

Preterm Bebeklerde Dirençli Beslenme İntoleransında Amino Asit Bazlı Formüla Kurtarma Tedavisi Olabilir mi?

Can the Amino Acid-Based Formula Be the Rescue Therapy for Resistant Feeding Intolerance in Preterm Infants?

^{id} Tuğba BARSAN KAYA^a, ^{id} Özge SÜRMEİ ONAY^a, ^{id} Özge AYDEMİR^a, ^{id} Neslihan TEKİN^a

^aEskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Eskişehir, TÜRKİYE

Bu çalışma, NeoGİstanbul toplantısı (16 Kasım 2019, İstanbul)'nda sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Beslenme intoleransı özellikle preterm bebeklerde görülen gastrik rezidü, abdominal distansiyon ve/veya kusma ile kendini gösteren, sıklıkla beslenme planının değişmesine neden olan sindirim bozukluğudur. Amino asit bazlı formüla (ABF)larda protein amino asitlere kadar parçalanmıştır, alerjenitesi çok düşüktür ve kolay absorbe olur. Bu olgu serisinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2018-2019 yılları arasında dirençli beslenme intoleransı nedeniyle ABF ile beslenen 5 olgu değerlendirilmiştir. Minimal enteral beslenmeyi dâhi tolere edemeyen, çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde, geçici süre ile ABF kullanımı enteral beslenmenin kademeli artırılarak tam enteral beslenmeye geçişini sağlamıştır. ABF kullanımı sonrasında parenteral beslenme süresinin kısaldığı, günlük kilo alım hızının arttığı ve sepsis atak sayısının azaldığı gözlemlenmiştir. Preterm bebeklerde enteral beslenmenin toleransı gastrointestinal sistemin maturasyon (motilite, enzimatik sindirim, hormonal yanıt, bakteriyel kolonizasyon, lokal immünite) derecesine bağlıdır. Tam enteral beslenmeye geçiş sonrası tekrar anne sütü ile beslenmeye devam edilebilmesi nedeniyle bu geçici durumun patofizyolojisinde protein alerjisinden farklı olarak enzimatik immatüritenin olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Beslenme intoleransı; amino asit bazlı formüla; preterm

ABSTRACT Feeding intolerance is a digestive disorder that occurs especially in preterm infants with gastric residual, abdominal distension and/or vomiting, often causes changes in the diet plan. In aminoacid-based formula (AAF), the protein is broken down to aminoacids, its allergenicity is very low and it is easily absorbed. In this case series, five cases with AAF a were evaluated in Eskişehir University Faculty of Medicine Neonatal Care Unit between 2018-2019. The temporary use of AAF through gradual increase of nutrition in preterm infants with very low birth weight, who could not tolerate even minimal enteral nutrition, led to the transition to full enteral nutrition. After the use of AAF, we experienced shorter parenteral feeding time, increased daily weight gain rate, decreased number of sepsis attacks. The tolerance of enteral nutrition in preterm infants depends on the degree of maturation (motility, enzymatic digestion, hormonal response, bacterial colonization, local immunity) of the gastrointestinal system. Since it can continue to be fed again with breast milk after the transition to full enteral nutrition, it was thought that, different from the protein allergy, it is enzymatic immaturity in the pathophysiology of this transient condition.

Keywords: Feeding intolerance; aminoacid-based formula; preterm

Gastrointestinal sistemin, sindirim ve absorpsiyon fonksiyonlarının yanında immünite, sistemik inflamasyon ve nöroendokrin sistem ile ilişkili görevleri de vardır. Neonatoloji uzmanları preterm bebeğin gelişmekte olan gastrointestinal sisteminde bu fonksiyonların idamesi için bebeğin olabildiğince erken beslenmesi gerektiği konusunda hemfikirdir ve

beslenmemenin yaratacağı zararların farkındadır. Ancak klinik pratikte uygulanan invaziv işlemler ve beslenme intoleransı bulgularının varlığı bu sürecin yönetimini güçleştirmektedir. Her hastanın, bireysel farklılıkları olduğundan tek 1 beslenme protokolünü veya kılavuzunu tüm hastalar için kullanmak mümkün değildir.

Correspondence: Tuğba BARSAN KAYA

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Eskişehir, TÜRKİYE/TURKEY

E-mail: tugbarsan@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

Received: 10 Apr 2020

Received in revised form: 23 Jul 2020

Accepted: 28 Jul 2020

Available online: 31 Dec 2020

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Beslenme intoleransı multifaktöriyel bir fenomendir ve etiyojisi net değildir. Sıklıkla enteral beslenmenin tolere edilemediğini düşündüren klinik işaretleri kapsamakla birlikte literatürde pek çok tanım mevcuttur. En çok kabul gören tanımı; beslenmenin azalması, gecikmesi veya devam edilememesine neden olan gastrik rezidüel volüm (bir önceki beslenme miktarının %50'sinden fazlası), abdominal distansiyon ve/veya kusma ile giden sindirim bozukluğudur.¹ Tanımdaki bulgular özgül olmadığı için klinisyenin bu bulguları yorumlaması güçtür. Ayırıcı tanıda yer alan gastrointestinal sistemin immatüritesinin veya nekrotizan enterokolitin (NEK) 1. evresinin ayırt edilmesini sağlayan bir biyobelirteç veya yöntem yoktur.

En uygun beslenme şeklinin bebeğin kendi anne sütü olduğu tartışılmaz bir gerçektir.² Anne sütünün temin edilemediği durumlarda ülkemiz koşullarında anne sütü bankası mevcut olmadığından 2. seçenek formül mamalardır. İnek sütü proteinli formül mama kullanımında ise beslenme intoleransı ve NEK sıklığı artmaktadır.³ Amino asit bazlı formüle (ABF), tam hidrolizedir ve daha düşük miktarda laktoz, yüksek miktarda orta zincirli trigliserid içerir.

Bu makalede, beslenme intoleransına yönelik çeşitli yaklaşımlarda bulunulmasına rağmen enteral beslenmeleri sağlanamayan, ancak ABF kullanımı sonrası tam enteral beslenmeye geçilebilen 5 olgudaki deneyimimizi klinisyenlerin dikkatine sunmak istedik. 2018-2019 yılları arasında Eskişehir Osman-gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi (YYBÜ)nde izlenen, enteral beslenmesini engelleyen malformasyon ya da anomalisi olmayan ve dirençli beslenme intoleransı nedeniyle kurtarma tedavisi olarak ABF verilen 5 preterm olgu sunulmuştur. Bebeklerin 4 tanesi 28 hafta ve altında olan, enteral beslenme açısından Türk Neonatoloji Derneği (TND)nin 2018 yılında güncellediği preterm bebeğin beslenmesi rehberinde tanımlanan yüksek riskli bebeklerdi, 1 bebek ise orta risk grubundaydı.⁴ Ünitemizde minimal enteral beslenme, TND'nin preterm bebeğin beslenmesi rehberine göre yüksek riskli bebeklerde 10-20 mL/kg/gün, orta riskli bebeklerde 15-20 mL/kg/gün olacak şekilde başlanır. İlk tercih anne sütü olup, ilk 24 saat anne sütü beklenmektedir. Beslenme intoleransı, gastrik rezidüel volümün ön-

ceki beslenme volümünün >%50 olması, abdominal distansiyon ve/veya kusma, beslenme planına uyulmaması (beslenmeyi azaltma, erteleme, durdurma) olarak tanımlanmıştır.

OLGU SUNUMLARI

OLGU 1

Şiddetli preeklampsi, umbilikal arterde akım kaybı, aralıklı ters akım ve nonstres test (NST)te deselerasyonların saptanması nedeniyle antenatal steroidi tamamlandıktan sonra sezaryen seksiyonu (C/S) ile son adet tarihi (SAT)ne göre 27⁺⁵ hafta, 1.075 g (50-90 p) kız bebek, 1 ve 5. dk Apgar skoru 5-8 olarak doğdu. Doğum odasında entübe edilerek YYBÜ'ye alındı. Genel durumu kötü olan, respiratuar distres sendromu (RDS), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriosus (HAPDA) tanıları ile izlenen bebeğe minimal enteral beslenme (MEB) postnatal 35. saatinde anne sütü ile başlandı, ancak inotrop tedavi desteği gereken hipotansiyonu olması nedeniyle 2. günde kesildi, HAPDA'ya yönelik 3 gün süre ile ibuprofen tedavisi verildi. Postnatal 5. günde MEB anne sütü ile tekrar başlandı, ancak aralıklı olarak safra içerikli rezidüleri olması ve postnatal 6. günde rezidü içeriğinin kanlı izlenmesi nedeniyle beslenmesine tekrar ara verildi. Umbilikal ven kateteri çekildi. Doğumundan itibaren spontan gaita çıkışı olmadığından aralıklı olarak rektal uyaran verilerek gaita çıkışı sağlandı. Postnatal 10. günde MEB anne sütü ile tekrar başlandı, 14. günde batın distansiyonu ve safra içerikli rezidüsü olması nedeniyle beslenmesine ara verildi, akut faz reaktanları ve gaitada gizli kanı negatif olan, sistemik bulgusu olmayan hastada NEK düşünülmeydi. Postnatal 19. günde prokinetik olarak domperidon tedavisi başlandı ve postnatal 20. günde beslenmesine anne sütü sürekli infüzyon şeklinde tekrar başlandı. Ancak batın distansiyonunun devam etmesi, spontan gaita deşarjının olmaması nedeniyle tedavisine prokinetik etkisinden faydalanmak için oral klaritromisin eklendi. Postnatal 30. günde sürekli infüzyon ile beslenmekteyken safralı kusmaları olan bebeğin batın distansiyonunun gelişmesi, ayakta direkt batın grafisi (ADBG)nde bağırsak anslarının dilate izlenmesi üzerine beslenmesine tekrar ara verildi. Evre 1 NEK kabul edilerek antibiyotik tedavisi düzenlendi. Anne sütü ile enteral beslenmesi en fazla 32,7 cc/kg/güne kadar artırılabilen, tolere etmediği içi ara

verilen hastaya postnatal 32. günde, postmenstrüel (PM) 32. haftada ABF başlandı. Hastanın bu dönemde hematokrit değeri %32,9 idi ve 2 gün öncesinde kan transfüzyonu yapılmıştı. Safra içerikli rezidülerinin olması nedeniyle beslenmesine sık sık ara verildi. Postnatal 52. günde beslenmesine sepsis nedeniyle ara verilen bebek 65. günde, (PM 37. hafta) ABF ile tam enteral beslenmeye başlandı. Postnatal 73. günde, (PM 38. hafta) taburcu edildi. Postnatal 83. günden (PM 39. hafta) itibaren beslenmesine anne sütü ile devam edildi.

OLGU 2

Kronik hipertansiyon, eklampsi nedeniyle acil C/S ile SAT'a göre 26⁺¹ hafta, 675 g (10-25 p), 1 ve 5. dk Apgar skoru 6-8 olarak doğan kız bebek entübe edilerek YYBÜ'ye alındı. Postnatal 52. saatinde MEB anne sütü ile başlandı. İzleminde RDS'ye yönelik 4 doz surfaktan tedavisi uygulandı, HAPDA nedeniyle 3 gün süre ile ibuprofen tedavisi verildi. Pulmoner kanama, persistan pulmoner hipertansiyon, dirençli hipotansiyon, evre 4 intraventriküler kanama, geç neonatal sepsis tanıları ile izlenen hastanın hemodinamik stabilizasyonu sağlandıktan sonra MEB aralıklı olarak anne sütü ile denendi, ancak batın distansiyonu ve safıralı rezidü varlığı nedeniyle aralıklı olarak kesilerek tekrar başlandı. İntraventriküler kanamaya yönelik cerrahi müdahale gerekmedi. Postnatal 2. haftada tiroid fonsiyon test (TFT)leri normal olan hastanın 31. günde tekrar edilen tetkiklerinde hipotiroidi saptanması nedeniyle levotiroksin başlandı. Tedavisine prokinetik etkisinden faydalanmak için domperidon eklendi. Postnatal 58. günde, (PM 34. hafta) anne sütü ile enteral beslenmesi en fazla 18,6 cc/kg/güne kadar artırılabilen ve tolere edemeyen bebeğin beslenmesine ABF ile devam edildi. Hastanın hematokriti %30 idi ve bu sürede en sonuncusu ABF başlanmadan 3 gün önce olacak şekilde toplamda 3 kez kan transfüzyonu yapılmıştı. Postnatal 75. günde (PM 36. hafta) tam enteral beslenmeye geçildi. Postnatal 110. günde, (PM 41. hafta) anne sütü ile beslenmeye başlandı. Postnatal 184. günde (PM 52. hafta) taburcu edildi.

OLGU 3

Preterm eylem, intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) tanısı ile SAT'a göre 32⁺⁴ hafta, sezaryen (C/S) ile 1.200 g (<3p), 1 ve 5. dk Apgar skoru 7-9 olarak

doğan erkek bebek nazal sürekli pozitif havayolu basıncında YYBÜ'ye alındı. RDS, HAPDA tanılarıyla izlenen bebeğin MEB'ine ilk 24 saatte anne sütü temin edilemediğinden postnatal 2. gün standart preterm formüla (SPF) ile başlandı, HAPDA'ya yönelik 3 gün süre ile ibuprofen tedavisi verildi. İlk mekonyum çıkarımı ilk 48 saatinin içinde spontan oldu. Postnatal 3. gün batın distansiyonu, safra içerikli rezidüleri olması nedeniyle beslenmesine ara verildi. Bebeğin ADBG'sinde gaz dağılımı normal, ancak bağırsak ansları dilate, bağırsak duvarı ödemli izlendi. Septik taramasında akut faz reaktanlarının pozitif saptanması üzerine antibiyotik tedavisi düzenlendi. Postnatal 11. günde antibiyotik tedavisi sonrası akut faz reaktanları gerileyen ancak batını distandü olan, aralıklı besleme denemelerinde safra içerikli rezidüleri gözlenen hastaya prokinetik olarak domperidon başlandı, 12. günde orogastrik sondadan (O/G) safıralı gelenleri devam eden, ancak batın distansiyonu gerileyen bebeğin beslenmesine anne sütü sürekli infüzyonla verilecek şekilde başlandı. Postnatal 15. günde prokinetik etkisinden faydalanmak için oral klaritromisin başlandı. Postnatal 22. günde batın distansiyonunun gelişmesi ve genel durumunun bozulması üzerine beslenmesine ara verildi. Akut faz reaktanlarının pozitif saptanması üzerine antibiyotik tedavisi başlandı. SPF ile enteral beslenmesi en fazla 37 cc/kg/güne kadar artırılabilen ve tolere edemeyen hastaya postnatal 33. günde (PM 37. haftada) ABF ile MEB başlandı. Hastanın hematokrit değeri %42,1 idi ve kan transfüzyonu hiç yapılmamıştı. Postnatal 39. günde (PM 38. hafta) tam enteral beslenmeye geçilerek total parenteral nutrisyon (TPN) kesildi ve günlük kalori ve protein ihtiyacına göre almakta olduğu amino asit bazlı mamalarına protein desteği (Aptamil Protein+®, Milupa, Friedrichsdorf, Germany) eklenmeye başlandı. Postnatal 42. günde (PM 38. hafta) taburcu edildi. Poliklinik takibinde postnatal 86. günde (PM 44. hafta) SPM ile beslenmesine devam edildi.

OLGU 4

Preeklampsi, hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni [hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP)] sendromu nedeniyle antenatal steroidi tamamlandıktan sonra C/S ile SAT'a göre 28⁺⁴ hafta, 985 g (10-25p), 1 ve 5. dk Apgar

skoru 6-8 olarak doğan kız bebek entübe edilerek YYBÜ'ye alındı. RDS, geç sepsis tanıları ile izlenen bebeğin ilk mekonyum çıkışı postnatal 38. saatinde spontan oldu. Minimal enteral beslenmesi postnatal 56. saatinde anne sütü ile başladı. Postnatal 3. günde batın distansiyonu, karın cildinde hiperemi, bağırsak anslarında belirginleşme, ADBG'sinde yaygın gaz distansiyonu ve bağırsak duvarında ödemli görünüm tespit edilmesi üzerine MEB'e ara verildi. Bebek evre-1 NEK kabul edildi, umbilikal ven kateteri çekildi. Antibiyotik tedavisi düzenlendi. Beslenmediği dönemde de O/G'den safra içerikli gelenleri olan, batını distandı izlenen ve spontan gaita çıkışı olmayan bebeğe aralıklı rektal uyarı verilerek O/G serbest drenajda izlemine devam edildi. Postnatal 12. günde domperidon ve oral klaritromisin tedavisi başladı. Postnatal 13. günde yeniden MEB başladı, ancak 18. günde batın distansiyonu gelişmesi, mideden safra içerikli gelenlerinin olması nedeniyle beslenmesine tekrar ara verildi. Bu dönemde akut faz reaktanları pozitif olduğundan ampirik antibiyotik tedavisi başladı. Postnatal 23. günde (PM 31. hafta) beslenmesine ABF ile başladı. Hastanın en düşük hematokrit değeri %28,7 idi. Hiç kan transfüzyonu yapılmamıştı. İzlemede spontan gaita çıkışı olan ve batın distansiyonu gözlenmeyen bebeğin beslenmesi kademeli olarak artırıldı. Postnatal 56. günde (PM 36. hafta) tam enteral beslenmeye geçilerek günlük kalori ve protein ihtiyacına göre almakta olduğu ABF'ye protein desteği eklendi. Postnatal 69. günde (PM 38. hafta) taburcu edildi. Postnatal 122. günde, (PM 44. hafta) SPF ile beslenmesine devam edildi.

OLGU 5

Şiddetli preeklampsi, İUBK, umbilikal arterde akım kaybı nedeniyle antenatal steroidi tamamlandıktan sonra normal spontan vajinal yolla doğum ile SAT'a göre 26⁺¹ hafta, 515 g (3-10 p), 1 ve 5. dk Apgar skoru 5-9 olarak doğan kız bebek entübe edilerek YYBÜ'ye alındı. RDS, erken neonatal sepsis, fetal inflamatuvar yanıt sendromu, HAPDA tanıları ile izlenen hastaya MEB postnatal 42. saatinde anne sütü ile başladı, HAPDA'ya yönelik 3 gün süre ile ibuprofen tedavisi verildi. İlk 48 saatinde spontan gaita çıkışı olmadı. Postnatal 4. günde batın distansiyonu, sindirilmiş kanlı rezidü varlığı nedeniyle beslenmesine ara verildi. Postnatal 7. günde anne sütü ile beslenmeye sü-

rekli infüzyon şeklinde tekrar başladı. Geç neonatal sepsis, pulmoner hipertansiyon, nedeniyle genel durumu bozulan hastanın MEB'e 10. günde ara verildi. Postnatal 16. günde tekrar sürekli infüzyon ile anne sütü verilmeye başladı. Postnatal 20. günde batın distansiyonu ve safralı rezidü nedeniyle beslenmesine ara verildi. Postnatal 20-31. günler arasında duktus arteriyozusun yeniden kanalize olması PDA'ya yönelik ibuprofen tedavisi tekrarlandı, ventilatör ilişkili pnömoniye yönelik tedavisi düzenlendi. İkinci haftada TFT'si normal olan hastanın TFT'si 30. günde tekrar edildiğinde hipotiroidi saptanması nedeniyle levotiroksin tedavisi başladı. Postnatal 34. günde anne sütü ile MEB tekrar başladı. Batın distansiyonu ve safra içerikli rezidüleri nedeniyle ara verildi, prokinetik etkisinden faydalanmak için önce domperidon daha sonra oral klaritromisin tedavisine eklendi. Postnatal 56. günde (PM 34. hafta) hâlen beslenmesi sağlanamayan bebeğe ABF verilmeye başladı. Hastanın hematokriti %34,9 idi, son 1 haftadır kan transfüzyonu almamıştı ve toplamda 7 kez kan transfüzyonu yapılmıştı. 85. günde (PM 38. hafta) tam enteral beslenmeye geçildi. Günlük kalori ve protein ihtiyacına göre almakta olduğu ABF'ye protein desteği eklendi. 95. günde (PM 39. hafta) beslenmesine anne sütü ile devam edildi. Postnatal 122. günde (PM 43. hafta) taburcu edildi.

Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri, aminoasit bazlı mama öncesi ve sonrası klinik özellikleri [Tablo 1](#) ve [2](#)'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Gastrointestinal sistemin anatomik gelişimi büyük ölçüde 20. gebelik haftasında tamamlanır. Ancak mikrovillus gibi emilimi sağlayan alanların büyümeye devam etmesi, gebeliğin son trimesteri boyunca devam eder. Gastrik asit sekresyonunun sınırlı olması, enterokinaz, laktaz aktivitesinde kıtsızlık, doğumdan sonra bağırsak florasının bozulması (sezaryen doğum, hastanede yatış, antibiyotik kullanımı, açlık) beslenme intoleransı ve NEK gelişiminde önemli rol oynamaktadır.⁵ Beslenme intoleransı ve NEK patofizyolojisi, tanısı ve tedavisi en belirsiz konulardan biridir. Bu konuda, klinisyene yardımcı olabilecek laboratuvar bulgusu olmadığından hastaların prenatal ve natal özellikleri, asfiksi,

TABLO 1: Bebeklerin demografik ve klinik özellikleri.

Hasta no	1	2	3	4	5
Gebelik haftası	27+5	26+1	32+4	28+4	26+1
Doğum ağırlığı (g)(persentil)	1075 (%83)	675 (%23)	1200 (%6)	985 (%44)	515 (%4)
Cinsiyet	Kız	Kız	Erkek	Kız	Kız
Doğum şekli	C/S	C/S	C/S	C/S	NSVY
Prenatal özellikler	Preeklampsi, umbilikal arterde diastol sonu akım kaybı, aralıklı ters akım	Kronik HT eklampsi	İUBK	HELLP , preeklampsi	Preeklampsi, İUBK, umbilikal arterde akım kaybı.
Antenatal steroid	Var	Var	Yok	Var	Var
Apgar (5. dk)	8	8	9	8	9
RDS	Var	Var	Var	Var	Var
HAPDA	Var	Var	Var	Yok	Var
İVK	Yok	Var (evre-4)	Yok	Yok	Var (evre-2)
Hipotiroidi	Yok	Var 1.ayda tedavi başlandı	Yok	Yok	Var
Enteral beslenmeye başlanma zamanı	AS 35. saat	AS 52. saat	SPM 24. saat	AS 56. saat	AS 42. saat
İlk mekonyum zamanı	>48 saat	>48 saat	24-48 saat	38. saat	>48 saat
ABF'ye geçiş zamanı (gün)/ PMH	32 32+2 hafta	58 34+3 hafta	33 37+2 hafta	23 31+6 hafta	56 34+1 hafta
ABF'ye geçildiği dönemde hematokrit (%)	32,9	30	42,1	28,7	34,9
Başlanan prokinetik ajanlar	Domperidon Klaritromisin	Domperidon	Domperidon Klaritromisin	Domperidon Klaritromisin	Domperidon Klaritromisin
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı(gün)/PMH	65 37 hafta	75 36+6 hafta	39 38+1 hafta	56 36+6 hafta	85 38+2 hafta

C/S: Sezaryen seksiyö; NSVY: Normal spontan vajinal yolla doğum; HT: Hipertansiyon; İUBK: İntrauterin büyüme kısıtlılığı; HELLP: Hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri ve trombositopeni; RDS: Respiratuar distres sendromu; HAPDA: Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriyozus; İVK: intraventriküler kanama; ABF: Amino asit bazlı formüla; PMH: Postmenstrüel hafta.

TABLO 2: Amino asit bazlı mama öncesi/sonrası klinik özellikler.

Hasta No	TPN süresi		Eozinofili (%)		Sepsis sayısı		Günlük kilo alım hızı (g/gün)		Çıkış kilosu (g)	Hastanede yatış süresi(gün)
	ABF öncesi	ABF sonrası	ABF öncesi	ABF sonrası	ABF öncesi	ABF sonrası	ABF öncesi	ABF sonrası		
1	31	32	20	5,2	4	1	14,8	17,6	2.275	73
2	58	15	5,4	6,1	5	1	11,9	15,2	3.175	184
3	24	11	7,2	8,6	2	0	13,5	18,6	1.845	42
4	23	30	6,9	7,2	3	1	16,8	18	2.185	69
5	56	29	11,2	0,9	5	0	6,5	20	2.215	112

Amino asit bazlı formüla, TPN: Total parenteral nutrisyon.

anemi varlığı ve kan ürünü transfüzyonu, eşlik eden anomalilerin varlığı (konjenital kalp hastalığı gibi) ile bir bütün olarak değerlendirilmesi ve yakın izlemleri gerekmektedir. Alta yatan etiopatogenezin net ortaya konması tedavi yaklaşımlarını da değiştirebilir.⁶

Beslenme intoleransı gelişen çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklere yaklaşımda, beslenmeyi artırırken <20 cc/kg/gün artırma, eğer bolusu (<15 dk beslenme) tolere edemiyorsa kısmen veya tamamen sürekli beslenmeye geçme, tolere edemiyorsa yağ içeriğini değiştirme (yüksek yağ zayıf gastrik

boşalmaya yol açtığı için), proteini hidrolize formüla kullanma, farmakolojik tedaviler (eritromisin), kısa süreli transpilorik beslenme gibi öneriler yer almaktadır.⁷ Bu öneriler içinde ABF'yi ciddi beslenme intoleransında "kurtarma stratejisi" olarak literatüre kazandıran 2012'de yayımlanan Raimondi ve ark.nın çalışması olmuştur.⁸ Bu çalışmada, İUBK olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gözlenen ciddi beslenme intoleransında, ABF ile kısa süreli beslenmenin güvenli ve etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer deneyimi yaşadığımız olgu serimizden, bir bebeğe anne sütü temin edilemediğinden SPF ile diğer 4 bebeğe anne sütü ile MEB başlanmış, yavaş artırma yapılmış, sürekli beslenme, rektal irrigasyon, masaj, prokinetik (domperidon ve oral klaritromisin) denenmiştir. Hastalarımız prematürel, antibiyotik tedavisi, beslenememe gibi intestinal disbiyozis için çoklu risk faktörlerine sahiptiler. Ünitemiz protokolü gereği 1.000 g üzerindeki bebeklere disbiyozise yönelik probiyotik desteği verilmektedir. Uzun süren dirençli beslenme intoleransı nedeniyle kurtarma tedavisi olarak ABF ile beslenmeye geçilmiştir. İzlemlerinde olgularda beslenme toleransı bulguları gözlenmeden tam enteral beslenme sağlanabilmiştir. Olguların tam enteral beslenmeye geçişi PM 36-38. haftalarda olması bağırsağın maturasyonunun tamamlanması ile de açıklanabilir. Ancak ABF kullanımı sonrası beslenmenin artırılması önceki döneme göre daha kesintisiz seyretmiştir. Günlük kilo alımları ABF öncesi döneme göre daha iyi seyretmiştir. Tam enteral beslenmeye geçiş sonrası sepsis sıklığında dikkat çekici bir azalma olmuştur, bu azalmanın invaziv girişimlerin azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hidrolize mamalar anne sütü temin edilemeyen ve inek sütü protein allerjisi veya intoleransı olan bebekler için geliştirilmiştir. Tam hidrolize mama (amino asit bazlı ve molekül ağırlığı 1,5-3,0 kDa) ve kısmi hidrolize mama (peptid bazlı ve 3,0-10,0 kDa molekül ağırlığında) şeklinde olabilir. Daha iyi tolere edilmesi ve beslenme ilişkili komplikasyonların daha az görüldüğünün farkedilmesiyle preterm bebeklerde kullanımı son 20 yılda artmıştır. Anne sütü temin edilemediğinde ABF'nin başlangıç maması olarak veya beslenme intoleransı geliştikten

sonra kullanıldığı çalışmalar mevcuttur.⁹ ABF'nin bir kurtarma stratejisi olarak sunulduğu Raimondi ve ark.nın çalışmasında anne sütü temin edilemeyen İUBK olan çok düşük doğum ağırlıklı 64 bebekte enteral beslenmeye SPF ile başlanmış, 22 bebekte beslenme intoleransı bulguları gelişmesi üzerine ABF ile devam edilmiştir.⁸ Bu çalışmada, hastaların demografik özelliklerinde fark saptanmamış, sadece SNAP-II skoru beklendiği gibi beslenme intoleransı gelişen bebeklerde daha yüksek bulunmuştur. SPF alan bebekler ile beslenme intoleransı yaşanan bebeklerin ABF'ye geçildikten sonraki zamanda santral/periferik kateter gün sayısı, parenteral beslenme süresi, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı karşılaştırıldığında arada fark saptanmamıştır. Her 2 grubun 21 ve 28. günlerdeki kiloları arasında da fark saptanmamıştır. SPF içeriğindeki proteinlerin bir kısmının immatür intestinal sistemde absorbe olamadan kolona ulaştığında intestinal mikrobiyal flora tarafından pütrifikasyona uğrayarak beslenme intoleransına neden olabileceği düşünülmüştür.

Beslenme intoleransının preterm bebeklerdeki bilinen sebepleri özofagus sfinkterinin zayıf olması, gastrik boşalma zamanında gecikme, intestinal hipomotilite ve anormal bakteriyel kolonizasyondur.^{10,11} Ancak postnatal periyottaki enteral beslenme sürecinde immatür barsağın yanıtına ait bilinenler kısıtlıdır. Beslenme intoleransı, immatür gastrointestinal sistemde inflamatuvar bir sürecin sonucu olabilir.¹² "Calprotectin" nötrofil, makrofaj ve monositlerde bulunan bir proteindir. Gaitada tespit edilmesi gastrointestinal sistemde inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur.^{13,14} Jang ve ark.nın 29-32 gestasyon haftasındaki bebekleri retrospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada, bebeklerin beslenmesine anne sütü ve anne sütü temin edilemeyen bebeklerde SPF ile başlanmış, izlemde beslenme intoleransı gelişen bebeklerin beslenmelerine ABF ile devam edilmiştir.¹² ABF öncesi ve sonrası fekal "calprotectin" düzeyleri karşılaştırılmıştır. Beslenmesine anne sütü veya SPF ile başlanan ve beslenme intoleransı yaşayan bebeklerde ABF öncesi fekal "calprotectin" düzeyleri, ABF sonrası düzeylere göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Son yıllarda, NEK başlığı altında patofizyolojisi ve tedavisi birbirinden farklı olan spontan intestinal perforasyon, konjenital kalp hastalıklarına bağlı iskemik bağırsak, transfüzyon ilişkili enterokolit, besin protein ilişkili enterokolit gibi antiteler tanımlanmıştır.⁶ Besin protein ilişkili enterokolit, immünglobulin E aracılı olmayan bir hipersensitivite reaksiyonudur. Klinik olarak beslenme intoleransı bulguları görülen hastalarda eozinofili, lökositoz, trombositoz, gaitada gizli kan pozitifliği mevcuttur. Bu klinik ve laboratuvar bulgular ile NEK'ten ayırımı yapılamaz. Eozinofili varlığı klinisyeni besin protein ilişkili enteropatiye yönlendirebilir.⁶ Hastalarımızda beslenme intoleransının olduğu dönemlerde lökositoz mevcuttu. Eozinofil düzeyleri beslenme intoleransı yaşadıkları dönemde daha yüksek olmakla birlikte, bunu tekrarlayan septik ataklara bağlı yükseklikten ayırmak mümkün değildir. Hastalarımızda, ABF ile tam enteral beslemeye geçildikten sonra beslenmelerine anne sütü ile devam edildi ve günlük enerji-protein ihtiyaçları, vücut ağırlığı takiplerine göre protein desteği ilave edildi. Bu dönemde, tekrar beslenme intoleransı bulguları gelişmediğinden, hastalarımızda besin protein ilişkili enteropati düşünülmemiştir. Gastrointestinal sistemin enzimatik immatüritesine bağlı beslenme intoleransını ön planda düşünülür.

Anne sütü intestinal maturasyon ve adaptasyonu sağlayan, enfeksiyon ve inflamasyondan koruyan laktoferrin, immünglobulin gibi formülalarda bulunmayan birçok biyoaktif ve immünomodülatuar faktör içerir ve beslenme toleransını iyileştirir.¹⁵ Bu nedenle, preterm beslenmesinde anne sütü klinisyenin vazgeçilmezidir. Ancak anne sütünün olmadığı durumlarda SPF kullanılmaktadır. Cochrane derlemesinde, SPF ile hidrolize mamaların karşılaştırıldığı 11 çalışma değerlendirmeye alınmış ancak çalışmalar küçük ve metodolojik olarak zayıf bulunmuştur. Hâlen mevcut kanıtlarla preterm bebeklerin başlangıçta hidrolize mama ile beslenmelerinin SPF'ye üstünlüğü ya da zararı gösterilememiştir. Bu konuda klinisyene yardımcı olacak daha geniş çapta ve daha iyi kalitede çalışmalara ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır.⁹ Çalışmaların metodolojisinin zayıf olması beslenme intoleransı ve en sık birlikte-

lik gösterdiği NEK patofizyolojisinin aydınlatılamamış olması, nütrisyonel yönetimin tanımsız ve kontrolsüz olması olabilir.

Sonuç olarak, olgu serimizde hasta sayısı az olmakla birlikte ABF ile bebeklerin beslenme toleransının iyileştiğini, tam enteral beslenme sağlanabildiği için parenteral beslenme süresinin kısaltıldığını, günlük kilo alım hızının arttığını ve invaziv girişimlerin azalmasına ikincil sepsis sıklığının azaldığını deneyimledik. Bu formülanın kullanım amacı beslenme intoleransı süresinin uzadığı ve literatürdeki yaklaşımların denendiği, ancak sonuç alınmadığı durumlarda geçici kısa süreli bir kurtarma tedavisi olarak düşünülmüştür. Olgularımızda, tam enteral beslenmeye geçiş term döneme yakındır bu nedenle iyileşmenin matürasyon kaynaklı olma ihtimali de göz ardı edilemez ancak anne sütünün olmadığı veya dirençli beslenme intoleransı olan olgularda, beslenme intoleransının altta yatan nedeninden bağımsız olarak ABF kısa süre uygulanacak alternatif bir beslenme seçeneği olarak denebilir. Prematüre bebeklerde dirençli beslenme intoleransında ABF kullanımı ile ilgili metodolojisi güçlü, hasta sayısının çok olduğu, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Tam enteral beslenmeye geçildikten sonra en kısa sürede anne sütüne, anne sütü yoksa standart formülaya geçilebilir. Yenidoğan ünitelerinde sıkça yaşanan beslenme intoleransında ABF'nin kullanım endikasyonları konusunda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak

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

Bu konuda bilinenler/Çalışmanın katkısı

Preterm bebeğin gelişmekte olan gastrointestinal sisteminde sindirim, absorpsiyon ve immünite fonksiyonların idamesi için bebeğin olabildiğince erken beslenmesi gerekmektedir. Ancak klinik pratikte uygulanan invaziv işlemler ve beslenme intoleransı bulgularının varlığı bu sürecin yönetimini güçleştirmektedir. Her hastanın bi-

reysel farklılıkları olduğundan tek bir beslenme protokolünü veya kılavuzunu tüm hastalar için kullanmak mümkün değildir.

Bu makalede, beslenme intoleransına yönelik çeşitli yaklaşımlarda bulunulmasına rağmen enteral beslenmeleri sağlanamayan ancak Amino asit bazlı formüla (ABF) kullanımı sonrası tam enteral beslenmeye geçilebilen 5 olgudaki deneyimimizi klinisyenlerin dikkatine sunmak istedik.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Özge Aydemir, Neslihan Tekin; **Tasarım:** Özge Sürmeli; **Denetleme/Danışmanlık:** Özge Sürmeli; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba Barsan Kaya; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuğba Barsan Kaya, Özge Sürmeli; **Kaynak Taraması:** Tuğba Barsan Kaya. **Makalenin Yazımı:** Tuğba Barsan Kaya. **Eleştirel İnceleme:** Özge Sürmeli.

KAYNAKLAR

1. Moore TA, Wilson ME. Feeding intolerance: a concept analysis. *Adv Neonatal Care.* 2011;11(3):149-54. [Crossref] [PubMed]
2. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2012; 129(3):e827-41. [Crossref] [PubMed]
3. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD002971. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD002971. [Crossref] [PubMed]
4. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018. [Link]
5. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 2:S13-20. [Crossref] [PubMed]
6. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(6):370-3. [Crossref] [PubMed]
7. Neu J, Zhang L. Feeding intolerance in very-low-birthweight infants: what is it and what can we do about it? *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(449):93-9. [Crossref] [PubMed]
8. Raimondi F, Spera AM, Sellitto M, Landolfo F, Capasso L. Amino acid-based formula as a rescue strategy in feeding very-low-birth-weight infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):608-12. [Crossref] [PubMed]
9. Ng DHC, Klassen JR, Embleton ND, McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD012412. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Mansi Y, Abdelaziz N, Ezzeldin Z, Ibrahim R. Randomized controlled trial of a high dose of oral erythromycin for the treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Neonatology.* 2011;100(3):290-4. [Crossref] [PubMed]
11. Indrio F, Riezzo G, Cavallo L, Di Mauro A, Francavilla R. Physiological basis of food intolerance in VLBW. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct;24 Suppl 1:64-6. [Crossref] [PubMed]
12. Jang HJ, Park JH, Kim CS, Lee SL, Lee WM. Amino Acid-Based Formula in Premature Infants with Feeding Intolerance: Comparison of Fecal Calprotectin Level. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018;21(3):189-195. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1980;16 Suppl:273-82. [Crossref] [PubMed]
14. Lamb CA, Mansfield JC. Measurement of faecal calprotectin and lactoferrin in inflammatory bowel disease. *Frontline Gastroenterol.* 2011;2(1):13-18. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. ESPGHAN Committee on Nutrition; Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(4):535-42. [Crossref] [PubMed]