

# Yatırılarak İzlenen Anoreksiya Nervozalı Ergenlerde Yeniden Beslenme Döneminde Hipofosfatemi Gelişme Riski

## Refeeding Hypophosphatemia Risk in Adolescent Inpatients with Anorexia Nervosa During Nutritional Rehabilitation

•Melis PEHLİVANTÜRK KIZILKAN, •Sinem AKGÜL, •Orhan DERMAN, •Nuray KANBUR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı, Ankara



### ÖZ

**Amaç:** Anoreksiya nervozada (AN) yeniden beslenme döneminde, hipofosfatemi en sık görülen elektrolit bozukluğudur ve "refeeding sendromu" gelişmesi riskini saptamada oldukça duyarlı bir belirteçdir. Yeniden besleme protokolleri merkezler arasında farklılıklar göstermektedir ve bunların hipofosfatemi gelişimine etkileri araştırılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde AN tanısı ile izlenen ve yatırılan ergenlerin yeniden beslenme döneminde hipofosfatemi gelişme oranını ve risk etmenlerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2010 ve Temmuz 2019 arasında Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bölümünde AN tanısı ile izlenen ve yatış kriterlerini karşıladığı için beslenme rehabilitasyonu ve medikal stabilizasyon amacıyla serviste yatırılarak takip edilen, yaşları 11-18 arasında değişen 58 hastanın 64 yatışına ait dosya bilgileri geriye dönük olarak yeniden beslenme döneminde hipofosfatemi gelişimi ve etken olabilecek parametrelere yönelik taranmıştır.

**Bulgular:** Toplamda 24 (%37.5) yatış sırasında yeniden beslenme döneminde hipofosfatemi gelişmiştir ve fosfor desteği verilmiştir. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, hipofosfatemi gelişen grubun yaş ortalaması daha yüksek ( $p=0.01$ ), hastalık başlangıcından yatışa kadar geçen süre daha uzun ( $p=0.001$ ), kaybedilen vücut ağırlığı miktarı ( $p=0.013$ ) ve yüzdesi ( $p=0.002$ ) daha fazla ve yatış sırasındaki BKİ z skoru ( $p=0.001$ ) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışmada yaş, yatışa kadar geçen hastalık süresi ve malnutrisyon derecesi yeniden beslenme dönemindeki hipofosfatemi gelişimini belirleyen temel etmenler olarak bulunmuştur. Beslenme protokolünün her hasta özelinde değerlendirilmesi ve özellikle ağır malnutrisyonlu hasta grubunda daha dikkatli olunması, fosfor seviyelerinin günlük takibi ve fosfor desteğinin uygun şekilde verilmesi çok önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anoreksiya Nervoz, Ergenlik Dönemi, Hipofosfatemi, Risk Etmenleri, Yatan Hasta, Yeniden beslenme dönemi

### ABSTRACT

**Objective:** In patients with anorexia nervosa (AN), refeeding hypophosphatemia is the most common electrolyte imbalance during nutritional rehabilitation and an essential marker predicting the risk of refeeding syndrome. Clinical approaches regarding refeeding protocols vary largely and their effect on refeeding hypophosphatemia has been an intriguing research area. This study evaluated the prevalence of refeeding hypophosphatemia and associated risk factors in adolescent inpatients with AN.

**Material and Methods:** Between January 2010 and July 2019 we retrospectively evaluated the 64 hospitalizations of 58 patients (mean age:  $14.84 \pm 1.58$  years) followed Adolescent Medicine Clinic for refeeding hypophosphatemia and associated risk factors.

**Results:** Oral phosphorus supplementation was given to 24 (37.5 %) patients due to refeeding hypophosphatemia. When patients were compared according to the presence of refeeding hypophosphatemia, the hypophosphatemia group has significantly older age ( $p=0.01$ ), lower BMI z score at admission ( $p=0.001$ ), higher amount ( $p=0.013$ ) and percentage of weight loss ( $p=0.002$ ), and longer duration of illness ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated that age, duration of illness, and degree of malnutrition are the significant contributors to refeeding hypophosphatemia. Regulating refeeding protocols specific to the patient's needs close monitoring of serum phosphorus levels and appropriate management of hypophosphatemia is essential, especially in patients with severe malnutrition.

**Key Words:** Anorexia Nervosa, Adolescent, Risk Factors, Inpatient, Refeeding hypophosphatemia

## GİRİŞ

Anoreksiya nervoza (AN) hastalarında beslenme rehabilitasyonu ve vücut ağırlığının tekrar kazanımı, kısa ve uzun dönemdeki komplikasyonların çoğunun önüne geçilmesinde en önemli basamaklardır. Öte yandan, yeniden beslenmenin başladığı dönemde hastalar yeniden beslenme ("refeeding") sendromu açısından risk altındadır ve refeeding sendromu (RFS) özellikle yol açtığı sıvı ve elektrolit dengesindeki bozukluklar nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur (1). RFS, malnütrisyonu olan bir hastanın oral, enteral ya da parenteral yeniden beslenmesi sırasında ortaya çıkan klinik ve metabolik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (2). Mortaliteden en çok sorumlu olan elektrolit bozuklukları hipokalemi ve hipofosfatemisi olmakla beraber RFS sırasında gelişebilecek diğer metabolik bozukluklar ve kardiyak, pulmoner, gastrointestinal ve nörolojik komplikasyonlar yönünden dikkatli olunmalıdır.

Refeeding sendromu riskini artıran etmenler arasında düşük beden kitle indeksi (BKİ), hızlı kilo kaybı, beş günden uzun süren gıda reddi ve yeniden beslenme dönemi öncesinde var olan elektrolit bozukluğu yer almaktadır (3). RFS riskinin en aza indirilmesi konusunda global olarak benimsenmiş bir beslenme rehabilitasyonu protokolü yoktur. Uygulanan yöntemler daha çok klinik deneyimlere ve sınırlı sayıda çalışmadan elde edilen verilere dayanmaktadır. Son yıllarda ekonomik endişeler ya da yatış bekleyen hasta yoğunluğu nedeniyle hastanede yatış süresini azaltmaya yönelik daha yüksek kalori ile beslenmeye başlanılan ve kalori artırımının daha hızlı yapıldığı protokoller gündeme gelse de, özellikle ağır malnütrisyonu olan grupta düşük kalori ile başlanıp yavaş kalori artırımının daha güvenli olduğu görüşü hakimdir (4-6).

RFS sırasında en sık görülen elektrolit bozukluğu hipofosfatemidir ve RFS'deki medikal komplikasyonların çoğu tedavisiz ağır hipofosfatemiyeye ikincil geliştiğinden hipofosfatemisi riski saptamada oldukça duyarlı bir belirteçdir (4, 7). RFS sırasında hipofosfatemisi gelişimini en çok belirleyen risk faktörü düşük BKİ olarak belirlense de, farklı merkezlerde uygulanan yeniden beslenme protokollerinin ve RFS'yi önlemeye yönelik uygulanan yöntemlerin, hipofosfatemisi gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha çok klinik çalışmaya gereksinim vardır (8). Bu çalışmanın amacı, üçüncü basamak bir hastanede AN tanısı ile serviste yatırılarak izlenen ergenlerin yeniden beslenme döneminde hipofosfatemisi gelişme oranını ve risk etmenleri belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2010 ve Temmuz 2019 arasında Çocuk Hastanesi Ergen Sağlığı Bölümünde AN tanısı ile izlenen ve yatış kriterlerini karşıladığı için beslenme rehabilitasyonu ve medikal stabilizasyon amacıyla serviste yatırılarak takip edilen, yaşları 11-18 arasında

değişen 58 hastanın 64 yatışına ait dosya bilgileri geriye dönük olarak taranmıştır. Hastalardan 3 tanesi 2 kez, 1 tanesi 4 kez yatırılarak takip edilmiştir. AN dışı yeme bozuklukları ve tıbbi yatış kararına rağmen kendi istekleri ile ilk hafta içerisinde hastaneden ayrılan hastalar refeeding dönemi atlanacağı için çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm hastaların tanıları DSM-5 yeme bozukluğu tanı kriterlerine göre değerlendirilmiştir. 2013 öncesinde DSM-IV TR tanı kriterlerine göre tanı alan hastaların da klinik bilgileri gözden geçirilerek, DSM-5'e göre tanıları düzenlenmiştir. Hastaların yatış vücut ağırlığı ve boy ölçümleri kayıt edilmiştir. Yatış vücut ağırlığı hastaların hastaneye yattıktan sonraki ilk gün sabah kahvaltı öncesi ve idrar çıkarımı sonrası hastane önlüğü ile ölçülen vücut ağırlığıdır. Beden kitle indeksi (BKİ), vücut ağırlığı (kg) boyun karesine (m<sup>2</sup>) bölünerek hesaplanmıştır. BKİ z skorları cinsiyete ve yaşa göre "Center for Disease Control and Prevention" (CDC) büyüme eğrilerine göre hesaplanmıştır (9). BKİ z skoru -1 ve -1.9 arasında olanlar hafif, -2 ve -2.9 arasında olanlar orta ve -3 ve daha düşük olanlar ağır malnütrisyon olarak sınıflandırılmıştır (10). Yakınmaların ortaya çıkışından yatışa kadar geçen süre, bu sürede kaybedilen vücut ağırlığı miktarı ve yüzdesi, yatış sırasında başlanan günlük kalori miktarı, taburculuk sırasında tüketilen günlük kalori miktarı, taburculuk vücut ağırlığı, BKİ ve BKİ z skoru, taburculuk ve yatış arasındaki vücut ağırlığı ve BKİ farkları, eşlik eden ödünleyici davranış varlığı ve tipi, beslenme rehabilitasyonuna yönelik enteral ürün ve nazogastrik sonda kullanımı, yatış süresi, hipofosfatemisi gelişimi, serum fosfor düzeyi, fosfor düzeylerinin normal seviyeye ulaşma süresi, uygulanan tedavinin süresi ve vücut ağırlığı artış hızına ait veriler kayıt altına alınmıştır. Vücut ağırlığı artış hızı, yatış ve taburculuk vücut ağırlığı farkının, yatış süresine (gün) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Kaybedilen vücut ağırlığı yüzdesi, kaybedilen vücut ağırlığı miktarının (kg) hastalık öncesi vücut ağırlığına (kg) bölünmesi ile hesaplanmıştır. Fosfor düzeyinin 3 mg/dl altında olması çoğu yeme bozukluğu kliniğinde olduğu gibi bizim kliniğimizde de hipofosfatemisi olarak kabul edilmiştir (11). Hipofosfatemisi derecelendirmesinde farklı görüşler bulunmakta birlikte bu çalışmada konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar dikkate alınarak fosfor seviyesi  $\geq 2.5$  ve  $<3$  mg/dl ise hafif düzeyde, fosfor seviyesi  $\geq 1$  ve  $<2.5$  mg/dl ise orta düzeyde ve fosfor seviyesi  $<1$  mg/dl ise ağır düzeyde hipofosfatemisi olarak derecelendirilmiştir (12, 13).

Hastalar "Society for Adolescent Health and Medicine" yönergelerine göre aşağıdaki yatış kriterlerinden bir ya da daha fazlasını sağladıkları durumda pediatri servisine yatırılarak izlenmiştir (14): Ağır malnütrisyon (ideal vücut ağırlığının %75'inin altında olmak), ayaktan izlemde tedavinin başarısızlığı, vital bulguların stabil olmaması (bradikardi: kalp atım hızının 45 atım/dakika altında olması, hipotansiyon, hipotermi, ortostatik nabız değişikliği, ortostatik kan basıncı değişikliği), ağır dehidratasyon, kardiyak aritmi, elektrolit bozuklukları, akut gıda reddi, kontrol edilemeyen kusma/çıkarma davranışı, eşlik eden tıbbi ya da psikiyatrik hastalığın kontrol altına alınamaması. Hastane yatışı

sirasında tüm hastalar çocuk sağlığı ve hastalıkları (ergen sağlığı) uzmanı, çocuk ve ergen ruh sağlığı uzmanı ve beslenme ve diyetetik uzmanı tarafından takip edilmiştir. En az ardışık iki gece boyunca uyku sırasında kalp atım hızı 45 atım/dakika'nın altına hiç inmediği görülene kadar bradikardi ve aritmiler açısından sürekli kardiyak monitorizasyon yapılmıştır. Medikal stabil olmayan hastalar mutlak yatak istirahatine alınmıştır. Hastaların vital bulguları yakın aralıklarla takip edilmiştir ve sabah ölçümleri sırasında ortostatik nabız ve kan basıncı değerlerine de bakılmıştır. Taburculuk kararı medikal stabil olan ve beslenme rehabilitasyonu sağlanmış hasta grubunda ergen sağlığı ve çocuk ve ergen ruh sağlığı bölümlerinin ortak kararı ile alınmıştır.

Beslenme rehabilitasyonu hastaların yatış öncesi almakta olduğu günlük kalori detaylı beslenme öyküsü ile hesaplanarak ve o zamana kadarki beslenme içeriği göz önünde bulundurularak, günlük tüketmesi gereken miktar ayarlanacak şekilde planlanmıştır. Günlük 750 kilokalori (kcal) altında tüketen ergenlere 750 kkal/gün olacak şekilde beslenme desteği başlanırken, günlük 750 kkal ve üzerinde tüketen ergenlerin beslenme miktarı aldıkları toplam kalori miktarının 250 kkal üzerinde olacak şekilde artırılmıştır. Yatış sırasında 750 kkal üç ana öğüne bölünecek şekilde verilmiştir. Kalori artımı sağlandıktan sonra 3 ana 3 ara öğün olacak şekilde beslenme planı yapılmıştır. Sabahları aynı saatte, kahvaltılı öncesi ve idrar boşaltımı sonrası, hastane önlüğü ile günlük vücut ağırlığı ölçümü yapılmıştır. Vücut ağırlığındaki artışa ve serum elektrolit tablosuna göre günlük kalori tüketimine karar verilmiştir. RFS'nin önüne geçebilmek için haftalık 1 kg'lık vücut ağırlığı artışı hedefi konularak, günlük 200 gram ve üzerinde vücut ağırlığı artışlarında kalori arttırımı yapılmazken, daha az artış durumunda günlük 250 kkal artırılmıştır (15).

İlk bir hafta RFS yönünden tüm hastaların günlük serum elektrolit ve glukoz seviyeleri kontrol edilmiştir. Gerekli durumlarda daha uzun süreli laboratuvar ölçümleri yapılmıştır. Hiçbir hasta profilaktik olarak fosfor desteği almamıştır ve hiçbir hastada serum fosfor seviyelerinde düşüşe neden olabilecek ilaç kullanımı yoktur. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır.

### İstatistiksel analiz:

Değişkenlerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplar t-testi, göstermeyenler için Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Fosfor değerlerine göre normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırması ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırması ise Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Hipofosfatemi düzeyine niteliksel bağımsız değişkenlerin etkisine Ki-kare testi ile bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık 0.05'in altındaki p değerleri için kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Geriye dönük olarak 58 hastanın 64 yatışına ait veriler taranmıştır. Bu yatışların 53'ü (%82.8) kadın hastalara aittir. Yatışların 43'ü (%67.2) AN kısıtlayıcı tip ("restrictive type", ANRT), 15'i (%23.4) AN tıknırcasına yeme-çıkarma tipi ("binging purging type", ANBP) ve 6'sı (%9.4) atipik AN tanılarıyla izlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı 14.84 $\pm$ 1.58 yıldır. Yatış anındaki ortalama vücut ağırlığı 39.95 $\pm$ 8.20 kg ve ortalama BKİ 15.08 $\pm$ 2.43 kg/m<sup>2</sup>'dir. BKİ z skorlarına göre 30 (%46.9) hastanın hafif, 11 (%17.2) hastanın orta ve 23 (%35.9) hastanın ağır düzeyde malnutrisyonu vardır. Hastaların ortalama yatış süresi 25.02 $\pm$ 14.60 gündür. Yatış sırasında başlanan ortalama kalori miktarı 1051 $\pm$ 352 (min-max:750-1750) kkal'dir. Taburculuk anında ortalama tüketilen kalori miktarı 2426 $\pm$ 492 (min-max: 1500-3500) kkal'dir.

Toplamda 24 (%37.5) yatış sırasında yeniden beslenme döneminde hipofosfatemi gelişmiştir ve fosfor desteği verilmiştir. Tekrarlayan yatışlar göz önünde bulundurulmadığında, hastaların %32.2 sinde hipofosfatemi gelişmiştir. Yatışlardan 18'i (%75.0) ANRT tanısıyla, 5'i (%20.8) ANBP (%4.2) ve biri (%4.2) atipik AN tanısıyla izlenmiştir. Hasta tanılarına göre hipofosfatemi gelişme oranı karşılaştırıldığında, ANRT grubunda en yüksek oran saptanmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0.456). Tüm hipofosfatemi olgularına fosfor desteği verilmiş ve bunların 19'unda (%79.2) hafif düzeyde (fosfor seviyesi  $\geq$  2.5 ve <3 mg/dl), 5'inde (%20.8) ise orta düzeyde (fosfor seviyesi  $\geq$  1 ve <2.5 mg/dl) hipofosfatemi görülmüştür. Hiçbir hastada ağır hipofosfatemi (fosfor seviyesi <1 mg/dl) gelişmemiştir. Oral fosfor replasmanı başlandıktan sonra ortalama serum fosfor düzeyinin normal seviyeye ulaşma zamanı 3.00 $\pm$  2.22 (minimum-maksimum değer: 1-9 gün) gündür. Fosfor düzeyi bir hastada yedi, diğer hastada dokuz gün içerisinde düzelmiştir. Bu iki hasta dışında fosfor düzeyinin normal seviyeye dönmesi en fazla dört gün içerisinde olmuştur. Serum fosfor düzeyi dokuz gün içerisinde düzelen hastanın tedaviye uyumsuzluğu ve dirençli kusması olması, yedi gün içerisinde düzelen hastanın ise kliniğimize başvurusu öncesi beş yıllık iyi tedavi edilmemiş ağır malnutrisyon öyküsü olması nedeniyle genel popülasyonun refeeding özelliklerini yansıtmamaktadır. Serum fosfor düzeylerine göre klinik parametrelerin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir.

Hipofosfatemi gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında, hipofosfatemi gelişen grupta yaş, yatışa kadar geçen süre, vücut ağırlığı kaybı miktarı ve yüzdesi, yatış sırasındaki BKİ z skoru anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Hipofosfatemi gelişen grubun (15.49 $\pm$ 1.45 yıl) gelişmeyen gruba (14.46 $\pm$ 1.54 yıl) göre yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.01). Yakınmaların başlamasından yatışa kadar geçen süre hipofosfatemi gelişmeyen grupta (8.39 $\pm$ 9.05 ay), gelişene göre (20.46 $\pm$ 18.01 ay) belirgin olarak daha kısadır (p=0.001). Benzer şekilde hastalık başlangıcından yatışa kadar kaybedilen vücut ağırlığı miktarı ve yüzdesi hipofosfatemi gelişen grupta (24.08 $\pm$ 12.16 kg ve %27.94 $\pm$ 10.88), gelişmeyene (16.98 $\pm$ 9.79

**Tablo I:** Serum fosfor düzeylerine göre hastaların klinik verilerinin karşılaştırılması.

Serum Fosfor Düzeyi				
Parametreler	Normal (>3 mg/dl) (n= 38)	Hafif Düşük (<3 ve ≥ 2.5 mg/dl) (n=18)	Orta Düşük (<2.5 ve ≥1 mg/dl) (n=5)	P
Yaş (yıl)	14.45±1.54*	15.27±1.150*	16.30±1.02**	<b>0.015<sup>A</sup></b>
Başvuru VA (kg)	40.79±7.04	39.72±9.54	34.20±10.80	0.238 <sup>A</sup>
Başvuru BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	15.54±1.97*	14.86±2.60*,**	12.31±3.63**	<b>0.015<sup>A</sup></b>
Başvuru BKİ z skoru	-2.36±1.64*	-3.86±3.00*	-8.54±5.39**	<b>0.000<sup>A</sup></b>
Taburculuk- Yatış VA (kg)	3.01±2.74	4.64±3.13	4.54±3.21	0.191 <sup>A</sup>
Başlangıç kalori (kcal)	1024±348	1132±366	950±326	0.443 <sup>kw</sup>
Taburculuk kalori (kcal)	2475±511	2360±436	2300±597	0.602 <sup>A</sup>
VA kaybı süresi (ay)	8.39±9.05*	14.79±12.63*	42.00±20.35**	<b>0.000<sup>kw</sup></b>
Kaybedilen VA (kg)	16.98±9.79*	22.68±12.21*,**	29.40±11.59**	<b>0.022<sup>A</sup></b>
Kaybedilen VA (%)	27.94±10.88*	35.15±12.58*	46.06±6.95**	<b>0.002<sup>A</sup></b>
Yatış süresi (gün)	23.32±11.54*	22.21±10.98*	49.20±26.84**	<b>0.000<sup>A</sup></b>
VA artış hızı (g)	136.3±102.68	196.90±148.04	64.58±195.77	<b>0.096<sup>A</sup></b>
Enteral ürün kullanımı	17 (%43.6)	10 (%52.6)	5 (%100)	0.058 <sup>A</sup>

**VA:** Vücut ağırlığı, **BKİ:** Beden kitle indeksi \*,\*\*; Fosfor düzeyine göre aralarında istatistiksel fark olan parametreler farklı gösterge ile işaretlenmiştir. **kw:** kruskal Wallis testi ile yapılan hesaplama, **A:** Tek-yönlü ANOVA testi ile yapılan hesaplamayı göstermektedir.

kg ve %37.42±12.36) göre daha fazladır (p=0.013 ve p=0.002). Yatış sırasındaki BKİ z skorları karşılaştırıldığında hipofosfatemi gelişen grubun ortalama değeri (-4.68±4.05), gelişmeyen gruba (-2.31±1.59) göre belirgin daha düşüktür (p=0.001). Yatış anındaki vücut ağırlığı (p= 0.298) ve BKİ değerleri (p=0.053), yatış ve taburculuk VA farkı (p=0.068), kilo alma hızı (p=0.420), başlangıç ve taburculuk kalorileri arasında (p=0.449 ve p=0.326) ise fark saptanmamıştır.

Hipofosfatemi (hafif ve orta düzeyde) gelişen hastalar gelişmeyenlere göre nazogastrik sonda kullanımı açısından değerlendirildiğinde, fosfor düzeyi normal olan hastaların 3'üne (%37.5), fosfor düzeyi düşük olan hastaların ise 5'ine (%62.5) beslenme rehabilitasyonu sırasında nazogastrik sonda uygulanmıştır (p=0.150). Fosfor düzeyi normal olan hastaların 10'unda (%27.8), fosfor düzeyi düşük olan hastaların ise 9'unda (%37.5) ödünleyici davranış bulunmaktadır (p=0.428). Ödünleyici davranışlar arasında ilk sırada kusma yer alırken, ikinci sırada laksatif kullanımı vardır. İki hastada laksatif kullanımı ve kusma birlikteliği izlenmiştir. Hiçbir hasta kilo kaybetmeye yönelik olarak diüretik kullanmamıştır.

## TARTIŞMA

Bu çalışma yatırılarak izlenen AN tanılı ergenlerde yeniden beslenme dönemi sırasında hipofosfatemi gelişme oranlarını ve hipofosfatemi gelişimine neden olan etmenleri değerlendirmiştir. Hipofosfatemi gelişme oranı %37.5 olarak hesaplanmıştır. Tekrarlayan yatışlar göz önünde bulundurulmadığında, hastaların %32.2 sinde hipofosfatemi gelişmiştir. Bu oran literatürdeki diğer

çalışmalarla benzerdir. Yapılan farklı çalışmalarda hipofosfatemi gelişme oranı %11.0-47.3 arasında değişmektedir (16, 17). Bu çalışmalarda hipofosfatemi kabul edilen en düşük serum fosfor düzeyinin de farklılık gösterdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir sistematik gözden geçirmede ortalama hipofosfatemi gelişme oranı %14 olarak hesaplanmıştır (18). Brown ve ark. (19) tarafından yapılan bir çalışmada erişkin AN hastalarında hipofosfatemi gelişme oranı %33.3 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada yüksek hemoglobin seviyesi hipofosfatemi riskini artırırken, yüksek serum potasyum ve prealbumin seviyeleri koruyucu faktör olarak bulunmuştur. Ornstein ve ark. (12) tarafından yapılan çalışmada ise ergen yaş grubundaki 69 AN tanısı ile beslenme rehabilitasyonu amacıyla yatan hasta dahil edilmiş ve hipofosfatemi gelişme oranı %27.5 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hipofosfatemi gelişimine neden olan etmenler arasında yaş, hastalık başlangıcından yatışa kadar geçen süre, bu sürede kaybedilen vücut ağırlığı miktarı, yatış sırasındaki BKİ z skoru yer almaktadır. Fosfor düzeyine göre gruplar karşılaştırıldığında ise hipofosfatemi şiddetini aynı etmenler etkilemektedir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Kameoka ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada düşük BKİ ve daha büyük yaş risk faktörü olarak saptanmıştır. Başka bir çalışmada 361 hastanın 461 yatışına ait veri geriye dönük olarak taranmış ve hipofosfatemi gelişimi düşük BKİ ile ilişkili bulunurken, bizim çalışmamıza benzer şekilde kilo alım hızı ile ilişkilendirilmemiştir (8).

Beslenme rehabilitasyonu sırasında özellikle en riskli olan ilk haftada medikal komplikasyonların önlenmesinde kalori ve

sıvı alımının sınırlandırılması, günlük tüketilen kalori miktarının hızlı artırılmaması, klinik ve laboratuvar olarak hastanın yakın izlenmesi önerilmektedir. RFS gelişmesi durumunda tüketilen kalori konusunda daha da dikkatli olunmalıdır. "National Institute for Clinical Excellence" (NICE) yönergelerine göre RFS gelişimi açısından riskli olan hastalar düşük BKİ'ye sahip olanlar, önceki 3-6 ay içerisinde %10'un üzerinde kilo kaybı olanlar, 5 günden daha uzun süredir akut gıda reddi olanlar, RFS öncesi serum potasyum, fosfor, magnezyum seviyeleri düşük olanlar, alkol, madde kötüye kullanımı öyküsü ya da insülin, diüretik, antiasid kullanımı gibi ilaç kullanım öyküsü olanlardır (3, 4). AN tanısı olan ergenlerde yeniden beslenme sırasında oluşan hipofosfatemi risk faktörlerini araştıran bir sistematik gözden geçirmede hipofosfatemi gelişmesinde malnutrisyon derecesinin total enerji alımından daha önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da orta dereceli hipofosfatemi gelişen grubun ortalama BKİ ve BKİ z skoru değerleri anlamlı olarak diğer gruplardan düşük olarak bulunmuştur. Benzer şekilde yatış sırasında yeniden beslenme için başlanan ve taburculuk sırasında tüketilen kalori miktarı ile yatıştan taburculuğa kadar gözlenen vücut ağırlığındaki artış oranı hipofosfatemi gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır. Öte yandan hastaların hipofosfatemi geliştirdikleri döneme kadarki vücut ağırlığı ve tükettikleri kalorideki artış hızları hesaplanamamıştır. Ek olarak tüm hastalara yöntem kısmında anlatılan beslenme protokolü uygulanmıştır. Bu nedenle özellikle ağır malnutrisyonu olan hasta grubunda yatış öncesinde tüketmekte olduğu kalori miktarı hesaplanıp, ona uygun kaloride yeniden beslenme desteği başlanması ve elektrolit dengesi ve kilo alım hızına göre yavaş kalori artımı yapılması RFS riskinin en aza indirilmesinde çok önemlidir.

Her ne kadar RFS gelişimi konusunda düşük kalori ile başlanıp, yavaş kalori artımı savunulsa da son yıllarda tecrübeli merkezlerde daha agresif yaklaşımları içeren yeni protokoller de gündeme gelmiştir. Bazı çalışmalarda özellikle hafif ve orta malnutrisyonu olan grupta düşük kalori ile başlanıp kalorisinin yavaş yükseltilmesi çok ölçülü bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir (5, 21). Bu yeni yaklaşımlar konusunda literatürde yeterli kanıt düzeyi bulunmamakla beraber şu zamana kadarki çalışmalar etkili ve güvenilir yöntemler olduğu yönünde sonuç vermiştir. AN tanısıyla yatırılarak izlenen 310 ergenin geriye dönük olarak tarandığı bir çalışmada günde 1400 kkal'den daha yüksek kalori ile başlanması daha kısa yatış süresi ile ilişkili bulunmuş; ancak daha hızlı kilo alımına ve artmış RFS ya da hipofosfatemi riskine neden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada hipofosfatemi gelişimi malnutrisyon derecesi ile ve alınan kaloriden ve günlük kalori artımından çok diyet içeriğindeki toplam kalorisinin %40'ın üzerinde karbonhidrat içermesi ile ilişkilendirilmiştir (22). Hastanemizde uygulanan beslenme protokolüne göre de yeniden beslenme döneminde beslenme içeriği % 50-55 karbonhidrat, %30-35 yağ ve %15-20 protein olacak şekilde ayarlanmaktadır. Kullanılan enteral ürünlerin de yaklaşık %30-45'i yağ, %45-55'i karbonhidat ve %10'-15'i proteinden

oluşmaktadır. Öte yandan literatürde bu konudaki diğer çalışmalarda hem dahil edilen hasta sayıları yeterli değildir; hem de bazı çalışmalarda ağır malnutrisyonu olan grup çalışma dışı bırakılmıştır (23-25). Farklı beslenme protokollerini değerlendiren bir sistematik gözden geçirmede 12 yüksek kalori protokolünü (>1400 kkal/gün) uygulayan çalışmanın sonuçlarına göre yüksek kalorili beslenme protokolleri yakın izlem ve elektrolit düzeltmesi yapıldığı takdirde RFS açısından daha riskli bulunmamıştır; ancak ağır malnutrisyonu olan hasta grubunda standart uygulamayı değiştirecek yeterli kanıt bulunamamıştır (5). Genel olarak daha agresif beslenme protokolleri benimsenmeye başlanılsa da, beslenme protokolünün her hasta özelinde değerlendirilmesi ve özellikle ağır malnutrisyonlu hasta grubunda dikkatli olunması önerilmektedir (4).

Yeme bozukluğu hastalarında malnutrisyon süresinin RFS gelişimine etkisini araştıran bir çalışmada akut (3 ay ve daha kısa süreli) ve kronik malnutrisyonu (3 aydan daha uzun süreli) olan hastaların kilo alımı, medikal stabilizasyon ve elektrolit dengesizliği oranı açısından aralarında fark bulunmamıştır (26). Bizim çalışmamızda malnutrisyon süresi hesaplanmamıştır; ancak beslenme kısıtlaması süresi uzadıkça hipofosfatemi gelişme riski ve şiddeti anlamlı olarak artmıştır.

Bizim çalışmamızda enteral beslenme ile nazogastrik sonda ile beslenmenin hipofosfatemi yönünden bir farklı olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde bu konuda yapılmış bir sistematik literatür gözden geçirmesinde, her ne kadar çalışmaların çoğu tasarımı ve kullanılan yöntemler açısından yeterli kanıt düzeyi sunmasa da, nazogastrik sonda ile beslenmenin artmış yan etki ile ilişkili olmadığı, ve iyi tolere edilebilen güvenilir bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (27).

Profilaktik fosfor kullanımının RFS'yi engellemedeki rolü tartışma konusudur. Bazı kliniklerde refeeding dönemi boyunca profilaktik günlük fosfor desteği önerilirken, diğer kliniklerde bizim hastanemizde uygulanan protokole benzer şekilde laboratuvar değerlerin yakın takibi ve serum fosfor düzeyi normal sınırların altında düştüğünde destek verilmesi önerilmektedir (28-30). Yapılan bir çalışmada klinisyenlerin %15'i yatış başlangıcında profilaktik fosfor desteği verirken, %82'si hastanın laboratuvar bulgularına göre fosfor başlamaktadır (29). Profilaktik fosfor desteği verilirken de günlük serum elektrolitlerinin takip edilmesi gerekliliği, fosfor desteğinin RFS'de görülen diğer sıvı-elektrolit bozukluklarının ve diğer medikal komplikasyonların önüne geçemeyecek olması ve fazla tedavi yapma riski bu uygulama konusundaki tartışma noktalarından biridir. Öte yandan RFS sırasındaki hipofosfateminin önüne geçilebilme olasılığının değeri ve bu uygulamaya yönelik yapılan çalışmalarda herhangi bir yan etki izlenmemiş olması bu yönteminin artılarıdır (7). AN tanısı ile izlenen 70 ergenin dahil edildiği bir çalışmada ortalama 1780 kkal ile beslenme desteği başlatılmış ve tüm hastalara profilaktik fosfor desteği verilmiştir. Bu yöntemin iyi tolere edildiği ve hiçbir hastada hipofosfatemi gelişmediği saptanmıştır (28). Ancak

çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama BKİ değerlerinin o yaş ve cinsiyete göre 50. persentildeki BKİ değerine oranının (%mBKİ) %83.5 olması nedeniyle RFS açısından daha az risk taşımaları göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle ağır malnutrisyonu olan hastaların fosfor seviyelerinin günlük takibi ve fosfor desteğinin uygun şekilde verilmesi çok önemlidir.

Bu çalışmanın geriye dönük olarak yapılmış olması, RFS döneminde görülebilecek hipokalemi, hipomagnezemi gibi diğer elektrolit bozukluklarına ve metabolik ve klinik değişikliklere bakmamış olması kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Sonuç olarak hipofosfatemi gelişimine neden olan etmenler çalışmamızda yaş, hastalık başlangıcından yatışa kadar geçen süre, bu sürede kaybedilen vücut ağırlığı miktarı ve yüzdesi ve yatış sırasındaki BKİ z skoru olarak belirlenmiştir. Fosfor düzeyine göre gruplar karşılaştırıldığında da hipofosfatemi şiddetini aynı etmenler etkilemektedir. Bu sonuçlar malnutrisyon derecesinin ve hastalık şiddetinin yeniden beslenme döneminde hipofosfatemi gelişimine etkisine dikkati çekmektedir. Yeniden beslenme protokolünün her hasta özelinde değerlendirilmesi ve özellikle ağır malnutrisyonlu hasta grubunda daha dikkatli olunması çok önemlidir. Refeeding döneminde her gün serum elektrolitlerinin kontrol edilmesi gerekliliği, fosfor profilaksisinin diğer RFS komplikasyonlarının önüne geçemeyecek olması ve tedavinin hastanın klinik durumuna ve fosfor düzeyine göre belirlenmesi gerekliliği nedeniyle bizim kliniğimizde refeeding dönemi boyunca elektrolit seviyelerinin günlük takibi ve serum fosfor düzeyine göre uygun fosfor desteğinin başlanması önerilmektedir.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Kraft MD, Btaiche IF, Sacks GS. Review of the refeeding syndrome. *Nutr Clin Pract* 2005;20:625-33.
2. Academy of Eating Disorders. Academy for Eating Disorders Report 2016, 3rd Edition: Eating Disorders, A Guide to Medical Care. Erişim tarihi: 25 July 2019. Available from: <https://www.aedweb.org/resources/publications/medical-care-standards>
3. Bargiacchi A, Clarke J, Paulsen A, Leger J. Refeeding in anorexia nervosa. *Eur J Pediatr* 2019;178:413-22.
4. Sachs K, Andersen D, Sommer J, Winkelman A, Mehler PS. Avoiding medical complications during the refeeding of patients with anorexia nervosa. *Eat Disord* 2015;23:411-21.
5. Garber AK, Sawyer SM, Golden NH, Guarda AS, Katzman DK, Kohn MR, et al. A systematic review of approaches to refeeding in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016;49:293-310.
6. Whitelaw M, Gilbertson H, Lam PY, Sawyer SM. Does aggressive refeeding in hospitalized adolescents with anorexia nervosa result in increased hypophosphatemia? *J Adolesc Health* 2010;46:577-82.
7. Norris ML, Spettigue WJ, Katzman DK. Update on eating disorders: current perspectives on avoidant/restrictive food intake disorder in children and youth. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:213-8.
8. Redgrave GW, Coughlin JW, Schreyer CC, Martin LM, Leonpacher AK, Seide M et al. Refeeding and weight restoration outcomes in anorexia nervosa: Challenging current guidelines. *Int J Eat Disord* 2015;48:866-73.
9. Center for Disease Control and Prevention. CDC Growth Charts: Z-score data files. Erişim tarihi: 27 Temmuz 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/growthcharts/zscore.htm>
10. Becker PJ, Nieman Carney L, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE, et al. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1988-2000.
11. Society for Adolescent Health and Medicine. Refeeding hypophosphatemia in hospitalized adolescents with anorexia nervosa: a position statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health* 2014;55:455-7.
12. Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, Shenker IR. Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-8.
13. Clark CL, Sacks GS, Dickerson RN, Kudsk KA, Brown RO. Treatment of hypophosphatemia in patients receiving specialized nutrition support using a graduated dosing scheme: results from a prospective clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:1504-11.
14. Society for Adolescent Health and Medicine, Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, et al. Position Paper of the Society for Adolescent Health and Medicine: medical management of restrictive eating disorders in adolescents and young adults. *J Adolesc Health* 2015;56:121-5.
15. Akgül S, Pehlivan Türk-Kızılkın M, Örs S, Derman O, Düzçeker Y, Kanbur N. Type of setting for the inpatient adolescent with an eating disorder: Are specialized inpatient clinics a must or will the pediatric ward do? *Turk J Pediatr* 2016;58:641-9.
16. Cuerda C, Vasiloglou MF, Arhip L. Nutritional Management and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: Anorexia Nervosa. *J Clin Med* 2019;8.
17. Smith K, Lesser J, Brandenburg B, Lesser A, Cici J, Juenneman R, et al. Outcomes of an inpatient refeeding protocol in youth with Anorexia Nervosa and atypical Anorexia Nervosa at Children's Hospitals and Clinics of Minnesota. *J Eat Disord* 2016;4:35.
18. O'Connor G, Nicholls D. Refeeding hypophosphatemia in adolescents with anorexia nervosa: a systematic review. *Nutr Clin Pract* 2013;28:358-64.

19. Brown CA, Sabel AL, Gaudiani JL, Mehler PS. Predictors of hypophosphatemia during refeeding of patients with severe anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2015;48:898-904.
20. Kameoka N, Iga J, Tamaru M, Tominaga T, Kubo H, Watanabe SY, et al. Risk factors for refeeding hypophosphatemia in Japanese inpatients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2016;49:402-6.
21. Golden NH, Katzman DK, Sawyer SM, Ornstein RM, Rome ES, Garber AK, et al. Update on the medical management of eating disorders in adolescents. *J Adolesc Health* 2015;56:370-5.
22. Kohn MR, Madden S, Clarke SD. Refeeding in anorexia nervosa: increased safety and efficiency through understanding the pathophysiology of protein calorie malnutrition. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:390-4.
23. Garber AK, Michihata N, Hetnal K, Shafer MA, Moscicki AB. A prospective examination of weight gain in hospitalized adolescents with anorexia nervosa on a recommended refeeding protocol. *J Adolesc Health* 2012;50:24-9.
24. Garber AK, Mauldin K, Michihata N, Buckelew SM, Shafer MA, Moscicki AB. Higher calorie diets increase rate of weight gain and shorten hospital stay in hospitalized adolescents with anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2013;53:579-84.
25. Leclerc A, Turrini T, Sherwood K, Katzman DK. Evaluation of a nutrition rehabilitation protocol in hospitalized adolescents with restrictive eating disorders. *J Adolesc Health* 2013;53:585-9.
26. Chang YC, Thew M, Hettich K, Nugent M, Simpson P, Jay MS. Adolescent Inpatients With Eating Disorders: Comparison Between Acute and Chronic Malnutrition States on a Refeeding Protocol. *Glob Pediatr Health* 2019;6:2333794X19839780.
27. Rizzo SM, Douglas JW, Lawrence JC. Enteral Nutrition via Nasogastric Tube for Refeeding Patients With Anorexia Nervosa: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract* 2019;34:359-70.
28. Leitner M, Burstein B, Agostino H. Prophylactic Phosphate Supplementation for the Inpatient Treatment of Restrictive Eating Disorders. *J Adolesc Health* 2016;58:616-20.
29. Schwartz BI, Mansbach JM, Marion JG, Katzman DK, Forman SF. Variations in admission practices for adolescents with anorexia nervosa: a North American sample. *J Adolesc Health* 2008;43:425-31.
30. Gentile MG, Pastorelli P, Ciceri R, Manna GM, Collimedaglia S. Specialized refeeding treatment for anorexia nervosa patients suffering from extreme undernutrition. *Clin Nutr* 2010;29:627-32.