 1126,06 (518,03-4196,90) ng/ml, gelişmeyen grupta

1373,25 (190,55-4196,90) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmiyordu ($p=0,878$). Beslenmeye başlandıktan sonraki birinci gün ölçülen resistin seviyesi RH gelişen grupta 943,67 (305,85-2070,78) ng/ml, gelişmeyen grupta 771,43(106,90-4196,90) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmiyor idi. ($p= 0,574$). Beslenmeye başladıktan üç gün sonra bakılan resistin düzeyleri RH gelişen grupta 920,69(255,24-2019,78 ng/ml), gelişmeyen grupta 942,72 (255,24-2019,78) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,838$) (Tablo 6).

Hastalarda beslenmeye başlamadan önce bakılan GLP1 düzeyleri RH gelişen grupta $2,33\pm1,99$ pg/ml, RH gelişmeyen grupta $3,35\pm2,88$ pg/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,321$). Beslenmeye başladıktan sonra bakılan birinci günkü GLP1 düzeyleri RH gelişen grupta 2,21 (0,20-5,06) pg/ml, RH gelişmeyen grupta 4,98 (0,18-38,56) pg/ml saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,281$). Beslenmeye başladıktan sonraki 3. günde bakılan GLP 1 düzeyleri RH gelişen grupta 2,28 (0,15-197,59) pg/ml, RH gelişmeyen grupta 2,50 (0,14-47,92) pg/ml olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,919$) (Tablo 7).

Çalışmaya alınan hastaların aldığı beslenme şekline göre hormon profilleri karşılaştırıldığında beslenmeye başlamadan önceki insülin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 6,38 (2,52-24,57) μ u/ml, parenteral beslenme alan grupta 10,63 (1,60-110,80) μ u/ml idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,274$) Beslenmeye başladıktan 24 saat sonra bakılan insülin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 12,74 (4,84-160,90) μ u/ml, parenteral beslenme alan grupta 12,92 (3,18-38,20) μ u/ml idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p=0,631$). Beslenmeye başladıktan 72 saat sonra bakılan insülin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 11,56 (3,53-135,70) μ u/ml ve parenteral beslenme alan grupta 14,48(2,45-448,10) μ u/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmiyordu($p=0,980$). (Tablo 9)

Hastaların beslenme şekline göre leptin seviyeleri karşılaştırıldığında enteral beslenme alan grupta beslenmeye başlamadan önceki leptin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 1,99 (0,24-47,25) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 1,30 (0,001 -15,27) ng/ml idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,347$). Beslenmeye

başladıktan bir gün sonra bakılan leptin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 2,48 (0,73-30,09) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 2,65 (0,001-22,22) ng/ml idi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,432$). Beslenmeye başladıktan 3 gün sonra bakılan leptin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 3,64 (0,48-38,02) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 2,46 (0,02-6,17) ng/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,160$). (Tablo 9)

Çalışmaya alınan hastaların beslenme şekline göre adiponektin seviyelerinin karşılaştırılmasında; beslenmeye başlamadan önce bakılan adiponektin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 27,99 (3,72-57,45) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 30,87 (9,47-65,94) ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,403$). Beslenmeye başladıktan sonra birinci günde bakılan adiponektin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 21,10 (13,50-62,01) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 24,85 (9,63-33,07) ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,899$). Beslenmeye başladıktan sonraki üçüncü günde bakılan adiponektin seviyeleri enteral beslenme alan grupta $28,87 \pm 18,84$ ng/ml, parenteral beslenme alan grupta $20,54 \pm 9,96$ ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlendi ($p=0,014$) (Tablo 9)

Çalışmaya alınan hastalarda beslenmeye başlanmadan önce bakılan ghrelin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 1,04 (0,58-3,66) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 1,28 (0,70-1,68) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,060$). Beslenmeye başladıktan 24 saat sonra bakılan ghrelin seviyeleri 1,107 (0,58-2,75) ng/ml, enteral beslenme alan grupta 1,03 (0,58-2,75) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 1,24 (0,90-2,48) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,067$). Beslenmeye başladıktan sonraki 72. saatte bakılan ghrelin seviyeleri 1,070 (0,55-2,42) ng/ml, enteral beslenme alan grupta 1,17 (0,55-2,42) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 0,99 (0,58-1,38) ng/ml ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,176$) (Tablo 9)

Hastalarda beslenmeye başlamadan önce bakılan resistin seviyeleri enteral beslenme alan grupta 937,08 (299,32-4196,90) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 1602,23 (190,55-4196,90) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmiyordu ($p=0,118$). Beslenmeye başladıktan sonraki birinci gün ölçülen resistin

seviyesi enteral beslenme alan grupta 600,15 (106,90-3452,33) ng/ml, parenteral beslenme alan grupta 1842,99 (147,90-4196,90) ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. ($p= 0,015$). Beslenmeye başladıktan üç gün sonra bakılan resistin düzeyleri enteral beslenme alan grupta $725,87\pm350,88$ ng/ml, parenteral beslenen grupta $1669,61\pm1099,45$ ng/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$). (Tablo 9)

Hastalarda beslenmeye başlamadan önce bakılan GLP1 seviyeleri enteral beslenme alan grupta 3,10 (0,17-7,99) pg/ml, parenteral beslenme alan grupta 0,59 (0,09-9,93) pg/ml saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,031$). Beslenmeye başladıktan bir gün sonra bakılan GLP1 düzeyleri enteral beslenme alan grupta 4,36 (0,96-38,56) pg/ml, parenteral beslenme alan grupta 0,86 (0,18-9,49) pg/ml saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Beslenmeye başladıktan 3 gün sonra bakılan GLP 1 seviyeleri enteral beslenme alan grupta 4,52 (1,12-197,59) pg/ml, parenteral beslenme alan grupta 0,63 (0,14-9,49) pg/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) (Tablo 8)

Hormonların günlere göre değerlendirilmesinde; refeeding hipofosfatemi gelişen grupta adiponektinin beslenmeye başlamadan önceki seviyesi ile birinci günlük seviyesi ve üçüncü günlük seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık izlendi.($p= 0,031$). Diğer hormonların günlere göre karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi. (Tablo 6)

Tablo 5. İnsülin ve iştah hormonlarının günlere göre RH gelişen ve gelişmeyen grupla karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=26)	RH Gelişen	RH Gelişmeyen	p
İnsülin 0 (μU/mL)	7,41 (1,60-110,80)	12,13(2,52-110,80)	6,12(1,60-29,52)	0,198
İnsülin 1	12,92 (3,18-160,90)	15,19(5,23-35,61)	10,35(3,18-160,90)	0,721
İnsülin 3	12,25(2,45-448,1)	14,53(3,53-102,60)	10,73(2,45-448,1)	0,384
Leptin 0 (ng/ml)	1,86(0,001-47,25)	1,55(0,001-15,27)	2,03(0,24-47,25)	0,799
Leptin 1	2,48(0,001-30,09)	2,22(0,001-30,09)	3,04(0,55-22,22)	0,148
Leptin 3	2,91(0,02-38,02)	2,34(0,02-18,02)	3,20(0,48-38,02)	0,610
P	0,164	0,473	0,189	
Adiponektin 0 (ng/ml)	31,02±15,16	33,78±15,25 ^a	29,00±15,29	0,43
Adiponektin 1	22,43(9,63-62,01)	15,62(9,63-46,06) ^b	25,85(17,79-62,01)	0,008
Adiponektin 3	24,58(3,33-69,08)	24,21(3,33-62,00) ^b	28,55(11,89-69,08)	0,305
P	0,365	0,031	0,895	
Ghrelin 0 (ng/ml)	1,099(0,58-3,66)	1,085(0,72-1,68)	1,23(0,58-3,66)	0,721
Ghrelin 1	1,107(0,58-2,75)	1,093(0,90-2,48)	1,216(0,58-2,75)	0,760
Ghrelin 3	1,070(0,55-2,42)	1,077(0,55-1,34)	1,061(0,58-2,42)	0,610
P	0,783	0,495	0,941	
Resistin 0 (ng/ml)	1150,44(190,55-4196,90)	1126,06(518,03-4196,90)	1373,25(190,55-4196,90)	0,878
Resistin 1	857,55(106,90-4196,90)	943,67(305,85-2070,78)	771,43(106,90-4196,90)	0,574
Resistin 3	931,71(55,06-4196,90)	920,69(255,24-2019,78)	942,72(55,06-4196,90)	0,838
P	0,375	0,314	0,757	
İGF 1 0 (ng/ml)	68,50(25-214)	63,60(25-214)	85,10(25-138)	0,919
İGF1 1	40,85(25-156)	33,70(25-156)	51(25-113)	0,357
İGF 1 3	48,45(25-114)	45,10(25-72,70)	50,90(25-114)	0,760
p	0,050	0,371	0,173	

Tablo 6. GLP1 ve RH arasındaki ilişki

Değişken	Toplam	RH gelişen	RH gelişmeyen	<i>p</i>
Tüm Hastalar				
Başlangıç GLP1(pg/ml)	2,75(0,09-9,93)	2,33±1,99	3,35±2,88	0,321
1. gün GLP1	2,60(0,18-38,56)	2,21(0,20-5,06)	4,98(0,18-38,56)	0,281
3. gün GLP1	2,39(0,14-197,59)	2,28(0,15-197,59)	2,50(0,14-47,92)	0,919
p	0,662	0,859	0,612	
Sadece Enteral Beslenen Hastalar				
Başlangıç GLP1	2,92±2,55	2,98±2,22	4,17±2,09	0,325
1. gün GLP1	5,89±8,82	2,70±1,37	13,66±12,77	0,046
3. gün GLP1	2,39(0,14-197,59)	3,80(1,40-197,59)	10,64(1,12-47,92)	0,781

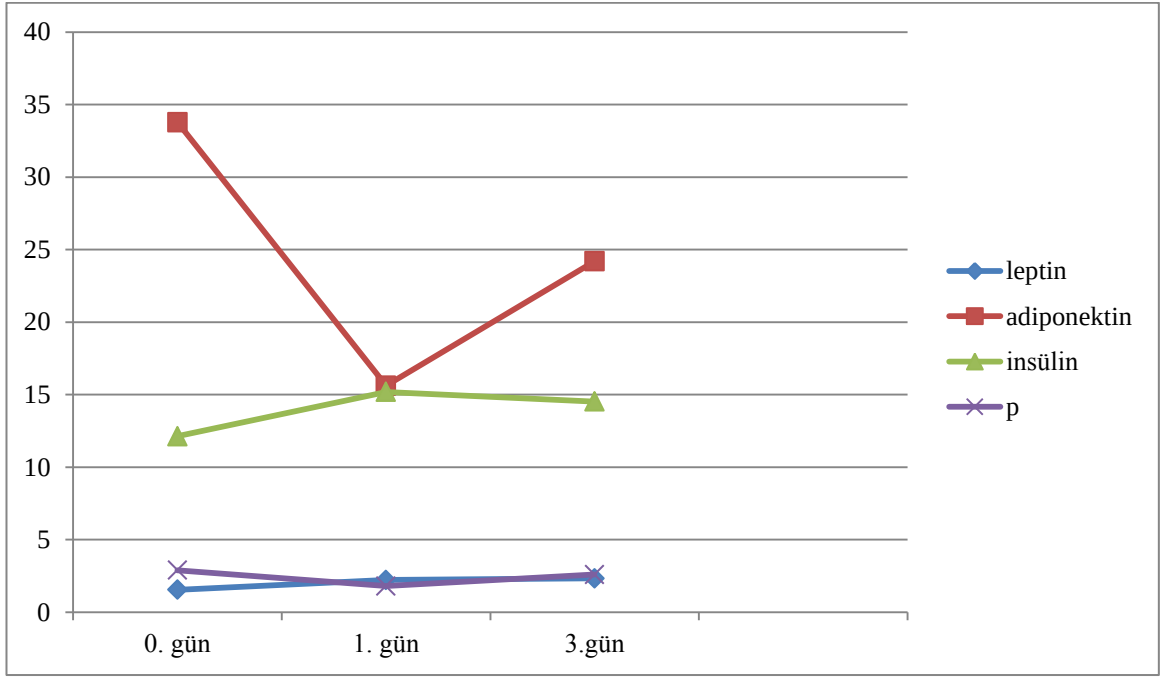
a,b: Aynı harflerle gösterilen değerlerde istatistiksel anlam izlenmedi. Farklı harflerle gösterilen değerlerde istatistiksel anlam izlendi. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 7. GLP1 ve beslenme şekli arasındaki ilişki

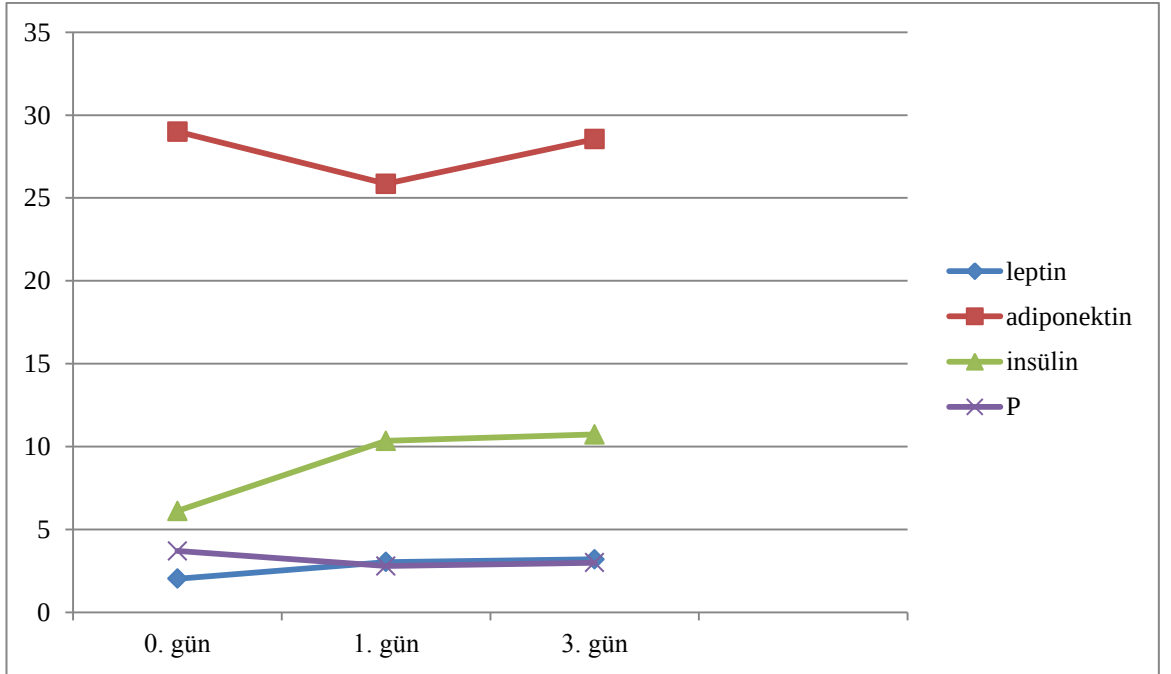
Değişken	Toplam	Enteral beslenen	Parenteral beslenen	<i>p</i>
Başlangıç GLP1(pg/ml)	2,75(0,09-9,93)	3,10(0,17-7,99)	0,59(0,09-9,93)	0,031
1. gün GLP1	2,60(0,18-38,56)	4,36(0,96-38,56)	0,86(0,18-9,49)	0,006
3. gün GLP1	2,39(0,14-197,59)	4,52(1,12-197,59)	0,63(0,14-9,49)	0,001

Tablo 8. İnsülin ve iştah hormonlarının günlere beslenme şekline göre karşılaştırılması

Değişkenler	Total (n=26)	Enteral	Parenteral	<i>p</i>
İnsülin 0 (μU/mL)	7,41 (1,60-110,80)	6,38(2,52-24,57)	10,63(1,60-110,80)	0,274
İnsülin 1	12,92 (3,18-160,90)	12,74(4,84-160,90)	12,92(3,18-38,20)	0,631
İnsülin 3	12,25(2,45-448,1)	11,56(3,53-135,70)	14,48(2,45-448,10)	0,980
Leptin 0(ng/ml)	1,86(0,001-47,25)	1,99(0,24-47,25)	1,30(0-15,27)	0,347
Leptin 1	2,48(0,001-30,09)	2,48(0,73-30,09)	2,65(0-,00-22,22)	0,432
Leptin 3	2,91(0,02-38,02)	3,64(0,48-38,02)	2,46(0,02-6,17)	0,160
Adiponektin 0 (ng/ml)	31,02±15,16	27,99(3,72-57,45)	30,87(9,47-65,94)	0,403
Adiponektin 1	22,43(9,63-62,01)	21,10(13,50-62,01)	24,85(9,63-33,07)	0,899
Adiponektin 3	24,58(3,33-69,08)	28,87±18,84	20,54±9,96	0,014
Ghrelin 0 (ng/ml)	1,099(0,58-3,66)	1,04(0,58-3,66)	1,28(0,70-1,68)	0,060
Ghrelin 1	1,107(0,58-2,75)	1,03(0,58-2,75)	1,24(0,90-2,48)	0,067
Ghrelin 3	1,070(0,55-2,42)	1,17(0,55-2,42)	0,99(0,58-1,38)	0,176
Resistin 0 (ng/ml)	1150,44(190,55-4196,90)	937,08(299,32-419690)	1602,23(190,55-4196,90)	0,118
Resistin 1	857,55(106,90-4196,90)	600,15(106,90-3452,42)	1842,99(147,90-4196,90)	0,015
Resistin 3	931,71(55,06-4196,90)	725,87±350,88	1669,61±1099,45	0,014
İGF 1 0 (ng/ml)	68,50(25-214)	85,35(25-187)	53,65(25-214)	0,297
İGF1 1	40,85(25-156)	40,45(25-156)	40,85(25,00-87,30)	0,899
İGF 1 3	48,45(25-114)	53,10(25-114)	39,10(25,00-87,30)	0,631



Şekil 9. Beslenmeye başladıktan sonra RH gelişen hastalarda hormonların ve P un değişimi



Şekil 10. Beslenmeye başladıktan sonra RH gelişmeyen hastalarda hormonların ve P un değişimi

Sadece enteral beslenme alan hastalarda günlere göre bakılan GLP1 düzeyleri; RH gelişmeyen grupta daha yüksekti. Bu yükseklik birinci gün istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu ($p= 0,047$), beslenmeye başlamadan önce ve başladıktan sonra üçüncü gündeki değerleri istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmiyordu (sırasıyla $p=0,325$, $p=0,781$).

Leptin, adiponektin, ghrelin, resistin, IGF1, insülin hormonlarının başlangıç, birinci, üçüncü gündeki seviyeleri ile birbirleri arasındaki, verilen enerji, karbonhidrat miktarları, fosfor seviyeleri ve beslenmeye başlamadan önceki seviyeleriyle APACHEII ve NRS2002 skoru arasındaki korelasyon olup olmadığı incelendi. Beslenmeye başlamadan önceki leptin seviyesi ile APACHE 2 arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,397$ $p=0,040$) ve beslenmeye başlamadan önceki leptin seviyesi ile IGF 1 seviyesi arasında orta düzeyde istatistiksel anlam içeren pozitif korelasyon saptandı ($r=0,458$ $p=0,019$). Başlangıç adiponektin seviyeleri ile NRS2002 arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon izlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,475$ $p=0,014$) (Tablo 10).

Birinci günkü IGF 1 seviyeleriyle insülin seviyeleri arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon vardı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($r=0,451$ $p=0,021$). Birinci gün bakılan resistin seviyeleriyle karbonhidrat ve verilen enerji arasında orta düzeyde pozitif bir korelasyon mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. ($r= 0,414$ $p=0,035$ ve $r= 0,529$ $p= 0,005$) (Tablo 10).

Üçüncü gün bakılan resistin seviyeleri ile IGF 1 seviyeleri arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon mevcuttu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0,440$ $p=0,024$). (Tablo 11)

GLP1 ile yapılan korelasyon analizlerinde beslenmeye başlamadan önce resistin ile orta düzeyde istatistiksel anlam içeren negatif bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,488$ $p=0,011$) ve NRS2002 skoru ile orta düzeyde istatistiksel anlam ifade eden negatif bir korelasyon mevcuttu ($r=-0,405$ $p=0,040$). Birinci günde bakılan GLP 1 ile verilen karbonhidrat ve resistin seviyeleri arasında orta düzeyde istatistiksel anlam ifade eden negatif korelasyon vardı (sırasıyla $r= -0,417$ $p=0,034$ ve $r=-0,474$ $p=0,014$). Beslenmeye başladıktan üç gün sonra GLP1 ile bakılan korelasyon analizlerinde ikinci gün verilen karbonhidrat miktarı ve resistin arasında orta düzeyde istatistiksel anlam içeren negatif

bir korelasyon izlendi. (sırasıyla $r=-0,449$ $p=0,021$ ve $r= -0,453$ $p=0,020$). Diğer, günlere göre yapılan korelasyon analizleri Tablo 10 ve 11 da detaylı olarak verilmiştir. (Tablo 12)

Refeeding hipofosfatemi gelişimini predikte etme açısından yapılan ROC analiz sonuçlarında leptin, IGF1 ve RI değerlendirildi. AUC sırasıyla:0,467 0,854 0,430 saptandı. Mortaliteyi predikte etme açısından yapılan ROC analiz sonuçlarına göre leptin için AUC: 0,661, İGF 1 için AUC: 0,613 refeeding index için AUC:0,679 olarak saptandı (Şekil 11, 12)

Tablo 9. Korelasyon analizleri 0. gün Beslenmeye başladıktan sonraki 1. Gün

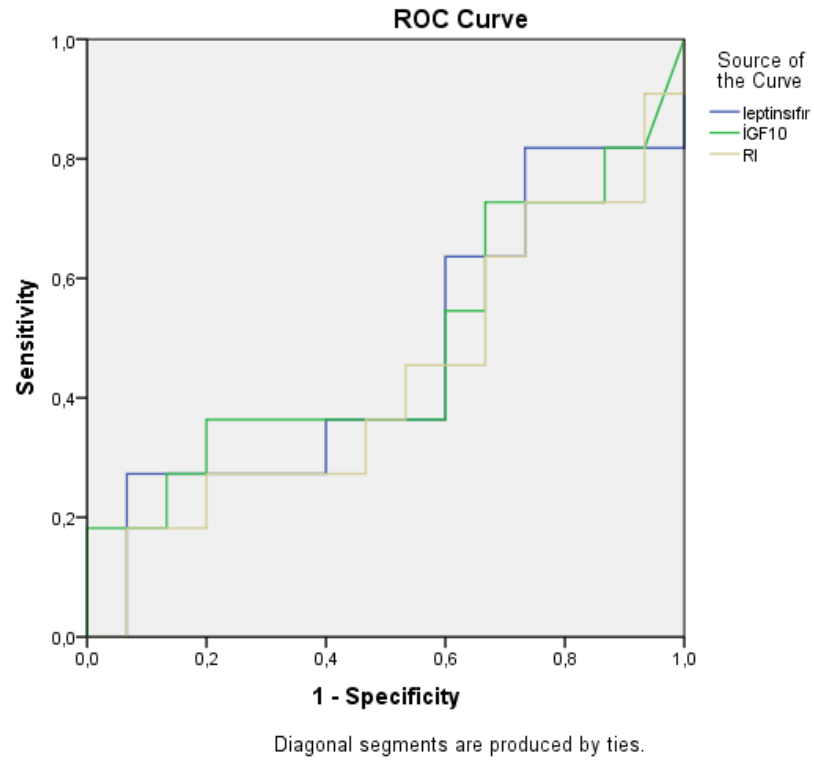
1.Değişken	2.Değişken	r	P	1.değişken	2.değişken	r	p
Leptin	Ghrelin	0,19	0,351	Leptin	Ghrelin	-220	0,28
	Adiponektin	-0,267	0,187		Adiponektin	0,244	0,23
	Resistin	0,009	0,964		Resistin	0,144	0,483
	İnsülin	0,189	0,355		İnsülin	-0,224	0,271
	APACHE2	0,397	0,044		Fosfor	0,343	0,087
	NRS2002	-0,159	0,438		Karbonhidrat	-0,068	0,741
	Fosfor	0,14	0,494		Enerji	0,026	0,901
	IGF 1	0,458	0,019		IGF 1	-0,136	0,508
Ghrelin	Adiponektin	-0,229	0,26	Ghrelin	Adiponektin	0,216	0,29
	Resistin	0,002	0,993		Resistin	-0,121	0,557
	İnsülin	0,296	0,142		İnsülin	0,028	0,891
	APACHE2	0,207	0,311		Fosfor	0,287	0,156
	NRS2002	0,272	0,179		Karbonhidrat	0,09	0,662
	Fosfor	0,652	0,001		Enerji	0,141	0,492
	IGF 1	0,19	0,351		IGF 1	-0,108	0,601
Adiponektin	Resistin	0,099	0,631	Adiponektin	Resistin	-0,009	0,964
	İnsülin	0,133	0,517		İnsülin	-0,268	0,186
	APACHE2	-0,36	0,07		Fosfor	0,637	0,001
	NRS2002	0,475	0,014		Karbonhidrat	0,171	0,403
	Fosfor	-0,293	0,147		Enerji	-0,18	0,379
	IGF 1	-0,267	0,187		IGF 1	-0,061	0,766
Resistin	İnsülin	-0,151	0,462	Resistin	İnsülin	0,208	0,309
	Fosfor	-0,092	0,654		Fosfor	0,056	0,787
	APACHE2	0,179	0,382		Karbonhidrat	0,414	0,035
	NRS2002	49	0,814		Enerji	0,529	0,005
	IGF 1	0,009	0,964		IGF 1	0,205	0,315
IGF 1	İnsülin	0,132	0,519	IGF 1	İnsülin	0,451	0,021
	Fosfor	-0,062	0,763		Fosfor	0,171	0,404
	APACHE2	-0,064	0,757		Karbonhidrat	0,271	0,181
	NRS2002	-0,276	0,172		Enerji	0,317	0,115

Tablo 10. Beslenmeye başladıktan sonraki 3.günkü değerlerin korelasyonu

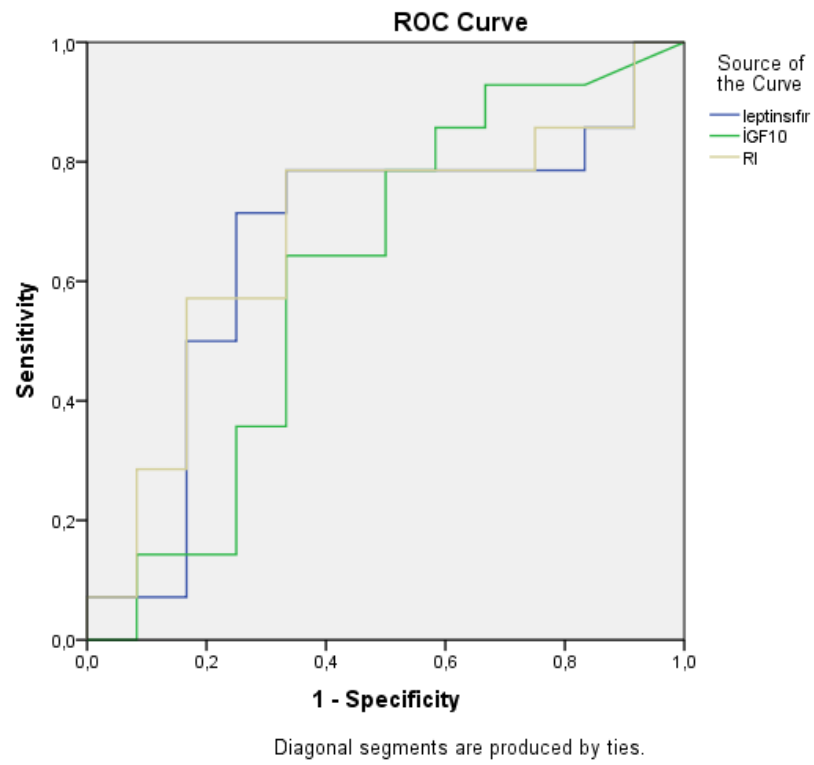
1. Değişken	2.Değişken	r	P
Leptin	Ghrelin	-0,067	0,746
	Adiponektin	0,276	0,172
	Resistin	-0,106	0,605
	İnsülin	-0,142	0,489
	Fosfor	-0,033	0,872
	Karbonhidrat	-0,087	0,674
	Enerji	-0,014	0,946
	IGF 1	0,372	0,061
Ghrelin	Adiponektin	0,21	0,303
	Resistin	0,092	0,655
	İnsülin	-0,141	0,494
	Fosfor	-0,041	0,843
	Karbonhidrat	-0,181	0,375
	Enerji	0,075	0,715
	IGF 1	-0,149	0,466
Adiponektin	Resistin	-0,069	0,739
	İnsülin	-0,342	0,088
	Fosfor	-0,081	0,694
	Karbonhidrat	-0,164	0,423
	Enerji	-0,061	0,767
	IGF 1	-0,19	0,354
Resistin	İnsülin	-0,179	0,38
	Fosfor	0,125	0,543
	Karbonhidrat	0,23	0,259
	Enerji	-0,209	0,305
	IGF 1	-0,44	0,024
İGF1	İnsülin	0,375	0,059
	Fosfor	0,374	0,06
	Karbonhidrat	0,205	0,316
	Enerji	0,279	0,167

Tablo 11. GLP1 ve günlere göre korelasyon analizleri

1. değişken	2. değişken	r	p
GLP1 Başlangıç	leptin	0,045	0,828
	adiponektin	-0,384	0,053
	ghrelin	0,021	0,919
	resistin	-0,488	0,011
	IGF1	0,051	0,806
	İnsülin	0,028	0,891
	P	0,157	0,445
	APACHE2	0,114	0,578
	NRS2002	-0,405	0,04
1. gün GLP1	KH	-0,417	0,034
	Enerji	-0,16	0,436
	P	0,337	0,092
	İnsülin	0,246	0,226
	Leptin	0,256	0,207
	Adiponektin	0,187	0,36
	Ghrelin	0,038	0,853
	Resistin	-0,474	0,014
	İGF1	0,143	0,485
3. gün GLP1	KH	-0,449	0,021
	Enerji	0,062	0,765
	P	-0,359	0,071
	İnsülin	0,36	0,071
	Leptin	0,262	0,196
	Adiponektin	0,036	0,862
	Ghrelin	0,114	0,579
	Resistin	-0,453	0,02
	İGF1	0,377	0,058



Şekil 11. RH gelişimini predikte etme



Şekil 12. Mortaliteyi predikte etme

5. TARTIŞMA

Bu çalışma yoğun bakım ünitesinde Refeeding Hipofosfatemi gelişimi ile iştah hormonları arasında ilişkiyi araştıran bir pilot çalışmadır. Bu çalışmanın tek merkezli olması, hasta sayısının az olması, gruplarının heterojen olması nedeniyle bazı kısıtlılıkları vardır.

Yoğun bakım hastalarında hipofosfatemi; çok sayıda etkileyen faktör olmasından dolayı daha yüksek prevalansa sahiptir. Hipofosfatemi; nonspesifik semptom ve bulgularla seyretmesi ve çoğu biyokimya panellerinde fosfor seviyesinin ölçümü yer almaması nedeniyle gözden kaçmaktadır. Ayrıca önemli hasta gruplarında artmış mortalite ile ilişkilidir (3).

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda beslenmeye başladıktan sonraki en düşük fosfor seviyeleri birinci gün saptanmıştır. Elnenaei ve ark yaptığı cerrahi hastaların da bulunduğu çalışmada refeeding hipofosfatemi gelişen 9 hastada 12-36 saat sonra belirgin fosfor düşüşü izlenmiştir (12). Kırk dört gün boyunca açlık gösterisi yapan bir kişide beslenmeye başladıktan sonra birinci günde hipofosfatemi geliştiği gösterilmiştir (11).

Refeeding hipofosfateminin; kritik hastalarda insidansı %20- 40 arasında değişmekte, travma hastalarında %80 lere kadar ulaşabilmektedir. Bizim çalışmamızda iç hastalıkları ve genel cerrahi yoğun bakımda yatan ve çalışmaya alınan 26 hastada refeeding hipofosfatemi sıklığı %42 saptanmıştır. RH insidansını dikkate alan çalışmalar arasında belirgin tutarsızlıklar mevcuttur. Marik ve Bedigian' ın medikal ve cerrahi yoğun bakım hastalarında yaptığı bir çalışmada RH insidansını %34 olarak bildirilmişlerdir ve

bu sonuç bizim verilerimizden daha düşüktür (14). Bu onların çalışmasındaki düşük APACHE 2 skorundan kaynaklanmış olabilir. Basri ve ark nın dahiliye yoğun bakımda yaptığı başka bir çalışmada hipofosfatemi %25 olarak saptanmıştır (112). Bizim çalışmamızda refeeding hipofosfatemi sıklığının daha fazla olmasının sebebi çalışmamızda yaş ortalamasının daha yüksek olması, hastaların başlangıç albumininin daha düşük olması olabilir. Elnenaei ve ark. nın yaptığı bir çalışmada refeeding hipofosfatemi sıklığı %26 saptanmıştır. Bu çalışmaya sadece parenteral nutrisyon alan hastalar alınmış ve yaş ortalaması 53 yıldır (12).

Jonathan ve ark nın yaptığı açık kalp cerrahisini takiben gelişen hipofosfatemi sıklığını araştıran çalışmada belirgin hipofosfatemi insidansı %34 olarak saptanmıştır (113). Coskun ve ark. nın yoğun bakımda yatan hastalarda yaptığı çalışmada ise RH sıklığı %52,1 olarak saptanmıştır (114).

Kanserli hastalarda malnutrisyon riski yüksektir. Bunun birçok sebebi vardır. Kanserli hastalarda akut faz proteinleri, IL-6 veya ubiquitine- proteasome kompleksi gibi inflamatuvar ve katabolik mediatörlerde artış malnutrisyon sebeplerinden bir tanesidir. Gastrointestinal yola basıya bağlı disfaji veya yutma fonksiyonunda bozulma, erken doyma, bulantı, kusma, karın ağrısı olabilir. Bundan başka tümör organ fonksiyonlarına sindirim enzimlerinin eksikliği sonucu (pankreatik ve bilier kanser) diyare gibi sebeplerle organ fonksiyonlarına zarar verebilir. Ayrıca kanser tedavisine bağlı (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) beslenme bozuklukları ve dolayısıyla malnutrisyon gelişebilir (115). Malnutre hastalar refeeding gelişimi açısından risk altındadır (116). Bizim hastaların 11' unda (% 42,0) malignite ve maligniteye bağlı problemlerden dolayı yoğun bakıma yatış öyküsü mevcuttu.

Refeeding sendromu için metabolik bozuklukları olan, malnutre, ileri yaşlı hastalar ve malignitesi bulunan hastalar daha riskli grubu oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamızda ortalama yaş 62 idi ve % 42,0'sinde malignite mevcuttu. Ayrıca ortalama NRS2002 skoru 4,23 idi. RH sıklığının daha fazla olmasındaki etkenlerden bazıları da yukarıda saydığımız sebepler olabilir.

Basri MN ve ark yaptığı bir çalışmada hipofosfatemi kadınlarda(%67) erkeklerden (%33) daha fazla saptanmıştır. Bu kadınlardaki hormonal değişimlerin fosfat düzeyini

etkilemesiyle açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda Basri ve ark. nın yaptığı çalışmaya uyumlu olarak kadınların %66 sında erkeklerin %29'unda refeeding hipofosfatemi gözlenmiştir (112).

Bizim çalışmamızda enteral nutrisyon alan hastalarla parenteral nutrisyon alan hastalar arasında RH gelişimi açısından farklılık gözlenmemiştir. Elnanei ve ark yaptığı çalışmada RH sıklığının daha az izlenmiş olmasının bir sebebi de sadece parenteral nutrisyon alan hastaların çalışmaya alınmış olması olabilir.

Fosfat düşüklüğünün mortaliteye etkisi değişik çalışmalarda araştırılmıştır. Giovannini çalışmasında hipofosfatemik hastalarda mortalite oranını %22 olarak saptamıştır (117). Mehmet Turan ve ark yaptığı bir çalışmada hipofosfatemik hastalarda mortalite oranı %22, fosfat düzeyi normal hastalarda mortalite oranı %19,5 olarak bulunmuştur (118). Bizim çalışmamızda RH gelişen hastalarda mortalite %27, gelişmeyen hastalarda %73 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bunun nedeni RH gelişmeyen grupta SOFA skorunun istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek olması olabilir. Bundan başka istatistiksel anlam içermeseler de refeeding hipofosfatemi gelişmeyen grupta gelişen gruba göre Charlton komorbidite indexinin yüksek oluşu, APACHE 2 skorunun yüksek oluşu, yaş ortalamasının yüksek oluşu, NRS2002 skorunun yüksek oluşu bu farkı oluşturmuş olabilir. Ayrıca sadece bir hastada ciddi hipofosfatemi (<1 mg/dl) izlenmesi ve protokollere uygun fosfor replasmanları yapılmış olması ve Harrison Benedicte göre hesaplanan enerjinin düşük başlanıp sonradan protokollere uygun kontrollü artırılmasına bağlı RH ye bağlı mortalitede azalmaya yol açmış olabilir. Hastalar 3 gün süreyle takip edilmiş olup sonraki günlerde gelişen komplikasyonlar takip edilmemiştir.

Hiperglisemi ve insülin rezistansı yoğun bakım hastalarında yaygın ve yoğun bakım hastaları için kötü prognostik belirleyici olarak tanımlanabilir. Obezite ve Tip 2 DM de adipositokinler sistemik insülin rezistansı oluşturan kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili kritik mediatörlerdir (119). Ancak refeeding hipofosfatemi ile bu adipositokinler (leptin, adiponektin) arasında yapılmış çalışma henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamız pilot çalışma niteliğinde olacaktır.

Yeniden beslenmeyle yoğun bakım hastalarında leptin düzeyindeki değişimi incelemek amacıyla leptin düzeyi takip edildi. Çalışmamızda beslenmeye başlamadan önceki

serum leptin seviyeleri düşük bulunmuştur. Beslenmeyle birlikte belirgin artış izlenmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda serum leptin konsantrasyonları yoğun bakıma yatırılan kritik hastalarda düşük seviyelerde saptanmıştır. Bizim hastalarımızdaki serum leptin seviyelerindeki bu düşüklüğün sebebi azalmış sentez veya artmış metabolik klirensle ilgili olabilir. Ayrıca hastalardaki ağır metabolik koşullar ve malnutrisyon da serum leptin seviyelerindeki düşmeyi açıklayabilir. Leptinin fonksiyonlarından biri de enerji harcamasının ve bazal metabolik hızın artırılmasıdır. Açlık, malnutrisyon ve kritik hastalık varlığında bu şekilde vücutta bir adaptasyon mekanizması gelişmiş olabilir ve böylece enerjinin hesaplı kullanılması işlevine yardımcı olmuş olabilir. Jorgensen ve ark. sağlıklı erkeklerde yaptığı bir çalışmada serum leptin seviyelerinin istirahat bazal metabolik hız ile güçlü pozitif bir ilişkisinin olduğunu gösterdi (120). Anorexia nervosada da çok düşük leptin seviyeleri tarif edilmiştir (121). Tzenale ve ark. nın yaptığı bir çalışmada operasyondan sonraki erken saatlerde bakılan leptin seviyeleri düşük izlenmiş (122). Moses ve ark nın da anoreksia nervosalı hastalarda yapmış olduğu çalışmada hastaneye yatışta hastaların leptin seviyeleri düşük izlenmiş ve beslenmeyle artış gözlenmiştir (123).

Bu çalışmada insülin ve leptin seviyelerinde birlikte artış gözlenmiştir. İnsülin tedavisi altındaki bazı diyabetik hastalarda leptin düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiş. Bu durumun, insülinin leptin sekresyonunu stimüle etmesine mi bağlı olduğu yoksa insülin rezistansının hem insülin, hem de leptin düzeylerini mi artırdığı bilinememektedir (124). Ancak karakteristik olarak insülin rezistansı bulunan polikistik over sendromlu hastalarda periferik insülin duyarlılığını artıran troglitazon tedavisi ile insülin rezistansı düzelmesine cevap olarak insülin değerlerinde düşme gözlemlendiği, fakat leptin düzeylerinde düşme olmadığı bildirilmektedir. Bu durum insanlarda insülin rezistansında görülen hiperinsülineminin leptin düzeylerini etkilemediğini düşündürmektedir. Bunun nedeninin de kan leptin seviyesini ayarlayan yağ dokusundaki insülin direnci olabileceği düşünülmektedir (125).

Yoğun bakım hastalarında açlıkta ve açlık sonrası yeniden beslenmeye başladıktan sonra adiponektin cevabındaki değişimi inceledik. Çalışmamızda beslenmeye başlamadan önce bakılan adiponektin seviyeleri yüksek izlenmiş iken beslenmeyle birlikte düşüş gözlemlendi. Ayrıca bizim çalışmamızda beslenmeye başlamadan önce adiponektin ile NRS2002 arasında yaptığımız korelasyon analizinde orta düzeyde

istatistiksel anlamlılık içeren pozitif korelasyon saptadık. Beslenme bozukluğu olan malnutre hastalarda serum adiponektin seviyelerinin yüksek ve beslenme sonrası düşük izlenmesi ve malnutrisyon derecesiyle yükselen adiponektin seviyeleri adiponektinin enerji kısıtlılığı durumlarında enerji homeostazisinin sürdürülmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (126). Moses ve ark nın anoreksia nervosa kadınlarında yaptığı bir çalışmada hastaneye yatışta adiponektin seviyeleri normal kişilere göre yüksek izlenmiş. Hastaneden taburcu olurken ki değerleri hastaneye yattığındaki değerlerinden belirgin düşük izlenmiş (123). Bosy-Westphal ve ark. beslenmeye başladıktan 12 hafta sonra adiponektin seviyelerinde nonspesifik düşüş izlemişler (127).

Adiponektin seviyelerinin RH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında farklılık arz edip etmediğine bakıldı. Refeeding hipofosfatemi gelişmeyen grupta adiponektin seviyeleri daha yüksek izlendi. Birinci gün RH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre daha düşüktü. Birinci gün adiponektin seviyelerinin RH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre istatistiksel anlam içerecek şekilde daha düşük izlenmesi beslenmeye başlandığı zaman RH gelişen gruba verilen fazla enerjiye bağlanabilir. Refeeding hipofosfatemi gelişen grupta adiponektinin seviyelerinin düşük izlenmesi metabolik dengenin değişmesi ve bu kötü metabolik koşullar da adiponektinin adipositlerden salınımını down regülasyona uğratmış olabilir (128)

Leptin ve adiponektinin inflamatuvar cevapta ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (129, 130). Çalışmamızda hastalığın şiddetinin bir göstergesi olan APACHEII skoruyla leptin ve adiponektin arasındaki korelasyonu incelendi. Leptin ile APACHE2 arasında orta düzeyde istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon, adiponektin ve APACHE2 ile orta düzeyde negatif istatistiksel anlam içermeyen bir korelasyon izlendi. Bu durum adipokinlerin (leptin, adiponektin..) inflamasyondaki ve hastalık şiddetini belirlemedeki rollerini gösteren önemli bulgulardır. Karpacivius ve ark yaptığı akut pankreatit şiddetini predikte etmede adipokinlerin rolü üzerine yapılan çalışmada bizim çalışmamızla uyumlu olarak pankreatit şiddetiyle leptin arasında pozitif, adiponektin arasında negatif korelasyon izlenmiştir (131).

Ghrelin seviyelerinde beslenmeyle değişim ve beslenme yönteminin ghrelin salınımına etkisi incelendi. Ghrelin seviyelerinde beslenmeyle belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Ancak enteral beslenen hastalarda beslenmeyle ghrelin seviyelerinde artış izlenirken parenteral beslenmeyle azalma gözlenmiştir. Bu ghrelinin esas olarak gastrik oksintik hücrelerden salınmasına bağlı olabilir. Enteral nutrisyon ghrelin salınımını tetiklemiş olabilir. Tschop ve ark serum ghrelin seviyelerinin açlıkla arttığı ve yeniden beslenmeyle veya oral glukoz alımıyla azaldığını tespit etmişler, ancak su verilmesiyle oluşturulan gastrik distansiyon ghrelin seviyelerinin düşmediğini gözlemlemişlerdir. Bundan dolayı insülin sekresyonuyla ilişkili olduğunu düşünmüşler (132) ancak başka bir çalışmada standart bir öğüne eşdeğer nonkalorik fiber verilmesinin ghrelin seviyelerini düşürdüğünü göstermişlerdir (133).

Leptin ve ghrelin antagonistik mekanizmalarla işlev görmektedirler. Bu sebeple aralarında negatif bir korelasyon beklenirken bizim çalışmamızda leptin ve ghrelin arasında korelasyon saptanmadı. Buna sebep verilen nutrisyon ürünlerinin barsak L hücrelerini uyaracak yoğunlukta olmaması olabilir. Tschop ve ark. obezlerde açlık plazma ghrelin seviyeleriyle açlık plazma leptin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptamışlardır (132). Bizim çalışmamızla uyumlu olarak Chan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada sağlıklı gönüllülere leptin verilmesinden sonra ghrelin seviyelerinin birkaç saatten birkaç güne kadar değişmediği gözlenmiş, bu durum leptinin ghrelin sekresyonunu düzenlemediğini göstermiştir (134).

Resistin akut inflamasyonun ve insülin resistansının göstergelerinden biri olduğu için insülin sekresyonu ve APACHEII arasında korelasyon beklenmektedir. Çalışmamızda beslenmeye başlamadan önce bakılan resistin seviyeleri ile APACHEII arasında korelasyon izlenmedi. Koch ve ark yaptığı çalışmada da APACHEII seviyeleri ile resistin arasında bir korelasyon saptamadı (135).

Diğer çalışmaların aksine beslenmeyle birlikte rezistin seviyelerinde düşme gözledik. Bunun sebebi hastaların yatışındaki akut hastalığın şiddetiyle alakalı olabilir. Tedaviyle akut hastalıkta düzelme resistin seviyelerinde düşmeyi açıklayabilir.

IGF-1 beslenme durumunun göstergelerinden biri olduğu için açlık İGF 1 düzeylerinin düşük olması ve beslenmeyle artış göstermesi beklenir. Bizim çalışmamızda İGF 1 seviyeleri birinci gün düşük, üçüncü gün yükselmeye başlamış olarak bulundu. Takiplere devam edilseydi muhtemelen İGF 1 seviyelerinde daha da yükselme gözlenebilecekti. Burada muhtemelen protein ile beslemede yetersizlik olduğu

düşünülebilir. Ayrıca birinci günde RH gelişen hastalarda daha düşük İGF 1 seviyelerinin gözlenmesi beslenme durumunun RH gelişen grupta daha kötü olduğunu düşündürülebilir.İsley ve ark. nin yaptığı çalışmada yeterli enerji ve protein desteğiyle İGF 1 seviyelerinin yükseldiği gözlemlendi. Düşük protein ve normal enerji verildiği zaman İGF 1 seviyelerinde önce geçici bir düşüş sonra da yükselme gözlenmiştir. Hem enerji hem protein yetersiz beslenildiğinde IGF 1 seviyelerinde düşme belirlenmiştir (136).

GLP-1 salınımında enteral beslenmeyle daha fazla artış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle enteral beslenen hastalarda GLP-1'in insülin salgılatıcı etkisi sebebiyle RH gelişme riskinin son zamanlarda yapılan çalışmalara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (137). Çalışmamızda enteral beslenen hastalarda GLP-1 düzeyi yüksek iken, insülin düzeyleri parenteral beslenen grupta daha fazladır. Bu durum parenteral nutrisyonlardaki yüksek karbonhidrat miktarına bağlı olabilir.

Refeeding hipofosfatemi yoğun bakımda yatan hastalarda önemli bir sağlık sorunudur. Beslenmenin bu tür riskli hastalarda daha dikkatli yapılması ve yakın elektrolit takibi yapılması gerekmektedir.

İştah vücutta kompleks mekanizmalarla düzenlenmektedir. Yoğun bakımda yatan hastalarda bu mekanizmalarda hastalığın şiddetiyle farklı değişimler olmaktadır. Bu çalışmayla hastalardaki değişimleri gözlemledik. Vücudun enerji kullanımında ve inflamasyona cevaptaki önemini ortaya koyduk. Daha çok sayıda hasta grubu içeren yeni çalışmalarla bu hormonlar hakkında bilinmeyenler daha açık ortaya konacaktır.

6. SONUÇLAR

Yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda refeeding hipofosfatemi sıklığı ve iştah hormonları ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların yaş ortalaması $62,81 \pm 18,29$ yıl, refeeding hipofosfatemi gelişenlerin yaş ortalaması $62,81 \pm 18,29$ yıl, refeeding hipofosfatemi gelişmeyenlerin yaş ortalaması $66 \pm 19,01$ yıl idi.
2. Yoğun bakıma yatış sebebi en sık %26,9 ile sepsis ve cerrahi sebeplerdi.
3. Hastaların alt hastalıklarından en fazla malignite (11 hasta), ikinci sırada hipertansiyon (altı hasta) mevcuttu.
4. Hastaların %73'ünde enfeksiyon, %19'unda akut böbrek yetmezliği gelişti.
5. Hastaların 14'ü (%53,8) enteral, 12'si (%46,2) parenteral yolla beslendi.
6. Erkeklerde RH gelişen hasta sayısı beş (%29,4) gelişmeyen hasta sayısı 12 (%70,5); kadınlarda RH gelişen hasta sayısı altı (%66,6) gelişmeyen hasta sayısı üç (%33,3) idi.
7. Çalışmaya alınan hastaların hastaneye yatışında bakılan ortalama APACHEII skoru $22,7 \pm 7,1$ ve SOFA skoru $4,0 \pm 3,3$ idi. Refeeding hipofosfatemi gelişmeyen grupta, RH gelişen gruba göre APACHEII ve SOFA skoru daha yüksekti.
8. Refeeding hipofosfatemi gelişimi açısından enteral beslenen ve parenteral beslenen hastalar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.
9. Hastaların 14'ü öldü. Refeeding hipofosfatemi gelişenlerin üçü, gelişmeyenlerin 11'i öldü.
10. Ortalama hastanede kalış süresi $31,23 \pm 35,27$ gün; RH gelişenlerde $36,18 \pm 35,91$ gün, RH gelişmeyenlerde $27,60 \pm 35,59$ gün idi.

11. Refeeding gelişen hastalarla, gelişmeyen hastaların K, Ca, Na değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
12. Beslenmeye başlamadan önce bakılan fosfor; RH gelişen grupta 2,9 mg/dl, RH gelişmeyen grupta 3,7 mg/dl idi. Beslenmeye başladıktan bir gün sonra bakılan fosfor değerlerinde anlamlı farklılık mevcuttu.
13. Hastaların beslenmeye başladıktan sonraki birinci günde bakılan adiponektin seviyeleri RH gelişmeyen grupta gelişen gruba göre daha yüksekti.
14. Refeeding hipofosfatemi gelişen hastalarla, gelişmeyen hastaların leptin, ghrelin, resistin, IGF1, GLP1 seviyeleri arasında beslenmeye başlamadan önce, başladıktan sonraki birinci ve üçüncü günde anlamlı farklılık yoktu
15. Enteral beslenme alan hastalarda, parenteral beslenme alan hastalara göre beslenmeye başlamadan önce, beslenmeye başladıktan bir gün sonra ve beslenmeye başladıktan üç gün sonra bakılan GLP1 düzeyleri anlamlı derecede daha yüksekti.
16. Enteral beslenme alan hastalarda, parenteral beslenme alan hastalara göre üçüncü gün bakılan adiponektin seviyeleri anlamlı derecede yüksekti. Beslenmeye başladıktan bir gün ve üç gün sonra bakılan resistin seviyeleri parenteral beslenen hastalarda enteral beslenen hastalara göre daha anlamlı derecede daha yüksekti.
17. Refeeding hipofosfatemi gelişen hastalarda günlere göre bakılan adiponektin değerlerinde; beslenmeye başladıktan birinci ve üçüncü günde bakılan seviyeleri beslenmeye başlamadan önceki seviyelerine göre anlamlı derecede düşüktü.
18. Beslenmeye başlamadan önce bakılan leptin ve IGF1 ile leptin APACHEII arasında anlamlı derecede orta düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. Adiponektin ile NRS2002 arasında orta düzeyde pozitif anlamlı korelasyon saptandı.
19. Beslenmeye başladıktan bir gün sonra bakılan resistin seviyeleri ile verilen karbonhidrat miktarı arasında ve verilen enerji miktarı arasında anlamlı derecede orta düzeyde pozitif korelasyon saptandı.
20. Beslenmeye başladıktan üç gün sonra bakılan resistin ve IGF1 seviyeleri arasında anlamlı derecede orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.

21. Beslenmeye başlamadan önce, beslenmeye başladıktan bir gün sonra ve üç gün sonra bakılan GLP1 seviyeleriyle resistin seviyeleri arasında anlamlı derecede orta düzeyde negatif korelasyon izlendi.
22. Başlangıçta bakılan GLP1 seviyeleriyle NRS2002 skoru arasında orta düzeyde negatif anlamlı derecede korelasyon izlendi.
23. Refeeding hipofosfatemiyi predikte etme açısından bakılan AUC sırasıyla 0,467, 0,854, 0,430 olarak saptandı.

KAYNAKLAR

1. Reilly RF. Disorders of serum phosphorus. In *Nephrology in 30 Days*, (Eds Reilly RF and Perazella MA) New York: McGrawHill. 2005; 161–176.
2. Bugg NC, Jones JA. Hypophosphataemia: pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia*. 1998; 53:895-902.
3. Geerse DA, Bindels AJ, Kuiper MA and et al. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. *Crit Care*. 2010; 14(4): R147.
4. Shor R, Halabe A, Rishver S, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(1):67-72.
5. Fu JH, Zang B. The occurrence of hypophosphatemia and its prognostic value in intensive care unit patients. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012; 24 (1): 29-32.
6. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP, Erasmus RT. Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa. *J Clin Pathol* 2008; 61:1104–7.
7. Vignaud M, Constantin JM, Ruivard M, et al.; Azurea Group (Anorexierea Study Group). Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Crit Care*. 2010; 14:R172.
8. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition*. 2009; 25:364-7.
9. Miller DW, Slovis CM. Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics. *Am J. Emerg Med* Jul. 2000; 18(4):457-61.
10. Hoffer LJ. Metabolic consequences of starvation. M. Shils, J.A. Olson, M. Shike, A.C. Ross, Editors, *Modern Nutrition in Health and Disease*, (10th ed.), Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD 2006, pp. 741–748
11. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition*. 2001; 17:632–637.
12. Manal O. Elnenaei, Jamshid Alaghband-Zadeh, Roy Sherwood Leptin and insulin growth factor 1: diagnostic markers of the refeeding syndrome and mortality, *British Journal of Nutrition* (2011) 1-7

13. Zeki S, Culkin A, Gabe SM and Nightingale JM. Refeeding hypophosphataemia is more common in enteral than parenteral feeding in adult in patients. *Clin Nutr* 2011; 30:365–8.
14. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg* 1996; 131:1043–7.
15. Slatopolsky E, Rutherford R, Rosenbaum K, Martin K, Hruska. Hyperphosphatemia. *ClinNephrol*. 1977; 7: 138–46.
16. Knochel J, Agarwal R. Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In: Brenner BM, ed. *The kidney*. Philadelphia: Saunders, 1996: 1086–133.
17. Danisi G, Straub RW. Unidirectional influx of Phosphate across the mucosal membrane of rabbit small intestine. *Pflügersarchiv*. 1980; 385: 117–22.
18. Juan D, Liptak P, Gray TK, Absorption of inorganic phosphate in the human jejunum and its inhibition by salmon calcitonin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1976; 43:517–22.
19. Walling MW, Intestinal inorganic phosphate transport. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1978; 103: 131–47.
20. Clark I. Importance of Dietary $\text{Ca}:\text{PO}_4$ ratios on skeletal Ca, Mg and PO_4 metabolism. *American Journal of Physiology*. 1969; 217: 865–70.
21. Wilkinson R. Absorption of calcium, phosphorus and magnesium. In: BEC Nordin, ed. *Calcium, Phosphate and Calcium Metabolism*. London Churchill Livingstone. 1976; 36–112.
22. Robertson WG. Plasma phosphate homeostasis. In: BEC Nordin, ed. *Calcium, Phosphate and Calcium Metabolism*. London Churchill Livingstone. 1990, 217–29.
23. Harris CA, Baer PG, Chirito E, Dirks JH. Composition of mammalian glomerular filtrate. *American Journal of Physiology* 1974; 227: 972–6.
24. Murer H, Marcovich D, Biber J. Renal and small intestine sodium-dependent symporters of phosphate and sulphate. *J. Exp Biol*. 1994; 196: 167–81
25. Bellorin-Font E, Milanes CL, Urbina D, et al. The regulation of sodium phosphate cotransport in the kidney. In: Puschett J, Greenberg A, eds. *Diuretics*, vol II. London: Elsevier Science, 1990: 427–33.

26. Cheng L, Liang CT, Sacktor B. Phosphate uptake by renal membran evesicles of rabbits adapted to high and low phosphorus diet. *Am J. Physiol.* 1983; 245: F175–80.
27. Bellorin-Font E, Starosta R, Milanes CL, et al. Effect of acidosis on PTH-dependent renal adenylate cyclase in phosphorus deprivation: role of G proteins. *Am J. Physiol.* 1990; 258: F1640–49.
28. Caverzasio J, Bonjour JP. Resistance to parathyroid hormone-induced inhibition of inorganic phosphate transport in opossum kidney cells cultured in low inorganic phosphate medium. *J. Endocrinol* 1992; 134: 361–68.
29. Murer H et al. The sodium phosphate cotransporter family SLC34. *PflugersArch.* 2004; 447: 763–767.
30. Favus MJ. Intestinalabsorption of calcium, magnesium, andphosphorus. In*Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, (EdsCoe FL andFavus MJ) Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002: 48–73.
31. Rubin MF, Narins RG. Hypophosphatemia: pathophysiological and practical aspects of its therapy. *Semin Nephrol.* 1990; 10:536-45.
32. Knochel JP. The pathophysiology and clinical charecteristics of severe hypophosphatemia. *Archives of Internal Medicine.* 1977; 137: 203-20
33. King AL, Sica DA, Miller G, Pierpaoli S. Severe hyophosphatemia in a general hospitalized population. *South Med J.* 1987; 80: 831–35.
34. Stein JH, Smith WO, Ginn HE. Hyophosphatemia in acutealcoholism. *Am J. Med Sci.* 1966; 252: 78–83.
35. Brautbar N, Leibovici H, Massry SG. On th emechanism of hyophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for an increase in muscle glycolysis. *Mineral Electrolyte Metab.* 1983; 9: 45–49
36. Weisinger JR, Bellorin-Font E, Magnesium and phosphorus, *Lancet*, 1998: 352: 391-6.
37. Drezner MK, Lobaugh Lyles KW. The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Normal AW, Schaefer K, Herath D, Grigoleit HG, eds. *Vitamin D: chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism.* Berlin: Walter de Gruyter, 1982: 945–54.

38. Clark BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 479–84.
39. Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *Am J Med.* 1992; 92: 455–59.
40. O'Connor LR, Klein KL, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N. Engl J. Med.* 1977; 297: 901.
41. Klinik Nutrisyon Temel Kavramlar, İkinci Baskı, 2002.
42. Schnitker MA, Mattman PE and Bliss TL, "A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war," *Archives of Internal Medicine*, 1951; 35 (1):69–96.
43. Keys A., "The residues of malnutrition and starvation," *Science*, 112 (2909), 1950:371–373.
44. Mehanna H, Nankivell PC, Moledina J. and Travis J. "Refeeding syndrome-awareness, prevention and management," *Head and Neck Oncology*, 2009; 1(1):4.
45. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract.* 2005; 20:625-633.
46. Lauts NM. Management of the patient with refeeding syndrome. *J. Infus Nurs.* 2005; 28: 337-342.
47. Marinella M. The refeeding syndrome and hypophosphatemia. *Nutr Rev.* 2003; 61: 320-323.
48. National Institute for Health and Clinical Excellence (2006), Nutrition support in adults. Clinical guideline CG32. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, and L. Stryer, *Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, NY, USA, 2002.
49. S. P. Allison, "Effect of insulin on metabolic response to injury," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1980; 4 (2):175–179,.
50. Ekberg K., Landau BR., Wajngot A., et al., "Contributions by kidney and liver to glucose production in the postabsorptive state and after 60 h of fasting," *Diabetes*, 1999; 48(2):292– 298.
51. Hoffer LJ. "Metabolic consequences of starvation," in *Modern Nutrition in Health and Disease*, M. Shils, J. A. Olson, M. Shike, and A. C. Ross, Eds., Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, Md, USA, 2006.
52. Reuler JB, Girard DE and Cooney TG. "Current concepts. Wernicke's encephalopathy," *New England Journal of Medicine*, 1985; 312(16): 1035–1039.

53. Drenick EJ, Joven CB and Swendseid ME. "Occurrence of acute Wernicke's encephalopathy during prolonged starvation for the treatment of obesity," *New England Journal of Medicine*, 1966; 274: 937–939.
54. Klein CJ, Stanek GS and Wiles CE. III, "Overfeeding macronutrients to critically ill adults: Metabolic complications," *Journal of the American Dietetic Association*, 1998; 98:795–806.
55. Solomon SM and Kirby DF, "The refeeding syndrome: a review," *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1990; 14 (1):90–97.
56. Bloom WL, "Inhibition of salt excretion by carbohydrate," *Archives of Internal Medicine*, 1962; 109:26–32.
57. Kohn MR, Golden NH, Shenker IR: Cardiac arrest and delirium: presentations of refeeding syndrome in severely malnourished adolescents with anorexia nervosa. *J. Adolesc Health* 1998; 22: 239–243.
58. Z. Stanga, A. Brunner, M. Leuenberger et al., "Nutrition in clinical practice—the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment," *European Journal of Clinical Nutrition*, 2008; 62(6):687–694.
59. HM. Mehanna, J. Moledina, and J. Travis, "Refeeding syndrome: what it is, and how to prevent and treat it," *BMJ*, 2008; 336: 1495–1498.
60. Hayek ME and Eisenberg PG, "Severe hypophosphatemia following the institution of enteral feedings," *Archives of Surgery*, 1989; 124 (11):1325–1328.
61. Chudly AE, Ninan A, Young GB: Neurological signs and hypophosphataemia with total parenteral nutrition. *Can Med Assoc J*. 1981; 125: 604–607.
62. Cumming AD, Farquhar JR and Bouchier IADb "Refeeding hypophosphataemia in anorexia nervosa and alcoholism," *British Medical Journal*, 1987; 295 (6596): 490–491.
63. Hoffmann M, Zemlin AE, Meyer WP and Erasmus RT, "Hypophosphataemia at a large academic hospital in South Africa," *Journal of Clinical Pathology*, 2008; 61(10):1104–1107.
64. Berger MM, Rothen C, Cavadini C, Chiolerio RL: Exudative mineral losses after serious burns: a clue to the alterations of magnesium and phosphate metabolism. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65:1473-1481.

65. Gonzalez AG, Fajardo-Rodriguez A, Gonzalez-Figueroa E. The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment (English abstract). *Nutr Hosp* 1996; 11: 98.
66. Nutritional support in adults. National Institute for health and Clinical Excellence Quick Reference Guide.
67. www.uptodate.com
68. Kojima M, Hosoda H, Date Y: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402:656- 660.
69. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T et al: Stomach is a major source of circulating ghrelin and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001; 86: 4753- 4758.
70. Sleisenger C, Fortran B. *Gastrointestinal and Liver Disease: WB Saunders* 7th ed., 2002.
71. Volante M, Allia E, Gugliotta P: Expression of ghrelin and GHS receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002a; 87:1300-1308.
72. Casanueva FF, Dieguez C: Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*, 2002; 3:325-338.
73. Tanaka M, Hayashida Y, Nakao N, Nakai N, Nakashima K: Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochem Biophys Acta*, 2001; 1522: 62- 65.
74. Inui A: Ghrelin an somatotrophic signal from the stomach. *Nat Rev Neurosci*, 2001; 2: 551- 560.
75. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 2001; 142: 4163- 4169.
76. Asakawa A, Inui A, Kaya T: Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, 2001; 120:337- 345.

77. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijima A, Matsuo H et al: The role of gastric vagal afferent in feeding and growth hormone secretion effects of ghrelin. *Gastroenterology*,2002; 123:1121- 1128.
78. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, et al: Upregulation of ghrelin expression in the stomach upon fasting,insulin induced hypoglycemia and leptin administration. *Biochem. Biophys. Res. Commun*,2001; 281:1220- 1225.
79. Nagaya N, Kojima M, Uematsu M: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001;280:1483- 1487.
80. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzalez LC and et al. Novel expression and functional role for ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 2002; 143:717- 725.
81. Enomoto M, Nagaya N, Uematsu M, Okumura H, Nakagawa E, Ono F, et al: Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel GHR-P, in healthy humans. *Clin Sci*, 2003;10.
82. Horvath TL, Diano S, Sotonyi P, Heiman M, Tschop M: Ghrelin and the regulation of energy balance- a hypothalamic perspective (Review). *Endocrinology*, 2001; 142: 4163- 4169.
83. Katherine R, Prins J. and Venkatesh B, Clinical review: Adiponectin biology and its role in inflammation and critical illness *Critical Care*. 2011; 15:221
84. Bluher M. Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases? *Clin Lipidol*. 2010; 5: 95-107.
85. Bays HE. “Sick fat,” metabolic disease, and atherosclerosis. *Am J Med* 2009; 122(1): 26-37.
86. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
87. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45 (1):277-82.
88. Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adiponin expression in genetic and acquired obesity. *Science* 1987; 237:405-8.
89. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21:697-738.

90. Bluher M, Rudich A, Kloting N, Golan R, Henkin Y, Rubin E, Schwarzfuchs D, Gepner Y, Stampfer MJ, Fiedler M, Thiery J, Stumvoll M, Shai I. Two patterns of adipokine and other bio- marker dynamics in a long-term weight loss intervention. *Diabetes Care* 2012;35:342-9.
91. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425–432.
92. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20:1120-1126.
93. Himms-Hagen J. Physiological roles of the leptin endocrine system: differences between mice and humans. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1999; 36:575-655.
94. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature.* 2000;404: 661-671.
95. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.* 2003; 24: 225-253.
96. M. D. Klok, S. Jakobsdottir and M. L. Drent, The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review, *obesity reviews* 2007; 8:21–34.
97. Daughaday WH, Rotwein P, Insulin growth factors I and II, peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations. *Endocr Rev*, 1989; 10:68-91.
98. LeRoith D, Werner H, Beithner Johnson D, Roberts CT Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin like growth factor 1 receptor. *Endocrine Rev.* 1995;16:143-163.
99. Giovannucci E, Insulin like growth factor I and their binding protein-3 and risk of cancer. *Horm Res* 1999; 51(3): 34-41.
100. Davidson JA, Parente EB, Gross JL. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: innovative treatment therapies for type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008; 52:1039-1049.
101. Girard J. The incretins: from the concept to their use in the treatment of type 2 diabetes. Part A: incretins: concept and physiological functions. *Diabetes Metab* 2008; 34:550-559.

102. Aaboe K, Krarup T, Madsbad S, Holst JJ. GLP-1: physiological effects and potential therapeutic applications. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:994-1003.
103. Holst JJ, Deacon CF, Vilsboll T, Krarup T, Madsbad S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med*. 2008; 14:161-168.
104. Nicolucci A, Rossi MC. Incretin-based therapies: a new The Review of potential treatment approach to overcome clinical inertia in type 2 diabetes. *Acta Biomed* 2008; 79:184-191.
105. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001a; 409:307–312.
106. Christine M. Kusminski, Philip G. McEternan and Sudhesh Kumar, Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes, *Clinical science* 2005.
107. Steffes MW, Gross MD, Schreiner PJ, Yu X, Hilner JE, Gingerich R, Jacobs DR. Serum adiponectin in young adults interactions with central adiposity, circulating levels of glucose, and insulin resistance *Ann Epidemiol* 2004; 14:492-98.
108. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, Chen CL, Tai TY, Chuang LM. Weight reduction increases plasma levels of an adipose- derived antiinflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3815-9.
109. Fritsche L, Weigert C, Häring HU, Lehmann R. How insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver – implications for health and disease. *Curr Med Chem*. 2008; 15(13): 1316–1329.
110. Russel S Walmsley, Refeeding syndrome: Screening, incidence and treatment during parenteral nutrition, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2013.
111. Korbonitis M, Blaine D, Elia M, et al. Metabolic and hormonal changes during the refeeding period of prolonged fasting. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:157–66.
112. Basri MN,^a Janattul AJ,^b Azrina MR,^a Abdul Hadi Ma, Hypophosphatemia in the intensive care unit: Incidence, predictors and management, *The Internationale Medical Journal Malaysia*, 2012, (11): 1.
113. Jonathan Cohen, Alex Kogan, Gideon Sahar et al., Hypophosphatemia following open heart surgery: incidence and consequences *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26 (2): 306-310.
114. 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;1211 (1249):369–374.

115. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med* 1998; 104: 40–7.
116. M. A. Marinella, Refeeding Syndrome in Cancer Patients, *International Journal of, Clinical Practice*, 2008.
117. Giovannini I, Chiarla C, Giuliente F, Ardito F, Vellone M, Nuzzo G, Hepatic resection-related hypophosphatemia is of renal origin as manifested by isolated hyperphosphaturia, *Ann Surg.* 2006; 243(3):429.
118. Mehmet Turan İnal, Dilek Memiş, Necdet Süt, Solunum Yetmezlikli Yoğun Bakım Hastalarında Fosfat Düzeyleri The Phosphate Levels of Critically ill Patients with Respiratory Failure, *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi / Journal of the Turkish Society of Intensive Care.* 2011; 9:19-22
119. S. E. Shoelson, L. Herrero, and A. Naaz, “Obesity, inflammation and insulin resistance,” *Gastroenterology*, 2007; 132(6):2169–2180.
120. Jorgensen JU, Vahl N, Christiansen JS, Resting metabolic rate in healthy adults: relation to growth hormone status and leptin levels. *Metabolism.* 1998; 47(9): 1134-9
121. Elzbieta Kostrzewa, Annemarie A. van Elburg, Nicole Sanders, Longitudinal Changes in the Physical Activity of Adolescents with Anorexia Nervosa and Their Influence on Body Composition and Leptin Serum Levels after Recovery, 2013; doi: 10 /1371.
122. M. Tzanela, S.E. Orfanos, M. Tsiirantonaki, Leptin Alterations in the Course of Sepsis in Humans, *in vivo.* 2006; 20: 565-570.
123. Dalit Modan-Moses, Daniel Stein, Clara Pariente, Modulation of Adiponectin and Leptin during Refeeding of Female Anorexia Nervosa Patients, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 92 (5):1843–1847
124. Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20:plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2): 654- 7.
125. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(6): 1687-91.

126. Saito K, Arata S, Hosono T, Sano Y, et al. Adiponectin plays an important role in efficient energy usage under energy shortage. *Biochim Biophys Acta*. 2006; 1761:709–716.
127. Bosy-Westphal A, Brabant G, Haas V, et al. Determinants of plasma adiponectin levels in patients with anorexia nervosa examined before and after weight gain. *Eur J Nutr*. 2005; 44:355–359
128. Turer AT, Scherer PE. Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications. *Diabetologia*. 2012; 55:2319-26.
129. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-26749
130. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473-2476
131. Karpavicius A, Dambrauskas Z, Sileikis A, Vitkus D, Strupas K, Value of adipokines in predicting the severity of acute pancreatitis: Comprehensive review, *World J Gastroenterol*. December 7, 2012; 18(45): 6620-6627
132. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML: Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908Y913, 2000.
133. Nedvidkova J, Krykorkova I, Bartak V, Papezova H, et al. Loss of meal-induced decrease in plasma ghrelin levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2003;88:1678–1682
134. Jean L. Chan, John Bullen, Jennifer H. Lee, Yiannakouris N. and Christos S. Mantzoros, Ghrelin Levels Are Not Regulated by Recombinant Leptin Administration and/or Three Days of Fasting in Healthy Subjects, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (1):335–343
135. Alexander Koch, Ralf Weiskirchen, Henning W. Zimmermann, Edouard Sanson,1 Christian Trautwein, and Frank Tacke, Relevance of Serum Leptin and Leptin-Receptor Concentrations in Critically Ill Patients, *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* Volume 2010, Article ID 473540, 9

136. Isley WL, Underwood LE, Clemmons DR. Changes in plasma somatomedin-C in response to ingestion of diets with variable protein and energy content. *JPEN*. 1984; 3:407-11.
137. Su-Jin Kim, Cuilan Nian and Christopher H. S. McIntosh, Resistin Is a Key Mediator of Adipocytes Lipoprotein Lipase (LPL) Activity in Polypeptide (GIP) Stimulation of Glucose-dependent Insulinotropic, *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 34139-34147.
138. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS, et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 62:1663-82.
139. Morton, PG, & Fontaine, DK. *Critical care nursing: A holistic approach*. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, PA 2009; 754.
140. Owen, P, Monahan, MF, & MacLaren, R. Implementing and assessing an evidence-based electrolyte dosing order form in the medical ICU. *Intensive and Critical Care Nursing* 2008; 24, 8–19.

EKLER

Ek 1. Charlton komorbidite indkesi

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

EK 2. Subjektif global değerlendirme

Subjektif Global Değerlendirme
Son 3-6 ayda kilo kaybı
GİS semptomları
İştah/iştahsızlık durumu
Fonksiyonel kapasite
Diyaliz süresi ve eşlik eden ölümcül hastalık varlığı
Cilt alt ıyağdokusunda azalma
Kas kitlesi kaybı
Her parametre 1-5 puanla değerlendiriliyor
Toplam: >7; normal 6-7; hafif beslenme bozukluğu 3-5; orta/şüpheli malnutrisyon 1-2; ciddi malnutrisyon

Ek 3. Mini nutrisyonel değerlendirme-1

A. Çiğneme veya yutma güçlükleri, sindirim sorunları, iştah kaybı nedeniyle geçen üç aydan daha fazla sürede yiyecek tüketiminde azalma var mı?	0= Şiddetli iştah kaybı
	1= Hafif iştah kaybı
	2= İştah kaybı yok
B. Son aylardaki ağırlık kaybı	0= 3 kg'dan fazla ağırlık kaybı
	1= Bilinmiyor
	2= 1-3 kg arasında ağırlık kaybı
	3= Ağırlık kaybı yok
C. Hareketlilik	0= Yatağa veya koltuğa bağımlı
	1= Yataktan / koltuktan kalkabilir, fakat evden çıkamaz
	2= Evden çıkabilir
D. Geçen 3 ay içinde psikolojik gerginlik veya akut hastalığa maruz kaldı mı?	0= Evet
	1= Hayır
E. Nöropsikolojik sorunlar	0= Şiddetli demans veya depresyon
	1= Hafif demans
	2= Psikolojik sorunlar yok
F. Beden Kitle İndeksi (BKİ) Vücut ağırlığı (kg) / [Boy (m ²)]	0= BKİ 19'dan az
	1= BKİ 19-21
	2= BKİ 21-23
	3= BKİ 23 veya daha yüksek
Toplam Puan (en çok 14 puan)	
12 Puan veya üzeri: Normal- Risk yok = ileri bir değerlendirmeye gerek yok	
11 Puan veya altı: Olası malnütrisyon = Değerlendirmeye devam edilmeli (tablo 2'ye geç)	

Ek 4. Mini nutrisyonel değerlendirme-2

A. Bağımsız olarak yaşama (ev veya hastanede bir hemşire olmadan)	0 = hayır
	1 = evet
B. Günde 3'den çok sayıda ilaç kullanma	0 = hayır
	1 = hayır
C. Bası yarası ve deri ülserleri	0 = evet
	1 = hayır
D. Hasta günde kaç öğün yer?	0 = 1 öğün
	1 = 2 öğün
	2 = 3 öğün
E. Protein alımı için seçilen tüketim kaynakları?	
Her gün en az 1 porsiyon süt ürünleri (süt, peynir, yoğurt)	evet hayır
Her hafta 2 veya daha fazla porsiyon kurubaklagiller veya yumurta	evet hayır
Her gün kırmızı et, balık veya tavuk	evet hayır
0 = 0 veya 1 evet ise	0.5 = 2'si evet ise
	1 = 3'ü evet ise
F. Her gün 2 veya daha fazla porsiyon sebze ve meyve tüketimi?	0 = hayır
	1 = evet
G. Her gün ne kadar sıvı (su, meyve suyu, kahve, çay, süt....) tüketilir?	0 = 3 fincandan daha az
	0.5 = 3-5 fincan
	1 = 5 fincandan fazla
H. Beslenme şekli	0 = yardımcı olmaksızın yiyemez
	1 = biraz zorlukla kendisi yer
	2 = hiçbir sorun olmaksızın kendisi yer

İ. Beslenme durumu ile ilgili bireyin kendi görüşü	0 = kendisini malnütrisyonlu olarak görür
	1 = beslenme durumunu tahmin edemez
	2 = kendisini beslenme sorunsuz kabul eder
J. Benzer yaştaki diğer kişiler ile kıyaslandığında sağlık durumu hakkındaki düşüncesi	0 = iyi değil
	0.5 = bilmiyor
	1 = iyi
	2 = daha iyi
K. Üst orta kol çevresi (MAC) kaç cm.? (ayakta, kol dirsekten 90 derece açılı iken akromiyal çıkıntı ile olekranon çıkıntı arasındaki orta noktada kol serbest bırakılacak çevresi ölçülür)	0 = 21' den daha az
	0.5 = 21-22
	1 = 22 veya daha fazla
L. baldır çevresi (CC) kaç cm.? (ayakta iken gastroknemius kasının en geniş yerinden çevresi ölçülür)	0 = 31' den daha az
	1 = 31 veya daha fazla
Değerlendirme puanı (en çok 16 puan)	
Toplam değerlendirme (en çok 30 puan)	
Malnütrisyon Skoru : 17-23.5 puan: malnütrisyon riski var	
17 puandan az : malnütrisyonunda	

Ek 5. APACHEII skollama sistemi

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 (mm³x1000)	≥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									
Hepatik: Biyopsiyle kanıtlanmış siroz, portal hipertasyon, buna bağlı gastrointestinal kanamalar, karaciğer yetmezliği, ensefalopati, koma. Kardiovasküler: 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. İmmünosüpresyon. İmmünsüpresör, kemoterapi, radyoterapi, yüksek doz steroid alımı (lösemi, lenfoma, AIDS gibi hastalıklarda)									

Ek 6. SOFA skollama sistemi

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
Koagölasyon (Trombosit Sayısı x103/mm3)	>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
Kısaltmalar : PaO₂ : parsiyel oksijen basıncı, FiO₂: solunan havadaki oksijen oranı, OAB: Ortalama arterial basınç Adrenarjik dozlar en az 1 saat süreyle verilmelidir. (doz:mikrogram/kg/dk)					

EK 7. Fosfor Replasman Protokolü (138)

Yaş>70 Serum Cr>1,5 veya diyaliz

Serum Fosforu	Fosfor Replasmanı	Uyguma önerisi	Tekrar kontrol
P <2.0	15 mmol/250 mL	6 saatten daha uzun sürede ver	Hasta hala hastanede ise ertesi sabah

Yaş<70 ve Serum Cr</= veya devamlı renal replasman tedavisi diyaliz

Serum Fosforu	Fosfor Replasmanı	Uyguma önerisi	Tekrar kontrol
Fosfor 2.0-2.4	10 mmol/250 mL	6 saatten daha uzun sürede ver	Hasta hala hastanede ise ertesi sabah
Fosfor 1.0-1.9	20 mmol/250 mL	6 saatten daha uzun sürede ver	Hasta hala hastanede ise ertesi sabah
Fosfor <1.0	30 mmol/250 mL	6 saatten daha uzun sürede ver	Tamamlandıktan sonra

Ek.8. Potasyum Replasman Protokolü (139,140)

Oral ve Periferik yoldan Dozlama: Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol	Seviyelerin tekrar kontrolü
K+ 3.5 - 3.9	Destekleme		N/A	N/A
K+ 3.0 - 3.4	20 mEq	20 mEq PO x 1 doz veya İnfüzyon 20 mEq IV x 1 doz	PO	Ertesi sabah
K+ < 3.0	20 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/saat x 2 saat	IV	İnfüzyon bittikten sonra

Oral ve Periferik yoldan Dozlama: Yaş > 70 veya Serum Cr > 1.5

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol	Seviyelerin tekrar kontrolü
K+ 3.5 - 3.9	20 mEq	20 mEq PO x 1 doz veya İnfüzyon 10 mEq/s x 2 s	PO	Ertesi sabah
K+ 3.0 - 3.4	40 mEq PO veya 40 mEq IV	40 mEq PO x 1 doz veya infüzyon 10 mEq/hr x 4 s	PO	Tamamlandıktan 2 saat sonra
K+ < 3.0	40 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s	IV	İnfüzyon bittikten sonra

Oral ve Periferik yoldan Dozlama: Yaş < 70 ve Serum Cr ≤ 1.5

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol	Seviyelerin tekrar kontrolü
K+ 3.5 - 3.9	40 mEq PO tercih edilir veya 20 mEq IV	40 mEq PO x 1 doz veya infüzyon 10 mEq/s x 2 s	PO	Ertesi sabah
K+ 3.0 - 3.4	40 mEq PO x 2 doz veya 40 mEq IV x 2 doz	40 mEq PO q 4hr x 2 doz veya infüzyon 10 mEq/s x 4 s K seviyesini ilk doz bittikten sonra kontrol et	PO	Oral doz bittikten 2 saat sonra
K+ < 3.0	40 mEq IV x 2 doz	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s K seviyesini ilk doz bittikten sonra kontrol et	IV	İnfüzyon bittikten sonra kontrol

Düşük ağırlıklı (< 45 Kg) yetişkin dozlama Serum Cr ≤/ 1.5

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol
A.			
K+ 3.5-3.9	10 mEq PO veya	10mEq PO X 1. Doz tamamlandıktan 2 saat sonra kontrol Dozu tekrar et veserum K>3,9 olana kadar	Doz tamamlandıktan 2 saat sonra kontrol
	10 mEq IV	10 mEq IV X 1 1 saatin üzerinde . Doz tamamlandıktan sonra kontrol et. Dozu tekrar et veserum K>3,9 olana kadar	Doz tamamlandıktan 2 saat sonra kontrol
B			Doz tamamlandıktan 2 saat sonra kontrol
K+ < 3.5	10 mEq IV	10 mEq IV X 1 over 1 hour. Check stat K+ after dose infused. Dozu tekrar et veserum K>3,5olana kadar ve prtokol (A)2 yı takip et	Doz tamamlandıktan 2 saat sonra kontrol

Santral yolla dozlama: Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol
K+ 3.5 - 3.9	Destekleme		
K+ < 3.4	20 mEq IV x 1 doz	İnfüzyon 10 mEq/s x 2 s	Ertesi sabah

Santral yolla dozlama: Yaş > 70 veya Serum Cr > 1.5

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol
K+ 3.5 - 3.9	20 mEq	İnfüzyon 10 mEq/s x 2 s	Ertesi sabah
K+ 3.0 - 3.4	40 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s	İnfüzyon tamamlandıktan 2 saat sonra
K+ < 3.0	40 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s	İnfüzyon tamamlandıktan sonra

Santral yolla dozlam: Yaş < 70 ve Serum Cr <= 1.5

Serum Potasyum	Potasyum Replasmanı	Uygulama Önerisi	Tercih edilen yol
K+ 3.5 - 3.9	20 mEq IV	İnfüzyon at 10 mEq/s x 2s	Ertesi sabah
K+ 3.0 - 3.4	40 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s	İnfüzyon tamamlandıktan 2 saat sonra
K+ < 3.0	40 mEq IV	İnfüzyon 10 mEq/s x 4 s.	İnfüzyon tamamlandıktan sonra

Ek 9. Magnezyum replasman protokolü (138,139,140)

Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği

Serum Magnezyum	IV Magnezyum replasmanı	Uygulama önerisi	Tekrar kontrol
Mg++ <1.3	2 Gm 50 mL de	2 saat üzerinde infüzyon	Uygulamadan 1 saat sonra

Yaş> 70 veya Serum Cr > 1.5

Serum Magnezyum	IV Magnezyum replasmanı	Uygulama önerisi	Tekrar kontrol
Mg++ 1.3 - 1.9	2 Gm 50 mL de	2 saat üzerinde infüzyon	Uygulamadan 1 saat sonra
Mg++ < 1.3	4 Gm 100 mL de	4 saat üzerinde infüzyon	Uygulamadan 1 saat sonra

Yaş< 70 veya Serum Cr< 1.5

Serum Magnezyum	IV Magnezyum replasmanı	Uygulama önerisi	Tekrar kontrol
Mg++ 1.7 - 1.9	2 Gm 50 mL de	2 saat üzerinde infüzyon	Ertesi sabah
Mg++ 1.3 - 1.6	4 Gm 100 mL de	4 saat üzerinde infüzyon	Uygulamadan 1 saat sonra
Mg++ < 1.3	6 gm 2 Gm 50 mL de 4 Gm 100 mL de	Toplamını 6 aatten fazla sürede 2 saat üzerinde infüzyon 4 saat üzerinde infüzyon	Uygulamadan 1 saat sonra

Düşük Kilolu (< 45 Kg) Erişkin dozlama Serum Cr ≤/ 1.5

Serum Magnezyum	IV Magnezyum replasmanı	Uygulama önerisi	Tekrar kontrol
Mg ⁺⁺ < 1.9	2 Gm 50 mL de	2 saatin üzerinde infüzyon Dozu tekrarla ve Mg > 1,9 olana kadar tekrar kontrol et	Uygulamadan 1 saat sonra

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ender DOĞAN'a ait “**Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Refeeding Hipofosfatemi Sıklığı ve İştah Hormonları İle İlişkisi**”adlı çalışma, jürimiz tarafından **İç Hastalıkları** Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 12/08/2014

Başkan : Prof. Dr. Muhammed Gönen **İmza**

Üye : Doç. Dr. Ramazan Çakır **İmza**

Üye : Doç. Dr. Orhan K. Özcan **İmza**