

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA  
HİPOFOSFATEMİ VE  
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer KILIÇ

İstanbul-2008



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK YOĞUN BAKIM HASTALARINDA  
HİPOFOSFATEMİ VE  
İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer KILIÇ

(Tez Danışmanı: Prof. Dr. Raif ÜÇSEL)

İstanbul-2008



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, hekimlik sanatını en güzel şekilde öğretmeye çalışan İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Türkan ERTUĞRUL başta olmak üzere, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tez konumun belirlenmesi ve çalışmamın yürütülmesinde, değerli görüş ve deneyimi ile bana ışık tutan, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Raif ÜÇSEL'e,

Tez çalışmamın yürütülmesinde her zaman destek olan Sayın Doç. Dr. Demet DEMİRKOL'a,

İstatiksel değerlendirmeleri neşe içinde yaptığımız Op. Dr. Kadir ÖNEM'e,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm uzman doktor ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Dünyanın en güzel çiçekleri olan çocukların sağlığı için birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen arşiv çalışanlarına,

Aydın bir insan olarak yetişmemi sağlayan aileme,

Mutluluğumun kaynağı sevgili eşim Halime'ye

en içten duygularıyla teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ömer KILIÇ

2008

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY.....	IX
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.I. FOSFOR METABOLİZMASI.....	3
2.II. HİPOFOSFATEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ.....	5
2.II.A. Yetersiz Fosfor Alımı.....	7
2.II.B. Fosforun Yeniden Dağılımı.....	7
2.II.C. Böbrekten Fosfor Atılımının Artması.....	8
2.II.D. Fosfatoninler.....	8
2.III. HİPOFOSFATEMİDE KLİNİK BULGULAR.....	10
2.III.A. Rabdomiyoliz.....	10
2.III.B. Osteomalazi ve Raşitizm.....	12
2.III.C. Hemoliz.....	12
2.IV. HİPOFOSFATEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	13
2.V. HİPOFOSFATEMİDE TEDAVİ.....	14

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>16</b>
3.I. GEREÇ.....	16
3.II. YÖNTEM.....	16
3.II.A. Verilerin Toplanması.....	16
3.II.B. İstatiksel Değerlendirme.....	18
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>24</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>28</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>29</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>40</b>
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>47</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 2.1.</b> Fosfor metabolizması .....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Normal ve osteomalazik kemiğin histolojik görünümü .....	12
<b>Şekil 2.3.</b> Tubuler fosfor reabsorpsiyonu ile böbrek fosfor eşliğinin GFR'ye göre normalizasyonu.....	14
<b>Şekil 4.1.</b> YBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemisi olanlar ve olmayanlar ile YBÜ'de kalış süresi arasındaki grafiksel ilişki.....	21
<b>Şekil 4.2.</b> YBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemisi olanlar ve olmayanlar ile mekanik ventilasyon süresi arasındaki grafiksel ilişki.....	22

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 2.1.</b> Fosfor için önerilen yaşa göre günlük tüketim miktarı.....	2
<b>Tablo 2.2.</b> Hipofosfatemi nedenleri .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Hipofosfateminin bulguları.....	11
<b>Tablo 2.4.</b> Hipofosfatemide farklı tedavi uygulamaları .....	15
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri .....	19
<b>Tablo 4.2.</b> YBÜ'ye yatışın ilk 7 gününde solunum yetersizliği, kalp yetersizliği, sepsis ve cerrahi girişim sıklığı.....	19
<b>Tablo 4.3.</b> Yoğun bakım ünitesine yatışta, 3. ve 7. günde hipofosfatemi sıklığı.....	20
<b>Tablo 4.4.</b> YBÜ'ye yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan hastalarda yaş, PRISM ve PELOD skoru arasındaki ilişki .....	20
<b>Tablo 4.5.</b> YBÜ'ye yatışında, 3. veya 7. gününde bakılan herhangi bir serum fosfor düzeyi hipofosfatemik olan ve olmayan hastalarda, YBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyonda kalış süresi ve 7. günde bakılan PELOD skoru arasındaki ilişki.....	21
<b>Tablo 4.6.</b> YBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemi olup olmaması ile mortalite arasında ilişki.....	22
<b>Tablo 4.7.</b> Hipofosfatemi geliştiren ve geliştirmeyen gruplar arasında yaş, YBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve 7. gün PELOD skoru arasındaki ilişki.....	23
<b>Tablo 4.8.</b> Hipofosfatemi geliştiren (HPG) ve geliştirmeyen (HPg) gruplarla mortalite arasındaki ilişki.....	23
<b>Tablo 4.9.</b> YBÜ'ye yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan gruplarla yaşa göre tartı Z skoru arasındaki ilişki.....	23
<b>Tablo 5.1.</b> Çocuklarda normal serum fosfor düzeyleri .....	25

## KISALTMALAR

<b>PTH</b>	: Parathormon
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>2, 3 DPG</b>	: 2, 3 difosfogliserat
<b>CPK</b>	: Kreatin fosfokinaz
<b>XLH</b>	: X'e bağlı hipofosfatemi
<b>ODHR</b>	: Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm
<b>TIO</b>	: Tumor induced osteomalacia (Tümörle ilişkili osteomalazi)
<b>PHEX</b>	: Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome (X kromozomunda lokalize, endopeptidaz ile homoloji gösteren, fosfor düzenleyici gen)
<b>FGF-23</b>	: Fibroblast büyüme faktörü-23
<b>sFRP-4</b>	: Secreted frizzled related protein 4
<b>MEPE</b>	: Matrix extracellular phosphoglycoprotein (Matriks hücre dışı fosfoglükoprotein)
<b>BUN</b>	: Kan üre azotu
<b>ALP</b>	: Alkalen fosfataz
<b>C<sub>PO4</sub></b>	: Fosfat klirensi
<b>C<sub>Kre</sub></b>	: Kreatinin klirensi
<b>PYBÜ</b>	: Pediyatrik yoğun bakım ünitesi
<b>MV</b>	: Mekanik ventilasyon
<b>PRISM</b>	: Pediatric Risk of Mortality (Pediyatrik mortalite riski)
<b>PELOD</b>	: Pediatric Logistic Organ Dysfunction (Pediyatrik organ disfonksiyonu)
<b>CRP</b>	: C reaktif protein

## ÖZET

Fosfor metabolizmada önemli rol oynar. İnsan vücudundaki fosforun yalnızca % 1'i plazmada bulunur. Hücrenel yeniden dağılım nedeni ile serum fosfor düzeyi her zaman vücut fosfor miktarını göstermez. Hastaneye yatışta hipofosfatemisi sıklığı % 1 – 5 oranında iken, yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda % 80'lere varmaktadır. Yoğun bakım ünitesindeki sıklığın yüksek olması, bu hastalarda hipofosfatemisi gelişimine eğilim oluşturan risk faktörlerinin fazlalığıyla ilişkilidir.

Hipofosfateminin gelişiminde hücrenel yeniden dağılım, idrar yoluyla atılımın artması ve bağırsaktan emilimin azalması rol oynar ve klinikte daha çok bunların kombinasyonu görülür. Hipofosfatemisi sık görülmesine karşın, klinik bulgular genellikle ciddi hipofosfatemide (< 1 mg/dl) ortaya çıktığı için tanı konulamayabilir. Klinik bulgular, hücre içi adenozin trifosfat ve 2,3 difosfogliserat düzeyinin azalmasına bağlıdır. Akut solunum yetersizliği, kardiyomiyopati, osteomalazi, rabdomiyoliz, hemoliz gibi bulgulara yol açabilir. Diyafragma kasılmasında yetersizlik sonucu, mekanik ventilasyondan ayrılmayı güçleştirebilir.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2007 yılında yatmış olan 118 hastanın bilgilerinin retrospektif değerlendirilmesi ile yapıldı. Yatışında, 3. günde ve varsa 7. günde bakılan serum fosfor düzeyleri ile; pediatrik mortalite risk (PRISM) skoru, pediatrik organ disfonksiyon (PELOD) skoru, yoğun bakım ünitesinde ve mekanik ventilasyonda kalış süresi, yaşa uyan tartı Z skoru arasındaki ilişki incelendi.

Hipofosfatemisi sıklığı; yatışta % 36.4, yatışın 3. gününde % 42.4 ve 7. günde % 29.7 bulundu. Yoğun bakıma yatışta, yatışının 3. veya 7. gününde bakılan serum fosfor düzeylerinden herhangi birinde hipofosfatemisi görülme oranı ise % 60.2 olarak saptandı. Yatışta hipofosfatemisi olan ve olmayan hastalarda; yaş, tartı Z skoru, PRISM ve PELOD skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.18$ ,  $p = 0.09$ ,  $p = 0.92$ ,  $p = 0.38$ ).

Yatışta, 3. veya 7. günde, serum fosfor düzeylerinden herhangi birinde hipofosfatemisi bulunması ile yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla  $p = 0.001$  ve  $p = 0.02$ ).

Sonuç olarak hipofosfatemi, mekanik ventilasyon süresi ile pediyatrik yoğun bakım ünitesinde kalış süresini uzatmaktadır.

Pediyatrik yoğun bakım ünitelerinde hipofosfatemi ve bununla ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi için prospektif ve geniş aplı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

## SUMMARY

Phosphorus plays an important role in metabolism. Only 1% of phosphorus content in human body is found in blood plasma. Because of the cellular redistribution serum phosphorus level can not indicate total account of body phosphorus. The rate of hypophosphatemia during hospitalization is 1-5%, while it is by 80% for patients being monitored in intensive care units. The higher incidence rate in intensive care units is due to many risk factors that predispose to development of hypophosphatemia in these patients.

Cellular redistribution, increased urinary excretion, and decreased intestinal absorbance are responsible for the development of hypophosphatemia and combination of them is often involved in the clinical setting. Although hypophosphatemia is seen frequently, its diagnosis may not always be obvious because clinical signs are usually occurred in severe hypophosphatemia (< 1 mg/dl). Clinical symptoms are associated with the decrease in the level of intracellular concentrations of adenosine triphosphate and 2,3 diphosphoglycerate. That can cause acute respiratory failure, cardiomyopathy, osteomalacia, rhabdomyolysis, and hemolysis. Inadequate contraction of diaphragm may impede successful weaning from mechanical ventilation.

This study was carried out with retrospective evaluation of data obtained from 118 patients hospitalized in the pediatric intensive care unit of the Department of Pediatrics, Istanbul Medical School of Istanbul University in 2007. The correlation among serum phosphorus levels taken at admission, day 3, day 7 (if applicable), The Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score, Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score, duration of stay in intensive care unit and on mechanical ventilation, and weight-for-age Z-score were analyzed.

The frequency of hypophosphatemia was found as 36.4% during admission, 42.4% at day 3, and 29.7% at day 7. The incidence of hypophosphatemia in serum phosphorus levels during hospitalization in the intensive care unit was found as 60.2% for any of day 3 or day 7. No statistically significant relation was found between patients with or without hypophosphatemia during hospitalization in terms of age, weight Z-score, PRISM and PELOD (respectively,  $p = 0.18$ ,  $p = 0.09$ ,  $p = 0.92$ ,  $p = 0.38$ ).

A statistically significant relation was found between presence of hypophosphatemia at any of serum phosphorus levels during initial hospitalization, day 3 or day 7 and duration of stay in the intensive care unit and on mechanical ventilation (respectively,  $p = 0.001$  and  $p = 0.02$ ).

As a result, hypophosphatemia causes long term mechanical ventilation and intensive care hospitalization.

Evaluation of hypophosphatemia and associated factors in pediatric intensive care units in larger prospective studies is required.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fosfor vücudumuzda en çok bulunan altıncı element olmasına karşın, metabolizması tam olarak bilinmemektedir. Fosfor içeren bileşikler hücre yapısında (hücre membranı ve nükleik asit), hücre metabolizmasında (adenozin trifosfat oluşumu), hücreiçi düzenin sağlanmasında (enzimlerin fosforilasyonu) ve asit – baz dengesinin sürdürülmesinde (idrarn tamponlanması) görev alır. Serum fosfor düzeyinin normal sınırlarda tutulması, bağırsaktan emilim, yumuşak doku ve kemik dokusundan karşılıklı değişim ve böbrekten atılım yoluyla sağlanır. D vitamini, parathormon ve kalsitonin fosfor metabolizmasına etki eder.

Normal serum fosfor düzeyi erişkinlerden farklı olarak çocuklarda daha yüksektir. Vücuttaki toplam fosforun yalnızca % 1'i plazmada bulunur ve hücrenel yeniden dağılım nedeniyle serum fosfor düzeyi her zaman vücudun fosfor miktarını göstermeyebilir.

Hipofosfatemi sıklığı genel hastane popülasyonu arasında % 1 – 5 arasında iken, yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda % 80'lere varmaktadır (1). Malnütrisyon, yeniden beslenme (refeeding) sendromu, total parenteral beslenme, yetersiz fosfor alımı, sepsis, yanık, cerrahi operasyon sonrası, antiasit, diüretik, steroid kullanımı gibi durumlar hipofosfatemiye eğilimi artırır (2).

Hipofosfatemi sık görülmesine karşın, hastaların genellikle asemptomatik olması nedeniyle nadiren tanı konulur. Ciddi klinik bulgular genellikle serum fosfor düzeyi 1 mg/dl'nin altında olduğunda görülür. Merkezi sinir sistemi (parestezi, konvülsiyon), solunum sistemi (akut solunum yetersizliği, diyafragma kasılmasında yetersizlik), kas ve iskelet sistemi (osteomalazi, rabdomyoliz), hematolojik sisteme (hemoliz, trombosit fonksiyon bozukluğu) ilişkin sorunlara yol açabilir (3).

Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda hipofosfatemi, mekanik ventilatörden ayrılma güçlüğüne, mekanik ventilasyon ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin uzamasına neden olabilmektedir (4). Sonuç olarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir.

Bu çalışma, pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalarda hipofosfatemi sıklığının belirlenmesi, hipofosfatemiden olumsuz etkilenen göstergelerin saptanması ve erken dönemde morbidite ve mortaliteye etkili göstergelerin belirlenerek düzeltilmesi amaçlanarak planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Fosfor metabolizmada birçok biyolojik fonksiyon için, başlıca hücre içi anyon olarak önemli rol oynar. Kemik mineralizasyonu için gereken hidroksiapatitin önemli bir bileşenidir (5). Enzim yapısında ve fosforile ara bileşiklerde yer alır. Ayrıca hücre zarı, nükleik asit ve nükleoproteinlerin yapısında da bulunur. Yumuşak dokudaki formları fosfolipit, fosfogliserit ve fosfoprotein olarak adlandırılır (3,6,7).

Erişkinde ortalama toplam 700 gr fosfor bulunur. Bunun % 85'i kemik ve dişlerde, % 14'ü yumuşak dokularda, yalnızca % 1'i ise hücre dışı sıvıdadır. Çocuklarda önerilen günlük tüketim miktarı yaşa göre 100-1250 mg arasında değişmektedir (Tablo 2.1) (8). Fosforun diyetdeki kaynakları proteinden zengin yiyecekler, tahıllar ve kuruyemiştir (6).

**Tablo 2.1.** Fosfor için önerilen yaşa göre günlük tüketim miktarı

Yaş	(mg/gün)
0-6 ay	100
7-12 ay	275
1-3 yaş	460
4-8 yaş	500
9-13 yaş	1250
14-18 yaş	1250

Serumda ölçülebilen fosfor inorganik ortofosfat şeklindedir. Bunun % 10'u proteine bağlı, % 5'i kalsiyum ve magnezyum ile kompleks yapmış halde, % 85'i ise  $H_2PO_4^{-1}$  ve  $HPO_4^{-2}$  şeklindedir. Teorik olarak serbest ortofosfatların dört türü vardır:  $H_3PO_4$ ,  $H_2PO_4^{-1}$ ,  $HPO_4^{-2}$  ve  $PO_4^{-3}$ . Fizyolojik pH'da  $H_3PO_4$  ve  $PO_4^{-3}$  miktarı ihmal edilir.

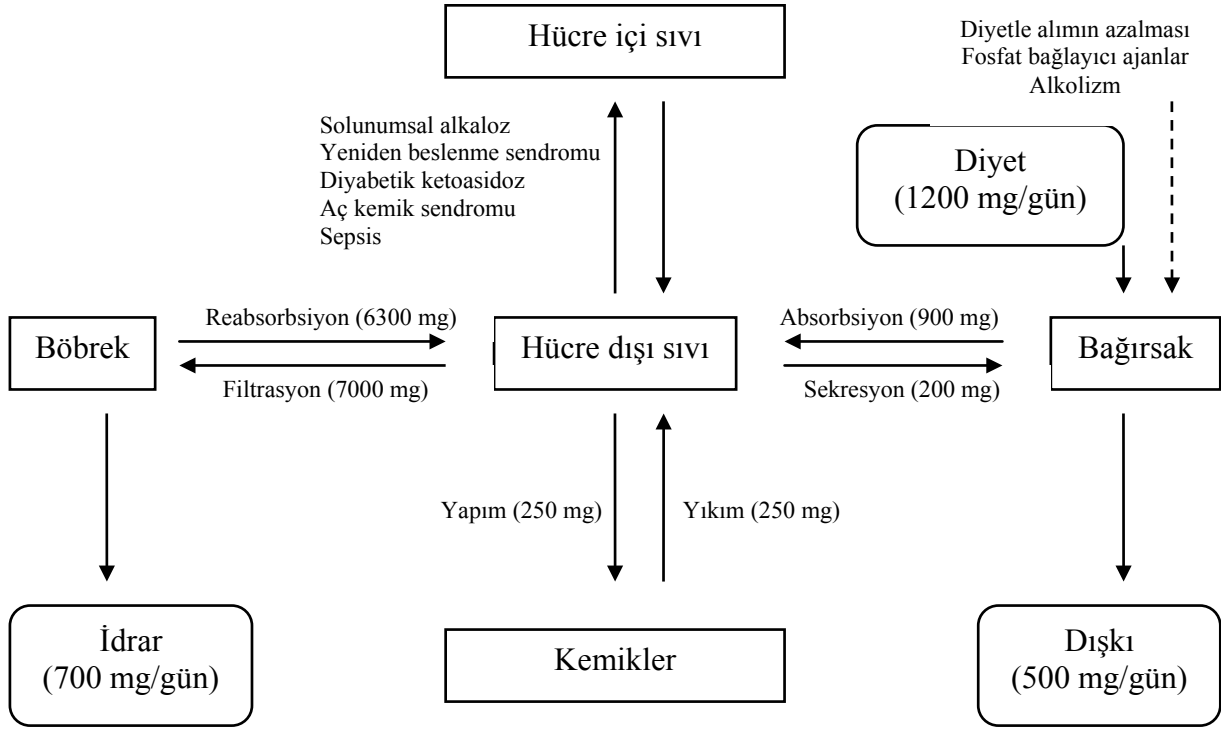
Testin yapıldığı laboratuvara göre farklılıklar olmakla birlikte normal serum fosfor düzeyi erişkinlerde 2.5 – 4.5 mg/dl (0.80 – 1.45 mmol/L) olarak kabul edilir (9). Çocuklarda ise 0-5 gün için 4.8 – 8.2 mg/dl, 1 ay – 3 yaş için 3.8 – 6.5 mg/dl, 4 – 11 yaş için 3.7 – 5.6 mg/dl, 12 – 15 yaş için 2.9 – 5.4 mg/dl, 16 – 19 yaş için 2.7 – 4.7 mg/dl normal serum fosfor düzeyleri olarak kabul edilir (10).

Diyetteki fosfor alımı normal olduğunda serum fosfor konsantrasyonu sirkadiyen ritim gösterir. Sabahın erken saatlerinde azalarak 11:00 civarında en düşük düzeye ulaşır ( $3.3 \pm 0.3$  mg/dl), 16:00 civarında plato düzeyine gelir, 01:00 ile 03:00 arasında en yüksek düzeyine ulaşır ( $4.6 \pm 0.2$  mg/dl) (11). Serum pH'sı 7.40 iken  $\text{HPO}_4^{-2} / \text{H}_2\text{PO}_4^{-1}$  oranı 4:1'dir.

## 2.1. FOSFOR METABOLİZMASI

Normalde bir insan diyetle günlük 20 mg/kg fosfor alır (12,13); yaklaşık 7 mg/kg/gün dışkıyla, 13 mg/kg/gün idrarla atılır. Bağırsakta emilime uygun 23 mg/kg/gün fosfor bulunur ve bunun günde 16 mg/kg'ı emilir. Sindirim salgılarıyla 3 mg/kg/gün fosfor bağırsağa salınır. Fosfor dengesinde bağırsaktan emilen fosfor miktarı, böbreklerden atılan fosfor miktarına eşittir. Bağırsaktan emilen fosfor miktarı da yine hücre dışındaki fosfor miktarına eşittir. Kemik yapımı ve yıkımı nedeniyle, hücre dışı sıvı ve kemikler arasında yaklaşık 3 mg/kg/gün fosfor alışverişi olur.

Serum fosfor düzeyi bağırsaktan emilim, yumuşak doku ve kemikler arasındaki karşılıklı değişim, böbreklerden atılım yoluyla düzenlenir (Şekil 2.1) . Hücre dışı fosfor düzeyinde kısa süredeki değişiklikler doku kompartmanları arasındaki değişimle; uzun süredeki değişiklikler ise böbreklerden atılım ile kontrol edilir (14). Diyetle alınan fosforun büyük bir kısmı gastrointestinal yoldan emilir ve idrar yoluyla atılır. Proksimal tubulus hücreleri ve enterositlerin apikal yüzünde bulunan sodyum-fosfor kotransporter tip II (Na-P II) transepitelyal fosfor transportundan sorumludur. Her iki hücre tipinde bulunan Na-P II, homeostatik gereksinime bağlı olarak hormonlar ve metabolik faktörler ile kontrol edilir (15).



**Şekil 2.1.** Fosfor metabolizması

Düşük fosfor içeren diyet ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub>, Na-P II'nin intestinal izoformunun (Na-P IIb) en önemli iki pozitif düzenleyicisidir. Düşük fosfor içeren diyet böbrekte 1 α hidroksilazı aktive ederek 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> düzeyini artırır (16,17). 1, 25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> konsantrasyonu arttığında bağırsaktan fosfor Emilimi artar, böbrekte de proksimal tubulustan fosfor geri Emilimi artar (18,19).

Böbrekte fosfor homeostazı başlıca proksimal tubulustaki apikal membranda fosfor geri Emilimi ile kontrol edilir. Diyetle alınan fosfor miktarı normal ve paratiroid bezi sağlam olduğunda, filtre edilen fosforun % 80'i geri Emilir (20). Diyetle alınan fosfor miktarı yetersiz olduğunda filtre edilen fosforun hemen hemen tamamı geri Emilir, fosfor miktarı arttığında ise proksimal tubulustan fosfor Emilimi azalır (21).

Proksimal tubulus hücrelerinde üç ayrı kotransporter bulunur. Na-P I ve Na-P II apikal membranda, Na-P III ise bazolateral membranda bulunur. Na-P II'nin de üç ayrı izoformu vardır. Na-P IIa ve Na-P IIc özellikle proksimal tubulus fırçası kenar membran hücrelerinde yer alır. Na-P IIb bağırsaktan fosfor Emiliminden sorumludur. Proksimal tubulustaki fosfor Emiliminin % 70'ine Na-P IIa aracılık eder. Parathormon (PTH) böbrekten fosfor geri Emiliminin başlıca düzenleyicisidir.

İnsülin proksimal tubulus fırçamsı kenarındaki Na-P kotransporterini uyararak fosfor geri emilimini artırır, PTH'nin fosfatürik etkisini önler. Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1'in kısmen aracılığıyla proksimal tubulus Na-P kotransporterini uyarır. Epidermal büyüme faktörü proksimal tubulustan fosfor geri emilimini uyarır. Tiroid hormonu proksimal tubulus fırçamsı kenarındaki Na-P kotransporterini uyararak fosfor geri emilimini artırır. Kalsitonin ve glikokortikoidler proksimal tubulustan fosfor geri emilimini inhibe eder (21).

## **2.II. HIPOFOSFATEMİNİN FİZYOPATOLOJİSİ**

Hastaneye yatan hastalarda hipofosfatemisi sıklığı % 2.8 civarında olup, yoğun bakım hastalarında % 8.8 ile % 80 arasında değişmektedir (1,22-24). Yoğun bakım hastalarında bu durum olasılıkla, hipofosfatemisi açısından risk oluşturan faktörlerin (malnütrisyon, yeniden beslenme sendromu, parenteral beslenme, katekolamin, insülin,  $\beta$  adrenerjik reseptör agonisti, diüretik, fosfor bağlayıcılar, alkaloz, diyabetik ketoasidoz, sepsis) varlığıyla ilişkilidir (25,26).

Hipofosfateminin fizyopatolojisinde hücrel yeniden dağılım, idrar yoluyla atılımın artması ve bağırsaktan emilimin azalması rol alır ve bunların kombinasyonu sık görülür (27). Malnütrisyon, yeniden beslenme sendromu, total parenteral beslenme, yetersiz fosfor alımı yanında sepsis, yanık, cerrahi operasyon sonrası, antiasit, diüretik, steroid kullanımı gibi hipofosfatemisi gelişme riski yüksek hastalarda normal serum fosfor konsantrasyonunun sağlanması büyük önem taşır (2).

Plazmadan daha çok hücre içi fosfor konsantrasyonundaki azalma hücrel disfonksiyon ve sonunda çoğul organ yetersizliğine neden olur (Tablo 2.2) (28-36). Hücre içi fosforun azalması, oksidatif fosforilasyonun bozulması ve enerji sağlayan nükleotid trifosfat yetersizliğine neden olur.

**Tablo 2.2.** Hipofosfatemi nedenleri

<b>Yeniden Dağılım</b>
Solunumsal alkaloz (ağrı, anksiyete, salisilat zehirlenmesi, sepsis, güneş çarpması)
Yeniden beslenme sendromu
Diyabetik ketoasidozun iyileşmesi
Hormonal ve diğer ajanlar (insülin, glukagon, epinefrin, kortizol, glukoz, fruktoz, laktat)
Sepsis
Yanık
Cerrahi operasyon
Aç kemik sendromu (hiperparatiroidide paratiroidektomi sonrası)
<b>İdrarla Atılımın Artması</b>
Hiperparatiroidizm
D vitamini metabolizması bozuklukları (D vitamini eksikliği, D vitaminine bağımlı raşitizm, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm)
Böbrek nakli
Volüm artışı
Malabsorbsiyon
Renal tubuler defekt
Alkol kullanımı
Karbonik anhidraz inhibisyonu
Metabolik ve solunumsal asidoz
<b>Bağırsaktan Emilimin Azalması</b>
Diyetle fosfor alımında ciddi kısıtlanma
Antiasit kullanımı
D vitamini eksikliği
Kronik diyare
Steatore

Ciddi hipofosfateminin klinik bulguları hücre içi adenzin trifosfat (ATP), nükleotid trifosfat ve 2,3 difosfogliserat (2,3 DPG) düzeyindeki azalma ile meydana gelir (28,33,36). Eritrositteki 2,3 DPG düzeyindeki azalma, eritrositlerin oksijene ilgisini artırarak doku hipoksisine yol açar (34).

### **2.II.A. Yetersiz Fosfor Alımı**

Diyetle yetersiz fosfor alımı, böbrekten fosfor geri emilimi ile dengelendiği için nadiren tek başına hipofosfatemi nedenidir. Malabsorbsiyon ve fosfat bağlayıcılar bağırsaktan fosfor emilimini azaltarak hipofosfatemiye yol açabilir (37,38). Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada yaklaşık üç ay düşük fosfor içeren diyet ve antiasit kombinasyonu kullananlarda serum fosfor konsantrasyonunun 1 mg/dl'ye düştüğü gösterilmiştir (39).

D vitamini sentezinin azalması veya D vitaminine direnç, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidiye neden olur. Parathormonun artışı da bağırsaktan fosfor emilimini azaltarak hipofosfatemiye yol açar. D vitamini eksikliği, güneş ışığına yetersiz maruz kalma ve D vitamini alımının azalması sonucu gelişir. Karaciğer yetersizliğinde D vitamininin karaciğerde 25 hidroksilasyonu ve 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> sentezi azalır. D vitaminine dirençli raşitizm ve X'e bağlı D vitaminine dirençli raşitizm hipofosfatemiye neden olan ailevi hastalıklardır (40).

Kronik diyare ve steatore bağırsaktan fosfor emilimini azaltabilir. Bu durumda D vitamininin emilimi de bozulduğu için fosfatüri ve negatif fosfor dengesi daha da artar.

### **2.II.B. Fosforun Yeniden Dağılımı**

Hüresel yeniden dağılım en sık görülen hipofosfatemi mekanizmasıdır (40). Akut solunumsal alkaloz (ağrı, anksiyete, sepsis), stres hormonlarında (insülin, glukagon, adrenalin, kortizol) artış, diyabetik ketoasidozun iyileşme dönemi ve yeniden beslenme sendromu bununla ilişkilidir. Bu durumlarda glikoliz uyarıldığı için fosforile glukoz bileşikleri oluşur ve fosforun hücre içine kayar (41,42).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunda gözlenen endokrin metabolizması değişiklikleri, interlökin üretimi ve artmış katabolizma fosfor düzensizliğine yol açar. Kritik hastalarda hipofosfatemi nedeni kronik fosfor tüketimi ve hüresel yeniden dağılımdır. Burada geçerli mekanizmalar uzun süreli yetersiz fosfor alımı (malnütrisyon), bağırsaktan fosfor emiliminin azalması (antiasit tedavisi) ve idrar ile kayıptır (diüretik tedavisi). Bu hastalarda ciddi hipofosfatemiye başlatan en sık sebep hüresel yeniden dağılımdır.

Hiperparatiroidizmin tedavisi için yapılan paratiroidektomiden sonra (aç kemik sendromu) fosfor ve kalsiyumun kemik dokusunda aşırı birikmesi sonucu hipofosfatemi olur.

Yeniden beslenme sendromu, malnütrisyonlu hastanın oral, enteral veya parenteral yoldan yeniden beslenmesi sonucu, sıvı-elektrolit ve metabolik bozuklukların gelişmesiyle potansiyel ölümcül bir durumdur (43,44). Yeniden beslenme sendromunun en başta gelen özelliği hipofosfatemidir; insülin salınımının artmasıyla fosforun hücre içine kayması sonucu gelişir. Ayrıca ATP, 2,3 DPG ve kreatin fosfokinaz (CPK) sentezinin artması da hipofosfatemiye katkıda bulunur (45).

### **2.II.C. Böbrekten Fosfor Atılımının Artması**

Fosforun idrarla atılımının artmasına bağlı hipofosfatemi sıklıkla primer hiperparatiroidide görülür. Hiperkalsemi, orta dereceli hipofosfatemi ve böbrek tubulusundan geri emilimin azalması söz konusudur.

İdrar yoluyla fosfor kaybına bağlı hipofosfatemi malign neoplazi (46), ozmotik diürez, asetazolamid ile karbonik anhidraz inhibisyonu, akut volüm artışı ve böbrek nakli sonrasında görülür (Tablo 2). Proksimal tubulusun disfonksiyonu olan Fanconi sendromu'nda fosfatüri, glukozüri, hipouremi, aminoasidüri ve tip 2 renal tubuler asidoz görülür (47).

### **2.II.D. Fosfatoninler**

Böbrekten fosfor kaybına bağlı hipofosfatemide X'e bağlı hipofosfatemi (XLH), otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (ODHR), tümörle ilişkili osteomalazi (TIO) ve fibröz displazi de akılda tutulmalıdır. XLH'de çinko metalloendopeptidazı PHEX (Phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases located on the X chromosome: Endopeptidaz ile homoloji gösteren, X kromozomunda yerleşik, fosfor düzenleyici) genini inaktive eden, ODHR'de fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF23) parçalanmaya dirençli formunun olduğu mutasyon vardır. Fibröz displazi hastalarında fosfor kaybı nedeniyle bazen hipofosfatemik raşitizm/osteomalazi görülür. Displastik dokudan kaynaklanan FGF 23 bu hastalardaki hipofosfateminin sebebidir (48).

TIO sıklıkla küçük benign mezenkimal tümörlerde görülen hipofosfatemik osteomalazi, kemik ağrısı, kırıklar ve kas güçsüzlüğüne neden olan bir paraneoplastik sendromdur (49). En sık görülen tipi damarsal tümörler (hemanjiyoperisitoma) olmakla birlikte fibrom, kondrosarkom, histiyositom, nöroblastom ve prostat karsinomunda da

görülebilmektedir (49,50). Klinik ve biyokimyasal özellikleri, tümör temizlendikten sonra ortadan kaybolur.

TIO hastalarında böbrekten fosfor kaybından sorumlu olduğu düşünülen, fosfatonin olarak adlandırılan faktörler belirlenmiştir (51). TIO'de hipofosfatemi, normal veya hafif azalmış serum kalsiyum, normal PTH düzeyi, düşük veya normal 1,25 dihidroksi vitamin D ve böbrekten fosfor kaybı tipiktir (52,53). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu faktörlerin "secreted frizzled related" protein-4 (sFRP-4), FGF-23, FGF-7 ve matriks hücre dışı fosfoligoprotein (MEPE) olduğu gösterilmiştir (54-56). Fosfatoninler ve özellikle de FGF 23 serum fosfor düzeyini iki mekanizmayla düşürür. Birincisi proksimal tubulusta Na-P kotransporterin sunumunu azaltarak idrarla fosfor kaybını artırır. İkincisi 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> üretimini azaltarak bağırsaktan fosfor emilimini azaltır.

Fizyolojik açıdan bakıldığında fosfatonin konsantrasyonu, diyetle alınan fosfor miktarı ve serum fosfor konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Serum fosfor düzeyi yükseldiğinde fosfatonin konsantrasyonunun da yükselmesi, fosfor düzeyi düştüğünde de fosfatonin konsantrasyonunun düşmesi beklenir.

X'e bağlı hipofosfatemi, kıkırdak ve kemiğin kalsifikasyonunda bozulma, büyüme geriliği, renal tubuler fosfor geri emiliminde yetersizlik, 1,25 dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> düzeyinde artış, normal parathormon düzeyi, fosfor ve D vitamini tedavisine direnç ile karakterize, en sık görülen kalıtsal raşitizmdir (57-61). Hücre yüzeyindeki PHEX metalloproteinaz veya X kromozomundaki endopeptidaz ile homoloji gösteren fosfor düzenleyici gendeki inaktive edici mutasyon nedeniyle oluşur (58,60).

## **2.III. HİPOFOSFATEMİDE KLİNİK**

Hipofosfatemide adenozin trifosfat ve 2,3 difosfogliserat azalması gibi hücre içi enerji yetersizliğinin sonucu olarak klinik bulgular ortaya çıkar. Pratikte ciddi hipofosfatemi nadir görüldüğü için çoğu olgudaki bulgular önemsiz derecededir (62).

Hipofosfatemi birçok organ sistemini etkileyebilir (Tablo 2.3). Miyalji, kas güçsüzlüğü ve iştahsızlık, serum fosfor düzeyi 1.5 mg/dl'nin altına düştüğünde görülen erken bulgulardır. Fosfor düzeyi 0.8 mg/dl'nin altına düştüğünde nörolojik semptomlar (parestezi, tremor, konfüzyon, derin tendon reflekslerinde azalma, konvülziyon ve koma) ortaya çıkar (2,63).

Hipofosfateminin diyafragma kasılmasında yetersizlikle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durum serum fosforu düşük olan hastaların mekanik ventilatörden ayrılma zorluğunu açıklamaktadır (64).

### **2.III.A. Rabdomiyoliz**

Hipofosfatemiyle ilişkili rabdomiyoliz olgularının çoğunda alkolizm vardır (65-67). Alkolik hastalarda uygunsuz fosfatüri, fosforun hücre içine alınımının artması ve gastrointestinal fosfor kaybı, hipofosfatemiye neden olur.

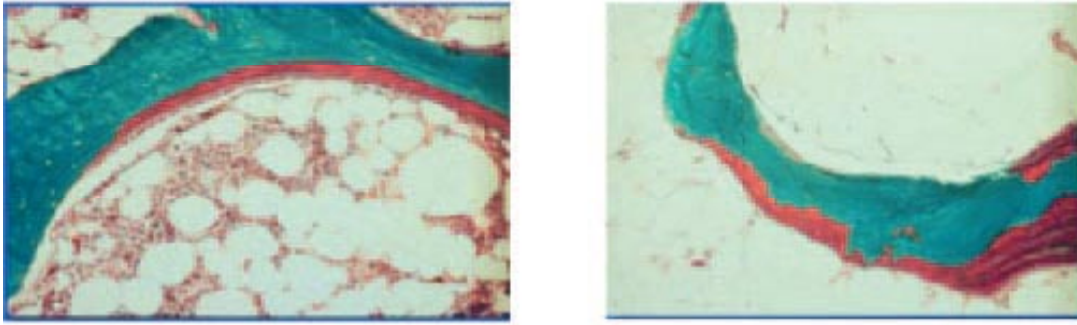
Geniş olgu serilerinde hipofosfatemisi bulunan 129 hastanın % 36'sında rabdomiyoliz saptanmıştır. Hipofosfatemik rabdomiyoliz, CPK konsantrasyonunun normalin üst sınırınının 1.5 katı kadar artması ve başka bir sebep bulunmaksızın normale dönmesi olarak tanımlanmıştır. Ortalama serum fosfor konsantrasyonu 1.6 mg/dl ve ortalama CPK konsantrasyonu  $872 \pm 110$  U/L olarak bulunmuştur. Rabdomiyoliz tanısı rutin laboratuvar testlerine konmuş, herhangi bir klinik bulguya rastlanmamıştır. Hipofosfatemik hastalarda serum Na, Cl, glukoz, BUN ve ürik asit artışı, rabdomiyolizle ilişkili bulunmuştur (66). Bu hastalarda genellikle proksimal kas güçsüzlüğü vardır, ALP düzeyi artmıştır, CPK düzeyi normal, serum kalsiyumu düşük veya normal, fosfor düzeyi düşüktür.

**Tablo 2.3.** Hipofosfateminin bulguları

<b>Merkezi Sinir Sistemi</b>	Huzursuzluk Konfüzyon Parestezi Depresyon Dizartri Konvülziyon Koma
<b>Dolaşım Sistemi</b>	Kardiyomiyopati Kalp kontraktilesinde azalma Aritmi
<b>Solunum Sistemi</b>	Akut solunum yetersizliği Diyafragma kontraktilesinde azalma
<b>Kas-iskelet Sistemi</b>	Eklem ağrısı Miyalji Rabdomiyoliz Osteomalazi Güçsüzlük Kas ödemi
<b>Endokrin Sistem</b>	İnsülin direnci Hiperparatiroidizm
<b>Hematolojik Sistem</b>	2,3 DPG ve ATP azalması Lökosit disfonksiyonu Hemoliz Trombosit disfonksiyonu
<b>Üriner Sistem</b>	Akut tubuler nekroz Metabolik asidoz Hiperkalsemi

### 2.III.B. Osteomalazi ve Raşitizm

İskelet büyümesi ve kemiğin yeniden yapımı sırasında, hidroksiapatit oluşumu için kalsiyum ve fosfor gereklidir. Mineralizasyon hızı kalsiyum ve fosfor varlığıyla ilişkilidir. Fosfor eksikliğinde mineralizasyon aksayacak, osteomalazi ve raşitizm için karakteristik, zayıf mineralize kemik oluşacaktır (68). Osteomalazide mineralizasyonun azalması sonucu, mineralize olmayan matriks miktarında belirgin artış olacaktır (Şekil 2.2) (68).



**Şekil 2.2.** Normal (Soldaki resim) ve osteomalazik (Sağdaki resim) kemiğin histolojik görünümü (Goldner boyası ile mineralize kemik yeşil, osteoid doku turuncu boyanmaktadır). Osteomalazide mineralize kemiğe göre osteoid doku miktarındaki belirgin artış, normal kemiğe kıyasla görülmektedir).

### 2.III.C. Hemoliz

Hipofosfatemi eritrositlerdeki ATP ve 2,3 DPG miktarını düşürür. Böylece hemoglobinin oksijene ilgisi artar ve dokulara oksijen sunumu azalır. ATP miktarındaki azalma eritrositlerdeki heksokinaz aktivitesini azaltıp fosfofruktokinaz aktivitesini artırır. Sonuç olarak, glukoz 6 fosfat ve fruktoz 6 fosfat azalır, trioz fosfatlar birikir (69,70). ATP eritrositlerin konkav şeklinin korunması ve yaşayabilmesi için gereklidir (71,72). ATP azaldığında eritrositlerin membran dayanıklılığı ve ömrü azalır (73). Hipofosfatemi ile ilişkili hemolitik anemi az sayıda olgu sunumunda gösterilmiştir (74-76). Bu olgularda serum fosfor konsantrasyonu hızlıca düşmüş (yeniden beslenme sendromu) veya ciddi hipofosfatemi ( $\leq 0.2$  mg/dl) gelişmiştir.

## 2.IV. HİPOFOSFATEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fosforun büyük bir kısmı hücre içinde bulunduğu için, serum fosfor düzeyinin vücuttaki toplam fosfor miktarını yansıtmayacağı unutulmamalıdır (9). Hipofosfatemik hastanın değerlendirilmesinde ilk adım, düşük serum fosfor konsantrasyonunun, vücuttaki toplam fosfor miktarının azalması veya fosforun hücre içine kayması sonucu oluştuğunu saptamaktır. Hücre içi fosfor ve ATP ölçümü bu iki durumu birbirinden ayırmakta yararlı olabilir, fakat bu testler henüz yapılamamaktadır.

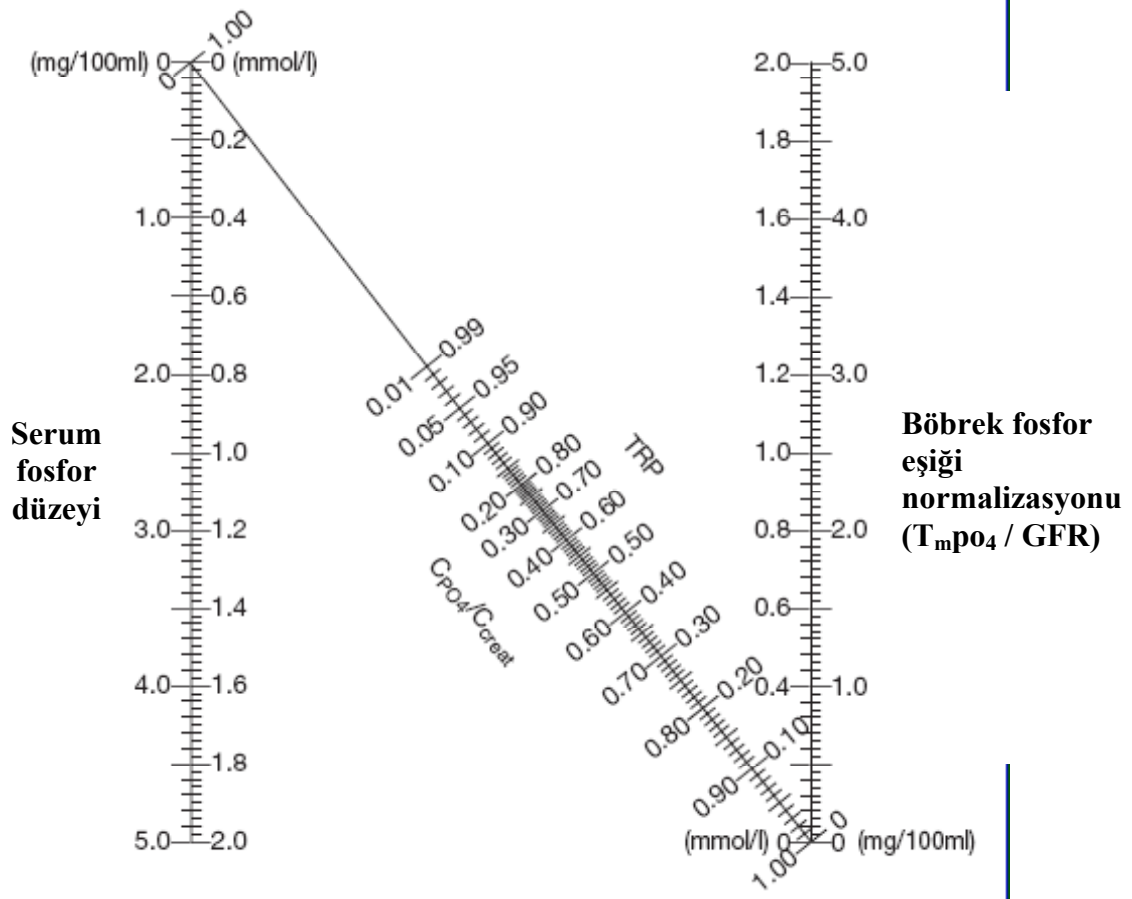
Öykü ve fizik muayenenin ardından yapılan laboratuvar testleri (serum kalsiyum, arteriyel kan gazı, idrar fosfor ve kreatinin ile böbrek fosfor eşiği hesaplanması) birçok olguda hipofosfateminin sebebini belirlemede yardımcı olabilir.

Renal tubuler fosfor geri Emilimi (TRP) indeksi de fosfat klirensi ( $C_{PO_4}$ ), fosfat / kreatinin klirens oranı ( $C_{PO_4} / C_{Kre}$ ) ve fraksiyone tubuler fosfor geri Emilimi gibi, böbrekten fosfor salınımını belirleyen üç büyük faktör (bağırsak-kemik ve yumuşak dokudan net fosfor girişi, tubuler geri Emilim, glomerüler filtrasyon hızı) arasındaki ayrımı tam olarak yapamaz.

Tubuler fosfor geri Emilimi ( $1 - C_{PO_4} / C_{Kre}$ ) ve normogram (Şekil 2.3) kullanılarak, böbrek fosfor eşiği glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre normalize edilebilir ( $T_{mP_i} = T_{mPO_4} / GFR$ ). Normal sınırları 2.5-4.2 / 100 ml'dir (77).

Hipofosfatemik hastada düşük  $T_{mP_i}$ , hipofosfatemiye uygun böbrek cevabını gösterir. Genellikle gastrointestinal fosfor kaybı veya hücre sel yeniden dağılımı gösterir.

Yüksek  $T_{mP_i}$ , PTH aracılı mekanizma ile böbrekten fosfor salınımının arttığını gösterir. Fanconi sendromu, X'e bağlı hipofosfatemi, otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm veya onkojenik osteomalazi varlığına işaret eder.



**Şekil 2.3.** Tubuler fosfor reabsorpsiyonu ile böbrek fosfor eşiği GFR'ye göre normalizasyonu.

## 2.V. HIPOFOSFATEMİDE TEDAVİ

Orta derece hipofosfatemide (1-2.5 mg/dl), ciddi klinik bulguların olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmadığından, agresif intravenöz fosfor desteği gerekmemektedir. Orta derece hipofosfatemide tedavi sonrasında, ventilatördeki hastanın solunum göstergelerinde düzelme gözlenirse, fosfor düzeyini normale getirecek tedavi planlanmalıdır.

Ciddi hipofosfatemisi (< 1 mg/dl) olan hastaların, olası sorunlardan kaçınmak amacıyla tedavi edilmeleri önerilir. Bazı araştırmacılar komplikasyonsuz olgularda başlangıç olarak 2.5 mg/kg (0.08 mmol/kg), uzun süren hipofosfatemi varlığında ise 5 mg/kg (0.16 mmol/kg) fosfor verilmesini önerir. Her bir doz intravenöz olarak 6 saatte verilmelidir (78). Ringer laktatta bulunan kalsiyum nedeniyle kalsiyum-fosfat olarak çökelti oluşacağı için, intravenöz fosfor, izotonik veya dekstroz solüsyonları içinde verilmelidir.

İntravenöz tedavi sırasında tedaviye yanıt tahmin edilemediğinden, potansiyel komplikasyonlar olan hiperfosfatemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi açısından serum fosfor, kalsiyum ve magnezyum düzeyi, tedavi süresince her 6 saate bir izlenmelidir (3, 27,79,80).

Orta derece hipofosfatemisi olan hastalar, mekanik ventilatöre bağlı değilse oral tedavi edilmeleri önerilir (Tablo 2.4).

**Tablo 2.4.** Hipofosfatemide farklı tedavi uygulamaları

<b>Ciddi hipofosfatemi</b> ( <b>&lt; 1 mg/dl</b> )	-Kritik hasta -Entübe hasta -Hipofosfatemik sekel (Örn. hemoliz)	İntravenöz replasman 0.08-0.16 mmol/kg 2-6 saatte
<b>Orta derece hipofosfatemi</b> ( <b>1-2.5 mg/dl</b> )	Ventilatöre bağlı hasta	İntravenöz replasman 0.08-0.16 mmol/kg 2-6 saatte
<b>Orta derece hipofosfatemi</b> ( <b>1-2.5 mg/dl</b> )	Ventilatöre bağlı olmayan hasta	Oral replasman 1000 mg/gün
<b>Hafif hipofosfatemi</b>		Oral replasman 1000 mg/gün

Fosforun oral alımından 1.5 saat sonra serum fosfor düzeyi zirve yapar ve 1 gr fosfor 1 mg/dl artışa neden olur (63). En sık görülen yan etkisi ishal ve mide iritasyonu, dozla ilişkili olup 1 gr'dan fazla alımda görülür. Toplam dozun üç veya dörde bölünmesiyle bu etkiler azaltılabilir.

İnek sütü, 1 ml'de 1 mg fosfor içeriği ile iyi bir fosfor kaynağıdır. Alternatif olarak sodyum fosfat ( $\text{NaPO}_4$ ) veya potasyum fosfat ( $\text{KPO}_4$ ) da kullanılabilir (27,79).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.I. GEREÇ**

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2007 yılında yatmış olan hastalar arasında yapıldı. Veriler İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak toplandı.

Araştırmaya seçilme kriterleri; 1 ay ile 18 yaş arasında olmak, yoğun bakımda en az 3 gün yatmış olmak olarak belirlendi. Primer hiperparatiroidi, X'e bağlı hipofosfatemi, raşitizm, böbrek hastalığı, anoreksia nervosa, prematürite gibi durumlarda hipofosfatemi görülme olasılığı arttığı için, bu tanıları almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### **3.II. YÖNTEM**

##### **3.II.A. Verilerin Toplanması**

Bilgiler hasta arşiv dosyaları ile pediatrik yoğun bakım ünitesi (PYBÜ) hasta izlem ve tedavi dosyalarından elde edildi. Çalışmaya alınan tüm çocukların doğum tarihleri, yaşları, cinsiyetleri, PYBÜ'ye yatış nedenleri, PYBÜ'ye yatışında, yatışın 3. ve varsa 7. günündeki bakılmış olan serum fosfor düzeyleri, PYBÜ'ye yatışının ilk 7 gününde solunum yetersizliği, kalp yetersizliği, sepsis veya cerrahi tedavi varlığı, PYBÜ'de ve mekanik ventilasyonda (MV) kalış süresi, PRISM (Pediatrik mortalite riski) skoru, PYBÜ'ye yatışında ve 7. gününde PELOD (Pediatrik organ disfonksiyonu) skoru, PYBÜ'ye yatışında tartısı ve yaşa uyan tartı Z skoru bilgileri kayıt edildi.

Çalışma sırasında kullanılan bilgi toplama formu örneği Ek 1'de yer almaktadır.

PYBÜ'ye yatış nedenleri solunum yetersizliği, kalp yetersizliği, sepsis-septik şok, ensefalopati ve cerrahi sonrası izlem olarak sınıflandırıldı.

PYBÜ'ye yatışında, yatışının 3. ve varsa 7. gününde serum fosfor düzeyleri mg/dl cinsinden kayıt edildi. Hipofosfatemi tanımı yaşa göre normal serum fosfor düzeyi sınırlarına

göre belirlendi (1 ay – 3 yaş: 3.8-6.5 mg/dl, 3 – 11 yaş: 3.7-5.6 mg/dl, 11 – 15 yaş: 2.9-5.4 mg/dl, 15 – 19 yaş: 2.7-4.7 mg/dl).

Solunum yetersizliği tanısı klinik olarak, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kas tonusunun azalması, hırıltılı-inlemeli solunum, öksürme ve öğürme refleksinin kaybolması varlığına göre, laboratuvar olarak oda havasında  $PaO_2 < 50$  mmHg,  $PaCO_2 > 50$  mmHg, solunumsal asidoz varlığı ( $pH < 7.35$ ), % 60 oksijen solurken  $PaO_2 < 60$  mmHg olmasına göre kondu (Ek 2) (81).

Sepsis tanısı, belirlenmiş veya kuşkulu enfeksiyon varlığı ile inflamasyon belirti ve bulgularının varlığı (lökosit  $> 12.000 / mm^3$ , lökosit  $< 4.000 / mm^3$ , çomak yüzdesi  $> \% 10$ , plazma C reaktif protein düzeyi normal değer 2 SD üzerinde olması, plazma prokalsitonin düzeyi normal değer 2 SD üzerinde olması), hipertermi (rektal ısı  $> 38.5$  °C) veya hipotermi (rektal ısı  $< 35$  °C), taşikardi, organ fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren bulgulardan (bilinç değişikliği, hipoksemi, serum laktat düzeyinin artması, sıçrayıcı nabızlar) en az birinin olması varlığına göre kondu (Ek 3) (82).

Septik şok tanısı, taşikardi, periferik nabız dolgunluğunun azalması, kapiler doluşun çok hızlı olması, kapiler doluş zamanının 2 saniyeden uzun olması, alacalı veya soğuk ekstremiteler, idrar çıkışının azalması varlığına göre kondu (Ek 3) (82).

Kalp yetersizliği tanısı, taşikardi, gallo ritmi, zayıf genli nabız, soğuk-soluk-nemli cilt, taşipne, dispne, staz ralleri, siyanoz, hepatomegali, boyun venlerinde dolgunluk, kardiyomegali, ekokardiyografide sol ventrikül fonksiyon bozukluğu varlığına göre kondu (83).

PRISM ve PELOD skorları ekte verilen tablodaki kriterlerin varlığına göre hesaplandı (Ek 4 ve 5) (84,85).

Yaşa göre tartı Z skoru, Türk kız ve erkek çocukları için ayrı olmak üzere, yaşa göre ortanca ve standart sapma değeri tabloları kullanılarak, "(hasta tartısı – hasta yaşına uyan ortalama tartı) / yaşa uyan tartı standart sapma değeri" formülüne göre hesaplandı (Ek 6 ve 7) (86,87).

### **3.II.B. İstatiksel Değerlendirme**

Veriler bilgisayarda "SPSS 11.5 for Windows" paket programında incelendi. Hastalara ilişkin veriler ortalama  $\pm$  standard sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorize olan değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Dosyalarına ulaşılabilen 202 hastanın bilgileri değerlendirildi. PYBÜ’de üç günden daha az yatmış olan 79 hasta, böbrek hastalığı bulunan 3 hasta ve preterm olan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı; böylece çalışmaya 118 hasta alındı.

Hastaların 48’i kız (% 40.7), 70’i erkek (% 59.3) idi. Yaş ortalaması  $4.24 \pm 4.81$  yıl (2 ay – 17 <sup>11</sup>/<sub>12</sub> yıl) olarak bulundu. Hastaların PYBÜ’ye yatış nedenleri solunum yetersizliği (% 51.7), sepsis-septik şok (% 22.9), ensefalopati (% 12.7), cerrahi sonrası (% 7.5) ve kalp yetersizliği (% 4.2) idi (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Hastaların pediyatrik yoğun bakım ünitesine yatış nedenleri

	%	Hasta sayısı (n)
<b>Solunum yetersizliği</b>	51.7	61
<b>Sepsis-septik şok</b>	22.9	27
<b>Ensefalopati</b>	12.7	15
<b>Cerrahi sonrası</b>	7.5	10
<b>Kalp yetersizliği</b>	4.2	5

PYBÜ’ye yatışın ilk 7 gününde solunum yetersizliği % 95.8, kalp yetersizliği % 42.4, sepsis % 93.2 ve cerrahi girişim % 16.9 oranında görüldü (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Pediyatrik yoğun bakım ünitesine yatışın ilk 7 gününde solunum yetersizliği, kalp yetersizliği, sepsis ve cerrahi girişim sıklığı

	Var % (n)	Yok % (n)
<b>Solunum yetersizliği</b>	95.8 (113)	4.2 (5)
<b>Kalp yetersizliği</b>	42.4 (50)	57.6 (68)
<b>Sepsis</b>	93.2 (110)	6.8 (8)
<b>Cerrahi girişim</b>	16.9 (20)	83.1 (98)

Hipofosfatemi sıklığı; PYBÜ'ye yatışta % 36.4, yatışın 3. gününde % 42.4 ve 7. gününde % 29.7 bulundu (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Pediatrik yoğun bakım ünitesine yatışta, 3. ve 7. günde hipofosfatemi sıklığı

	%	Hasta sayısı
<b>Yatış</b>	36.4	43
<b>3. gün</b>	42.4	50
<b>7. gün</b>	29.7	35

Hastaların 47'sinde (% 39.8), PYBÜ'ye yatışında, yatışın 3. veya 7. gününde hipofosfatemisi saptanmadı; 71 hastanın (% 60.2) ise PYBÜ'ye yatışında, yatışın 3. veya 7. gününde bakılan herhangi bir serum fosfor düzeyi hipofosfatemik idi.

Yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan hastalarda; yaş, PRISM ve PELOD skoru arasındaki ilişki değerlendirildi. Her iki grup arasında bu değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.18$ ,  $p = 0.92$ ,  $p = 0.38$ ) (Tablo 4.4).

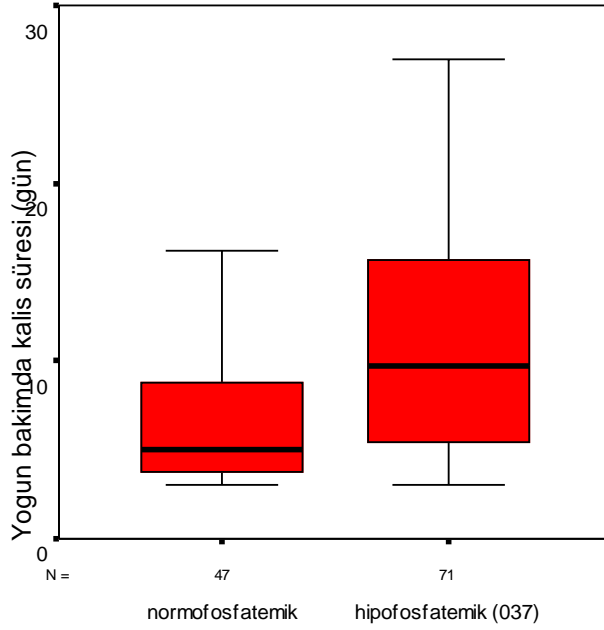
**Tablo 4.4.** Pediatrik yoğun bakım ünitesine yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan hastalarda yaş, PRISM ve PELOD skoru arasındaki ilişki

	Hipofosfatemik (HP0) (ort $\pm$ SD)	Normofosfatemik (ort $\pm$ SD)	p
<b>Yaş (Yıl)</b>	4.7 $\pm$ 4.44	3.98 $\pm$ 5.03	0.18
<b>PRISM</b>	7.81 $\pm$ 4.83	7.79 $\pm$ 6.05	0.92
<b>PELOD</b>	4.6 $\pm$ 5.65	5.92 $\pm$ 6.56	0.38

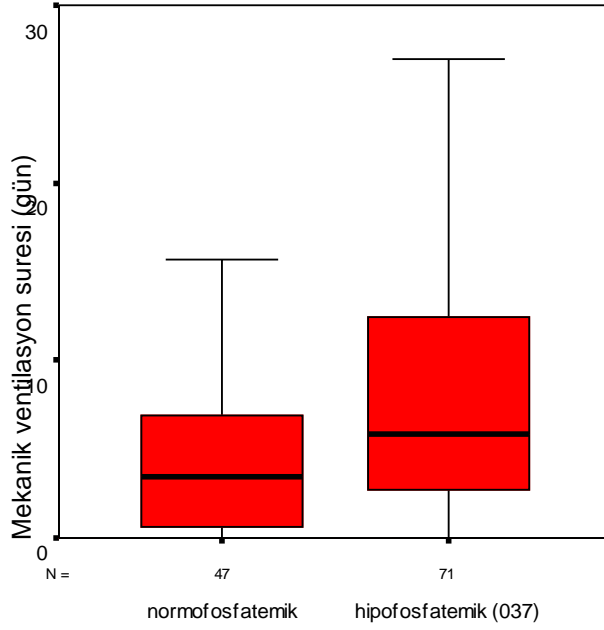
PYBÜ'ye yatışında, 3. veya 7. gününde bakılan herhangi bir serum fosfor düzeyi hipofosfatemik olan (HP037) ve olmayan hastalarda yaş, PYBÜ'de kalış süresi, MV'de kalış süresi, mortalite ve 7. günde bakılan PELOD skoru arasındaki ilişki değerlendirildi. Hipofosfatemisi olan ve olmayan hastaların karşılaştırılmasında PYBÜ'de kalış süresi ve MV'de kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken (sırasıyla  $p = 0.001$  ve  $p = 0.02$ ), yaş, mortalite ve 7. günde bakılan PELOD skoru açısından anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.2$ ,  $p = 0.28$ , ve  $p = 0.07$ ) (Tablo 4.5 ve 4.6) (Şekil 4.1 ve 4.2).

**Tablo 4.5.** PYBÜ'ye yatışında, 3. veya 7. gününde bakılan herhangi bir serum fosfor düzeyi hipofosfatemik olan (HP037) ve olmayan hastalarda, PYBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyonda kalış süresi ve 7. günde bakılan PELOD skoru (ort ± SD) arasındaki ilişki

	Hipofosfatemik (HP037)	Normofosfatemik	p
<b>Yaş (yıl)</b>	4.17 ± 4.03	4.36 ± 5.85	0.2
<b>YBÜ'de kalış süresi (gün)</b>	13.8 ± 12.5	9.19 ± 10.78	<b>0.001</b>
<b>Mekanik ventilasyonda kalış süresi (gün)</b>	10.19 ± 12.24	6.62 ± 11.31	<b>0.02</b>
<b>7. gün PELOD skoru</b>	4.46 ± 6.06	1.33 ± 1.11	0.07



**Şekil 4.1.** PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemisi olanlar ve olmayanlar ile PYBÜ'de kalış süresi arasındaki grafiksel ilişki.



Serum fosfor düzeyi

**Şekil 4.2.** PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemisi olanlar ve olmayanlar ile mekanik ventilasyon süresi arasındaki grafiksel ilişki.

**Tablo 4.6.** PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemi olup olmaması ile mortalite arasında ilişki

	Hipofosfatemik (HP037) (n)	Normofosfatemik (n)	p
<b>Yaşayanlar</b>	60 (% 84.5)	36 (% 76.6)	0.28
<b>Ölenler</b>	11 (% 15.5)	11 (% 23.4)	

PYBÜ'ye yatışta hipofosfatemisi olmayıp 3. veya 7. günde hipofosfatemisi olanlar (Hipofosfatemi geliştirenler-HPG) ile PYBÜ'ye yatışta hipofosfatemisi olup 3. veya 7. günde düzelenler ve hiç hipofosfatemisi olmayanlar (Hipofosfatemi geliştirmeyenler-HPg) karşılaştırıldı. HPG ve HPg grupları arasında yaş, PYBÜ'de kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi, 7. gün PELOD skoru ve mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.7 ve 4.8).

**Tablo 4.7.** Hipofosfatemi geliştiren ve geliştirmeyen gruplar arasında yaş, PYBÜ’de kalış süresi, mekanik ventilasyon süresi ve 7. gün PELOD skoru (ort  $\pm$  SD) arasındaki ilişki

	Hipofosfatemi geliştirenler (HPG)	Hipofosfatemi geliştirmeyenler (HPg)	p
<b>Yaş (yıl)</b>	3.35 $\pm$ 3.22	4.52 $\pm$ 5.2	0.97
<b>YBÜ’de kalış süresi (gün)</b>	12.82 $\pm$ 10.94	11.72 $\pm$ 12.39	0.18
<b>Mekanik ventilasyonda kalış süresi (gün)</b>	9.43 $\pm$ 9.96	8.56 $\pm$ 12.56	0.11
<b>7. gün PELOD skoru</b>	3.76 $\pm$ 5.76	3.44 $\pm$ 5.16	0.96

**Tablo 4.8.** Hipofosfatemi geliştiren (HPG) ve geliştirmeyen (HPg) gruplarla mortalite arasındaki ilişki

	Hipofosfatemi geliştirenler (HPG) (n)	Hipofosfatemi geliştirmeyenler (HPg) (n)	p
<b>Yaşayanlar</b>	33 (% 82.5)	63 (% 80.8)	0.51
<b>Ölenler</b>	7 (% 17.5)	15 (% 19.2)	

PYBÜ’ye yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan gruplarla, yaşa göre tartı Z skoru karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** PYBÜ’ye yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan gruplarla yaşa göre tartı Z skoru arasındaki ilişki

	Hipofosfatemik (HP0)	Normofosfatemik	p
<b>n</b>	43	75	0.09
<b>Z skoru</b>	- 0.56 $\pm$ 1.48	- 1.04 $\pm$ 1.51	

## 5. TARTIŞMA

Serum fosfor homeostazına etki eden faktörler tam olarak bilinemediği için, metabolik değişikliklerdeki etkisi sıklıkla gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle de "unutulmuş anyon" olarak isimlendirilmiştir. Glukoz, kan gazları ve kalsiyum için yapılan hasta başı analizlerin fosfor için uygulanamaması da fosforun göz ardı edilmesine katkıda bulunmaktadır.

Serum fosfor konsantrasyonu her zaman vücuttaki toplam fosfor miktarını yansıtmadığı için, plazma fosfor konsantrasyonu ile hücre içi ve toplam vücut fosforu arasında ilişki bulunmayabilir.

Bir diğer zorluk da hipofosfatemiyi belirlemek için evrensel ortak görüş bulunmamasıdır. Genel olarak hafif (2.2 – 2.8 mg/dl veya 0.7 – 0.9 mmol/L), orta (1.5 - 2.2 mg/dl veya 0.5 – 0.69 mmol/L) ve ağır (0.9 – 1.2 mg/dl veya 0.3 – 0.49 mmol/L) olarak tarif edilmiştir (88-90). Normal serum fosfor konsantrasyonunu 2.5–4.5 mg/dl (0.80–1.45 mmol/L) olarak kabul eden araştırmalar da vardır (9).

Çocuklarda serum fosfor konsantrasyonu erişkinlere göre daha yüksek olmakla birlikte, normal düzeyler için farklı tanımlamalar vardır: Worley ve ark (91) yenidoğan için 4.2 – 9 mg/dl, 1 yaş için 3.8 – 6.2 mg/dl, 2 – 5 yaş için 3.5 – 6.8 mg/dl sınırlarını belirlemiştir. Portale (92) ise 3 aydan önce 4.8 – 7.4 mg/dl, 1 – 5 yaş için 4.5 – 6.2 mg/dl, 6 – 12 yaş için 3.6 – 5.8 mg/dl ve genç adölesanlar için erişkinlerde normal kabul edilen 2.5 – 4.5 mg/dl sınırlarını kullanmıştır.

Araştırmamızda ise yaş gruplarına göre daha kapsamlı görülen normal serum fosfor konsantrasyon değerleri kullanılmıştır (Tablo 5.1) (10).

Pediyatrik yoğun bakımda hipofosfatemiyi ve ilişkili risk faktörleri hakkındaki yayınların azlığı nedeniyle, birkaç araştırma dışında değerlendirmeler erişkin hastalarla ilgili çalışmalar üzerinden yapılmıştır.

**Tablo 5.1.** Çocuklarda normal serum fosfor düzeyleri

Yaş	Serum fosfor (mg/dl)
0 – 5 gün	4.8 – 8.2
1 ay – 3 yaş	3.8 – 6.5
4 – 11 yaş	3.7 – 5.6
12 – 15 yaş	2.9 – 5.4
16 – 19 yaş	2.7 – 4.7

Kritik hastalarda hipofosfatemiye eğilim oluşturan risk faktörlerinin (malnütrisyon ve yeniden beslenme sendromu, parenteral beslenme, katekolamin, insülin,  $\beta$  adrenerejik reseptör agonisti, diüretik, fosfor bağlayıcılar, alkaloz, diyabetik ketoasidoz, sepsis) fazlalığı, bu yüksek görülme oranını yansıtabilir (25,26).

Hipofosfatemi sıklığının yatırılarak izlenen hastalarda farklı oranlarda olduğunu bildiren yayınlar vardır. Genel hastane yatışı arasında % 1 – 5, diyabetik ketoasidoz ve alkolizm nedeniyle acil servise başvuruda % 20 – 40, yoğun bakımda izlenen ve sepsisi bulunan hastalarda % 80'e varan oranlar bildirilmiştir (1,93-95).

Çalışmamızda hipofosfatemi sıklığı PYBÜ'ye yatışta % 36.4, 3. günde % 42.4 ve 7. günde % 29.7 bulundu. Yatışta, 3. günde veya 7. günde bakılan serum fosfor düzeylerinden herhangi birinde hipofosfatemi görülme oranı ise % 60.2 olup literatürde verilen oranlarla uyumlu idi.

PYBÜ'de izlenmiş olan 1 – 23 ay arası 42 çocuk hasta ile yapılan retrospektif bir araştırmada, yatışın 3. gününde bakılan serum fosfor düzeyinin 3.8 mg/dl altında olması hipofosfatemi olarak kabul edilmiştir. Hastaların 32'sinde (% 76.2) hipofosfatemi saptanmıştır. Tartı Z skoru  $\leq -2$  ve  $-3$  olması malnütrisyon ve ciddi malnütrisyon olarak belirlenmiş, hipofosfatemi ile malnütrisyon ve ciddi malnütrisyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (sırasıyla  $p = 0.04$  ve  $p = 0.0182$ ) (96).

Çalışmamızda PYBÜ'ye yatışta hipofosfatemisi olan (HP0) ve olmayan hastalarda; yaş, tartı Z skoru, PRISM ve PELOD skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p = 0.18$ ,  $p = 0.09$ ,  $p = 0.92$ ,  $p = 0.38$ ). Bunun nedeni, serum fosfor düzeyinin, hücresel yeniden dağılım nedeniyle normal sınırlar içinde olabilmesi şeklinde düşünülmüştür.

Akut enfeksiyon tanısı alan 1 – 14 yaş arası 238 hastayla yapılmış prospektif bir çalışmada, 1 yaş altı için 4 mg/dl, 1 yaş üstü için 3.8 mg/dl'nin altındaki serum fosfor düzeyleri hipofosfatemi olarak kabul edilmiştir. Hastaların klinik tanılarına göre hipofosfatemi sıklığı, pnömonide % 45, üst solunum yolu bakteriyel enfeksiyonunda % 35.7, üriner sistem enfeksiyonunda % 18 ve viral enfeksiyonda % 4.4 oranında görülmüştür. C reaktif protein (CRP) yükselmesi ile birlikte olan pnömonide ise % 61'e varan hipofosfatemi oranı bildirilmiştir (97).

Retrospektif yapılan bir çalışmada, 10 yaş altı Kwashiorkor tanısı olan 68 çocukta serum fosfor alt sınırı 3 mg/dl olarak belirlenmiş ve hipofosfatemi sıklığı olguların % 76'sında görülmüştür. Ayrıca ciddi hipofosfatemi (< 1 mg/dl) ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmış ve ciddi hipofosfatemide ölüm oranı % 63 bulunmuştur (98).

Başka bir çalışmada hipofosfatemi ile mortalite arasında ilişki gösterilememiştir (p = 0.3) (96). Çalışmamızda PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günden herhangi birinde hipofosfatemi olup olmaması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0.28).

Hipofosfatemide klinik bulgular ATP ve 2,3 DPG azalması gibi hücre içi enerji yetersizliğinin sonucu olarak ortaya çıkar. Literatürde ciddi hipofosfateminin nadir görülmesi nedeniyle klinik bulguların genellikle önemsiz olduğu belirtilmiştir (62).

Literatürde akut solunum yetersizliğinde hipofosfatemiye bağlı diyafragma kasılmasında yetersizlik olduğu belirtilmiştir. Solunum yetersizliği olan veya mekanik ventilatöre bağlı bulunan, orta derece hipofosfatemili 8 hastada, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi yansıtan diyafragma basıncı, frenik sinirlerin bilateral elektriksel uyarısı yöntemiyle ölçülmüştür. Fosfor desteği verilmeden önce ve verildikten sonra ölçümler kayıt edilmiştir. Olguların hepsinde transdiyafragmatik basınç artışı ile serum fosfor düzeyi artışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (99).

Hipofosfatemi nedeniyle görülen solunum yetersizliği ve mekanik ventilatörden ayrılma zorluğunun, sıklıkla ciddi hipofosfatemisi ( $\leq 1$  mg/dl) olan hastalarda görüldüğünü, hipofosfateminin düzeltilmesinde sonra ventilatörden ayrılmanın kolaylaştığını bildiren yayınlar vardır (4,100-102).

Çocuk yoğun bakım ünitesinde 42 hasta ile yapılmış retrospektif bir çalışmada ise hipofosfatemi ile mekanik ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresi arasında ilişki saptanmamıştır (sırasıyla  $p = 0.02$  ve  $p = 0.02$ ) (96).

Çalışmamızda PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemi bulunması ile yoğun bakımda kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla  $p = 0.001$  ve  $p = 0.02$ ). Yaş ve 7. gün PELOD skoru arasında ise herhangi bir ilişki bulunmadı. Bu sonuçlar literatürde verilen hipofosfatemi ve mekanik ventilatörden ayrılma zorluğu arasındaki ilişki olduğunu desteklemiştir.

Mekanik ventilasyon ve yoğun bakımda kalış süresinin uzaması, önemli klinik bulguların görülmesi ile hipofosfateminin derecesi (ciddi hipofosfatemi) arasında ilişki olduğu hakkındaki literatür bilgisi, çalışmamızın sonuçları ile çelişki oluşturmuştur.

PYBÜ'ye yatışta, 3. veya 7. günde hipofosfatemi sıklığı % 60.2 iken, ciddi hipofosfatemi ( $< 1$  mg/dl) sıklığı son derece düşük (% 0.008; 1 olgu) bulunmuştur. Hastalarımızın biri hariç hiçbirinde ciddi hipofosfatemi olmamasına karşın, hipofosfatemi ile mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı, hipofosfatemi ile yoğun bakımda kalış süresi arasında ileri derece anlamlı ilişki olduğu görülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Eşlik eden risk faktörlerinin çokluğu nedeniyle PYBÜ’de sık karşılaşılan bir sorun olan hipofosfatemi sonucu birçok organ sistemini ilgilendiren klinik açıdan önemli sorunlar görülebilir.

Hipofosfatemi, mekanik ventilasyon süresi ve PYBÜ’de kalış süresini uzatmaktadır.

PYBÜ’de izlenen, özellikle mekanik ventilatöre bağlı hastaların serum fosfor düzeyleri yakından izlenmelidir.

PYBÜ’de saptanan hipofosfateminin olası ciddi etkileri nedeni ile, oral veya parenteral yolla hipofosfateminin düzeltilmesi önem taşımaktadır.

PYBÜ’de görülen hipofosfateminin, ciddi düzeyde olmaması durumunda bile morbidite ve mortaliteyi artıracı etkisi olabileceği unutulmamalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Barak V., Schwartz A., Kalickman I., Nisman B., Gurman G., Shoenfeld Y. (1998): Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines, *Am J Med*, 104, 40–47.
2. Subramanian R., Khardori R. (2000): Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations and treatment, *Medicine*, 79(1), 1-8.
3. Miller D.W., Slovis C.M. (2000): Hypophosphatemia in the emergency department therapeutics, *Am J Emerg Med*, 18, 457-61.
4. Gustavsson C.G., Eriksson L. (1989): Acute respiratory failure in anorexia nervosa with hypophosphataemia, *J Intern Med*, 225, 63–64.
5. Neuman W. (1980): Bone material and calcification mechanisms. In: Urist MR (ed), *Fundamental and Clinical Bone Physiology*, Lippincott, Philadelphia, , pp. 83–107.
6. Crook M.A., Hally V., Panteli J.V. (2001): The importance of the refeeding syndrome, *Nutrition*, 17, 632-7.
7. Bollaert P.E., Levy B., Nace L., Laterre P.F., Larcan A. (1995): Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock, *Chest*, 107(6), 1698-1701.
8. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. (1997): Phosphorus. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, Washington D.C, pp 146-189.
9. Reilly R.F. (2005): Disorders of serum phosphorus. In: Reilly R.F. and Perazella M.A. (eds), *Nephrology in 30 Days*, McGraw Hill, New York, pp. 161–176.

10. Larry A. Greenbaum. (2004): Pathophysiology of Body Fluids and Fluid Therapy. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H.B. (eds), Textbook of Pediatrics. 17th ed, Saunders, Philadelphia, p 220.
11. Portale A.A., Halloran B.P., Morris RC. (1987): Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus: implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D, *J Clin Invest* , 80, 1147–1154.
12. Nordin B.E.C. (ed). (1993): Metabolic bone and stone disease, Churchill Livingstone, New York.
13. Nordin B.E.C. (ed). (1976): Calcium, phosphate and magnesium metabolism: clinical physiology and diagnostic procedures, Churchill Livingstone, New York.
14. Shimada T., Urakawa I., Yamazaki Y., et al. (2004): FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa, *Biochem Biophys Res Commun*, 314, 409–414.
15. Murer H., Forster I, Biber J. (2004): The sodium phosphate cotransporter family SLC34, *Pflugers Arch*, 447, 763–767.
16. Segawa H., Kaneko I., Yamanaka S. Et al. (2004): Intestinal Na–P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice, *Am J Physiol Renal Physiol*, 287, F39–F47.
17. Capuano P., Radanovic T., Wagner C.A. et al. (2005): Intestinal and renal adaptation to a low-Pi diet of type II NaPi cotransporters in vitamin D receptor- and 1 $\alpha$ OHase-deficient mice, *Am J Physiol Cell Physiol*, 288, C429–C434.
18. Muhlbauer R.C., Bonjour J.P., Fleisch H. (1981): Tubular handling of Pi: localization of effects of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  and dietary Pi in TPTX rats, *Am J Physiol*, 241, 123–128.

19. Egel J., Pfanstiel J., Puschett J.B. (1985): Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on membrane transport and intermediary metabolism, *Miner Electrolyte Metab*, 11, 62–68.
20. Favus M.J. (2002): Intestinal absorption of calcium, magnesium, and phosphorus. In: Coe FL and Favus MJ (eds), *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 48–73.
21. Murer H., Hernando N., Forster I., Biber J. (2000): Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms, *Physiol Rev*, 80, 1373–1409.
22. Brown G.R., Greenwood J.K. (1994): Drug- and nutrition-induced hypophosphatemia: mechanisms and relevance in the critically ill, *Ann Pharmacother*, 28, 626–632.
23. Srinivasagam D., Seshadri M.S., Peter J.V., Cherian A.M., Charles D., Kanagasabapathy A.S. (1992): Prevalence & pathogenesis of hypophosphatemia in ventilated patients, *Indian J Med Res*, 96, 87–90.
24. Bouchama A., Cafege A., Robertson W., al-Dossary S., el-Yazigi A. (1991): Mechanisms of hypophosphatemia in humans with heatstroke, *J Appl Physiol*, 71, 328–332.
25. Bugg N.C., Jones J.A. (1998): Hypophosphatemia. Pathophysiology, effects and management in the intensive care unit, *Anaesthesia*, 53, 895–902
26. Marik P.E., Bedigian M.K. (1996): Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study, *Arch Surg*, 131, 1043–1047.
27. Weisinger J.R., Bellorín-Font E. (1998): Magnesium and phosphorus, *Lancet*, 352, 391–96.
28. Hettleman B.D., Sabina R.L., Drezner M.K., Holmes E.W., Swain J.L. (1983): Defective adenosine triphosphate synthesis. An explanation for skeletal muscle dysfunction in phosphate-deficient mice, *J Clin Invest*, 72, 582–9.

29. Hopkirk T.J., Denton R.M. (1986): Studies on the specific activity of [ $\gamma$ - $^{32}\text{P}$ ] ATP in adipose and other tissue preparations incubated with medium containing [ $^{32}\text{P}$ ] phosphate, *Biochim Biophys Acta*, 885, 195–205.
30. Whelan J.M., Bagnara A.S. (1979): Factors affecting the rate of purine ribonucleotide dephosphorylation in human erythrocytes, *Biochim Biophys Acta*, 563, 466–78.
31. Rasmussen A., Kimose H.H., Segel E., Hessooy I. (1989): Postoperative and glucoseinduced hypophosphatemia in relation to adenosine triphosphate and 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes, *Acta Chir Scand*, 155, 81–7.
32. Palmese S., Pezza M., De Robertis E. (2005): Hypophosphataemia and metabolic acidosis, *Minerva Anesthesiol*, 71, 237–42.
33. Young J.A., Lichtman M.A., Cohen J. (1973): Reduced red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate, hypophosphatemia, and increased hemoglobin-oxygen affinity after cardiac surgery, *Circulation*, 47, 1313–8.
34. Ambuhl P.M., Meier D., Wolf B., Dydak U., Boesiger P., Binswanger U. (1999): Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis, *Am J Kidney Dis*, 34, 875–83.
35. Jara A., Felsenfeld A.J., Bover J., Kleeman C.R. (2000): Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease, *Kidney Int*, 58, 1023–32.
36. Preston C.J., Noorwali A., Chaalla A. et al. (1982): Intracellular inorganic phosphate and ATP levels in human blood erythrocytes, leucocytes and platelets in normal subjects and in diseases associated with altered phosphate metabolism, *Adv Exp Med Biol*, 151, 147–55.

37. Pivnick E.K., Kerr N.C., Kaufman R.A., Jones D.P., Chesney R.W. (1995): Rickets secondary to phosphate depletion: a sequella of antacid use in infancy, *Clin Pediatr Philadelphia*, 1995, 34, 73–78.
38. Shields H.M. (1978): Rapid fall of serum phosphorus secondary to antacid therapy, *Gastroenterology*, 75, 1137–1141.
39. Lotz M., Zisman E., Bartter F.C. (1968): Evidence for a phosphorusdepletion syndrome in man, *N Engl J Med*, 278, 409–415.
40. Knochel J., Agarwal R. (1996): Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In: Brenner BM (ed), *The Kidney*, Saunders, Philadelphia, pp. 1086–133.
41. Thomas C., Fourrier F. (2003): Hypophosphorémies em réanimation. *Réanimation*, 12, 280-7.
42. Brautbar N., Leibovici H., Massry S.G. (1983): On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for an increase in muscle glycolysis, *Mineral Electrolyte Metab*, 9, 45–49.
43. Brozek J., Chapman C.B., Keys A. (1948): Drastic food restriction: effect on cardiovascular dynamics in normotensive and hypertensive conditions, *JAMA*, 137, 1569.
44. Solomon S.M., Kirby D.F. (1990): The refeeding syndrome: a review, *JPEN*, 14, 90.
45. Marinella M.A. (2003): The refeeding syndrome and hypophosphatemia, *Nutr Rev*, 61, 320–323.
46. Drezner M.K., Lobaugh Lyles K.W. (1982): The pathogenesis and treatment of tumor-induced osteomalacia. In: Norman A.W., Schaefer K., Herath D., Grigoleit H.G. (eds), *Vitamin D: chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism*, Walter de Gruyter, Berlin, pp. 945–54.

47. Clark B.L., Wynne A.G., Wilson D.M., Fitzpatrick L.A. (1995): Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features, *Clin Endocrinol*, 43, 479–84.
48. Kobayashi K., Imanishi Y., Koshiyama H. et al. (2006): Expression of FGF23 is correlated with serum phosphate level in isolated fibrous dysplasia, *Life Sci*, 78, 2295-2301.
49. Carpenter T.O. (2003): Oncogenic osteomalacia – a complex dance of factors, *N Engl J Med*, 348, 1705–1708.
50. Imel E.A., Peacock M., Pitukcheewanont P. et al. (2006): Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor induced osteomalacia, *J Clin Endocrinol Metab*, 91(6), 2055-61.
51. Cai Q., Hodgson S.F., Kao P.C. et al. (1994): Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia, *N Engl J Med*, 330, 1645–1649.
52. Kumar R. (1997): Phosphatonin—a new phosphatoretic hormone? (lessons from tumour-induced osteomalacia and X-linked hypophosphataemia), *Nephrol Dial Transplant*, 12, 11–13.
53. R. Kumar. (2000): Tumor-induced osteomalacia and the regulation of phosphate homeostasis, *Bone*, 27, 333–338.
54. Berndt T.J., Schiavi S., Kumar R. (2005): Phosphatonins and the regulation of phosphorus homeostasis, *Am J Physiol Renal Physiol*, 289, F1170–F1182.
55. Schiavi S.C., Kumar R. (2004): The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis, *Kidney Int*, 65, 1–14.
56. Schiavi S.C., Moe O.W. (2002): Phosphatonins: a new class of phosphateregulating proteins, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 11, 423–430.

57. Grieff M., Mumm S., Waeltz P. et al. (1997): Expression and cloning of the human X-linked hypophosphatemia gene cDNA, *Biochem Biophys Res Comm*, 231, 635–639.
58. Holm I.A., Huang X., Kunkel L.M. (1997): Mutational analysis of the PHEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets, *Am J Hum Genet*, 60, 790–797.
59. Rasmussen H., Anast C. (1983): Familial hypophosphatemic rickets and vitamin D-dependent rickets. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, and Brown MS (eds), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, McGraw Hill, New York, pp. 1743–1773.
60. The HYP Consortium. (1995): A gene (PHEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets, *Nat Genet*, 11, 130–136.
61. Winters R.W., Graham J.B., Williams T.F., McFalls V.W., Burnett C.H. (1991): A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. 1958. *Medicine*, 70, 215–217.
62. Thompson J.S., Hodges R.E. (1984): Preventing hypophosphataemia during total parenteral nutrition, *JPEN*, 8, 137.
63. Wilson J.D., Foster D.W. (1992): *Williams Textbook of Endocrinology*, 8th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1992.
64. Newman J.H., Neff T.A., Ziporin P. (1977): Acute respiratory failure associated with hypophosphataemia, *N Engl J Med*, 296, 1101.
65. Yoshida Y., Take H., Kurabayashi H et al. (2002): Rhabdomyolysis, hepatitis and multiple hematological disorders associated with alcohol abuse: a case report, *J Med*, 33, 3–8.
66. Singhal P.C., Kumar A., Desroches L., Gibbons N., Mattana J. (1992): Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia, *Am J Med*, 92, 458–464.

67. Altuntas Y., Innice M., Basturk T., Seber S., Serin G., Ozturk B. (2002): Rhabdomyolysis and severe haemolytic anaemia, hepatic dysfunction and intestinal osteopathy due to hypophosphataemia in a patient after Billroth II gastrectomy, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14, 555–557.
68. Kumar R. and Riggs B. (1980): Pathologic bone physiology. In: Urist MR (ed), *Fundamental and Clinical Bone Physiology*, Lippincott, Philadelphia, pp. 394–406.
69. Travis S.F., Sugerman H.C., Ruberg R.L. et al. (1971): Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation, *N Engl J Med*, 285, 763–768.
70. Lichtman M.A., Miller D.R., Cohen J., Waterhouse C. (1971): Reduced red cell glycolysis, 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia, *Ann Intern Med*, 74, 562–568.
71. Nakao K., Wada T., Kamiyama T., Nakao M., Nagano K. (1962): A direct relationship between adenosine triphosphate-level and in vivo viability of erythrocytes, *Nature*, 194, 877–878.
72. Nakao M, Nakao T., Yamazoe S., Yoshikawa H. (1961): Adenosine triphosphate and shape of erythrocytes, *J Biochem*, 49, 487–492.
73. LaCelle P.L. (1970): Alteration of membrane deformability in hemolytic anemias, *Semin Hematol*, 7, 355–371.
74. Maduell F., Navarro V, Alos M. et al. (2003): Intradialysis hemolysis secondary to hypophosphatemia, *Nefrologia*, 23, 85–88.
75. Melvin J.D., Watts R.G. (2002): Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis, *Am J Hematol*, 69, 223–224.

76. Kaiser U., Barth N. (2001): Haemolytic anaemia in a patient with anorexia nervosa, *Acta Haematol*, 106, 133–135.
77. Walton R.J., Bijvoet O.L. (1975): Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration, *Lancet*, 2, 309–310.
78. Lentz R.D., Brown D.M., Kjellstrand C.M. (1978): Treatment of severe hypophosphatemia, *Ann Intern Med*, 89, 941–944.
79. Rutecki G.W., Whittier F.C. (1997): Life-threatening phosphate imbalance: when to suspect, how to treat, *J Crit Illness*, 12, 699-704.
80. Vannatta J.B., Whang R., Papper S. (1981): Efficacy of intravenous phosphorous therapy in the severely hypophosphatemic patient, *Arch Intern Med*, 141, 885-7.
81. Uzel N., Karaböcüoğlu M., Üçsel R., Çıtak A., Soysal D. (2005): Acil ve Yoğun Bakım. Devecioğlu Ö., Ülker Öneş S., Ünüvar E (ed). *Pediatric Rutinler 2. baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, s. 27.
82. Uzel N., Karaböcüoğlu M., Üçsel R., Çıtak A., Soysal D. (2005): Acil ve Yoğun Bakım. Devecioğlu Ö., Ülker Öneş S., Ünüvar E (ed). *Pediatric Rutinler 2. baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, s. 58.
83. Kalp-Damar Sistemi Hastalıkları (2007): Ertuğrul T. (ed). *Pediyatri El Kitabı*, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, s. 201.
84. <http://www.sfar.org/scores2/prism2.html>. Erişim tarihi: 17.03.2008, 23:25
85. <http://www.sfar.org/scores2/pelod2.html>. Erişim tarihi: 17.03.2008, 23:25
86. Bundak R., Neyzi O. (2002): Büyüme. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed). *Pediyatri 1. cilt*, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 94-96.

87. Bundak R., Neyzi O. (2002): Büyüme. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed). *Pediatric 1. cilt, 3. baskı*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s. 94-96.
88. Gaasbeek A., Meinders A.E. (2005): Hypophosphataemia: an update on its aetiology and treatment, *Am J Med*, 10, 1094–101.
89. Charron T., Bernard F., Skrobik Y., Simoneau N., Gagnon N., Leblanc M. (2003): Intravenous phosphate in the intensive care unit: More aggressive treatment for moderate hypophosphataemia, *Intensive Care Med*, 8, 1273–8.
90. Vannatta J.B., Andress D.L., Wang R., Papper S. (1983): High dose intravenous phosphorus therapy for severe, complicated hypophosphatemia, *South Med J*, 76, 1424–6.
91. Worley G., Claerhout S.J., Combs S.P. (1998): Hypophosphatemia in malnourished children during refeeding, *Clin Pediatr*, 37, 347-52.
92. Portale A.A. (2003): Blood calcium, phosphorus, and magnesium. In: Favus MJ (ed). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 5th ed, , American Society for Bone and Mineral Research, Washington, pp. 151-4.
93. Camp M.A., Allon M. (1990): Severe hypophosphatemia in hospitalized patients, *Miner Electrolyte Metab*, 16, 365-368.
94. Gilbert F.R., Casey A.B., Downey E.L. et al (1970): Admission inorganic phosphorus correlated with discharge diagnosis and other metabolic profile components, *Ala J Med Sci*, 3, 343-349.
95. Rybach R.S., Eckardt M.J., Paulter C.P. (1980): Clinical relationships between serum phosphorus and other blood chemistry values in alcoholics, *Arch Intern Med*, 140, 673-677.

96. Souza de Menezes F., Leite H.P., Fernandez J., Gomes Benzecry S., Brunow de Carvalho W. (2006): Hypophosphatemia in children hospitalized within an intensive care unit, *J Intensive Care Med*, 21, 235-239.
97. Antachopoulos C., Margeli A., Giannaki M. et al. (2002): Transient hypophosphataemia associated with acute infectious disease in paediatric patients, *Scand J Infect Dis*, 34, 836-9.
98. Manary M.J., Hart C.A., Whyte M.P. (1998): Severe hypophosphatemia in children with kwashiorkor is associated with increased mortality, *J Pediatr*, 133(6), 789-91.
99. Aubier M., Murciano D., Lecocguic Y. et al. (1985): Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure, *N Engl J Med*, 313, 420–424.
100. Hasselstrom L., Wimberley P.D., Nielsen V.G. (1986): Hypophosphatemia and acute respiratory failure in a diabetic patient, *Intensive Care Med*, 12, 429–431.
101. Brown E.L., Jenkins B.A. (1980): A case of respiratory failure complicated by acute hypophosphataemia, *Anaesthesia*, 35, 42–45.
102. Liu P.Y., Jeng C.Y. (2004): Severe hypophosphatemia in a patient with diabetic ketoacidosis and acute respiratory failure, *J Chin Med Assoc*, 67, 355–359.

## 8. EKLER

### Ek 1. Hasta bilgi toplama formu

Sıra no	
Adı soyadı	
Doğum tarihi – yaş	
Cinsiyet	<input type="checkbox"/> kız <input type="checkbox"/> erkek
Yoğun bakıma yatış nedeni	
Serum fosfor düzeyi (yatış)	mg/dl
Serum fosfor düzeyi (3. gün)	mg/dl
Serum fosfor düzeyi (7. gün)	mg/dl
Solunum yetersizliği	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Sepsis	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Kalp yetersizliği	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Cerrahi operasyon	<input type="checkbox"/> yok <input type="checkbox"/> var
Yoğun bakımda kalış süresi	gün saat
Mekanik ventilasyon süresi	gün saat
PRISM skoru	
PELOD skoru	
PELOD skoru (7. gün)	
Yaşa göre tartı Z skoru	

## Ek 2. Solunum yetersizliği tanı ölçütleri

<b>Klinik kriterler</b>	<b>Laboratuvar kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Solunum seslerinin azalmış ya da kaybolmuş olması</li><li>- Ciddi çekilmeler ve yardımcı solunum kaslarının kullanımı</li><li>- Oda havasında siyanozun varlığı</li><li>- Bilinç kaybı ve ağrılı uyaranlara yanıtızlık</li><li>- Kas tonusunun azalması</li><li>- Hırıltılı, inlemeli solunum</li><li>- Öksürme ve öğürme refleksinin kaybolması</li><li>- Apne gelişimi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- PaO<sub>2</sub> &lt; 50 mmHg, PaCO<sub>2</sub> &gt; 50 mmHg (Oda havasında)</li><li>- Solunumsal asidoz varlığı (pH &lt; 7.35)</li><li>- % 60 oksijen solurken PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub> &gt; 60 mmHg olması ve giderek yükselmesi</li><li>- Vital kapasite &lt; 15 ml/kg olması</li><li>- Maksimal inspiratuvar kuvvet &lt; -20 cmH<sub>2</sub>O</li><li>- Ölü boşluk/idal volüm oranı (V<sub>d</sub>/V<sub>t</sub>) &gt; 0.75</li></ul>

PaO<sub>2</sub>: arteriyel oksijen basıncı, PaCO<sub>2</sub>: arteriyel karbondioksit basıncı

### Ek 3. Sepsis – septik şok tanı ölçütleri

<b>Sepsis</b>
Belirlenmiş veya şüpheli enfeksiyonun varlığı ve İnflamasyon belirti ve bulgularının varlığı ve Lökositoz (lökosit sayısı $> 12.000/\text{mm}^3$ ) Lökopeni (lökosit sayısı $< 4.000/\text{mm}^3$ ) Lökosit sayısı normal ancak genç formların (bant) yüzdesi $> \% 10$ Plazma C reaktif protein düzeyi normal değer 2 SD üzerinde Plazma prokalsitonin düzeyi normal değer 2 SD üzerinde Hipertermi veya hipotermi (rektal ısı $> 38.5\text{ }^\circ\text{C}$ veya $35\text{ }^\circ\text{C}$ ) Taşikardi (hipotermik hastada olmayabilir) Organ fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren bulgulardan en az birinin olması Bilinç değişikliği Hipoksemi Serum laktat düzeyinin artması Sıçrayıcı nabızlar
<b>Septik şok *</b>
Taşikardi (hipotermik hastada olmayabilir) Perfüzyonun azaldığını gösteren bulguların varlığı Periferik nabızların dolgunluğunun santral nabızlara göre azalmış olması Çok hızlı kapiler doluş veya kapiler doluş zamanının $> 2$ sn olması Alacalı veya soğuk ekstremiteler İdrar çıkışının azalmış olması * Çocuklarda hipotansiyon geç ortaya çıkar ve dekompanse şokun bulgusudur

**Ek 4. PRISM (Pediatrik mortalite riski) puanlaması**

	<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	<b>Kalp tepe atımı (/dk)</b>	
	Ölçek=3 Ölçek=4	Ölçek=3 Ölçek=4	
Yenidoğan	40-55 < 40	215-225 > 225	
Sütçocuğu	45-65 < 45	215-225 > 225	
Çocuk	55-75 < 55	185-205 > 205	
Adolesan	65-85 < 65	145-155 > 155	
	<b>Sıcaklık</b>	<b>Pupilla yanıtı</b>	<b>Mental durum</b>
	Ölçek=3	Ölçek=7 Ölçek=11	Ölçek=5
Her yaşta	< 33 °C, > 40 °C	Biri yanıtlı Her ikisi yanıtız	GKS * < 8
			* Glaskow koma skoru
	<b>Asidoz</b>	<b>Total CO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	
	Ölçek=2 Ölçek=6	Ölçek=4	
Her yaşta	7-7.28 < 7		
	<b>Alkaloz</b>	<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>
	Ölçek=2 Ölçek=3	Ölçek=3 Ölçek=6	Ölçek=1 Ölçek=3
Her yaşta	7.48-7.55 > 7.55	42-49.9 < 42	50-75 > 75
	<b>Kan şekeri (mg/dl)</b>	<b>Potasyum (mmol/L)</b>	<b>BUN (mg/dl)</b>
	Ölçek=2	Ölçek=3	Ölçek=3
Her yaşta	> 200	> 6.9	> 11.9
	<b>Lökosit (/mm<sup>3</sup>)</b>	<b>PT ya da PTT (sn)</b>	
	Ölçek=4	Ölçek=3	
Her yaşta	< 3.000	PT > 22 ya da PTT > 57	
	<b>Trombosit sayısı (/mm<sup>3</sup>)</b>		
	Ölçek=2	Ölçek=4	Ölçek=5
	100.000-200.000	50.000-99.000	< 50.000

## Ek 5. PELOD (Pediatrik organ disfonksiyon) puanlaması

Organ System and Variable	Score			
	0	1	10	20
<b>Neurologic</b>				
Glasgow coma score*	12-15 and	7-11	4-6 or	<b>3</b>
Pupillary reactions	Both reactive		Both fixed	
<b>Cardiovascular</b>				
Heart rate				
<12 years	≤195 beats/min		>195 beats/min	
≥12 years	≤150 beats/min and		>150 beats/min or	
Systolic blood pressure				
<1 month	>65 mm Hg		35-65 mm Hg	
≥1 month <1 year	>75 mm Hg		35-75 mm Hg	
≥1 year <12 years	>85 mm Hg		45-85 mm Hg	
≥12 years	>95 mm Hg		55-95 mm Hg	
<b>Renal</b>				
Creatinine				
<7 days	<140 μmol/L (<1.59 mg/dL)		≥140 μmol/L (≥1.59 mg/dL)	
≥7 days <1 year	<55 μmol/L (<0.62 mg/dL)		≥55 μmol/L (≥0.62 mg/dL)	
≥1 year <12 years	<100 μmol/L (<1.13 mg/dL)		≥100 μmol/L (≥1.13 mg/dL)	
≥12 years	<140 μmol/L (<1.59 mg/dL)		≥140 μmol/L (≥1.59 mg/dL)	
<b>Pulmonary</b>				
PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> † ratio	>70 mm Hg and		≤70 mm Hg or	
Paco <sub>2</sub>	≤90 mm Hg (≤11.7 kPa) and		>90 mm Hg (>11.7 kPa)	
Mechanical ventilation‡	No ventilation		Ventilation	
<b>Hematologic</b>				
White blood cell count	≥4.5 10 <sup>9</sup> /L and		1.5-4.4 10 <sup>9</sup> /L or	
Platelets	≥35 10 <sup>9</sup> /L		<35 10 <sup>9</sup> /L	
<b>Hepatic</b>				
Serum glutamic oxaloacetic transaminase	<950 IU/L and		≥950 IU/L or	
Prothrombin time	>60 %		≤60%	

When the variable is measured more than once in the 24 hours, the most severe value is used in calculating the score.

\*Glasgow coma score<sup>20</sup>: use the lowest value. If the patient is sedated, record the estimated GCS before sedation.

†Fio<sub>2</sub>-fraction of inspired oxygen.

‡The use of mask ventilation was not considered to be mechanical ventilation.

**Ek 6. Kız çocuklarda yaşa göre tartı ortalama ve standart sapma listesi**

Yaş	Ortalama	Standart sapma
0.25	5.4	0.9
0.5	7.4	0.9
0.75	8.6	1.1
1	9.6	1.2
1.25	10.4	1.3
1.5	11	1.3
2	12.2	1.4
2.5	13.1	1.4
3	14	1.5
3.5	15	1.9
4	16	2.3
4.5	17.1	2.6
5	18.2	2.7
5.5	19.2	3
6	20.2	3.3
6.5	21.3	3.4
7	22.5	3.8
7.5	23.8	4.3
8	25.4	4.6
8.5	27.4	5
9	29.4	5
9.5	31.7	5.3
10	34	5.9
10.5	37	6.3
11	40	6.8
11.5	42.4	7.2
12	44.8	7.2
12.5	46.8	7.1
13	48.8	6.9
13.5	50.5	6.8
14	51.8	6.6
14.5	52.8	6.5
15	53.6	6.5
15.5	54.4	6.5
16	55	6.5
16.5	55.5	6.4
17	56	6.5

**Ek 7. Erkek çocuklarda yaşa göre tartı ortanca ve standart sapma listesi**

Yaş	Ortalama	Standart sapma
0.25	5.9	0.8
0.5	7.8	1
0.75	9	1.2
1	10	1.3
1.25	10.8	1.3
1.5	11.5	1.5
2	12.1	1.6
2.5	13.6	1.7
3	14.6	1.9
3.5	15.6	2.6
4	16.7	3.3
4.5	17.7	3.4
5	18.7	3.7
5.5	19.7	3.8
6	20.8	4.1
6.5	22	4.4
7	23.2	4.7
7.5	24.7	5.1
8	26.1	5.4
8.5	27.8	5.7
9	29.5	6.6
9.5	31.6	7.3
10	33.7	7.5
10.5	36.1	8.8
11	38.5	9.4
11.5	40.8	10
12	43.1	10.6
12.5	45.6	11.1
13	48	11.7
13.5	50.4	12.2
14	52.8	12.6
14.5	55.6	12.4
15	58.3	12.2
15.5	60.9	12.1
16	63.3	11.5
16.5	65	10.8
17	66.2	10.1

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Ömer KILIÇ

**Doğum tarihi:** 26.07.1979

**Doğum Yeri:** Ankara

**Adres:** Başakşehir Mahallesi Mimosza Sokak 4. Etap 2. Kısım M-8 Blok No:16

İkitelli- İstanbul.

**Mesleki ünvanı:** Doktor

**Eğitim Durumu:**

1985-1990: 24 Kasım İlkokulu, Ankara

1990-1993: Hüseyin-Güllü Ceylan İlköğretim, Ankara

1993-1996: Ankara Fen Lisesi, Ankara

1996-2002: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi

2002-2007: İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yabancı Dil:** İngilizce

**Katıldığı kurslar:**

2005: Neonatal Resüsitasyon Programı

2007: Çocuklarda İleri Yaşam Desteği

**Bilimsel Yayın**

Tatlı B, Kılıç Ö, Gedik H, Aydın N, Çalışkan M, Özmen M. Çocukluk çağının nadir bir hastalığı; alternan hemipleji. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 44- 5

Yurt içi kongrelerde 7, yurt dışı kongrelerde 2 poster bildiri

**Çeviri**

İngilizceden Türkçeye çevrilmiş 1 adet kitap bölümü