



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRELERDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
İNTOLERANSININ KLİNİK SEYRİ**

Dr. Nurcan Şeyma DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ-2021



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRELERDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
İNTOLERANSININ KLİNİK SEYRİ**

Dr. Nurcan Şeyma DEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

KAHRAMANMARAŞ-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tüm sorularımı ve merak ettiklerimi her dâim sabırla ve metanetle cevaplayan, her ihtiyaç duyduğumda bana zaman ayıran, mesleğime ve bölümüme daha şevkle bağlanmamı sağlayan, bilgileri ve tecrübelerini asla esirgemeyen, mesleğine olan sevgisine hayranlık duyduğum, rol modelim başta tez danışmanım Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cengiz DİLBER olmak üzere hocalarım, Prof. Dr. Fatih TEMİZ, Prof. Dr. Can ACIPAYAM, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü GÜNGÖR, Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan GÜLER, Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal KARAKAYA'ya,

Her zaman sınırsız ve sorgusuz destekçim, yardımcım, meslektaşım, yol arkadaşım, beni benden iyi anlayan canım eşim Uzm. Dr. Bekir Türkay DEMİR ve her ne kadar her şeye muhalefet olsa, geceleri uyutmasa, ilgimi ve sevgimi kimseyle paylaşmama izin vermese de varlığıyla beni mutluluğa boğan canım oğlum Süleyman Asaf DEMİR'e,

Bu zorlu süreçte yanımda olmaktan asla vazgeçmeyen, her türlü nazımı ve kaprisimi sabırla çeken, beni her açıdan bebek gibi şımartan, en büyük şansım, biriciğim, ilk öğretmenim, bana okumak ve öğrenmek aşkını ilk aşılaman canım annem Hatice KEÇE, oğlumun yükünü sırtımdan zevkle alan, her kararımın arkasında duran canım babam Mehmet Zeki KEÇE, hayattaki en büyük varlığım, dert ortağım, sırdaşım, birlikteyken çocuk gibi hissettiren biricik karındaşım Halil İbrahim KEÇE ve geç bulduğum, karındaş olmasam da kardeş olabildiğim Çiğdem KEÇE'ye,

Yolculuğumda birlikte yol almaktan zevk aldığım, konuşmadan anlaşabildiğim, aynı anda aynı şeyleri hissettiğim, bana sonsuz ve sınırsız destekleriyle tökezlememi engelleyen kız kardeşlerim, meslektaşlarım Dr. Merve Nur YENMİŞ İNAN ve Dr. Zübeyde DİNÇER'e,

Ayrıca KSU SUAH'da geçirdiğim bu süreçte beraber çalışma fırsatı yakaladığım, birlikte en ağır nöbetleri bile kolaylıkla sırtlandığım sayın asistan arkadaşlarım başta olmak üzere hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma da çok teşekkür ederim.

**PREMATÜRELERDE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM İNTOLERANSININ
KLİNİK SEYRİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Nurcan Şeyma DEMİR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

EKİM- 2021

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda gastrointestinal sistem intoleransı(FI) sıklığı; seyri; hastane yatış süreleri, full enteral beslenmeye geçiş zamanı üzerine etkisi; nekrotizan enterokolit(NEK), sepsis, bronkopulmoner displazi(BPD), patent ductus arteriosus(PDA), respiratuvar distress sendromu(RDS) ve düşük doğum ağırlığı(SGA) gibi ko-morbidite durumları ile ilişkisi; tedavisi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Materyal ve metod: Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2014- Haziran 2019 tarihleri arasında yatarak tedavi gören yenidoğanlar dahil edilmiştir. Belirtilen hasta grubunun dosyaları retrospektif olarak taranmış ve FI tanısı olan olgular belirlenmiştir.FI seyri; hastane yatış süreleri, full enteral beslenmeye geçiş zamanı üzerine etkisi; NEK, sepsis, BPD, PDA, RDS ve SGA gibi ko-morbidite durumları ile ilişkisi; tedavisi ve mortalite üzerine etkisi çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 620 prematüre yenidoğan dahil edilmiştir. Tüm vakaların 188'inde(%30,3) FI vardır. 32 hafta altı vakaların doğum tartılarına göre FI sıklığına bakıldığında1500 gr ve altıdoğum ağırlığı olanların 79'unda(%54,1), 1500 gr üzeri doğum ağırlığı olanların ise 20'sinde(%18,3) FI'na rastlanmıştır. Kilosu 1500 gr ve altı olanlarda FI sıklığı, 1500 gr üzeri olanlardan 4,7 kat daha fazladır. 32 hafta altı prematürelerde çıkış persantilleri karşılaştırıldığında, FI olan gruptaki düşüş(ortanca: 2 birim), olmayan gruptan(ortanca: 1 birim) anlamlı şekilde daha fazladır. NEK, sepsis,

BPD ve prematüre retinopatisi(ROP) gibi ko-morbiditeler FI olan grupta anlamlı şekilde daha fazladır.

Sonuç: Prematüre bakımında büyük bir sorun olarak karşımıza çıkan FI'nın, prematürelerin full enteral beslenmeye geçişi, hastanede kalış süresi, günlük kilo alımı ve çıkış-giriş persantilleri üzerine önemli bir etkisi olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca NEK, BPD, ROP gibi komorbiditeler anlamlı olarak FI tanılı pretermelerde fazladır. Literatürde FI tedavisine farklı yaklaşımlar olmakla birlikte özellikle probiyotik takviyesinin FI gelişimini azalttığı fark edilmiştir. FI düşük doğum ağırlıklı (<1500 gr) ve 32 hafta altı prematürelere daha sık görülmüştür. Ayrıca sadece anne sütü ile beslenen prematüre yenidoğanlarda FI sıklığı anlamlı şekilde azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Yenidoğan, Gastrointestinal sistem intoleransı.

Sayfa Adedi:62

Danışman: Prof. Dr. Sadık YURTTUTAN

**CLINICAL PROGRESS OF GASTROINTESTINAL SYSTEM INTOLERANCE
IN PREMATURES**

(Specialization Thesis in Medicine)

Nurcan Şeyma DEMİR M.D.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

OCTOBER-2021

ABSTRACT

Aim: In this study, the frequency of gastrointestinal system intolerance(FI); course; duration of hospitalization, effect on transition to full enteral nutrition; association with co-morbid conditions such as necrotizing enterocolitis (NEK), sepsis, bronchopulmonary dysplasia (BPD), patent ductus arteriosus (PDA), respiratory distress syndrome (RDS) and low birth weight (SGA); and effect on treatment and mortality.

Materials and Methods: Newborns who were hospitalized in Kahramanmaraş Sütçü İmam University Health Practice and Research Hospital, Department of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit between January 2014 and June 2019 were included in this study. The files of the patient group were reviewed retrospectively and the frequency of FI; course; duration of hospitalization, effect on transition to full enteral nutrition; Association with co-morbid conditions such as NEK, sepsis, BPD, PDA, RDS and SGA; aimed to investigate the effect on treatment and mortality.

Results: 620 premature newborns were included in the study. FI was present in 188 (30.3%) of all cases. When the frequency of FI was examined according to the birth weights of the cases below 32 weeks of age, FI was found in 79 (54.1%) of those with a birth weight of 1500 g and below, and in 20 (18.3%) of those with a birth weight of more than 1500 g. The frequency of FI is 5.3 times higher in those with a weight of 1500 g or less than those over 1500 g. When the exit percentiles were compared in preterms under 32 weeks, the decrease in the group with FI (median: 2 units) was significantly greater than in the group without (median: 1 unit).Co-morbidities such as NEK, sepsis, BPD and retinopathy of prematurity (ROP) were significantly higher in the group with FI.

Conclusion: It has been understood that FI, which is a major problem in preterm care, has a significant effect on the transition to full enteral feeding, length of hospital stay, daily weight gain, and exit-entry percentiles. In addition, comorbidities such as NEK, BPD, ROP are significantly higher in preterms with FI. Although there are different approaches to the treatment of FI in the literature, it has been noticed that especially probiotic supplementation reduces the development of FI. FI was more common in low birth weight (<1500 g) and preterm infants below 32 weeks. In addition, the frequency of FI significantly decreases in premature newborns who are exclusively breastfed.

Key Words: Premature, Newborn, Gastrointestinal system intolerance.

Page counts:62

Advisor: Prof. Dr. Sadık Yurttutan



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Beslenme İntoleransı	2
2.1.1 Terminoloji.....	2
2.1.2 Patogenez.....	3
2.1.2.1 Hipoksik-İskemik Hasar.....	4
2.1.2.2 Gastrointestinal Yolun Yetersiz Maturasyonu	4
2.1.2.3 Bağırsakların Mikrobiyolojik Florasındaki Değişiklikler	4
2.1.3 Epidemiyoloji	5
2.1.4 Etyoloji	5
2.1.5 Klinik Bulgular.....	6
2.1.6 Radyolojik Bulgular	7
2.1.7 Değerlendirme ve Hasta Yönetimi	7
2.1.7.1 Risk Faktörleri	7
2.1.7.2 Beslenme İntoleransı Yaklaşımı.....	8
2.1.7.3 Nekrotizan Enterokolit Yaklaşımı.....	9
2.1.8 Laboratuvar Testleri	10
2.1.9 Tanı.....	10

2.1.9.1. Şüpheli Beslenme İntoleransı	10
2.1.9.2 Nekrotizan Enterokolit	10
2.2 Sepsis ile Birliktelik	11
2.2.1 Klinik Bulgular	12
2.2.2 Laboratuvar Bulguları	12
2.2.3 Tedavi	12
2.3 Bronkopulmoner Displazi ile Birliktelik	13
2.4 Prematüre Retinopatisi ile Birliktelik	14
3.MATERYAL VE METOD	15
4.BULGULAR	18
5.TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKÇA	37
8. TABLOLAR DİZİNİ	44
9. ŞEKİLLER DİZİNİ	45
10. EKLER DİZİNİ	46
11. EKLER	47

KISALTMALAR LİSTESİ

BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CRP	: C-reaktif Protein
EONS	: Erken Başlangıçlı Sepsis
FI	: Gastrointestinal Sistem İntoleransı
GI	: Gastrointestinal
Gr	: Gram
Hf	: Hafta
LONS	: Geç Başlangıçlı Sepsis
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
Ort	: Ortalama
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
PM	: Prematüre Mama
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SGA	: Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğan
SS	: Standart Sapma

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda yenidoğan kardiyopulmoner bakımında ve genel yoğun bakım tekniklerinde birçok ilerleme olmuştur. Bu durum yaşayan prematüre yenidoğan sayısında belirgin bir artışa neden olmaktadır(1). Bu prematürelerin bakımı ile ilgilenenler, morbidite ve mortalitenin önlenmesi için, beslenmenin önemini ortaya koymaktadır. Prematüre yenidoğanlarda FI önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.

FI genellikle, yaşamın ilk ayında yenidoğanın enteral beslenmeyi tolere edemediğini gösteren klinik işaretlerin bir kombinasyonunu ifade eder. Ancak bu durum literatürde büyük oranda farklı şekillerde izah edilmektedir. En kapsamlı tanımı ise şöyledir: “ % 50'den fazla gastrik rezüdüel volüm, sunulan enteral beslenmeleri sindirememesi, batin distansiyonu veya kusma veya her ikisi ve hastanın beslenmesinin planlanan şekilde ilerlememesi” şeklindedir(2). FI'na 32 hafta altı yenidoğanlarda sıklıkla rastlanmakta ve sıklıkla beslenme planının bozulmasına yol açmaktadır.

FI ile yakından ilişkili olan NEK, prematüre yenidoğanların bağırsak duvarının enflamasyonu ile karşımıza çıkmaktadır. Prematüre yenidoğanların bakımındaki ilerlemelere rağmen, NEK bu popülasyondaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir(3).

Prematürelerin FI durumu, ekstrauterin büyüme eğrilerinden geri kalmasına neden olmaktadır(4). Birçok ko-morbidite durumu da eşlik edebilmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu konu üzerine yoğunlaşmıştır. FI'nın bağırsak mikrobiyotası ile önemli derecede ilişkili olduğu ve bu yenidoğanların erken trofik enteral beslenmeye geçişinin, FI riskini azalttığı gözlenmiştir (5)(6). Ayrıca FI'nın nörogelişimsel sonuçlar üzerinde önemli etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (7).

Bizim çalışmamızda prematürelerde FI sıklığı; seyri; hastane yatış süreleri, full enteral beslenmeye geçiş zamanı üzerine etkisi; NEK, sepsis, BPD, PDA, RDS ve SGA gibi ko-morbidite durumları ile ilişkisi; tedavisi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Beslenme İntoleransı

Prematüre yenidoğanların yoğun bakım seyri sırasında artmış gastrik rezidü, abdominal distansiyon ve/veya kusma ile ilişkili enteral beslenmeleri sindirememe olarak tanımlanan FI'na sıklıkla rastlanmakta ve sıklıkla beslenme planının bozulmasına yol açmaktadır. Çoğu durumda FI, gastrointestinal(GI) fonksiyonun immatürasyonu ile ilişkili bir durumu temsil etmektedir(2).

2.1.1 Terminoloji

Literatürde FI'nın tanımı ile ilgili birçok fikir bulunmaktadır. “% 50'den fazla gastrik rezidüel hacim, verilen enteral beslenmeleri tam sindirememe, batın distansiyonu ve/veya kusma ve hastanın beslenme planının bozulması” en kapsamlı tanımdır(8).

Term yenidoğan kavramı 37 hafta veya üzerinde doğan bebekleri tanımlamaktadır(9). Preterm yenidoğan ise 37. gebelik haftasından önce doğan bebekleri tanımlamaktadır(10).

NEK, primer olarak prematüre yenidoğanları etkileyen ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan akut inflamatuvar bağırsak hastalığıdır(11). FI olan yenidoğanlarda abdominal radyografide pnömatoz ve portal venöz gaz bulunması olarak tanımlanmaktadır(12).

Yenidoğan sepsisi, hayatın ilk 28 gününde enfeksiyon nedeni ile gelişen, sistemik semptomların olduğu(apne, bradikardi, hipertermi-hipotermi, hiperglisemi-hipoglisemi) ve kan kültüründe bu duruma neden olan mikroorganizmanın bulunabileceği klinik bir durumdur(13).

RDS, gelişmemiş akciğerlerde primer olarak sürfaktan eksikliği nedeni ile oluşan bir hiyalen membran hastalığı olarak tanımlanmaktadır(14).

BPD, halihazırda prematüre yenidoğanlarda ortaya çıkan ve kronik solunum problemlerine yol açabilen bir solunum rahatsızlığıdır. Genel olarak yenidoğanın yaşamının 28. gününden sonra oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmaktadır(15).

Prematüre yenidoğanlarda, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre <10 persantil olanlar düşük doğum ağırlıklı (small for gestational age, SGA) olarak adlandırılmıştır(16).

2.1.2 Patogenez

Çoğu durumda FI, GI fonksiyonun immatürasyonu ile ilgili iyi huylu bir durumla bağlantılıdır(2). GI motilitenin fonksiyonel olarak olgunlaşmamış olması, prematüre bebekleri FI'na yatkın hale getirir(17).

GI kanalın anatomik gelişimi büyük ölçüde gebeliğin 20. Haftasında tamamlanır, ancak GI tüpünün uzaması ve emici alandaki (mikrovilli) artışlar gebeliğin son trimesterinde ve sonrasında devam eder(18). Öte yandan, fonksiyonel ve biyokimyasal olgunlaşma, gebeliğin son üç aylık döneminde kademeli olarak oluşur. Farklı etkileşim faktörlerinden (gebelik yaşı ve doğum sonrası yaş, ilaçlar, diyet, bağırsak mikroflorası) etkilenir. Emme-yutma koordinasyonu, gastroözofageal sfinkter tonusu, mide boşalması ve bağırsak hareketliliği gibi mekanik işlevler çok erken doğmuş bebekte derinden olgunlaşmamış olabilir. Sonuç olarak, 34. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde sıklıkla reflü, mide rezidüleri, gecikmiş mekonyum geçişi ve bağırsak distansiyonu görülür(2).

FI'nın patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır, ancak muhtemelen çok faktörlüdür. FI, bağışıklık sisteminin herhangi bir etkiye (iskemik, enfeksiyöz, enterik beslenmeye başlanmasıyla ilgili veya normal enterik bakterilerin translokasyonuna yanıt ile ilişkili) aşırı tepki vermesi gibi görünmektedir(19)(20). Genel olarak bakıldığında enterik beslenmenin başlatılması ve ilerletilmesi, GI kanalın normal bakteriyel kolonizasyonundaki değişiklikler, bakteriyel translokasyon ve sitokin kaskadının aktivasyonu, azalmış epidermal büyüme faktörü, artmış trombosit aktive edici faktör ve serbest radikalden mukozal hasar ile ilgili sorunların multifaktöryel olarak FI patogenezinde yer aldığı görülmektedir(3).

Perinatal aşamada, bağırsak mikrobiyotasının içeriği, doğum yolu, antibiyotik maruziyeti, doğumda gebelik yaşı, beslenme yolu ve cinsiyet gibi faktörlerle değiştirilebilir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının içeriği, preterm bebeklerde çeşitlidir(21). Prematüre bebeklerin doğumdan sonra bağırsak mikrobiyotasının bozulması, potansiyel bir FI ve NEK patogenezi olarak kabul edilmektedir(22). Fakat

bağırsak mikrobiyotasının beslenme intoleransındaki ilişkisini tanımlayabilmek için çalışmalara ihtiyaç vardır(5).

Bir çok çalışmaya göre NEK için antenatal ve postnatal risk faktörü tanımlanmış olmasına rağmen, genellikle bu faktörler aşağıdakilerden biri veya daha fazlasıyla ilgilidir:

1. GI kanalda hipoksik-iskemik hasar
2. GI yolun fizyolojik olgunlaşmamışlığı
3. Bağırsakların normal mikrobiyolojik florasındaki değişiklikler(3).

2.1.2.1 Hipoksik-İskemik Hasar

İskemik hasarın, GI sistemin işlevini yaparak, beslenme toleransını sağlamasını engellediği görülmüştür. PDA, sepsis, polisitemi, perinatal asfiksi, RDS, konjenital kalp hastalığı, göbek kateteri varlığı, exchange transfüzyon yapılmış olması, kısaca hipoperfüzyon ve ardından GI yolda hipoksik hasarla sonuçlanan herhangi bir süreç yenidoğanı NEK geliştirmeye yatkın hale getirebilir(23)(24).

2.1.2.2 Gastrointestinal Yolun Yetersiz Maturasyonu

FI'nın neredeyse tamamen preterm yenidoğanlarda görülmesi; akla GI kanalının fizyolojik yetersiz maturasyonunun neden olabileceğini getirir. Anand ve arkadaşları(25), preterm yenidoğanlarda NEK gelişiminde etkili üç ana etken olduğunu ileri sürmüşlerdir: (i) epitelyal sıkı bağlantıların bütünlüğünün bozulması; (ii) bozulmuş peristalsis; ve (iii) mukus kaplamasının bileşenlerinde eksiklikler.

GI hücrelerinin onarımı için önemli bir enzim olan epidermal büyüme faktörünün üretimini azalması da FI'da bir etken olabilir. Güçlü bir inflamatuvar ve vazokonstriktif mediyatör aracılığıyla Trombosit Aktive Edici Faktör'ü(PAF) nötralize etme kabiliyetinin azalması bir başka mekanizmadır(26). Ayrıca nitrik oksit de, preterm yenidoğanlarda doğrudan membran peroksidasyonu ve apoptoz indüksiyonu ile bağırsak epiteli hasarına neden olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır(27)(25).

2.1.2.3 Bağırsakların Mikrobiyolojik Florasındaki Değişiklikler

Sağlıklı, term, anne sütüyle beslenen bebeklerin GI yolunda bulunan baskın bakteri türü Bifidobacteria'dır(28). Yoğun bakımda yatan preterm yenidoğanlarda ise

Staphylococcus, Enterobacter, Enterococcus ve Clostridia türlerinin sıklıkla kolonize olduğu gözlenmiştir(28)(29).

Ayrıca prematürelerin GI sisteminde, postnatal dönemde bakteriler tarafından kolonize edildiğinde, prematüre bağırsağında fazla bulunan Toll Like Receptor-4(TLR4)'ün aktivasyonunun; mukozal hasar, azalmış mukozal onarım ve vazokonstriksiyona yol açar(30). Salgılanan sitokinler sonucunda GI epitel bariyerinin bozulması ve ikincil sitokinlerin aktivasyonu gerçekleşir. GI yol, bariyer koruması ve sıkı bağlantıların bütünlüğünün azalması, artan geçirgenliğe ve değişen rejenerasyona neden olur(31). Bunun da bakteriyel kolonizasyona yol açarak NEK oluşumunu hızlandırdığı görülmektedir(32).

Sonuç olarak azalmış motilite, emilim ve mukozal bütünlük, eksik immünolojik savunmalar ve azalmış bifidobacteria bulunan preterm bağırsağında, daha patojenik bakterilerin çoğalması, FI ve NEK gelişiminde altta yatan asıl mekanizma gibi görünmektedir(33).

2.1.3 Epidemiyoloji

Son yıllarda yapılan çalışmalar, FI'nın, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde enteral beslenmenin engellenmesinin ana nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır(34). FI, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre bebeklerin yatışı sırasında % 16 ila% 29'unu etkiler(35).

FI, erken doğan bebeklerde yaşamın ilk haftalarda potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. FI, bu popülasyondaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan NEK ile ilişkilendirilebilir(36). FI ve onunla çok ilişkili bir durum olan NEK, tüm yenidoğan yoğun bakım başvurularının % 1-5'inde ve tüm çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerin% 5-10'unda gözlenmektedir(3). NEK, prematüre yenidoğanlarda GI hastalığa bağlı başlıca ölüm nedenidir(37).

2.1.4 Etyoloji

Prematürelerde FI'nin çok faktörlü bir durum olduğu düşünülmektedir ve etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Yetişkin popülasyonda, beyin-bağırsak etkileşimlerinin kritik hastalarda FI'na neden olduğu öne sürülmüştür(38). Prematürelerde ise FI'nın GI sistemde artan geçirgenlik, azalmış perfüzyon, bağırsak villus atrofi ve azalmış

bağırsak bağışıklığı gibi bağırsak matürasyonu yetersizliği komplikasyonlarının bir sonucu olduğu düşünölmektedir(39).

2.1.5 Klinik Bulgular

FI'nın bir çok klinik bulgusunun olduğu görölmüştür. Tanıma göre gastrik rezidü, FI'nın ortaya çıkışının temel belirtisidir(2). Fakat gastrik rezidü; kullanılan beslenme yönteminden (sürekli veya aralıklı bolus besleme), bebek pozisyonundan ve orogastrik tüple (konum ve ölçü) beslenmeden etkilenebilir(40).

Şüpheli bir FI'nın en sık görölen belirtileri(20);

- Gastrik rezidü
- Kusma
- Abdominal distansiyon
- Dışkıda kan görölməsi
- Apne
- Bradikardi
- Sıcaklık dengesizliği

1. Gastrik rezidü: Rezidünün kıvam ve renk gibi özellikleri (berrak, sütlü, sahra kesesi, kan lekeli ve hemorajik) ve FI'yi göstermedeki rolü literatürde tutarsızdır(2). Yeşil gastrik rezidü, sağlıklı prematüre bebeklerde de sıklıkla gözlenir. Hemorajik rezidüleri, mukozal bütünlük kaybını, anormal bakteriyel kolonizasyonu ve bozulmuş kan akımını göstermesi açısından FI için daha belirleyici bir bulgudur(41).
2. Kusma: Gastrik rezidüyü tolere edemeyen prematürelere için kusma, eşlik eden değerli bir bulgu olabilir(2).
3. Abdominal distansiyon: Karın çevresi artışı veya görölebilir genişlemiş bağırsak segmentleri ile seyreden abdominal distansiyon spesifik bir bulgu değildir. Ek bulgularla birlikteliği önemlidir(42).
4. Abdominal renk değişikliği, dışkıda kan ve diğer sistemik bulgular(apne, bradikardi, sıcaklık dengesizliği, asidoz vb.) daha az sıklıkta görölüp, NEK'e gidiş açısından anlamlıdır(2).

NEK genellikle enteral beslenmenin başlamasından sonra, yaşamın ikinci haftasında ortaya çıkar, ancak 23-28. Gebelik haftalarında doğan bebekler, enteral

beslenme başladıktan uzun süre sonra, birkaç haftalık yaşamdan sonra da NEK geliştirebilirler. Dışkıda kan, abdominal distansiyon ve sepsis belirtileri dahil olmak üzere NEK'in ilk semptomları spesifik olmayabilir ve fokal intestinal perforasyon, septik ileus, FI, konjenital kalp hastalığı veya hematolojik bozukluklara sekonder bağırsak iskemisi gibi diğer durumlarla örtüşebilir(43).

2.1.6 Radyolojik Bulgular

FI ile yakından ilişkili NEK'in tanısı için sıklıkla bir abdominal radyografi tercih edilir ve NEK'i gösteren bulgular arasında pnömatozis intestinalis ve portal venöz gaz bulunmaktadır(12). Bağırsak duvarı kalınlaşması, gazla dolu bağırsak halkaları ve abdominal gaz şişkinliği şüpheli işaretlerdir ancak spesifik değildir. Bazı ilerlemiş vakalarda perforasyonun eşlik etmesi ile grafide diyafragma altı serbest hava görülebilir(44). FI'da NEK'te gözlenen bu bulgular bulunmamaktadır.

Ultrasonografide sıvı varlığı ve diyafragma altı serbest hava varlığı, acil cerrahi ihtiyacı doğurabilecek bulgulardır(45).

2.1.7 Değerlendirme ve Hasta Yönetimi

FI, enteral beslenen prematürelere arasında yaygındır ve prematürelere NEK'in ilk belirtisi olabilir. FI, prematürelere enteral beslemelerin ilerlemesini engelleyen en yaygın nedenlerinden biridir. Bununla birlikte, FI'nın tanımı ve yönetimi konusunda fikir birliği yoktur(46). Gastrik rezidüde ani bir artış, NEK'in erken bir belirtisi olabilir, ancak abdominal distansiyon ve mide rezidülerinin anormal rengi veya yapısı genellikle spesifik değildir. Klinik olarak stabil bebeklerde başka klinik veya radyolojik NEK kanıtı yokluğunda beslenme intoleransı gelişirse, oral stoplamak yerine sık aralıklarla hastayı yeniden değerlendirmeye devam ederken minimal enteral beslenme sağlanabilir(47).

2.1.7.1 Risk Faktörleri

Beslenme intoleransı, enteral beslenme başladıktan ortalama 3 gün sonra % 30,5'lik bir insidansla ortaya çıkar ve kötü sonuçlara neden olur(48). Bu durum yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde, FI açısından riskli yenidoğanların beslenmesinin önemi açısından, bu risklerin taranması ve standardize edilmesini zorunlu hâle getirmiştir.

Literatür taranarak elde edilmiş verilerle yapılmış bir çalışmada, bu risk faktörleri şu şekilde sıralanmaktadır(49);

- Beslenme solüsyonu sıcaklığı(%86)
- Gastrik rezidü varlığı(%81)
- Konstipasyon(%72)
- Beslenme solüsyonu volümü(%68)
- Beslenme solüsyonu tipi(%54)
- Abdominal distansiyon(%50)
- Beslenme solüsyonu infüzyon hızı(%50)
- GI hasar(%36)
- Beslenme solüsyonu konsantrasyonu(%36)
- Stres(%34)
- İlaçlar(%31)
- Hastanede uzun kalım(%31)
- GI kanama(%31)
- Gestasyon haftası(%22)
- Bağırsak mikrobiota dengesi(%22)
- Ameliyat(%22)
- Altta yatan hastalıklar(Sepsis, ROP, BPD, PDA)(%18)
- Uzamış total parenteral nütrisyon alımı(%18)
- Ağrı(%18)
- Hiperglisemi(%18)

2.1.7.2 Beslenme İntoleransı Yaklaşımı

FI'nin en kapsamlı tanımına dayanarak: "sunulan enteral beslenmelerin %50'sini sindiremememe, abdominal distansiyon veya kusma ve hastanın beslenme planının bozulması" durumuna uyan bir preterm yenidoğanda oral beslenmenin hemen kesilmesi, erken dönemde önerilmemektedir. Minimal enteral beslenmeler, bağırsak olgunlaşmasını ve hareketliliğini uyarabilir, böylece beslenme toleransını düzeltebileceği düşünülmektedir(50). Ayrıca beslenme solüsyonunun beslenmeye uygun sıcaklıkta, konsantrasyonda olması, ve hızlı artırılmaması gerekmektedir.

Bunların yanında anne sütü, FI'a karşı çok faktörlü koruma sağlar. İnsan sütünün anti-enfektif, anti-enflamatuar, immünomodüle edici ve prebiyotik faktörlerinin tümü, FI'nın iyileştirilmesinde ve NEK'ye karşı korumada çarpıcı düzeyde etkilidir(51).

Beslenme şekli(infüzyon veya bolus), nazogastrik ve orogastrik tüp yerleştirme ve transpilorik ve mide tüpü konumu gibi farklı beslenme yöntemlerinin FI üzerindeki etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ancak sonuçlar sınırlı ve çelişkilidir ve bu nedenle bu konuda kesin bir öneri hala bulunmamaktadır(52).

Bu bilgiler ışığında FI'nı engellemek veya iyileştirmek; minimal enteral beslenmeye erken başlamak, beslenmeyi olabildiğince anne sütü ile yapmak ve beslenme solüsyonunun uygun sıcaklık ve konsantrasyonda olduğunu kontrol etmekle mümkündür.

2.1.7.3 Nekrotizan Enterokolit Yaklaşımı

NEK, fokal bir süreç olarak başlayan, ancak genellikle nekroz ve /veya perforasyonla sonuçlanan geniş bağırsak segmentlerini içerecek şekilde ilerleyen inflamatuar bir durumdur(30). NEK'in, multifaktöriyel bir durum olduğu bilinse de, temelde GI yolun herhangi bir nedenle etkilenmesi ile (iskemi, enfeksiyon, bakteriyel translokasyon, beslenme uyarısına yanıt) gelişen aşırı immün reaksiyonun bir sonucu gibi görünmektedir(53).

NEK'nin tedavisi için kanıtlanmış müdahaleler yoktur, araştırmaların çoğu önlemeye odaklanmıştır. Önlenmesinde ilk yapılacak, mümkün olduğunca anne sütü ile beslenmedir. Fakat anne sütü prematürenin beslenmesine yeterli olmadığından, protein, yağ, kalsiyum, sodyum gibi elektrolitler açısından desteklenmesi gereklidir(54). Maalesef tüm desteklere ve beslenme iyileştirmelerine rağmen NEK vakaları görülmektedir.

Bu hastalarda, teşhis konulduktan sonra destekleyici bakım, bağırsak istirahati ve antibiyoterapi başlanır. Bunlarda fayda görmeyen maksimum tıbbi tedaviye rağmen bağırsak perforasyon veya klinik kötüleşme görülen vakalarda cerrahi tedavi tercih edilebilir(55). Bağırsak perforasyonunun tanısı kolaydır, direkt grafide batında serbest hava görmek yeterlidir. Klinik kötüleşme ise ancak hastanın seri muayenelerinde genel durumunda bozulma, hareketlerde azalma, dolaşımın bozulması, batında ilerleyen yeşil renk değişikliği, grafide portal venöz gaz görülmesi ile izlenebilir(54).

Hala pediyatrik kısa bağırsak sendromunun ana nedeni olmaya devam eden NEK'in cerrahisi ile ilgili bir çok tartışma mevcuttur(56). Sonuç olarak bağırsak rezeksiyonu kararı alınırken, neonatolog ve çocuk cerrahi birlikte, girişimin sonuçları üzerine konuşulup bir karara varılmalı, hasta bazında düşünülerek bir plan yapılmalıdır.

2.1.8 Laboratuvar Testleri

Hem FI, hem NEK'n tanısında laboratuvar testlerinin spesifik bir yeri olmamasının yanında; hastalığı yaklaşım açısından, klinik ve radyografik değerlendirmeye ek olarak, bebeğin instabilitesine göre laboratuvar değerleri yakından izlenmelidir. Hastalık sürecinin ilerlemesine katkıda bulunabilecek anormallikleri düzeltmek ve doku oksijenijasyonunu sağlayabilmek için, eritrosit süspansiyonu ve kanama riskini azaltmak için trombosit ve taze donmuş plazma transfüzyonları gibi müdahaleler başlatılmalıdır. Elektrolit seviyeleri ve asit-baz durumu da izlenmeli ve gerektiğinde düzeltilmelidir(3).

2.1.9 Tanı

FI; "sunulan enteral beslenmelerin %50'sini sindirememe, abdominal distansiyon veya kusma ve hastanın beslenme planının bozulması" durumuna uyan tüm prematüre yenidoğanlarda öntanı olarak düşünülmeli, hasta NEK açısından da değerlendirilmelidir.

2.1.9.1. Şüpheli Beslenme İntoleransı

FI'ın tanısı klinik olarak konulacağından, hastanın muayenesinden şüpheli FI belirtileri gözlenmelidir. Şüpheli bir FI'nın en sık görülen belirtileri; gastrik rezidü, Kusma, abdominal distansiyon, apne, bradikardi, sıcaklık dengesizliği ve asidozdur(20). Bu klinik bulguların izlendiği tüm prematüre yenidoğanlar, aksi ispat edilene kadar FI olarak kabul edilmelidir.

2.1.9.2 Nekrotizan Enterokolit

Tanıda FI ve NEK'in ayrımı hayati önem taşır. Ancak, FI gibi NEK'in de tanımı ve klinik bulguları net sınırlar içinde değildir.

NEK'in klinik belirtileri, artan apne atakları, desatürasyonlar, bradikardi, letarji ve sıcaklık dengesizliği dahil olmak üzere belirsiz olabilir. FI, kusma, kanlı dışkı, karında şişkinlik ve hassasiyet gibi FI'a özgü semptomlar da olabilir. Laboratuvar

değerleri enfeksiyon, pıhtılaşma bozuklukları ve sıvı tutulmasının göstergesi olabilir. NEK tanısında daha değerli olan radyografik işaretler; ileus, genişlemiş veya sabit bağırsak ansları, bağırsak duvarında hava veya karında serbest hava gibi bulgulardır(3). Bu bulguların izlenmesi NEK açısından klinisyeni uyarıcı olmalıdır.

2.2 Sepsis ile Birliktelik

Yenidoğan sepsisi, erken başlangıçlı (EONS) ve geç başlangıçlı (LONS) olmak üzere 2 alt tipte sınıflandırılabilir. EONS, sepsis semptomlarının doğumdan sonraki 72 saat içinde başlaması olarak tanımlanır ve doğumdan önce veya doğum sırasında annenin genital sisteminde bulunan mikroorganizmalardan kaynaklanır. Doğumdan 72 saat sonra ortaya çıkan LONS, muhtemelen doğum sırasında hastaneden veya toplumdan bulaşan bakterilerden kaynaklanmaktadır. Çin'de 2019da yapılan bir çalışmaya göre(57), neonatal sepsis olgularında en sık görülen klinik özellikler şunlardır:

- Yenidoğan sarılığı (%51,03)
- FI (%40,18)
- Hipotoni (%36,66)
- Artmış vücut sıcaklığı (%26,10)
- Solunum sıkıntısı (%20,23)
- Abdominal distansiyon (%15,54)
- Neonatal asfiksi (%12,32)
- Pulmoner hipertansiyon (%8,50)
- Hipoglisemi (%7,33)

Bu çalışmaya göre FI, sepsisin en sık görülen ikinci klinik tablosu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prematüre yenidoğanlarda total parenteral nütrisyon ile karşılaştırıldığında, küçük hacimli enteral beslenmenin de intestinal motilitenin artırılması, bağırsak bariyerlerinin korunması, faydalı mikrofloranın geliştirilmesi ve enfeksiyonların azaltılması dahil olmak üzere birçok avantajı olduğu gösterilmiştir. Bu durum, prematüre yenidoğanlarda FI gelişmesinin sepsise neden olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır(58). Erken minimal enteral beslenmeye geçen prematüre yenidoğanlar ile geç geçenlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada; kültürle kanıtlanmış geç başlangıçlı sepsis insidansında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir(59).

Günümüzde NEK'in, sepsis ve diğer ciddi ko-morbid durumların erken bir belirtisi olabileceği kabul edilmektedir, FI ise NEK'in en önemli tanısal özelliğidir(60).

2.2.1 Klinik Bulgular

Klinik bulgular, spesifik olmayan semptomlardan, septik şoka kadar giden şekillerde farklılıklar gösterebilir(9). Semptomlar, vücut sıcaklığında instabilite (primer olarak ateş), huzursuzluk, letarji, solunum semptomları (takipne, hipoksi, inleme, retraksiyonlar), beslenmede azalma, beslenme intoleransı, taşikardi, perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon bunlar arasında sayılabilir (61).

2.2.2 Laboratuvar Bulguları

Sepsis belirti ve bulgularına sahip yenidoğanlarda acil değerlendirme ve antibiyoterapinin hızlı şekilde başlanması gerekir(61). Sepsisin belirti ve bulguları spesifik olmayıp ayırıcı tanıya yanıtlanmayla birlikte, bu bebekler sepsis riskleri açısından yeniden değerlendirilmeli, risk veya belirtisi olan bebeklere laboratuvar testleri hemen yapılmalıdır (9).

Laboratuvar değerlendirmesi; enfeksiyon olasılığını gösteren tetkikler, bakteriyel patojenin varlığına ve tespitine yönelik olarak vücut sıvılarından alınan kültürlerden oluşur (9).

Kan kültürü, idrar kültürü, lomber ponksiyon ve diğer kültürler (enfeksiyonun kaynağı olan yara yerinden, prulan akıntılardan, trakeal aspirattan alınan kültürler), tam kan sayımı, c-reaktif protein(CRP), prokalsitonin gibi tetkikler, tanıya ve tedavide yol göstericidir(9).

2.2.3 Tedavi

Ampirik antibiyotik başlama endikasyonları şunlardır (9);

- Genel durumda bozulma olması
- Vücut ısısı instabilitesi, respiratuvar, kardiyak veya nörolojik semptomların varlığı
- Serebrospinal sıvıda pleositoz (mikro litrede 20-30'dan fazla lökosit)
- Şüpheli veya kesin maternal koryoamniyonit öyküsü

- Sepsis risk olasılığının yüksek olması

Ampirik antibiyotik olarak verilecek antibiyotikler grup B streptokok ve diğer neonatal sepsise neden olabilen bakterilere karşı etkili olmalıdır (örneğin E.coli ve diğer gram negatif mikroorganizmalar). Kültür sonuçları çıkana kadar ampirik olarak verilebilecek ampicilin ve gentamisin veya ampicilin ve 3. kuşak bir sefalosporin (sefotaksim vs.) kullanımı bu mikroorganizmalara karşı etkili tercihlerdir(9).

2.3 Bronkopulmoner Displazi ile Birliktelik

BPD, yenidoğanlarda kendine özgü klinik, radyolojik ve histolojik özelliklere sahip kronik bir akciğer hastalığıdır. Genelde yaşamın ilk günlerinde oksijen tedavisine ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan prematüre yenidoğanları etkiler. 1960'larda ilk kez tanımlandığından beri, antenatal kortikosteroidlerin yaygın kullanımı, ekzojen sürfaktan tedavisi ve noninvaziv izleme ve mekanik ventilasyon için yeni tekniklerin geliştirilmesi gibi perinatal bakımda önemli gelişmeler olmuştur. Bu durum, prematüre yenidoğanların hayatta kalmasındaki artışa ve sonuç olarak daha yüksek BPD insidansına katkıda bulunmuştur(62).

BPD patofizyolojisinde, birçok çeşitli faktörlerin kümülatif ve sinerjik bir şekilde hareket ederek enflamasyona ve akciğer hasarına neden olduğuna inanılmaktadır(63). Akciğer dokusunun zarar görmesi, fibrozise ve anormal olgunlaşma sürecine neden olur.

Klinik olarak, 28 gün veya daha uzun süre %21'den fazla oksijen desteğine bağlı olan herhangi bir yenidoğan, BPD olarak değerlendirilir(62).

Ünitelerde BPD tanısı almış prematüre yenidoğanların takibinde bir çok tedavi modalitesi mevcuttur. Bu tedavilerin birbirine göre artıları olmakla birlikte, bir çok kaynak, son yıllarda non-invazif ventilasyon yöntemlerinin üzerine yoğunlaşmıştır. Prematüre bir yenidoğanın invaziv ventilasyonda kalma süresinin, doğrudan kronik akciğer hasarı riskine etkili olduğu defalarca kanıtlanmıştır(64).

BPD tanılı hastalarda invazif mekanik ventilasyonun FI oranları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Non-invazif ventilasyon ile daha iyi beslenme toleransı sağlandığı ve daha erken full enteral beslenmeye geçilebildiği izlenmiştir(65).

2.4 Prematüre Retinopatisi ile Birliktelik

ROP, düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda retinal vasküler gelişiminin bir bozukluğudur. ROP, kısmen prematüre yenidoğanlarda tam retinal vaskülarizasyon eksikliğinden kaynaklanan karmaşık bir hastalık sürecidir. Retina vasküler gelişimi, optik diskten santrifüj olarak retina çevresine ilerleyerek, gebeliğin 16. haftasında başlar. Hemen hemen tüm miad yenidoğanlarda retina vaskülaritesi tam olarak gelişmiştir ve ROP oluşmaz. Ancak prematüre yenidoğanlarda retinanın gelişimi tamamlanmamıştır. Hastalığın erken evreleri herhangi bir zamanda kendiliğinden gerileyebilir. Hastalık ilerlerse vitreus kanaması, traksiyonel retina dekolmanı ve körlük oluşabilmektedir(66)(67).

ROP'nin 1500 gr ve 30 hafta altı prematüre yenidoğanlarda daha sıklıkla görüldüğü ve tedavi ihtiyacı oluşturduğu aşikardır. FI ise; fonksiyonel ve biyokimyasal olgunlaşma, gebeliğin son üç aylık döneminde kademeli olarak oluşuyor olduğundan, 1500 gr altında daha sık görülür. 34. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde sıklıkla gastroözefageal reflü, mide rezidüleri, gecikmiş mekonyum geçişi ve bağırsak distansiyonu görülür ve FI'na yatkınlıkları fazladır(2). Sonuç olarak bu iki durumun birbiriyle ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, 1500 gr altı prematüre yenidoğanlarda her ikisinin de sıklığının arttığı çalışmalarda gözlenmiştir.

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2014- Haziran 2019 tarihleri arasında yatarak tedavi gören yenidoğanlar dahil edilmiştir. Hastanemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.07.2018 tarih ve 11 numaralı kararı ile etik kurul onayı (**Ek 1**) alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Belirtilen hasta grubunun dosyaları retrospektif olarak taranmış ve FI tanısı olan prematürelere tespit edilmiştir.FI seyri; hastane yatış süreleri, full enteral beslenmeye geçiş zamanı üzerine etkisi; NEK, sepsis, BPD, PDA, RDS ve SGA gibi ko-morbidite durumları ile ilişkisi; tedavisi ve mortalite üzerine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya 620 hasta dahil edilmiştir.

Anne sütü, beslenmede ilk tercih olarak alınmış, özellikle çok düşük doğum ağırlıklı doğum sonrası sütü gelmeyen annelerin yenidoğanlarına prematüre mama takviyesi yapılmış, annenin sütü geldikçe ve yenidoğan tolere ettikçe artırılmıştır.

Çalışmaya Dâhil Edilme Kriterleri:

- 1) 37 hafta ve altında üniteye yatan tüm prematüre yenidoğanlar
- 2) Doğum sonrası üniteye yatmış ve izlemi sonuçlanmış olan tüm prematüre yenidoğanlar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

- 1) Başka merkezden sevk ile gelen yenidoğanlar
- 2) Başka merkeze sevk olduğundan izlemi sonuçlanmamış yenidoğanlar
- 3) Sendromik veya gastrointestinal sistem dışında konjenital anomalisi olan yenidoğanlar
- 4) Yaşamının ilk günlerinde henüz beslenme başlanmadan herhangi bir nedenle exitus olan yenidoğanlar

Gruplar:

Hastaların gestasyonel doğum haftaları not edildi ve buna göre gruplara ayrıldı(<28 hf, 28-32 hf, >32 hf). Doğum ağırlıkları incelendi ve hastalar bu parametreye göre de gruplara ayrıldı (<1500 gr, >1500 gr). Hastaların doğum şekilleri

(sezaryen, normal doğum), cinsiyetleri (kız, erkek), anne yaşları, annenin gravida ve parite durumları kaydedildi.

Daha sonra hastaların hemşire gözlemleri incelenerek beslenmenin ilk başladığı gün, FI'ın başlama zamanı(gün), beslenmeden kalan rezidü oranı(%50nin altı-üstü şeklinde), ardışık rezidü kalan beslenme sayısı, FI'ının kaç gün sürdüğü, beslenme şekli(anne sütü veya anne sütü+pm mama), full enteral beslenmenin yaşamın kaçınıcı gününde gerçekleştiği, uygulanan tedavi, yenidoğanın çıkış kilosuna, çıkış persantili ve total yatış günü kaydedildi.Yenidoğanlarda BPD varlığı, ROP gelişme durumları, RDS varlığı, NEK ve sepsis durumları değerlendirildi.

Gastrointestinal Sistem İntoleransı Tanımı:% 50'den fazla gastrik rezidüel hacim, verilen enteral beslenmeleri tam sindirememe, batın distansiyonu ve/veya kusma ve hastanın beslenme planının bozulmasıdır(8).

BPD Tanımı: 28 gün veya daha uzun süre %21'den fazla oksijen desteğine bağlı olan herhangi bir yenidoğandır(15).

NEK Tanımı: FI olan yenidoğanlarda abdominal radyografide pnömatoz ve portal venöz gaz bulunması olarak tanımlanmaktadır(12).

Neonatal Sepsis Tanımı: Hayatın ilk 28 gününde enfeksiyon nedeni ile gelişen, sistemik semptomların olduğu(apne, bradikardi, hipertermi-hipotermi, hiperglisemi-hipoglisemi) ve kan kültüründe bu duruma neden olan mikroorganizmanın bulunabileceği klinik bir durum olarak değerlendirildi(13).

SGA Tanımı: Prematüre yenidoğanlarda, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre <10 persantil olanlar düşük doğum ağırlıklı(small for gestational age, SGA) olarak adlandırıldı(16).

İstatiksel analiz SPSS 21.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), medyan (ortanca) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare, Fisher'in kesin testi ve McNemar ki kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (paired sample t testi ve independent samples t testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise nonparametrik testler (Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon

Testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayısına göre ilişki durumu aşağıdaki tabloda sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

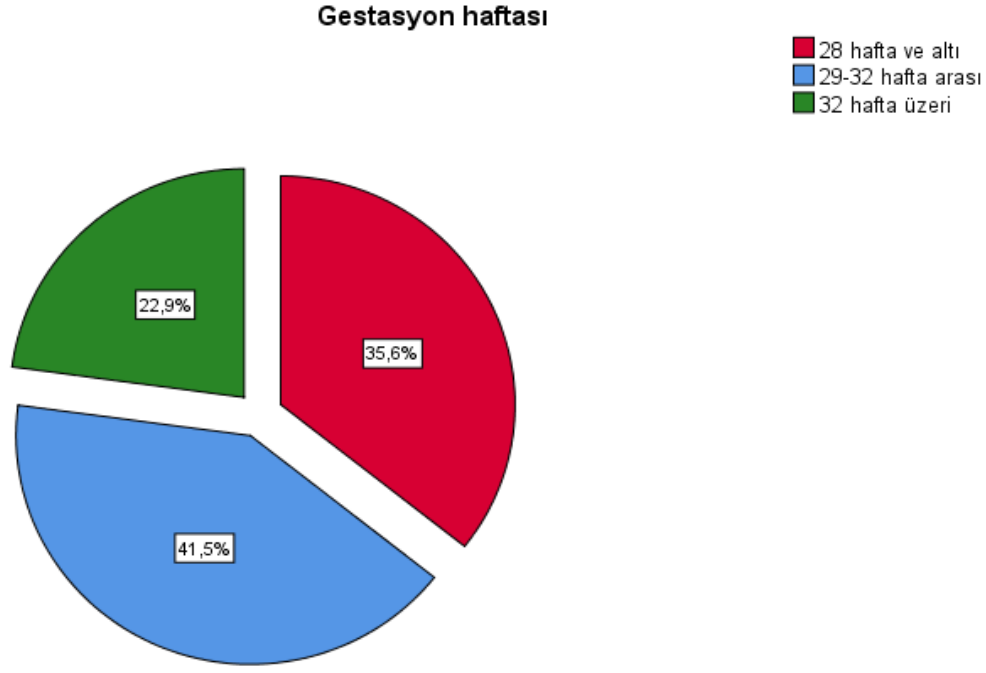
Yenidoğanların ortalama doğum haftası $31,5\pm 3,6$ (ortanca: 32, min: 20, maks: 37) dır. Yenidoğanların 129'u(%20,8) 28 hafta ve altı, 223'ü(%36,0) 29-32 hafta ve 268'i(%43,2) 32 hafta üzeridir. Ortalama doğum kilosu $1694,4\pm 697,1$ (ortanca: 1640, min: 335, maks: 4560) gramdır. Yenidoğanların 543'ü(%87,7) sezeryan, 77'si(%12,3) vajinal yolla doğmuştur. Tüm vakaların 188'inde(%30,3) FI vardır.

Tablo 1 ve şekil 1'de FI olan yenidoğanın gestasyon haftalarına göre dağılım durumları verilmiştir.188 FI'lı yenidoğanın 67'si(%35,6) 28 hafta ve altı, 78'i(%41,5) 29-32 hafta arası, 43'ü(%22,9) 32 hafta üzeridir(Tablo 1, Şekil 1).

Tablo 1. Gastrointestinal İntolerans Olan Çocukların Gestasyon Haftalarına Göre Dağılımı

	n	%
28 hafta ve altı	67	35,6
29-32 hafta arası	78	41,5
32 hafta üzeri	43	22,9
Toplam	188	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi



Şekil 1. Gastrointestinal İntolerans Olan Çocukların Gestasyon Hastalarına Göre Dağılımını Gösteren Pasta Grafik

Tablo 2’de FI olan olguların intolerans şiddetine göre dağılımı verilmiştir. FI olan vakalar kendi içerisinde hafif(1-2 gün sürenler), orta(3-4 gün sürenler), ağır(5 gün ve üzeri sürenler) olarak gruplandırılmıştır. Vakaların 80’inde(%42,6) hafif, 52’sinde(%27,7) orta ve 56’sında(%29,8) ağır intolerans vardır(Tablo 2).

Tablo 2. Olguların İntolerans Şiddetine Göre Dağılımı

	N	%
Hafif (1-2 gün sürenler)	80	42,6
Orta (3-4 gün sürenler)	52	27,7
Ağır (5 gün ve üzeri sürenler)	56	29,8
Toplam	188	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Cinsiyetler arası vaka durumu incelendiğinde kız bebeklerin 89’unda(%28,7), erkek bebeklerin ise 99’unda(%31,9) intolerans mevcut olduğu görülmüştür. Cinsiyet grupları arasında intolerans varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,382$)(Tablo 3).

Tablo 3. Cinsiyet Grupları Arasında İntolerans Varlığı

	İntolerans varlığı				p*
	Var		Yok		
	N	%	N	%	
Cinsiyeti					
Kız (n=310)	89	28,7	221	71,3	0,382
Erkek (n=310)	99	31,9	211	68,1	
Toplam	188	30,3	432	69,7	

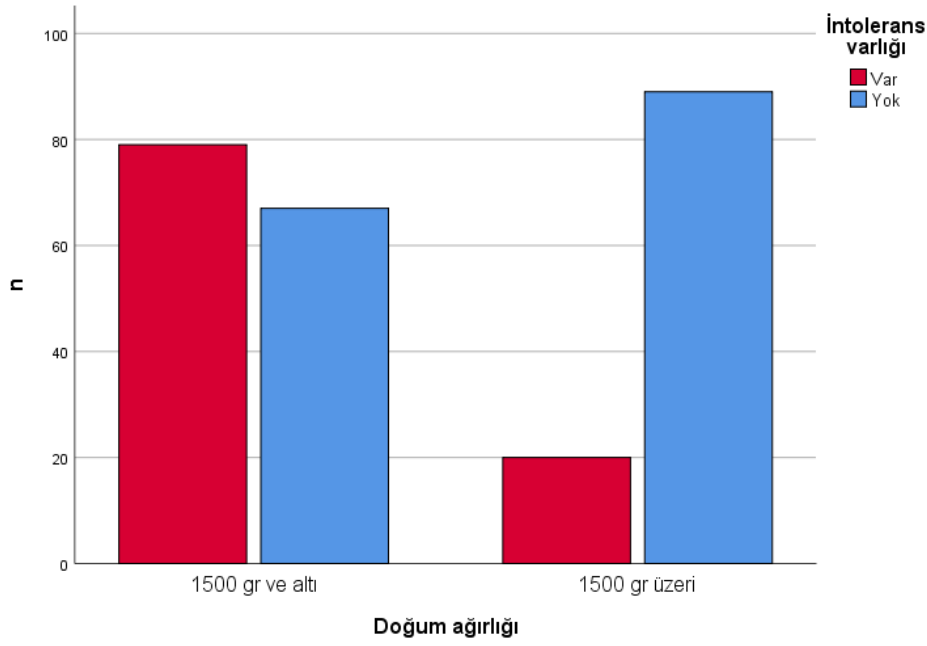
n=sıklık, %=sattır yüzdesi, *Pearson ki-kare testi

32 hafta altı vakaların doğum tartılarına göre FI sıklığına bakıldığında 1500 gr ve altı doğum ağırlığı olanların 79'unda (%54,1), 1500 gr üzeri doğum ağırlığı olanların ise 20'sinde (%18,3) FI'na rastlanmıştır. Kilosu 1500 gr ve altı olanlarda FI sıklığı, 1500 gr üzeri olanlardan 5,3 kat daha fazladır ($p < 0,001$) (tablo 4) (Şekil 2).

Tablo 4. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Doğum Ağırlığı Grupları Arasında İntolerans Varlığı Durumlarının Karşılaştırılması

	İntolerans varlığı				p*	OR	%95 GA
	Var		Yok				
	n	%	n	%			
Doğum ağırlığı							
1500 gr ve altı	79	54,1	67	45,9	<0,001	5,3	2,9-9,4
1500 gr üzeri	20	18,3	89	81,7			
Toplam	99	38,8	156	61,2			

n=sıklık, %=sattır yüzdesi, *Pearson ki-kare testi



Şekil 2. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Doğum Ağırlığı Grupları Arasında İntolerans Varlığı Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik

Tablo 5'te 32 hafta ve altında doğmuş olanlarda intolerans olan grupta giriş ve çıkış persantil değişimi sunulmuştur. Girişte <3 persantil sıklığı %2,0 iken, çıkışta %41,4'e yükselmişti. Girişte >97 persantil sıklığı %2,0 iken, çıkışta %0,0'a düşmüştü. İntolerans olan 32 hafta ve altı bebeklerde persantil değerleri düşmüş olup bu değişim istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p < 0,001$). (Tablo 5).

Tablo 5. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Olan Grupta Giriş ve Çıkış Persantil Değişimi

	Giriş		Çıkış	
	N	%	n	%
<3 p	2	2,0	41	41,4
3-10 p	9	9,1	28	28,3
10-50 p	37	37,4	28	28,3
50-90 p	39	39,4	2	2,0
90-97 p	10	10,1	0	0,0
>97 p	2	2,0	0	0,0

n=sayı, %=sadır yüzdesi, *Mc Nemar ki kare $p < 0,001$

Tablo 6’da 32 hafta ve altında doğmuş olanlarda intolerans olmayan grupta giriş ve çıkış persantil değişimi sunulmuştur. Girişte <3 persantil sıklığı %2,6 iken, çıkışta %23,7’e yükselmişti. Girişte >97 persantil sıklığı %1,9 iken, çıkışta %0,6’ya düşmüştü. İntolerans olmayan 32 hafta ve altı bebeklerde persantil değerleri düşmüş olup bu değişim istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p<0,001$)(Tablo 6).

Tablo 6. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Olmayan Grupta Giriş ve Çıkış Persantil Değişimi

	Giriş		Çıkış	
	N	%	n	%
<3 p	4	2,6	37	23,7
3-10 p	7	4,5	30	19,2
10-50 p	54	34,6	73	46,8
50-90 p	77	49,4	13	8,3
90-97 p	11	7,1	2	1,3
>97 p	3	1,9	1	0,6

n=sayı, %=sadır yüzdesi, *Mc Nemar ki kare $p<0,001$

32 hafta altındaki vakalar ele alındığında FI olan grupta ortalama persantil $1,6\pm 0,9$ (ortanca: 2 birim) birim düşerken, FI olmayan grupta $1,1\pm 0,8$ (ortanca: 1 birim) birim düşmüştür. FI olan gruptaki düşüş, olmayan gruptan anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,001$)(Tablo 7).

Tablo 7. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda FI Varlığı İle Çıkış-Giriş Persantil Farkı İlişkisi

İntolerans varlığı	Çıkış-giriş persantil farkı				
	N	Ortalama	SS	Ortanca	
Var	99	-1,6	0,9	-2,0	$p<0,001$
Yok	156	-1,1	0,8	-1,0	
Toplam	255	-1,3	0,9	-1,0	

n=sıklık, SS=standart sapma, Mann Whitney U testi $p<0,001$

FI olan grupta full enteral beslenmeye geçiş ortalama $24,0\pm 11,2$ (ortanca: 21, min: 8, maks: 71) gün sürmüştür, FI olmayan grupta bu süre ortalama $11,6\pm 6,6$

(ortanca: 10, min: 1, maks: 36) gün sürmüştür. FI olan grupta full enteral beslenmeye geçiş süresi, olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha uzundur ($p<0,001$)(Tablo 8).

Tablo 8. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Varlığı Grupları Arasında Full Enteral Beslenmeye Geçiş Günlerinin Karşılaştırılması

	GİS İntoleransı		Toplam
	Var	Yok	
	99	156	255
Ortalama±SS	24,0±11,2	11,6±6,6	16,4±10,6
Ortanca	21,00	10,00	14,00
Minimum-maksimum	8-71	1-36	1-71

SS=standart sapma, Mann Whitney U testi $p<0,001$

Yine 32 hafta ve altında doğmuş olanlarda FI'nın sürdüğü gün ile full enteral beslenmeye geçiş günü arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu iki süre arasında pozitif yönlü güçlü ve anlamlı bir ilişki vardır ($r=0,561$, $p<0,001$). Yani FI süresi uzadıkça full enteral beslenmeye geçiş de uzuyor; tersine FI süresi kısaldıkça full enteral beslenmeye geçiş de kısalıyordu(Tablo 9).

Tablo 9. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Beslenme İntoleransı Sürdüğü Gün ile Full Enteral Beslenmeye Geçiş Günü Arasındaki Korelasyon İlişkisi

		Beslenme intoleransı sürdüğü gün	Full enteral beslenmeye geçiş günü
	r	1,000	0,561
Beslenme intoleransı sürdüğü gün	p	-	<0,001
	n	99	99
	r	0,561	1,000
Full enteral beslenmeye geçiş günü	p	<0,001	-
	n	99	255

r=Spearman korelasyon katsayısı, p=anlamlılık düzeyi, n=sıklık

Otuz iki hafta ve altında doğmuş intolerans olan vakalarda ortalama yatış süresi (ortalama: 51,8±22,0, ortanca: 47,0 gün), intolerans olmayanlara göre (ortalama:

35,2±21,2, ortanca: 47,0 gün) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundur(Tablo 10).

Tablo 10. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Varlığı İle Toplam Yatış Süresi (Gün) Arasındaki İlişki

	n	Ortalama±SS	Ortanca	Min-maks
İntolerans varlığı				
Var	99	51,8±22,0	47,0	10-147
Yok	156	35,2±21,2	29,0	3-101
Toplam	255	41,6±23,0	37,0	3-147

n=sıklık, SS=standart sapma, *Mann Whitney U testi **p<0,001**

Ko-morbiditelerden sepsis için tüm vakalar, diğer ko-morbiditeler için(bu ko-morbid durumlar için 32 hafta ve altı risk altında olduğundan) 32 hafta ve altı vakalar taranmıştır. Tüm ko-morbiditeler FI olan grupta, olmayan gruba göre daha fazla olmasına rağmen; RDS, PDA ve SGA yüzdeleri arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). NEK, sepsis, BPD ve ROP, FI olan grupta anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11. FI ile Bazı Ko-morbiditeler Arasındaki İlişkisi

Ko-morbidite türü	İntolerans varlığı				Toplam		p*
	Var		Yok		n	%	
	N	%	n	%			
Respiratuvar distress varlığı							
Var	35	35,4	44	28,2	79	31,0	0,229
Yok	64	64,6	112	71,8	176	69,0	
Patent duktus arteriozus varlığı							
Var	10	10,1	9	5,8	19	7,5	0,199
Yok	89	89,9	147	94,2	236	92,5	
Düşük doğum ağırlıklı bebek							
Var	11	11,1	11	7,1	22	8,6	0,260
Yok	88	88,9	145	92,9	233	91,4	
Nekrotizan enterokolit varlığı							
Var	7	7,1	0	0,0	7	2,7	0,001**
Yok	92	92,9	156	100,0	248	97,3	
Sepsis varlığı							
Var	15	8,0	0	0,0	15	2,4	<0,001**
Yok	173	92,0	432	100,0	605	97,6	
Bronkopulmoner displazi varlığı							
Var	19	19,2	13	8,3	32	12,5	0,011
Yok	80	80,8	143	91,7	223	87,5	
Prematüre retinopatisi varlığı							
Var	31	31,3	25	16,0	56	22,0	0,004
Yok	68	68,7	131	84,0	199	78,0	
Toplam							

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, *Pearson ki-kare testi, **Fisher'in kesin testi

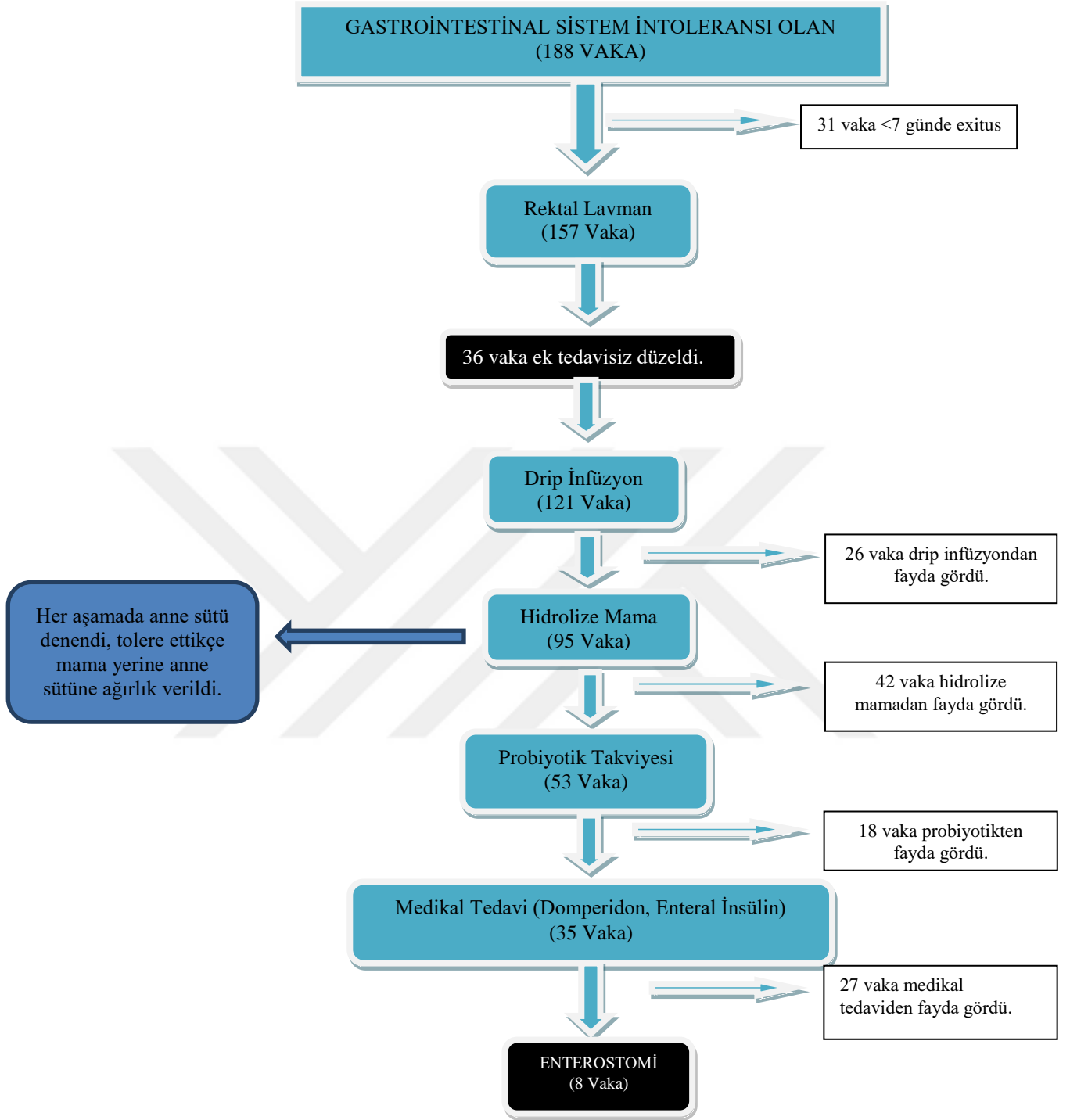
FI gelişme riskine etkileri açısından risk faktörlerine bakıldığında; sepsiste FI gelişme riskinin 7,5 kat arttığı, RDS'li yenidoğanlarda 1,9 kat arttığı, PDA'da 2,7 kat arttığı, 32 hafta altı yenidoğanlarda, 32 hafta ve üstüne göre FI gelişme riskinin 4,1 kat arttığı ve doğum ağırlıklarına bakıldığında 1500 gr ve altı yenidoğanlarda, daha yüksek

doğum ağırlıklı yenidoğanlara göre FI gelişme riskinin 4,7 kat arttığı gözlenmiştir(Tablo 12).

Tablo 12.Besin İntoleransı Gelişme Riski İçin Risk Faktörlerinin Logistik Regresyon Analizi

	OD	95% C.L.	P
Sepsis	7.522	5.136-11.017	<0.001
RDS	1.928	1.330-2.796	0.001
PDA	2.711	1.421-5.171	0.002
<32 gestasyonel hafta	4.138	2.880-5.945	<0.001
1500 gram ve altı	4.795	3.322-6.922	<0.001
Abbreviate: RDS: Respiratuvar Distress Sendromu PDA: Patent Duktus Arteriozus Statistics: Logistic regression analysis			

FI olan 188 vakaya verilen tedaviler incelenerek bir tedavi akış şeması oluşturulmuştur. Taranan 188 FI olan vakadan 31'i 7 günden önce exitus olduğundan bu vakalar şemaya dahil edilmemiştir. Tüm FI olan vakalara rektal lavman uygulanmıştır. Vakaların 36'sının tedavisiz düzeldiği görülmüştür. 2 günün üzerinde FI hala sürmekte olan 121 vakaya drip infüzyon beslenme başlanmış, 26 vakanın da drip infüzyon ile beslenmeden fayda gördüğü görülmüştür. FI 3. günde sürmekte olan 95 vakaya hidrolize mama ile beslenme başlanmış, hidrolize mama denenirken her aşamada anne sütü denenmiş, hasta tolere ettikçe anne sütünün beslenmedeki oranı artırılmış, sonuçta 42 vakada daha FI sona ermiştir. Kalan 53 vakanın tedavisine 4. gününde probiyotikler eklenmiş, 18 vaka da bu tedaviden fayda görmüştür. FI hala sürmekte olan 35 vakanın tedavisine ise medikal tedaviler(domperidon, enteral insülin) eklenmiş, 27 vakanın daha FI'nın gerilemesi sağlanmıştır. FI 30 gün ve üzeri süren 8 prematüre vakaya tedavi amaçlı enterostomi açılmıştır(Şekil 3).



Şekil 3. FI Olan Hastalarda Tedavi Akış Şeması

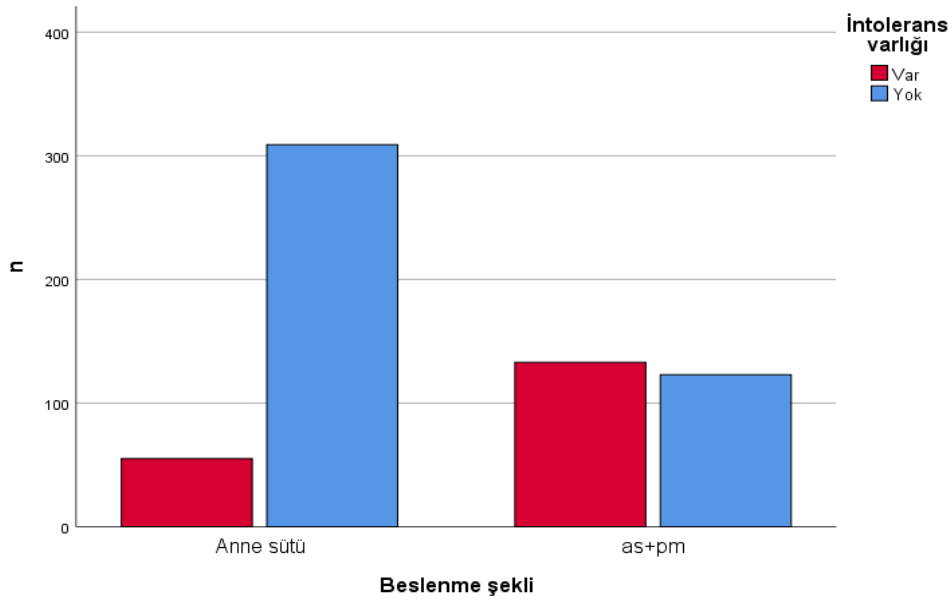
Vakaların beslenme şekillerine bakıldığında ise; 55'inin yalnızca anne sütü aldığı, 133'ünün anne sütü+ prematüre mama(PM) aldığı görülmüştür. Yalnızca anne sütü alan vakaların 8'inde(%15,1) FI görülürken, hem anne sütü hem de PM alan vakaların 69'unda(%52,0) FI görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamlıdır ($p<0,001$). Anne sütü ve PM birlikte alan vakalarda, sadece anne sütü alan vakalara göre 6,1 kat (4,2-8,9) daha sık FI görülmektedir(Tablo 13)(Şekil 4).

Tablo 13. Beslenme Şekli Grupları Arasında GİS İntolerans Varlığının Karşılaştırılması

Beslenme şekli	İntolerans varlığı				OR	%95 GA
	Var		Yok			
	n	%	N	%		
Anne sütü	55	15,1	309	84,9	6,1	4,2-8,9
Anne sütü + prematüre mama	133	52,0	123	48,0		
Toplam	188	30,3	432	69,7		

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, Pearson ki-kare testi $p<0,001$, OR=odds ratio, GA=güven aralığı



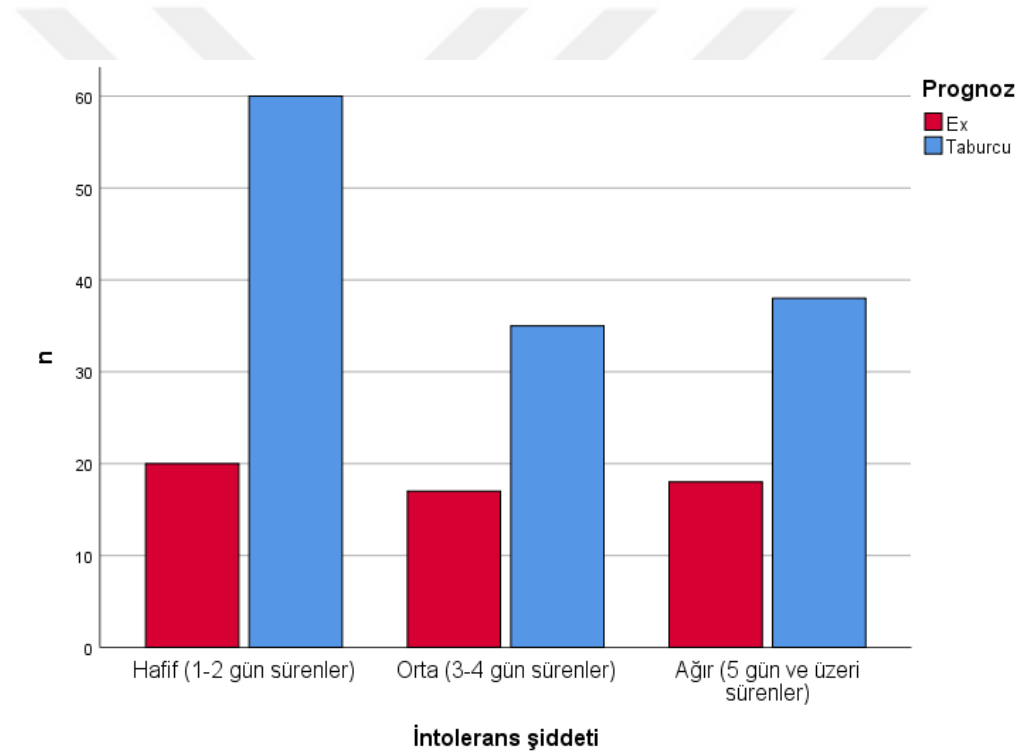
Şekil 4. Beslenme Şekli Grupları Arasında FI Varlığı Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik.

FI olan 188 hastanın hafif, orta ve ağır grupta prognozlarına bakıldığında exitus sıklığı,hafif olanlarda %25,0(20 vaka), orta olanlarda %32,7(17 vaka) ve ağır olanlarda %32,1(18 vaka)'dir. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,543$)(Tablo 14)(Şekil 5).

Tablo 14. GİS İntolerans Şiddet Grupları Arasında Prognoz Durumunun Karşılaştırılması

İntolerans şiddeti	Prognoz				p*
	Ex		Taburcu		
	n	%	n	%	
Hafif	20	25,0	60	75,0	0,543
Orta	17	32,7	35	67,3	
Ağır	18	32,1	38	67,9	
Toplam	55	29,3	133	70,7	

n=sıklık, %=sattır yüzdesi, *Pearson ki-kare testi



Şekil 5. GİS İntolerans Şiddet Grupları Arasında Prognoz Durumunun Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik

Gestasyon haftası 32 hafta ve altı olanlar incelendiğinde; FI olanlarda 15. güne kadar günlük kilo alımı ortalama $2,10 \pm 2,38$ gram/kilogram iken, olmayanlarda $5,84 \pm 3,91$ gram/kilogramdır. Gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). FI olanlarda 30. güne kadar günlük kilo alımı ortalama $9,31 \pm 4,90$ gram/kilogram iken, olmayanlarda $13,19 \pm 6,23$ gram/kilogramdır. Gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$).

Gestasyon haftası 33-37. haftalar arası olanlar incelendiğinde; FI olanlarda 15. güne kadar günlük kilo alımı ortalama $1,06 \pm 1,84$ gram/kilogram iken, olmayanlarda $6,15 \pm 4,93$ gram/kilogramdır. Gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). FI olanlarda 30. güne kadar günlük kilo alımı ortalama $4,38 \pm 3,07$ gram/kilogram iken, olmayanlarda $13,68 \pm 6,18$ gram/kilogramdır. Gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Yani hem 32 hafta ve altı grupta, hem 33-37 hafta arası olan grupta FI olan vakalarda günlük kilo artışı, FI olmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür (Tablo 15).

Tablo 15. FI Olan ve Olmayanlar Arasında Gestasyon Haftasına Göre Günlük Kilo Artışının Karşılaştırılması

		Günlük kilo alımı (gram/kilogram)			
		15. güne kadar kilo alımı		30. güne kadar kilo alımı	
İntoleransı varlığı		32 hafta ve altı olanlar	33-37 hafta olanlar	32 hafta ve altı olanlar	33-37 hafta olanlar
	n	107	31	95	8
Var	Ortalama \pm SS	$2,10 \pm 2,38$	$1,06 \pm 1,84$	$9,31 \pm 4,90$	$4,38 \pm 3,07$
	Ortanca (min-maks)	1 (0-11)	0 (0-8)	9 (1-30)	3,5 (2-11)
	n	140	73	78	19
Yok	Ortalama \pm SS	$5,84 \pm 3,91$	$6,15 \pm 4,93$	$13,19 \pm 6,23$	$13,68 \pm 6,18$
	Ortanca (min-maks)	5 (0-18)	5 (0-25)	13 (1-35)	14 (2-28)
	p*	<0,001	<0,001	<0,001	0,001

n=sıklık, SS=standart sapma, Mann Whitney U testi

5.TARTIŞMA

GI sistem mikrobiyotası, erken doğmuş bebeklerin besin emiliminde ve metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. FI teşhis edildiğinde, prematürelde Klebsiella'nın göreceli bolluğu önemli ölçüde artmıştır(5). Ayrıca prematürelde gecikmiş mekonyum geçişi ile bağırsak olgunlaşmaması da FI'na zemin hazırlayan bir neden olarak görülebilir(60). Thompson ve arkadaşlarının prematürelde NEC ile ilgili bir çalışmasında(3), FI'nın patofizyolojinde GI yolun normal bakteriyel kolonizasyonundaki değişikliklerin, sitokin kaskadının bakteriyel translokasyonun, azalmış epidermal büyüme faktörünün, artmış trombosit aktivasyon faktörünün ve serbest radikallerden kaynaklı mukozal hasarın da etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde hasta takibinde, prematürenin fiziksel ve nörolojik maturasyonunu önemli düzeyde etkilediği kanıtlanan beslenme, son yıllarda daha fazla değinilen konular arasına girmiştir. Prematüre beslenmesinde olabildiğince erken trofik beslenmenin, prematürenin gelişimi açısından önemi görülmüştür(5). Doğru beslenme, düşük doğum ağırlıklı vakalarda (doğum ağırlığı <1500 gr) ekstrauterin büyümede geri kalma ve zayıf nörogelişimsel sonuç gibi morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel bir faktör olarak tanımlanmıştır(68).

Yenidoğanlarda beslenme programlarının amacı, mümkün olan en kısa sürede, tercihen en fizyolojik yolla, yani emzirme veya biberonla besleme yoluyla yeterli beslenmeyi sağlamaktır. Bununla birlikte, gebelik yaşı ile ters ilişkili olan GI sisteminin yetersiz fonksiyonel maturasyonu, parenteral beslenme ve orogastrik ile beslemenin (bolus veya infüzyon) uzun süre kullanılmasını gerektirir(20).

FI, prematürelde yaşamın ilk haftalarında potansiyel olarak ciddi bir komplikasyondur. FI, bu popülasyondaki morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olan NEK ile ilişkili olabilir(69).

Zhen T. ve arkadaşlarının bir çalışmasında(6)716 prematüre vakanın klinik verileri retrospektif olarak incelenmiştir. FI, 716 prematürenin tamamının %27.5'inde, çok düşük doğum ağırlıklı vakalarda ise (<1500 gr) %76.4'ünde meydana gelmiştir. Beslenme başarısı olan prematüre vakalarla karşılaştırıldığında, FI olan prematürelere daha düşük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı göstermiş, gecikmiş beslenme ve daha

yüksek asfiksi ve solunum yolu hastalıkları oranı olduğu görülmüştür($P < 0.05$). İki grup arasında cinsiyet, anne yaşı, etnik grup, doğum şekli ve fetal sıkıntı insidansı açısından anlamlı fark yoktur. Bu çalışmaya benzer olarak bizim çalışmamızda taranan vakaların 188'inde(%30,3) FI olduğu görülmüş, doğum kilosu 1500 gr ve altı olanlarda FI sıklığı, 1500 gr üzeri olanlardan 4,7 kat daha fazla bulunmuştur($p < 0,001$). 1500 gr altında FI'nın daha sık görülmesinin nedeni olarak; GI sistem matürasyonunun bu vakalarda daha yetersiz olması, emme-yutma koordinasyonu, gastroözofageal sfinkter tonusu, mide boşalması ve bağırsak hareketliliği gibi mekanik işlevlerin gelişmemiş olması gösterilebilir(2).

Nangia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya ise (68) 180 stabil prematüre dahil edilmiş, bunlar erken enteral beslenmeye geçenler (full enteral beslenme) ve konvansiyonel enteral beslenmeye geçenler (enteral beslenme ve parenteral beslenme) olarak ikiye ayrılmıştır. Bu gruplar arasında NEK insidansı açısından anlamlı fark yok iken; ilk grupta FI ve klinik sepsis epizodları daha azdır ve hastanede kalış süresi daha kısadır($p = 0.01$). Bizim çalışmamızda da FI olan grupta full enteral beslenmeye geçiş süresi, olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha uzundur ($p < 0,001$). Yine 32 hafta ve altında doğmuş olanlarda FI'nın sürdüğü gün ile full enteral beslenmeye geçiş günü arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu iki süre arasında pozitif yönlü güçlü ve anlamlı bir ilişki vardır($p < 0,001$).

199 prematüre yenidoğanın alındığı Bozkurt ve arkadaşlarının bir çalışmasında (70) FI olmayan prematürelere günlük kilo alımı ($p < 0,001$) olanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Bizim çalışmamızda da, literatüre uygun olarak FI olanlarda 15. güne kadar günlük kilo alımı açısından bakıldığında FI olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksektir($p < 0,001$).

Çalışmamızda anne sütü ve PM birlikte alan vakalarda, sadece anne sütü alan vakalara göre 6,1 kat daha sık FI görülmektedir($p < 0,001$). Sisk ve arkadaşlarının(71) 202 vakayı ele alarak değerlendirdiği bir çalışmada ise buna benzer olarak anne sütü ve PM birlikte alan vakalar ile, sadece anne sütü alan vakalar karşılaştırılmıştır. Anne sütü ve PM birlikte alan vakaların %10'unda, yalnızca anne sütü alan vakaların da %3'ünde FI geliştiği görülmüştür. Anne sütü ve PM birlikte alanların çok daha yüksek oranda FI ve bunun sonucunda NEK geliştirdiği tespit edilmiştir. Bu bulgulara dayanarak preterm popülasyonda olabildiğince anne sütü ile beslenmenin tercih edilmesinin FI gelişmesini azaltacağı öngörülmektedir.

Anne sütü ile beslenme, bifidobakterilerin ve laktobasiller başta olmak üzere matür bir yenidoğanın bağırsak mikrobiyotasının oluşmasını destekler. Bu mikroorganizmalar, NEK gelişimine katkıda bulunabilecek patojenik bakteri ve toksinlere karşı GI inflamatuvar yanıtını azaltmak ve GI'yi bu gibi harap edicilere karşı koruma görevine sahiptir. İlk 2 haftada enteral beslenmenin yüksek anne sütü ile yapılması, simbiyotik bakteriyel kolonizasyonu teşvik ederek ve/veya diğer anti-inflamatuvar özellikler yoluyla inflamasyonu azaltmaya yardımcı olabilir. Ayrıca, yüksek anne sütü ile besleme, düşük formül ile besleme olduğu ve formülde NEK gelişimine bilinmeyen bir şekilde katkıda bulunan bileşenler olabileceği öngörülmektedir(71).

FI olan hastaların tedavilerinde ünitemizde uygulanan akış şemasına bakıldığında; Tüm FI olan vakalara rektal lavman uygulanmış olduğu görülmüştür. Vakaların 36'sı ek tedavisiz düzelmiştir. İki günün üzerinde FI sürmekte olan 121 vakaya drip infüzyon beslenme başlanmış, 26 vakanın da drip infüzyon ile beslenmeden fayda gördüğü görülmüştür. FI 3. günde sürmekte olan 95 vakaya hidrolize mama ile beslenme başlanmış, 42'sinde FI sona ermiştir. Kalan 53 vakanın tedavisine 4. gününde probiyotikler eklenmiş, 18 vaka da bu tedaviden fayda görmüştür. FI hala sürmekte olan 35 vakanın tedavisine ise medikal tedaviler(domperidon, enteral insülin) eklenmiş, 27 vakanın daha FI'nın gerilemesi sağlanmıştır. FI 30 gün ve üzeri süren 8 prematüre vakaya ise ünitemizde hem tanısal laparotomi hem de tedavi amaçlı enterostomi açılmıştır.

Mayıs ve arkadaşlarının bir çalışmasında domperidonun mide boşalmasını hızlandırdığı, ancak bağırsak motilitesi üzerinde daha az etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (72). Yan Hu ve arkadaşlarının prematürelere üzerinde bir çalışmasında probiyotik tedavi grubunda FI insidansı, geleneksel tedavi grubundan daha düşüktür (%4'e karşı %14; P <0.01) (73). Kaban ve arkadaşlarının bir çalışmasında ise FI, probiyotik alan grupta plasebo grubundan daha az yaygındır (% 8.5'e karşı % 25.5, p=0.03) (74). Bizim çalışmamızda da FI tedavisinde probiyotik verilen 53 vakanın %34'ünün bu tedaviden fayda gördüğü görülmüştür. Ancak FI tedavileri açısından literatürde daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Terrin ve arkadaşlarının 102 vakayı ele aldığı bir çalışmada, FI olan vakalar ile FI olmayanlar karşılaştırılmıştır(59). Bu gruplardan FI olmayanlarda, olanlara kıyasla sepsis epizodlarında azalma gözlenmiş(p <0.001), ek olarak FI olmayanlar doğum ağırlıklarına kavuşmuş ve daha önce taburcu edilmiştir. Bizim çalışmamızda da buna

benzer olarak sepsis ve diğer ko-morbid durumlardan BPD ve ROP, FI olan grupta anlamlı şekilde daha fazladır ($p<0,05$). Ayrıca bizim çalışmamızda ko-morbid durumların FI gelişme riskini ne kadar artırdığı incelenmiş, sepsiste FI gelişme riskinin 7,5 kat arttığı, RDS'li yenidoğanlarda 1,9 kat arttığı, PDA'da 2,7 kat arttığı gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında FI'nın bu ko-morbid durumlarla sıkı ilişkisinin göz önünde bulundurulması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Sepsiste, bağırsak mikroflorasının dengesinin bozulması, mukozal atrofi ve bakteriyel aşırı büyüme ve translokasyon insidansının artması gibi faktörlerin FI'na yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir(59). Ayrıca, sepsiste değişen hemostazın, diğer tüm organlar gibi GI sisteme de kan akışını azaltarak FI'na zemin hazırladığını düşündüren çalışmalar mevcuttur(75).

RDS,düzensiz inflamasyon ve artmış akciğer endotelial ve epitel geçirgenlikleri başta olmak üzere multifaktöryel bir süreçtir. Başlangıçta, akut akciğer hasarı düzensiz inflamasyon tarafından başlatılır. Mikrobiyal ürünler veya hücre hasarıyla ilişkili endojen moleküller, akciğer epiteli ve alveolar makrofajlar üzerindeki Toll benzeri reseptörlere bağlanır ve immüniteyi harekete geçirir. İmmün sistem ayrıca patojenleri nötralize etmeye yardımcı olan reaktif oksijen türleri, lökosit proteazları, kemokinler ve sitokinler üretir(76), ki bu durum bağırsaklarda da aynı mekanizma ile doku hasarına neden olabilir.FI patogenezinde bulunan doku hasarının, RDS'de bu yolla aktive edilmesi, RDS'li bebeklerde FI sıklığının artmasına neden olabileceği düşünülebilir.

PDA patogenezinin bakılacak olursa; duktus boyunca akış doğumdan sonra devam eder ancak pulmoner basınçtaki azalma ve sistemik basınçlardaki artış nedeniyle yönü tersine döner. Akciğerlerin hava ile dolması, pulmoner basınçta bir düşüşe neden olur ve (düşük basınçlı) plasental devrenin kaybı, aorttan pulmoner artere akış (soldan sağa şant) ile artan sistemik basınçlarla sonuçlanır. Aort yoluyla sistemik olarak iletilmesi amaçlanan oksijenize kan akciğerlere doğru geri yönlendirildiğinden, akışın bu tersine çevrilmesi akciğerde aşırı sirkülasyona yol açar. Aynı zamanda, yaygın olarak "duktal çalma" olarak adlandırılan bir fenomen tarafından sistemik hipoperfüzyona neden olur(77). PDA'nın GI sistem üzerine en önemli etkisi, FI'nı ve NEC riskini artırmasıdır. Bu sonuçlar, sistemik hipoperfüzyona ve kan akışının GI yolundan uzağa şantına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hipoperfüzyon dönemlerinde bağırsağın iskemik hale geldiği varsayılmaktadır. Daha sonra, bağırsak reperfüzyon-reoksijenasyon hasarı ve artan NEC riski ile sonuçlanır(78).

FI ve olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren mevcut çalışmalara rağmen, FI'nın olumsuz sonuçlarla ilgili kesin rolü açıklığa kavuşturulamamıştır. FI, mortalite ile ilişkili olduğu gösterilen GI işlev bozukluğunun önemli bir klinik belirtisi olarak kabul edilir, ve kötü prognozu daha da kötüleştirebilir. Bangchuan Huve arkadaşları bir çalışmada, 7 günlük kalıcı FI'lı hastaların 60 günlük mortalite açısından en yüksek riske sahip olduğunu öne sürdü; bu, FI tarafından yetersiz beslenmenin olumsuz sonuçlara yol açan kilit bir faktör olduğu kavramını destekledi(79). Bununla birlikte, bazı yazarlar ayrıca, FI'nın daha kötü sonuçlarla nedensel olarak ilişkili olmaktan ziyade sadece hastalığın ciddiyetini yansıtan bir tablo olabileceğini öne sürerler.

FI tablosunun yoğun bakım yatış süreci sonrasında prematürelim gelişim parametrelerine olası olumsuz etkisinin irdelenmesi uzun dönem sonuçlarının ortaya konması adına önem arz etmektedir.

Sonuç itibari ile, FI preterm bakımı sürecinde yoğun bakımlarda sık karşılaşılan bir problemdir. Prematürelim yatış sürecine, yoğun bakım sürecindeki büyüme parametrelerine ve preterm komorbiditeleri üzerine olumsuz etkileri ortadadır. Bu nedenle, FI tanısı süreci ile tedavi protokolüne yönelik rehberler hazırlanmalı, orta-uzun dönem preterm bebek gelişimi üzerine etkilerinin irdeleneceği çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) FI'nın özellikle 32 hafta altı prematürelere önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır.
- 2) Prematürelere GI sisteminin yetersiz fonksiyonel maturasyonu, FI'nın prematüre vakalarda daha sık görülmesine neden olmaktadır.
- 3) Erken enteral beslenmenin ve beslenmede anne sütünün, yenidoğan bakımında önemi yapılan çalışmalarda görülmektedir.
- 4) FI'nın sepsis, NEK, RDS ve PDA gibi ko-morbid durumlarla ilişkisi gözlense de, hâlâ bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 5) Prematüre bakımında büyük bir sorun olarak karşımıza çıkan FI'nın, prematürelere full enteral beslenmeye geçişi, hastanede kalış süresi, günlük kilo alımı ve çıkış-giriş persantilleri üzerine önemli bir etkisi olduğu anlaşılmıştır.
- 6) Literatürde FI tedavisine farklı yaklaşımlar olmakla birlikte özellikle probiyotik takviyesinin FI gelişimini azalttığı tespit edilmiştir.
- 7) Son yıllarda FI üzerine yoğunlaşmış olsa da, bu konuda yeni çalışmalara ve ortak yaklaşımlara ihtiyaç vardır.
- 8) Devam eden ve hiçbir tedavi ile gerilemeyen persiste FI vakalarında enterostomi, kurtarıcı bir seçenek olarak düşünülebilir.
- 9) Prematüre beslenmesinde erken enteral beslenmenin ve anne sütü alımının desteklenmesi ve bu konuda ortak yaklaşımların benimsenmesi FI gelişiminin ve ekonomik yükünün azaltılmasında etkin bir rol oynayacaktır.
- 10) Preterm FI'nın orta-uzun vadede preterm bebek gelişimine yönelik olası olumsuz etkilerinin ortaya konması önem arz edecektir.

7. KAYNAKÇA

1. Neu J, Zhang L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: what is it and what can we do about it?. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):93-99.
2. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 2:S13-S20.
3. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns: pathogenesis, prevention and management. *Drugs.* 2008;68(9):1227-1238.
4. Morton DL, Hawthorne KM, Moore CE. Growth of Infants with Intestinal Failure or Feeding Intolerance Does Not Follow Standard Growth Curves. *J Nutr Metab.* 2017;2017:8052606.
5. Yuan Z, Yan J, Wen H, Deng X, Li X, Su S. Feeding intolerance alters the gut microbiota of preterm infants. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210609. Published 2019 Jan 22.
6. Tang Z, Zhou Y, Li MX. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(8):627-630.
7. Moore TA, Pickler RH. Feeding intolerance, inflammation, and neurobehaviors in preterm infants. *J Neonatal Nurs.* 2017;23(3):134-141.
8. TA Moore , ME Wilson, Beslenme İntoleransı: Bir Kavram Analizi, Gelişmiş Yenidoğan Bakımı, 11 (2011), s. 149 - 154.
9. Morven S Edwards, MD. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Apr 04, 2019.).
10. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006; 118:1207.
11. Bellodas Sanchez J, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(3):e13569.
12. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* 2017;38(12):552-559.
13. Satar M, Arısoy A. E, Çelik İ. H. Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018 Nisan 09;: p. 6.

14. Richard Martin, MD. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar 29, 2018.). .
15. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: Can We Agree on a Definition?. *Am J Perinatol.* 2018;35(6):537-540. .
16. Güran ve ark. Preeklampsinin Prematür Bebeklerdeki Etkileri. *JAREM* 2012; 2: 64-7.
17. Ng E, Shah V. Erythromycin for feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001815.
18. J. Neu Gastrointestinal maturation and implications for infant feeding *Early Hum Dev,* 83 (2007), pp. 767-775.
19. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: An update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:145–150. .
20. Lucchini R, Bizzarri B, Giampietro S, De Curtis M. Feeding intolerance in preterm infants. How to understand the warning signs. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:72-74.
21. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352:539–544.
22. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 2017;5:31.
23. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368(9543): 1271–83.
24. Kliegman RM. Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990 Jul; 117 (1 Pt 2): S2–5.
25. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, et al. The role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Shock* 2007; 27(2): 124–33.
26. Rabinowitz SS, Dzakpasu P, Piecuch S, et al. Platelet-activating factor in infants at risk for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 2001; 138(1): 81–6.
27. Henry M, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Sem Perinatol* 2004; 28(3): 221–33.
28. Millar M, Wilks M, Costletoe K. Probiotics for preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(5): 354–8.
29. Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, et al. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular

- identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 61–7.
30. Adams-Chapman I. Necrotizing Enterocolitis and Neurodevelopmental Outcome. *Clin Perinatol*. 2018 Sep;45(3):453-466.
 31. Caplan M.S., and Fanaroff A.: Necrotizing: a historical perspective. *Semin Perinatol* 2017; 41: pp. 2-6.
 32. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Feb;27(1):11-18.
 33. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet* 2006; 368(9543): 1271–83.
 34. Tume LN, Valla FV. A review of feeding intolerance in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2018 Nov;177(11):1675-1683.
 35. Moore TA, Wilson ME, Schmid KK, Anderson-Berry A, French JA, Berger AM. Relations between feeding intolerance and stress biomarkers in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Sep;57(3):356-62.
 36. Patel RM, Kandeler S, Walsh MC, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22; 372(4):331-40.
 37. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2020 Jan;245(2):85-95.
 38. Btaiche IF, Chan L, Pleva M, et al. Critical illness, gastrointestinal complications, and medication therapy during enteral feeding in critically ill adult patients. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:32–49.
 39. Leaf A, Dorling J, Kempley S, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics* 2012; 129:e1260–e1268.
 40. V. Geraldo, S. Pyati, T. Joseph, R.S. Pildes Gastric residual (GR): reliability of the measurement, *Pediatr Res*, 41 (1997), p. 150A.
 41. E. Bertino, F. Giuliani, Necrotizing enterocolitis: risk factor analysis and role of gastric residuals in very low birth weight infants, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 48 (2009), pp. 437-442.
 42. R.J. Schanler, R.J. Shulman, C. Lau, Feeding strategies for pre- mature infants: randomized trial of gastro- intestinal priming and tube-feeding method, *Pediatrics*, 103 (1999), pp. 434-439.
 43. Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Jun;30(3):417-423.

44. McBride WJ, Roy S, Brudnicki A, Stringel G: Correlation of complex ascites with intestinal gangrene and perforation in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2010;45:887-889.
45. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the mystery goes on. *Neonatology*. 2014;106(4):289-95.
46. Ramani M, Ambalavanan N. Feeding practices and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol*. 2013 Mar;40(1):1-10.
47. Cobb B.A., Carlo W.A., and Ambalavanan N.: Gastric residuals and their relationship to necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: pp. 50-53.
48. Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, Irizarry M, Dukes G, Williamson R, et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39:441–448.
49. Xu L, Wang T, Chen T, Yang WQ, Liang ZP, Zhu JC. Identification of risk factors for enteral feeding intolerance screening in critically ill patients. *Saudi Med J*. 2017 Aug;38(8):816-825. doi: 10.15537/smj.2017.8.20393. PMID: 28762434; PMCID: PMC5556298.
50. Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Oct;25 Suppl 4:54-6.
51. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Chan GM, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Ped*.
52. Premji SS, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD001819.
53. Berman L., and Moss R.L.: Necrotizing enterocolitis: an update. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: pp. 145-150.
54. Frost BL, Modi BP, Jaksic T, Caplan MS. New Medical and Surgical Insights Into Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Review. *JAMA Pediatr*. 2017 Jan 1;171(1):83-88.

55. Amin SC, Remon JI, Subbarao GC, Maheshwari A. Association between red cell transfusions and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(suppl 5):85-89.
56. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 1977;12(6):963-967.
57. Li X, Ding X, Shi P, Zhu Y, Huang Y, Li Q, Lu J, Li Z, Zhu L. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar;98(12):e14686.
58. Chaghan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F162–6.
59. Terrin G, Passariello A, Canani RB, Manguso F, Paludetto R, Cascioli C. Minimal enteral feeding reduces the risk of sepsis in feed-intolerant very low birth weight newborns. *Acta Paediatr.* 2009;98(1):31-35.
60. Anabrees J, Shah VS, AlOsaimi A, AlFaleh K. Glycerin laxatives for prevention or treatment of feeding intolerance in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 30;(9):CD010464.
61. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: *Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 8th ed, Remington JS, et al (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2016. p.217.
62. Monte LF, Silva Filho LV, Miyoshi MH, Rozov T. Displasia broncopulmonar [Bronchopulmonary dysplasia]. *J Pediatr (Rio J).* 2005 Mar-Apr;81(2):99-110. Portuguese. PMID: 15858670.
63. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
64. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H (2014) Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* (9):CD003212.
65. Seth S, Saha B, Saha AK, Mukherjee S, Hazra A. Nasal HFOV versus nasal IPPV as a post-extubation respiratory support in preterm infants-a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2021 Oct;180(10):3151-3160.

66. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch Ophthalmol.* 1988;106(4):471-479.
67. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. *N C Med J.* 2017 Mar-Apr;78(2):124-128.
68. Nangia S, Bishnoi A, Goel A, Mandal P, Tiwari S, Saili A. Early Total Enteral Feeding in Stable Very Low Birth Weight Infants: A Before and After Study. *J Trop Pediatr.* 2018;64(1):24-30.
69. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015;372(4):331-340.
70. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤ 1250 g: a prospective randomized trial [published online ahead of print, 2020 Jan 2].
71. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants [published correction appears in *J Perinatol.* 2007 Dec;27(12):808]. *J Perinatol.*
72. May B, Greving I. Zur pharmakologischen und klinischen Differenzierung von Prokinetika [Pharmacologic and clinical differentiation of prokinetic drugs]. *Leber Magen Darm.* 1996;26(4):193-198.
73. Hu XY, Zhou YX, Xu SZ, Lin YY. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2010;12(9):693-695.
74. Kaban RK, Wardhana, Hegar B, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Improves Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(6):545-553.
75. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 2007 May;170(5):1435-44.
76. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Feb;40(1):31-39.
77. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care.* 2019 Jun;19(3):179-187.

78. Elsayed YN, Fraser D. Patent ductus arteriosus in preterm infants, part 1: understanding the pathophysiologic link between the patent ductus arteriosus and clinical complications. *Neonatal Netw.* 2017;36(5):265–272.
79. Hu B, Sun R, Wu A, Ni Y, Liu J, Guo F, Ying L, Ge G, Ding A, Shi Y, Liu C, Xu L, Jiang R, Lu J, Lin R, Zhu Y, Wu W, Xie B. Prognostic Value of Prolonged Feeding Intolerance in Predicting All-Cause Mortality in Critically Ill Patients: A Multicenter, Prosp.



8. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Gastrointestinal İntolerans Olan Çocukların Gestasyon Haftalarına Göre Dağılımı.....	18
Tablo 2. Olguların İntolerans Şiddetine Göre Dağılımı.....	19
Tablo 3. Cinsiyet Grupları Arasında İntolerans Varlığı.....	20
Tablo 4. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Doğum Ağırlığı Grupları Arasında İntolerans Varlığı Durumlarının Karşılaştırılması	20
Tablo 5. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Olan Grupta Giriş ve Çıkış Persantil Değişimi.....	21
Tablo 6. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Olmayan Grupta Giriş ve Çıkış Persantil Değişimi	22
Tablo 7. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda FI Varlığı İle Çıkış-Giriş Persantil Farkı İlişkisi.....	22
Tablo 8. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Varlığı Grupları Arasında Full Enteral Beslenmeye Geçiş Günlerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 9. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Beslenme İntoleransı Sürdüğü Gün ile Full Enteral Beslenmeye Geçiş Günü Arasındaki Korelasyon İlişkisi	23
Tablo 10. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda İntolerans Varlığı İle Toplam Yatış Süresi (Gün) Arasındaki İlişki	24
Tablo 11. FI ile Bazı Ko-morbiditeler Arasındaki İlişkisi	25
Tablo 12. Besin İntoleransı Gelişme Riski İçin Risk Faktörlerinin Logistik Regresyon Analizi	26
Tablo 13. Beslenme Şekli Grupları Arasında GİS İntolerans Varlığının Karşılaştırılması	28
Tablo 14. GİS İntolerans Şiddet Grupları Arasında Prognoz Durumunun Karşılaştırılması	29
Tablo 15. FI Olan ve Olmayanlar Arasında Gestasyon Haftasına Göre Günlük Kilo Artışının Karşılaştırılması	30

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Gastrointestinal İntolerans Olan Çocukların Gestasyon Hastalarına Göre Dağılımını Gösteren Pasta Grafik	19
Şekil 2. Otuz İki Hafta ve Altında Doğmuş Olanlarda Doğum Ağırlığı Grupları Arasında İntolerans Varlığı Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik	21
Şekil 3. FI Olan Hastalarda Tedavi Akış Şeması	27
Şekil 4. Beslenme Şekli Grupları Arasında FI Varlığı Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik.	28
Şekil 5. GİS İntolerans Şiddet Grupları Arasında Prognoz Durumunun Dağılımını Gösteren Çubuk Grafik	29

10. EKLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
EK-1 Etik Kurulu Karar Formu.....	47
EK-2 İntihal Raporu	49

