



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**BESLENME İNTOLERANSI OLAN PREMATÜRE
BEBEKLERDE DOMPERİDON VE ERİTROMİSİNİN
ETKİNLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. Hüseyin Selim ASKER
YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nejat NARLI**

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

Neonatoloji yan dal eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet SATAR ve Prof. Dr. Hacer YAPICIOĞLU YILDIZDAŞ'a ve tezimin oluşturulması, planlanması ve yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nejat NARLI'ya, yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Ferda ÖZLÜ'ye, Neonatoloji yan dal asistanı arkadaşlarım Uzm. Dr. Kurthan MERT, Uzm. Dr. Erenkale ÇEKİNMEZ, Uzm. Dr. Birgül MUTLU'ya, pediatri asistanlarına, tüm yenidoğan yoğun bakım ünitesi hemşire ve personeline, istatistiksel çalışmalarında yardımcı olan Doç. Dr. Hasan Hüseyin EKER'e, radyolojik incelemelere emeği geçen Prof. Dr Süreyya SOYUPAK ve Yrd. Dç. Dr Tuğsan BALLI; ayrıca bu günlere gelmemde desteklerini hissettiğim aileme teşekkür ediyorum.

Dr. Hüseyin Selim ASKER

Adana, 2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER.....	VI
ABSTRACT and KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İntestinal Sistemin Anatomik ve Fizyolojik Gelişimi.....	4
2.1.1. Nöro - Motor Gelişim.....	8
2.1.2. Sindirim ve Emilim Fonksiyonlarının Gelişimi (Fonksiyonel gelişim)....	11
2.2. Prematüre Bebeklerde Enteral Beslenme Hedefleri.....	15
2.2.1. Enteral Beslenmeye Ne Zaman Başlanmalı?.....	16
2.2.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalı?.....	17
2.2.3. Enteral Beslenme Artış Hızı Nasıl Olmalı?.....	17
2.2.4. Enteral Beslenme Ne ile ve Ne Sıklıkla yapılmalı?.....	17
2.2.5. Prematüre Bebeklerde Enteral Beslenme Hangi Yolla ve Nasıl Yapılmalı?.....	18
2.3. Enteral Beslenme Modelleri.....	19
2.3.1. Minimal Enteral Beslenme	19
2.3.2. Erken-Geç Beslenme.....	21
2.3.3. Devamlı veya Aralıklı Beslenme	22
2.3.4. Beslenme Artış Hızının Etkileri.....	23
2.3.5. Beslenme Yöntemi	24
2.4. Uygun Enteral Beslenmenin Büyüme ve Nörogelişim Üzerine Etkileri	25
2.4.1. Yetersiz Beslenmenin Sonuçları.....	25
2.5. Enteral Beslenmede Gelişen Sorunlar ve Yönetimi.....	26
2.5.1. Prematüre Bebeklerde Beslenme İntoleransı.....	27
2.5.2. Prematüre Bebeklerde Mekonyum Obstrüksiyonu	28
2.5.3. Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit.....	30

2.5.3.1. Nekrotizan Enterokolitte Klinik	30
2.5.3.2. Nek Patofizyolojisi	31
2.5.3.3. Nekrotizon Enterokolitin Önlemesi.....	31
2.5.3.4. Nekrotizan Enterokolit Tedavisi	32
2.6. Prematüre Bebeklerde Gastroözefageal Reflü.....	32
2.7. Prematüre Bebeklerin Beslenmesinde Prebiyotik ve Probiyotiklerin Yeri.....	34
2.7.1. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları.....	34
2.7.2. Nekrotizan Enterokolitin Önlenmesi ve Beslenme İntoleransında Probiyotik Kullanımı	35
2.7.3. Prebiyotiklerin Prematüre Beslenmesinde Rolü	36
2.8. Prokinetik İlaçlar ve Tedavideki Yeri.....	37
2.8.1. Eritromisin	37
2.8.2. Domperidon	40
2.8.3. Metaklopromid.....	42
2.8.4. Sisaprid	42
2.8.5. 5-Hidroksitriptamin (5-HT3) Reseptör Antagonistleri.....	43
2.9. Mide Boşalmasının Tespitinde Kullanılan Yöntemler.....	43
2.9.1. Entübasyon Yöntemleri.....	43
2.9.2. Radyolojik Yöntemler	44
2.9.3. Antroduodenal Manometri.....	44
2.9.4. Gastrik Myoelektrik Aktivite.....	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Hastaların Seçimi ve Gurupların Oluşturulması.....	46
3.2. Genel Tedavi ve Takipler	47
3.3. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
5.TARTIŞMA	55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	75
EKLER	76
Ek 1: Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri, Takip ve Tedavi Formu	76

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Gastrointestinal Sistemin Gelişim Süreçleri.....	5
Tablo 2. NEK Modifiye Bell Evrelemesi.....	31
Tablo 3. Profilaktik Eritromisin Kullanılan 3 RCT Çalışma	39
Tablo 4. Kurtarma Tedavisi Olarak Eritromisin Kullanılan 7 RCT Çalışma	39
Tablo 5. Vakaların Çalışmaya Alınmama Ölçütleri.....	46
Tablo 6. Çalışma Hastalarının Klinik Özellikleri, Takip ve Tedavi Parametreleri İçin Kullanılan Form.....	47
Tablo 7. Prokinetik Ajan Alan Hastalarda İlaç Yan Etkileri.....	48
Tablo 8. Eritromisin, Domperidon ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri.....	49
Tablo 9. Grupların Beslenme Ürünleri ve DRİP Beslenme İçin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 10. Grupların Beslenme İntoleransı Semptomları İçin Karşılaştırılması	50
Tablo 11. Grupların Beslenme Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 12. Grupların Tam Beslenmeye Geçiş Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 13. Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Başarı İçin Subgrupların Karşılaştırılması.....	52
Tablo 14. Grupların Kendi Subgrupları Arasında Karşılaştırılması.....	52
Tablo 15. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 16. Grupların Ortalama Umbilikal Kateter Gün Sayıları	53
Tablo 17. Tam Enteral Beslenmeye Geçen ve Geçemeyen Vakaların Umbilikal Kateter Günü İçin Karşılaştırılması	54
Tablo 18. Grupların 1. ve 2. Saatte Ölçülen Mide İçerik Hacimlerinin Karşılaştırılması.....	54

KISALTMA LİSTESİ

ACSA	: Antral sectional alan
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı
Ark.	: Arkadaşları
BMP	: Bone morfogenetik protein
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
DRİP	: Devamlı beslenme (infüzyon)
EGG	: Elektoreensefalografi
GH	: Gebelik haftasında
GIS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözefageal reflü
IVH	: İntraventriküler hemoraji
İMK	: İmmunoreaktif motilin konsantrasyon
MEB	: Minimal enteral beslenme
MODS	: Multi organ yetmezliği
NAC	: N-asetil sistein
NEK	: Nektorizan enterokolit
NIMV	: Noninvazif mekanik ventilasyon
RCT	: Randomize kontrollü çalışma
SD	: Standart sapma
SF	: Serum fizyolojik
TPN	: Total parenteral nutrisyon
U	: Umbilikal
UAK	: Umbilikal arter kateteri
USG	: Ultrasonografi
UVK	: Umbilikal ven kateteri
ZAS	: Zenginleştirilmiş anne sütü
5-HT3	: 5-Hidroksitriptamin

ÖZET

Beslenme İntoleransı Olan Prematüre Bebeklerde Domperidon ve Eritromisin'in Etkinliğin Değerlendirilmesi

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatan, beslenme intoleransı olan prematüre bebeklerde eritromisin ve domperidon'nun tam enteral beslenmeye geçiş hızına etkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Ocak 2011 - Mart-2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakımda yatarak tedavi gören ≤ 34 gestasyonel hafta 6 gün ve ≤ 1999 gram altındaki beslenme intoleransı olan preterm bebekleri kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak üç ayrı gruba ayrılmıştır; 1.grup eritromisin, 2. grup domperidon, 3.grup prokinetik ajan kullanılmayan ve beslenme intoleransına yönelik herhangi bir başka tedavi yönteminin uygulanmadığı hastalardan oluşmaktadır. Tüm gruplar ayrıca kendi içinde üç alt gruba (≤ 999 gram altı ve ≥ 1000 gram üzeri, ≤ 1499 gram altı ve ≥ 1500 gram üzeri, ≤ 31 gestasyonel hafta 6 gün altı ve ≥ 32 gestasyonel hafta üzeri) ayrılmıştır. Tüm hastalar ilk 5 gün içinde beslenemeyen ve gastrik rezidünün yanı sıra; abdominal distansiyon, kusma, apne, bradikari ve saturasyon düşüklüğü bulgularından en az birinin eşlik ettiği vakalardan oluşmaktadır. 1.grup **eritromisin** 4 x10 mg/kg 2 gün ve 4 x 4 mg/kg 5 gün (max. 7 gün), 2. grup **domperidon** 3 x 0.3 mg/kg (max. 7gün) almıştı.

Bulgular: Bu çalışmada retrospektif olarak beslenme intoleransı olan 73 preterm yenidoğan değerlendirilmiştir. Eritromisin grubu 30, domperidon grubu 21 ve kontrol grubu 22 hastadan oluşmaktadır. Tam beslenmeye geçiş başarısı ve zamanı için üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Her grupta subgruplar tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için karşılaştırıldığında, üç grup için de istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$). Üç grubun tüm subgruplarının tam beslenmeye geçiş başarısı için karşılaştırılmasında, hiçbir subgrupta gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Umbilikal arter kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Umbilikal ven kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Toplam 38 vakada beslenmeyi takip eden 1. ve 2. saatin sonunda mide içerik hacimleri ölçülerek mide boşalma hızları değerlendirilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir ($P>0,05$).

Sonuç: Prematüre bebeklerde beslenme intoleransı tedavisinde, eritromisin ve domperidon prokinetik etkinlikleri nedeniyle araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda, her iki ilaç kontrol grubu ve birbiriyle karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında tam enteral beslenmeye geçiş hızı ve başarısı için yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Her iki ilaca ait yan etki izlenmemiştir. Bu sonuçlar ışığında eritromisin ve domperidonun prematüre bebeklerde kullanılmasının güvenli olduğu ancak çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde beslenme intoleransı tedavisinde rutin kullanımına yönelik öneri yapılabilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasının gerekli olduğu kanaatine vardık. Ultrason ile mide içerik hacimleri ölçülen hastalarda beslenme sonrası 1. ve 2. saatte ölçülen mide içeriği hacimlerini benzerdi. Mide boşalma hızının değerlendirilmesinde bu metodun rutin kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma yapılmasının gerekli olduğunu düşündük.

Anahtar Kelimeler: Beslenme intoleransı, Enteral beslenme, Gastrointestinal motilite Prematüre, Prokinetik ilaçlar

ABSTRACT

Assessment Of Domperidone And Eritromisin Efficiency In Premature Infants With Nutrition Intolerance

Aim: To assess the effect of eritromisin and domperidone on the rate of transition to full enteral nutrition for premature infants with nutrition intolerance within in neonatal intensive care unit.

Material and Method: The study group consists of preterm infants with nutrition intolerance under ≤ 1999 gram who were ≤ 34 gestational weeks and 6 days and treated in neonatal intense care between January 2011 - March 2013. Patients were divided into three groups retrospectively; patients in 1st, 2nd and 3rd groups were treated with eritromisin, domperidone and non-prokinetic agents, respectively. In all these three groups, no other treatment method was used for nutrition intolerance. Each of these groups was divided into three sub groups (≤ 999 gram and ≥ 1000 gram; ≤ 1499 gram and ≥ 1500 gram; ≤ 31 gestational weeks and 6 days and ≥ 32 gestational weeks). All patients, apart from innutrition and gastric residue, had at least one of the findings of abdominal distension, vomit, apnea, bradycardia and saturation decrease within first 5 days. 1st group took **eritromisin** 4 x10mg/kg 2 days and 4 x 4mg/kg 5 days (max.7days), 2nd group took **domperidone** 3 x 0.3mg/kg (max. 7days).

Findings: This study assessed 73 newborns with nutrition intolerance retrospectively. Eritromisin group consisted of 30, domperidone group consisted of 21 and control group consisted of 22 patients. No statistically significant difference was found related to transition success and period ($P > 0,05$). When subgroups of each group was compared for transition success to full enteral nutrition, no statistically significant difference was found between three groups ($P > 0,05$). In comparison of three groups for success of transition to full nutrition, no statistically significant difference was found in any of subgroups ($P > 0,05$). When cases that achieved transition to full nutrition and those who failed were compared for the residence time of umbilical venous catheter, no statistically significant difference was found between two groups ($P > 0,05$). When cases that achieved transition to full nutrition and those who failed were compared for the residence time of umbilical arterial catheter, no statistically significant difference was found between two groups ($P > 0,05$). At the end of 1st and 2nd hours following the nutrition in a total of 38 cases, stomach content volume was calculated and rates of stomach discharge were assessed. No statistically difference was found between three groups ($P > 0,05$).

Conclusion: Eritromisin and domperidone are generally investigated for their prokinetic efficiency in treatment of nutrition intolerance of premature infants. In this study, these two drugs were compared with each other and with control group. No statistically significant difference was found between three groups in the comparison of rate and success of transition to full enteral nutrition. No side effect of either of drugs was observed. In light of these results, it is asserted that it is safe to use eritromisin and domperidone in premature infants; however, there is need for more randomized controlled studies to suggest their routine use for the treatment of nutrition intolerance of premature infants with very low birth weight. Patients' stomach content volumes calculated 1st and 2nd hour following the nutrition were similar to those calculated with USG. It is thought that there is need for more randomized controlled studies to assess the routine usability of this method in determination of the rate of stomach discharge.

Keywords: Enteral nutrition, Feeding intolerance, Gastrointestinal motility, Premature, Prokinetic drugs

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Optimum büyüme için prematüre bebeklerin besin ihtiyacı term bebeklere göre daha fazladır. Bu bebeklerde son trimesterde doğduklarından besin depoları yetersizdir, hipotansiyon, hipoksi, asidoz, enfeksiyon gibi nedenlerle metabolik enerji ihtiyaçları artmıştır ve gastorintestinal sistem (GIS) fizyolojik olarak immatürdür, motilitesi ve enzim aktivitesi yetersizdir. Sıklıkla çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde enteral beslenmeye, beslenme intoleransı veya nekrotizan enterokolit (NEK) gelişimi nedeniyle ara vermek gerekebilir.^{1,2}

Beş on yıl öncesine kadar enteral beslemenin geç başlanması, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde sık rastlanılan bir uygulamaydı. Perfüzyonu yeterli olmayan gastrointestinal sistemi NEK'ten korumak için iyi bir yöntem olduğu düşünülmüyordu. Ancak enteral beslemenin geciktirilmesi, ince bağırsak mukozasında atrofiye ve barsak motor aktivitesinin matürasyonunu sağlayan gastrointestinal enzim konsantrasyonlarında azalmaya yol açar. Bu bebeklerin doğumdan itibaren az miktarda enteral beslenmesi önerilmektedir.¹⁻⁶

Prematüre bebekler için beslenmeyi tolere etme major bir problemdir. Klinisyen için de beslenmeye başlama, arttırma, kesme kararları zor verilen kararlardır. Beslenme intoleransı bazen hastanede yatış süresini etkileyen majör faktör olabilir. Her ne kadar fetüs erken gebelik döneminde amniyon sıvıyı yutup tolere ediyor olsa da pek çok prematürenin seyreltilmiş sütü bile tolere edemediği bilinmektedir. Bu konu çok önemli olmasına rağmen üzerinde uzlaşma sağlanmış beslenme intoleransı kriterleri yoktur.

Genellikle kullanılan kriterler

- Fizik muayene bulguları: Abdominal distansiyon, gerginlik, barsak seslerinde artma veya azalma
- Kusma
- Gastrik rezidüel sıvı: Sıvı miktarında değişiklik (genellikle artış), görünümünde değişiklik (yeşil, safralı veya kanlı)
- Gaita çıkışı: Sıklığında değişiklik veya kan içermesi
- Apne, bradikardi, desaturasyon atakları, leterji beslenme intoleransı düşündürecek diğer belirtilerin başlıcalarıdır.

Bu belirtilerin prognostik değeri maalesef azdır, gastrik rezidüsü ve kusması olan bir bebeğin tam beslenmeye geçiş süresi diğerlerine göre daha kısa olabilir.^{2,7,8}

Gastrik rezidüel sıvı beslenmeden hemen önce ölçülen bu miktar, bir önceki beslenmeden sonra saatlerce midede kalan besini gösterir ve GIS fonksiyonlarının indirek nonspesifik bir ölçütüdür. Anormal gastrik sıvı, her beslenmede 2 cc/kg veya son 3 saatte verilen volumün %50 sinden fazlasıdır.^{2,7,8} Gastrik rezidü içeriği de önemlidir, Yeşil, safralı rezidü intestinal tıkanıklığı veya midenin aşırı distansiyonu nedeniyle safranın mideye retrograd reflüsünü gösterebilir. Hafif kanlı rezidü, sondanın mukozal irritasyonunu veya NEK gibi inflamatuvar bir olayı gösterebilir.

Gaitada gizli veya aşık kan görülmesi, beslenme intoleransı belirtisidir. Beraberinde NEK gibi inflamatuvar bir olay olabilir veya olmayabilir. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde, beslenme intoleransını önlemeye yönelik çeşitli tedaviler denenmiştir. Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin; prokinetik özellikleri ve motilin agonistik etkisi nedeniyle birçok çalışmada etkisi değerlendirilmiştir. Preterm bebeklerde eritromisinin enteral beslenmeyi kolaylaştırmadaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.⁹⁻¹¹ Prokinetik aktivite, motilin yolu ile ilişkili proksimal gastrik tonusta artış, antral ve proksimal ince bağırsak kontraksiyonlarının güç ve frekansında artışla meydana gelmektedir.

Beslenme intoleransı olan preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda, prokinetik ajan olarak eritromisinin etkin ve güvenilir olduğu, oral eritromisinin, tam enteral beslenmeye geçmeyi hızlandırdığı ve parenteral nutrisyon süresini kısalttığı ve kateter ilişkili rekürren septisemi ataklarını azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.¹⁰⁻¹³

Yenidoğan preterm bebeklerin beslenme intoleransı tedavisinde eritromisin kullanımıyla ilgili literatürde çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte rutin kullanımın önerilmesi için henüz yeterli kanıt oluşmamıştır.¹¹

Prematüre bebeklerde beslenme intoleransının tedavisine yönelik üzerinde çalışılan bir başka ajan olan domperidon, benzimidazol türevi olup prokinetik, antiemetik ve periferal dopamin antagonistidir. <34 gestasyonel hafta<2000 gr altında beslenme intoleransı olan 22 bebekte domperidon kullanılarak yapılan çalışmada, gastrik boşalma süresi midenin antral cross seksiyonel alanı (ACSA) ultrasonografik

(USG) seri olarak ölçümlerle değerlendirilmiş, sonuç olarak domperidonun mide boşalma hızını artırdığı gösterilmiştir.¹⁴

Çalışmamız Ocak 2011 - Mart-2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakımda yatarak tedavi gören <35 hafta <2000 gr altında beslenme intoleransı olan preterm bebekleri kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak üç ayrı gruba ayrılarak incelenmiştir. 1.grup eritromisin, 2. grup domperidon, 3.grup prokinetik ajan kullanılmayan ve beslenme intoleransına yönelik herhangi bir başka tedavi yönteminin uygulanmadığı hastalardan oluşmaktadır. Tüm gruplar ayrıca kendi içinde üç alt gruba (≤ 999 gram altı ve ≥ 1000 gram üzeri, ≤ 1499 gram altı ve ≥ 1500 gram üzeri, ≤ 31 gestasyonel hafta 6 gün altı ve ≥ 32 gestasyonel hafta üzeri) ayrılmıştır. Tüm hastalar ilk 5 gün içinde beslenemeyen ve gastrik rezidünün yanı sıra; abdominal distansiyon, kusma, apne, bradikari ve saturasyon düşüklüğü bulgularından en az birinin eşlik ettiği vakalardan oluşmaktadır. Beslenme intoleransı olan preterm bebeklerde eritromisinin ve domperidonun mide boşalma hızı üzerine etkisi, USG ile mide içerik hacimleri ölçülerek değerlendirilmiştir.

Bu çalışmayla preterm bebeklerin sık rastlanan ve tedavisinde ciddi zorluklar olan beslenme intoleransında eritromisin ve domperidonun etkinliği belirlenerek her iki ilacın tedavide kullanılabilirliğinin belirlenmesi hedeflenmiştir. Literatürde daha önce yapılmayan iki ilacın karşılaştırılması ve preterm bebeklerde bu iki ilacın mide boşalması üzerine etkisi mide içeriklerinin hacimleri ölçülerek değerlendirilmiş olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İntestinal Sistemin Anatomik ve Fizyolojik Gelişimi

Yenidoğan insan yavrusunun yaşama şansı intrauterin çevreden ekstrauterin çevreye geçişteki başarısına bağlıdır. Geçiş süresindeki önemli bir adaptasyon süreci yeterli enerjinin sağlanacağı sindirim ve emilim sistemidir. Doğumda birçok sistem olgun iken; bilirubin konjugasyonu ve atılımı, karaciğer ilaç metabolizması, alt özefagus sfinkter tonusu, gastrik ve intestinal motilite ve ekzokrin pankreas fonksiyonları gibi birçok mekanizmanın olgunlaşması doğumdan sonraki ilk 6 aya kadar uzayabilmektedir. Gastrointestinal sistem barsaklar dışında ağız, dişler, farinks, karaciğer ve pankreas gibi birçok bölümü içermekle birlikte bu bölümde özellikle intestinal sistemin embriyolojik, anatomik ve fizyolojik gelişimi üzerinde durulacaktır.¹⁵⁻²⁰

Gastrointestinal sistem, besinleri sindirme ve absorbe etme görevini yapar. Bu sistemi içeren organların oluşumunu tamamlaması değişik gebelik zamanlarına rastlar. Gelişimin çoğu intrauterin dönemde gerçekleşirken bazı gelişim süreçleri doğumdan sonra da devam eder. Ancak temel morfolojik gelişimin çoğunluğu konsepsiyondan sonraki ilk iki ayda tamamlanır. Gastrointestinal sistemin embriyolojik gelişiminde altı temel aşama vardır.¹⁶

1. Barsak tüpünün oluşumu
2. Barsak tüpünden ilgili organların tomurcuklanması (karaciğer, pankreas, çekum gibi)
3. Barsak tüpünün ve ilgili organların uzaması, büyümesi
4. Bu organların karın boşluğu içerisinde rotasyonu ve anatomik yerleşimi
5. Dokuların; kript-villus, mukoza ve seroza şeklinde dıştan içe doğru diferansiyasyonu ve organizasyonu
6. Nöronlar ve lenfositler gibi ek hücre tiplerinin oluşması

Tablo 1' de gastrointestinal sistemin gelişim süreçleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Gastrointestinal Sistemin Gelişim Süreçleri¹⁶

Barsak tüpünün oluşması	4.hafta
İntestinal villüs oluşumu	8.hafta
İntestinal yapının karın içerisine geçişi	10.hafta
Anatomik gelişimin tamamlanması	12.hafta
Safra tuzları ve intestinal enzimlerin saptanması	12.hafta
Matür peyers plakları	17.hafta
Yutmanın saptanması	17.hafta
Laktaz aktivitesi	24.hafta
Lipaz aktivitesi	26.hafta
Matür motilitenin olması	37.hafta

1) Barsak tüpünün oluşumu:

Primer olarak endodermden kaynaklanan barsak tüpü, embriyonel döneminin 2. haftasında, germ plağın (ektoderm) uzunlamasına büyümesi ile bir tüp şeklini alır. Barsak tüpü, konsepsiyonun 4. haftasında her iki ucu kör olarak sonlanan ön, orta ve arka bölümlere ayrılan bir yapı haline gelir.¹⁵⁻²⁰

Ön barsak tüpünden (foregut) farinks, özofagus, mide, duodenum (ampullaya kadar olan proksimal kısım); orta barsak tüpünden (midgut) duodenum (ampulladan sonraki distal kısım) jejunum, ileum, çekum, appendiks, çıkan kolon ve transfers kolonun 2/3 proksimal kısmı; arka barsak tüpünden (hindgut) transvers kolonun 1/3 distal kısmı, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum gelişir. Karaciğer, safra kesesi ve pankreas gelişiminin foregut ve midgut birleşke yerindeki sınırdan tomurcuklanarak başlar.¹⁵⁻²⁰

2) Barsak tüpünden ilgili organların tomurcuklanması

(karaciğer, pankreas, çekum):

Gebeliğin 4. haftasında ön barsak tüpünün distal kısmı dilate olmaya başlayarak önce pirimitif mide, 1-2 hafta içerisinde kardiya ve büyük kurvatur oluşumları tamamlanır. Karaciğer, hepatik divertikülün migrasyonu ile gebeliğin 3. haftasında oluşmaya başlar. Pankreatik doku tomurcuklanmaları gebeliğin 4. haftasında, çekumun gelişimi ise gebeliğin 6. haftasında başlar.¹⁵⁻²⁰

3) Barsak tüpünün ve ilgili organların uzaması, büyümesi

Embriyonel dönemin 4. haftasında barsak tüpü 2. haftaya göre 3 kat uzamış olur. Barsak tüpünün bu dönemde düz olan şekli kaybolur, çeşitli bölgelerden organ

tomurcuklanmaları ve barsak katlanmaları (luplar) oluşur. Bu dönemde barsaklar karın duvarının dışındadır. Barsakların bu dönemde karın duvarı dışında yer alması; karın içerisinde hızla büyümekte olan karaciğer ve böbrekler için önemli bir yer alanı açmaktadır.¹⁵⁻²⁰

4) Organların karın boşluğu içerisinde rotasyonu ve yerlerine yerleşmesi

Gelişen ve büyüyen organların karın içerisinde uygun yerleşimlerini alabilmeleri için düzenli bir sıralama ile çeşitli rotasyonlar yapıp, mezenter aracılığı ile karın arka duvarına sabitlenmeleri gerekir. Mide, duodenum, ince-kalın barsaklar ve çekum, embriyonal 5.haftada hem kendi etraflarında hem de birbirlerinin etrafında dönmeye başlar. Bu dönüşler normal barsak yerleşimi açısından çok önemlidir. Çünkü bu dönemde gelişen dönüş sorunları sonucu da malrotasyon veya nonrotasyon gelişmekte, barsakta obstrüksiyon bulguları oluşmaktadır.¹⁵⁻²⁰

5) Dokuların; kript-villüs, mukoza ve seroza şeklinde dıştan içe doğru diferansiyasyonu ve organizasyonu:

Primitif barsak tüpünü oluşturan endoderm ve mezoderm, organların gelişimi süresince özel hücre tiplerine diferansiye olur. Endoderm gastrointestinal yolun epitelini, mezoderm ise submukoza, düz kaslar, intertisyel Cajal hücrelerini oluşturur. Özefagus 20-25. haftada skuamöz epitel ile, gastrik mukoza ise önce kolumnar sonra küboid epitelyum ile kaplanır. Gastrik kıvrılmalar 20. haftada olgunlaşır. İnce barsaklar ve kolonda önce skuamöz epitel sonra kolumnar epitel oluşur. Barsaklarda villüs oluşumu 9-10. haftalarda başlar, 19. haftada villüs ve kript oluşumu ileum dahil tüm bağırsakta görülür. Gebelik süresi ilerledikçe mukozadaki sekretuar özellikli hücreler olgunlaşır.¹⁵⁻²⁰

6) Nöronlar ve lenfositler gibi ek hücre tiplerinin oluşması:

Barsak sisteminin sempatik innervasyonu embriyolojik gelişim bölümlerine göre değişmektedir. Prevertebral sempatik gangliyon aortun dorsal kökünden gelen sempatik yollarla oluştuktan sonra; bu bölgeden çıkan postganglionik sinirler; çölyak ganglion (abdominal özefagus distal duodenuma kadar), superior mezenterik ganglion (duodenum - transvers kolonun 2/3 proksimal kısmı) ve inferior mezenterik ganglion

(transfers kolon 1/3 distal kısım-anorektal kanal) yoluyla postgangliyonik sempatik innervasyonu sağlarlar. Barsakların parasempatik innervasyonunun büyük bölümünü X.kraniyal sinir olan N. Vagus sağlarken, spinal kordtan çıkan parasempatik pelvik splanknik sinirler ise inen kolon, sigmoid ve rektumun parasempatik innervasyonunu sağlar.¹⁵⁻¹⁹

Gelişen gastrointestinal sistem ile beraber ektodermden kaynaklanan sinir uzantıları dokuların arasına dağılıp innervasyonu sağlarken, çeşitli ektoderm hücreleri dokular arasında farklılaşarak nöroendokrin hücrelere dönüşürler. İnce barsakta 9-10. haftalarda villüs gelişiminden önce stratiye epitelyum içerisinde tanımlanamayan absorbtif hücreler, goblet ve enteroendokrin hücreler saptanır. İntestinal immün sistemin gelişiminin öncül hücresi kabul edilen Paneth hücresi 11-12. gebelik haftasında gelişen kriptaların tabanında görülmeye başlanır. Lenfoid adacıkları 14. haftada oluşmaya başlayarak gittikçe büyür ve lenf nodüllerine dönüşür. Gebeliğin 17. haftasında matür Peyers plakları gelişmiştir. Bu dönemde nöroaktif madde ve hormon salgılayan hücrelerin sekresyonları, enterositlerden salgılanan sindirim enzimlerinin miktarı ve aktivitesi artar.¹⁵⁻²⁰

Hücre düzeyinde intestinal mukoza gelişimi tam olarak bilinmemekte, hayvan modelleri ile gelişim süreci hızlı bir şekilde incelenmektedir. İntestinal mukozanın gelişimi oldukça karmaşık bir etkileşim içerisinde gelişirken, son dönemde her bir kripta içerisinde 1- 4 stem cell (öncül ana hücre) varlığı saptanmıştır. Stem cell hücresi mukoza gelişiminin ana kaynağı olarak kabul edilmektedir. Mukozanın proliferasyonu ve diferansiasyonu endodermin kendi içerisindeki sinyal proteinlerine ve parakrin etkilerine bağlı iken özellikle mezodermden salgılanan sinyal proteinlerinin de diferansiyasyon üzerine etkisi olmaktadır. Bu durum stem cell'in mikroçevre etkisi olarak adlandırılabilir. Kriptaların tabanında bulunan bu öncü hücreleri düzenleyen iki ana sinyal sistemi Wnt ve bone morfogenetik protein (BMP) sinyalleridir. Sinyallerdeki bozulma stem cell'in proliferasyonunun azaltır veya tamamen durdurabilir. Wnt sinyali ile hücrede c-myc yolu uyarılır ve mukoza hücresinin bölünme siklusu, dolayısıyla proliferasyon durur.¹⁵⁻²⁰

2.1.1. Nöro - Motor Gelişim

Gastrointestinal sistemin gelişiminde nörolojik matüritenin önemi büyüktür. Barsaklar, anatomik gelişim süreçlerini 20. gebelik haftasında (GH) tamamlamış olmalarına rağmen, nöro-motor gelişimlerini tamamlamadıklarından bu dönemde fizyolojik fonksiyonlarını yerine getiremezler. Nöromotor gelişim içerisinde İntestinal motor aktivite ve motilitenin gelişim süreçleri vardır. İntestinal motor aktivite; lümen içi maddelerin barsağın bir bölümünden bir sonraki bölümüne aktarılması anlamına gelir. Motilite ise gastrointestinal sistemin emme, yutma, gastrik boşalma ve bağırsak geçişini içeren nöro motor aktivitesini kapsar.¹⁵⁻²⁰

Emme ve yutma: Term bebek, emme ve yutma fonksiyonlarını doğumdan hemen sonra koordine edebilir. Preterm bebeklerde emme refleksi 23. GH'dan önce başlamaz, yutma ile koordine bir şekilde gelişmesi ise yaklaşık 34. GH'da olmaktadır. Yutma aktivitesi, emmeden daha erken gelişir ancak koordine bir yutma aktivitesinin gelişimi emme refleksi gelişiminden daha geçtir.

Emme ve yutmanın gelişim süreci 3 aşamada değerlendirilebilir:

a) Ağız evresi: Emme ve yutma olmaksızın düzensiz ağız hareketleri ile başlar.

b) İmmatür emme ve yutma: Her biri 1-1.5/saniye hızında sayıları 4-7 arasında değişen emme işlemi atakları gelişir. Emme işlemleri sırasında yutma yoktur. Yutma işlemi ataklar arasındaki dinlenme dönemlerinde görülür. Bu dönem gebeliğin 15. haftasında gelişir.

c) Matür emme ve yutma: Her biri 2/saniye hızında sayıları enaz 30 olan emme işlemi ve beraberinde solunum ritmi bozulmaksızın yutma hareketleri vardır. Matür emme ve yutma 34. GH'da gelişirken bazen koordinasyon 32. GH'da gelişebilir. Bu erken gelişim sürecinin bireysel olduğu, dışarıdan herhangi bir uyaran ile matüritenin hızlandırılmadığı bilinmektedir.¹⁵⁻²⁰

Özofagus-Mide boşalması: Özofagus peristaltik hareketleri 24. GH'da gözlenmekle beraber, bu hareketler genelde aşağıdan yukarıya doğrudur. Özofagus peristaltik hareketleri koordinasyonlu olarak 32. GH'da başlar. Yine özofagus alt uç sfinkteri, term bebeklerin bir çoğunda tam fonksiyonel gelişimini tamamlamadığından reflü (GÖR) sık görülür. Gastrik boşalma gebeliğin ortalarında başlar. Ancak yenidoğan bebeklerin mide kas tabakası ince olduğundan term bebeklerde bile matürasyon tam değildir, mide boşalım süresi uzundur. Prematüre bebeklerde antrum basıncı matür

bebeklerin % 25-30'u kadardır. Genel düşünce prematür bebeklerde mide boşalmasının term bebeklere göre daha uzun olduğudur. Ancak yapılan bazı çalışmalarda, preterm bebeklerin daha kısa mide boşalım sürelerine sahip oldukları bildirilmektedir.¹⁵⁻²⁰

Gastrik Motilite: Motor fonksiyonları gastrik fundus ve korpusun proksimal 1/3'ünü içeren proksimal bölge ile korpusun alt 2/3, antrum ve piloru içeren distal bir bölge arasındaki etkileşim ile sağlanır.²¹⁻²³

Proksimal Mide: Mide içi basınç ve mide duodenum arası basınç gradyentini düzenler. Kontraksiyonların aktivasyonu eksternal noral ve hormonal kontrole bağlıdır. Vagal sinir bu kısma hem eksitator (asetilkolin) hem de inhibitör (nonadrenerjik nonkolinerjik: NANC bir norotransmitter) uyarı taşır. Hormonlardan motilin gastrik inhibitör polipeptid, glukagon, VIP ve somatostatin ise inhibe eder.²¹⁻²³ Proksimal midenin ikinci en önemli görevi reseptif relaksasyon ve akomodasyondur. Yutkunmanın başlaması ve özefagustan yiyecek varmadan önce proksimal midedeki lümen içi basınç azalır. Bu olaya reseptif relaksasyon denir ve inhibitör vagal nöronlarca sağlanır.²¹⁻²³

Distal Mide: Pacesetter potansiyelleri korpusun 1/3 üst kısmına yakın gelen mide büyük kurvatur boyunca yerleşen bölgeden orjin alır. Sikluslar distale doğru ilerler. Distalde ikinci bir elektriksel fenomenin (aksiyon potansiyeli) başlamasını sağlarlar. Distal midenin kontraksiyonları halka şeklinde distale doğru artan hızla ilerleyen kontraksiyonlarını arttırırken, diğer vagal nöronlar ve sempatik nöronlar inhibe eder. Gastrin, motilin ve kolesistokinin uyarırken, sekretin, glukagon, gastrik inhibitör peptid, VIP ve somatostatin inhibe eder.²¹⁻²³

Pilor: Muhtemelen gerçek bir sfinkter değildir. Distal midenin geri kalanı ile birlikte hareket eder. Hormonların etkisi biraz farklıdır; örneğin sekretin pilor kontraksiyonlarını artırır. Küçük çaptaki katı gıdalara karşı bir bariyer sağlar. 0.1 mm'den küçük partiküller piloru geçebilir. Duodenum kontraksiyonları sırasında reflüyü önlemek için kapalı kalır. Kapanmanın sıklığı ve şiddeti kimusun kompozisyonuna bağlıdır.²¹⁻²³

Sindirim sistemi motilitesinin miyoelektrik aktivite, kontraktıl aktivite, tonus, kompliyans ve transit gibi komponentleri vardır. Sindirim sisteminde kas ve sinirler bulunduğu bölgenin motor fonksiyonunu kontrol edecek şekilde adapte ve organize olmuştur.³ Midenin fizyolojik fonksiyonları sırasında ortaya çıkan miyoelektrik ve

kontraktil aktivite ekstrensek (parasempatik ve sempatik) ve intrinsek (enterik) sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Çeşitli nörotransmitterlerin, nöropeptidlerin ve gastrin ve motilin gibi klasik sindirim sistemi hormonlarının miyoelektrik ve kontraktil aktivite üzerine etkileri ise tam olarak anlaşılammıştır.^{21,24}

Midenin yeterli boşalması; mide proksimal ve distal bölümleri ile, antrum, pilor ve ince barsak proksimal bölümünün kontraksiyonları arasındaki koordineli ilişkiyle sağlanır.^{21,25} Mide distalinde nöromuskuler fonksiyonların temelini karıştırma ve midenin boşalması oluşturur.^{21, 26} Midenin proksimal bölümü gastrik akomodasyonu ve sıvıların mideden ince barsaklara iletilmesini düzenler, midenin distal segmenti ile temel olarak yiyecekleri mide sekresyonları ile karıştırma ve parçalama işlevinden sonra 1-2 mm çaptan daha küçük solid partiküllerin duodenuma geçişini sağlar.^{21,25} Yeme sırasında fundusta vagusun efferent lifleri ve nitrik oksit aracılığı ile adaptif relaksasyon oluşarak gıdaların hacmine göre akomodasyon sağlanır. Gıdaların alınmasından sonra korpus ve antrumda gıdaları parçalamak ve karıştırmak için düzenli mide kontraktilesi başlar. Mide boşalmasından önceki dönem gıdanın fizik ve kalorik özelliklerine bağlı olarak yaklaşık 30-60 dk kadar sürer. Partiküller 1 mm çaptan daha küçük olmadıkça mide boşalmaz ve gıda alımı ile boşalması arasındaki bu dönem yavaş faz olarak adlandırılır. Boşalma başlayınca besinler antrumdan duodenuma doğru lineer şekilde iletilir.²¹⁻²⁴

Mide ancak yeterli bir basınç farkı olursa boşalır. Sıvılarda rezistans düşük olduğundan gereken basınç farkı da düşüktür. Bu nedenle mide, aynı anda alınsalar bile farklı yemek içeriklerini farklı hızlarda boşaltabilme yetisine sahiptir. En hızlı sıvılar, daha sonra sindirilmiş besinler en son sindirilmemiş besinler atılır. Karbonhidratlar proteinlerden onlar da yağlardan önce boşalırken, asit konsantrasyonu arttıkça boşalım yavaşlar.²¹⁻²³ Proksimal veya distal mide bölgelerine yönelik özel hastalık ya da operasyonlar sekeller doğurabilir. Örneğin proksimal gastrik rezeksiyon hızlı sıvı boşalımı ve sonuçta dumping ve diyare yapabilir.²¹⁻²³

Bağırsak geçişi: Barsaklar 30. GH'dan önce koordine bir şekilde hareket etmezler. Barsak duvarındaki kas tabakasının ince oluşu, peristaltik kasılmalarda koordinasyon olmaması, antiperistaltik kasılmaların fazla olması ve hormonal sekresyonların azlığı barsak geçiş zamanını uzatır. İnce barsak peristaltik hareketlerinin preterm bebeklerde immatür olduğu, özellikle kolon peristaltizminin immatür oluşu

nedeniyle mekonyum çıkışının ilk 48 saate kadar uzayabildiği bilinmektedir. Gastrointestinal nöromotor koordinasyonun 36. GH'dan sonra matürasyonunun büyük bir kısmını tamamladığı kabul edilmektedir.¹⁵⁻²⁰

2.1.2. Sindirim ve Emilim Fonksiyonlarının Gelişimi (Fonksiyonel gelişim)

Sindirim ve emilim fonksiyonlarının gelişimi oldukça karmaşıktır. Sindirim fonksiyonunda postnatal gelişim bazı belirleyicilerin birbirleri ile etkileşimlerine bağlıdır. Bunlar; bireyin genetik potansiyeli, biyolojik saat ya da içsel zamanlama, çevresel etkiler, hormonal, nörolojik ve endokrinolojik mekanizmalar gibi endojen uyarıcılardır. Bu faktörlerin perinatal adaptasyonu nasıl sağladıkları tam olarak bilinmemekle birlikte, hormonal sekresyonların ve enteral beslenmeye başlama zamanının, gastrointestinal fonksiyonların matürasyonunun hızlanmasında tetiği çeken en önemli iki faktör oldukları bilinmektedir. Gastrointestinal sistem, gebeliğin 20. haftasında anatomik gelişimini büyük ölçüde tamamlamasına karşın, fonksiyonel gelişim gebeliğin 26. haftasında matürasyonunu kısmen gerçekleştirmiş durumdadır. Sindirim ve emilim işleminin matürasyonu besin öğelerinin cinsine göre farklılıklar gösterir.¹⁵⁻²⁰

Postnatal adaptasyon

Doğum sonrası adaptasyon, sindirim fonksiyonlarındaki postnatal değişikliklerle sağlanır. İntrauterin hayatta fetüs beslenme açısından plasentaya bağımlıdır. Fetal barsaklar 20. GH'dan itibaren yapısal olarak matür hale geçer. Ancak anne sütünün sindirilebilmesi için gerekli olan motor ve fonksiyonel matürasyon, yapısal matürasyona kıyasla daha yavaş olduğu için yenidoğanda enteral beslenmeye tolerans sınırlıdır. Postnatal enteral beslenmeye başlama zamanı matürasyonu hızlandıran en önemli faktördür. Beslenmeyi tolere edemeyen çok düşük tartılı preterm bebeklerde minimal enteral beslenme ile barsaklarda trofik etkinin sağlandığı ve matürasyonun hızlandığı gösterilmiştir. Bağırsakların postnatal adaptasyonunda etkili olan endokrin ve intralüminal faktörler vardır. Kortikosteroidler ve tiroksin, barsaktaki mikrovillilerin yapımını, fırçamsı kenarda bulunan sukraz ve enteropeptidazlar gibi enzimlerin aktivitelerini artırır, barsak gelişimini hızlandırır. Anne sütü içinde bulunan somatostatin, bombesin, EGF (epidermal growth faktör), IGF-1, IGF-2 (insülin-like

growth factor) ve nükleotid gibi çok sayıda madde, enteral beslenmeye adaptasyonda ve matürasyonun hızlanmasında etkili rol oynar.¹⁵⁻¹⁸

Gastrointestinal sistem intrauterin hayatta sterildir. Ancak doğumdan sonra hızla bakteriyel kolonizasyon başlar. Kolonize olan bakterilerin cinsi beslenme içeriğine göre değişiklik gösterir. Anne sütü veya formül mama alan bebeklerde oluşan gastrointestinal mikrofloranın sindirim sisteminin matürasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Tek katlı kolumnar barsak epiteli erişkin bir bireyde yaklaşık olarak 200 m² bir alanı oluşturmaktadır. Tüm bu sistem her 5 gün içerisinde tamamen yenilenerek görevine devam etmektedir. Barsak epiteli vücudu dış patojenlerden bariyer olarak ayırt etmekle birlikte birçok fonksiyonu yerine getirmektedir.¹⁶⁻¹⁸

i) Beslenmenin intestinal gelişim üzerine etkisi

İntestinal sistem besinler ile sindirilmeden önce vücut temasının sağlandığı tek organ olup, sindirim öncesinde bu sistem birçok farklı besin molekülü ile temas etmesi gerekmektedir. Bu moleküller ile birlikte birçok bakteri ürünü ve sindirim için salınan enzimlerde bu teması içermektedir. Alınan besin içeriğinin barsak gelişimini etkisi, barsak epitelinin gelişimine besinlerin katkısı araştırılmıştır. Bakteriler ile yapılan çalışmalarda ortamdan triptofanın azaltılması durumunda bakterilerin triptofan metabolizması ile ilgili genlerinde artışa neden olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise besi yerine laktoz eklendiğinde bakterinin laktozu hidrolize eden proteinlerinde ve laktoz taşıyıcı proteinlerde artış olduğu görülmüştür. Bu iki durum ortamdaki besin maddesine göre hücre içerisinde gen ekspresyonunun değişebileceğini göstermektedir. Ancak tek hücreli organizmalar için saptanan bu durumun tamamen barsak epiteli için uyarlanabilmesi doğru olmayacaktır, parenteral nütrisyon ile beslenen preterm bebeklerde glutamin süplemantasyonunun barsak epiteli üzerinde gen ekspresyonunu değiştirdiği; glutaminin epitelin makromoleküller için permabilitesini azalttığı ve bakterilerin stimüle ettiği inflamatuvar sitokin interlökin 8 (IL-8) sentezini azalttığı gösterilmiştir. Özetle vücudun ihtiyaçlarına göre barsak epitelinde gen değişiklikleri ile lümen içerisinde besin ile etkileşim değişebilirken, alınan besin içerisindeki moleküllerde epitelyum içerisinde çeşitli gen değişimlerine neden olabilmektedir. Epitelyel sinyal proteinlerinin salınımı ve intestinal inflamasyon sürecinde alınan besinlerdeki moleküllerin önemli bir faktör oldukları söylenebilir.¹⁶⁻¹⁸

Anne sütü- barsak epiteli: Anne sütü içerisinde bulunan EGF, VEGF ve IGF epitelin fırçası kenarındaki enzim aktivitelerini artırır. Epitelin proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu hızlandırır. Anne sütü içerisindeki nükleotidler de aynı etkiye sahiptirler. Özellikle kolostrumda yoğun olarak bulunan laktoferrinin epitel üzerinde spesifik resöptörleri vardır. Laktoferrin spesifik resöptörlerine bağlanarak barsaktan demirin emilimini artırır. Bununla birlikte lümendeki patojen bakteri DNA'sına bağlanarak, enterositin TLR-9 (Toll-Like Receptor) yoluyla bakteriyi tanımasını sağlar.

Preterm barsağı intrauterin çevrede gelişimini devam ettiren ve besin ile teması olmayan bu nedenle düşük oksijen tüketimi olan, amniyos sıvısı içerisindeki protein ve hormonlarla maturasyonunu sağlayan bir organ olarak değerlendirilmelidir. Doğumdan sonra hızla bakteriyel kolonizasyona maruz kalır. Bakteriyel kolonizasyon ile barsak arasındaki karşılıklı etkileşim ile immün yanıt, inflamasyon ve alerjik yanıt belirlenir. Uygun bir kolonizasyon barsakta matürasyonu ve adaptasyonu hızlandırır.

Barsakta *Laktobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları faydalı iken, *Bacterioides*, *E. Coli* ve *Enterobacteriae* suşları hem faydalı hem de zararlı olabilmekte, *Pseudomonas*, *Clostridia* ve *Proteus* suşları zararlı kabul edilmektedir. Kolonizasyonun ana belirleyicisi ise doğum şeklidir. Normal vaginal doğumlarda, annenin vajinal kolonizasyonu nedeniyle faydalı bakteriler ile kolonizasyon gelişimi daha kolay gelişmektedir. Diğer bir önemli etmen ise anne sütü ile beslenme durumudur. Anne sütü ile beslenen bebeklerde intestinal kolonizasyon ağırlıklı olarak *Laktobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları ile oluşmaktadır. Preterm için uygun intestinal floranın faydaları özetlenecek olursa;

1. Vücut için gerekli besinlerin sağlanması: Vitamin K, Vitamin B12, kısa zincirli yağ asitleri ve butirat vb.
2. Patojen bakteriler ile kolonizasyon için kompetitif mücadele ederler.
3. Epitel hücresinin yaşam süresini anti-apoptozis yolu ile uzatırlar (özellikle *Laktobacillus GG*)
4. İntestinal villüs vasküler mimarisinin gelişimine etkili olurlar (*B. thetaomicron*)
5. İntestinal inflamasyon yanıtını azaltırlar
6. Enterosit fırçası kenarında matürasyonu arttırırlar. Patojen bakterilere adezyonu sağlayan glikokonjugatları arttırırlar.

7. İntestinal bariyer fonksiyonunu güçlendirirler.
8. Barsakta IgA ve IgM sekresyonunu arttırırlar (*B. fragilis*)
9. Dentritik hücrenin maturasyonunu ve Th1 veya Th2 cevabını etkilerler. *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları besin alerjisi sıklığını azaltmaktadır.^{16,17,27,28}

İntestinal İmmüitenin Gelişimi

Gebeliğin 8. haftasında enterosit ve goblet hücresi gelişmeye başlarken, kript-villus gelişimi 12. haftada başlar. Olgun mukus gelişimi 23-27. haftada saptanabilir. Paneth hücreleri 12. haftada saptanabilirken, defensin salınımı 13-17. haftada, lizozim salınımı ise 20 haftaya kadar uzamaktadır. Gebeliğin 20. haftasında TLR-2 ve TLR-4 gelişimi olur. Prematüre bebeklerde intestinal immün sistem ile ilgili olarak; NEK gelişen preterm bebeklerde Paneth hücre sayısının düşük olması ve defensin salınımı düşük olan bebeklerde bakteriyel sepsis gelişimin daha yüksek olması gelecekte bu sistemin öneminin daha da artacağını göstermektedir. İntestinal inflamasyon yanıtını azaltmada; sindirilmeyen prebiyotikler ile birlikte probiyotik olarak "*Lactobacillus* ve *Bacteroides thetaiotaomicron* ve *Saccharomyces*" kullanımının etkili olduğu, bunlarla birlikte postbiyotik olarak adlandırılan bakterilerin kompleks karbonhidratların anaerobik katabolizması ile oluşan butirik asit ve 4 karbonlu kısa zincirli yağ asitlerinin etkili olduğu gösterilmiştir. İntestinal immün sistemin mikroflora ve bakteriler ile etkileşiminde 3 ana hücre büyük rol almaktadır. Bunlar M hücreleri, enterositler ve dentritik hücrelerdir. M hücreleri epitelyum içerisinde özellikle mukozal lenfoit folliküller içerisinde tek olarak bulunurlar. Ana görevleri endositoz, pinositoz ve fagositoz ile antijen veya bakteriyi alarak dentritik hücreye sunmaktır. Floranın dengede olmasını ve sIgA cevabını sağlamada rol alırlar. Enterositler, yapılarında bulunan TLR sayesinde bakterileri ve spesifik bakteri ürünlerini tanıyarak inflamatuvar sitokinlerin salınımını (İL-6, İL-8, TNF-alfa ve adezyon molekülleri) sağlarlar. Dentritik hücreler barsağın antijen sunan hücreleridir. Uzantıları ile direkt lümeninden veya M hücreleri ile bağlantıları yoluyla gerek bakteri antijenlerini gerekse besinlerdeki antijenleri T hücrelerine sunarak immün sistemin aktivasyonunu sağlarlar.^{16,17, 27-30}

Prematüre bebeğin intestinal yapısındaki farklılıklar:

Prematüre bebeklerde daha az ancak daha virülan mikroorganizmalar kolonize olur. Özellikle sezaryen ile doğan ve anne sütü ile beslenmeyen bebeklerde sıklıkla patojen mikroorganizma kolonizasyonu gelişir. Anne sütü ile beslenen preterm bebeklerde *Bifidobacterium* ile kolonizasyonu haftalar sonrasında gelişmektedir. Annenin doğum öncesinde veya bebeğin doğum sonrasında antibiyotik ile tedavi almış olması *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* kolonizasyonunu azaltırken, gram negatif organizmalar, *Candida albicans* ve *C. Difficile* ile kolonizasyonunu artırır. Preterm bebeklerde sıklıkla kullanılan opioidler, mide asiditini azaltan ilaçlar ve barsak motilitesinin yavaş olması kolonizasyonu olumsuz etkilemektedir.

Preterm bebeğin intestinal antijene yanıtı term bebeğe göre hem fazla hem de inflamasyonu sınırlandırma yeteneği düşüktür. Uyarıya karşı IL 8 ve TNF alfa salınımı yüksektir. Preterm enterositlerin diğer bir olumsuz yanı ise immatür enterositlerin lümendeki toksinleri uptake (yakalaması) yüksektir. Yani lümendeki birçok antijene karşı bariyer görevi düşük iken, alınan antijenlerde yanıt aşırı oranda gerçekleşmektedir. Bu durumun preterm bebeklerde nekrotizan enterokolit gelişimi ile yakın ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.^{16, 17, 28, 29}

2.2. Prematüre Bebeklerde Enteral Beslenme Hedefleri

Doğumdan hemen öncesine kadar fetusun besin ihtiyacı umbilikal ven aracılığı ile anneden karşılanmaktadır. Doğumla birlikte anneden bebeğe besin akışı durduğu için bebek beslenmez ise saatler içinde katabolik süreç başlar. Zamanında doğan bebekler için en uygun beslenme bebeğin doğduktan hemen sonra sadece anne sütüyle beslenmesidir. Prematüre bebeklerin beslenmesinde benzer bir standart uygulama olmamakla birlikte bugün için kabul gören görüş doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede parenteral ve enteral beslenmenin başlanmasıdır. Prematüre bebeklerin beslenmesinde amaç, yaşamlarını desteklemek ve her bebeğin genetik büyüme potansiyelini gerçekleştirebilmesi için yeterli beslenmelerini sağlamaktır. Prematüre bebekler, düşük besin depoları, gastrointestinal sistemlerinin immatüresine bağlı değişken besin emme kapasiteleri ve hızlı büyüme oranları nedeniyle zamanında doğan bebeklerden daha fazla besine ihtiyaç duymaktadırlar.^{5,31,32} Günümüzde de prematüre bebeklerin doğum sonrası normal büyüme hızı için kabul edilen görüş, aynı gebelik

yaşındaki sağlıklı bir fetusun intrauterin büyüme hızına benzer olması yönündedir. Ancak özellikle 30. haftanın altındaki prematüre bebeklerin çoğu doğduklarında kiloları doğum haftaları ile uyumlu olsa bile hastaneden çıkarken intrauterin büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında kalmaktadırlar. Doğum sonrası bu büyüme geriliğine kronik akciğer hastalığı, ciddi intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, erken ve geç başlangıçlı sepsis gibi prematüre doğuma ait bir çok faktörün yanısıra bebeğin yeterli ve uygun beslenmemesinin de katkısı büyüktür.^{5,31,32}

Prematüre bebeklerin erken neonatal dönemdeki büyüme hızları ile bu bebeklerin ileri yaşam dönemlerindeki büyüme ve nörolojik gelişimleri arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bu nedenle ilerde oluşabilecek istenmeyen motor ve kognitif sonuçları minimize etmek için erken total parenteral beslenmenin yanı sıra enteral beslenmeye de hayatın ilk günlerinde başlanması gerekmektedir.^{5,31,32}

2.2.1. Enteral Beslenmeye Ne Zaman Başlanmalı?

Yakın geçmişe kadar enteral beslemenin geç başlanması prematüre bebeklerde sıkça uygulanan bir yaklaşımdı. Prematüre bebeklerde enteral beslenme desteğinin yavaş yapılmasının önemli bir nedeni; düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %5-10'unu etkileyen nekrotizan enterokolitin patogeneğinde enteral beslenmenin de sayılmasıdır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar ve metanalizler hayatın ilk günlerinde minimal enteral beslenme şeklinde başlanarak uygun artış hızları ile yapılan enteral beslenmenin nekrotizan enterokolit açısından güvenli olduğunu bildirmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalar enteral beslenmenin geciktirilmesinin barsakta mukozal atrofi ve motilite azalmasına, barsakta enzimlerin maturasyonunda gecikme sonucu sindirim-emilim disfonksiyonuna, barsak geçirgenliği ve bakteriyel translokasyonda artışa, total parenteral beslenmeye bağlı sepsis riskinde artışa, immün sistemde zayıflamaya ve gastrointestinal sistem dışı organlarda da patolojiye yol açabilecek inflamatuvar cevaba neden olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle prematüre bebekler ne kadar prematüre olurlarsa olsunlar ilk günden itibaren enteral beslenmeye başlanması önerilmektedir.^{5,6,31-35}

2.2.2. Enteral Beslenmeye Nasıl Başlanmalı?

Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebekler başta olmak üzere, prematüre bebeklerin immatür gastrointestinal sistemlerinin fonksiyonel maturasyonunu arttırmak için beslenme gereksinimlerini karşılamayacak küçük miktarlarda enteral beslenmeye başlanmaktadır. Minimal enteral beslenme, hipokalorik beslenme, trofik beslenme gibi değişik isimlerde adlandırılan bu beslenme, yaşamın ilk günlerinde 10-20 ml/kg/gün anne sütü ya da preterm formül mamayla bebeğin beslenme şeklidir. Bebeğe büyümesi için kalori sağlamaktan çok gastrointestinal sisteme trofik etki yapması açısından önemlidir. Minimal enteral beslenmenin gastrointestinal sistemin maturasyonunu hızlandırdığı, mukozal atrofiyi önlediği, intestinal motiliteyi arttırdığı, enterik hormon salınımını arttırdığı, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı, parenteral beslenmeye bağlı kolestazi önlediği, mineral emilimi ve kemik mineralizasyonunu arttırdığı, hastanede yatış süresini kısalttığı, beslenme intoleransını azalttığı ve nekrotizan enterokoliti arttırmadığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Hayatın ilk günlerinde prematüre bebeklerin takip ve tedavisinde sık karşılaşılan umbilikal kateterizasyon, mekanik ventilasyon, apneik ya da bradikardik ataklar, patent duktus arteriozis ya da indometazin / ibuprofen kullanımı minimal enteral beslenme için kontrendikasyon olarak kabul edilmemektedir. Anne sütü ya da formül mamanın dilüe edilmesi ya da ilk beslenmede su verilmesi de önerilmemektedir.^{5,6,31-35}

2.2.3. Enteral Beslenme Artış Hızı Nasıl Olmalı?

Bebeğin klinik durumu, günlük fizik muayene bulguları ve minimal enteral beslenmeyi tolere etme durumları göz önüne alınarak enteral beslenme miktarı artırılır. Enteral beslenme miktarı arttırıldıkça dereceli olarak parenteral beslenme azaltılır. Enteral beslenme artış hızının klinikten kliniğe değişmekle birlikte her bir hastanın özel durumları da dikkate alınarak 10-35ml/kg/gün arasında olması önerilmektedir.^{5,6,31-35}

2.2.4. Enteral Beslenme Ne ile ve Ne Sıklıkla yapılmalı?

Amerikan Pediatri Akademisi, Dünya Sağlık Örgütü ve birçok beslenme komitesi prematüre bebeklerin beslenmesinde ilk tercih edilecek besinin bebeğin kendi anne sütü olduğunu belirtmişlerdir. Bebeğin kendi anne sütünün olmadığı veya çeşitli nedenlerle annenin sütünü bebeğine veremediği durumlarda prematüre bebeklere

verilecek en uygun besinin donör anne sütü olduğu vurgulanmıştır. Çünkü anne sütü konak savunmasındaki avantajları, içeriği, besin ve sindirim üstünlükleri, gastrointestinal sistem fonksiyonlarına katkısı, nörogelişimsel yararları, anneye getirdiği avantajlar ve nekrotizan enterokolit riskini azaltması nedeniyle ilk tercih sebebidir. Anne sütünde bulunan hormonlar, büyüme faktörleri, antiviral ve antiinflamatuvar ajanlar sepsis olasılığını azaltır ve sağlıklı bir bağırsak florası oluşmasına yardımcı olur. Bu nedenle perinatal ve postnatal dönemde anneler anne sütünün önemi konusunda bilinçlendirilmeli ve süt sağma açısından desteklenmelidir.^{5,6,31-38} Tam enteral beslenme sırasında sadece anne sütü prematürünün artmış protein, enerji ve mineral gereksinimlerini karşılayamaz. Bebeğin artan ve değişen besin gereksinimlerini karşılamak, anne sütünün protein ve mineral içeriğini arttırmak için gerekli bebeklerde anne sütüne anne sütü zenginleştiricilerin ilave edilmesi gerekmektedir. Minimal enteral beslenme anne sütüyle yapılmalı, beslenmesinin yarısını anne sütüyle karşılamaya başlanmasından sonra anne sütü zenginleştiricileri ilave edilmelidir. Diğer bir öneri de günlük enteral alım 100ml/kg/gün olduğunda anne sütü zenginleştiricilerine başlanmasıdır. Kendi anne sütü veya donör anne sütü olmadığı durumda prematüre bebekler preterm mamaları ile beslenmelidir. Zamanında doğan bebek mamaları ile karşılaştırıldığında preterm mamalarda daha fazla protein, kalsiyum, fosfor, vitamin ve eser elementler vardır. Bu mamaların Whey protein miktarı anne sütündeki düzeylere yakındır. Prematüre bebeklerin beslenme sıklığında genel görüş doğum ağırlığı 1500 gram altındaki bebeklerin iki saatte bir, doğum ağırlığı 1500 gram üstündeki bebeklerde ise üç saatte bir beslemek şeklindedir. Ancak bebeğin genel durumu, beslenme kalitesine, hipoglisemi durumuna göre beslenme sıklığı bireyselleştirilebilmektedir.^{31,37,38}

2.2.5. Prematüre Bebeklerde Enferal Beslenme Hangi Yolla ve Nasıl Yapılmalı?

Her bebek, gestasyonel yaşı, klinik durumu ve sağlık personelinin deneyimi göz önüne alınarak ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Emme ve yutma hareketlerinin koordine olmayışı nedeniyle 32-34 haftadan küçük bebekler orogastrik veya nazogastrik tüple beslenmeli, beslenme yerçekimi yardımı ile 15-20 dakikalık sürede yapılmalı ve basınç uygulanmamalıdır. Bebeklerin daha çok burundan nefes almaya bağımlı olmalarından

dolayı solunum sıkıntısı olan bebeklerde orogastrik tüp tercih edilmektedir. Ancak tüpün kolay tespit edilmesi nedeniyle solunum sıkıntısı olmayan bebeklerde nazogastrik tüpler de kullanılabilir. Prematüre bebeğin beslenmesi bebeğin durumuna göre bolus şeklinde ya da sürekli olabilir. Gastrointestinal sistem hormonlarının salınımı açısından aralıklı bolus tarzı beslenme daha fizyolojiktir. Sürekli beslenmede lipidler, kalsiyum ve fosfor çökme ve tüpe yapışma nedeniyle bebeğe hesaplanandan daha az verilebilir ve enfeksiyon riski daha yüksek olabilir. Sürekli beslenme yapılacaksa, yağ kaybını azaltmak için pompaya en çok 4 saatlik anne sütü/mama koyulması önerilmektedir.^{5,6,31,33,34,35} Literatürde gastrik bolus beslenmenin, DRİP beslenmeye göre preterm bebeklerde daha iyi tolere edildiği gastrik distansiyonun barsak peristaltizmini arttırdığı gösterilmiştir.³⁹

2.3. Enteral Beslenme Modelleri

Prematüre bebeklerin beslenme desteğinin temel hedefi intrauterin transplasental nutrisyon rol-modelini taklit etmek üzerine kurulmuştur. Fakat bebeklerin bu yüksek içerikli nutrisyonel örneğini yakalayacak bir beslenme modelinin olmaması ve neonatologların genelinde var olan nekrotizan enterekolit gelişme korkusu, prematüre bebeklerin beslenmesindeki başlangıç basamaklarının parenteral nutrisyon üzerine kurgulanmasına yol açmıştır. Özellikle postnatal dönemde erken enteral beslenmenin yararlı etkilerinin gösterilmesi ve fetal dönemde yapılan fizyolojik çalışmalarda amniotik sıvı yutulmasının beslenme ve gastrointestinal sistemin gelişimi üzerinde önemli bir rol oynayabildiğinin vurgulanması dikkatleri enteral beslenme üzerinde yoğunlaştırmıştır. Son 15-20 senedir prematüre bebeklerin enteral beslenme modelleri üzerindeki çalışmalar farklı stratejilerin gelişmesine ve tartışılmasına yol açmıştır.^{3,5,35}

2.3.1. Minimal Enteral Beslenme

Minimal enteral beslenme (MEB) somatik büyümeyi sürdürmek için yeterli kalori içermeyen (hipokalorik) ve düşük hacimli enteral beslenmeyi tanımlayan bir model olarak ele alınmaktadır. Tanımlamada olduğu gibi uygulamada da kesin ifadeler olmamakla birlikte MEB'te genellikle 32. gebelik haftası ve öncesinde doğan preterm bebeklerin enteral beslenmesine yaşamın ilk 48 saatinde düşük hacimde (12-24 ml/ kg/ gün) başlanıp 1-2 hafta herhangi bir artış yapılmamaktadır.

Minimal enteral beslenme;

1. Tetikleyici veya ateşleyici (priming) beslenme (barsak fonksiyonlarını stimule eden)
2. Trofik beslenme (barsak gelişimine pozitif etki)
3. Non-nutritif beslenme (beslenmenin temel amaç olmadığı) olarak refere edilmektedir.

Nekrotizan enterokolit (NEK) sıklığında farklılık yaratmaksızın barsakların erken olgunlaşmasını sağlaması (hem yapısal hem de işlevsel), karaciğer fonksiyon yetersizliğini düzenlemesi, beslenme toleransını artırması ve barsak mukozası, motilitesi, kan akımı ve hormonal yapısı üzerine olumlu etkileri ile prematüre enteral beslenme modelleri arasında en yaygın kabul gören strateji olarak bilinmektedir. Hayvan çalışmaları enteral ve parenteral beslenme modelleri arasında anatomik, histolojik ve enzimatik önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Levine ve ark.ları intravenöz total parenteral nutrisyon (TPN) uygulanan sıçanlarda enteral olarak aynı içerikli beslenme modellerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TPN uygulananlarda total barsak ağırlığını % 28, mukozal ağırlığı % 22, mukozal proteinleri % 35 ve DNA düzeyini % 25 oranında düşük saptamışlardır.³ Ayrıca enteral beslenmeyen preterm bebeklerde barsak mukozasında villöz atrofi meydana gelmekte, sindirim ve trofik enzimler ile mukozal IgA sekresyonu azalmakta, barsak permeabilitesi ve sistemik inflamatuvar yanıt artmaktadır. Preterm bebeklerde yapılan bazı çalışmalarda MEB'in barsak hormonu ve gastrointestinal motilite olgunlaşması üzerine etkileri incelenmiştir. Gastrointestinal sistem fonksiyon ve gelişiminde önemli etkileri olan enteroglukagon, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve motilin düzeyleri MEB ile belirgin olarak artmaktadır. Erken uygulanmaya başlanan MEB intestinal permabiliteyi azaltmakta ve laktaz aktivitesini arttırmaktadır. Düşük kompliyanslı perfüzyon monometrisi ile MEB'in intestinal motiliteyi arttırdığı, tam enteral ve anne göğsünden beslenmeye geçişi hızlandırdığı gösterilmiştir.^{3,4,40} MEB'in belirlenen klinik yararları olarak; tam enteral beslenmeye geçiş ve hastanede kalış süresini kısalttığı, beslenme intoleransı, indirekt hiperbilirubinemi, kolestatik sarılık, klinik ve kanıta dayalı sepsis insidansını azalttığı, büyüme hızını ve kemik mineralizasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Fizyolojik yararları ise; barsak işlevsel ve fonksiyonel maturasyonunu, mukozal ve barsak total kitesini, motilitesini, kan akımı ve enterik hormon salınımını, laktaz miktarını, kalsiyum ve

fosfor absorpsiyonunu arttırdığı, mukozal permabiliteyi düzenlediği ve barsak atrofisini engellediği gösterilmiştir.^{3,4,40}

MEB'in gerçek kontrendikasyonları; Ağır hemodinamik bozukluk, NEK, paralitik ileus, intestinal obstruksiyon ve perforasyon iken göreceli kontraendikasyonları ise; fetal/neonatal asfiksi (barsaklarda hipoksik-iskemik hasar), persiste eden ağır hipoksemi, hipotansiyon, patent duktus arteriozusa sekonder diyastolik intestinal kan akımı bozuklukları ve yüksek dozda hızla uygulanan intravenöz indometazin nedeniyle superior mezenterik arter kan akımının azaldığı durumlardır. Mekanik ventilasyon ve umbilikal arterial katater uygulamaları MEB için kontraendikasyon oluşturmaz. Gastrik rezidülerin yaşamın ilk 2 haftasında normal olduğu hatta barsak maturasyonunu sağlamada koruyucu bir fonksiyon olduğu ileri sürülmektedir. Preterm bebeğin beslenmesinde dışkılama paterni, abdominal distansiyon ve bazı klinik bulguların izole gastrik rezidüye göre beslenmenin kesilmesi konusunda daha etkili faktörler olduğu belirtilmektedir.³

MEB uygulamalarının beslenmenin başlangıç zamanı, kalorik yoğunluğu, beslenmenin tipi, başlangıç miktarı ve arttırma oranına göre değişiklikler göstermesi, çalışmalarda relatif olarak az sayıda hastanın yer alması ve heterojenik veriler sonuçları genelleştirmeyi sınırlandırarak ve standart önerileri kısıtlayan en önemli etkenlerdir. Tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde; MEB klinik olarak seçilmiş olgularda dikkatle uygulandığında son derece değerli bir beslenme seçeneği olarak kabul görmektedir.^{3,4,35,40,41,42}

2.3.2. Erken-Geç Beslenme

Nekrotizan enterokoliti engellemek için enteral beslenmeye geç başlanması stratejisi 1970 ve 1980'li yıllarda geniş uygulama alanları bulmuştur. Fakat fetusun son trimesterde yaklaşık 150 mL/kg/gün amniyotik sıvı yuttuğunun bilinmesi ve inutero NEK geliştiğini gösteren tek bir yayının olmaması prematürelde enteral beslemeden kaçınmanın fizyolojik olmadığını göstermektedir. Özellikle 1000 g altındaki preterm bebeklerde yapılan kontrollü çalışmalarda erken enteral beslenmenin NEK riskini arttırdığına yönelik bulguların saptanmaması prematüre bebeklerin enteral beslenmeleri konusunda yeni bir tartışma alanı yaratmıştır.

Prematüre bebeklerin enteral beslenmeye erken ve geç başlatılması ile ilgili Kochrane meta analizinde erken enteral beslenmenin geç başlangıçlı beslenmeye göre tam enteral beslenmeye geçiş zamanını, total beslenilmeyen gün sayısını ve hastanede kalış süresini kısalttığı belirlenmiştir.^{3,4,42} Son yayınlanan geniş serili randomize çalışmalarda ilk 2 gün içinde beslenmeye başlanan prematüre bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş süresi, parenteral nutrisyon uygulama süresi ve yoğun bakım hizmeti alma süresinin daha kısa olduğu, kolestatik sarılık insidansının azaldığı, taburculukta kilo alımının arttığı, NEK sıklığı ve beslenme intoleransında bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.³ Mekanik ventilasyon desteği alan ve pozitif kan kültürü olan özellikle 28 haftanın altındaki prematür bebeklerde geç beslenme modelinin seçilebileceği bildirilmektedir. Kesin kanıtlar olmamakla birlikte beslenme için kontrendikasyon yoksa prematüre bebeklerde erken enteral beslenmeye (ilk 48 saat içinde) başlanması daha uygun görülmektedir.^{3,4,42}

2.3.3. Devamlı veya Aralıklı Beslenme

Tüp ile beslenen prematüre bebeklerde optimum beslenme hızı ayrı bir tartışma konusu olup bilimsel yorumlarda ve uygulamalarda farklılıklar vardır. Devamlı beslenmede (DRIP), besinler bir pompa yardımı ile sabit hızda ve yavaş yavaş uygulanırken aralıklı beslenmeler ise infüzyon pompasına ihtiyaç duyulmaksızın bolus olarak belirli aralıklarla gerçekleştirilmektedir. Bolus beslenme genellikle 20-25 dakikalık süre zarfında 2500 g altındaki bebeklerde 3 saatte bir, 1500 g altındaki bebeklerde 2-3 saatte bir olarak uygulanmaktadır.^{3,5} Bazı çalışmalarda aralıklı beslenmenin daha fizyolojik olduğu bildirilirken başka araştırmalarda geniş hacimde besin vermenin fizyolojik olmadığı, hızlı gastrik distansiyonun beslenme intoleransına neden olduğu vurgulanmaktadır. Devamlı beslenme ise gastrik hormonların aşırı salgınmasına neden olur. Bu nedenle devamlı beslenen bebeklerde, aralıklı beslenen bebeklere oranla insülinin bazal konsantrasyonu daha yüksektir. Devamlı beslenme ile anne sütü alan bebeklerin gastrik sondalarında 6 saatten uzun süre kalan anne sütü oda sıcaklığında bakteri kolonizasyonuna yol açabilmektedir. Devamlı beslenmenin diğer dezavantajları anne sütündeki nutrisyonel kalitenin bozulması (yağların ve proteinlerin beslenme tüpüne adezyonu nedeni ile belirgin nutrisyonel kayıp görülür, kalsiyum ve fosfor çökebilmektedir), yetersiz kilo artışı ve beslenme intoleransı olarak

bildirilmektedir.^{2,33} Destekleyici besinler eklenerek, daha kısa tüpler kullanılarak, beslenme torbasının tam boşaltılmasını sağlayarak ve uygun zamanda aralıklı beslenmeye geçerek devamlı beslenmede ortaya çıkan olumsuzlukların azaltılabileceği bildirilmektedir.² Öte yandan devamlı beslenme metodu ile beslenen intestinal problemleri olan bebeklerde sindirilecek besin miktarının düşük hacimli olması nedeniyle absorpsiyonun (yağ, nitrojen, bakır, çinko ve kalsiyum) arttığı bildirilmektedir.³ Devamlı beslenmede % 30-50 oranında gastrik rezidüel hacim olabilmektedir. Bu nedenle devamlı beslenmede rezidü kontrolü gerekli değildir. Daha sık aralıklarla beslenmenin (2 saatte bir) özellikle 1500 g altındaki bebeklerde tam enteral beslenmeye geçiş zamanını kısalttığı, kilo artış hızını arttırdığı, beslenmenin kesintiye uğrama sıklığını azalttığı ve total parenteral beslenme süresini kısalttığı ve bu nedenlerle aralıklı beslenme stratejisinin 28. gebelik haftasından küçük preterm bebeklerde tercih edilebileceği bildirilmektedir.³ Kochrane sistematik verilerine göre, her iki uygulama arasında tam enteral beslenmeye geçiş süreleri, NEK gelişimi ve somatik büyüme arasında fark bulunmaz iken tek bir çalışmada devamlı beslenme metodunda apne sıklığı ve yetersiz kilo artışının daha fazla olduğu fakat hastaneden taburcu olma süresinin daha erken gerçekleştiği bildirilmiştir.^{3,43,44} Örnek sayılarının az olması, metodolojik farklılıklar, sonuçları etkileyen çok sayıda değişkenin varlığı ve çelişkili sonuçların, 1500 g altındaki bebekler için devamlı ve aralıklı beslenme ile ilgili kanıta dayalı standart öneriler sunulmasını engellediği vurgulanmaktadır.⁴⁴ Sadece tek bir çalışmanın dahil edildiği başka bir Kochrane analizinde aralıklı beslenme modeli için yerçekimine bırakılarak ve basınç uygulanarak gerçekleştirilen metodlar arasında klinik bir farklılığın olmadığı bildirilmektedir.⁴⁵

Her iki beslenme şekli de farklı durumlarda bebeğe fayda sağlayabilmektedir. Bebeğin klinik değerlendirmesine göre karar verilmesi en rasyonel seçim olacaktır. Pratikte en sık kullanılan beslenme şekli aralıklı yavaş bolus beslenme (en az 30 dakikalık süre zarfında) olup devamlı beslenme metodu çok düşük doğum ağırlıklı, aralıklı beslenmeyi tolere edemeyen ve kilo alamayan, malabsorpsiyon problemi gelişen hasta bebeklerde tercih edilebilmektedir.^{3,39}

2.3.4. Beslenme Artış Hızının Etkileri

Preterm bebeklerin enteral beslenmesinde ideal artış hızının hangi miktarlarda

gerçekleşmesi gerektiği ile ilgili kanıta dayalı uygulamalar yetersizdir. İlk kez Anderson ve ark.larının gerçekleştirdiği 19 NEK'li preterm bebeğin retrospektif analizinde, enteral beslenme miktarının günlük olarak hızlı artırılmasının NEK riskini de arttırdığı saptanmış ve bu bulgudan hareketle enteral beslenme artışları sınırlı tutulmaya başlanmıştır.^{3,5,6,46,47} Berseth ve ark.larının günlük 20 ml/ kg'lık artışın sınır değer kabul edilmesi gerektiği önerisi yaygın kabul görmüştür ve pratik uygulamalarda standart bir yaklaşım olarak dikkat çekmektedir.^{3,48} Bu yaklaşım ile yaklaşık 8 günlük süre zarfında tam enteral beslenme mümkün olmaktadır. Birçok çalışmada 25 ml/kg/gün'den daha hızlı artışlar NEK ile ilişkili bulunmuştur. Öte yandan tam enteral beslenmeye 12,5 günden daha uzun sürede ulaşıldığında sepsis hızının yüksek, santral venöz yolun ve antibiyotik kullanılma süresinin ise uzun olduğu gösterilmiştir. Bu veriler göz önüne alındığında özellikle çok küçük prematüre bebeklerde beslenme artış hızlarının kısıtlı tutulması uygun görülmektedir.^{3,48}

2.3.5. Beslenme Yöntemi

Prematüre bebeklerin enteral beslenme yöntemi her bebek için ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Bununla birlikte emme yutma koordinasyonunun sağlanamadığı 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde ağızdan beslenmenin seçilmemesi gerektiği, 32-35. haftalık bebekler için bebeğin mevcut kliniği de göz önüne alınarak karar verilebileceği ve 35 haftadan büyük prematürelere ise ağızdan beslenmenin başlanabileceği önerilmektedir. 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin beslenmesinde nazal mukozayı bozması, travmatik etkilerinin daha fazla olması, nazal obstruksiyona yol açması ve solunum yollarında rezistansı arttırması nedeniyle nazogastrik yol tercih edilmemektedir. Prematüre bebek beslenmesinde pratikte en sık kullanılan yöntem orogastrik beslenmedir. Sindirim sistemindeki salgılar nedeniyle sertleşip perforasyon riski taşıdıklarından dolayı polivinil değil poliüretan veya silikon tüpler tercih edilmelidir. Kilo alamayan, özel sorunları (asfiksi, Pierre Robin sekansı, vs) olan, persiste eden gastroözefageal reflüsü, gastrik rezidüsü ve kusması olan bebeklerde transpilorik beslenme yöntemi kullanılmaktadır. Transpilorik beslenmede gastrostomi tüpleri dışında jejunostomi tüpleri de bulunmaktadır. Gastrik dekompresyon ve jejunal beslenme için kullanılan iki lümeni vardır. Jejunostomi tüpleri postoperatif gastrik cerrahi sonrası kullanılabilir. Transpilorik beslenmede 30 ile 120 dakikalık

uygulamalar ile beslenme toleransının arttığı, NEK, intestinal perforasyon ve aspirasyon insidansının değişmediği fakat kısa süreli büyüme hızında farklılık yaratmadığı ve mortalite riskini arttırdığı bildirilmektedir.^{3,4,49} Bu sonuçlar göz önüne alındığında preterm beslenmesinde Transpilorik beslenmenin seçilmiş vakalar dışında kullanılması uygun görülmemektedir.^{3,4,35,49}

2.4. Uygun Enteral Beslenmenin Büyüme ve Nörogelişim Üzerine Etkileri

Perinatal ve neonatal tıpta meydana gelen gelişmelerle birlikte yaşam oranının artmasına paralel olarak prematüre bebeklerde özellikle ileri derecede pretermelerde büyüme ve gelişme bozukluğuna ek olarak erken ve geç dönemde nörogelişimsel sorunların da arttığı görülmektedir. Küçük prematüre bebeklerde gastrointestinal sistemin immatüritesi, yaşamlarının ilk günlerinde ortaya çıkan respiratuvar distres sendromu ve nekrotizan enterokolit gibi sorunlar nedeniyle yeterli enteral beslenme sağlanamamaktadır. Ayrıca bu bebeklerin bir kısmında görülebilen bronkopulmoner displazi/ kronik akciğer hastalığı, solunum yetmezliğine ek olarak perinatal hipoksi, infeksiyonlar, hiperbilirubinemi, ventrikül içine kanama, hipotiroidi ve çeşitli genetik hastalıklar da kısa ve uzun süreli morbidite ve mortaliteye katkıda bulunarak beslenme yetersizliğine neden olmaktadır.⁵⁰⁻⁵⁷

2.4.1. Yetersiz Beslenmenin Sonuçları

Erken dönemde enteral yolla beslenemeyen preterm bebekler parenteral yol ile protein ve kalori verilmeye çalışılmaktadır. Ancak, prematüre bebeklerin doğumdan hemen sonra istenilen hızda kilo almaları mümkün olamamaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler doğum sonrası hastane bakımları süresince yavaş büyümektedirler. Çünkü bu bebeklerin çeşitli sorunları nedeniyle daha fazla enerji harcadıkları buna rağmen yetersiz enerji aldıkları ve büyümeyi yakalayamadıkları dikkati çekmektedir. Büyümenin yakalanması, bebeğin ağırlık, boy ve baş çevresinin yaşına uygun 50. persentil düzeyine ulaşması anlamına gelmektedir. Küçük prematüre bebeklerin büyük çoğunluğunda, ilk aylardaki yavaş büyüme etkisiyle yaşamlarının ilk yıllarında büyüme geriliği görülmektedir. Preterm bebekler erken postnatal dönemde büyüme geriliğine ek olarak, normal boy ve ağırlıklarına ancak puberteden önce erişebilmektedirler.⁵⁰⁻⁵⁷

Preterm bebeklerde yetersiz besin alımı erken dönemde hızlı olan beyin gelişimini etkileyerek uzun dönemde nörogelişim üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır. Beyin gelişiminin asıl etkilendiği bu dönemde beslenme yetersizliğinin düzeltilmemesi, santral sinir sistemi gelişimini olumsuz etkileyecektir. Çünkü beslenme, beyin gelişiminin bu kritik sürecinde beyin boyutunu, nöron sayısını, öğrenmeyi, davranışı ve hafızayı etkilemektedir. Gerekli beslenme desteğinin yapılamaması büyüme geriliğine ek olarak, bu bebeklerde erişkin dönemde de devam edebilecek olan kalıcı bilişsel fonksiyon kaybı gibi uzun dönemli kalıcı hasarlara neden olacaktır. Yavaş büyüme süreci ile bağlantılı olarak küçük prematüre bebeklerde okul çağında kognitif fonksiyonlarda (düşük IQ), konuşma ve yazma yeteneklerinde azalma gibi nöro-gelişimsel bozukluklar görülebilmektedir. Bu nedenle günlük enerji ve protein alımının artırılması sayesinde büyüme ve gelişme, nöro-gelişimsel ve solunumla ilgili kısa ve uzun dönemde sonuçları iyileştirebilecektir. Ancak hedef günlük kalori ve protein miktarı, bu hedeflere hangi yöntemle ulaşılabileceği ve uzun/ kısa dönemdeki sonuçları ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.⁵⁰⁻⁵⁷

2.5. Enteral Beslenmede Gelişen Sorunlar ve Yönetimi

Prematüre bebeklerde beslenme stratejilerinin amacı, yeterli miktarda besini, tamamen fizyolojik bir yol olan anne göğsünden veya fizyolojiye en yakın yol olan biberon ile sağlamaktır. Ancak, prematürelerin GIS immatürite nedeniyle, motilite ve gastrointestinal hormon salınımı daha azdır ve bu durum doğum haftası düştükçe daha da belirginleşir. Bu nedenle sindirim sistemi işlevlerini yeterince yerine getiremez. Sonuç olarak uzun süre parenteral beslenme ve/ veya tüp ile beslenme gibi fizyolojik olmayan yolların daha fazla kullanılması gerekir.^{2,5,58, 59,60}

Bu bölümde, özellikle prematüre yenidoğanların enteral beslenmesinde sık karşılaşılan 'beslenme intoleransı', 'mekonyum obstrüksiyonu' sorunları ve prematüre bebeklerin en ağır bağırsak hastalığı olan 'nekrotizan enterokolit' (NEK) ile genellikle selim fizyolojik bir süreç olarak karşımıza çıksa da prematüre morbiditeleri ile ilişkisi nedeniyle GÖR tartışılacaktır.^{2,5,58, 59,60}

2.5.1. Prematüre Bebeklerde Beslenme İntoleransı

Bir yenidoğanın beslenme toleransı, emme-yutma koordinasyonundan başlayarak tüm sindirim fonksiyonlarını uygun olarak yapabilmesi durumudur. Beslenme intoleransı, gebelik yaşı küçüldükçe artış göstermektedir ve temelde sinir ve sindirim sistemlerinin immatüritesine bağlıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere oldukça siktir. Beslenme intoleransının en sık görülen bulguları gastrik rezidü ve batın distansiyonudur.^{2,5,58, 59,60}

Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere gastrik rezidüler, muhtemelen geciken gastrointestinal sistem maturasyonu ve motilitesinin masum bir sonucu olabilir. Prematüre bebekler için standardize edilmiş gastrik rezidü tanımlaması yoktur. Gastrik rezidüler prematürelere beslenme intoleransının en önemli bulgularından biri olsa da, hangi miktardaki rezidünün anormal kabul edileceği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı merkezler 750 g ve altında doğan bebekler için 2 ml ve üstünü, 750 g'dan büyük doğan prematürelere için 3 ml ve üstünü beslenme intoleransı bulgusu olarak anlamlı kabul ederler. Ancak birçok merkez, bir öğündeki beslenme hacminin üçte birinden veya yarısından fazla miktarda kalan sindirilmemiş besin varsa beslenme intoleransı için anlamlı kabul etmektedir.^{2,5,58, 59,60}

Gastrik rezidü, tek başına rengi ne olursa olsun, her zaman beslenmeye ara verilmesi gerekliliğini göstermemektedir. Rezidüleme eşlik eden diğer beslenme intoleransı bulguları varsa bu intoleransın daha ciddi olduğunu ve dikkatli yönetmek gerektiğini gösterir. Diğer beslenme intoleransı bulguları; safralı kusma, batın distansiyonu, karın çevresinde büyüme (iki beslenme arasındaki ölçümde 2 cm'den fazla fark olması), karın duvarında eritem veya ekimoz, gaytada gizli veya görünen kanama ve bağırsak seslerinde azalmadır. Bunlar dışında apne, bradikardi, vücut sıcaklığındaki dengesizlik (hipotermi, hipertermi) gibi özgül olmayan bulgular da eşlik edebilir. Bu gibi durumlarda beslenme intoleransına yol açan durumun NEK veya sistemik enfeksiyon gibi çok ciddi nedenler olabileceği akla getirilmelidir.^{2,5,58, 59,60}

İmmatür GIS'e sahip prematüre bebeklerde beslenme intoleransını önlemek için beslemeye başlama ve beslemeyi arttırmada çok dikkatli olmak gerekmektedir. Ancak bu enteral beslenmenin geciktirilmesi anlamına gelmemektedir. Çünkü, enteral beslenmenin geciktirilmesi de uzamış parenteral beslenmeye ve bunun sonucunda da enfeksiyon ve kolestaz gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Buna ek olarak,

geciken beslenme gastrointestinal sistemin matürasyonunu ve uygun kolonizasyonunu daha da geciktirecek ve süreç uzadıkça atrofiye gidişe veya NEK'e neden olabilecektir. Bu nedenlerle birçok araştırmacı enteral beslenmeye olabildiğince erken (yaşamın ilk birkaç günü içinde) başlamayı önermektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin beslenmesine, minimal enteral veya trofik beslenme (1 ml/kg/saat) ile başlanması ve makul bir hızla artırılması genelde kabul görmekle birlikte minimal enteral beslenme süresinin ne kadar olması gerektiği tartışmalıdır. 2011'de yayınlanan Cochrane meta-analizinde, beslenme başlangıcı yaşamın ilk 4 gününden önce olanlar ile 5-7 gün arasında olanlar karşılaştırılmış ve NEK riskinde anlamlı fark saptanmamıştır.⁶¹ Ancak bu derlemeye dahil edilen çalışmalarda prematüre bebeklerin çoğunun intrauterin büyüme gerisi olduğu da dikkati çekmektedir. Yine bir başka Cochrane meta-analizinde beslenmenin hızlı ve yavaş artırılması karşılaştırılmış, 369 prematüre bebeğin dahil olduğu ve 20-35 ml/ kg / gün artırmanın hızlı, 10-20 ml/ kg/ gün artırmanın yavaş olarak tanımlandığı analizde, hızlı artırılan grubun NEK insidansında artış olmadan daha erken tam oral beslenmeye geçtiği gösterilmiştir.⁵⁸ Doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan bebeklerde, nazogastrik tüp ile sürekli beslenme ile aralıklı bolus beslenme karşılaştırıldığına somatik büyüme ve NEK insidansında bir fark gösterilmese de çalışmaların birbirinden çok farklı metodolojide olması ve örneklemelerin az sayıda olması güvenilir sonuçlara ulaşmayı engellemiştir.⁵⁸

2.5.2. Prematüre Bebeklerde Mekonyum Obstrüksiyonu

Özellikle son 20 yılda, çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam oranının artması ile prematürelere mekonyum obstrüksiyonu sorunu gündeme gelmiştir. Mekonyum obstrüksiyonu, prematüre beslenmesinde acilen çözümlenmesi gereken, kalın bağırsak veya terminal ileumda oldukça yapışkan, koyulaşmış mekonyum ve zayıf intestinal motilite birlikteliği nedeniyle mekanik bağırsak obstrüksiyonu ile karakterize bir durumdur. Bu ileus tablosu nedeniyle enteral beslenmede başarı sağlanamaz. Kistik fibrozis ve Hirschsprung hastalığı dışlandıktan sonra prematürelilik ve doğum haftasına göre düşük doğum ağırlığında olmak en önemli risk faktörleridir. Bununla birlikte, diyabetik anne bebeği olmak, maternal hipertansiyon, sezaryan doğum, annenin magnezyum sülfat kullanımı ise diğer risk faktörleridir.^{58,62,63} Prematüre bebeklerin üçte biri ile dörtte biri ilk 48 saat

içerisinde mekonyum çıkaramamaktadır. Jhaveri ve Kumar, 25-27 gestasyonel haftalarda doğan prematüre bebeklerin fizyolojik motilite azlığı nedeniyle ilk mekonyum çıkarmalarının oldukça geç olduğunu göstermişlerdir.⁶² Yoo ve arkadaşları ise, intestinal Cajal hücrelerinin matürasyonundaki gecikmenin, distal ileumda mekonyum obstrüksiyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁴ Prematüre bebeklerde mekonyum pasajının gecikmesi sıklıkla görülür.^{58,62,63} Doğum ağırlığı 1250 g'dan az olan prematürelerin ilk gayta çıkarma gününe bakılan iki çalışmada 50 persentilin, 3 gün olduğu ve 1-27 gün arası değiştiği belirtilmiştir.⁵⁸ Mekonyumun erken çıkartılması ile mekonyum obstrüksiyonu önlenabilir ve erken enteral beslenmeye başlanabilir. NEK korkusu ile erken enteral beslenmeden kaçınmanın, gastrointestinal motiliteye olumsuz etkisi nedeniyle, mekonyum obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. İlk mekonyumun çıkış zamanı yalnızca kalın bağırsağın terminal bölümünün fonksiyonunu gösterir. Beslenme toleransının asıl göstergesi, son mekonyum çıkış zamanı veya dışkı renginin mekonyumdan normal gayta rengine doğru değişiminin uygun zamanda olup olmamasıdır. Mihatsch ve arkadaşları mekonyumun hızlı boşalmasının beslenme intoleransını önlemede anahtar role sahip olduğunu belirtmişlerdir.⁶⁵

Tanıda asıl olan hastanın klinik bulgularıdır, ancak hem uzamış bağırsak pasajından hem de NEK gibi ağır bir hastalıktan ayırt edilmelidir. Ayakta direk karın grafisinde, distal obstrüksiyon ve rektal gaz olmaması büyük olasılıkla mekonyum obstrüksiyonunu düşündürse de kontrast enemalar (örneğin Gastrografin) ile bağırsak içinde dolma defektlerinin görülmesi tanısaldır. Kontrast enemalar hem tanı hem de tedavi için uygulanabilirler.^{58,62,63,66,67} Yenidoğan ünitelerinde çok düşük doğum ağırlıklı çocukların mekonyum çıkarmasına yardımcı olmak için serum fizyolojik veya gliserin içeren supozotuarlar ile rektal uyarı yapılması sıklıkla uygulanan yaklaşımdır. Ancak bu yöntemler ile genelde sol kolon ve rektal bölgedeki mekonyum çıkarılabilmektedir. N-asetil sistein (NAC) mekonyum obstrüksiyonunda, mukoproteinlerin disülfid bağlarını parçalayarak, intraluminal içeriğin koyuluk ve yapışkanlığını azaltarak etki göstermektedir. Tedavide kullanılan bir diğer ajan, kontrast enemalardır. Dilüe edilmiş Gastrografin enemalar hem tanı hem de tedavide altın standart yöntemdir. Eğer önleyici yöntemler ve medikal tedaviden yanıt alınamaz ise cerrahi olarak bağırsak lümeninin temizlenmesi gerekebilir.^{58,62,63,66,67} Özet olarak, mekonyum obstrüksiyonu özellikle çok düşük doğum ağırlıklı olan prematüre bebekleri

etkileyen ve distal intestinal bölgede obstrüksiyona yol açan bir durumdur. Mekonyum obstrüksiyonu, basitçe enteral beslenme gecikmesine yol açabileceği gibi, bazen cerrahi gerektiren perforasyon veya tıkanıklığa yol açabilir. Bu durumun tanınması ve yönetimi zorlu olabilir ve tecrübe gerektirir.^{58,62,63,66,67}

2.5.3. Prematüre Bebeklerde Nekrotizan Enterokolit

NEK tüm gastrointestinal sistemi tutabilen akut inflamatuvar bir süreçtir ve bu inflamasyonun kontrolsüz olması nedeniyle prematüre yenidoğanlar için ölümcül olabilmektedir. Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda 500-1500 g doğum ağırlığına sahip bebekler arasındaki ortalama prevalansı % 2-7 saptanmıştır. İnsidans çalışmalarında, 1000 canlı doğumda 0.9-2.4 arasında, yenidoğan yoğun bakıma yatırılan hastalar arasında ise % 1-5 sıklıkla görülmektedir.^{58,68}

2.5.3.1. Nekrotizan Enterokolitte Klinik

Prematüre bebeklerde klasik NEK'te başlangıç bulguları beslenme intoleransı, batın distansiyonu, yaşamın 8-10. günlerinden sonra kanlı dışkılama olarak sıralanabilir. Ayakta direkt karın grafisinde pnömotozis intestinalis ve portal venede hava veya her ikisinin birden görülmesi patognomaniktir. Radyografik incelemede dilate bağırsak ansları, gaz görünümünün takip filmlerinde aynı yerde sebat etmesi, haustrasyon kaybı olması ise patognomonik olmayan erken dönem NEK bulgularıdır. Serbest hava görülmesi ise ilerlemiş NEK'in göstergesi olabilir. Bulgular sıklıkla saatler içinde hızla ilerleyebilir, hafif bulgulardan karın duvarında renk değişikliğine, perforasyondan peritonit ve hipotansiyonla beraber yoğun medikal destek tedavisine kadar değişebilir. Hastalığın progresyonunu invazif olmayan yollardan anlamak için son dönemlerde fekal *Calprotectin* bakılması ile ilgili çalışmalar gündeme gelmiştir.^{58,68,69} Ancak yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde rutin kullanıma henüz girmemiştir.

Prematüre bebeklerde gördüğümüz klasik NEK'te bebek ne kadar prematüre ise NEK olma riski o kadar geç döneme kalmaktadır. Evrensel kabul gören tanımlama sistemi olmadığı için bazen tanısı zordur ve diğer beslenme intoleransına yol açan nedenlerin dışlanması gerekir.

Yaşamın genellikle ilk günlerinde görülen, enteral eslenme ile ilişkili olmayan, minimal inflamasyon ve nekroz ile karakterize olan 'spontan intestinal perforasyon' ile

ayırıcı tanısı önemlidir. Spontan intestinal perforasyon daha çok zamanında doğan bebeklerde veya mezenterik dolaşımı bozan hastalıklar ile beraber ortaya çıkmaktadır.

Sistemik, batın ve radyolojik bulguların beraber değerlendirildiği modifiye Bell evrelemesi Tablo 2’de gösterilmiştir.^{58,68}

Tablo 2. NEK Modifiye Bell Evrelemesi^{58,68}

Evre	Sistemik bulgular	Karın bulguları	Radyolojik bulgular
IA	Isı düzensizliği, apne, letarji	Rezidu, karın distansiyonu, kusma, dışkıda gizli kan	Normal veya barsak segmentlerinde dilatasyon, ileus
IB	IA ile aynı	Dışkıda kan (+)	IA ile aynı
IIA	IA ile aynı	IB + barsak sesleri yok, karında hassasiyet ±	Barsak segmentlerinde dilatasyon, ileus, pnömatozis intestinalis
IIB	IA +hafif metabolik asidoz, trombositopeni	IIA + karında hassasiyet, selulit ±,sağ alt kadranda ele gelen kitle ±	IIA +asit
IIIA	IIB+hipotansiyon, brakikardi, apne, asidoz, nötropeni, DİK	IIB + peritonit bulguları, belirgin hassasiyet ve distansiyon	IIB ile aynı
IIIB	IIIA ile aynı	IIIA ile aynı	IIIA + batında serbest hava

2.5.3.2. Nek Patofizyolojisi

Multifaktöriyel olan klasik NEK'in patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik yatkınlık, intestinal immatürite, mikrovasküler dolaşımdaki sorunlar, büyük olasılıkla anormal mikrobiyal kolonizasyonun eşlik etmesi ve yüksek immün reaktivitesi olan intestinal mukoza NEK patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar.^{58,68}

- İntestinal immatürite
- Mikrobiyal çevre ve immün yanıt
- Nekrotizan enterokolit patogenezindeki diğer faktörler

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonları NEK ilişkisi son zamanlarda belirtilmiştir, fakat intestinal kan akımı değişikliği, reperfüzyon hasarı veya hipoksi-iskemi mekanizmalarından hangisi ile gerçekleştiği net değildir.^{58,68}

2.5.3.3. Nekrotizon Enterokolitin Önlemesi

NEK oluşumunu önlemek için birçok değişik yaklaşım öne sürülmüştür. Enteral beslenmenin kısıtlanması, enteral antibiyotik kullanımı, anne sütü ile beslenme,

prebiyotik ve/veya probiyotik, çeşitli büyüme faktörlerinin verilmesi, antitoksin ajanların kullanımı ve glukokortikosteroidler NEK oluşumunu önlemede kullanılan yöntemlerdir. Enteral beslenmenin tamamen kesilmesi; uzamış parenteral beslenme, intestinal atrofi, artmış geçirgenlik ve inflamasyon ile ilişkili olduğu için son dönemde önerilen NEK önleme yöntemlerinden biri değildir. Son çalışmalarda uzamış ampirik antibiyotik kullanımı NEK insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur.^{58,68,70} Beslenmesi gecikenlerde oluşan NEK'in daha ağır seyredebileceği düşünülmektedir.^{4,58,61} Anne sütünün ufak hacimlerde erkenden verilmesi umut verici bir yaklaşım olarak düşünülmektedir.⁷¹ Probiyotik ve prebiyotik kullanımının NEK'i önlemede rolü olduğu düşünülse de, hangi ajanın, ne dozda, ne kadar süre kullanılacağı konusunda fikir birliği oluşmamıştır.^{58,72,73}

2.5.3.4. Nekrotizan Enterokolit Tedavisi

NEK'in tedavisi hastalığın ağırlığına göre değişmekle beraber, temelde medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılabilir. Günümüzde medikal tedavide, abdominal dekompresyon, bağırsak dinlendirme, geniş spektrumlu intravenöz antibiyotik ve parenteral beslenme uygulamaları gerçekleştirilmektedir. Cerrahi tedavi yöntemleri ise intestinal perforasyon veya bebeğin klinik ve laboratuvar değerlerinde belirgin kötüleşmeye yol açan durumlarda uygulanmaktadır. Karına dren konulması, laparotomi ile hasarlı bağırsak bölümünün çıkarılması ve enterostomi uygulamaları başlıca cerrahi yöntemlerdir.^{58,68,71}

2.6. Prematüre Bebeklerde Gastroözefageal Reflü

Gastroözefageal reflü prematüre bebeklerde tanı ve tedavi ihtiyacının olup olmaması açılarından tartışmalı bir konudur. Prematüre bebeklerde, göreceli büyük hacimlerle beslenme, sürekli yatay vücut postüründe olma ve immatür özeofageal sfinkter fonksiyonları nedenleriyle GÖR oldukça sık görülse de her zaman patolojik değildir. Ancak bazı durumlarda morbiditeyi arttırdığı için önemlidir.

GÖR'ün prematüre bebeklerdeki klinik bulguları erişkinler veya büyük çocuklar gibi belirgin olmayabilir. Sıklıkla ağlama, iritabilite, başını geriye atma, sık uyanma gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir. Ayrıca, emmenin hemen sonrasında geviş getirme, yutkunma hareketleri ve öksürme GÖR şüphesini arttıran bulgulardır.

Bebeklerde mide içeriğinin özefagusa reflüsü sık olmakta ve yukarıdaki bulgular da sıklıkla görülmektedir. Fakat bu belirtiler her zaman 'GÖR hastalığı' anlamına gelmemektedir.^{58,74,75} Sağlıklı prematüre bebeklerde GÖR sıklıkla, alt özefageal sfinkterde geçici gevşemeler sonucu olmaktadır. Nazogastrik sonda kullanımı alt özefageal sfinkter fonksiyonunu bozarak bu durumu daha da arttırır. Gecikmiş mide boşalması da muhtemelen alt özefageal sfinkter gevşemesi üzerinden GÖR'e yatkınlık yaratmaktadır. GÖR tanısında altın standart özefageal pH monitorizasyonu olsa da, prematüre bebekler için bu yöntem yalnızca asidik reflüyü ölçtüğü için yetersizdir. Çünkü çoğunlukla sütle beslenme gastrik asidi tamponlayarak asidik reflünün tespit edilmesini engellemektedir. Süt ile beslendikten sonraki 3 saat boyunca gastrik pH 4'ün üstünde olmaktadır. Bu nedenle 'çoklu intra-luminal elektrik impedans monitorizasyon' yöntemi uygulanarak asidik olrnyan reflüler de saptanabilmektedir.^{58,74,75} Bunların dışında kontrastlı radyolojik yöntemlerin anatomiye gösterme avantajı olsa da GÖR hastalığı için değeri zayıftır. Prematüre bebeklerde GÖR hastalığının yönetiminin zor olmasının en büyük nedeni tanısal gerçek anlamda geçerli bir yöntemin olmaması ve mevcut yöntemlerin (pH metre, impedans ölçer) invazif ve prematüre bakım merkezlerinde pratik uygulanabilir olmamasıdır. Gerçekten de basit, daha az invazif ve tanısal değeri yüksek testlere ihtiyaç vardır.^{58,74,75} Tedavide uygulanan ilaçlar; eritromisin, H₂ reseptör antagonistleri, proton pompa inhibitörleri, domperidon ve sodyum aljinat olarak özetlenebilir. Eritromisin prokinetik ajan olarak kullanılmakta, ancak önerilen düşük dozlardan ziyade yüksek dozlarda bu etkisi daha belirgin olmaktadır. Ayrıca pH metre veya intra luminal impedans yöntemleri ile etkisi kanıtlanmış değildir. H₂ reseptör antagonistleri yan etkileri ve rutin kullanımda NEK'e yatkınlık oluşturmaları nedeniyle önerilmemektedir. Proton pompa inhibitörleri için prematüre bebeklerde yeterli kanıta dayalı bilgi oluşmamıştır ve güvenilirliği iyi çalışılmamıştır. H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri özefajit varlığı veya şüphesinde verilebilir.^{58,76} Domperidon ile ilgili prematüre çalışmaları kısıtlı olsa da bebeklik ve çocukluk döneminde uzun süre oral kullanımda (8 hafta) postprandial reflü sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Son olarak, sodyum aljinat tedavisi ile ilgili çalışmalar kısa dönem ve yalnızca hastanede yatan prematüre bebekleri içerse de prematürelerdeki GÖR'de etkin ve güvenilir olduğu düşünülmektedir.^{58,76}

2.7. Prematüre Bebeklerin Beslenmesinde Prebiyotik ve Probiyotiklerin Yeri

Özellikle son 10 yılda sağlığımız ve hastalıklar açısından barsak florasının muhtemel rolü ile ilgili bir bilgi patlaması yaşamaktayız. Probiyotikler ve prebiyotiklerin ayrı ayrı veya birlikte (sinbiyotik) kullanılarak yenidoğan döneminde oluşan bakteriyal kolonizasyonunun manüpile edilmesi görüşü büyük bir ilgi doğurmaktadır. Bu ürünlerin pediatrik yaş grubunda dünya genelinde popülerlik kazanması prematüre bebeklerde de muhtemel faydaları açısından araştırmalarına yol açmıştır.^{77,78,79} Spontan yolla gerçekleşen doğum sırasında temas edinilen vajinal flora yenidoğanların barsak florasının temelini oluşturur. Sezaryen doğum nedeniyle vajinal floraya temasın gerçekleşmemesi, gebelere ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan bebeklere kullanılan geniş spektrumlu antibiyotikler normal barsak florasının oluşmasını olumsuz etkiler. Prematüre bebekler, tam olgunlaşmamış cilt mukozası ve GİS immüniteleri gibi nedenlerle hastanede bulunan bakterilerin kolonizasyonlarına ve dolayısı ile de hastane enfeksiyonlara daha yatkındırlar. Dışarıdan verilen probiyotiklerin patojen bakterilerle yarışarak onların barsak duvarında kolonizasyonunu ile translokasyonunu engellediği, toksinleri uzaklaştırdığı ve barsak immunitesini uyardığı gösterilmiştir.^{77,80}

Probiyotiklerin yenidoğanlarda kullanımı ile beslenme intoleransı, NEK, sepsis, bebeklik koliği ve sarılık gibi erken dönem sorunlarının yanı sıra atopik dermatit, ürogenital enfeksiyon, diyare ve kabızlık gibi özel hastalıklardaki etkileri güncel araştırma konularıdır.^{77,78,79,81}

2.7.1. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Bağırsak mukozasına trofik etki, intestinal pH'yı azaltma, patojenlerin adherensini ve kolonizasyonunu önleme, mukozal geçirgenliği azaltma, intestinal motiliteyi ve mukus üretimini düzenleme, immün sistemin uyarılması, karsinojen ve mutajen üretiminin azaltılması probiyotiklerin bilinen etki mekanizmaları arasında sayılabilir.^{77,78,79}

2.7.2. Nekrotizan Enterokolitin Önlenmesi ve Beslenme İntoleransında Probiyotik Kullanımı

Doğumda steril olan GİS normal florası yenidoğan döneminde oluşmaya başlamakta ve giderek olgunlaşmaktadır. GİS'in kommensal bakterilerle kolonizasyonu, bakteriyel enfeksiyonlara karşı önemli savunma organlarından biri olan bağırsağın gelişim ve olgunlaşması için gereklidir. *Laktobasiller* ve *bifidobakteriler* sağlıklı, anne sütü ile beslenen term yenidoğan bebeğin bağırsak florasının oluşturan başlıca probiyotik bakterilerdir. Aksine prematüre bebeklerde sezeryan ile doğum, anne sütü ile beslenmenin azlığı, yoğun bakım ünitesi mikroorganizmaları ve kullanılan antibiyotik tedavileri nedeni ile normal bağırsak kolonizasyonu gecikmekte ve patojen bakterilerle kolonizasyon sıklaşmaktadır. Bu sebeple prematüre bebeklerin bağırsakları baskın olarak *koliformlar*, *enterokoklar* ve *bakteriodes* türleri ile kolonize olmaktadır. NEK gelişiminden önce bağırsak florasının çeşitli bakteri tiplerinde azalma ve enterobakteriler tarafına kayma olduğu gözlemlenmiştir. Potansiyel olarak patojen mikroorganizmalarda artma ile beraber normal flora elemanlarındaki azalma prematüre bebekleri NEK gelişimi için riskli hale getirmektedir. Bağırsakta patojen gelişiminin, preterm ve term bebeklerin bağırsağında normalde bulunan patojen olmayan bakterilerin kolonizasyonunun uyarılması ile önlenebileceği düşünülmektedir.^{77,78}

Bugüne dek yenidoğan bebekler ile yapılan pek çok çalışmada, probiyotik kullanımının, NEK sıklığı üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Yapılmış olan bu çalışmalarda oral yoldan verilen *Bifidobacterium (Rinfantis)*, *B.lactis*, *Lactobacillus acidophilus (Lacidophilus)* gibi probiyotiklerin NEK sıklığını azalttığı gösterilmiştir.^{2,66,69} Prematüre bebeklerde *B.lactis* kullanımının etkilerinin incelendiği bir derlemede, *B.lactis* kullanımı ile fekal bifidobakteri sayısının arttığı, *enterobakteri* ve *klostridium* türlerinin, dışkı pH ve calprotectin konsantrasyonunun azaldığı, dışkı IgA ve kısa zincirli yağ asidi konsantrasyonunun arttığı, bağırsak geçirgenliğinin azaldığı, ancak NEK ve neonatal sepsis sıklığı ve antibiyotik kullanımı üzerine etkisinin olmadığı rapor edilmiştir.^{77,78,81}

Deshpande ve ark.'larının 11 çalışmayı rapor ettiği bir meta-analiz çalışmasında; çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde hayatın ilk 10 günü içerisinde probiyotik tedavisi başlanırsa NEK insidansının % 30 azaldığı, evre 2 ve üzeri NEK olan bebeklerde ölüm riskinin düştüğü, sepsis riskinin azalmadığı bulunmuştur.⁸²

Laktobaciller ve *Bifidobacteriler* genel olarak patojen olmayan bakteriler olarak kabul edilirler. Literatürde yüksek doz *Lactobacillus* alımından sonra immün yetmezlik ve hasta prematüre bebekte gelişen *Lactobacillus* bakteriyemisi birkaç olgu ile sınırlı olarak rapor edilmiştir.^{77,83}

Sonuç olarak, NEK'ten korunmada ve NEK ciddiyetinin azaltılmasında, probiyotik kullanımı ümit verici bir yaklaşım olmasına rağmen mevcut veriler yenidoğan bebeklerde uygun probiyotik standardizasyonu için yeterli görünmemektedir.⁸¹ Çoğu çalışmada çeşitli probiyotik kombinasyonları ve dozları değişik sürelerde kullanılmıştır. Metodolojideki bu farklılıklar prematüre bebek popülasyonu için en faydalı probiyotik suplementasyonunun belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Hangi suş veya suş kombinasyonlarının en fazla ölçüde yarar sağlayacağı sorusuna günümüzde halen yanıt bulunamamıştır. Bu bilgiler ışığında FDA ve Eropan Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) günümüzde ümit vaat edici olmasına rağmen 1500 g altı prematüre bebeklerde rutin probiyotik kullanımını önermemektedir.⁷⁸

2.7.3. Prebiyotiklerin Prematüre Beslenmesinde Rolü

Prebiyotik terimi ilk 1995'te Gibson ve Roberfroid tarafından büyümeyi, kolondaki sınırlı bakterilerin aktivitesini, konağın sağlığını arttıran sindirilmeyen gıda komponentleri olarak tanımlanır.⁷⁷ Anne sütündeki oligosakkaritler prebiyotik prototipi olarak düşünülür. Çünkü anne sütü ile beslenen bebeklerin kolondaki *Bifidobacteri* ve *Laktobasillerin* büyümesini kolaylaştırır.⁷⁷

Anne sütündeki prebiyotik oligosakkaritlerin enteral toleransı arttırdığına inanılmaktadır. Prematüre formüla içine kısa zincirli galaktooligosakkarit/ uzun zincirli fruktooligosakkarit oranı 9:1, 0,8 g/ 100 ml olacak şekilde beslenen bebeklerle diğer formüla ile beslenen bebekler karşılaştırılmış, beslenme özellikle 31 hafta altında büyüme, fekal karakteristik, gastrointestinal semptomlar, NEK ve sepsiste iyileşmeye katkıda bulunduğu görülmüştür.^{77,84} Çoğu immatür bebekte prebiyotik destek hem güvenli hem de enteral toleransa katkı sağlar.^{77,85}

Beslenmeye prebiyotik oligosakkarit desteğinin eklenmesinin etkinliği ve güvenilirliğini inceleyen bir meta analizde NEK ve sepsis insidansını azalttığı gibi preterm bebeklerde fiziksel gelişimi iyileştirdiği gösterilmiştir. Preterm bebeklerin

spesifik prebiyotik kullanımının etkinliği açısından yeterli kalite ve miktarda kanıt bulunmadığından klinik pratikte kullanımına karar vermek güçtür. ESPGHAN bebeklerin beslenmesine prebiyotik olarak oligosakkarit eklenmesinin herhangi bir klinik fayda sağladığına dair yeterli yayınlanmış kanıt olmadığına dikkati çekmiştir. Beslenmesine profilaktik ya da terapötik amaçlı oligosakkarit eklenmesi genel olarak önerilmemiştir.^{77,86}

Probiyotikler çeşitli faydaları gösterilmekle birlikte, kanıta dayalı tıp uygulamaları gereği daha spesifik, özellikle de suş ve yan etki bazlı çalışmaların sunumuyla bu alandaki soru işaretlerine yanıt bulmamız kolaylaşacaktır. Genellikle yenidoğan intestinal mikrobiyata çalışmaları kültür bazlı çalışmalardır. Şu anda intestinal mikrobiyata çeşitliliği anlamak için yürütülen denatüre gradient jel elektroforez, terminal restriksiyon uzun parça polimorfizmi ve otozomal ribozomal intergenetik boşluk analizi gibi moleküler çalışılmalar da bu alanda bizlere yardımcı olacaktır.^{77,85}

2.8. Prokinetik İlaçlar ve Tedavideki Yeri

2.8.1. Eritromisin

Geniş bir antimikrobiyal etki spektrumu nedeni ile sıklıkla kullanılan eritromisin 1950'lerde keşfedilen bir makrolid antibiyotiktir.⁸⁷ Itoh ve arkadaşları, 1984 yılında eritromisin köpeklerin GİS'inde immunoreaktif motilin konsantrasyonlarının (İMK) artması ile birlikte kuvvetli kontraksiyonlara neden olduğunu ve kontraksiyonların doğal İMK'lere benzediğini göstermişlerdir.⁸⁸ Yine aynı araştırmacılar 15 sağlıklı insan üzerinde 15 dakika süreyle 1-3 mg/kg/saat olacak şekilde eritromisin infüzyonunun GİS'de immunoreaktif motilin konsantrasyonunda artış olmaksızın İMK'in başlamasına neden olduğunu göstermişlerdir.⁹ Eritromisin motilin reseptörlerine agonistik etki göstererek mide boşalmasını hızlandırır.⁹ Böylece eritromisin motilin reseptör agonisti olarak motilinin fizyolojik etkilerini taklit ettiği anlaşılmıştır.^{9,89,90} 22 aminoasitli bir polipeptid olan motilin ince barsakların proksimalinde, mukozada yer alan endokrin hücrelerden salgılanır.⁷⁵ Fizyolojik dozlardaki motilin, İMK'i ve katı gıdaların gastrik boşalmasını stimüle eder, ince barsak geçiş zamanını kısaltır.^{90,91} Motilinin; gastrik boşalmanın erken safhalarındaki etkisi daha belirgindir. Motilin kısa yarı ömrü ve

pahalı olması nedeni ile tedavide kullanılmamaktadır. Bu durumda motilin agonisti olarak bilinen eritromisin ve deriveleri gastrokinetik ilaç olarak kullanılmaktadır.

Beslenme intoleransı gelişen preterm bebeklerde eritromisinin kullanıldığı çalışmalarda,¹¹ eritromisin, tam enteral beslenmeye geçmeyi hızlandırdığı ve parenteral nutrisyon süresini kısalttığı ve kateter ilişkili rekürren septisemi ataklarını azalttığı gösterilmiştir.¹¹ Bu çalışmalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Preterm yenidoğanlarda eritromisinin etkisiyle ilgili 10 RCT değerlendirildiği çalışmaların 7'sinde kurtarma tedavisi, 3'ünde profilaktik prokinetik ajan olarak kullanılmıştır.¹¹

Profilaktik olarak kullanılan çalışmalardan sadece Oei ve ark. yaptığı çalışmada başarılı olmuştur.⁷⁸ Bütün bu profilaktik çalışmalarda ayırım yapılmaksızın (prokinetik ihtiyacı olan ve olmayan) tüm bebekler alınmıştır.⁷⁸ Bu nedenle profilaktik RCT'larda eritromisinin enteral beslenmenin kolaylaştırılmasında etkisi tam olarak ortaya konamamıştır.¹¹

Kurtarma tedavisi yapılan 7 RCT'dan 4 ünde eritromisin tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırmıştır. Bu 7 RCT'da eritromisin düşük doz, orta yüksek doz ve yüksek doz şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda preterm bebeklerde prokinetik ajan olarak eritromisinin etkin ve güvenilir olduğu, oral eritromisinin tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı ve parenteral nutrisyon süresini kısalttığı gösterilmiştir.¹¹ Ayrıca parenteral beslenmeye bağlı kolestaz riskini % 50 azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte kateter ilişkili rekürren septisemi episodları da azalmıştır. Bu çalışmalarda eritromisine bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.¹¹

Bu 10 RCT'ın sonucunda; Kurtarma tedavisinin profilaktik tedaviden daha etkin olduğunu orta-yüksek doz tedavinin düşük doz tedaviden daha etkin olduğunu; intragastrik tedavinin intravenöz tedaviden daha etkin olduğunu göstermiştir.¹¹

Ancak bu çalışmalarda uzun dönem bağırsak florasına etkileri ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizma gelişimi yeterince değerlendirilmemiştir. Eritromisinle ilgili Mohammadzadeh ve ark. yaptığı bir başka çalışmada oral profilaktik düşük dozda eritromisin kullanılmış ve sonuç olarak tam beslenmeye geçiş süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan farklıymış. Bu çalışmada eritromisine bağlı ciddi bir yan etki izlenmemiştir.¹² Yüksek doz eritromisinin kurtarma tedavisi olarak kullanıldığı başka bir çalışmada iki grup arasında tam beslenmeye geçiş süresi için istatistiksel fark

gözlenmemiştir.¹³ Yapılan çalışmalarda eritromisin düşük doz, orta yüksek doz ve yüksek doz olarak kullanılmıştır.¹¹

Tablo 3. Profilaktik Eritromisin Kullanılan 3 RCT Çalışma¹¹

	Stenson et al.	Patole et al.	Oei et al.
Amaç	Profilaksi	Profilaksi	Profilaksi
Vaka sayısı	76	73	43
Çalışmaya alınma kriteri	Ventile edilen bebekler <31 GH	<32 GH	≤32 GH
Çalışmaya alınmama kriterleri	Major konjenital anomali	Major konjenital anomali,kromozomal anomali	Major konjenital anomali, kromozomal anomali, asfiksi (apgar skoru 5. Dk <5 ise) sepsis, NEK, organik intra abdominal patoloji, IVH (grade 1 üzerinde)
Eritromisin kullanımı			
Doz	Yüksek doz (3x15/mg/kg/gün)	Yüksek doz (4x12mg/kg/gün)	Düşük doz (4x2.5mg/kg/gün)
Süresi (gün)	7	Tam beslenmeye geçene kadar veya 14 gün	10
Verilme yolu	İntravenöz	Oral	Oral
Bulgular	Yararsız	Yararsız	Enteral beslenmeyi hızlandırdı
Yan etki	Yok	Teofilin düzeyinde artma	Yok

Tablo 4. Kurtarma Tedavisi Olarak Eritromisin Kullanılan 7 RCT Çalışma¹¹

	EIHennawy et al.	Ng et al.	Cairns et al.
Amaç	Kurtarma	Kurtarma	Kurtarma
Vaka sayısı	27	24	60
Çalışmaya alınma kriteri	29-36 GH,DA 900-2000 gram,8 günde tam beslenmeye başlayamama intravenöz beslenmeye devam edilmesi	DA ≤1500 gram, 1 haftada beslenmeye başlayamama veya günlük 20cc/kg beslenme artışı yapılamaması	<37GH, 3. Gün ve sonrasında beslenememe veya beslenmenin devam edememesi
Çalışmaya alınmama kriterleri	Sepsis, vazopressör veya opioid kullanımı, devamlı beslenme, NEK,konje-nital veya kromozomal anomali,intestinal myopati,karaciğer yetmezliği veya hepatit	Sepsis , konjenital veya kromozomal anomali,antenatal doplerde diastolik akım kaybı	NEK,ilesus
Doz	Düşük doz (4x1.5mg/kg/gün)	Düşük doz (3x5mg/kg/gün)	Düşük doz (4x3mg/kg/gün)
Süresi (gün)	8	Tam Enteral beslenmeden 1 hafta sonrasına kadar	Tam enteral beslenmeye geçene kadar
Verilme yolu	oral	oral	intravenöz
Eritromisin / Placebo (tam enteral beslenmeye geçiş günleri)	31 ± 15/36± 16	24.9 ± 2.9/30.8± 4.1	13 ± 14.1/26.5 ± 20.5
Bulgular	faydasız	faydasız	Faydasız
Yan etki	yok	yok	yok

Tablo 4'ün devamı

	Aly et al.	Nuntnarumit et al.	Ng et al. (pilot çalışma)	Ng et al. (sonuç çalışması)
Amaç	kurtarma	kurtarma	kurtarma	kurtarma
Vaka sayısı	60	46	56	182
Çalışmaya alınma kriteri	<37GH, beslenme sonrası 6 saat sonra bakılan gastrik rezidünün %30 ve üzerinde olduğu beslenme intoleransı	<35 GH, DA <1800 gram, ≥5.gün ve sonrası beslenmeden sonraki 3. Saatte bakılan gastrik rezididünün >%50 ve üzerinde günde iki kez tekrar etmesi	DA <1500 gram, hayatın ilk 14 günü içinde 75cc/kg/gün beslenememe	DA <1500 gram, hayatın ilk 14 günü içinde 75cc/kg/gün beslenememe
Çalışmaya alınmama kriterleri	Sepsis, NEK, konjenital veya kromozomal anomali, GİS anomali, organik intra abdominal hastalık, asfiksi	Sepsis, NEK, konjenital veya kromozomal anomali, GİS anomali, siyanotik konj. kalphastalığı, elektrolit anormallikleri, metabolik anormallikler, fentanil, indometazin, paralizi yapan ilaçlar kullanımı	Sepsis, NEK, konjenital veya kromozomal anomali, siyanotik konjenital kalp hastalığı, ilk 14 günde gastrointestinal cerrahi geçirmiş olmak	Sepsis, NEK, konjenital veya kromozomal anomali, siyanotik konjenital kalp hastalığı, ilk 14 günde gastrointestinal cerrahi geçirmiş olmak
Doz	Düşük doz /1mg/kg/her 8 saate)	Intermediate/yüksek doz4x10mg/kg/gün 2gün) sonra (4x4mg/kg/gün 5gün)	Yüksek doz (12.5mg/kg/her 6 saate)	Yüksek doz (12.5mg/kg/her 6 saate)
Süresi(gün)	Bilinmiyor	7	14	14
Verilme yolu	oral	Oral	Oral	Oral
Eritromisin/Pl ase-bo (tam enteral beslenmeye geçiş günleri)	>32 GH grub 10.5 ± 4.1 / 16. 3± 5.7 ≤32 GH grub 18.7 ± 8.1 / 20.7 ± 6.1	7 /13	13.5/25	26 /38
Bulgular	>32 GH grub'ta etkili	Etkili	Etkili	Etkili
Yan etki	Yok	Yok	Yok	Yok

2.8.2. Domperidon

Benzimidazole türevi olan domperidon, mide ve barsaktaki dopamin reseptörleri ve 4. ventrikülün zeminindeki kemoreseptör trigger zon üzerine etki eden, kolinerjik aktivitesi olmayan periferik dopamin antagonistidir. Kan-beyin bariyerini az geçtiği için nörolojik yan etkileri metaklopromide göre daha azdır.⁹³ Gastrointestinal sistemde D1 ve

D2 olmak üzere iki farklı dopamin reseptörü vardır. Domperidon bir D2 reseptör antagonistidir. Mide ve barsaklarda postsinaptik alfa-1 reseptörlerini bloke edici etkisi de bildirilmiştir.⁹⁴ Mide kas kontraksiyonlarının dopamin ile inhibe edildiği gösterilmiştir. D2 reseptörlerini antagonize eden domperidon ise bu etkiyi ortadan kaldırarak gastrokinetik etkiyi gösterir.⁹⁵

Domperidon, aç karına oral yolla alındığında, hızla emilerek, 30 ile 60 dakika arasında plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Oral yolla alınan domperidonun mutlak biyoyararlanımının düşük olması (yaklaşık %15), barsak duvarı ve karaciğerdeki yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır. Normal bireylerde yemeklerden sonra alındığında domperidonun biyoyararlanımı artmakla birlikte, gastro-intestinal yakınmaları olanlar, domperidonu yemeklerden 15-30 dakika önce almalıdır. Mide asidinin azalması domperidonun emilimini bozar. Önceden alınan simetidin ya da bikarbonat oral biyoyararlanımı azaltır. Yemeklerden sonra oral yolla alındığında, doruk plazma seviyesine ulaşma süresi hafifçe uzar ve eğri altında kalan alan hafifçe artar.⁹⁶

Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz; ilk uygulamadan sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi olan 18 ng/ml ile, iki hafta süre ile günde 30 mg uygulama sonrası, 90 dakika sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi, 21 ng/ml, yaklaşık olarak aynıdır. Domperidon %91-93 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Radyoaktif işaretli ilaç ile hayvanlarla yapılan çalışmalarda, dokulara büyük oranda dağıldığı, ancak beyin dokusunda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir. Sıçanlarda, plasentaya az miktarda geçer⁹⁶

Klinik kullanımdaki tecrübeler göre yenidoğan döneminde kullanılan domperidon ciddi yan etki yaratmamaktadır. Domperidon yenidoğan döneminde gastroözefagial reflü tedavisinde ve çocuklarda diyabetik gastroparezide kullanılmakta olup, özellikle diyabetik gastroparezide sisaprit'ten daha etkin olduğu gösterilmiştir.⁹⁷

Gounaris ve ark. yaptığı bir çalışma da; beslenme intöleransı semptomlarından en az bir tanesinin eşlik ettiği (abdominal distansiyon (1,5 cm/gün artış), gaita çıkımında gecikme (48 saat), kusma ve regürjitasyon) <34 GH < 2000 gr altındaki 22 bebek alınmış, domperidon ve serum fizyolojik (SF) verilerek hastaların mide boşalma zamanları karşılaştırılmıştır.¹⁴ Tüm hastalarda 48 saatlik ilaç uygulamasını takiben midenin ACSA tekrar edilen ultrasound ölçümleri ile izlenmiş ve ilk ölçüme göre yarıya inme zamanı tespit edilmiştir.¹⁴ Domperidon grubunda SF grubuna göre midenin antral

cross seksiyonel alanı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha hızlı yarılanmıştır. Çalışma domperidon alan bebeklerde gastrik boşalmanın anlamlı derecede daha hızlı olduğunu göstermekteydi.¹⁴ Ayrıca bu çalışmada anne sütü veya mama alan bebeklerde domperidonun etkinliğinin farklı olmadığı ve domperidon alan bebeklerde gaita sayısının arttığı gösterildi. Hiç bir hastada ciddi bir yan etki gözlenmedi.¹⁴

Djeddi ve ark. yaptığı bir çalışma⁹⁸ ve Rocha ve ark yaptığı başka bir çalışma da (4 aylık bir bebekte 1 ay süresince 0.6 mg/kg/ 8 saatte bir verilmiş) QT aralığında uzama tespit edilmiştir.⁹⁹ Günlemez ve ark. yaptığı çalışmada ise, domperidonun QT'yi uzatma potansiyeli olan ilaçlarla kullanıldığında etkilerini potansiyelize ettiğini ancak normal preterm bebeklerde QT'de istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden olmadığını göstermişlerdir. Domperidon yüksek dozda ve uzun süre kullanılacaksa yan etki potansiyeli daha belirgin olarak ortaya çıkabilir.¹⁰⁰

2.8.3. Metaklopromid

Benzamid türevi bir dopamin antagonistidir. Merkezi sinir sistemi ve periferde D2 reseptörlerini bloke eder. Kemoreseptör trigger zonu inhibe ederek güçlü antiemetik etki gösterir. Mide barsak çeperindeki kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini ve muskarinik reseptörlerden salıverilen asetilkoline duyarlılığını arttırarak belirgin kolinerjik etki gösterir. Bu etki gastrointestinal sistemin üst kısmında belirgindir ve atropinle bloke edilir. Bu bölgede asetilkolin salıverilmesinin, kolinerjik sinir uçlarında yerleşmiş olan ve salıverilmeyi frenleyen serotonin 5HT3 reseptörlerini bloke ederek arttırdığı gösterilmiştir. Vücuttaki tüm 5HT3 reseptörlerini bloke eder.^{21,101,102} Mide motilitesi ve mide fundus tonusunu arttırır, pilor ve duodenumu gevşeterek gastrokinetik etki gösterir. Özefagus peristaltik kontraksiyonlarını güçlendirir; özefageal sfinkterin tonusunu arttırır ve regürjitasyonu zorlaştırır. Jejunum motilitesini de hızlandırır.^{21,101,102}

2.8.4. Sisaprid

Gastrik boşalmayı hızlandıran gastrokinetik bir ajandır. Kolon ince barsak özefagus gibi gastrointestinal kanalın diğer bölgelerinde de motilite üzerine etki gösterir. Sisaprid antidopaminerjik özellikleri olmaksızın ve gastrik sekresyonu etkilemeden, miyenterik pleksustan asetilkolin salınımını stimüle eder.^{21,103}

2.8.5. 5-Hidroksitriptamin (5-HT3) Reseptör Antagonistleri

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda 5-HT3 reseptörlerinin gastrointestinal motilitenin regülasyonunda önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Spesifik 5-HT3 reseptör antagonistleri tropisetron, ondansetron ve renzaprid sentez edilmiştir. Bu maddelerin santral antiemetik etkileri vardır. Tropisetron normal bireylerde katı gıdaların gastrik boşalmasını hızlandırır.^{21,104}

2.9. Mide Boşalmasının Tespitinde Kullanılan Yöntemler

İnsanlarda gastrik motilite çalışmalarında birçok tanı yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemler; 1) mide boşalmasının ölçülmesi, 2) intraluminal basınç ölçülmesi, 3) gastrik elektrik aktivitenin kaydedilmesi esasına dayanmaktadır.^{21,105,106,107}

1-Mide boşalmasının ölçülmesi:

- a-**Entübasyon ve mide içeriğinin aspirasyonu
- b-**Radyolojik-radyopak işaretleyiciler
- c-**USG
- d-**Manyetik rezonans
- e-**Potansiyel tomografi uygulaması/epigastrik impedans
- f-**Parasetamol absorpsiyon hızı
- g-**Sintigrafi (solid ve veya liquid yiyecekler)

2-Manometri

3-Elektrogastrografi

2.9.1. Entübasyon Yöntemleri

Ewald test yiyeceği metodunda katı ve sıvı yiyecekler birlikte alınmakta, 30 veya 60 dk sonra bütün gastrik içerik aspire edilmektedir. Bu metodla katı yiyecek partikülleri tüpe yapışabilir. Bu teknikte gastrik hacme katkıda bulunan mide sekresyonun hacmi ölçülemez.^{7,94,95,96} Seri test yiyeceği adı verilen diğer teknikte ise sıvı yiyeceğe absorbe olmayan bir marker eklenir. Çalışma farklı günlerde tekrar edilip her seferinde farklı zamanlarda gastrik içerik aspire edilerek her örneğin içindeki markerın hacim ve konsantrasyonu hesaplanarak mide boşalma hızı ve paterni tespit edilir. Bu yöntem farklı günlerde entübasyon gerektirdiğinden pratik değildir.^{21,106,107,108} Nazoduodenal tüp kullanılarak yapılan diğer bir entübasyon yönteminde ise, içinde

marker olan test yiyeceği mideye bırakıldıktan sonra duodenumdan seri aspirasyonlar yapılır. İntestinal entübasyon metodları da invaziftir ve gastrik entübasyondan daha çok zaman alır.²¹

2.9.2. Radyolojik Yöntemler

1. Real-time ultrasonografi ise invazif olmayıp hastaya radyasyon vermez. Ancak doğru yorumlanabilmesi için tecrübeye gereksinim olması sadece sıvıların boşalmasının değerlendirilmesi gibi dezavantajları da vardır. Yenidoğanda yapılan çalışmalarda prokinetik ajanların midenin antral bölgesine küçülmeye neden olduğu gösterildikten sonra prokinetik ajan alan hastalarda midenin ACSA ölçülerek prokinetik ajanların değerlendirilmesi gündeme gelmiştir.^{109,110} Hata ve arkadaşlarının 12-38 GH arasında 35 gebede yaptıkları bir çalışmada fetal gastrik mide hacmi değerlendirilmiştir.¹¹⁰

2. Potansiyel tomografi ise yine non-invazif olmayıp, multiple yüzey elektrotları ile doku direncindeki değişiklikleri ölçer. Abdominal direnç değişikliklerinin seri görüntüleri ile mide boşalma profili elde edilir.^{21,105,106,107} Mideden absorbe olmayıp barsaktan absorbe olan parasetamol, glukoz gibi maddelerin kan ve tükürük konsantrasyonları ölçülerek de sıvıların mide boşalması konusunda kabaca fikir edinilebilir.^{21,105,106,107}

3. Sintigrafik Yöntemler: Mide boşalma sintigrafisi 1966 yılında Griffith ve ark.'larının mide boşalmasını kantifiye etmek amacıyla Cr⁵¹ ile işaretli yiyecek vererek sintilasyon kamerasını kullanmalarıyla başlamıştır.^{21,105,106} Daha sonraki yıllarda ise I¹³¹, Ind¹¹¹ ve Teknesyum^{99m} (^{99m}Tc) de bu amaçla kullanılmaya başlamıştır. Mide boşalma çalışmaları tek fazlı yapılabileceği gibi (katı yada sıvı) her faz farklı bir radyonuklid ajan ile işaretlenerek katı ve sıvı mide boşalması birlikte çalışılabilir.^{21,105,106,107}

2.9.3. Antroduodenal Manometri

Kronik psodoobstruksiyon, noropati ve miyopatisi olan olgularda antroduodenal manometri en değerli inceleme yöntemidir. Manometrinin normal bulunduğu olgularda mevcut semptomlar motilite bozukluğuna ait değildir.^{21,105,111,112} Elektrogastrografi

disritmiyi ve postprandial güç sinyali artışındaki yetersizliği gösterir. Mide boşalma zamanındaki değişiklikler ile ritm bozukluğu arasında bir korelasyon olmayabilir.^{21,113}

2.9.4. Gastrik Myoelektrik Aktivite

Serozal, intraluminal veya kutanöz olarak ölçülebilir.^{7,103} Elektrogastrografinin (EGG) dominant frekansı kesin olarak mide yavaş dalgalarının frekansını yansıtır. EGG amplitüdünde veya gücündeki rölatif değişiklikler mide kontraksiyonları ile koreledir. Disritmiler mide motor bozuklukları ile ilişkilidir. Postprandial EGG anormallikleri güçlü bir şekilde mide boşalmasındaki gecikmenin göstergesi olabilir. Bununla birlikte normal bir EGG mide boşalmasının normal olduğunun garantisini veremez. Mide motilite bozukluklarında EGG'nin pozitif prediktif değeri %60-90'dır.^{21,114,115}

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Grupların Oluşturulması

Çalışmamız Ocak 2011 - Mart-2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakımda yatarak tedavi gören <35 hafta <2000 gr altında beslenme intoleransı olan preterm bebekleri kapsamaktadır. Hastalar retrospektif olarak üç ayrı gruba ayrılarak incelenmiştir. 1.grup eritromisin alan hastalar, 2. grup domperidon alan, 3.grup prokinetik ajan kullanılmayan ve beslenme intoleransına yönelik herhangi bir başka tedavi yönteminin uygulanmadığı hastalardan oluşmaktadır. Tüm gruplar ayrıca kendi içinde üç alt gruba (≤ 999 gram altı ve ≥ 1000 gram üzeri, ≤ 1499 gram altı ve ≥ 1500 gram üzeri, ≤ 31 gestasyonel hafta 6 gün altı ve ≥ 32 gestasyonel hafta üzeri) ayrılmıştır. Tüm hastalar ilk 5 gün içinde beslenemeyen ve gastrik rezidünün yanı sıra; abdominal distansiyon, kusma, apne, bradikari ve saturasyon düşüklüğü bulgularından en az birinin eşlik ettiği vakalardan oluşmaktadır. Çalışmaya alınmama kriterleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Vakaların Çalışmaya Alınmama Ölçütleri

• Konjenital anomali	• Ağır sepsis
• Gastrointestinal sistem anomalisi	• Başka prokinetik ajan ve/veya beslenme intoleransına yönelik herhangi bir tedavi yöntemi uygulanması (gliserinli lavman gibi)
• İnvazif mekanik ventilasyon	• Nekrotizan enterokolit veya şüphesi varsa
• Ciddi asfiksi (metabolik asidozun eşlik ettiği pH <7)	• Apgar skorunun 0-3 arasında (5.-10.-15 dk)
• Ağır nörolojik sekel (Evre 3-4 IVH, koma, hipotoni)	• MODS (multi organ yetmezliği)
• Opiod kullanımı	
• İnotrop kullanımı	

Tablo 6'da Çalışma hastalarının klinik özellikleri, takip ve tedavi parametreleri için kullanılan form gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma Hastalarının Klinik Özellikleri, Takip ve Tedavi Parametreleri İçin Kullanılan Form

Beslenme İntoleransı Kriterleri	
<ul style="list-style-type: none">İlk 5 günde beslenememe ve gastrik rezidü varsa (Bir önceki beslenmenin %50'sinden fazla veya 2cc/kg 'dan fazla)-Ek olarak en az biri varsaAbdominal Distansiyon ()Kusma ()Apne, Bradikari ()Saturasyon Düşüklüğü ()Tedavi başlama günü ()	Eritromisin EKG İzlemi: (0, 3, 7, 14. günler) Domperidon EKG İzlemi: (0, 3, 7, 14. günler) Eritromisin Alan Bebeklerde hipertrofik pilor stenozu () TPN alıyor mu () (TPN, total beslenmenin %75'ine ulaşınca kesilecek.) Umbilikal Ven Kat. () kaç gün () Umbilikal Arter Kat. () kaç gün () Santral Kat. () Santral Kat. günü () Non İnvazif Mekanik Ventilasyon () Teofilin () CRIB (<1500gr ve <32 gestasyonel hafta) () SNAP-PE-II (Tüm hastalarda) ()
İlaçların Tedavi dozları Eritromisin: 4 x 10mg/kg 2 gün 4 x 4mg/kg 5 gün (max.7gün) Domperidon: 3 x 0.3mg/kg (max. 7gün)	Mide içeriği hacimlerinin ölçülmesi (beslenme sonrası) 1. saat () 2. saat ()
Eritromisin ve Domperidon Grubunda Tedavi Kesilme Endikasyonları: Gastrik rezidü (bir önceki beslenmenin %50 si) , Günlük iki kez bol kusma, Abdominal distansiyon (karın çevresinde 1,5 cm den fazla büyüme), Bir kez bile olsa safralı ve kanlı kusma, NEK	
Eritromisin ve Domperidon Grubunda Tedavi yeniden başlama Endikasyonu: Bulgular 24 saat içinde toparlanırsa tedavi yeniden başlanacak	
Gastrik Rezidünün Şekli: Kanlı () Safralı () Sindirilmemiş Mama ()	
Beslenme Şekli: OG. Bolus () OG. Drip () Oral () Diğer:	
Beslenme Ürünü: As () Mama () Portifiye As ()	
Eritromisin Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası () Domperidon Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası () Kontrol Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası ()	Beslenme Aralığı () Beslenmeye Kaçınıcı Gün Başlandı () Günlük Ortalama Kilo Artışı () Beslenmeye Başlama Miktarı () Günlük Ortalama Aldığı Kalori () Günlük Beslenme Artışı () Full Beslenmeye Kaçınıcı Gün Geçildi () Tedaviye Başlama Günü ()

3.2. Genel Tedavi ve Takipler

Tüm gruplar doğum ağırlığı cinsiyet ve gestasyonel hafta gibi demografik veriler için ve Tablo 3.2'de gösterilen klinik parametreler için taranmıştır. Eritromisin

süspansiyon oral olarak (4 x 10mg/kg 2 gün, 4 x 4mg/kg 5 gün, toplam 7 gün), domperidon süspansiyon oral olarak (3 x 0.3mg/kg toplam 7 gün) verilmiştir. 3. gruba (kontrol grubu) herhangi bir prokinetik ajan kullanılmadığı gibi beslenme intoleransına yönelik herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmamıştır. Eritromisin grubu 30 hasta, domperidon grubu 21 hasta ve kontrol grubu 22 hastadan oluşmaktadır. Tedavi başarısı, tedavinin başlangıcından sonraki 15. günde tam beslenmeye geçip geçemediklerine bakılarak değerlendirilmiştir.

Ünitemizde beslenme intoleransı olan prematüre bebeklerde bir dönem rutin yapılan USG takiplerinde, eritromisin, domperidon ve kontrol grubunda 7 günlük tedavi sonrası mide içerik hacimleri beslenmeyi takip eden 1. ve 2. saatte ölçülerek, mide boşalma hızları değerlendirilmiştir.

Prokinetik ajan alan hastalar ilaç yan etkiler için de araştırıldı (Tablo 3.3). Eritromisin ve domperidon alan tüm hastalar ilaçların kardiyak yan etkileri için 0, 3, 7, 14. günde (Özellikle uzun QT intervali) EKG ile değerlendirilmiş ve eritromisin kullanılan tüm hastalar olası hipertrofik pilor stenozu için izlenmiştir. Prokinetik ajan kullanan hastalarda izleme alınan olası yan etkiler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Prokinetik Ajan Alan Hastalarda İlaç Yan Etkileri

Eritromisin grubunda:	Domperidon grubunda:
<ul style="list-style-type: none">• Hipertorfik pilor stenozu• Fetal kardiyak aritmi• Uzun QT intervali	<ul style="list-style-type: none">• Fetal kardiyak aritmi• Uzun QT intervali

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 15 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$), kategorik veriler yüzde olarak verilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Non prametrik olan veriler Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2011 - Mart-2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakımda yatarak tedavi gören <35 hafta <2000 gr altındaki beslenme intoleransı olan preterm bebekleri kapsamaktadır. Bu çalışma retrospektif olarak yapılmış olup beslenme intoleransı olan 73 preterm yenidoğan değerlendirilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır, eritromisin grubu 30 hasta, domperidon grubu 21 hasta ve kontrol grubu 22 hastadan oluşmaktadır. Hastaların 40'ı (%54,8) kız, 33'ü (%45,2) erkek idi. Eritromisin grubunda ortalama doğum ağırlığı 1331,8± 477,9 gram, ortalama gestasyonel yaşı 30,1±2,3 haftaydı. Domperidon grubunda ortalama doğum ağırlığı 1450±466,5 gram, ortalama gestasyonel yaşı 31±2,8 haftaydı. Kontrol grubunda ortalama doğum ağırlığı 1170,9±386,2 gram, ortalama gestasyonel yaşı 29,9±2,1 haftaydı. Üç grubun demografik verilerin için karşılaştırılmasında gruplar arasında İstatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Eritromisin, Domperidon ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

	Eritromisin (n: 30)	Domperidon (n: 21)	Kontrol (n: 22)	P değeri
Ortalama gestasyonel yaşı (hafta) ±SD	30,1±2,3	31 ± 2,8	29,9 ± 2,1	0,181
Ortalama doğum ağırlığı (gram) ±SD	1331,8±477,9	1450±466,5	1170,9±386,2	0,185
Cinsiyet				
Kız (%)	16 (53.3)	12 (57.1)	12 (54.5)	0,964
Erkek (%)	14 (46.7)	9 (42.9)	10 (45.5)	
Doğum şekli				
C/S (%)	30 (100)	19 (90.5)	21 (95.5)	0,239
NSVY(%)	0 (0)	2 (9.5)	1 (4.5)	

± SD: standart sapma

Beslenme ürünleri için karşılaştırıldığında anne sütü ve mama ile beslenme için üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0,05) (Tablo 9). Zenginleştirilmiş anne sütü (ZAS); eritromisin grubunda hiç bir hasta almamıştı, domperidon grubunda 5 hasta (%23,8) almıştı ve kontrol grubunda 2 hasta (%9,1) almıştı. ZAS alma oranı,

domperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak diğer gruplara göre daha yüksekti (P: 0,018 < 0,05) (Tablo 9). Üç gruptaki bütün hastalar orogastrik bolus beslenme almıştı, hiçbir hasta oral beslenmemişti ve devamlı infüzyon (DRİP) ile beslenme şekli için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların Beslenme Ürünleri ve DRİP Beslenme İçin Karşılaştırılması

	Eritromisin n (%)	Domperidon n (%)	Kontrol n (%)	P
Anne sütü	30 (100)	20 (95,2)	22 (100)	0,285
ZAS	0 (0)	5 (23,8)	2 (9,1)	0,018
Formula	1 (3,3)	2 (9,5)	1 (4,5)	0,617
DRİP	12 (40)	11 (52,4)	13 (59,1)	0,375

Tablo 10. Grupların Beslenme İntoleransı Semptomları İçin Karşılaştırılması

	Eritromisin n (%)	Domperidon n (%)	Kontrol n (%)	Chi kare	P
Batın distansiyonu	18 (60,0)	15 (71,4)	13 (59,1)	0,900	0,638
Kusma	4 (13,3)	6 (28,6)	7 (31,8)	2,88	0,236
Safıralı rezidu	24 (80)	11 (52,4)	14 (63,6)	4,443	0,108
Kanlı rezidü	5 (16,7)	5 (23,8)	8 (36,4)	2,662	0,264

Üç gruptaki bütün hastalarda, ilk 5 gün içinde beslenme intoleransı bulguları ve üç gruptaki tüm hastalarda gastrik rezidü mevcuttu. Gruplar arasında batın distansiyonu ve gastrik rezidünün kanlı ve/veya safıralı olduğu durumlar için istatistiksel anlamlı fark yoktu. (P>0,05) (Tablo 10).

Tablo 11. Grupların Beslenme Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Eritromisin (n: 30)	Domperidon (n: 21)	Kontrol (n: 22)	P
Tedaviye başlama zamanı (gün)±SD	6,2± 0,5	6,3± 1,7	6.18 ± 0,4	0,404
Tam beslenmeye geçiş zamanı (gün) ±SD	7,7±0,6.1	6,6±6,1	5,4±6,2	0.437
Tedavi öncesi gaita sayısı±SD	2,20±0,92	2,1 ±0,60	2,4±0,51	0.128
Tedavi sonrası gaita sayısı±SD	3±0, 96	3,3±1,0165	2,6±0,58	0.085
Günlük aldığı enerji (kilokalori/kg)±SD	90,5 ± 3,7	88±19	91,1± 53,3	0.768
Günlük beslenme artışı (ml)±SD	14,5± 3,8	15,5 ±4,7	13,8± 3,7	0.466
Günlük ağırlık artışı (gr)±SD	12,2± 2,8	13,3± 3,2	12,5± 2,9	0.419
Beslenme aralığı (saat)±SD	2±0, 18	2,1±0, 40	2,2±0, 43	0,96

±SD: Standart sapma, ml: Mililitre, gr: Gram

Üç grup arasındatedaviye başlama zamanı, beslenme aralığı, günlük aldığı kalori, günlük beslenme artışı, günlük kilo artışı, tedavi öncesi gaita sayısı, tedavi sonrası gaita sayısı,ve tam enteral beslenmeye geçiş zamanı için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştı ($P>0,05$) (Tablo 11).

Tam beslenmeye geçiş başarısı için üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 12). Üç grubun tüm subgruplarının tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için karşılaştırılmasında, hiçbir subgrupta gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemişti ($P>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 12. Grupların Tam Beslenmeye Geçiş Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Eritromisin n:30 (%)	Domperidon n: 21 (%)	Kontrol n:22 (%)	P değeri
Tam beslenmeye geçen vaka sayısı	19 (63.3)	13 (61.9)	10 (45.5)	0,388

Tablo 13. Tam Enteral Beslenmeye Geçiş Başarı İçin Subgrupların Karşılaştırılması

	Eritromisin n (%)	Domperidon n (%)	Kontrol n (%)	P
≤31 gestasyonel hafta 6 gün	14 (56)	7 (50)	8 (42,1)	0,659
≥32 gestasyonel hafta	5 (100)	6 (85,7)	2 (66,7)	0,404
≤1499 gram	3 (30)	0 (0)	1 (14,3)	0,402
≥1500 gram	16 (80)	13 (16,5)	9 (60)	0,389
≤999 gram	10 (52,6)	5 (45,5)	7 (36,8)	0,619
≥1000 gram	9 (81,8)	8 (80)	3 (100)	0,705

Tablo 14. Grupların Kendi Subgrupları Arasında Karşılaştırılması

	Domperidon n (%)	P	Eritromisin n (%)	P	Kontrol n (%)	P
≤31 gestasyonel hafta 6 gün	7 (53,8)	0,17	14 (73,7)	0,12	8 (80)	0,57
≥32 gestasyonel hafta	6 (46,2)		5 (26,3)		2 (20)	
≤1499 gram	5 (38,5)	0,18	10 (52,6)		7 (70)	0,07
≥1500 gram	8 (61,5)		9 (47,4)	0,14	3 (30)	
≤999 gram	2 (26)	0,06	3 (15,8)	0,15	1 (10)	0,07
≥1000 gram	11 (74)		16 (84,2)		9 (90)	

Subgruplar karşılaştırıldığında üç grup için de tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için subgruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 14).

Hastalar mortalite skorları SNAPPE-II ve CRİB ile değerlendirildi, üç grup mortalite skorları için karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı ($P>0,05$) (Tablo 4. 8). Üç grubun non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması için karşılaştırılmasında eritromisin grubunda 18 (% 60) domperidon grubunda 5 (% 23,8) kontrol grubunda ise 14 (% 63,6) vakaya uygulanmış, domperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($P:0,014<0,05$) (Tablo 15). Umbilikal ven kateteri (UVK), umbilikal arter kateteri (UAK) ve santral kateter için ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($P>0,05$) (Tablo 15). Üç grupta Teofilin alan vaka sayısı karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P:0,03<0,05$) (Tablo 15). Domperidon grubunun %28,6'sı, eritromisin grubunun %50'si kontrol grubunun % 68,2'si teofilin kullanmıştı. Tüm gruplarda umbilikal arter ve ven kateter günleri istatistiksel olarak karşılatırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 16).

Umbilikal arter kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen (3,43±0,89 gün) ve geçemeyen vakalar (3,56±1,1 gün) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Tablo 17). Umbilikal ven kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen (8,71±1,8 gün) ve geçemeyen vakalar (9,61±2,7 gün) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark vardı yoktu (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 15. Grupların Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Eritromisin (n: 30)	Domperidon (n: 21)	Kontrol (n: 22)	P
SNAPPEII ±SD	10.6±13,9	9,8±8,7	9,5±7,7	0,08
CRİB ±SD	3,2±2,5	1,6±1,5	2,94±2,7	0,24
Teofilin (%)	15 (50)	6 (28.6)	15 (68.2)	0.03
NİVM (%)	18 (60)	5 (23.8)	14 (63.6)	0.01
UVK (%)	16 (53,3)	9 (42,9)	13 (59,1)	0,56
UAK (%)	8 (26,7)	7 (33,3)	8 (36,4)	0,74
Santral kateter (%)	10 (33.3)	8 (38.1)	11 (50)	0.47

NİMV: Non İnvazif Mekanik Ventilasyon, UVK: Umbilikal Ven Kateteri UAK: Umbilikal Arter Kateteri

38 vakanın beslenmeyi takip eden 1. ve 2. saatin sonunda mide içerik hacimleri ölçülerek mide boşalma hızları değerlendirilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (P>0,05) (Tablo 18).

Tüm gruplarda bütün vakalar total parenteral nutrisyon almıştı. Hiç bir vakada kolestaz gözlenmemişti. Eritromisin alan vakaların hiç birinde pilor stenozu gözlenmemişti. Eritromisin ve domperidon grubundaki vakalar tedavi aldıkları sürece boyunca EKG ile izlenmiş ancak hiçbir hastada ritm bozukluğu ve QT uzaması gözlenmemişti.

Tablo 16. Grupların Ortalama Umbilikal Kateter Gün Sayıları

	Eritromisin (n: 30)	Domperidon (n: 21)	Kontrol (n: 22)	P
U. arter kateter gün sayısı ±SD	3,38± 1,06	3,86 ± 0,65	3,13 ±0,83	0,15
U.ven kateter gün sayısı ±SD	9,6± 2,2	9,33±2,7	8.77 ± 2,51	0,55

±SD: Standart sapma, U : Umbilikal

Tablo 17. Tam Enteral Beslenmeye Geçen ve Geçemeyen Vakaların Umbilikal Kateter Günü İçin Karşılaştırılması

	Tam beslenmeye geçen vakalar (n:42)	Tam beslenmeye geçemeyen vakalar (n:31)	P
U. arter kateter gün sayısı \pm SD	3,43 \pm 0,89	3,56 \pm 1,1	0,33
U.ven kateter gün sayısı \pm SD	8,71 \pm 1,8	9,61 \pm 2,7	0,35

\pm SD: Standart sapma, U: Umbilikal,

Tablo 18. Grupların 1. ve 2. Saatte Ölçülen Mide İçerik Hacimlerinin Karşılaştırılması

	Eritromisin n: 13	Domperidon n: 13	Kontrol n: 12	P değeri
Mide volümü yüzde				
1.saat \pm SD (%)	48,875 \pm 8,19	53,385 \pm 9,03	51,55 \pm 9,08	0,348
2. saat \pm SD (%)	21,813 \pm 7,67	21,96 \pm 9,26	23,44 \pm 8,62	0,951

\pm SD:standart sapma

5. TARTIŞMA

Doğumdan hemen öncesine kadar fetusun besin ihtiyacı umbilikal ven aracılığı ile anneden karşılanmaktadır. Doğumla birlikte anneden bebeğe besin akışı durduğu için bebek beslenmediği takdirde saatler içinde katabolik süreç başlar, bu nedenle prematüre bebeklerin beslenmesinde standart uygulama olmamakla birlikte bugün için kabul gören görüş doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede parenteral ve enteral beslenmenin başlanmasıdır. Prematürelerin gastrointestinal sistemlerindeki (GIS) immatürite nedeniyle, motilite ve gastrointestinal hormon salınımı daha azdır ve bu durum doğum haftası düştükçe daha da belirginleşir. Sindirim sistemi işlevlerini yeterince yerine getiremediği için uzun süre parenteral beslenme ve/veya tüp ile beslenme gibi fizyolojik olmayan yolların daha fazla kullanılması gerekir. Prematürelere GİS'in dismotilitesi göreceli olarak benign bir durum olsa da beslenmenin sık durdurulması, uzamış hiperalimentasyon, NEK veya başka intraabdominal patolojiler açısından kaygı uyandırır. Uzamış parenteral nutrisyon; Parenteral nutrisyon ilişkili kolestaz, tekrarlayan kateter ilişkili sepsisemi, beslenme yetersizliği biyokimyasal rikets, periferik veya santral damaryolu girişimleri neticesinde ağrı ve anestezik riskler artmış ciddi morbidite ve hayatı tehdit edecek komplikasyonların artışıyla ilişkilidir.²

Literatürde bolus beslenmenin, DRİP beslenmeye göre preterm bebeklerde daha iyi tolere edildiği, gastrik distansiyonun barsak peristaltizmini arttırdığı gösterilmiştir.³⁹ Çalışmamızda üç gruptaki bütün hastalar bolus beslenme almıştı, hiçbir hasta oral beslenmemişti ve DRİP beslenme şekli için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 9). Çalışmamızda sadece DRİP ile beslenen hasta olmaması, hastaların bir kısmının hem DRİP hem de bolus beslenmesi nedeniyle gruplar arasında istatistiksel bir fark oluşmadığı düşünülebilir. Çalışmamızda üç grup beslenme ürünleri için karşılaştırıldığında anne sütü ve mama ile beslenme için üç grup arasında fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 9). ZAS alma oranı domperidon grubunda istatistiksel olarak diğer gruplara göre daha yüksekti ($P: 0,018 < 0,05$) (Tablo 9).

Gounaris ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preterm bebeklerde teofilinin mide boşalmasını geciktirdiği gösterilmiştir.¹⁴ Bizim çalışmamızda, gruplar teofilin alan vaka sayısı için karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P:0.03<0,05$) (Tablo 15). Domperidon grubunun %28,6'sı, eritromisin grubunun %50'si kontrol

grubunun % 68,2'si teofilin kullanmıştı. Teofilin kullanma oranları incelendiğinde en yüksek oran kontrol grubunda gözlenmektedir. Tedavi grubuyla kontrol grubu arasında tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve başarısı için bir fark gözlenmemiş olması ve en düşük oranda teofilin kullanılan grubun domperidon grubu olmasına rağmen bu grupta da diğer gruplara göre tedavi başarısında bir değişiklik gözlenmemiştir. Bunun nedeni teofilin kullanım süresinin gruplar arasında farklılık göstermesi ve/veya hastaların ortalama gestasyonel yaşlarının düşük olmasının beslenme başarısızlığı üzerine etkisi olabilir.

Ambrosino ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada uzun süreli mekanik ventilasyon uygulamasının beslenmeyi olumsuz yönde etkilediğini göstermişlerdir.¹¹⁶ Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanması ile gastrointestinal kan akımında azalma olabilir. CPAP'teki hastalar da karın şişliği görülebilir. CPAP uygulaması sırasında üst solunum yollarına uygulanan pozitif basınçlı hava mideye geçip distasyona ve buna bağlı solunum sıkıntısında artmaya neden olacağından mutlaka bu hastalara orogastrik tüp konulmalıdır. Yapılan derlemelerde CPAP ile NEK arasında birebir ilişki gösterilememiştir. Ancak erken dönemde görülen karın şişliği NEK ile karışabilir.¹¹⁷ Espagne ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise non invazif mekanik ventilasyonun barsaklarda gaz distansiyonuna neden olduğu ve beslenmeyi geciktirdiği gösterilmiştir.¹¹⁸ Bizim çalışmamızda üç grubun NIMV uygulaması için karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde domperidon grubunda daha az vakaya uygulanmıştı (P: 0,01 < 0,05) (Tablo 15). Kontrol grubu ve eritromisin grubu arasında ise fark yoktu. NIMV desteği alan hastalara rutin orogastrik tüp konulması, uygulama süresinin azlığı veya NIMV uygulanan hastaların stabil preterm bebekler olması nedeniyle NIMV'nun beslenme başarısına etkisinin ihmal edilebilir olduğunu düşündük.

Preterm ve ELBW bebeklerde beslenme intoleransına sık rastlanır; genellikle artmış gastrik rezidü, aralıklı regürjitasyon, kusma ve abdominal distansiyon ile karakterizedir. NEK ve izole GİS perforasyonlarından farklı olarak; Kanlı dışkı, abdominal eritem ve peritonit bulguları yoktur. Radyolojik olarak abdominal kavitede serbest gaz ve pnömotozis intestinalis olmaksızın abdominal distansiyon görülür. Enfeksiyon biyomarkerlarının seri takibinde yükselme izlenmez. 24-48 saatlik gastrik dekompresyon sonrası durum beslenme öncesi koşullara geri döner.^{2,119,120} Bizim

çalışmamızda çalışmaya alınan bütün hastalarda hayatın ilk 5 günü içinde beslenme intoleransı bulguları ve tüm hastalarda gastrik rezidü mevcuttu. Gastrik rezidüel sıvı; beslenmeden hemen önce ölçülür, bir önceki beslenmeden sonra saatlerce midede kalan besini gösterir. Mide boşalma zamanı hakkında bilgi verdiği gibi GİS fonksiyonlarının indirek ve nonspesifik bir ölçütüdür. Çeşitli kaynaklarda prematüre bebekler için standardize edilmiş rezidü tanımlaması yoktur. Bazı merkezler her beslenmede 2 cc/kg veya son 3 saatte verilen volümün % 50' sinden fazla olmasını, bazı merkezler ise 750 g ve altında doğan bebekler için 2 ml ve üstünü, 750 g'dan büyük doğan prematüreler için 3 ml ve üstünü beslenme intoleransı bulgusu olarak anlamlı kabul ederler. Ancak birçok merkez, bir öğündeki beslenme hacminin üçte birinden veya yarısından fazla miktarda kalan sindirilmemiş besin varsa beslenme intoleransı için anlamlı kabul etmektedir.^{2,119,120} Çalışmamızda; bir önceki beslenme hacminin %50' sinden daha fazla miktarın bulunması gastrik rezidü olarak kabul edildi. Batın distansiyonu ve gastrik rezidünün kanlı ve/veya safıralı olduğu durumlar için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 10). Gastrik rezidü olarak tüm vakalarda sindirilmemiş beslenme içeriği görüldü.

Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde beslenme intoleransını önlemeye yönelik çeşitli tedaviler denenmiştir. Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin; prokinetik özellikleri ve motilin agonistik etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. Preterm bebeklerde eritromisinin enteral beslenmeye etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.^{10,11,121} Beslenme intoleransı gelişen preterm bebeklerde eritromisinle yapılan çalışmalarda; eritromisinin, tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırdığı ve parenteral nutrisyon süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.^{11,12,13,122}

Cochrane'nin preterm yenidoğanlarda eritromisinin beslenme intoleransına etkisiyle ilgili değerlendirildiği 10 RCT'nin 7'sinin kurtarma ve 3'ünün profilaktik olarak eritromisin kullanıldığı görülmüştür; Eritromisinin profilaktik olarak kullanıldığı üç çalışmadan sadece biri başarılı bulunmuştur. Bu başarılı olunan çalışmada ≤ 32 gestasyonel hafta 43 bebek alınmış, 4x2.5 mg/kg/gün dozda 10 gün süreyle oral eritromisin verilmiş ve kontrol grubuna göre tam enteral beslenmeye geçiş süresini istatistiksel olarak anlamlı artırdığı gösterilmiştir.¹¹ Bu çalışmada oral eritromisin kullanımının rezidüel gastrik aspirat epizodunda belirgin azalma ve tam enteral

beslenmeye hızlıca geçme ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu üç profilaktik çalışmaya ayırım yapılmaksızın (prokinetik ihtiyacı olan ve olmayan) tüm bebekler alınmıştır. Cochrane'nin profilaktik RCT'lerle ilgili bu değerlendirmesinde eritromisinin enteral beslenmeyi kolaylaştırıcı etkisi tam olarak ortaya konamamıştır.¹¹ Mohammadzadeh ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise 28-34 GH arasındaki ve 1000-1500 gram aralığındaki ilk üç gün beslenemeyen 35 kontrol 35 çalışma hastasına beslenmeyle birlikte oral profilaktik eritromisin düşük dozda 10 gün süreyle 4 doz/gün kullanılmış ve sonuç olarak tam enteral beslenmeye geçiş süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan farklıymış. Bu çalışmada eritromisine bağlı ciddi bir yan etki izlenmemiştir.¹²

Cochrane'nin değerlendirdiği kurtarma tedavisi yapılan 7 RCT'dan sadece 4'ünde eritromisin tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırmıştır. Bu 7 RCT'da eritromisin düşük doz, orta yüksek doz ve yüksek doz şeklinde uygulanmıştır. Eritromisin; düşük doz tedavi olarak genellikle (4x1-5 mg/kg/gün) , orta yüksek doz (4x5-10 mg/kg/gün) ve yüksek doz (4 x >12,5 mg/kg/gün)'nün üzerindeki dozlar olarak kullanılmıştır. Başarılı sonuç alınamayan çalışmaların birincisinde, 8 gün süreyle düşük doz (4x1.5mg/kg/gün) eritromisin kullanılmış tam enteral beslenmeye geçiş hızına etkisi gösterilememiştir. Başarılı sonuç alınamayan çalışmaların ikincisinde, tam enteral beslenmeye geçtikten 1 hafta sonrasına kadar düşük doz (3x5mg/kg/gün) eritromisin kullanılmış tam enteral beslenmeye geçiş hızına etkisi gösterilememiştir. Başarılı sonuç alınamayan çalışmaların üçüncüsünde ise yine düşük doz (4x3 mg/kg/gün) eritromisin tam enteral beslenmeye geçene kadar kullanılmış ancak tam enteral beslenmeye geçiş hızına etkisi gösterilememiştir.¹¹ Mansi ve ark.'nın yüksek doz eritromisini kurtarma tedavisi olarak kullanıldığı başka bir çalışmada ise <32 GH beslenme intoleransı olan 30 hasta ve 30 kontrol vakası alınmış 50 mg/kg/gün eritromisin 4 doza bölünmüş ve 10 gün süreyle kullanılmıştır. Her iki grub arasında tam enteral beslenmeye geçiş süresi için istatistiksel fark gözlenmemiştir.¹³

Kurtarma tedavisinin başarılı olduğu Cochrane'deki 4 RCT'nin birinde ise preterm bebeklerde prokinetik ajan olarak eritromisinin etkin ve güvenilir olduğu, oral eritromisinin tam enteral beslenmeye geçmeyi hızlandırdığı ve parenteral nutrisyon süresini kısalttığı gösterilmiştir. Bu başarılı olan çalışmalardan birinin subgroup analizinde ise 32 gestasyonel hafta üzerinde eritromisin başarılı bulunurken 32

gestasyonel hafta altında başarısız bulunmuştur.¹¹ Costalos ve ark.'nın ortalama gestasyonel yaşı 32 hafta (26-34) olan 20 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada eritromisin 7 gün süreyle 3x10mg/kg/gün kullanılmıştır. Bu çalışmada diğer çalışmalardan farklı olarak USG ile midenin ACSA'nı ölçülmüş ve barsak geçiş zamanını tesbit edebilmek için carmine red kullanılmıştır. Sonuçta eritromisinin hem antral kontraktiletiyi arttırdığı hemde barsaklardan geçiş hızını artırdığı gösterilmiştir.¹²² Çalışmamızda ise tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve başarısı için eritromisin ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P>0,05) (Tablo 11,12). Çalışmaya alınan hiçbir hastada kolestaz görülmemiş ve hiçbir hastada eritromisine bağlı ciddi yan etki gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda eritromisin alan grubun subgrup analizi yapıldığında yine subgrupların hiç birinde tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (P>0,05) (Tablo 14). Cochrane değerlendirmesine alınan eritromisinin kurtarma tedavisi olarak başarılı olduğu çalışmalardan birinde eritromisin yüksek dozda ve 14 gün süreyle, bir başka çalışmada ise 7 gün süreyle orta yüksek doz kullanılmıştır. Cochrane analizine giren 10 RCT değerlendirildiğinde kurtarma tedavisinin profilaktik tedaviden daha etkin olduğu, orta-yüksek doz tedavinin düşük doz tedaviden daha etkin olduğu ve enteral tedavinin intravenöz tedaviden daha etkin olduğu gösterilmiştir.¹¹ Bizim çalışma grubumuzda eritromisin orta yüksek dozda ve 7 gün süreyle kullanıldı. Bizim grubumuzda başarısızlığın nedenini tedavi süresinin kısalığı, teofilin alan hastaların olması, noninvazif mekanik ventilasyon uygulaması ve yanı sıra çalışmaya alınan hastaların gestasyonel doğum haftalarının küçük olması olabilir.

Ancak tüm çalışmalarda¹¹ olduğu gibi bizim çalışmamızda da eritromisinin uzun dönem bağırsak florasına etkileri ve çoklu ilaç dirençli mikroorganizma gelişimine etkisi yeterince değerlendirilmemiştir.

Domperidon; benzimidazol türevi olup prokinetik, antiemetik ve periferik dopamin antagonistik özellikleri vardır. Gastrointestinal sistemde dopamin inhibitör reseptörleri antagonize ederek dopaminin uyardığı gastrik gevşemeyi engeller, antrumdan duodenuma doğru olan peristaltik dalgaların yayılımını iyileştirir ve metpamitten farklı olarak santral sinir sistemine geçmez.^{2,123,124,125} Klinik kullanımdaki deneyimlere göre yenidoğan döneminde kullanılan domperidon ciddi yan etki yaratmamaktadır. Domperidon yenidoğan döneminde gastroözefagial reflü tedavisinde

ve çocuklarda diyabetik gastroparezi de kullanılmakta olup, özellikle diyabetik gastroparezi de sisaprit'ten daha etkin olduğu gösterilmiştir. ⁹⁷ Domperidon aç karına oral yolla alındığında, hızla emilerek, 30 ile 60 dakika arasında plazmada en yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Oral yolla alınan domperidonun mutlak biyoyararlanımının düşük olması (yaklaşık % 15), barsak duvarı ve karaciğerdeki yoğun ilk geçiş metabolizmasına bağlıdır. Oral yolla alınan domperidon birikmez ve kendi metabolizmasını arttırmaz; ilacın farmakokinetik çalışmasında ilk uygulamadan sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi olan (18 ng/ml) ile iki hafta süre ile günde 30 mg uygulama sonrası, 90 dakika sonra elde edilen en yüksek plazma düzeyi, (21 ng/ml) yaklaşık olarak aynıdır.⁹⁶

Gounaris ve ark.'nın beslenme intoleransı olan 22 preterm bebekte domperidon ve plasebo (serum fizyolojik) vererek yaptığı çalışmada; domperidonun mide boşalması üzerine etkisi midenin ACSA ölçülerek araştırılmış. Tüm hastalar 48 saatlik domperidon ve serum fizyolojik uygulamasını takiben tekrar edilen ultrasonografi ölçümleri ile izlenmiş ve ilk ölçüme göre midenin ACSA'nın yarıya inme zamanı tespit edilmiştir. Domperidon grubunda serum fizyolojik grubuna göre midenin ACSA'sı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha hızlı yarılanmıştır. Çalışmada anne sütü veya mama alan bebeklerde domperidonun etkinliğinin farklı olmadığı ve domperidon alan bebeklerde gaita sayısının arttığı gösterilmiş hiç bir hastada ciddi bir yan etki gözlenmemiş.¹⁴ Bizim çalışmamızda domperidon ve kontrol grubunun tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve başarısı için karşılaştırılmasında, istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (P>0,05) (Tablo 11,12). Domperidon için subgrup analizi yapıldığında yine subgrupların hiç birinde tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir (P>0,05) (Tablo14). Tedavi sonrası gaita sayısı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0,05) (Tablo 11). Bizim grubumuzda başarısızlığın nedeni tedavi süresinin kısalığı, teofilin alan hastaların olması, noninvazif mekanik ventilasyon uygulaması ve yanı sıra çalışmaya alınan hastaların gestasyonel doğum haftalarının küçük olması olabilir.

Yenidoğanda yapılan çalışmalarda prokinetik ajanların midenin antral bölgesine küçülmeye neden olduğu gösterildikten sonra prokinetik ajan alan hastalarda midenin ACSA'sı ölçülerek prokinetik ajanların değerlendirilmesi gündeme gelmiştir. ^{14,109} Hata ve ark.'nın 12-38. gebelik haftası arasında olan hamilelerde yaptıkları bir çalışmada

fetal gastrik mide içeriklerinin hacimlerini değerlendirmişlerdir.¹¹⁰ Çalışmamızda tam enteral beslenmeye geçen 38 hastada 7. günlük tedavi sonrası, 10-15 ml arasında değişen anne sütü veya mama ile beslenen hastalarda beslenmeyi izleyen 1. ve 2. saate mide içerik hacimleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Üç grup, 1. ve 2. saatteki hacim olarak mide içerikleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 18). Hata ve ark.'nın yaptığı çalışmada herhangi bir ilaç kullanılmamış ve fetal mide boşalma hızına ait kesin bir veri elde edilememiştir.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda tüm gruplarda 1. ve 2. saatteki ortalama mide içerik hacimlerinin benzerlik göstermesi, prematüre bebeklerde mide boşalma hızının hesaplanmasında USG ile mide içerik hacimlerinin değerlendirilmesi yeni bir araştırma konusu olarak değerlendirilebilir.

Djeddi ve ark.⁹⁸ ile Rocha ve ark yaptığı çalışmalarda (4 aylık bir bebekte 1 ay süresince 0,6 mg/kg/ 8 saatte bir verilmiş) domperidon alanlarda QT aralığında uzama tespit edilmiştir.⁹⁹ Günlemez ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise domperidonun QT'yi uzatma potansiyeli olan ilaçlarla kullanıldığında etkilerini potansiyelize ettiği ancak normal preterm bebeklerde QT'de istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden olmadığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Bizim çalışmamızda domperidon alan hastaların kardiyak aritmi ve QT uzaması için izlem sonuçlarında da patolojik bir bulguya rastlanmamıştır. Bununla birlikte domperidon yüksek dozda ve uzun süre kullanılacaksa yan etki potansiyelinin daha belirgin olarak ortaya çıkabileceği göz ardı edilmemelidir.

Davey ve ark.'nın yaptığı ortalama 28,5 gestasyonel haftalık 27 stabil preterm bebekte umbilikal arter kateteri olan ve kateter çıkarıldıktan sonraki 24 saatte beslenen ortalama 28,6 gestasyonel haftalık 31 bebeğin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel bir fark gösterilmemiştir.¹²⁶ Havranek ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise minimal enteral beslenme verilen preterm bebeklerde umbilikal arter kateterinin intestinal kan akımını azaltmadığı göstermişlerdir.¹²⁸ Bizim çalışmamızda Umbilikal ven kateteri (UVK), umbilikal arter kateteri (UAK) ve santral kateter için üç grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Umbilikal ven ve arter kateter günleri için üç grubun karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Umbilikal arter kateterinin kalma süresi için tam enteral beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Umbilikal ven kateterinin kalma süresi için,

tam enteral beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 17). Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Tedaviye başlama zamanı için üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 11). Üç grubun enteral beslenmeye geçiş zamanı ve başarısı için karşılaştırılmasında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 11,12). Üç grubu kapsayan subgrup analizinde de hiçbir alt grupta tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 13). Hassan ve ark.'nın gestasyonel yaşı 30-38 hafta arasında olan prematüre bebeklerde antropik motiliteyi belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada antropik motilite ve gastrik boşalmanın 30. gestasyonel hafta civarında geliştiğini göstermişlerdir.¹²⁷ Gounaris ve ark. yaptığı çalışmada domperidon 48 saat süreyle kullanılıp mide boşalma hızına etkisi değerlendirilmiştir,¹⁴ Bizim çalışmamızda da 7 günlük tedavi uygulanmıştır. Gerçektende ilacın farmakokinetiğinde oral yolla alınan domperidon birikmediği ve kendi metabolizmasını arttırmadığı için oral yolla verildikten 90 dk sonra ölçülen serum düzeyi ile iki hafta süreyle uygulandıktan sonra ölçülen serum düzeyinde anlamlı değişiklik olmamaktadır.⁹⁶

Her ikisinde prokinetik ajan olmasına rağmen literatürde eritromisin ve domperidonun karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu karşılaştırmanın yapıldığı ilk çalışma olması nedeniyle, sonuçlarımızın literatüre katkı anlamında önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Tedaviye başlama zamanı için gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 2- Tam beslenmeye geçiş başarısı ve zamanı için üç grup karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 3- Her subgrup, her grupta kendi arasında karşılaştırıldığında tam enteral beslenmeye geçiş başarısı için üç grupta da subgruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 4- Üç grubun, tüm subgruplarının tam beslenmeye geçiş başarısı için karşılaştırılmasında, hiçbir subgrupta gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 5- Hastalar mortalite skorları SNAPPE-II ve CRIB ile değerlendirildi, üç grup mortalite skorları için karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 6- Üç grubun non invazif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulaması için karşılaştırılmasında eritromisin grubunda 18 (% 60) domperidon grubunda 5 (% 23,8) kontrol grubunda ise 14 (% 63,6) vakaya uygulanmış, domperidon grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.
- 7- Umbilikal ven kateteri (UVK), umbilikal arter kateteri (UAK) ve santral kateter için ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 8- Üç grup Teofilin alan hasta sayısı için karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı.
- 9- Umbilikal arter kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 10- Umbilikal ven kateterinin kalma süresi için tam beslenmeye geçen ve geçemeyen vakalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.
- 11- Tüm gruplarda umbilikal arter ve ven kateter günleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark yoktu.
- 12- Tüm gruplarda toplam 38 vakanın beslenmeyi takip eden 1. ve 2. saatin sonunda mide içerik hacimleri ölçülerek mide boşalma hızları değerlendirilmiştir. Üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir ($P>0,05$). 1. ve 2. saat sonunda ölçülen hacimler benzerdi.

- 13- Çok düşük doğum ağırlıklı ve gestasyonel haftası düşük bebeklerde eritromisin ve domperidonun etkisi tartışmalı, daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gerek vardır.
- 14- Stabil olan preterm bebeklerde NIMV uygulaması beslenme intoleransında ciddi bir etken gibi görünmüyor bu konuda daha geniş randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç var.
- 15- Mide içerik volümünün ölçülmesi beslenme intoleransı olan bebeklerde mide boşalma hızının ve ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir bir yöntem gibi görünüyor, ancak rutin uygulamaya dönüşmesi için daha fazla vakanın incelendiği randomize kontrollü çalışmaların yapılması gerekli.

KAYNAKLAR

1. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* **2008**;94:245-254
2. Tiffany A. Moore, Margaret E. Wilson; feeding intolerance; *Advances in Neonatal Care*. Vol. 11, No. 3: 149-154
3. Uslu S. Enteral Beslenme Modelleri. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhuğlu A. *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., **2013**:53-62
4. Lucas A. Minimal enteral feeding. *Semin Neonatal Nutr Metab.* **1993**;1:2.
5. Ben XM. Nutritional management of newborn infants: practical guidelines. *World J Gastroenterol.* **2008**; 14(40):6133-6139.
6. King C. What's new in enterally feeding the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.***2010**; 95(4):F304-308.
7. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Advances in Neonatal Care*. Volume 11, No.3 2011: 149–154
8. Alan S, Erdeve Ö., Enteral Beslenmede Gelişen Sorunlar Ve Yönetimi . Bülbül A, Uslu H.S, Nuhuğlu A., *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., **2013**:83-98
9. Tomomasa T, Kuroume T, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* **1986**;31:157-161
10. Ng PC. Use of Oral Erythromycin for the Treatment of Gastrointestinal Dysmotility in Preterm Infants. *Neonatology* **2009**; 95:97-104
11. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants (Review) 1 Copyright © **2008** The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
12. Mohammadizadeh M, Ghazinour M, Iranpour R. Efficacy of prophylactic oral erythromycin to improve enteral feeding tolerance in preterm infants: a randomised controlled study. *Singapore Med J.* **2010**; 51(12):952-6.
13. Y. Mansi, N. Abdelaziz, Z. Ezzeldin. Randomized Controlled Trial of a High Dose of Oral Erythromycin for the Treatment of Feeding Intolerance in Preterm Infants. *Neonatology* **2011**;100:290–294

14. **Gounaris A, Costalos C, Varchalama E.** Gastric Emptying of Preterm Neonates Receiving Domperidone. *Neonatology* **2010**; 97:56–60
15. **Dimmit R A, Sibley E.**, Developmental Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract. In: Gleason CA., Devaskar SU., eds. *Avery's Diseases of the Newborn.9th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, **2012**: 973-978.
16. **Bülbül A.** İntestinal sistemin anatomik ve fizyolojik gelişimi. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhoglu A., *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. **2013**;5-18
17. **Oygür N.** Gastrointestinal sistemin gelişmesi: Yurdakök M, Erdem G. *Neonatoloji* Ankara: Alp Ofset, **2004**;545-548
18. **Groh-Vargo S.** Gastrointestinal development. Groh-Vargo S, Thompson M, Cox JH, Hartline JV (eds). *Nutritional Care Of High – Risk Newborns 3thEd.*Chicago, Illinois; Percept Pres Inc., **2000**;209-230
19. **Erdem G, Aygün C.** Prematüre Bebeklerin Sindirim Sistemi. Oran O, Yurdakök M. *Yenidoğan Bebeklerin Beslenmesi.* Güneş Yayınları, **1996**;87-98
20. **Ozdamar S.** *Histoloji ve Embrioloji Ders Notları. Sindirim Sistemi Gelişimi ve Histolojisi.* E.U. Tıp Fak. Yayınları no:33, Kayseri **2001**
21. **Duzman R.** *Anterior Veya Posterior Gastrojejunostomi Yapılan Ratlarda Loxiglumide'in Mide Boşalımı üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi.* T.C Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, **2005**
22. **Becker J M.** Motility of the Gastrointestinal Tract. *The Surgical Clinics of North America* Vol:73 Dec **1993**
23. **Kellow JE, Delvoux M, Azpiroz F, et al.** Physiology/motility-sensation Gul supp . *Principles of applied neurogastroenterology.* **1999**; 45:1117-1124
24. **Koch KL.** Diabetic gastropathy gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus a review of symptoms, pathophysiology and treatment. *Dig Dis Sci* **1999**; 44:1061-1075
25. **Caballero Placsencia AM, Muros Navarro MC et al.** Gastroparesis of digestible and indigestible solid in patients with insulin dependent diabetes mellitus or functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* **1994**; 39.1409-1415
26. **Mintchew MP.** *Electrogastrography Methodology and Clinical Applicability* University of Calgary Canada **1995**

27. **Claud EC, Walker WA.** The intestinal microbiota and the microbiome. In: Neu J, editor. *Gastroenterology and Nutrition, Neonatology Questions and Controversies. 2nd ed.* Philadelphia, Saunders Elsevier; **2012**: 73-92.
28. **Lin WP, Neish AS.** Innate immunity and epithelial biology: special considerations in the neonatal gut. In: Neu J, editor. *Gastroenterology and Nutrition, Neonatology Questions and Controversies. 2nd ed.* Philadelphia, Saunders Elsevier; **2012**: 51-72.
29. **Montgomery RK.** Gastrointestinal development: morphogenesis and molecular mechanism. In: Neu J, editor. *Gastroenterology and Nutrition, Neonatology Questions and Controversies. 2nd ed.* Philadelphia, Saunders Elsevier; **2012**: 3-27.
30. **Martin CR, Walker WA.** Innate and mucosal immunity in the developing gastrointestinal tract: relationship to early and later disease in: Gleason CA., Devaskar SU., eds. *Avery's Diseases of the Newborn. 9th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, **2012**: 994-1006.
31. **Özdemir R, Karadağ A.** Prematüre bebeğin büyümesinde enteral beslenme gereksinimleri ve enteral beslenmede hedefler. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhoğlu A., *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti.; **2013**:19-26
32. **Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al.** ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2010**; 50(1):85-91.
33. **Hay WW Jr.** Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* **2008**; 94(4):245-254.
34. **Gürsoy T, Yurdakök M.** Prematüre bebeklerin beslenmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2008**; 51 :240-251
35. **Kültürsay N.** Prematüre Bebeklerin Enteral Beslenmesi: Yurdakök M, Kültürsay N. *Neonatoloji* Ankara:alp ofset **2004**:175-185
36. **Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al.** Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **2001**; 107(1):E1.
37. **Quigley MA, Henderson G, Anthony MY, McGuire W.** Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2007**; (4):CD002971.
38. **Johnston M, Landers S, Noble L, et al.** Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* **2012**; 129(3):e827-841.

39. **Ewer AK, Durbin GM, Morgan MEI, Booth IW.** Gastric emptying in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood* **1994**; 71: F24-F27
40. **Abdelmaaboud M, Mohammed A.** Early Versus Late Minimal Enteral Feeding in Weeks Preterm Growth-Restricted neonates with Abnormal Antenatal Doppler Studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2012.**
41. **Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU.** Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* **2003**; 111(3):529-534.
42. **Bombell S, McGuire W.** Early trophic feeding for very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* **2009**;(3): CD00504.
43. **Tyson JE, Kennedy KA.** Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* **2000**;(2):CD000504. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* **2005**
44. **McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, Austin JL.** Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* **1992**; 121(5 Pt 1):764-770.
45. **Dawson JA, Summan R, Badawi N, Foster JP.** Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of premature and low birth Weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* **2012**;11:CD005249.
46. **Hârtel C, Haase B, Browning-Carmo K, et al.** Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2009**; 48(4):464-470.
47. **Köksal N, Akpınar R, Köse H, Sayrım K.** Prematüre ve yenidoğan beslenmesi. *Güncel Pediatri* **2003**; 1: 59-72
48. **Berseth Jh, Bisquare JA, Paje VU.** Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, **2003**;111(3):529-534
49. **Tengir T, Çetinkaya S .** Yenidoğan Beslenmesinde Kullanılan Yöntemler ve Hemsirelik Bakımı. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt:3, Sayı:9.2008*
50. **Tayman C, Öztekin O.** enteral beslenmenin büyüme ve nörogelişim üzerine etkileri. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhoglu A. *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., **2013**:73-81
51. **De Curtis M, Rigo J.** Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.***2004**; 93:1563-1568.

52. **Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA.** Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. **1999**; 104:2280-289.
53. **İbrahim M, Sinn J, McGuire W.** Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. **2006**;(2):CD005253.
54. **Franz AR, Pohlandt F, Bode H.** Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* **2009**; 123:e101-109.
55. **Henderson G, Fahey T, McGuire W.** Calorie and protein-enriched formula versus standard term formula for improving growth and development in preterm or low birth weight infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. **2007**; (4): CD004696.
56. **Lucas A, Morley R, Cole TJ.** Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*. **1998**; 317:1481-1487.
57. **Uauy R, Mena P, Peirano P.** Mechanisms for nutrient effects on brain development and cognition. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. **2001**; 5:41-70.
58. **Alan S, Erdeve Ö.** Enteral Beslenme Gelişen Sorunlar ve Yönetimi. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhoğlu A. *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti., **2013**:83-98
59. **Dodrill P.** Feeding Difficulties in Preterm Infants. *Infant, Child, & Adolescent Nutrition* **2011**; 3:324-331.
60. **Fanoro S.** Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. **2012**; 4:54-56.
61. **Morgan J, Young L, McGuire W.** Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. **2011**; 16;(3):CD001970
62. **Jhaveri MK, Kumar SP.** Passage of the first stool in very low birth weight infants. *Pediatrics* **1987**;79:1005-1007.
63. **Burke MS, Ragi JM, Karamanoukian HL, et al.** New strategies in nonoperative management of meconium ileus. *J Pediatr Surg*. **2002**; 37:760-764.
64. **Yoo SY, Jung SH, Eom M, et al.** Delayed maturation of interstitial cells of Cajal in meconium obstruction. *J Pediatr Surg*. **2002**; 37:1758-1761.

65. **Mihatsch WA, Franz AR, Linder W, et al.** Meconium passage in extremely low birthweight infants and its relation to very early enteral nutrition. *Acta Paediatrica*. **2001**;90 :409-411
66. **Haiden N, Jilma B, Gerhold B, et al.** Small volume enemas do not accelerate meconium evacuation in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2007**; 44:270~273.
67. **Kim YJ, Kim EK, Kim HS, et al.** Recognition, Diagnosis and Treatment of Meconium Obstruction in Extremely Low Birth Weight Infants. *Neonatology* **2012**; 101:172-178.
68. **Neu J, Walker WA.** Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* **2011** ; 364:255-264.
69. **Aydemir G, Cekmez F, Tanju IA.** Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin Lab.* 2012;58(7-8):841-4.
70. **Shah P, Nathan E, Doherty D, Patole S.** Prolonged exposure to antibiotics and its associations in extremely preterm neonates - the Western Australian experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **2013**
71. **Grave GD, Nelson SA, Walker WA.** New therapies and preventive approaches for necrotizing enterocolitis: report of a research planning workshop. *Pediatr Res* **2007**; 62:510-514.
72. **Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M.** Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* **2005**; 147:192-196.
73. **Lin HC, Hsu CH, Chen HL.** Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in Very low birthweight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* **2008**; 122:693 - 700.
74. **Birch jL, Newell SJ.** Gastroesophageal reflux disease in preterm infants: current management and diagnostic dilemmas. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* **2009**; 94:379-383.
75. **Sifrim D, Castell D, Dent I, et al.** Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid and gas reflux. *Gut.* **2004**; 53:1024-1031.
76. **Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM.** Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics* **2008**;121:22-27.
77. **Çakır U, Erdeve Ö.** Prematüre beslenmesinde prebiyotik ve probiyotiklerin yeri. Bülbül A, Uslu H.S, Nuhoglu A., *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi.*, İstanbul : İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. **2013**;139-150
78. **Neu J.** Routine probiotics for premature infants: let's be careful *J Pediatr.* **2011**; 158(4):672-674.

79. **Gupta V, Garg R.** Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* **2009**; 27(3):202-209.
80. **Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, et al.** The developing intestinal ecosystem: Implications for the neonate. *Pediatr Res.* **2005**; 58(4):625-628.
81. **Caplan MS, Miller-Catchpole R, Kaup S, et al.** Bifidobacterial supplementation reduces the incidence of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Gastroenterology* **1999**; 117(3):577-583.
82. **Deshpande G, Rao S, Patole S et al.** Updated metaanalysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics* **2010**;125(5):921-930
83. **Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, et al.** Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* **2005**; 115(1):178-181.
84. **Butel MJ, Waligora-Dupriet AI, Szylit O.** Oligofructose and experimental model of neonatal necrotising enterocolitis. *Br J Nutr.* **2002**; 87(2):213-219
85. **Modi N, Uthaya S, Fell J, Kulinskaya E.** A randomized, double-blind, controlled trial of the effect of prebiotic oligosaccharides on enteral tolerance in preterm infants (ISRCTN77444690). *Pediatr Res.* **2010**; 68(5):440-445
86. **Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, et al.** Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* **2004**; 39(5):465-473.
87. **Zara GP, Thompson HH, Pilot MA, Ritchie HD.** Effects of erythromycin on gastrointestinal tract motility. *J. Antimicrob chemother* **1985**;16 :175-179
88. **Itoh Z, Nakaya M et al.** Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *AM J. Physiol* **1984**;247:6688-6694
89. **Peeters T, Motthi JSG et al.** Erythromycin is a motilin receptor agonist. *Am. J. Physiol* **1989**;257:6470-6474
90. **Peeters TL, Muis E.** Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* **1992**;102:97-101
91. **Schmid R, Schusdziarra V. Et al.** Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* **1991**;14:65-68
92. **Mohammadizadeh M, Ghazinour M, Iranpour R.** Efficacy of prophylactic oral erythromycin to improve enteral feeding tolerance in preterm infants: a randomised controlled study. *Singapore Med J.* **2010 Dec**;51(12):952-6.

93. **Horowitz M, Maddox AF, Wishort JM, et al.** Relationship between esophageal transit and solid and liquid gastric emptying in diabetes mellitus. *Eur J. Nucl Med.* **1991**;18:229-234
94. **Longo WE, Vernava AM.** Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* **1993**;36:696-708
95. **Takahashi T, Kurosawa S, Wiley JW, Owyong C.** Mechanism for the gastrokinetic action of domperidone. *Gastroenterology* **1991**;101:703-710
96. **Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti.** Motilium 1 mg/ml Oral Süspansiyon KÜB. Johnson & Johnson Sıhhi Malzeme San. ve Tic. Ltd. Şti. İstanbul, Ruhsat Numarası: 190 / 56, KÜB'ün Yenilenme Tarihi **2010**
97. **Franzese A, Borrelli O, Corrado G.** Domperidone is more effective than cisapride in children with diabetic gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* **2002**; 16: 951-957.
98. **Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, et al.** Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* **2008**; 153: 663-666.
99. **Rocha CM, Barbosa MM.** QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatr Cardiol* **2005**; 26: 720-723.
100. **A Günlemez, A Babaoğlu, A E Arısoy, G Türker.** Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. *Journal of Perinatology* **2010**; 30, 50-53
101. **Kayaalp O.** *Tıbbi Farmakoloji 3. cilt* **1990** S:3099-3101
102. **Desmond P.U, K.J.R Watson.** Metoclopramide. a review. *Med J. Austral* 144:366, **1986**
103. **Mc Callum RW, Prakash C et al.** Cisapride: a preliminary review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use as a prokinetic agent in the gastrointestinal motility disorders. *Drugs* **1988**;36:652-681
104. **Akkermans LMA, Vos A, et al.** Effects of ICS 205-230 (a specific 5 HT₃ receptor antagonist) on gastric emptying of a solid meal in normal subjects *Gut*:**1988**;29:1249-1252
105. **Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M.** Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med.* **2002 Mar**;19(3):177-94.
106. **Yıldırım M.** Gastroözefageal Reflu hastalarında Cisaprid'in Mide Boşalma Zamanına Etkisinin Sintigrafik Yöntemle Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi Atatürk Üniversitesi Nükleer Tıp anabilim dalı Erzurum **1999**

107. **Pathikonda M, Sachdeva P, Malhotra N, Fisher RS, Maurer AH, Parkman HP.** Gastric emptying scintigraphy: is four hours necessary?. *J Clin Gastroenterol.* **2012** Mar;46(3):209-15.
108. Sachdeva P, Kantor S, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Use of a High Caloric Liquid Meal as an Alternative to a Solid Meal for Gastric Emptying Scintigraphy. *Dig Dis Sci.* **2013** Apr 16.
109. **S J Newell, S Chapman, I W Booth.** Ultrasonic assessment of gastric emptying in the preterm infant. *Archives of Disease in Childhood* **1993**; 69: 32-36
110. **Hata T, Tanaka H, Noguchi J.** Three-dimensional sonographic volume measurement of the fetal stomach; *Ultrasound Med Biol.* **2010** Nov;36(11):1808-12.
111. **Horowitz M, Fraser R.** Disordered gastric motorfunction in diabetes mellitus. *Diabetologia* 37:543-551, **1994**
112. **Camilleri M, Hasler WL, parkman HP, Quigley EMM, Saffer E.** measurement of gastrointestinal motility in the GI Laboratory. *Gastroenterology* 115:747-762, **1998**
113. **Christie DL, O'Grady LR, et al.** Incomplet loweresophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease in infancy and childhood. *J. Peiatr* **1978**:23-27
114. **Syed AA, Rattansingh A, Furtado SD.** Current perspectives on the management of gastroparesis. *Postgrad Med.* **2005** Jan-Mar;51(1):54-60.
115. **Chen JDZ, Lin Z, Pan J, Mc Collum RJ.** Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patiens with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci* 41:1538-1545, **1996**
116. Ambrosino N, Clini E. Long-term mechanical ventilation and nutrition *Respir Med.* **2004** May;98(5):413-20.
117. **Canpolat E.** Sürekli pozitif hava yolu basıncı. Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. *Yenidoğanda Solunum Desteği.* Güneş Kitabevi Ltd. Şti. **2005**;63-74
118. Espagne S, Hascoët JM. Noninvasive ventilation of premature infants. *Arch Pediatr.* **2002** Oct;9(10):1100-3.
119. **Smith, Lori.** "Gastric Residuals in Neonates: Evidence-Based Practice Approach" (**2011**). *Master of Arts in Nursing Theses.* Paper 45.
120. **Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, et al.** Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* **1999**; 104:1360)

121. **Aly H, Abdel-Hady H, Khashaba M, & El-Badry, N.** Erythromycin and feeding intolerance in premature infants: A randomized trial. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, **2007**; 27(1), 39-43.
122. Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, **et al.** Erythromycin as a Prokinetic Agent in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **2002**; 4:23–25
123. **Barone JA.** Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* **1999**; 33: 429–440.
124. **Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW.** Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* **2007**; 102: 2036–2045.
125. **Keady S.** *Arch Dis Child Educ Proct Ed* **2007**;92:ep114-ep118.
126. Davey AM, Wagner CL, Cox C, Kendig JW. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr.* **1994** May;124(5 Pt 1):795-9.
127. **Hassan BB, Butler R, Davidson GP,** et al. Patterns of antropyloric motility in fed healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* **2002**;87:95–99
128. **Havranek T, Johanboeke P, Madramootoo C.** Umbilical artery catheters do not affect intestinal blood flow responses to minimal enteral feedings. *J Perinatol.* **2007 Jun**;27(6):375-9

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: Hüseyin Selim ASKER
Doğum Tarihi ve Yeri	: Adana /1972
Medeni durumu	: Evli
Adres	: Belediyeevleri Mah. Zahid Akdağ Bulvarı Zümrüt Apt. No:13 Çukurova/ADANA
Telefon	: 0 (505) 758 11 72
Fax	:-
E-mail	: hsasker@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	: -
Görev Yerleri	: Dışkapı SSK Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Elbistan SSK Hastanesi, Karaisali Devlet Hastanesi
Dernek Üyelikleri	: -
Alınan Burslar	: -
Yabancı Dil(ler)	: İngilizce
Diğer Hususlar	: -

EKLER

Ek 1: Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri, Takip ve Tedavi Formu

35 HAFTA VE ALTINDA (<2000gr) BESLENME SORUNU OLAN BEBEKLER İÇİN	
ADI : POSTN. YAŞ: DA:	DOSYA NO: GESTAS. YAŞ: DT:
Beslenme İntoleransı Kriterleri <ul style="list-style-type: none">• İlk 5 günde beslenememe ve gastrik rezidü varsa (Bir önceki beslenmenin %50'sinden fazla veya 2cc/Kg 'dan fazla) -Ek olarak en az biri varsa• Abdominal Distansiyon ()• Kusma ()• Apne, Bradikari ()• Saturasyon Düşüklüğü ()• Tedavi başlama günü () İlaçların Tedavi dozları Eritromisin: 4 x 10mg/kg 2 gün 4 x 4mg/kg 5 gün (max. 7gün) Domperidon: 3 x 0.3mg/kg (max. 7gün)	Eritromisin Ekg İzlemi: (0, 3, 7, 14.Günler) Domperidon Ekg İzlemi: (0, 3, 7, 14.günler) Eritromisin Alan Bebeklerde hipertrofik pilor stenozu () TPN alıyormu () (TPN, total beslenmenin %75'ine ulaşınca kesilecek.) Umbilikal Ven Kat. () kaç gün () Umbilikal Arter Kat. () kaç gün () Santral Kateter () Santral Kateter günü () Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon () Teofilin () CRIB (<1500gr ve 32 gestasyonel hafta altında) () SNAP-PE-II (Tüm hastalarda) () Mide içeriği hacimlerinin ölçülmesi (beslenme sonrası) 1. saat () 2. saat ()
Gastrik Rezidünün Şekli: Kanlı () Safıralı () Sindirilm. Mama ()	
Beslenme Şekli: Og. Bolus () Og. Drip () Oral () Diğer:	
Beslenme Ürünü : As () Mama () Portifiye As ()	
Eritromisin Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası ()	Beslenme Aralığı () Beslenmeye Kaçınıcı Gün Başlandı ()
Domperidon Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası ()	Günlük Ortalama Kilo Artışı () Beslenmeye Başlama Miktarı () Günlük Ortalama Aldığı Kalori ()
Kontrol Grubunda Ortalama Günlük Gaita Sayısı Tedavi Öncesi () Tedavi Sonrası ()	Günlük Beslenme Artışı () Full Beslenmeye Kaçınıcı Gün Geçildi () Tedaviye başlama günü ()

Eritromisin ve Domperidon Grubunda Tedavi Kesilme Endikasyonları:Gastrik rezidü (bir önceki beslenmenin %50 si) , Günlük iki kez bol kusma, Abdominal distansiyon (karın çevresinde 1,5 cm den fazla büyüme), Bir kez bile olsa safralı ve kanlı kusma, NEK

Eritromisin ve Domperidon Grubunda Tedavi yeniden başlama Endikasyonu: Bulgular 24 saat içinde toparlanırsa tedavi yeniden başlanacak

İlaçların Kardiyak Yan Etkileri

Eritromisin grubunda: Fetal kardiyak aritmi Uzun QT intervalı

Domperidon grubunda: Fetal kardiyak aritmi, Uzun QT intervalı

Çalışmaya Almama Kriterleri

- Konjenital anomali
- Gastrointestinal sistem anomalisi
- İnvazif mekanik ventilasyon
- Ciddi asfiksi (metabolik asidozun eşlik ettiği $ph < 7$)
- Ağır nörolojik sekel (Evre 3-4 IVH, koma, hipotoni)
- Opiod kullanımı
- Tedaviye ara verilen hastalar(eritromisin, ve domperidon grubu için)
- İnotrop kullanımı
- Ağır sepsis
- Başka prokinetik ajan ve/veya beslenme intoleransına yönelik herhangi bir tedavi yöntemi uygulanması (gliserinli lavman gibi)
- Nekrotizan enterokolit veya şüphesi varsa
- Apgar scorunun 0-3 arasında (5.-10.-15 dk)
- MODS (multi organ yetmezliği)