T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN VE TREFOİL FAKTÖR 3'ÜN BESLENME İNTOLERANSI GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif Özge MUĞLALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2026

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK YOĞUN BAKIMDA HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN VE TREFOİL FAKTÖR 3'ÜN BESLENME İNTOLERANSI GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Elif Özge MUĞLALI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Eylem KIRAL

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU 2024-3320 nolu proje kapsamında desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR
2026

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Çocuk Yoğun Bakımda Heparin Bağlayıcı Protein ve Trefoil Faktör 3'ün Beslenme İntoleransı Gelişimi ile İlişkisi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 23.07.2024 tarihinde, 02 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Elif Özge MUĞLALI
Tarih: 14.01.2026
İmza:

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Elif Özge MUĞLALI'ya ait "**Çocuk Yoğun Bakımda Heparin Bağlayıcı Protein ve Trefoil Faktör 3'ün Beslenme İntoleransı Gelişimi İle İlişkisi**" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:14.01.2026

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Zeren BARIŞ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Eylem KIRAL Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …../…../……
Tarih ve ……/…. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen, mesleki ve insani yönleriyle örnek aldığım, birlikte çalışmaktan büyük bir şans duyduğum değerli danışmanım Doç. Dr. Eylem KIRAL'a teşekkür ederim. Çocuk hekimliği yolunda en fazla birlikte çalışma fırsatı bulduğum, başta Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda görev yapan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ ve Doç. Dr. Gürkan BOZAN'a; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve bu süreçte birlikte çalıştığım, özverili asistan hekim arkadaşlarıma; bugüne gelmemde en büyük emeği olan, her zaman yanımda duran, başarılarımı benden çok önemseyen ve hakları ödenemeyecek sevgili annem Nursen MUĞLALI'ya, merhum babam Şeniz MUĞLALI'ya ve değerli ablam Gözde MUĞLALI'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Muğlalı, EÖ. Çocuk Yoğun Bakımda Heparin Bağlayıcı Protein ve Trefoil Faktör 3'ün Beslenme İntoleransı Gelişimi ile İlişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2026. Kritik çocuk hastalarda sık görülen beslenme intoleransına özgü bir biyobelirteç halen bulunamamaktadır. Bu prospektif çok merkezli çalışmada, yoğun bakım ünitelerinde pediatrik yaş grubunda TFF3 ile HBP düzeylerinin beslenme intoleransı tanısı, klinik şiddeti ve mortalite ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ÇYBÜ' lerinde takip edilen, enteral yolla beslenen hastaların demografik verileri, organ destek tedavileri, yoğun bakım skorlamaları kaydedilmiştir. Enteral beslenmenin 1. ve 3. günlerinde serum TFF3 ve HBP düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın medyan yaşı 51 ay olup, %67,9'unda altta yatan bir hastalık mevcuttu. Olguların %17,9'unda sepsis, %19,2'sinde septik şok bulguları mevcuttu ve %39,7 olguda invaziv mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaların %89,7'sinde tercih edilen beslenme yolu nazogastrik yol olup %93,6 olguda beslenme yöntemi olarak bolus beslenme, %65,3 olguda beslenme ürünü olarak polimerik ürünler tercih edildi. Hastaların %29,5' i beslenmenin 3.gününde hedef kalorinin %75'ine ulaşmıştır. Enteral beslenmenin 3. gününde hastaların %71,8'inde Beslenme intolerans skoru ≥2 olarak hesaplanmıştır. Beslenmenin 3. günün de Bİ skoru ≥2 olan 56 olguda hem HBP hem de TFF3 düzeylerindeki değişim (delta değerleri), istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.01$). Mortalite gelişen 9 (%11,5) hastanın HBP düzeyleri, mortalite gelişmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Beslenmenin 3. günündeki TFF-3 değişim değerleri (ΔTFF-3); intolerans gelişmeyen grupta pozitif (artış) yönlü iken, intolerans gelişen grupta negatif (azalış) yönlü saptandı($p<0.001$). Benzer şekilde ΔHBP düzeyleri de gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p=0.009$). Çalışmamız beslenme intoleransı gelişen çocuklarda TFF-3 yanıtının sürdürülemediğini ve ΔTFF-3'ün negatif seyrettiğini, HBP'nin de beslenme intoleransının "fonksiyonel/lokal" fenotipinde sınırlı bilgi sağlayacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk Yoğun Bakım, Enteral Beslenme, Beslenme İntoleransı, Heparin Bağlayıcı Protein, Trefoil Faktör 3.

ABSTRACT

Muglali, EO. Association of Heparin-Binding Protein and Trefoil Factor 3 with the Development of Feeding Intolerance in Pediatric Intensive Care. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Specialization Thesis, Eskişehir, 2026. Feeding intolerance is common in critically ill children, yet no specific biomarker has been established. In this prospective multicenter study, we evaluated whether Trefoil Factor 3 (TFF3) and Heparin-Binding Protein (HBP) levels relate to the diagnosis, clinical severity, and mortality of feeding intolerance in pediatric intensive care units (PICUs). Demographic data, organ support therapies, and intensive care scores of enterally fed patients followed in the PICUs of Eskişehir Osmangazi University and Ankara University Faculty of Medicine were recorded. Serum TFF3 and HBP levels were analyzed on the 1st and 3rd days of enteral feeding. The median age of the 78 patients included in the study was 51 months, and 67.9% had an underlying disease. Sepsis findings were present in 17.9% of the cases, septic shock findings in 19.2%, and invasive mechanical ventilation was applied in 39.7% of the cases. The nasogastric route was the preferred feeding route in 89.7% of patients; bolus feeding was the method used in 93.6%, and polymeric products were preferred in 65.3%. On the 3rd day of feeding, 29.5% of the patients reached 75% of their target calorie intake. A Feeding Intolerance (FI) Score of ≥2 was calculated in 71.8% of the patients on the 3rd day of enteral feeding. In 56 cases with a FI Score ≥2 on the 3rd day, the change (delta values) in both HBP and TFF3 levels showed a statistically significant difference ($p<0.01$). HBP levels in the 9 (11.5%) patients who died were found to be statistically significantly higher compared to survivors ($p<0.05$). The change in TFF-3 values (ΔTFF-3) on the 3rd day of feeding was positive (increasing) in the group that did not develop intolerance, whereas it was negative (decreasing) in the group that developed intolerance ($p<0.001$). Similarly, ΔHBP levels showed a significant difference between the groups ($p=0.009$). Our study demonstrates that the TFF-3 response is not sustained and ΔTFF-3 follows a negative trend in children developing feeding intolerance, and that HBP provides limited information regarding the "functional/local" phenotype of feeding intolerance.

Key Words: Pediatric Intensive Care, Enteral Nutrition, Feeding Intolerance, Heparin-Binding Protein, Trefoil Factor 3.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Enteral Beslenme	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Enteral Beslenme Endikasyonları	3
2.1.3. Enteral Beslenme Avantajları	5
2.1.4. Enteral Beslenme Uygulama Yolları	6
2.1.5. Enteral Beslenme Veriliş Yöntemleri	8
2.1.6. Enteral Beslenme Uygulamasında Görülen Sorunlar	10
2.2. Kritik Hasta Çocukta Beslenme	13
2.2.1. Kritik Hastalıklarda Gastrointestinal Hasarın Patofizyolojik Temelleri	13
2.2.2. Kritik Hastalık Varlığında Metabolizma	13
2.3. Kritik Çocuk Hastada Enteral Beslenme	17
2.3.1. Gastrointestinal Yol ve Görevleri	17
2.3.2. Beslenme Desteği	19
2.4. Enteral Beslenme Hasta İzlemi	29
2.4.1. Rezidü Kontrolü	29
2.4.2. Beslenme İntoleransı	30
2.5. Heparin Bağlayıcı Protein	32
2.6. Trefoil Faktör -3	35
2.6.1. Trefoil Faktör- 3'ün Gastrointestinal Mukozadaki Temel İşlevi	35

Sayfa

3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 65
KAYNAKLAR 68

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
AGİ	Akut Gastrointestinal İntolerans
ALT	Alanin aminotransferaz
APACHE II	Akut Fizyolojik ve Kronik Sağlık Değerlendirme Skoru
ASPEN	Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Topluluğu
AST	Aspartat Aminotransferaz
BE	Baz açığı
BGVA	Boya göre vücut ağırlığı
Bİ	Beslenme İntoleransı
BİLD	Bağırsak İlişkili Lenfoid Doku
BUN	Kan üre nitrojeni
cm	Santimetre
CRP	C- reaktif Protein
CRRT	Sürekli renal replasman tedavisi
ÇYBÜ	Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
DHA	Dokosaheksenoik Asit
dk	Dakika
DLPC	1,2-Dilauroil-sn-glisero-3-fosfokolin
EB	Enteral beslenme
EBÜ	Enteral beslenme ürünleri
EEB	Erken enteral beslenme
EGFR	Epitelyal Growth (Büyüme) Faktör Reseptörü
EPA	Eikosapentanoik Asit
ES	Eritrosit süspansiyonu
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
FOS	Fruktooligosakkarit
Gİ	Gastrointestinal
GS	Gastrostomi
Hb	Hemoglobin
HBP	Heparin Bağlayıcı Protein

HCO3	Bikaronat
İBH	İnflamatuar bağırsak hastalıkları
İCAM-1	İnterselüler Adezyon Molekülü-1
İK	İndirekt Kalorimetre
IL- 6	İnterlökin- 6
IQR	Inter Quantile Range (Çeyrekler Açıklığı)
kg	Kilogram
LCT	Uzun zincirli trigliserit
MAP	Mean Arterial Pressure (Ortalama Arter Basıncı)
mcg	Mikrogram
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein -1
MCT	Orta zincirli trigliserit
MİLD	Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MNGIE	Mitokondriyal Nöro-Gastrointestinal Ensefalopati
MODS	Multiorgan Disfonksiyon Sendromu
N	Örneklem sayısı
NEK	Nekrotizan enterokolit
NF- kB	Nükleer Faktör- kB
NG	Nazogastrik tüp
OG	Orogastrik tüp
pCO2	Kandaki Karbondioksit Basıncı
PEG	Perkutan Endoskopik Gastrostomi
PEJ	Perkutan Endoskopik Jejunostomi
PELOD	Pediatrik organ fonksiyon bozukluğu (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)
PI3K	Fosfotidil inositol 3’ OH Kinaz
PIM	Pediatrik Mortalite İndexi (Pediatric Index of Mortality)
PKC	Protein kinaz C
PPI	Protein Pompa İnhibitörü
PRISM	Pediatrik mortalite riski (Pediatric Risk of Mortality)

pSOFA	Pediatrik Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score)
sIgA	Salgılasal İmmünglobulin A
SpO2	Kandaki oksijen satürasyonu
SS	Standart sapma
TEB	Total Enteral Beslenme
TFF 3	Trefoil Faktör -3
TNF -a	Tümör Nekroz Faktörü – Alfa
VA	Vücut ağırlığı
VİP	Ventilatör İlişkili Pnömoni
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YGB	Yaşa göre Boy
ΔHBP	Beslenmenin 3.gününde HBP değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında HBP değerindeki değişim
ΔTFF-3	Beslenmenin 3.gününde TFF-3 değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında TFF-3 değerindeki değişim

ŞEKİLLER

		Sayfa
2.1.	Enteral beslenme başlanan pediatrik hastalarda beslenme toleransı, gastrointestinal bulgular ve beslenme intoleransı (Bİ) skorlaması temel alınarak oluşturulan izlem ve yönetim algoritması.	32
2.2.	HBP patofizyolojisi ve doğuştan gelen bağışıklıkta ve enfeksiyona yanıttaki rolü. DLPC: 1,2-Dilauroil-sn-glisero-3-fosfokolin, MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1, ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekülü-1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1	34

TABLOLAR

		Sayfa
2.1.	Beslenme Şekline Göre Verilmesi Gereken Miktarlar	8
2.2	Yaşa Göre Makro Besinlerden Sağlanan Enerji Oranı	20
2.3.	Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Karbonhidratlar ve Özellikleri	21
2.4.	Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Proteinler ve Özellikleri	22
2.5.	Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Yağ Çeşitleri ve Özellikleri	23
2.6.	Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Lif Çeşitleri ve Özellikleri	24
2.7.	Özel Durumlarda Kullanılması Önerilen Enteral Beslenme Ürün İçerikleri	24
2.8.	Polimerik Enteral Beslenme Ürünleri ve Özellikleri	27
2.9.	Polimerik, Hidrolize ve Aminoasit Bazlı Enteral Beslenme Ürünlerin Özelliklerinin Karşılaştırılması	27
2.10.	Beslenme İntoleransı Skoru	31
3.1.	PRISM III Skorlama Sistemi ve Parametreleri	39
3.2.	PELOD 2 Skorlama Sistemi ve Parametreleri	40
3.3.	pSOFA Skorlaması	41
3.4.	PİM 2 Skorlama Sistemi ve Parametreleri	41
4.1.	Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Özellikleri	44
4.2.	Olguların Yatış Öncesi Kullandığı İlaç Gruplarına Göre Dağılım	45
4.3.	Hastaların Vital Bulguları ve Mortalite Risk Skorlamaları	46
4.4.	Hastaların Sepsis Durumu, Oksijen Desteği İhtiyacı ve Özellikli Tedavi Dağılımı	46
4.5.	Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılım	48
4.6.	Olguların Beslenme Özelliklerine Göre Dağılımı	49
4.7.	Beslenme İzlemi ve Kalori-Protein Alımına Göre Dağılım	49
4.8.	Hastaların Beslenme İntoleransı Skoruna Göre Dağılımı	50
4.9.	Hastaların Beslenmelerinin 1.ve 3. Günlerindeki HBP ve TFF-3 Düzeylerine Göre Dağılımı	51

Sayfa

4.10.	Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Beslenmelerinin 1.ve 3. Günlerindeki HBP ve TFF-3 Değerlerinin Karşılaştırılması	51
4.11.	Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Beslenmelerinin 1.ve 3. Günü HBP ve TFF-3 Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması	52
4.12.	Beslenmenin 3. Gününde Bİ Skoru <2 ve Bİ Skoru ≥2 Olan Hastaların HBP ve TFF-3 Değerlerinin Karşılaştırılması	52
4.13.	Bİ skoru ile ΔTFF-3 Değerlerinin Karşılaştırılması	53
4.14.	Bİ gelişen Grubunda Demografik Verileri ve Beslenme Özellikleri	53
4.15.	İzlemde Bİ Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırması	55
4.16.	Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırması	56

1. GİRİŞ

Enteral beslenme (EB), işlevsel sindirim sistemine sahip olmasına rağmen günlük alması gereken besin miktarını alamayan hastalarda, beslenme destek ürünlerinin nazogastrik, nazoenteral tüp ve stoma aracılığıyla mideye veya ince bağırsağa verilmesi olarak tanımlanır (1–3). Kolay ve güvenilir bir beslenme yöntemi olan enteral beslenme parenteral beslenmeye göre daha fizyolojiktir; sindirim sistemi fizyolojisinin süreğenliğinde, villüs atrofisinin önlenmesinde, bağırsak geçirgenliğinin azalmasında, epitel çoğalmasında, korunmasında ve bakteriyel translokasyonun azalmasında rol oynamaktadır (2).

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde (ÇYBÜ) oral yoldan beslenemeyen hastalarda nutrisyon desteği vermek için ilk tercih edilen yol enteral beslenmedir (EB). Mevcut kılavuzlar, kritik hastalarda ÇYBÜ'ye kabulden sonraki 48 saat içinde erken enteral beslenme (EEB) uygulanmasını önermektedir. Ancak kritik hastalığın akut döneminde beslenme intoleransı (Bİ) yaygındır ve EEB uygulamasını engelleyebilir. Bİ terimi, gastrointestinal semptomlar nedeniyle tam enteral beslenmeyi tolere edemeyen bir hastayı ifade eder (4,5)

Reintam ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinin ilk gününde gastrointestinal (Gİ) semptomlarının yaygınlığının hastaların mortalitesini öngörebileceğini, iki veya daha fazla Gİ semptomu olan hastalarda mortalitenin, tek bir Gİ semptomu olan hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (6). Başka bir çalışma, YBÜ mortalitesini tahmin etmek için en iyi Bİ tanımının, GI semptomlarının kompleks olarak değerlendirilmesine dayandığını göstermiştir. Ayrıca Bİ ile mortalite arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar artmasına rağmen, klinik uygulamada güvenilir bir kantitatif değerlendirme mevcut değildir (7).

Mukus epiteli, beyin ve bağışıklık sistemi tarafından salgılanan Trefoil Faktör 3 (TFF3) epitel yüzeylerin onarımında önemli bir rol oynar (8). Gastrointestinal yetmezlik sırasında ve bundan 48 saat sonra yüksek serum TFF3 konsantrasyonu, iyi bir prognoz ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. TFF3, pediatrik kritik hastalıkta gastrointestinal işlev disfonksiyonunu önemli ölçüde azaltabilir ve koruyucu bir faktör olarak kabul edilebilir (9). Sepsisteki organ fonksiyon bozukluğunu öngörmede yararlı bir biyobelirteç olan Heparin Bağlayıcı Protein travma, sepsis gibi nedenlerle artar. Artan HBP, bağırsak damarlarının endotel hücre bariyerlerini bozar ve erken

gastrointestinal hasarın bir göstergesi olabilir (10,11). Artan HBP'nin klinik kullanımda GI fonksiyonunu yeterince yansıtan objektif ve duyarlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (11). Sonuç olarak, beslenme intoleransı mevcut literatürde tutarsız bir şekilde tanımlanmıştır, ancak kritik derecede hasta olan çocuklarda sık karşılaşılan bir sorundur. Kritik hastalık sırasında Bİ'nin potansiyel mekanizmalarını araştıran ve büyük ölçüde bilinmeyen etiyolojiyi çözen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu veriler ışığında, çalışmada kritik çocuk hastalarda gastrointestinal semptomlara dayalı bir beslenme intoleransı (Bİ) skorlama sistemi ile noninvaziv değerlendirme ve Trefoil Faktör 3 (TFF3) ile Heparin Bağlayıcı Protein (HBP) düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla invaziv değerlendirme kullanılarak enteral beslenme etkinliği ve 28 günlük mortalite ile ilişkisi araştırılmıştır. Literatürde bu konuda çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur.

Beslenme intoleransı belirteçlerinin tanımlanması, çocuk yoğun bakımda sağkalım ve prognozun daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacaktır. Bu çalışmadan elde edilen verilerin mevcut bilgi eksikliğini gidermesi ve yeni araştırmalara yol gösterici olması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Enteral Beslenme

2.1.1. Tanım

Normal beslenme; bireyin, özellikle çocukluk döneminde, yaşına, gelişim düzeyine, fizyolojik durumu ve metabolik gereksinimlerine uygun besinleri oral yol ile tüketerek, enerji ile tüm temel makro ve mikro besin ögelerini yeterli ve dengeli miktarlarda almasını ifade eden fizyolojik beslenme durumudur. Bu beslenme şekli; büyüme ve gelişmenin sürdürülmesi, vücut fonksiyonlarının korunması ve sağlığın devamlılığıiçin gerekli olup, enteral veya parenteral beslenme desteğine ihtiyaç duyulmayan fizyolojik beslenme durumunu tanımlar (12).

Enteral beslenme; sindirim sistemi fonksiyonları korunmuş olmasına rağmen bireyin günlük enerji ve besin gereksinimini oral yoldan yeterli düzeyde karşılayamadığı durumlarda, özel tıbbi amaçlı beslenme ürünlerinin ağızdan ya da nazogastrik, nazoduodenal, gastrostomi veya gastrojejunostomi tüpleri aracılığıyla mide veya ince bağırsağa iletilmesi yoluyla gerçekleştirilen bir beslenme yöntemidir (1,12).

Çocuklarda enteral beslenme yaklaşımı ve ürün seçimi, fizyolojik özellikleri nedeniyle erişkinlerden farklılık göstermektedir. Çocukların enerji gereksinimlerinin daha yüksek olması, vücut yüzey alanlarının genişliği ve büyüme-gelişmeyi desteklemek üzere artmış metabolik hızları, beslenme planlamasında dikkat edilmesi gereken temel unsurlardır (13,14).

Klinik uygulamalarda enteral beslenme, kolay uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olmasının yanı sıra, parenteral beslenmeye göre daha fizyolojik kabul edilmektedir. Bu beslenme şekli; gastrointestinal sistem fonksiyonlarının sürdürülmesi, villus atrofisinin önlenmesi, bağırsak geçirgenliğinin azaltılması, bağırsak epitelinin yenilenmesi ve bütünlüğünün korunması ile bakteriyel translokasyonun azaltılmasına katkı sağlamaktadır (13,14).

2.1.2. Enteral Beslenme Endikasyonları

Pediatrik literatürde enteral beslenme desteği endikasyonları yaygın olarak kullanılmakla birlikte, bu endikasyonların büyük bölümü kanıta dayalı değildir (14). Bu nedenle enteral beslenme hedefleri, hastanın klinik durumuna ve bireysel

gereksinimlerine göre belirlenmektedir. Beslenme desteği; yetersiz oral alımı bulunan veya büyüme-gelişme sürecinde duraksama ya da gerilik saptanan çocuklarda uygulanmalıdır. Enteral beslenme desteğinin temel amacı, ideal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, uygun vücut kompozisyonunu korumak, gastrointestinal fonksiyonları iyileştirmek ve oral beslenme potansiyeli bulunan hastalarda beslenme becerilerini geliştirmektir (15).

Aşağıdaki durumlarda enteral beslenme desteği önerilmektedir (12):

1. Günlük hesaplanan enerji gereksiniminin %60–80'inin 10 günden uzun süre karşılanamaması
2. Bir yaş altı çocuklarda 3 günden, bir yaş üzeri çocuklarda ise 5 günden uzun süren oral beslenme yetersizliği
3. Nörolojik sorunu olan çocuklarda günlük toplam beslenme süresinin 4 saatten uzun olması ve buna rağmen oral alımın yeterli olmaması
4. İki yaş altındaki bebeklerde 1 aydan uzun süren yetersiz kilo alımı, iki yaş üzeri çocuklarda 3 aydan uzun süren kilo alamama veya kilo kaybı öyküsü
5. Büyüme eğrilerinde yaşa göre boy (YGB) veya boya göre vücut ağırlığı (BGVA) parametrelerinde iki majör persentil düşüşü
6. Triseps deri kıvrım kalınlığının yaşa göre sürekli olarak 5. persentilin altında olması
7. Boy uzama hızının yılda 0,3 SS'nin altında olması veya erken/orta puberte döneminde yılda 2 cm'den az büyüme

Enteral Beslenmenin Uygulandığı Başlıca Klinik Durumlar (12,16):

1. Yetersiz oral alım

- Emme, çiğneme, yutma güçlükleri (prematürite, serebral palsi, nörolojik hastalıklar, disfaji)
- Üst gastrointestinal sistemin anatomik anomalileri (trakeoözofageal fistül, yarık damak, Pierre Robin sendromu vb.)
- Ağız, baş-boyun bölgesi tümörleri
- Yüz travmaları, geniş yüz yanıkları veya korozif maddeye bağlı yaralanmalar
- Kritik hastalıklar (kanser, mekanik ventilasyon desteği vb.)
- Ciddi gastroözofageal reflü
- Kemoterapi gibi ilaç ilişkili durumlar

- Psikolojik besin reddi (yeme bozuklukları, ağır depresyon, otizm spektrumu)

2. Sindirim veya Emilim Bozuklukları

- Kistik fibrozis
- Konjenital veya cerrahi sonrası kısa bağırsak sendromu
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Besin alerjisine bağlı malabsorpsiyon
- Dirençli kronik ishal
- Ağır veya edinilmiş immün yetmezlik
- Kronik karaciğer hastalığı
- Ağır ya da kronik pankreatit

3. Gastrointestinal Motilite Bozuklukları

- Kronik intestinal psödoobstrüksiyon
- İleokolonik Hirschsprung hastalığı
- Mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati (MNGIE)

4. Artmış Enerji Gereksinimi veya Kaybı Olan Durumlar

- Kronik akciğer hastalıkları (kistik fibrozis, bronkopulmoner displazi)
- Konjenital kalp hastalıkları
- Kronik böbrek hastalığı
- Çoklu travma
- Ağır yanıklar
- Büyüme geriliği
- Bazı metabolik hastalıklar

5. Primer Hastalığın Tedavi Sürecinde

- Crohn hastalığında remisyon indüksiyonu
- Süt çocukluğu dirençli ishal tedavisi
- Seçilmiş metabolik hastalıklar
- Epilepside ketojenik diyet uygulamaları

2.1.3. Enteral Beslenme Avantajları (17,18)

- Parenteral beslenme ile normal beslenme arasında yaklaşım oluşturur.
- Fizyolojiye daha uygundur.

- Barsak fonksiyonlarının üzerine olumlu etki sağlar. Bunu villöz atrofinin engellemesi, artmış bağırsak geçirgenliğinin engellenmesi, bağırsak epitelinin korunması ve çoğalmasının desteklenmesi ve bakteriyel translokasyonun önlenmesi ile sağlar.
- Parenteral beslenmeye göre daha ucuzdur ve uygulanması daha kolaydır.
- Enfeksiyon riskinin düşük olması ve gereksinimleri karşılaması açısından daha güvenilirdir.
- Metabolik komplikasyonların görülme oranı daha azdır.
- Mortalite ve morbidite oranı daha düşüktür

2.1.4. Enteral Beslenme Uygulama Yolları

Enteral beslenme; oral yolla, tekrar takılabilir enteral tüplerle veya kalıcı stomalar aracılığıyla uygulanabilir. Tekrar takılabilir tüpler prepilorik (nazogastrik) ya da postpilorik (nazoduodenal, nazojejunal) olarak yerleştirilebilirken, stomalar gastrostomi ya da enterostomi şeklinde uygulanabilir. Uygulanacak yolun seçiminde enteral beslenmenin beklenen süresi, üst gastrointestinal sistem bütünlüğü, aspirasyon riski ve eşlik eden hastalıklar temel belirleyicilerdir (12).

Ağızdan beslenemeyen ancak mide fonksiyonları korunmuş olan çocuklarda beslenme tüpünün mideye yerleştirilmesi (gastrik beslenme) fizyolojik olması ve teknik olarak kolay uygulanabilmesi nedeniyle ilk tercih olarak önerilmektedir. Midenin rezervuar işlevi, daha yüksek hacimlerde bolus beslenmeye ve yüksek ozmolariteli ürünlerin kullanımına olanak tanır. Ayrıca mide sıvısının bakterisidal özelliği enfeksiyon riskinin azaltılmasına katkı sağlar (19). Kısa süreli enteral beslenme gereksiniminde nazogastrik tüpler yeterli olurken, uzun süreli enteral beslenme gerektiren durumlarda gastrostomi tercih edilmektedir. Nazogastrik tüpler daha az invaziv, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olmalarına rağmen hasta konforunu azaltabilmekte ve tıkanma riski taşıyabilmektedir (20). Polivinil klorid tüplerin 3–5 günde bir değiştirilmesi gerekirken silikon ve poliüretan tüpler yumuşak yapıları nedeniyle 8 haftaya kadar kullanılabilmektedir (4).

Gastrik yolun kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda (gastroparezi, beslenme intoleransı, mide çıkışında obstrüksiyon, geçirilmiş mide cerrahisi, cerrahi sonrası erken dönemde beslenme, şiddetli gastroözofageal reflü ve trakeal aspirasyon varlığı gibi) beslenme pilor distaline, yani postpilorik/transpilorik

olarak uygulanır (20). Beslenme intoleransı bulunan hastalarda postpilorik beslenmeye geçmeden önce hidrolize ya da aminoasit bazlı bir ürünle sürekli gastrik beslenme denenebilir veya gastrik/oral beslenme prokinetik ajanlarla desteklenebilir (21). Prematürelerde gelişmeye ek katkı sağlamaması, artmış gastrointestinal intolerans ve mortalite riski nedeniyle postpilorik beslenme önerilmemektedir. Geçici postpilorik beslenme gereken, az hareketli veya yoğun bakımda izlenen hastalarda nazoduodenal ya da nazojejunal tüpler kullanılmaktadır. Nazoenteral tüpler yatak başında kör yöntemle, ağırlıklı tüplerle, floroskopik veya endoskopik yöntemle ya da eritromisin ve metoklopramid gibi prokinetik ajanların desteğiyle yerleştirilebilir (12,20).

Enteral beslenme ihtiyacının 3–6 haftadan uzun süreceğinin öngörüldüğü veya transnazal yolun kontrendike olduğu durumlarda gastrostomi uygulanması endikedir (17). Gastrostomi; perkütan endoskopik gastrostomi (PEG), floroskopik yöntem, laparoskopik girişim veya açık cerrahi ile oluşturulabilir (20). PEG yalnızca güvenli yutma bozukluğu olan hastalarda değil, aynı zamanda kronik hastalıklara bağlı malnütrisyonun önlenmesi amacıyla da tercih edilmektedir. Özofageal darlık nedeniyle endoskopinin yapılamaması ve düzeltilmeyen koagülopati PEG için kesin kontrendikasyon oluştururken; belirgin hepatosplenomegali, obezite, kolon interpozisyonu, özofageal varis, asit, peritoneal diyaliz veya ventriküloperitoneal şant varlığı göreceli kontrendikasyonlar olarak değerlendirilir. Beslenmeye genellikle işlemden 6 saat sonra başlanması önerilmekle birlikte literatürde 3. saatte başlanabileceği de bildirilmiştir (17,21). Kademeli hacim artırımı ile 24. saatte tam beslenmeye geçilmesi önerilir (12).

Postpilorik beslenme gerektiren durumlarda gastrojejunostomi veya jejunostomi yöntemleri kullanılmaktadır (13,21). Perkütan endoskopik gastrojejunostomi, mevcut PEG tüpünün jejunum içine uzatılması yoluyla gerçekleştirilir. Özellikle kusma, aspirasyon, mide çıkış obstrüksiyonu veya şiddetli gastroözofageal reflü varlığında endoskopik olarak doğrudan jejunuma tüp yerleştirilebilir [perkütan endoskopik jejunostomi (PEJ)] (12,13,21). Cerrahi komplikasyon risklerinin yüksekliği nedeniyle doğrudan açık jejunostomi yerine laparoskopik jejunostomi daha güvenli ve kalıcı bir yöntem olarak kabul edilmektedir (12,17).

2.1.5. Enteral Beslenme Veriliş Yöntemleri

Enteral beslenme; uygulama süresi ve şekline göre bolus, aralıklı, döngüsel (siklik) ve sürekli beslenme rejimleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (12). Beslenme miktarı beslenme şekli, altta yatan hastalık varlığı, çocuğun yaşı ve vücut ağırlığına göre düzenlenmelidir (**Tablo 2.1.**) (20)

Tablo 2.1. Beslenme Şekline Göre Verilmesi Gereken Miktarlar (20)

	Bolus Beslenme			**Devamlı Beslenme**		
	0-12 ay	1-6 yaş	>7 yaş	0-12 ay	1-6 yaş	>7 yaş
	10-15 ml /kg 2-3 saatte	5-10 ml/kg 2-3 saatte	90-120ml 4 saatte	1-2 ml/her 3 saatte	1ml/kg/sa	25ml/kg/sa
Başlangıç	10-20 ml/öğün	35-40 ml/öğün	60-90 ml/öğün	1-2 ml/öğün 2-8 saatte bir	1ml/kg 2-8 saatte bir	25ml/kg 2-8 saatte bir
2-3 saatte	20-30 ml/kg 4-5 saatte bir	15-20 ml/kg 4-5 saatte bir	330-480 ml 4-5 saatte bir	6ml/kg/sa	1-5 ml/kg/sa	100-150 ml/sa

Bolus beslenme, genellikle ilk tercih edilen enteral beslenme yöntemidir. Enteral ürün, normal beslenme sürecine benzer biçimde gün içerisine hastanın yaşına uygun aralıklarla bölünerek, her beslenme uygulamasının 10–20 dakika içinde tamamlanmasıyla verilir. Enjektör veya yerçekimi (gravity) seti kullanılarak uygulanır. Siklik hormon salınımını, safra akışını ve gastrointestinal motiliteyi uyarması ile intestinal mukozada trofik etki oluşturması nedeniyle daha fizyolojik kabul edilmektedir. Ayrıca hareket özgürlüğü sağlaması, pompa gerektirmemesi ve evde kullanım için uygun olması nedeniyle basit ve görece daha ucuz bir yöntemdir. Bununla birlikte bazı olgularda gastrointestinal semptomları artırabilmekte, özellikle uyku sırasında ve büyük hacimlerde uygulandığında aspirasyon riskini artırabilmektedir (3,12).

Aralıklı beslenme, enteral ürünün küçük çocuklarda 2–3 saatte bir, daha büyük çocuklarda 4–6 saatte bir olacak şekilde 20–60 dakikalık süreler içinde verilmesi esasına dayanır. Evde enteral beslenme için uygun bir yöntem olup, gerekli

durumlarda beslenme pompası ile de uygulanabilir. Bolus beslenmenin tolere edilemediği ya da sürekli infüzyondan bolus beslenmeye geçiş planlandığı durumlarda tercih edilen bir ara rejimdir (3,12).

Döngüsel (siklik) beslenme, enteral beslenmenin pompa aracılığıyla 24 saatten daha kısa sürelerle uygulanmasını ifade eder. Okula devam eden çocuklarda, oral sensorimotor becerilerin korunması amacıyla enteral beslenmenin özellikle gece saatlerinde döngüsel rejim şeklinde uygulanması önerilebilir (3,12).

Sürekli beslenme, enteral ürünün 24 saat boyunca aralıksız olarak infüzyon pompası yardımıyla verilmesidir. Bolus veya aralıklı beslenmeyle gastrointestinal intolerans, aspirasyon ya da malabsorpsiyon gelişen hastalarda tercih edilmektedir. Özellikle hiperozmolar ürünlerle yapılan bolus beslenmenin 'dumping sendromu'na yol açabilmesi nedeniyle, postpilorik beslenmenin sürekli infüzyon şeklinde yapılması ve öncelikle standart ürünlerin, tolere edilmediği durumlarda ise hidrolize ürünlerin kullanılması önerilmektedir (16). Bu yöntem, gastrointestinal toleransı ve intestinal absorpsiyonu destekleyerek daha hızlı kilo alımına katkı sağlayabilir. Aynı zamanda hızlı mide boşalmasına bağlı olarak aspirasyon riskinin azalmasına yardımcı olur. Ancak infüzyon pompası gerektirmesi, çocuğun bir cihaza bağlı kalmasına ve hareket kabiliyeti ile konforunun kısıtlanmasına yol açabilir. Ailelerin bu beslenme rejimini güvenli biçimde uygulayabilmeleri için yeterli düzeyde eğitim almaları önem taşımaktadır (22).

Bazı klinik durumlarda yukarıda belirtilen beslenme yöntemleri kombine edilerek de kullanılabilmektedir (1,14).

Çocuklarda ve yetişkinlerde sürekli ve bolus beslenme rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda, besin toleransı ve komplikasyon sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (23). Şiddetli ishal tablosu olan infantlarda, sürekli infüzyon şeklinde uygulanan beslenmenin aralıklı beslenmeye kıyasla enteral dengeyi sağlama ve kilo alımı yönünden daha üstün olduğu bildirilmiştir (24,25). Çin'de ve Türkiye'de pediatrik yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilen prospektif kontrollü çalışmalarda ise sürekli ve aralıklı gastrik beslenme rejimlerinin beslenme toleransı ile ishal ve kusma gibi komplikasyonlar açısından benzer sonuçlara sahip olduğu gösterilmiştir (24,26)

2.1.6. Enteral Beslenme Uygulamasında Görülen Sorunlar

A. Mekanik Komplikasyonlar

Enteral beslenme sırasında ortaya çıkan mekanik komplikasyonlar; beslenme tüplerinin yapısı, uygulama tekniği ve kullanılan pompa–set sistemleri ile yakından ilişkilidir. Yumuşak nazogastrik tüplerin yerleştirilmesi sırasında kıvrılma görülebilirken, stile kullanımına bağlı olarak özefagus, mide, ince bağırsak veya nadiren akciğer perforasyonu gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmektedir (27). Bu nedenle yerleştirme sırasında aşırı güç uygulanmamalı ve işlem travmadan kaçınılarak yapılmalıdır.

Tüp doğru yerleştirilse bile sabitlemenin yetersiz olması, hastanın hareketi veya beslenme sırasında tüpün yer değiştirmesine ve aspirasyon riskinin artmasına neden olabilir. Aralıklı beslenme uygulanan hastalarda her beslenme öncesi tüpün yerinin kontrol edilmesi önerilmektedir (28).

Uzun süreli tüp kullanımında mukozal irritasyon, erezyon ve tüp tıkanıklığı sık karşılaşılan sorunlardır. Tıkanıklık genellikle besin artıkları ve sekresyonların tüp içinde birikmesiyle geliştiğinden, her ilaç ve beslenme sonrası tüpün ılık su ile yıkanması önerilir. Sürekli beslenme uygulamalarında 4 saatlik aralar verilerek tüp irrigasyonu yapılmalıdır. Tıkanıklık gelişmişse düşük basınçla ılık su irrigasyonu tercih edilmeli; yüksek basıncın tüp perforasyonuna yol açabileceği unutulmamalıdır (29).

Ayrıca beslenme setlerinin bağlantı noktalarında biriken artıklar hem tıkanıklık hem de kontaminasyon riskini artırır. Pompa kullanılan hastalarda formülanın setle uyumlu viskozitede olması ve pompa ayarlarının düzenli olarak kontrol edilmesi önerilir (27).

B. Gastroparezi

Gastroparezi, çocuk yoğun bakım hastalarında enteral beslenmeye bağlı en sık karşılaşılan intolerans nedenlerinden biridir ve prevalansı yaklaşık %30'dur (30). Duodenal veya pilorik ülserler, geçirilmiş cerrahi, elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi), hiperglisemi, tiroid hastalıkları ve kullanılan bazı ilaçlar (opioidler, antikolinerjikler, inotropik ajanlar) gastroparezi gelişimine katkıda bulunur.

Klinik olarak yüksek gastrik rezidüel volüm, abdominal distansiyon ve kusma ile karakterizedir. Gastrik rezidü izlemine ilişkin çok merkezli güncel veriler, rezidü hacminin intoleransın güvenilir göstergesi olduğunu doğrulamaktadır (31).

Tedavide öncelikle düzeltilebilir nedenlerin ortadan kaldırılması gerekir. Elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, opioidlerin mümkün olan en düşük dozlarda kullanılması ve yeterli analjezi önemlidir. Prokinetik ajanlardan metoklopramid gastrik boşalmayı hızlandırabilse de aspirasyon riskini azaltmada etkisi sınırlıdır. Eritromisinin motilin reseptörlerini uyararak gastrik motiliteyi artırdığı ve kritik hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir ancak aritmi ve antibiyotik direnci riskleri göz önünde bulundurulmalıdır (32).

İlaç tedavisine yanıt vermeyen hastalarda transpilorik beslenme uygun bir alternatiftir; çünkü bu hastalarda intestinal motilite genellikle korunmuş durumdadır (33).

C. Reflü, Aspirasyon ve Aspirasyon Pnömonisi

Aspirasyon, enteral beslenmenin en ciddi komplikasyonlarından biri olup nörolojik disfonksiyon, uzun süreli sırtüstü yatma, mekanik ventilasyon ve entübasyon gibi risk faktörleri ile ilişkilidir. Hızlı infüzyon, yüksek osmolaliteli formülalar ve ileus gibi durumlar reflü ve kusmayı tetikleyerek aspirasyon riskini artırabilir (34).

Aspirasyonun klinik bulguları arasında öksürük, hışıltılı solunum, ateş, infiltrasyon, doku hasarı ve solunum yetmezliği yer alır. Tekrarlayan aspirasyonların ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (35).

Aspirasyonu önlemede güncel öneriler şunlardır:

- Hastanın yatak başının en az 30° yükseltilmesi,
- Gastrik rezidülerin düzenli değerlendirilmesi,
- Prokinetik ilaçların kullanılması,
- Uygun olgularda transpilorik beslenmeye geçilmesi (34)

Transpilorik beslenmede tüpün Treitz ligamanı distalinde konumlandırılması aspirasyon riskini belirgin biçimde azaltmaktadır (35).

D. İntestinal Motilite Bozuklukları

İnce bağırsak kaynaklı motilite bozuklukları ileus, kolon kaynaklı olanlar ise psödoobstrüksiyon olarak tanımlanır. Karın içi inflamasyon, cerrahi girişimler, elektrolit bozuklukları ve opioid/antikolinerjik ilaç kullanımı ileus gelişiminin temel

nedenleridir (33). Tedavide öncelikle mekanik obstrüksiyon dışlanmalı, nazogastrik dekompresyon uygulanmalı ve elektrolit dengesizlikleri düzeltilmelidir. İleusta eritromisinin duodenum kontraktilitesini arttırarak fayda sağlayabileceği; psödoobstrüksiyon olgularında ise neostigminin etkili olduğu bildirilmiştir (33).

E. Diyare

Yoğun bakım hastalarında diyare sıktır ve etiyolojisi çok çeşitlidir. Antibiyotikler kolonik bakteri florasını bozarak osmotik aktif bileşiklerin artmasına neden olur; özellikle *Clostridium difficile* enfeksiyonu antibiyotik ilişkili diyarenin en önemli etkenidir (36,37). Ayrıca antiasitler, magnezyum içeren preparatlar, sorbitol içeren ilaçlar, hiperosmolar formülalar, malnutrisyon ve hipoalbüminemi diyare gelişiminde önemli rol oynar (38).

Kritik çocuk hastalarda diyarenin insidansı ve sonuçları üzerine yapılan güncel bir çalışmada diyarenin sıvı-elektrolit dengesizlikleri, beslenme kesintileri ve uzamış yoğun bakım yatışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (38).

Diyarenin yönetiminde ilaçların gözden geçirilmesi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, C. difficile toksin testlerinin yapılması ve gerekirse formüla değişikliğine gidilmesi önerilir. Protein hidrolizatlı formülalar bazı olgularda daha iyi tolere edilmektedir (37).

F. Konstipasyon

Konstipasyon; ilaçlar, immobillite, nörolojik bozukluklar ve elektrolit dengesizlikleri ile ilişkilidir. Çocuk yoğun bakım ünitesinde konstipasyonun prevalansının yüksek olduğu ve yoğun bakım yatış süresini uzattığı bildirilmiştir. Yönetimde mekanik obstrüksiyon dışlanmalı, elektrolit dengesizlikleri düzeltilmeli ve gerekli durumlarda laktuloz gibi laksatifler kullanılmalıdır (39).

G. Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Tüp, set ve formula kaynaklı mikrobiyal kontaminasyon; beslenme intoleransı ve enfeksiyon riskini artırır. Güncel çalışmalar steril kapalı sistemlerin kullanımının kontaminasyon oranlarını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir (40,41). Tüp ve setlerin önerilen sürelerde değiştirilmesi, toz formülaların temiz ve kaynatılmış su ile hazırlanması, süt çocuklarında ise steril sıvı formülaların tercih edilmesi enfeksiyon açısından koruyucudur. Sürekli beslenen hastalarda formulanın oda sıcaklığında bozulmayacak miktarlarda hazırlanması da önem taşır (42).

2.2. Kritik Hasta Çocukta Beslenme

Kritik hasta çocuk; yaşamı tehdit eden akut veya hızla ilerleyebilen bir hastalık ya da travma sonucu solunum, dolaşım, nörolojik ve/veya metabolik fonksiyonlarında ciddi bozulma bulunan, bu nedenle yakın izlem, ileri yaşam desteği ve yoğun bakım düzeyinde tedavi gereksinimi olan pediatrik hastadır. Bu hastalarda hayati organ sistemlerinden bir veya daha fazlasında yetmezlik gelişmiş olabilir ya da kısa sürede gelişme riski mevcuttur (43).

Kritik hasta çocuklar genellikle pediatrik yoğun bakım ünitesinde izlenir ve mekanik ventilasyon, vazoaktif/inotrop tedavi, invaziv hemodinamik monitörizasyon ve renal replasman tedavileri gibi ileri destek uygulamalarına ihtiyaç duyabilirler. Sepsis, akut solunum yetmezliği, şok, ciddi nörolojik bozukluklar ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu bu hasta grubunda sık karşılaşılan klinik durumlardır (43).

Son otuz yıldır, kritik hastalarda beslenme desteği klinik bakımın temel taşlarından biri haline gelmiştir (44). Kritik hastalık sürecinde, metabolizma ve mitokondriyal fonksiyonlarda belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu da vücudun enerji dengesi ve biyokimyasal taleplerinde bozulmaya yol açar (45). Yoğun bakımda kalan çocuk hastalar için bu durum özellikle tehlikelidir çünkü hastanede kalış süresi boyunca yeterli kalori alamayan bu hastalar, yüksek malnütrisyon riski altındadır. Malnütrisyon ise morbiditeyi ve mortaliteyi artıran güçlü bir faktördür. Araştırmalar, bu çocuk hastaların yalnızca %50–60 kadarının ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde beslenme desteği alabildiğini göstermektedir. Bu yetersizliğin arkasında birçok neden vardır: Sıvı kısıtlamaları, sedatif veya analjezik ilaçlara bağlı gastrointestinal intolerans, mekanik ventilasyon gibi yoğun bakım uygulamaları sırasında beslenmenin kesintiye uğraması bunlardan bazılarıdır (46).

Bununla birlikte, kritik çocuk hastalarda hem düşük beslenme hem de aşırı beslenme ayrı ayrı riskler taşır. Doğru zamanda ve uygun şekilde sağlanan bir beslenme desteği, bu hastalarda mortaliteyi ve morbiditeyi azaltabilir. Literatürde, yeterli kanıt olmamakla birlikte, pediatrik yoğun bakım ünitelerinde erken enteral beslenmenin önerildiği vurgulanmaktadır (47).

Enteral beslenme, ÇYBÜ'de oral yolla mümkün değilse nazogastrik (NG), orogastrik (OG) tüp veya gastrik stoma aracılığıyla başlatılır. Ancak bu hastalarda gastrointestinal fonksiyon sık sık bozulur ve enteral beslenmeye bağlı karın

distansiyonu, rezidü birikimi, kusma, diyare ya da karın hassasiyeti komplikasyonlar görülebilir. Bu intolerans durumları, ağrı, septik şok, sedasyon, antibiyotik ve vazopressör kullanımı veya hipoksik-iskemik hasar gibi ağır sistemik durumlarla ilişkili olabilir (1,2,4).

Kritik çocuk hastalarda metabolik strese bağlı aktif katabolizma, stres yanıtı ve enerji ihtiyacının artması; buna karşın alımın yetersiz kalması, malnütrisyon riskini daha da artırır. Bu yüzden, uygun ve bireye özel beslenme stratejileri, özellikle erken başlanan enteral yollarla, iyileşme sürecine önemli katkı sağlar. Beslenme desteğinin temel hedefleri enerji gereksinimini karşılamak, protein ve diğer temel besin öğelerinin sağlanarak hücresel onarımı ve savunmayı desteklemek, katabolizmayı azaltmaktır. Bu şekilde, immün fonksiyonları desteklenebilir, yara iyileşmesi artırılabilir, morbidite ve mortalite oranlarını düşürebilir (48).

2.2.1. Kritik Hastalıklarda Gastrointestinal Hasarın Patofizyolojik Temelleri

Gastrointestinal sistem, iç ortam ile bakteri ve toksinlerle dolu lümen arasında hayati bir bariyer görevi görür. ÇYBÜ ortamında, bu bariyer sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) ve hemodinamik instabiliteye karşı benzersiz bir şekilde savunmasızdır. Kritik hastalıklı çocuklar sıklıkla beyin ve kalbe doğru kan akışının yeniden dağılımını yaşarlar ve bu da mezenterik dolaşımı nispeten hipoperfüzyon durumunda bırakır (49,50). Bu mezenterik uyumsuzluk, hastaları bağırsak iskemisine ve ardından bağırsak epitel ve endotel bariyerlerinin bozulmasına yatkın hale getirir (50).

2.2.2. Kritik Hastalık Varlığında Metabolizma

Kritik hastalık, dolaşım, endokrin, metabolik ve immün sistemleri kapsayan geniş bir fizyopatolojik yanıtla karakterizedir. Bu kompleks yanıtın temel belirleyicileri, doku düzeyinde gelişen inflamatuvar süreçler ile santral sinir sisteminin aracılık ettiği nöroendokrin mekanizmalardır (51). Bu stres yanıtını başlatan tetikleyici faktörler arasında mental ve psikolojik stres, egzersiz, immobilizasyon, ağrı, doku hasarı, hipovolemi, hipotermi, hipoglisemi, enfeksiyonlar ve ciddi metabolik–elektrolit bozuklukları yer almaktadır. Bu uyaranlar, hem inflamatuvar sitokinlerin hem de çeşitli hormonların salınımını hızlandırarak organizmada kapsamlı bir metabolik değişim başlatır (51).

Kritik hastalık sırasında interlökin-1, interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa gibi proinflamatuvar sitokinler ile katekolaminler, kortizol, glukagon ve büyüme hormonu gibi stres hormonlarının üretimi belirgin şekilde artar. Bu artış, protein ve enerji rezervlerinin hızla tüketildiği, vücut kompozisyonunun kısa sürede olumsuz etkilendiği bir hiperkatabolizma durumuyla sonuçlanır (51).

Hastalığın akut döneminde hücresel enerji metabolizmasının çoğunlukla arttığı görülmektedir (15,45,52,53). Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, protein katabolizmasının belirginleşmesi ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun metabolik supresyonla birlikte seyredebileceği öne sürülmektedir (15,52).

Erişkinlerde kritik hastalığın ilk evresi şok fazı olup, ciddi bir olaydan sonraki saatler içinde gelişen hemodinamik instabilite ve dolaşan kan hacminde azalma ile karakterizedir. Bu fazda katekolamin ve kortizol düzeyleri belirgin biçimde artarken, glukagonun yükselmesine bağlı olarak insülin düzeyi düşer. Toplam enerji harcaması, kardiyak debi, dokuların oksijen tüketimi ve üriner nitrojen kaybı azalır; bu nedenle hipermetabolik bir yanıt oluşmaz. Metabolik tablo baskın olarak hiperglisemiktir (54).

Bunu izleyen kompansatuvar (akım) faz, iki alt evrede ele alınır. İlk bölümde ağır katabolizma, yüksek enerji tüketimi ve belirgin negatif azot dengesi söz konusudur. Üriner nitrojen atılımı artar; metabolik ve inflamatuvar süreçler, yükselmiş oksijen ve enerji gereksinimiyle sürdürülür. Karaciğerde glukoneogenez hızlanır, glukoz üretimi artar ve buna paralel olarak hiperglisemi gelişir; laktat düzeyi ise genellikle normal sınırlar içerisindedir. Bu fazda yeterli sıvı–elektrolit desteği ve uygun tıbbi yönetim sağlanabildiğinde süreç anabolik döneme ilerler; ancak destek yetersiz olduğunda çoklu organ yetmezliği gelişme riski artar (54).

Kritik çocuk hastalarda metabolik yanıt erişkinlerle niteliksel olarak benzer olmakla birlikte, niceliksel açıdan anlamlı farklılıklar gösterir. Çocuklarda kritik hastalığın ilk haftası içinde ölçülen metabolik hızın, beklenen bazal metabolik hız ile aynı ya da daha düşük olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (55). Bu dönemde büyüme ve anabolik süreçler baskılanmış durumdadır. Katabolik fazda verilen nutrisyonel destek pozitif azot dengesi sağlamasa da protein kaybını belirli ölçüde azaltmaktadır. Bu nedenle, kritik hastalık sırasında ortaya çıkan metabolik değişimlerin ve bunların nutrisyonel gereksinimler üzerindeki etkilerinin doğru

anlaşılması, hastanın mevcut beslenme durumunun sistematik biçimde değerlendirilmesi ile uygun bir beslenme stratejisinin oluşturulması büyük önem taşımaktadır (56).

Kritik hastalık varlığında, metabolik stres yanıtı nedeniyle enerji gereksinimi dramatik şekilde değişir. Hasarın cinsi, büyüklüğü ve süresi, katabolik yanıtı ve dolayısıyla enerji ihtiyacını belirler. Güncel bulgular, kritik çocuk hastalarda akut fazda enerji alımının ölçülen istirahat enerji harcamasını aşmaması gerektiğini önermektedir. Böylece aşırı beslenme riskine karşı bir önlem alınmış olur (57,58).

Kritik çocuk hastalarda uygun enerji desteği sağlamak için ölçülen istirahat enerji harcamasını baz alarak, akut dönemde enerji alımının % 60–70 düzeyine ayarlanması önerilmektedir. Bu yaklaşım, aşırı veya yetersiz beslenmenin olası advers etkilerini azaltmaya yöneliktir (58)

Beslenme durumunun değerlendirilmesi ve yeterli makro-/mikrobesin dengesinin sağlanması, özellikle kritik hastalık dönemlerinde pediatrik hasta yönetiminde temel bir bileşendir. Yetersiz besin alımı, büyüme ve gelişmenin duraklamasına, bağışıklık fonksiyonunun bozulmasına ve inflamatuvar süreçlerin kötüleşmesine yol açabilir. Ayrıca malnütrisyonlu çocuklarda mekanik ventilasyon süresi, hastanede yatış süresi ve morbidite oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Malnütrisyonlu çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında ÇYBÜ kalış süresi ve mekanik ventilasyon süresi anlamlı olarak daha uzundur (59).

Kritik çocuk hastalarda malnütrisyon hem primer hem de sekonder olarak gelişebilir. Primer malnütrisyon durumunda besin alımındaki yetersizlik (örneğin anne sütü eksikliği veya uygun tamamlayıcı beslenme başlatılamaması) başlıca etkendir. Sekonder malnütrisyonda ise altta yatan hastalığın neden olduğu artan enerji ihtiyacı, katabolizma, sindirim veya emilim bozuklukları ve besin alımını engelleyen işlevsel/anatomik problemler öne çıkar (59,60).

Enerji gereksinimi tahmini de kritik pediatrik bakımda zorluklar taşır. İndirekt kalorimetri (İK), değişken metabolik ihtiyaçlara sahip çocuklarda en hassas yöntemi sunar. Mevcut kılavuzlar ve klinik çalışmalarda İK kullanımı, formüllere dayalı tahminlere kıyasla daha doğru enerji ayarı sağladığı vurgulanmaktadır (58).

Ayrıca organ disfonksiyonları (örneğin karaciğer, böbrek yetmezliği) olan kritik çocuk hastalarda yapılan yeni incelemelerde, beslenme desteği planlamasının

daha özenli yapılması gerektiği ve enerji ile makrobesin hedeflerinin hastanın durumu ve değişen metabolik ihtiyaçlarına göre esnek şekilde ayarlanması gerektiği ileri sürülmektedir (61).

Enteral beslenme desteği, kritik hastalığı olan çocuklarda malnütrisyonun önlenmesinde ve yönetiminde merkezi bir role sahiptir. Çocuk yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki 48 saat içinde tahmini enerji ihtiyacının %25'inden fazlasını enteral beslenme yoluyla alması sağlanan hastalarda mortalite oranını azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Enteral beslenmenin önemini vurgulayan çok fazla çalışma olmasına rağmen yapılan sistematik incelemelerde, enteral beslenme kesintilerinin oldukça yaygın olduğu ve bu durumun ÇYBÜ'de kalış süresini uzatabileceği bulunmuştur (60). Bu nedenlerle, kritik çocuk hastalarda malnütrisyon riski yüksek olup, erken ve güncel yönlendirilmiş nutrisyonel değerlendirme ile enteral beslenme desteği sağlanması hayati öneme sahiptir.

2.3. Kritik Çocuk Hastada Enteral Beslenme

2.3.1. Gastrointestinal Yol ve Görevleri

Gastrointestinal sistem, enteral yolla alınan besinlerin mekanik olarak parçalanması, kimyasal sindirimi ve sindirim artıklarının vücuttan uzaklaştırılmasından sorumludur (63). Ayrıca portal dolaşım aracılığıyla karaciğer için önemli bir vasküler yatak görevi görmektedir. Buna ek olarak gastrointestinal sistem, vücuttaki bağışıklık hücrelerinin yaklaşık %65'ini içermesi nedeniyle mukozal bağışıklık açısından merkezi bir role sahiptir. Bu sistem, özellikle immünglobulinlerin –özellikle de mukozal savunmada kritik olan IgA'nın– sentezinde önemli bir yer tutar (64).

Gastrointestinal mukozanın lamina propria tabakasına dağılmış B hücrelerinin temel işlevi, epitel tabakasına bakteri girişini engelleyen salgısal immünglobulin A (sIgA) üretmektir (65). Mukoza tabakasındaki Peyer plaklarında bulunan B lenfositleri, lümende yer alan bakteriyel antijenlere yanıt olarak kök hücrelerin ve $CD4^+$ yardımcı T lenfositlerinin olgunlaşmasını ve aktivasyonunu destekler (66). Bu süreç sonunda B ve T hücreleri sistemik dolaşıma katılırken, olgunlaşan hücrelerin bir bölümü mukoza ilişkili lenfoid dokuyu (MİLD) oluşturarak akciğerler, genitoüriner yol, meme dokusu ve lakrimal bezlere göç eder. Enterik mukozaya dönen hücreler ise bağırsak ilişkili lenfoid dokuyu (BİLD) meydana getirir (64).

Gastrointestinal epitel, lümen içindeki zararlı mikroorganizmalar ve ürünlerinin sistemik dolaşıma geçmesine karşı bariyer oluşturur (22,67). Gastrointestinal sistem, dolaşım ve anatomik özellikleri nedeniyle kan akımı ile oksijen ve substrat sunumundaki bozulmalardan hızla etkilenir; bariyer bütünlüğü zayıflayabilir. Bunun sonucunda mikroorganizmalar ve toksinleri dolaşıma karışır ve özellikle kritik hastalarda sepsis, hiperkatabolizma, hipermetabolizma ve çoklu organ yetmezliği gibi tablolar gelişebilir (68).

Bağırsak lümeninde besin varlığının, yani enteral beslenmenin sürdürülmesinin, intestinal mukozanın bütünlüğünü korumada kritik rolü vardır. Bağırsakların kullanılmaması bölgesel kan akımını azaltır. Enteral beslenmenin hiç verilmemesi ya da yetersiz uygulanması, gastrointestinal mukozal atrofiye ve antibakteriyel bariyer fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak bakteriyel translokasyonu artırır; bunun sonucunda portal bakteriyemi ve karaciğer yetmezliği gelişebilir (67).

Bağırsaklar sistemik immün yanıtın şiddetinde belirleyicidir. Malnütrisyon derecesi arttıkça serum IL-6 ve CRP düzeyleri yükselir. Yetersiz beslenen hastalarda artmış akut faz yanıtı ve intestinal geçirgenlik, lamina propriada mononükleer hücrelerin ve enterositlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu hastalarda mukozal IL-10 salınımındaki belirgin azalma, sitokin profilinin antiinflamatuvardan proinflamatuvara kaydığını göstermektedir (69). Enteral alınan besinler safra asitleri, mukus ve sIgA salınımını uyarır. Enteral beslenmenin gerçekleştirilemediği durumlarda MİLD ve BİLD azalır. Yetersiz beslenen çocukların bağırsak biyopsilerinde makro moleküllerin mukozadan serozaya transportu gösterilmiştir (70).

Açlık, enterik ve muskularis mukoza tabakalarında vücudun diğer bölgelerine kıyasla daha belirgin atrofiye yol açar. Hayvan çalışmalarında kısa süreli açlıkta bile bağırsak mukozasında atrofi, mukozal geçirgenlikte artış ve yüzey enzim aktivitesi ile emilim kapasitesinde azalma gösterilmiştir (71). İnsanlarda, açlığın bağırsak atrofisi üzerine etkisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır; ancak sağlıklı gönüllüler ve cerrahi hastalarında yapılan çalışmalar, hayvanlara göre insanlarda açlık sırasında mukozal atrofinin daha geç geliştiğini ortaya koymuştur (72). Kritik hastalarda kısa süreli açlık, bağırsak mukozasında morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Kritik hastaların %80'inin enteral yolla beslenebileceği tespit edilmiştir. Bu nedenle kritik hastalarda

enteral beslenme için kontrendikasyon yoksa erken enteral beslenme (EEB) başlanması önerilmektedir (1).

2.3.2. Beslenme Desteği

A. Enteral Beslenme Ürünleri

Tanım

Enteral beslenme ürünleri, tüple veya ağızdan beslenmeye yönelik olarak özel tıbbi amaçlar doğrultusunda geliştirilmiş gıda preparatlarıdır. Bu ürünler, yalnızca hekim veya diyetisyen gözetiminde kullanılması gereken, besinsel içeriği tam veya kısmi şekilde formüle edilmiş tıbbi beslenme ürünleridir (3,16,20)

Besin içeriği tam olan enteral ürünler, tüm makro ve mikro besin ögelerini dengeli biçimde sağlayan, uzun süreli kullanımlarda da herhangi bir yetersizlik riskine yol açmayan standart formüllerdir. Bu ürünler, yaşa ve fizyolojik gereksinimlere göre uyarlanmış kompozisyonları nedeniyle "standart enteral beslenme ürünleri" olarak sınıflandırılır (3,16,20).

Besin içeriği tam olmayan formüller ise enerji alımını artırmak veya belirli bir besin ögesinin alımını ve absorpsiyonunu desteklemek amacıyla kullanılan, tek başlarına yeterli beslenme sağlamayan ürünlerdir. Bu nedenle "modüler beslenme ürünleri" olarak adlandırılırlar ve genellikle standart ürünlere ek olarak kullanılırlar (3,16,20).

Hastalığa özel enteral beslenme ürünleri ise belirli bir hastalık veya klinik durumun metabolik ve besinsel gereksinimlerini karşılamak üzere özel olarak formüle edilmiş preparatlardır. Bu tür ürünlerin içeriği enerji dağılımı, protein oranı, yağ türü, lif içeriği veya iz mineral ve vitamin düzeyleri gibi parametreler açısından hastanın klinik tablosuna uygun şekilde düzenlenir. Kullanımı mutlaka hekim tarafından belirlenen endikasyonlara dayanır ve tedavi sürecinde bireyselleştirilmiş beslenme yaklaşımının bir parçasıdır (3,16,20).

B. Enteral Beslenme Ürün İçerikleri

Enteral beslenme ürünleri, içerdikleri makro- ve mikrobesin öğeleri ile suyu fizyolojik gereksinimlere uygun ve dengeli bir şekilde sağlayacak biçimde formüle edilmektedir. Yağlar, karbonhidratlar ve proteinler gibi makrobesin öğeleri, hem enerji gereksiniminin karşılanması hem de hücresel fonksiyonların sürdürülmesi için temel

bileşenlerdir. Bununla birlikte, farklı yaş gruplarının ve hastalık durumlarının metabolik ihtiyaçları birbirinden farklılık gösterdiğinden makrobesin öğelerinin oranları da yaşa, büyüme hızına ve klinik tabloya göre değişmektedir (**Tablo 2.2.**) (16,73). Pediatrik hastalarda enerji dağılımı ve protein gereksinimi yetişkinlere göre daha yüksek olup, bu nedenle çocuklara yönelik enteral ürünlerin formülasyonu yaşa özgü metabolik gereksinimler doğrultusunda düzenlenmelidir (16,74).

Enteral beslenme ürünlerinin içerik planlamasında toplam enerjinin yaklaşık %50–55'inin karbonhidratlardan, %30–60'ının yağlardan ve %7–18'inin proteinlerden sağlanması hedeflenmektedir. Bunun yanı sıra kullanılan ürünlerin böbrek solüt yükünün düşük, vitamin ve mineral içeriklerinin ise yüksek olması önerilir. Enteral ürünler, gastrointestinal intoleransa veya alerjik reaksiyonlara neden olma potansiyeli bulunan laktoz (bebek ürünleri hariç), gluten, kolesterol ve pürin gibi bileşenleri içermezler. Ürünlerin bir kısmı diyet lifi içerirken bir kısmı lif içermemekte olup, lif oranı hastanın klinik durumuna, bağırsak fonksiyonuna ve beslenme hedeflerine göre seçilmektedir (16,74).

Tablo 2.2. Yaşa Göre Makro Besinlerden Sağlanan Enerji Oranı (16,73)

Makrobesin	Makrobesinden sağlanan enerji oranı		
	1-3 yaş	4-18 yaş	Erişkin
Yağ	%30-40	%25-35	%20-35
Karbonhidrat	%45-65	%45-65	%45-65
Protein	%5-20	%10-30	%10-35

Enteral beslenme ürünlerinde kullanılan karbonhidratlar, toplam protein dışı kalorinin %60–70'ini karşılamalıdır ve formülasyonlarda polisakkarit, disakkarit ve monosakkarit formlarında bulunabilmektedir (16,20). Türkiye'de kullanılan enteral ürünlerde karbonhidrattan gelen enerji oranı genellikle %43–56 arasında değişmekte olup, karbonhidrat bileşiminin büyük bölümünü maltodekstrin, mısır şurubu ürünleri ve nişasta türevleri oluşturmaktadır. Monosakkaritler ve disakkaritler ise enteral karışımlara daha sınırlı katkıda bulunur. Bazı pediatrik ürünlerde tat ve kabulü artırmak amacıyla eser miktarda sükroz eklenebildiği bilinmektedir (**Tablo 2.3.**) (16,74,75). Bu basit şekerlerin varlığı ozmolalitede belirli bir artışa neden olabilir.

Tablo 2.3. Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Karbonhidratlar ve Özellikleri (16,74,75).

Karbonhidrat Türü	Kaynak	Ozmolalite Etkisi	Avantajlar	Dezavantajlar	Notlar
Polisakkaritler	Maltodekstrin, nişasta	Düşük → ozmolalite arttırmaz	Yüksek çözünürlük, iyi tolerans, enerji yoğun	Tat nötr, hızlı sindirilir	Türkiye'de en yaygın kullanılan karbonhidrat kaynağı
Disakkaritler	Sükroz	Orta ↑	Tat arttırıcı, çocuk ürünlerinde kabulü iyileştirir	Ozmolaliteyi artırır, diyare riskini yükseltir	Pediatrik ürünlerde küçük miktarda
Monosakkarit	Glukoz	Yüksek ↑↑	Hızlı enerji sağlar	Yüksek ozmolalite, intolerans riski	Enerjinin küçük kısmını oluşturur
Laktoz	Süt şekeri	Orta ↑	Bebek ürünlerinde tolere edilir	Laktozsuz ürünlerde yer almaz	18 ay üzeri ürünlerde bulunmaz
Sindirim dirençli karbonhidrat	İnülin, dirençli nişasta	Düşük → genelde etkilemez	Prebiyotik etki, bağırsak sağlığını destekler	Fazlası gaz/şişkinlik yapabilir	Lif kategorisine de girer

Enteral beslenme ürünlerinde bulunan proteinler; polimerik, peptit bazlı ya da elementer (serbest aminoasit) formunda olabilir. Protein kaynakları hem hayvansal hem de bitkisel kaynaklıdır. Türkiye'de kullanılan polimerik enteral ürünlerde proteinden gelen enerji oranı %8–14 arasında değişmektedir. En yaygın kullanılan protein fraksiyonları, inek sütünden elde edilen kazein ve yüksek biyolojik değere sahip whey (peynir altı suyu) proteinidir. Whey proteini yalnızca biyoyararlanımı yüksek bir protein kaynağı olmakla kalmaz, aynı zamanda mide boşalmasını olumlu etkileyerek gastrointestinal toleransı artırır. Daha az sıklıkla yumurta ovalbümini ve jelatin (kollajen hidrolizat) gibi hayvansal kaynaklı proteinler kullanılırken, soya proteini bitkisel kökenli bir alternatif olarak formülasyonlarda yer alabilmektedir (16,74–76). Proteinler moleküler olarak büyük yapılar olduğu için enteral ürünün ozmolalitesine anlamlı bir katkı yapmazlar; ancak hidroliz edildiklerinde birim hacimdeki çözeltide partikül sayısı arttığı için ozmolalite yükselir. Elementer formülasyonlarda (serbest aminoasit bazlı) ozmolalitenin ileri derecede hidrolize ürünlere kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir (75). Hidrolizasyon süreci ürünün

emilimini ve gastrointestinal toleransını artırsa da tadı olumsuz yönde etkileyebilir ve maliyetini yükseltebilir (**Tablo 2.4.**) (16,74).

Hidrolize protein içeren enteral ürünlerin çeşitli avantajları bulunmaktadır. Bu ürünler üst jejunumdan daha hızlı ve etkin emilebilir, protein yapıtaşlarının hidrolizle küçük peptitlere ayrılması hipoalerjenik özellik sağlar ve özellikle whey proteini içeren formüllerde gastrointestinal tolerans artar. Peptit bazlı formüllerin tam protein veya serbest aminoasit içeren formüllere kıyasla nitrojen dengesini daha iyi sağladığı, organ düzeyinde protein sentezini desteklediği, diyare ve bakteriyel translokasyon riskini azalttığı ve bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyarak klinik sonuçları iyileştirdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (**Tablo 2.4.**) (16,74–76).

Tablo 2.4. Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Proteinler ve Özellikleri (16,74)

Protein Formu	Kaynak	Ozmolalite	Sindirim / Emilim	Klinik Avantajlar	Dezavantajlar
Polimerik (tam protein)	Kazein, whey, soya	Düşük	Normal sindirim gerektirir	Fiyat uygun, tadı daha iyi	Malabsorpsiyonda tolerans düşük olabilir
Kısmi hidrolize protein (peptit bazlı)	Hidrolize whey/kazein	Orta ↑	Hızlı emilim, daha az enzim gereksinimi	Yüksek tolerans, hipoalerjenik	Daha pahalı, tat daha kötü
İleri derecede hidrolize protein	Serbest peptitler	Yüksek ↑↑	Çok hızlı emilim, minimal enzim gereksinimi	Şiddetli malabsorpsiyonda ideal	Yüksek fiyat, tadı düşük kabul edilebilirlik
Elementer (serbest aminoasit)	Aminoasit karışımları	Çok yüksek ↑↑↑	Direkt absorbe olur	Alerji/şiddetli bağırsak hastalıklarında sık tercih	En yüksek ozmolalite, en pahalı grup

Enteral beslenme ürünlerinde yağ, protein dışı kalorinin yaklaşık %30–40'ını karşılamalıdır (14,20,77). Türkiye'de kullanılan ticari ürünlerdeki yağ içeriği çoğunlukla bitkisel kaynaklı olup, formülasyona göre ayçiçek yağı, mısır yağı, hindistan cevizi yağı ve hurma çekirdeği yağı gibi çeşitli yağlar kullanılmaktadır Hindistan cevizi ve hurma çekirdeği yağları, orta zincirli trigliserit (MCT) içeriği nedeniyle özellikle tercih edilmekte; kolay sindirilebilir yapıları sayesinde hidrolize ürünlerde önemli bir enerji kaynağı oluşturmaktadır. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri için temel kaynak balık yağları olmakla birlikte, bazı enteral ürünlerde mikroalgler veya funguslardan elde edilen uzun zincirli yağ asitleri de kullanılabilmektedir. Yağ bileşenleri, izotonik yapıları sayesinde formülün

ozmolalitesini artırmadan enerji yoğunluğunu yükseltme avantajına sahiptir (74,78,79). Güncel yaklaşımlar doğrultusunda enteral ürünlerde yağ içeriğinin ağırlıklı olarak bitkisel kaynaklı omega-6 yağ asitlerinden ve uygun oranlarda eklenen omega-3 yağ asitlerinden oluşması, ayrıca monoansatüre yağ asitlerinin belirgin yer tutması; buna karşılık doymuş yağ asitlerinin düşük düzeyde tutulması ve ürünlerin trans yağ içermemesi önerilmektedir (**Tablo 2.5.**) (74,78–80).

Tablo 2.5. Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Yağ Çeşitleri ve Özellikleri (74,78,79)

Yağ Kaynağı	Türü	Omega İçeriği	Klinik Avantaj	Notlar
Ayçiçeği yağı	Bitkisel	Yüksek omega-6	Enerji yoğunluğu yüksek	Fazlası inflamasyonu artırabilir
Kanola yağı	Bitkisel	Düşük omega-6	Anti-inflamatuvar, stabil	Formüllerde sık tercih
Soya yağı	Bitkisel	Yüksek omega-6	Uygun fiyatlı	Omega-6/3 dengesine dikkat
Balık yağı	Hayvansal	EPA/DHA	Anti-inflamatuvar	Tad–koku kontrolü önemli
MCT kaynakları (hindistan cevizi/ hurma çekirdeği)	Bitkisel	—	Yüksek tolerans, hızlı enerji	Malabsorpsiyon için ideal

Lif, sindirim enzimlerine dirençli karbonhidratlardan oluşan bir makrobesin fraksiyonudur ve enteral formüllerde fonksiyonel bileşen olarak yer almaktadır (81). Liflerin çoğu dirençli nişasta, nişasta dışı polisakkaritler, inülin (fruktan), fruktooligosakkaritler ve ligninden oluşur. Bu bileşenler kimyasal yapılarına, su bağlama kapasitelerine, viskozitelerine ve fermantasyon özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (81,82). Suda çözünebilen lifler jel oluşturma eğilimleri sayesinde mide boşalmasını yavaşlatır, ince bağırsak motilitesini modüle ederek geçiş süresini uzatır, glukoz absorbsiyonunu azaltır ve serum kolesterol düzeylerini düşürür. Buna karşın çözünemeyen lifler fekal kitleyi artırır, intestinal transit süresini kısaltır ve nişasta hidrolizini geciktirerek glisemik yanıtı düzenler (**Tablo 2.6.**) (83,84). Klinik olarak kontrendike olmadıkça, polimerik enteral formüllerde uygun miktarda lif kullanımı, bağırsak fonksiyonlarının korunması, Gİ toleransın iyileştirilmesi ve prebiyotik etki sağlanması açısından önerilmektedir (**Tablo 2.7.**) (83–85).

Tablo 2.6. Enteral Beslenme Ürünlerinde Bulunan Lif Çeşitleri ve Özellikleri (83,84)

Özellik	Çözünür Lif	Çözünmez Lif
Kaynaklar	İnülin, FOS, beta-glukan, pektin	Selüloz, hemiselüloz, lignin
Suda Davranış	Suda çözünür, jel oluşturur	Çözünmez, hacim artırır
Mide Boşalması	Yavaşlatır → tokluk sağlar	Etkilemez
Bağırsak Motilitesi	Geçiş zamanını uzatır	Transit zamanını kısaltır
Glukoz Metabolizması	Glukoz emilimini azaltır, postprandiyal glisemiyi düşürür	Glukoz absorbsiyonunu geciktirir
Lipid Metabolizması	Serum kolesterolünü düşürür	Minimal etki
Prebiyotik Etki	Yüksek (özellikle FOS/inülin)	Düşük
Klinik Kullanım	Glisemik kontrol, ishalde viskozite artırma	Kabızlık, düşük motilite durumları

Tablo 2.7. Özel Durumlarda Kullanılması Önerilen Enteral Beslenme Ürün İçerikleri (83–85)

Klinik Durum	Önerilen Makrobesin Özelliği	Açıklama
Malabsorpsiyon	MCT ağırlıklı yağ + hidrolize protein	Sindirim kolay, hızlı emilim
İshal	Çözünür lif + düşük ozmolalite karbonhidrat	Viskozite artırır, su kaybını azaltır
Kabızlık	Çözünmez lif + yeterli sıvı	Bağırsak motilitesini hızlandırır
Alerji/İntolerans	Elementer formül + hipoalerjenik protein	Epitoplar yıkılmıştır
Hiperglisemi riski	Kompleks karbonhidrat + düşük glisemik yük	Monosakkarit içeriği azaltılır

C. Enteral Beslenme Ürün Sınıflaması

Ürün seçiminde hastanın yaşı, ürünün enerji içeriği, protein bütünlüğü, yağ içeriği, hastanın kliniği ve altta yatan hastalıkları, hastanın nutrisyonel durumu ve nutrisyonel hedef, enteral besinin uygulama yeri, yolu ve yöntemi değerlendirmeye alınır. Enteral ürünlerin temel sınıflandırması enerji içerikleri ve protein bütünlüğüne göre yapılır (16,74,77).

Enerjilerine göre enteral ürünlerin sınıflandırması:

- Düşük enerji içerikli (<0,9 kkal/ml)
- Normal enerji içerikli (0,9-1,2 kkal/ml)
- Yüksek enerji içerikli (>1,2 kkal/ml)

Çocukluk çağında kullanılan, enerji yoğunluğu 1 kkal/ml olan polimerik enteral beslenme ürünlerinin büyük çoğunluğu, 1–13 yaş arası çocuklar için önerilen günlük vitamin, eser element ve mineral gereksinimlerini, ürünün 1000–1200 ml'lik

hacmi tüketildiğinde karşılayacak şekilde formüle edilmiştir; bu nedenle "standart ürünler" olarak adlandırılmaktadır (16,74,77). Ancak bu hacmin altında uzun süre yalnızca enteral beslenme ürünü ile beslenen çocuklarda, ek takviye yapılmadığı takdirde mikrobesin öğeleri açısından yetersizlikler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca, bu miktar tüketilse dahi bazı klinik durumlarda belirli mikrobesin öğelerinde artmış gereksinim ya da gastrointestinal kayıplara bağlı eksiklik söz konusu olabilir. Bu gibi durumlarda ilgili mikrobesinlerin enteral veya gerekirse parenteral yolla yerine konması ve hastanın beslenme durumunun yakından izlenmesi gerekir (16,42,74,77,86).

Enerji gereksiniminin arttığı, daha düşük hacimle daha yüksek enerji ve makrobesin verilmesinin amaçlandığı ya da sıvı kısıtlaması gereken klinik durumlarda, daha yüksek enerji yoğunluğuna sahip polimerik enteral beslenme ürünlerinin kullanımı tercih edilebilir. Çocukluk çağında kullanılan hiperkalorik enteral ürünler genellikle 1,5 kkal/ml enerji içerirken, hiperkalorik bebek enteral ürünleri 1 kkal/ml enerji içeriğine sahiptir (16,74,77). Enteral beslenme ürünlerinin su içeriği, enerji yoğunluğu ile ters orantılı olarak değiştiğinden, enerji yoğun ürünler kullanılırken su içeriğinin daha düşük olacağı göz önünde bulundurulmalı ve hastanın sıvı dengesi dikkatle değerlendirilmelidir (86–88). Bu bağlamda, enerji ve sıvı gereksinimlerinin birlikte planlanması, özellikle sıvı kısıtlaması gereken hastalarda klinik yönetimin önemli bir bileşeni olarak öne çıkmaktadır.

Enteral ürünler protein kaynağına göre ya da hidroliz derecesine göre de sınıflandırılırlar (74):

- Tam proteinli polimerik ürünler
- Peptit esaslı yarı elementer ürünler (kısmi hidrolize, ileri derecede hidrolize ürünler)
- Serbest amino asitlerden oluşan elementer ürünler

Ürün seçiminde kullanılan kriterlerden birisi de ozmolalitedir. Ozmolalite ozmotik aktif partiküllerin konsantrasyonu anlamına gelir. Ürünlerin ozmolalitelerinin yüksek olması istenmez; 350 mOsmol/l izotonik kabul edilir ve önerilir. Yüksek ozmolalite mide boşalmasında uzama, karın şişliği ve intestinal lümende yarattığı ozmotik yük nedeniyle ishal riski taşıyabilir (16):

Ozmolalitelerine göre enteral ürünlerin sınıflandırması:

- İzotonik (<350 mOsmol/l)
- Orta derecede hipertonik (350-550 mOsmol/l)
- Çok hipertonik (>550 mOsmol/l)

Polimerik enteral beslenme ürünleri

Polimerik enteral beslenme ürünleri, gastrointestinal sistem fonksiyonlarının korunduğu hastalarda ilk basamak beslenme seçeneği olarak önerilmektedir. Bu ürünlerde makrobesin bileşenleri bütünlüklerini korur; proteinler hidrolize edilmemiş formdadır ve sindirim süreci fizyolojik yollarla gerçekleşir. Polimerik formüller gluten içermez; lif içeren veya lifsiz çeşitleri bulunmaktadır. Süt çocuklarına yönelik özel formüller dışında kalan polimerik ürünler genellikle laktoz içermez veya yalnızca eser miktarda laktoz bulundurur (**Tablo 2.8.**) (14,16,74).

İzokalorik polimerik ürünler, yeterli günlük hacmin tüketildiği ve olağan dışı sıvı kaybının bulunmadığı durumlarda hastaların günlük sıvı gereksinimini de karşılayabilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle polimerik enteral beslenme ürünleri, sindirim sistemi bütünlüğü korunmuş pediatrik ve erişkin hastalarda güvenli, fizyolojik ve klinik açıdan etkin bir beslenme desteği sunar (14,16,74).

On sekiz ayın altındaki bebeklerin fizyolojik özelliklerine uyumlu olarak formüle edilen polimerik enteral beslenme ürünleri mevcut olup, özel tıbbi amaçlar için geliştirilmiş enteral formüllerdir. Enerji yoğunlukları 1 kkal/ml olup, bebeklik çağı standard mamalarından (67–70 kkal/100 ml) belirgin şekilde daha yüksektir; bu nedenle hastalığa bağlı veya hastalıktan bağımsız malnütrisyonu bulunan ya da sıvı kısıtlaması gereken süt çocuklarında daha düşük hacimlerle daha yüksek enerji ve besin öğesi sunulmasına olanak sağlarlar. Daha ileri yaş grupları için hazırlanan enteral ürünlerden farklı olarak, karbonhidrat bileşenleri arasında laktoz bulunması bebeklik çağı fizyolojisine uyumludur. Bu özellikleri nedeniyle hem fizyolojik beslenme gereksinimlerini karşılamakta hem de klinik koşullarda güvenli ve etkin bir enteral destek sağlamaktadır (**Tablo 2.9.**) (14,16,74).

Tablo 2.8. Polimerik Enteral Beslenme Ürünleri ve Özellikleri (14,16,74)

Tercih edilen hasta grubu	Gastrointestinal sistem fonksiyonları korunan, sindirimi ve emilimi büyük ölçüde normal olan hastalar
Makrobesin formu	Makrobesinler (özellikle protein) hidrolize edilmemiş, bütün (intakt**)** formda
Protein yapısı	Tam protein (kazein, whey, soya vb.); peptitlere/serbest aminoasitlere hidrolize edilmemiş
Gluten içeriği	Formülasyon gereği gluten içermez
Laktoz içeriği	Süt çocuğuna yönelik özel formüller dışında genellikle laktozsuz veya eser miktarda laktoziçerir
Lif içeriği	Hem lif içeren hem de lifsiz ürün formları mevcuttur; seçim klinik duruma göre yapılır
Besin içeriğinin bütünlüğü	Besin içeriği tamdır**;** makro- ve mikrobesinler dengeli şekilde formüle edilmiştir
Hedeflenen popülasyon	Sağlıklı toplumun yaklaşık %95'inin besin gereksinimini karşılayacak şekilde yapılandırılmıştır (referans alım düzeylerine göre)
Enerji yoğunluğu	Genellikle 1 kkal/ml (izokalorik); hiperkalorik polimerik formlar 1,5 kkal/ml olabilir
Sıvı gereksinimini karşılama	İzokalorik ürünler, yeterli günlük hacim alındığında ve olağan dışı sıvı kaybı yoksa günlük sıvı gereksinimini de karşılayabilir
Klinik avantaj	Fizyolojik sindirim sürecine en yakın, güvenli ilk basamak enteral ürün; maliyeti ve tadı genellikle daha uygundur
Kısıtlılıklar	Ağır malabsorpsiyon, ciddi pankreas yetmezliği veya geniş bağırsak rezeksiyonlarında peptit/elementer formüllere göre tolerans azalabilir

Tablo 2.9. Polimerik, Hidrolize ve Aminoasit Bazlı Enteral Beslenme Ürünlerin Özelliklerinin Karşılaştırılması (14,16,74)

Özellik	**Polimerik formüller**	**Peptit bazlı (hidrolize) formüller**	**Aminoasit bazlı formüller**
Protein formu	Tam protein (intakt)	Dipeptitler, tripeptitler, kısmen serbest aminoasitler	Tamamen serbest aminoasitler
Karbonhidrat	Nişasta, maltodekstrin, glukoz polimerleri	Esas olarak maltodekstrin, düşük oranda disakkarit/oligosakkarit	Glukoz, oligosakkaritler, yüksek ozmolalite
Yağ bileşimi	Uzun zincirli trigliserit (LCT) ağırlıklı	LCT + MCT kombinasyonu	Genellikle MCT ağırlıklı, sınırlı LCT
Ozmolalite	Düşük / orta	Orta / yüksek	Çok yüksek
Sindirim gereksinimi	Normal pankreatik ve safra fonksiyonu gerekir	Minimal sindirim çabası, hızlı emilim	En az sindirim, direkt absorpsiyon
Gİ tolerans	Normal Gİ fonksiyonu olanlarda iyi	Malabsorpsiyon ve Gİ disfonksiyonda üstün	Şiddetli Gİ disfonksiyon için
Alerjenite	Süt/soya proteinlerine duyarlı hastalarda sorun olabilir	Epitoplar büyük ölçüde parçalandığı için hipoalerjenik	En düşük alerjen potansiyel

Tablo 2.9. Devamı Polimerik, Hidrolize ve Aminoasit Bazlı Enteral Beslenme Ürünlerin Özelliklerinin Karşılaştırılması

Kullanım alanı	Gİ sistemi işlevsel tüm olgularda ilk tercih	Malabsorpsiyon, protein alerjisi, postpilorik beslenme	Malabsorpsiyon, çoklu besin alerjisi, kısa bağırsak sendromu
Maliyet	En düşük	Orta / yüksek	En yüksek
Tat / kabul edilebilirlik	En iyi kabul edilen grup	Orta düzeyde kabul	Genellikle tadı en zor tolere edilen grup

Hidrolize makrobesin içeren enteral beslenme ürünleri

Peptit bazlı enteral beslenme ürünleri, protein bileşenlerini dipeptitler, tripeptitler ve belirli oranlarda serbest aminoasitler şeklinde içeren, sindirim yükünü azaltmayı amaçlayan özel formülasyonlardır. Karbonhidrat içerikleri esas olarak maltodekstrine dayanmakta olup, daha düşük oranlarda disakkarit ve oligosakkaritler de bulunabilir. Yağ bileşimleri ise uzun zincirli trigliseritler ile orta zincirli trigliseritlerin (MCT) kombinasyonundan oluşur. Bu ürünler formülasyon gereği gluten ve laktoz içermezler. Hidrolizasyon derecesinin yüksek olması nedeniyle ozmolaliteleri polimerik enteral ürünlere kıyasla daha yüksektir. Minimal sindirim gereksinimi ve tama yakın emilim hedefi doğrultusunda tasarlanan peptit bazlı formüller, özellikle malabsorpsiyon durumlarında tercih edilmektedir. Bu ürünler aynı zamanda gastrik toleransı düşük olan hastalarda veya aspirasyon riskinin arttığı durumlarda postpilorik beslenme için uygun bir seçenek olarak değerlendirilir (16,74,76,77).

Oligomerik enteral beslenme ürünler

Oligomerik enteral beslenme ürünlerinin nitrojen kaynağını, çeşitli uzunluklardaki oligopeptitler ile değişen oranlarda eklenmiş serbest aminoasitler oluşturur. Bu ürünler literatürde semi-elemental, peptit bazlı veya düşük molekül ağırlıklı enteral formüller olarak da adlandırılmakta olup, ortak özellikleri protein bileşenlerinin kısmen hidrolize edilmiş olmasıdır. Protein hidrolizasyon düzeyinin artması, peptitlerin molekül ağırlığını düşürerek sindirim gereksinimini azaltır ve gastrointestinal emilimi kolaylaştırır; bu yönüyle oligomerik formüller malabsorpsiyon, sindirim enzim eksiklikleri ve protein intoleransının söz konusu olduğu klinik durumlarda önemli bir beslenme seçeneği sunar (16,74,76,77).

Monomerik enteral beslenme ürünleri

Monomerik enteral beslenme ürünlerinde, nitrojen kaynağını tamamen serbest aminoasitler oluşturur. Hidrolizasyonun en ileri düzeyde olması, proteinlerin immünolojik olarak tanınabilir epitoplarının ortadan kalkmasını sağlar; dolayısıyla bu ürünler özellikle çoklu besin alerjisi, ağır inek sütü proteini alerjisi, ciddi malabsorpsiyon sendromları, kısa bağırsak sendromu ve refrakter gastrointestinal hastalıklarda tercih edilen beslenme seçenekleridir. Serbest aminoasitlerden oluşan protein fraksiyonu minimal sindirim gerektirir ve intestinal mukozadan doğrudan emilim gösterir; ancak bu yapı formülün ozmolalitesinin yüksek olmasına ve tat/uyum problemlerine yol açabilir. Buna karşın monomerik ürünler, sindirim fonksiyonunun ileri derecede bozulduğu veya peptit bazlı formüllerin dahi tolere edilemediği klinik durumlarda en etkin enteral beslenme alternatifi olarak değerlendirilir (16,74,76,77).

2.4. Enteral Beslenme Hasta İzlemi

Enteral beslenme uygulanan hastaların düzenli ve sistematik bir şekilde izlenmesi, beslenme tedavisinin etkinliğini değerlendirmek ve olası komplikasyonları erken dönemde saptamak açısından kritik öneme sahiptir. İzlem sürecinde büyüme parametreleri, gastrointestinal sistem toleransı, laboratuvar bulguları, sıvı dengesi ve klinik komplikasyonlar birlikte değerlendirilmelidir (1,14,27,42,86,87,89,90).

2.4.1. Rezidü Kontrolü

Çocuk hastalarda rutin gastrik rezidü kontrolü önerilmemektedir. Bilinci açık olan hastalarda huzursuzluk, bulantı-kusma veya belirgin karın şişkinliği gibi bulgular, gecikmiş mide boşalımı veya tüp yerleşiminde sorun olabileceğini düşündürür ve bu hastalarda rezidü değerlendirmesi yapılabilir. Enteral beslenme alan hastalarda ileus, ciddi intestinal dismotilite veya mekanik obstrüksiyon şüphesi bulunmadıkça rutin rezidü kontrolü gereksizdir. Rezidü miktarları, kullanılan beslenme yöntemine ve klinik duruma göre değerlendirilerek beslenme planı yeniden düzenlenmelidir (42,87,89,90)

2.4.2. Beslenme İntoleransı

Beslenme toleransı, kullanılan formülasyon ya da beslenme yöntemi ne olursa olsun, hastanın enteral beslenmeye verdiği yanıtın değerlendirilmesinde temel bir göstergedir. Bİ, enteral beslenmenin güvenli dozlara ilerletilememesi veya sürdürülememesi durumudur. Öksürük, karın distansiyonu, karın ağrısı, huzursuzluk, gastrik rezidü artışı, azalmış bağırsak sesleri, Aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi, hipoglisemi-hiperglisemi, elektrolit imbalansı, hiperkapni, kusma ve diyare gibi klinik bulgular intoleransın göstergesi olarak kabul edilir. Bu belirtiler ortaya çıktığında beslenmeye ara verilmeli ve hastanın genel durumu, beslenme tüpünün yerleşimi, kullanılan formülün içeriği ve uygulama hızı gözden geçirilmelidir (1,14,27,42,86,87,89,90).

Beslenme intoleransının erken tanı ve yönetimi, enteral beslenmenin devamlılığını sağlamak açısından önemlidir. Çocuk yoğun bakım hastalarında oldukça yaygın olup artmış morbidite, büyüme geriliği, immün yetmezlik ve enfeksiyonlara yatkınlık, uzamış hastanede yatış ile ilişkilidir. Enteral beslenmeye başlandıktan sonra klinik durum ve başlangıç parametreleri değerlendirilerek günlük tolerans izlemi yapılır. İzlemde tolerans bulguları var ise kontrollü bir şekilde beslenme hız ve miktarı arttırılarak hedef hacme ilerlenir. İzlemde kusma, distansiyon, diyare gibi intolerans bulguları görülürse bulguların şiddetine- beslenme intolerans skoruna göre farklı yaklaşımlar uygulanır. Hafif beslenme intoleransı (Bİ skor <2) ise beslenme hızı %25-50 azaltılır, beslenme yolu, yöntemi ve enteral ürün değişimi ile prokinetik/antiemetik tedavi açısından değerlendirilir. Orta/ağır intolerans (Bİ skor ≥2) varlığında ise beslenme durdurulur, tüp pozisyon kontrolü yapılır, ileus ve parenteral beslenme açısından değerlendirilir. Beslenme intoleransı olan hastalarda uygun önlem ve müdahalelerde bulunduktan 6-12 saat sonra yeniden değerlendirme yapılır, tolerans gelişti ise beslenmeye devam edilir ancak intolerans devam etmekteyse geçici olarak parenteral beslenmeye başvurulabilir (**Şekil 2.1.**) (1,14,27,42,86,87,89,90).

Beslenme İntoleransı için Klinik Skorlama Sistemi

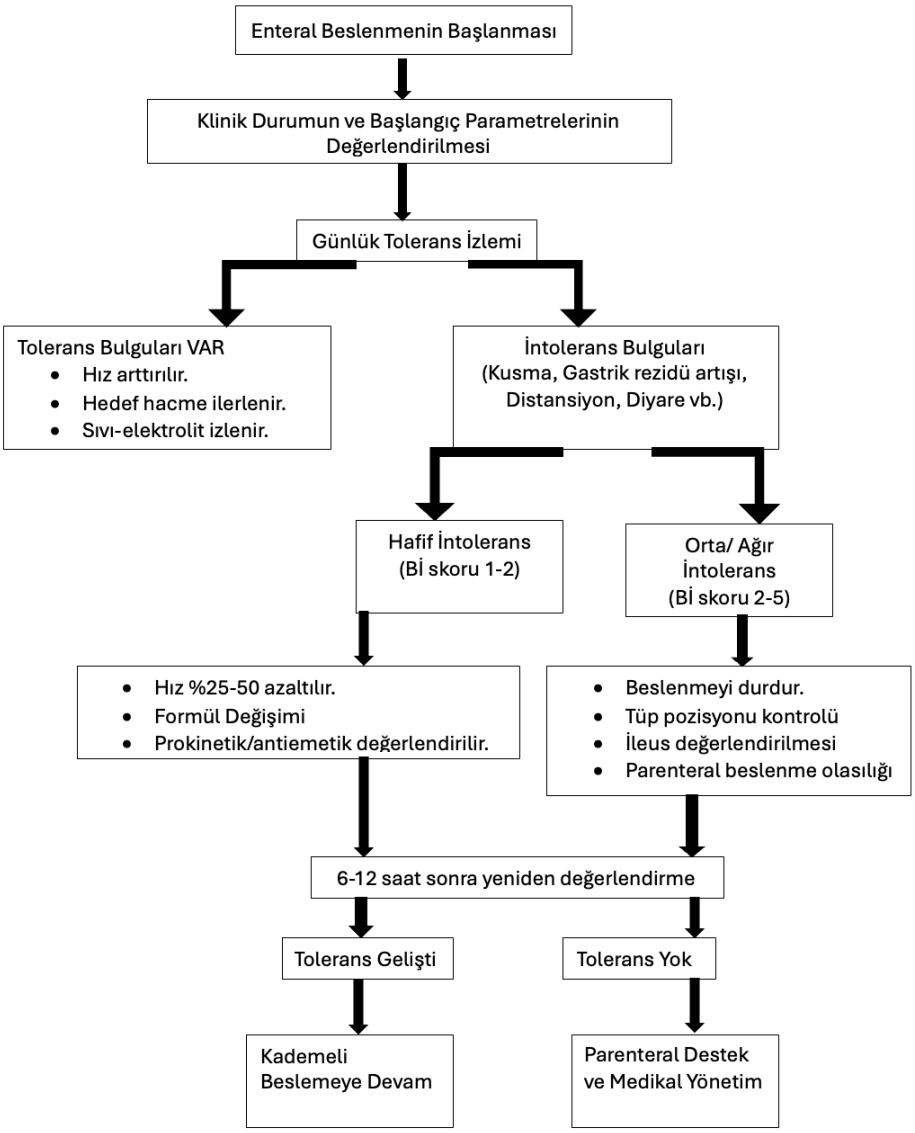
Kritik hastalarda beslenme intoleransını değerlendirmek amacıyla kullanılan Bİ skorlama sistemi, **Abdominal distansiyon / abdominal ağrı**, **Bulantı / kusma**, **Diyare** olmak üzere üç ana kategoriden oluşur.

Her kategori intoleransın ciddiyetini yansıtan dört düzeyde puanlanır: **0, 1, 2 ve 5 puan**. Yüksek puanlar, daha ciddi intolerans düzeyini ve enteral beslenmenin modifiye edilmesi veya geçici olarak kesilmesi gerekliliğini ifade eder (**Tablo 2.10.**).

Bu skor sistemi, özellikle çocuk yoğun bakım hastalarında beslenme intoleransının kantitatif olarak değerlendirilmesi ve tedavi kararlarının standardize edilmesine katkı sağlamaktadır. Li ve arkadaşları, pediatrik yoğun bakım hastalarında Bİ gelişimini öngörmek için bir nomogram geliştirmiş ve klinik pratikte kullanılabilirliğini göstermiştir (26,87,89–91).

Tablo 2.10. Beslenme İntoleransı Skoru (26,87,89–91)

DEĞİŞKENLER	**SINIFLAMA**	**PUAN**
Abdominal distansiyon/ ağrı	Yok	**0**
	Hafif distansiyon ve ağrı yok	**1**
	Orta distansiyon **VEYA** IAP 15–20 mm Hg **VEYA** geçici karın ağrısı	**2**
	Ciddi distansiyon **VEYA** IAP >20 mm Hg **VEYA** sürekli karın ağrısı	**5**
Bulantı/Kusma	Yok	**0**
	Bulantı var ama Kusma yok	**1**
	Gastrik dekompresyona ihtiyaç olmayan bulantı-kusma var **VEYA** < %50 GRV	**2**
	Gastrik dekompresyon gerektiren kusma **VEYA** GRV > %50	**5**
İshal	Yok	**0**
	Günde ≥3 kez yumuşak gayta (miktarı 250 ml -500 ml)	**1**
	Günde ≥3 kez yumuşak gayta (miktarı 500 ml-1500 ml)	**2**
	Günde ≥3 kez yumuşak gayta (miktarı >1500 ml)	**5**



Şekil 2.1. (**1,14,27,42,86,87,89,90**)**:** Enteral beslenme başlanan pediatrik hastalarda beslenme toleransı, gastrointestinal bulgular ve beslenme intoleransı (Bİ) skorlaması temel alınarak oluşturulan izlem ve yönetim algoritması.

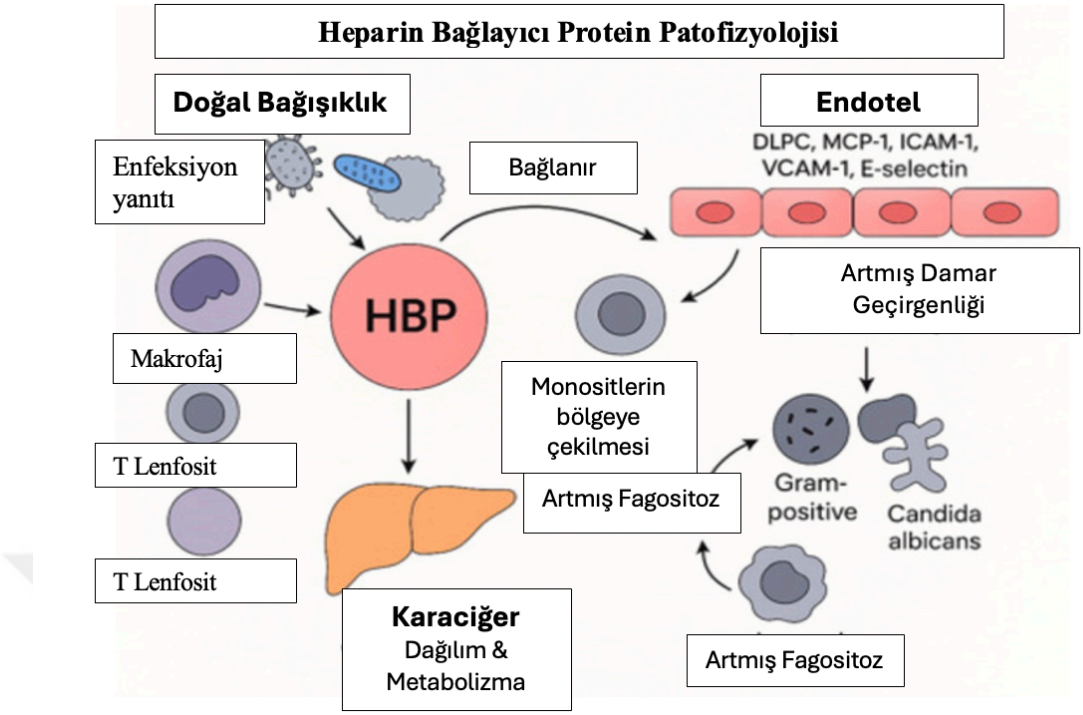
2.5. Heparin Bağlayıcı Protein (Heparin Binding Protein)

Heparin bağlayıcı protein (HBP), aynı zamanda azurocidin veya kaptein olarak bilinen, 37 kDa ağırlığında, nötrofillerin primer (azurofil) granüllerinde depolanan bir glikoproteindir. 100'den fazla heparin bağlayıcı protein tanımlanmıştır. Bu proteinler, pıhtılaşma ve fibrinolizde yer alan proteinler, birçok büyüme faktörü, hücre dışı matrisin çeşitli proteinleri, lipid metabolizmasında yer alan bir dizi protein ve son olarak bağışıklık tepkisinin aracıları dahil olmak üzere çeşitli gruplara ayrılır. Katalitik merkezdeki bir mutasyon nedeniyle enzimatik olarak inaktiftir. En büyük miktarda

HBP nötrofillerde üretilir ve salgılayıcı ve azurofilik granüllerde depolanır. Monositler toplam HBP'nin sadece küçük bir kısmını üretir. Bu nedenle enfeksiyonun erken fazında, nötrofil aktivasyonu gerçekleştiğinde, β2-integrinlerin çapraz bağlanması ve bakteriyel ürünlerin tanınmasıyla tetiklenen degranülasyon sonucu dakikalar içinde dolaşıma salınabilir (**Şekil 2.2.**) (10,11,92,93).

HBP, serin proteaz ailesi üyeleri (örnek: elastaz, proteinaz-3) ile yapısal benzerlik gösterse de proteaz aktivitesine sahip değildir. Ancak molekülün yüzeyinde bulunan pozitif yükler, heparin ve heparan sülfat gibi glikozaminoglikanlara yüksek affinite ile bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma özelliği sayesinde Protein kinaz C (PKC) ve Rho kinaz yolaklarını aktive eder, endotelyal iskeletin yeniden düzenlenmesine ve hücre kontraksiyonuna yol açar, hücresel sinyalizasyonu aktive eder ve damar geçirgenliğini modüle eder (10,94).

HBP aynı zamanda T lenfositleri, monositler ve makrofajlar için kemotaktik bir faktördür. Monosit aktivasyonunu güçlendirerek sitokin üretimini artırdığı, mikroglial hücrelerde dahi fagositik aktiviteyi uyardığı bildirilmiştir (10,94). HBP, bu fizyopatoloji nedeniyle özellikle sepsis ve inflamatuvar durumlarda organ fonksiyon bozukluklarının gelişiminde önemli bir rol oynar (**Şekil 2.2.**) (92–94). HBP salgılanması, prokalistonin, CRP, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi diğer inflamatuar belirteçlerin salınımından önce gerçekleşir ve hemodinamik stabilite ve organ disfonksiyonunun başlangıcından daha önce meydana gelir. Bu nedenle sepsiste organ fonksiyon bozukluğunu öngörmede yararlı bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. Özellikle 15 ng/mL üzerindeki HBP düzeylerinin ağır sepsisi öngörmede duyarlılık %87, özgüllük %95 gibi oldukça yüksek değerlere sahip olduğu gösterilmiştir (10,11,92–94).



Şekil 2.2. (93)**:** HBP patofizyolojisi ve doğuştan gelen bağışıklıkta ve enfeksiyona yanıttaki rolü. DLPC: 1,2-Dilauroil-sn-glisero-3-fosfokolin, MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1, ICAM-1: İnterselüler Adezyon Molekülü-1, VCAM-1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

Yapılan çalışmalarda travma ve cerrahi sonucu endotel bütünlüğünün bozulması ile primer akut gastrointestinal intolerans (AGI) ve sepsise bağlı sekonder AGI durumunda HBP düzeylerinde artış olduğu belirtilmiştir (95).

Artan HBP düzeylerinin daha yüksek AGI derecesi, gastrointestinal disfonksiyon ve beslenme intoleransı, kötü klinik seyir ve olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. HBP düzeyi yüksek hastalarda ilk 5 gün içinde bağırsak disfonksiyonu ve gastrointestinal bütünlük bozulması insidansının daha yüksek, hastalık şiddeti (APACHE II, SOFA) belirgin yüksek, mortalite oranlarının daha fazla olduğu, total enteral beslenme (TEB) başarısının ise daha düşük olduğu bildirilmiştir (10,93,95).

Yoğun bakımda takip edilen yetişkin hastalarda da Bİ gelişenlerde HBP düzeyleri Bİ olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, HBP'nin gastrointestinal fonksiyon bozukluğunun erken göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (10,96,97). Ayrıca çeşitli çalışmalarda yüksek HBP düzeylerinin artmış mortalite, uzamış yoğun bakım yatışı, respiratuvar ve kardiyovasküler yetmezlik ve MODS gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,95–97).

2.6. Trefoil Faktör 3 (TFF3)

Trefoil Faktör 3 (TFF3), trefoil faktör ailesine (TFF1, TFF2, TFF3) ait, özellikle ince bağırsakta goblet hücreleri tarafından salgılanan küçük bir mukozal peptiddir. TFF3 yaklaşık 7 kDa ağırlığında, üçlü disülfit köprüleri ile stabilize edilmiş kompakt bir trefoil domenine sahiptir. Bu yapı, mukus glikoproteinleri ile bağlanarak viskoelastik bir jel tabakasının oluşmasına olanak sağlar. TFF3'ün yüksek pozitif yük içeren yüzey yapısı, mukozal yüzeyde mukinlerle çapraz bağlar oluşturarak epitel bariyerinin fiziksel dayanıklılığını artırır (98–101).

TFF3 esas olarak bağırsak goblet hücrelerinde eksprese edilir, ancak daha düşük düzeyde solunum yolu, oküler yüzey ve ürogenital sistemde de tespit edilmektedir. Bu dağılım, TFF3'ün hem mukozal onarımı destekleyen aktif bir biyolojik faktör, hem de bağırsak hasarının biyobelirteci olduğunu düşündürmektedir. Hücresel düzeyde TFF3'ün PI3K/Akt, EGFR ve RhoA gibi sinyal yollarını aktive ederek hücre göçü, proliferasyon ve bariyer onarımı üzerinde çok yönlü etkiler gösterdiği bildirilmektedir (98,100,102,103).

2.6.1. TFF3'ün Gastrointestinal Mukozadaki Temel İşlevleri

TFF3, mukus tabakasını oluşturan MUC2 gibi glikoproteinlerle etkileşerek viskoelastik bir jel tabakası oluşturur. Bu tabaka; lümendeki toksinlere ve bakterilere karşı fiziksel kalkan sağlar, epitel yüzeyini sindirim enzimlerine karşı korur, bariyerin mekanik dayanıklılığını artırır. Bariyer bütünlüğü sepsis, iskemi veya inflamasyon gibi durumlarda bozulduğunda TFF3 ekspresyonu kompansatuvar olarak artar. TFF3 epitel hücrelerinin hasarlı alan üzerine hareketini hızlandırır. RhoA ve aktin filamentlerini düzenleyen mekanizmalar aracılığıyla epitelyal migrasyonu başlatır ve doku onarımını hızlandırır. Bu süreç "epitelyal restitüsyon" olarak adlandırılır ve GI bariyer bütünlüğünün restorasyonu için kritik öneme sahiptir (98,102,104).

TFF3, NF-κB gibi inflamatuvar transkripsiyon faktörlerini baskılayarak epitel hücrelerinde sitokin salınımını azaltır. Bu mekanizma özellikle yoğun bakım hastalarında sistemik inflamasyonun bağırsak mukozasına zarar vermesini sınırlamada önemlidir (102,103).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında (Crohn ve ülseratif kolit), yenidoğanlarda nekrotizan enterokolit (NEK) sırasında TFF3 düzeyleri anlamlı şekilde yükselir. Bu yükselişin, inflamasyon, doku iskemisi ve ülserasyon sonucu oluşan mukozal hasarın

iyileştirilmesi için organizmanın geliştirdiği kompansatuvar bir yanıt olduğu düşünülmektedir (105–108). Yoğun bakım hastalarında gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, mortalite ile yakından ilişkili olup bağırsak bariyerinin zayıflaması bakteriyel translokasyonu ve sistemik inflamasyonu tetikleyebilir (102–104).

TFF3, epitel bariyerinin bütünlüğü ile doğrudan ilişkili olduğundan Bİ'nin erken döneminde serum TFF3 düzeylerinin yükselmesi ve artış derecesinin klinik şiddetle paralel olması sebebiyle erken tanı, beslenme stratejilerinin yönetimi, bariyer bütünlüğünün izlenmesi, bağırsak fonksiyonunun hem bozulmasını hem de iyileşmesini değerlendirmek için potansiyel bir belirteçtir (102–104). TFF3, epitel bariyerinin bütünlüğü ile doğrudan ilişkili olduğundan Bİ'nin erken döneminde serum TFF3 düzeylerinin yükselmesi ve artış derecesinin klinik şiddetle paralel olması sebebiyle erken tanı, beslenme stratejilerinin yönetimi, bariyer bütünlüğünün izlenmesi, bağırsak fonksiyonunun hem bozulmasını hem de iyileşmesini değerlendirmek için potansiyel bir belirteçtir (102–104).

Bugüne kadar yayınlanan "beslenme intoleransı" biyobelirteçlerinin çoğu erişkin çalışmalarına dayanmaktadır Bİ' ye özgü bir biyobelirteç hala bulunmadığından tanı ve prognoz için klinik kriterlere güvenmeye devam etmekteyiz. Bundan yola çıkarak bu çalışmada, prospektif olarak çocuk yoğun bakım ünitesinde enteral beslenen hastalarda; serum HBP ve TFF3 düzeylerini çalışmayı; Bİ' nin kliniğe yansıyan bulgularını belirleyerek HBP ve TFF3 düzeyi ile bu faktörleri kıyaslamayı, böylece serum HBP ve TFF3 düzeylerinin tanı ve/veya tedavide marker olarak kullanabilmeyi amaçladık.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu bölümde çalışmada kullanılan veriler hakkında verilerin toplanması, verilerin analizi için gerçekleştirilen ön işlemeler ve verilerin analizinde kullanılan klasik istatistik yöntemleri hakkında bilgiler verilmiştir.

3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı

Bu prospektif çok merkezli çalışmada pediatrik yaş grubunda gastrointestinal semptomlara dayalı bir beslenme intoleransı (Bİ) skorlama sistemi ile noninvaziv değerlendirme ve Trefoil Faktör 3 (TFF3) ile Heparin Bağlayıcı Protein (HBP) düzeylerinin karşılaştırılması yoluyla invaziv değerlendirme kullanılarak enteral beslenme etkinliği ve 28 günlük mortalite ile ilişkisinin araştırılması planlandı.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.07.2024 tarihli ve 02 sayılı karar ile onay alındı.

3.3. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi* ve *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde* Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde 1 Ocak 2025-1 Temmuz 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.4. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitelerinde takip edilen, klinik izlemi süresince beslenme tüpü ya da gastrostomi aracılığıyla enteral beslenme tedavisi verilen hastaların prospektif olarak demografik özellikler, organ destek tedavisi gereksinimi, enteral beslenme değişkenleri ve içeriği, gastrointestinal semptomlar, kullandığı motilite ilaçları, hedef ve ulaştığı kalori, hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan gazı, laktat düzeyi, akut faz reaktanları (prokalsitonin, CRP, IL-6), PRISM III, PELOD, pSOFA skoru gibi klinik skorlar ile birlikte beslenme intoleransı skoru, 1. ve 3. günlerde ise serum Trefoil faktör 3 ve Heparin bağlayıcı protein (HBP) düzeylerinin çalışılmıştır. Kontrol grubu olmayıp hastaların ilk gün ve üçüncü güne ait araştırma verileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Çocuk Yoğun Bakım ünitesinde dahili ve/veya cerrahi nedenlerle yatarak tedavi görme
- Çalışmaya dahil edildiğinde 1 ay -18 yaş aralığında olma
- Oral beslenememe
- Yatış süresi 3 günden fazla olma

Çalışmaya Dahil Edilmeme Koşulları:

- Sadece oral yoldan EB ürünü alma, çalışma süreci boyunca hiç stoma ya da beslenme tüpü kullanmamış olma durumu
- Çalışmaya dahil edildiğinde 1 ay -18 yaş aralığında olmama
- Yatış süresi 3 günden kısa olma

Etik kurul onayı alındıktan sonra, 1 Ocak 2025- 1 Temmuz 2025 tarihleri arasında, Çocuk Yoğun Bakımda prospektif olarak çalışmaya katıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan 78 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan çocuklar 7 yaşından küçükse ailelerinden; 7 yaşın üzerinde ise hem kendilerinden hem de ailelerinden çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verilmesi ve gönüllü olarak katıldıklarına dair yazılı onamları alındı.

3.5. Çalışmanın Genel Planı

Bu çalışma ile kritik çocuk hastalarda gastrointestinal (Gİ) semptomlara dayalı bir Bİ skorlama sistemi ile noninvaziv olarak, Trefoil Faktör-3 (TFF3) ve Heparin bağlayıcı protein (HBP) düzeylerinin karşılaştırılması ile invaziv olarak enteral beslenme etkinliğinin değerlendirilmesi ve 28 günlük mortalite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu konuda literatürde çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Beslenme intoleransı belirteçlerinin belirlenmesinin ilerleyen dönemde çocuk yoğun bakımda sağkalım ile prognoza etkisinin daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte komplikasyonları önlemede yol göstermesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve beslenme durumunun değerlendirmesi, antropometrik ölçümlerinin ve rutin laboratuvar tetkik sonuçlarının not edilmesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı'nda araştırmacılar tarafından yapıldı. Hastalara bu çalışmaya yönelik ek invaziv bir işlem uygulanmadı. Veriler prospektif olarak elde edildi.

3.6. Çalışma Verilerinin Toplanması

3.6.1. Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların demografik bilgileri, tanıları, EB yolu-yeri-yöntemi, kullanılan EB ürün çeşitleri, EB ürünlerinden sağlanan enerji ve protein miktarı, hastaların klinik seyri ve fizik muayene bulguları, organ destek tedavi gereksinimi, antropometrik ölçümleri, alınan rutin laboratuvar verileri hasta dosyası ve hastane sisteminden temin edildi.

Hastaların yatışları sırasında klinik durumları göz önüne alınarak PRISM III, PELOD, pSOFA skoru gibi klinik skorlar hesaplandı.

Hastalara ait tüm verileri 'Veri Formu'na isimsiz olarak hasta numarası verilerek kaydedildi.

Tablo 3.1. PRISM III Skorlama Sistemi ve Parametreleri (109)

DEĞİŞKENLER	BULGULAR	SKORLAR
Sistolik kan basıncı(mmHg)	Yenidoğan: >55, 40-55, <40; İnfant: >65, 45-60, <40; Çocukluk: >75, 55-75, <55 Adolesan: >85,65-85, <65	0-3-7
Kalp hızı (atım/dk)	Yenidoğan:<215,215-225, >225; İnfant: <215, 215-225, >225, Çocukluk: <185, 185-205, >205 Adolesan: <145,145-155, >155	0-3-4
Vücut ısısı (°C)	<33, 33-40, >40	3-0-3
Glasgow Koma Skalası (GKS)	≥8, <8	0-5
Pupiller cevap	Bilateral alınıyor Tek taraflı alınıyor Bilateral alınmıyor	0 7 11
Asidoz (mEq/L)	Ph > 7.28 ve pCO2 ≥ 17 pH 7.0-7.28 veya pCO2 5-16.9 pH < 7.0 veya pCO_2 < 5	0 2 6
pH	<7.48 7.48-7.55 >7.55	0 2 3
pCO_2 (mmHg)	<50 50-75 >75	0 1 3
Total CO_2 (mEq/L)	≤34, >34	0-4
pO_2 (mmHg)	≥50 42-49.9 <42	0 3 6
Glukoz (mg/dl)	≤200 >200	0 2
Potasyum (mEq/L)	≤6,9 >6.9	0 3

Tablo 3.1. Devamı PRISM III Skorlama Sistemi ve Parametreleri

Kreatinin (mg/dl)	Yenidoğan ≤0.85, >85; İnfant ≤0.90, >0.90 Çocukluk ≤0.90, >0.90; Adolesan ≤1,30, >1,30	0-2
Kan Üre Azotu (BUN) (mg/dl)	Yenidoğan ≤11.9, >11.9 Diğerleri ≤14.9, >14.9	0-3 0-3
Beyaz küre sayısı (mm^3)	≥3000 <3000	0 4
Trombosit sayısı (mm^3)	>200.000 100.000-200.000 50.000-99.999 <50.000	0 2 4 5
PT ve APTT (sn)	Yenidoğan PT≤22 ve PTT≤85sn Yenidoğan PT>22 ve PTT>85sn Diğerleri PT≤22 ve PTT≤57sn Diğerleri PT>22 ve PTT>57sn	0 3 0 3

Tablo 3.2. PELOD 2 Skorlama Sistemi ve Parametreleri (110)

Değişkenler	**Bulgular**	**Skorlamalar**
Glasgow koma skalası	≥11, 5-10, <5	0-1-4
Pupil refleksi	Bilateral alınıyor Bilateral alınmıyor	0 5
Laktat (mmol/L)	<5, 5-10,9, ≥11	0-1-4
Ortalama arteryel basınç (mmHg)	0-1ay; ≥46, 31-45, 17-30, ≤16 1-11ay; ≥55, 39-54, 25-38, 24 12-23 ay; ≥60, 44-59, 31-43, ≤30 24-59ay; ≥62, 46-61, 32-44, ≤31 60-143ay; ≥65, 49-64, 36-48, ≤35 >143ay; ≥68, 52-66, 38-51, ≤37	0-2-3-6 0-2-3-6, 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6 0-2-3-6
Kreatinin (mmol/l)	0-1ay; ≤69, ≥70 1-11ay; ≤22, ≥23 12-23ay; ≤34, ≥35 24-59ay; ≤80, ≥81 60-143ay; ≤88, ≥89 >143ay; ≤92, ≥93	0-2 0-2 0-2 0-2 0-2 0-2
PaO_2(mmHg)/fiO2	≥61, ≤60	0-2
$PaCO_2$ (mmHg)	≤58, 59-94, ≥95	0-1-3
Mekanik Ventilasyon	Yok, Var	0-3
Beyaz küre sayısı	>2000, ≤2000	0-2
Trombosit sayısı	≥142.000, 77.000-141.000, <77.000	0-1-2

Tablo 3.3. pSOFA Skorlaması (111)

Değişkenler	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
PaO2/FiO2	≥400	300-399	200-299	100-199	<100
SpO2/FiO2	≥292	264-291	221-263	148-220	<148
Trombosit (mm^3)	≥150	100-149	50-99	20-49	<20
Bilirubin (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6-11,9	>12
Ortalama arter basıncı ve inotrop ihtiyacı (mmHg)	<1 ay ≥46. 1-11 ay ≥55, 12-23ay ≥60, 24-59ay ≥62, 60-143ay ≥65, 144-216 ay≥67, >216ay ≥ 70	<1 ay <46 1-11 ay <55 12-23ay <60, 24-59ay <62, 60-143ay <65, 144-216ay <67, >216ay <70	Dopamin veya dobutamin ≤5 mcg/kg/dk	Dopamin >5 veya adrenalin veya noradrenalin <0.1 mcg/kg/dk	Dopamin >15 veya adrenalin veya noradrenalin >0.1 mcg/kg/dk
GKS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Kreatinin (mg/dl)	<1 ay: <0,8 1-11 ay: <0,3 12-23ay: <0,4 24-59ay: <0,6 60-143 ay : <0,7 144-216ay: <1,0 >216ay: <1,2	<1 ay 0,8-0,9 1-11 ay: 0,3-0,4 12-23 ay: 0,4-0,5 24-59 ay: 0,6-0,8 60-143 ay: 0,7-1 144-216 ay: 1-1,6 >216 ay: 1,2-1,9	<1 ay:1,0-1,1 1-11ay:0,5-0.7 12-23 ay: 0,6-1,0 24-59 ay: 0,9-1,5 60-143ay: 1.1-1.7 144-216 ay: 1,7-2,8 >216 ay: 2,0-3,4	<1 ay: 1,2-1,5 1-11 ay:0,8-1,1 12-23 ay:1,1-1,4 24-59 ay:1,6-2,2 60-143 ay:1,8-2,5 144-216 ay: 2,9-4,1 >216ay: 3,5-4,9	<1 ay≥1,6 1-11 ay ≥1,2 12-23ay ≥1,5 24-59ay ≥2,3 60-143ay ≥2,6 144-216ay ≥4,2 >216 ay ≥5

Tablo 3.4. PIM 2 Skorlama Sistemi ve Parametreleri (112)

Sistolik kan basıncı, mmHg (bilinmeyen= 120)
Hastaların pupil reflekse cevabı, Her ikisi de> 3 mm ve her ikisi fiks dilate ise: 1, diğer: 0, bilinmiyor: 0
Arteriyel veya kapiler kandaki **baz açığı**, mmol / L (bilinmeyen: 0)
Yoğun bakım ünitesinde **ilk saat içerisinde mekanik ventilasyon** (Hayır: 0, Evet: 1)
Elektif yatış öyküsü (Hayır= 0, Evet = 1)
Cerrahi nedenle yatış öyküsü (Hayır= 0, evet= 1)
Kardiyak bypass nedenli yatış öyküsü
Yüksek Risk Faktörleri (0) Yok (1) Kardiyak arrest öyküsü (2) Şiddetli kombine immün yetmezlik (3) İlk indüksiyondan sonra lösemi veya lenfoma (4) Spontan beyin kanaması

Tablo 3.4. Devamı PIM 2 Skorlama Sistemi ve Parametreleri

(5) Kardiyomiyopati veya miyokardit (6) Hipoplastik sol kalp sendromu (7) HIV enfeksiyonu (8) Karaciğer yetmezliği (9) Nörodejeneratif hastalık
Düşük Risk Faktörleri (0) Yok (1) Astım (2) Bronşiyolit (3) Krup (4) Obstrüktif uyku apnesi (5) Diyabetik ketoasidoz

3.6.2. Antropometrik Ölçümler

Hastanın yatış ve taburculuk anı antropometrik ölçümleri vücut ağırlığı (kg) ve boy (cm) değerleri kaydedildi. Bu ölçümlerden beden kitle indeksi [vücut ağırlığı (kg) /boy2 (m^2)] hesaplandı. Hastaların yaşları heterojen olması nedeniyle tüm hastalar için vücut ağırlığı, vücut boyu, BGVA ve VKİ değerleri not edildi.

3.6.3. Laboratuvar Tetkikleri

Bu çalışma kapsamında beslenmenin birinci ve üçüncü günlerinde Trefoil Faktör- 3 ve Heparin Bağlayıcı Protein çalışmak üzere separatör jel içeren biyokimya tüplerine 4 ml kan örneği alınıp, 6.000 devir/dakikada 10 dakika santrifüjlenmiş ve süpernatant daha sonra 2 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine bölünmüş, numunelerin her biri benzersiz bir yapışkanlı barkodla etiketlenip ve -80°C'de dondurulmuştur. Prospektif olarak alınan rutin laboratuvar tetkiklerinden kan sayımı, kan gazı, biyokimya (albümin, kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler) ve akut faz reaktanları (CRP, prokalsitonin, IL-6) düzeyleri çalışmaya dahil edilmiştir.

3.6.4. Toplanan Numunelerin Laboratuvarda Çalışılması

A. Heparin Bağlayıcı Protein

İnsan Heparin Bağlayıcı Protein (HBP) test etmek için Biotin çift antikor sandviç teknolojisine dayalı enzimle bağlı immünosorbent analizi (ELISA) kiti kullanılmış ve serum numuneleri çalışılmıştır. Orijinal konsantrasyonu 80ng/ml olan stok standart çözelti kullanılarak seri seyreltmeler yapılmıştır.

B. Trefoil Faktör 3

Human Trefoil Faktör 3 (TFF3) için Biotin çift antikor sandviç teknolojisini kullanan ve insan serumunda TFF3 çalışılabilen ELISA kiti kullanılmıştır. Orijinal konsantrasyonu 128ng/ml olan stok standart çözelti kullanılarak seri seyreltmeler yapılmıştır. Çalışmada kullanılan ELISA kiti ile 0.5ng/ml ile 100ng/ml arasındaki konsantrasyonları ölçülebilmektedir.

3.7. Verilerin Analizi

Çalışmada istatistiksel analizler için *JASP* paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortanca, yüzdelik olarak verilmiştir) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare analizi, Kruskal-Wallis ve Anova analizi kullanılmıştır. Veriler arasında korelasyon için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır.

Verilerin anlamlılık düzeylerinin değerlendirilmesinde $p<0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Şubat 2025- Haziran 2025 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi ve Ankara Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan, dahil etme ve dışlama kriterlerine göre 78 çocuk hasta dahil edildi. İzlemde hastaların 1. Gün değerleri ile kontrol grubu, 3. Gün değerleri ile sonuç grubu oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 46'sı erkek, 32'si kız cinsiyetteydi. Yaş dağılımına bakıldığında medyan yaş 51 ay (1-204 ay) idi. Hastaların 71'i (%91) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hastanesi, 7'si (%9) Ankara Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalardı. Hastaların 41'inde (%52,6) daha önce yoğun bakım yatış öyküsü mevcuttu. Hastaların hastane yatış süreleri incelendiğinde medyan yatış günü 14 gündü (IQR 22). Çalışmaya dahil edilenlerin 9'unda (%11,5) ilk 28 günde mortalite gerçekleşti. Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 53'ünde (%67,9) altta yatan hastalık mevcuttu; altta yatan hastalıklar değerlendirildiğinde, en sık neden %23 ile santral sinir sistemi hastalıkları olup onu %14,1 ile nörometabolik hastalıklar, %6,4 kardiyovasküler ve %6,4 gastrointestinal sistem hastalıkları izlemiştir. Olguların yoğun bakıma yatış nedenleri değerlendirildiğinde; en sık neden %24,4 ile solunum sistemi hastalıkları olup sırasıyla %21,8 ile Santral Sinir Sistemi Hastalıkları, %20,5 ile Solunum Sistemi Hastalıkları & Enfeksiyon birlikteliği izlemiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri **Tablo 4.1'**de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Özellikleri

	(n=78) (%)
Yaş	
1-12 ay	21 (26.9)
13-60 ay	24 (30.8)
>60ay	33 (42.3)
Cinsiyet	
Kız	32 (41.1)
Erkek	46 (58.9)
Takip Edilen Hastane	
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi	71 (91)
Ankara Üniversitesi	7 (9)

Tablo 4.1. Devamı Çalışmaya Dahil Edilen Olguların Demografik Özellikleri

Olguların Daha Önce Yoğun Bakım Yatış Öyküsü	
Yok	37 (47.4)
Var	41 (52.5)
Altta Yatan Hastalıklar	
Yok	25 (32)
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları	18 (23)
Nörometabolik Hastalıklar	11 (14.1)
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	5 (6.4)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	5 (6.4)
Hematolojik Hastalıklar	4 (5.1)
Diğer nedenler	10 (12.8)
Yoğun Bakım Ünitesine Yatış Sebepleri	
Solunum Sistemi Hastalıkları	19 (24.4)
Santral Sinir Sistemi Hastalıkları	17 (21.8)
Solunum Sistemi Hastalıkları& Enfeksiyon	16 (20.5)
Gastrointestinal Sistem Hastalıkları	7 (9)
Nörometabolik Hastalıklar	3 (3.8)
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	2 (2.6)
Üriner Sistem Hastalıkları	2 (2.6)
Diğer nedenler	12 (15.3)

Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 48'inde (%61,5) yatış öncesinde düzenli ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların yatış öncesi kullandığı ilaç gruplarına göre dağılım **Tablo 4.2'de** verilmiştir. Hastaların yatış anındaki PRISM III skoru ortanca 10 (7-13), PELOD-2 skoru ortanca 2 (1-10.75), PIM2 skoru ortanca 14.5 (10.15-19.7), pSOFA değerinin ortanca 5.0 (4-7) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen olguların yatışlarındaki vital bulguları ve yoğun bakım skorlamaları **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

Tablo 4.2. Olguların Yatış Öncesi Kullandığı İlaç Gruplarına Göre Dağılım

	Hasta Sayıları
Motilite Ajanları	13
Santral Sinir Sistemi İlaçları (Nöbet vs.)	26
Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları	6
Endokrinolojik İlaçlar	7

Tablo 4.3. Hastaların Vital Bulguları ve Mortalite Risk Skorlamaları

	Medyan (IQR)
Vital Bulgular	
Vücut Sıcaklığı (°C)	37.5 (37.2-37.9)
Nabız (atım/dk)	100 (110-138)
MAP (mmHg)	77 (63.5-83)
SpO2	98 (96-98)
Yoğun Bakım Skorlamaları	
PRISM III	10 (7-13)
PELOD	2 (1-10.75)
PIM	14.5 (10.15-19.7)
pSOFA	5 (4-7)

MAP: Ortalama Arter Basıncı, SpO2: Kandaki oksijen satürasyonu, PRISM III: Pediatrik mortalite riski skoru, PELOD: Pediatrik organ fonksiyon bozukluğu skoru, PIM: Pediatrik Mortalite İndexi skoru, pSOFA: Pediatrik Sıralı Organ Yetmezliği Değerlendirme Puanı

Çalışmaya dahil edilen olguların %17,9'unda sepsis, %19,2'sinde septik şok bulguları mevcuttu. Hastaların 27'sinde (%32,1) kan ve/veya solunum yolu kültürlerinde üreme saptanabildi. Hastalar mekanik ventilasyon yönünden değerlendirildiğinde, 9 olgu (%11,5) oda havasında, 34 olgu (%43,6) non-invaziv mekanik ventilasyon ile 31 (%39,7) olgu ise entübe olarak mekanik ventilatörde takip edilmişti. Motilite ajanı kullanımı 65 hastada (%83,3) mevcuttu. Hastaların 17'sinde (%21,8) bir veya birden fazla vazoaktif ilaç gereksinimi vardı. İzlem sırasında 10 olguya (%12,8) ekstrakorporeal tedavi, 36 olguya (%46,2) kan ürü transfüzyonu, 51 olguya (%65,4) steroid tedavisi, 8 olguya (%10,3) intravenöz immunglobulin tedavisi, 17 olguya (%21,8) pentaglobulin tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijen desteği, motilite ajanı kullanımı, sedoanaljezi ve vazoaktif ilaç infüzyon verileri ile uygulanan özellikli tedavi verileri **Tablo 4.4**.'te sunulmuştur.

Tablo 4.4. Hastaların Sepsis Durumu, Oksijen Desteği ve Özellikli Tedavi Dağılımı

Değişkenler	**n (%)**
Sepsis	
Yok	49 (62.9)
Sepsis	14 (17.9)
Septik Şok	15 (19.2)
Kan ve/ veya Solunum Yolu Kültüründe Üreme	
Yok	51(65.4)
Var	27 (34.6)

Tablo 4.4. Devamı Hastaların Sepsis Durumu, Oksijen Desteği ve Özellikli Tedavi Dağılımı

Oksijen Desteği	
Yok	9 (11.5)
Rezervuarlı Maske	4 (5.1)
Noninvaziv Mekanik Ventilasyon	34 (43.6)
İnvaziv Mekanik Ventilasyon	31 (39.7)
Motilite Ajan/ Mide Koruyucu Tedavi Kullanımı	
Yok	13 (16.7)
Protein Pompa İnhibitörü (PPI)	47 (60.3)
Kombinasyon Şeklinde	18 (23)
Sedoanaljezi İnfüzyonu	
Yok	13 (16.7)
Var	65 (83.3)
Vazoaktif İlaç İnfüzyonu	
Yok	61 (78.2)
Var	17 (21.8)
Ekstrakorporeal Tedavi	
Yok	68 (87.2)
Plazmaferez	3 (3.8)
Hemodiyaliz	2 (2.6)
CRRT	2 (2.6)
Kombinasyon şeklinde (CRRT + Hemodiyaliz/ Plazmaferez)	3 (3.8)
Kan Ürünü Transfüzyonu (Eritrosit, Granülosit, Trombosit)	
Yok	42 (53.8)
Var	36 (46.2)
Steroid Tedavisi	
Yok	27 (34.6)
Var	51 (65.4)
İntravenöz İmmunglobulin Tedavisi	
Yok	70 (89.7)
Var	8 (10.3)
Pentaglobulin Tedavisi	
Yok	61 (78.2)
Var	17 (21.8)

Hastaların çalışılan tetkiklerinde tam kan sayımı parametreleri incelendiğinde; beyaz küre sayısının ortanca 10.615/mm^3 (7732-17145/mm^3), absolü nötrofil sayısının

ortanca 7225/mm^3 (3682-13067/mm^3), absolü lenfosit sayısının ortanca 2390/mm^3 (1350-4255/mm^3), platelet sayısının ortanca 269000/mm^3 (186000-399000/mm^3) olduğu görüldü. Hastalarının çalışılan diğer parametrelerinde kan üre azotunun ortanca 10.3 mg/dl (6.85-17.2 mg/dl), kreatinin değerinin ortanca 0,39 mg/dl (0.28-0.62 mg/dl), albümin değerinin ortanca 4g/dl (3.48-4.47 g/dL), AST değerinin ortanca 38.5 U/L (27.5-79), ALT değerinin ortanca 24 U/L (15.2-49.2 U/L), prokalsitonin değerinin ortanca 1.08 ng/ml (0.17-10.6 ng/ml), laktat düzeyinin ortanca değeri 2.2 mmol/L (1.7-3.3 mmol/L) olduğu görüldü. Hastaların laboratuvar parametrelerine (kan gazı, tam kan satımı, elektrolit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile akut faz reaktanları) göre dağılımları **Tablo 4.5**'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Laboratuvar Parametrelerine Göre Dağılım

	Medyan (IQR)	**p**
pH	7.37 (7.27-7.43)	**<0.001**
pCO_2 (mmHg)	34.9 (28.9-40.1)	**<0.001**
Laktat (mmol/L)	2.2 (1.7-3.3)	**<0.001**
HCO_3 (Bikarbonat) (mmol/L)	21.15 (18.4-24.2)	0.235
BE (Baz Açığı) (mmol/L)	2.5 (0.72-4.37)	**<0.001**
Sodyum (mEq/L)	138 (135-140)	**<0.001**
Potasyum (mEq/L)	4.26 (3.64-4.86)	0.64
Kalsiyum (mg/dL)	9.16 (8.68-9.86)	0.08
Fosfor (mg/dL)	4.6 (3.22-5.6)	**0.009**
Magnezyum (mmol/L)	0.91 (0.8-0.98)	**<0.001**
BUN (Kan Üre Azotu) (mg/dL)	10.3 (6.85-17.2)	**<0.001**
Kreatinin (mg/dL)	0.39 (0.28-0.62)	**<0.001**
Albümin	4 (3.48-4.47)	**0.027**
ALT (Alanin aminotransferaz) (U/L)	24 (15.2-49.2)	**<0.001**
AST (Aspartat aminotransferaz) (U/L)	38.5 (27.5-79)	**<0.001**
Hemoglobin (g/dL)	11.4 (10.0-12.6)	0.42
Lökosit (uL)	10.615 (7732-17145)	**<0.001**
Nötrofil (uL)	7225 (3682-13067)	**<0.001**
Lenfosit (uL)	2390 (1350-4255)	**<0.001**
Platelet (uL)	269.000 (186.000-399.000)	**0.002**
CRP (C-reaktif protein) (mg/L)	14.95 (1.45-46.6)	**<0.001**
Prokalsitonin (ng/mL)	1.08 (0.17-10.6)	**<0.001**
IL-6 (İnterlökin-6) (pg/mL) **(n=26)**	66.45 (0-19.75)	**<0.001**

Çalışmaya dahil edilen hastaların %89,7'sinde tercih edilen beslenme yolu nazogastrik yol idi. 73 olguda beslenme yöntemi olarak bolus beslenme uygulanırken 5 olguda drip besleme yöntemi uygulanmıştır. Olguların 47'sinde izokalorik, 31'inde hiperkalorik beslenme ürünleri ile beslenme sağlanmış olup protein içeriklerine bakıldığında 51 olguda polimerik, 14 olguda oligomerik, 13 olguda monomerik beslenme ürünleri tercih edilmiştir (**Tablo 4.6**). Çalışmaya dahil edilen olguların 36'sı (%46,2) ise ilk 24 saat içinde beslenmeye başlandı. Olguların izlem süresi 3 gün ile sınırlı olması nedeniyle hedef kaloriye ulaşma süresi belirlenememiş olmakla birlikte hastaların 23'ü (%29,5) beslenmenin 3.gününde hedef kalorinin %75'ine ulaşmıştır (**Tablo 4.7**). Birinci ve üçüncü gün hastaların aldığı kalori arttıkça serum TFF ve HBP düzeyleri azalmaktaydı ($p<0.001$).

Tablo 4.6. Olguların Beslenme Özelliklerine Göre Dağılımları

	(n=78) (%)
Beslenme Yolu	
Nazogastrik Yol	70 (89.7)
Gastrostomi	8 (10.3)
Beslenme Yöntemi	
Bolus	73 (93.6)
Drip Besleme	5 (6.4)
Beslenme Ürünlerinin Kalorileri	
İzokalorik	47 (60.2)
Hiperkalorik	31 (39.8)
Beslenme Ürünlerinin Protein İçerikleri	
Polimerik	51 (65.3)
Oligomerik	14 (18)
Monomerik	13 (16.7)

Tablo 4.7. Beslenme İzlemi ve Kalori-Protein Alımına Göre Dağılım

	Medyan (IQR)
BGVA	91 (79-101)
VKİ	15.5 (13.5-18.2)
Yatış Vücut ağırlığı (kg)	15 (8.22-30)
Taburculuk Vücut ağırlığı (kg)	15 (8.35-30)
Beslenmenin İlk Günü Aldığı Kalori (kcal)	160 (79-292)
Beslenmenin İlk Günü Aldığı Protein (gr/kg)	0.25 (0.15-0.39)
Beslenmenin 3. Günü Aldığı Kalori (kcal)	640 (322-1200)
Beslenmenin 3. Günü Aldığı Protein (gr/kg)	1.08 (0.55-1.51)

Yoğun bakıma yatışın ilk gününde olguların 59'unda (%75,6) beslenme intoleransı skoru 2'nin altında, 19'unda (%24,4) beslenme intoleransı skoru 2'nin üzerindeyken; beslenmenin birinci gününde Bİ skoru 2'nin altında olan olgu sayısı 44 (%56,4) ve Bİ skoru 2'nin üzerinde olan olgu sayısı 34 (%43,6), beslenmenin üçüncü gününde Bİ skoru 2'nin altında olan olgu sayısı 22 (%28,2) ve Bİ skoru 2'nin üzerinde olan olgu sayısı 56 (%71,8) olarak değiştiği görülmüştür. Hastaların beslenme intoleransı skoruna göre dağılımı **Tablo 4.8**'de sunulmuştur.

Tablo 4.8. Hastaların Beslenme İntoleransı Skoruna Göre Dağılımı

Değişkenler	**n=78 (%)**
Yoğun bakım yatış günü	
0	53 (67.9)
1	6 (7.7)
≥2	19 (24.4)
Beslenmenin 1.günü	
0	7 (9)
1	37 (47.4)
≥2	34 (43.6)
Beslenmenin 3. Günü	
0	6 (7.7)
1	16 (20.5)
≥2	56 (71.8)

Çalışmaya dahil edilen olguların 1. ve 3. Günlere ait HBP değerlerindeki değişim ΔHBP olarak; 1. ve 3. Günlere ait TFF-3 değerlerindeki değişim ΔTFF-3 olarak ifade edilmiştir. Hastaların ortanca HBP değeri beslenmenin 1. gününde 16.44 ng/mL (6.99-52.4), beslenmenin 3. gününde 20.59 ng/mL (7.86-56.9); beslenmenin 3. günündeki HBP değerleri, beslenmenin 1. gününe kıyaslandığında değişim (Δ HBP) -0.1 ng/mL (-3.45–8.91) olarak hesaplanmıştır. Hastaların ortanca TFF-3 değeri beslenmenin 1. gününde 56.89 ng/mL (31.7-138.1), beslenmenin 3. gününde 57.89 ng/mL (32.7-149.1); beslenmenin 3. günündeki TFF-3 değerleri, beslenmenin 1. gününe kıyaslandığında değişim (ΔTFF-3) -1.97 ng/mL (-13.2–18) olarak sonuçlanmıştır. Hastaların beslenmelerinin 1. ve 3. Günlerindeki HBP ve TFF-3 düzeylerine göre dağılımları **Tablo 4.9**'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların Beslenmelerinin 1. ve 3. Günlerindeki HBP & TFF-3 Düzeylerine Göre Dağılımları

	Medyan (IQR)	**P**
HBP (ng/mL)		
Beslenmenin 1.günü	16.44 (6.99-52.4)	**< 0.001**
Beslenmenin 3.günü	20.59 (7.86-56.9)	**< 0.001**
Δ HBP	-0.1 (-3.45-8.91)	**< 0.001**
TFF-3 (ng/mL)		
Beslenmenin 1.günü	56.89 (31.7-138.1)	**< 0.001**
Beslenmenin 3.günü	57.89 (32.7-149.1)	**< 0.001**
Δ TFF-3	-1.97 (-13.2-18.0)	**< 0.001**

Çalışmaya dahil edilen olgular yaşlara göre gruplandırıldığında, 1 ay-12 ay arasındaki olguların 1. gün ve 3. gün HBP düzeyleri ile 3. gün TFF-3 düzeyi 13-60 ay arasındaki olgulardan yüksek bulundu (sırasıyla p=0.012, p=0.023 ve p=0.040). 1 ay-12 ay arasındaki olguların 1. gün HBP ve TFF-3 düzeyi ile ΔTFF-3 düzeyi >60 ay olgulardan yüksek bulundu (p<0.001 ve p=0.025). 13-60 ay grubunda yer alan hastaların 3. gün TTF-3 düzeyleri >60 ay grubundan yüksek izlendi (p=0.041). Hastaların yaş aralıklarına göre beslenmenin 1. ve 3. gününde HBP & TFF-3 değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 4.10**'da; bu değerlerin değişiminin karşılaştırılması **Tablo 4.11**'de verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Beslenmenin 1. ve 3. Gününde HBP & TFF-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Yaş	**HBP (ng/mL)**	**TFF-3 (ng/mL)**
Beslenmenin 1.gününde		
1-12 ay (n=21)	52.8 (25.5-86.2)	110.5 (54.1-160.4)
13-60ay (n=24)	19.5 (8.94-47.2)	52.9 (33.5-144.4)
>60 ay (n=33)	7.18 (5.65-25.7)	35.9 (29.7-80.2)
Beslenmenin 3.gününde		
1-12 ay	54.1 (21.9-77.2)	157.8 (66.9-173.1)
13-60 ay	15.5 (8.44-55.7)	50.9 (34.3-150.6)
>60 ay	9.09 (5.0-37.1)	38.2 (24.7-82.2)

Tablo 4.11. Hastaların Yaş Aralıklarına Göre Beslenmenin 1. ve 3. Günü HBP & TFF-3 Değerlerinin Değişiminin Karşılaştırılması

Yaş	ΔHBP	ΔTFF-3
1-12 ay (n=21)	0 (22.8)	13.3 (42.7)
13-60ay (n=24)	**-0.58 (8.15)**	**-1.73 (34.6)**
>60 ay (n=33)	0 (11.2)	**-7.39 (30.2)**

Beslenmenin 3.gününde HBP değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında HBP değerindeki değişim (ΔHBP); Bİ skoru <2 olan olgularda -0.095 (IQR 7.68), Bİ skoru ≥2 olan olgularda -0.37 (IQR 12.96) olarak görüldü ve istatiksel olarak anlamlıydı. Beslenmenin 3.gününde TFF-3 değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında TFF-3 değerindeki değişim (Δ TFF-3) Bİ skoru <2 olan olgularda 12.77 (IQR 22), Bİ skoru ≥2 olan olgularda -6.74 (IQR 33.6) olup Bİ açısından istatiksel olarak anlamlıydı. Beslenmenin 3. Gününde Bİ skoru <2 ve Bİ skor ≥2 olan hastaların HBP ve TFF-3 değerlerinin karşılaştırılması **Tablo 4.12**'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Beslenmenin 3. Gününde Bİ skoru <2 ve Bİ skor ≥2 Olan Hastaların HBP ve TFF-3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Beslenmenin 3.gününde	**Bİ skoru <2 (n=22)**	**Bİ skor ≥2 (n=56)**
HBP (ng/mL)	15.4 (IQR 56.4)	21.8 (IQR 46.9)
ΔHBP	-0.095 (IQR 7.68)	-0.37 (IQR 12.96)
ΔHBP **p**	**0.01**	**0.009**
TFF-3 (ng/mL)	45.18 (IQR 123)	71.4 (IQR 33.6)
ΔTFF-3	12.77 (IQR 22)	-6.74 (IQR 33.6)
ΔTFF-3 **p**	**< 0.001**	**0.006**

Beslenmenin 3.gününde TFF-3 değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında TFF-3 değerindeki değişim (Δ TFF-3) negatif olan olgu sayısı 43 (%55,1), pozitif olan olgu sayısı 35 (%44,9) olarak saptandı. Negatif Delta TFF-3 olanların %65,9'unda altta yatan hastalık mevcut olup, en sık 13 olgu ile santral sinir sistemi hastalıkları izlenmektedir. Bu gruptaki hastaların %34,1'inde sepsis mevcuttur. Bu grubun %38,6'inde invaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olup entübe olarak izlenmişlerdir. %11,1'inde ekstrakorporeal tedavi, %25'inde pentaglobulin, %11'inde intravenöz immunglobulin ve %59,1'inde intravenöz steroid tedavisi uygulanmıştır. Beslenmenin

1. ve 3.gününde Bİ skoru <2 ve Bİ skor ≥2 olan hastaların ΔTFF-3 değerlerindeki değişim **Tablo 4.13**'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Bİ Skoru ile ΔTFF-3 Değerlerinin karşılaştırılması

	Negatif ΔTFF-3	**Pozitif ΔTFF-3**	**p**
Beslenmenin 1. gününde			
Bİ skoru <2 **(n=44)**	25	19	0.906
Bİ skor ≥2 **(n=34)**	19	15	
Beslenmenin 3. Gününde			
Bİ skoru <2 **(n=22)**	8	14	**0.037**
Bİ skor ≥2 **(n=56)**	35	21	

Çalışma grubuna alınan ve izlemde Bİ gelişen 56 hastanın (33 kız, 23 erkek) özellikleri **Tablo 4.14**'te özetlenmiştir. Bİ grubundaki hastaların medyan yaşı 66 ay idi. Ortalama yatış süresi 14 gün olarak hesaplandı. Bİ gelişen 56 hastanın 16'sında yatış öncesinde altta yatan hastalık öyküsü yoktu. Bİ gelişen hastaların yoğun bakım skorlamaları incelendiğinde PRISM III skoru ortanca değeri 10 (IQR 7-13), PELOD skoru ortanca değeri 2 (IQR 1-10.2), PIM2 skoru ortanca değeri14.5 (IQR 11.0-22.9), pSOFA skoru ortanca değeri 5.5 (IQR 4-8) olarak hesaplandı. Beslenme özellikleri incelendiğinde hastaların %91,1'i nazogastrik yol ile beslenmekte, %96,4'ünde uygulanan beslenme yöntemi bolus beslenmeydi. Enteral Beslenme ürünlerine göre dağılımına bakıldığında; 29 hasta izokalorik, 27 hasta hiperkalorik enteral ürün kullanmakta olup protein içeriğine göre 36 hasta polimerik, 18 hasta oligomerik, 2 hasta monomerik enteral beslenme ürünü ile beslenmekteydi.

Tablo 4.14. Bİ Gelişen Grubun Demografik Verileri ve Beslenme Özellikleri

Değişkenler	**Hasta (n=56)**
Yaş, *ay*	66 (IQR 24-156)
Cinsiyet	23 erkek, 33 kız
Yatış süresi, *gün*	14 (7.8-26.8)
Yatış Öncesi Eşlik Eden Hastalık Öyküsü	**n (%)**
Hastalık yok	16 (%28.6)
Var	40 (%71.4)
Beslenme Yolu	
Nazogastrik Yol	51 (91.1)
Gastrostomi	5 (8.9)

Tablo 4.14. Devamı Bİ Gelişen Grubun Demografik Verileri ve Beslenme Özellikleri

Beslenme Yöntemi	
Bolus	54 (96.4)
Drip Besleme	2 (3.6)
Beslenme Ürünlerinin Kalorileri	
İzokalorik	29 (51.8)
Hiperkalorik	27 (48.2)
Beslenme Ürünlerinin Protein İçerikleri	
Polimerik	36 (64.3)
Oligomerik	18 (32.15)
Monomerik	2 (3.55)
Skorlamalar	
PRISM III	10 (IQR 7-13)
PELOD	2 (IQR 1-10.2)
PIM2	14.5 (IQR 11.0-22.9)
pSOFA	5.5 (IQR 4-8)

İzlemde 56 hastada beslenme intoleransı geliştiği görüldü, bu hastaların ortalama yatış süresinin beslenme intoleransı gelişmeyen hastalara göre daha uzun olduğu görüldü. Beslenme intoleransı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında altta yatan hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bİ gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında yoğun skorlamaları ve akut faz reaktanları açısından istatistiksel belirgin fark görülmedi. 1-12 ay ve 13-60 ay yaş aralığında 1.gün beslenme intoleransı olan ve olmayan olgular arasında HBP, TFF-3, ΔHBP ve ΔTFF-3 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. 60 aydan büyük çocuklarda, 1.gün beslenme intoleransı skoru <2 olan ve ≥2 olan hastalar arasında HBP düzeyleri açısından istatistiksel fark saptandı (p=0.031). 60 aydan büyük çocuklarda, 3.gün beslenme intoleransı skoru <2 olan ve ≥2 olan hastalar arasında 1.gün TFF-3 ve 3. gün HBP düzeyleri arasında istatistiksel fark saptandı (sırasıyla p=0.016 ve 0.034) Çalışma grubuna alınan ve izlemde Bİ gelişen ve gelişmeyen hastaların özellikleri karşılaştırmalı olarak **Tablo 4.15**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.15. İzlemde Bİ Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırması

	Beslenme İntoleransı Gelişmeyenler (n=22)	**Beslenme İntoleransı Gelişenler (n=56)**	**p**
Yaş, *ay*	24 (54)	66 (132)	**0.013**
Cinsiyet	9 erkek,13 kız	33 erkek,23 kız	0.99
Yatış süresi, *gün*	11.5 (28.75)	14 (19)	0.552
Altta yatan hastalık varlığı	14 (63.6)	40 (71.4%)	0.361
PRISM III	8 (7.5)	10 (6)	0.942
PELOD	4.5 (9.75)	2 (9.25)	0.395
PIM	14.3 (10.4)	14.5 (11.9)	0.576
pSOFA	5 (2.5)	5.5 (4.0)	0.810
CRP	4.45 (58.8)	17.5 (43.5)	0.567
Prokalsitonin	0.83 (9.86)	1.08 (10.3)	0.363
IL-6	0 (0)	0 (53.7)	0.065
Laktat	2.05 (1.37)	2.3 (1.6)	0.437
1.gün HBP	13.3 (43.9)	21.7 (45.0)	0.837
1.gün TFF-3	35.6 (63.3)	66.0 (114.3)	0.090
3.gün HBP	15.4 (56.4)	21.8 (46.9)	0.661
3.gün TFF-3	45.2 (123.4)	71.4 (101.3)	0.571
ΔHBP	-0.095 (7.68)	-0.37 (12.9)	0.777
ΔTFF-3	12.7 (22.0)	-6.74 (33.6)	**0.009**

Çalışma grubuna alınan ve ilk 28 günde mortalite gelişen 9 hastanın özellikleri **Tablo 4.16**'da özetlenmiştir. Mortalite gelişen hastaların medyan yaşı 60 ay idi. Bu gruptaki hastaların ortalama yatış süresi 16 gün idi. Mortalite gerçekleşen hastaların 2'sinde yatış öncesi tanılı hastalık yoktu. Geri kalan 7 (%77,7) hastada ise altta yatan nörolojik, metabolik, solunum sistemi ve enfeksiyon hastalıkları ile hematolojik hastalık tanılarından bir ve/veya birden fazlası mevcuttu. Bu dokuz hastanın ortalama PRISM III skoru 19 (18-20), PELOD skoru 13 (12-22), PIM skoru 37.8 (31.5-56), pSOFA skoru 11 (9-15) olup yüksek risk grubu olan hastalardı ve yalnızca bir hastada sepsis yoktu, ortalama vazokatif inotrop skoru (VIS) skoru 38.8, ortalama laktat değerleri ise 2.6 (2.1-5.9) idi. %33,3'ü beslenme hedefinin %75' ine ulaşmıştı. Hayatını kaybeden hastalarımızın %77,7'sinde Bİ gelişmiştir. Mortalite gelişen hastalarımızın ortanca HBP düzeyleri 1. gün 8.35 (6.1-33.3), 3. gün 20.5 (12.6-43.2), delta HBP 9.2 (1.58-14.2), ortanca TFF3 düzeyleri 1. gün 61.8 (33.6-80.2), 3. gün 52.5

(32.4-127.6), delta TFF3 12.0 (-6.5-64.0) olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda mortalite gelişen hasta grubunda, mortalite gerçekleşmeyen hasta grubuna göre PRISM III, PELOD, PİM ve pSOFA skorları ile CRP, prokalsitonin ve IL-6 değerleri yüksek görüldü. Ayrıca mortalite gelişen grupta ΔHBP değerleri 9.2 (1.58-14.2), mortalite gelişmeyen gruptaki olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. ($p<0.05$)

Tablo 4.16. Mortalite Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	**Mortalite (n=9)**	**Yaşayan (n=69)**	**P**
Yaş, *ay*	60 (12-102)	43 (12-141)	0.737
Cinsiyet	2 erkek, 7 kız	30 erkek, 39 kız	
Yatış süresi, *gün*	16 (6-26))	14 (7-29))	0.754
Yatış Öncesi Eşlik Eden Hastalık Öyküsü			
Yok	2 (%22,2)	22 (%31,9)	
Var	7 (%77,8)	47 (%68,1)	
Skorlamalar			
PRISM III	19 (18-20)	8 (7-12)	**<0.001**
PELOD	13 (12-22)	1 (1-8)	**<0.001**
PIM	37.8 (31.5-56)	14.1 (9.6-18.3)	**<0.001**
pSOFA	11 (9-15)	5 (4-6)	**<0.001**
Laktat	2.6 (2.1-5.9)	2.2 (1.5-3.2)	0.097
CRP	31.1 (19.9-170.8)	12.8 (1.1-43.1)	**0.026**
PCT	25 (16-42.5)	0.625 (0.14-6.83)	**0.001**
IL-6	80.5 (42.1-136)	0 (0-4.7)	**<0.001**
1.gün HBP	8.35 (6.1-33.3)	18.9 (7.2-59.0)	0.118
1.gün TFF-3	61.8 (33.6-80.2)	54.2 (31.7-142)	0.511
3.gün HBP	20.5 (12.6-43.2)	20.6 (7.3-61.0)	0.839
3.gün TFF-3	52.5 (32.4-127.6)	59.5 (32.8-149.3)	0.950
ΔHBP	9.2 (1.58-14.2)	-0.74 (-4.1-5.6)	**0.048**
ΔTFF-3	12.0 (-6.5-64.0)	-2.8 (-13.3-17.5)	0.281

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Türkiye'de iki farklı ÇYBÜ'de izlenen 78 kritik çocuk hastada, enteral beslenmenin ilk günü ve üçüncü gününde serum HBP ve TFF-3 düzeyleri prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızın temel bulgusu, beslenmenin üçüncü gününde beslenme intoleransı gelişen 56 çocuk hastamızda epitel onarım yanıtını yansıtan, yoğun bakıma yatışın ilk gününden, üçüncü güne serum TFF-3 düzeyleri dinamiğinin belirgin şekilde farklılaşmasıdır. Beslenme intoleransı gelişen hastalarda ΔTFF-3'ün daha sık negatif yönde olması, enteral beslenmeye başlanmasını izleyen erken dönemde bağırsak mukozasının onarım ve adaptasyon yanıtının yeterince aktive olamadığını veya sürdürülemediğini düşündürmektedir. Buna karşılık beslenme intoleransı gelişmeyen hastalarda ΔTFF-3'ün daha sık pozitif olması, epitel onarım ve restorasyon mekanizmalarının devreye girebildiğini desteklemektedir. Bu bulgu, beslenme intoleransının yalnızca klinik bulgularla tanımlanan bir durum olmaktan çok, altta yatan biyolojik yanıt paternlerine bağlı farklılıklar gösteren bir klinik tablo olduğunu desteklemektedir. Literatürde serum HBP ve TFF-3 düzeylerinin kritik hastalıkla ilişkisi çoğunlukla erişkin çalışmaları üzerinden tartışılmakta olup çocuklarda beslenme intoleransı bağlamında çalışma bulunmamaktadır. Bu yönüyle çalışmamız, beslenme intoleransının altında yatan biyolojik yolakları "sistemik endotel aktivasyonu" ile "lokal mukozal onarım yanıtı" ayrımı üzerinden serum HBP ve TFF-3'ün birlikte ve dinamik olarak değerlendirildiği ilk pediatrik çalışmadır.

Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde kritik durumdaki çocukların, invaziv ve non-invaziv teknolojilerle sürekli olarak izlenen solunum veya kardiyovasküler sistemlerinin aksine, gastrointestinal sisteme spesifik, objektif ve gerçek zamanlı bir izleme aracı bulunmamaktadır (113). Gastrointestinal sistem bütünlüğü ve fonksiyonlarının yeterli olarak izlenememesi, beslenme intoleransının tanınmasında gecikmelere ve pratikte enteral beslenmenin daha erken kesilmesi veya gereğinden uzun süre ara verilmesi gibi yaklaşım farklılıklarına yol açabilmektedir. Beslenme intoleransının sık görülmesi (%20-37), iyatrojenik yetersiz beslenme, uzun süreli mekanik ventilasyon ve hastanede kalış süresinin uzaması ile sonuçlanabilmektedir (90). Beslenme intoleransının, ÇYBÜ pratiğinde halen tanısı ve izlemi henüz yeterince tanımlanmamış heterojen bir tablo olarak devam etmektedir. Çoğu zaman tek bir fizyolojik testle değil; gastrik rezidü, kusma, distansiyon, diyare, aspirasyon şüphesi,

hemodinamik instabilite ile enteral beslenmenin azaltılması/ara verilmesi gibi bir dizi klinik belirti ve karara dayalı olarak tanımlanır. Altın standart bir tanımın olmaması, farklı merkezlerde enteral beslenmenin kesilme eşiklerinin belirgin farklılık göstermesi nedeniyle klinik araştırmalarda da önemli bir engel oluşturmaktadır (90,113,114). Bu nedenle çalışmamızda standardizasyonu artırmak amacıyla beslenme intoleransı tanımında "Beslenme İntolerans Skoru" kullanılmıştır. Beslenme intolerans skoru ≥2 olan hastalar Bİ gelişmiş olarak kabul edilmiştir.

HBP ve TFF-3 bağırsak mukozasının yapısal bütünlüğünü ve onarım kapasitesini yansıtabilen serum biyobelirteçleri olarak beslenme intoleransının tanı ve izleminde kullanılması ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (95). HBP ve TFF-3 farklı patofizyolojik yolakları temsil eder. HBP, nötrofil aracılı vasküler sızıntı ve inflamasyonu karakterize ederken, TFF3 epitel hasarına ve mukozal restorasyona goblet hücrelerinin verdiği yanıtı ifade eder (9,115).

TFF-3, bağırsak epitel bariyerinin korunması ve epitel hasarı sonrası restorasyonda goblet hücre kaynaklı intrensek onarım yanıtını temsil eden önemli bir peptittir. Epitel stresine veya inflamasyona yanıt olarak salınımı artabilir; aynı zamanda biyolojik sıvılar arasında ve bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterebilir. Ma ve ark., pediatrik kritik hastalıkta TFF-3'ü değerlendirdikleri 137 hastalık çalışmada, gastrointestinal yetmezliği olan çocuklarda serum TFF-3 düzeylerinin, sağlıklı kontroller ve gastrointestinal yetmezliği olmayan kritik hastalara kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir (9). Bu bulgu, TFF-3'ün pediatrik kritik hastalık sırasında gastrointestinal yetmezliği ayırt etmede güçlü bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Yazarlar ayrıca artmış TFF-3 düzeylerinin bağırsak mukozasında aktif bir onarım ve koruyucu yanıtı yansıtabileceğini vurgulamışlardır. Boerter ve ark., konjenital kalp hastalığı nedeniyle cerrahi geçiren 85 çocukta serum ve idrar TFF-3 düzeylerini seri olarak incelemiş ve TFF-3'ün perioperatif dönemde dinamik olarak değiştiğini, özellikle erken postoperatif dönemde ölçülen serum TFF-3'ün invaziv ventilasyon süresi, hastanede kalış süresi ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi ile güçlü şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (50). Serum TFF-3'ün cerrahi sonrası dönemde artmaya devam etmesi, bağırsak epitelinin iyileşme ve adaptasyon yanıtını yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır. Bu bulgular, TFF-3'ün pediatrik kritik hastalarda bağırsak fonksiyonu ve beslenme

toleransını öngörebilen dinamik bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %39,7'si mekanik ventilatörde izlenmiş olup, mekanik ventilasyon durumuna göre hastalarımızda TFF-3 parametreleri için fark saptanmadı. Ma ve ark. TFF-3'ün pediatrik kritik hastalarda gastrointestinal yetmezliğin bir belirteci olduğunu gösterirken (9), Boerter ve ark. erken dönemdeki TFF-3 dinamiğinin bağırsak iyileşmesi ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (50). Bizim çalışmamız bu iki gözlemi birleştirerek, beslenme intoleransı gelişen çocuklarda TFF-3 yanıtının sürdürülemediğini ve ΔTFF-3'ün negatif seyrettiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, bağırsak epitelinin strese yanıt olarak başlattığı onarım sürecinin başarısız olduğu bir biyolojik fenotipi işaret etmekte ve TFF-3'ün yalnızca hasarı değil, epitel adaptasyon kapasitesini de yansıtan dinamik bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde, kritik çocuk hastalarda serum HBP düzeyleri ile gastrointestinal fonksiyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. HBP düzeyleri genellikle yoğun bakımda izlenen sepsis hastalarında değerlendirilmiştir. HBP, nötrofil aktivasyonu aracılığıyla vasküler geçirgenlik artışı ve endotel hasarıyla ilişkili bir belirteç olup özellikle sepsis ve septik şokta prognostik bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Shen ve ark. yenidoğan sepsisinde serum HBP düzeyini medyan 45.3 ng/mL olarak saptamışlardır (94). Kahn ve ark. erişkin sepsis, şiddetli sepsis veya septik şok tanısında HBP için eşik değerinin sırasıyla ≥15 ng/mL, ≥28.1-30 ng/mL ve ≥103.5 ng/mL olarak göstermişlerdir (116). Çalışmamızda 14 sepsis, 15 septik şok tanısı alan hastamız olup HBP düzeyleri literatürde sepsis/şok kohortlarında bildirilen yüksek eşik değerlerin altında ya da bu eşiklere kıyasla nispeten düşük seyretmiştir. Sepsis ve septik şok alt grubunda hasta sayısı sınırlı olduğundan HBP açısından belirgin bir fark ortaya konulamadı.

Erişkin kritik hastalarda serum HBP düzeylerinin gastrointestinal disfonksiyon ve enteral beslenme hedeflerine ulaşma kapasitesi ile ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte (95), pediatrik beslenme intoleransı bağlamında HBP'nin rolü henüz net değildir. Sun ve ark. yoğun bakım ünitesinde izlenen erişkin hastalarda akut gastrointestinal sistem hasarlanmasının değerlendirilmesi için serum HBP düzeyleri için eşik değeri 53.2 ng/mL olarak belirlemişlerdir ve klinik izlemde enteral tedavi stratejisininde ara verme-yeniden başlama durumunda kullanılabileceğini

belirtmişlerdir (95). Bizim bulgularımız, hastalarda beslenme intoleransının değerlendirmesinde gösterge olarak kullanılabileceğini desteklememektedir. Bunun en olası nedeni beslenme intoleransının her zaman "sistemik inflamasyon/endotel aktivasyonu" ilişkili olmamasıdır. Beslenme intoleransı iki ana biyolojik fenotipten oluşmaktadır: (i) inflamatuvar/iskemik fenotip; şok, hipoperfüzyon, iskemi ve endotel hasarı gibi süreçlerle birlikte seyreder ve HBP'nin belirgin yükseldiği tablolarla uyumlu olabilir. (ii) fonksiyonel/adaptif fenotip; sistemik endotel hasarı belirgin değilken motilite bozukluğu, olgunlaşmamış enterik sinir sistemi, splanknik perfüzyon uyumsuzluğu ve/veya epitel rejenerasyonunun bozulması gibi mekanizmalarla ilişkili olabilir (95). Çalışmamızın bulguları ikinci, yani fonksiyonel/adaptif fenotipin baskın olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda HBP'nin görece düşük seyretmesi ve beslenme intoleransı ile daha güçlü ilişkinin ΔTFF-3 üzerinden ortaya çıkması, beslenme intoleransı olan hastalarda ana mekanizmanın "lokal/fonksiyonel" fenotip ile uyumlu olabileceğini düşündürmektedir. Hastalarda serum HBP düzeylerinin değerlendirilme zamanı da sonuçlarda farklılıklara neden olabilmektedir. Serum HBP düzeyleri erken ve akut dönemde yükselme eğilimindeyken, beslenme intoleransı klinik olarak çoğunlukla 48–72 saat içerisinde belirginleşmektedir. İlk HBP değerinin yatışın 1. gününde değil, beslenmenin 1. gününde alınması sonuçlarımızı/ pik değerlerimizi etkilemiş olabilir. Bu nedenle birinci ve üçüncü gün ölçümleri, bazı hastalarda serum HBP düzeyi erken pikinin kaçırılarak, normal değerler görülmesine neden olabilir. Dolayısıyla "normal veya nispeten düşük HBP", klinik olarak önemli bağırsak disfonksiyonunu dışlamayabilir; özellikle sistemik inflamatuvar aktivasyonun minimal olduğu beslenme fenotipinde serum HBP düzeylerinin sınırlı bilgi sunduğu düşünülebilir. Hastalarımızda yüksek ve düşük HBP düzeylerinin bir diğer nedeni de ÇYBÜ' de izlenen hastaların, klinik tablolarının heterojen inflamatuvar yükü ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda özellikle 0–12 ay yaş grubunda serum HBP ve TFF-3 düzeylerinin daha yüksek seyretmesi, bu biyobelirteçlerin yaş ile ilişkili enfeksiyon, immün sistem, inflamasyon ilişkisini düşündürmektedir. Ancak yaş ile beslenme intoleransı arasında ilişki saptanmamış olması, bu biyobelirteçlerin yaşa bağlı bazal düzeylerinden bağımsız olarak intoleransı yansıttığını düşündürmektedir. Bebeklik döneminde bağırsak epitel bariyeri, enterik sinir sistemi ve immün yanıtın olgunlaşma

süreçleri devam etmekte; splanknik kan akımı regülasyonu ve mukozal adaptasyon paternleri daha değişken seyredebilmekte; bu durum biyobelirteçlerin bazal düzeyleri ve dinamik yanıtlarını etkileyebilmektedir. Bununla birlikte çalışmamızda yaş ile beslenme intoleransı gelişimi arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olması, yaşın tek başına beslenme intoleransı için belirleyici olmadığını; daha çok hastalığın ciddiyeti, hemodinamik durum, sedasyon/analjezi, enteral ürün seçimi, beslenme ilerleme stratejileri ve bağırsak adaptasyon kapasitesi gibi faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda beslenme intoleransı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında CRP, Prokalsitonin ve IL-6 gibi genel inflamasyon belirteçleri açısından belirgin bir farklılık saptanmamış olması, beslenme intoleransının özellikle "lokal/fonksiyonel" fenotipinde sistemik inflamasyon göstergelerinin sınırlı kalabileceğini desteklemektedir. Benzer şekilde sedasyon/analjezik ajanların sürekli infüzyon şeklinde kullanımında gruplar arasında belirgin fark olmaması, beslenme intoleransının tek başına sedasyonla açıklanamayacağını düşündürmektedir. Ayrıca PRISM III, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA gibi yoğun bakım skorlamaları ve yoğun bakımda kalış süresi ile serum HBP/TFF-3 düzeyleri arasında belirgin bir ilişki saptanmaması, biyobelirteç yanıtının yalnızca global hastalık şiddeti ile değil; daha spesifik olarak bağırsak perfüzyonu, enteral tolerans ve mukozal adaptasyon dinamikleri ile ilişkili olabileceğine işaret edebilir.

Serum HBP ve TFF3 düzeyi ile ilgili erişkinlerde yapılan çalşmalarda, prognoz ve mortalite arasında ilişki de değerlendirilmiştir (10). 2012 yılında Linder ve ark. Serum HBP düzeylerinin hastalık şiddeti ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu öne sürmüştür (97). Tydén ve ark. tarafından yapılan bir başka prospektif, gözlemsel çalışmada, yoğun bakım ünitesine yatışta plazma HBP düzeylerinin artmasının solunum ve dolaşım yetmezliği ile ilişkili olduğu bulunmuştur (96). Liu ve ark. çok merkezli çalışmasında ÇYBÜ'de sepsis ve septik şok nedeniyle izlenen 355 hastada yatıştan 72 saat sonra HBP seviyesinin yükselmesinin mortaliteyi güçlü bir şekilde öngördüğünü, seviyenin düşmesinin ise inflamasyonun azaldığını ve beslenme açısından pozitif yönde bir gelişme olduğunu göstermişlerdir (117). Bizim çalışmamızda mortalite oranımız %11,5 olup; bu hastaların %77,7' sinde altta yatan en az bir hastalık mevcuttu, %77,7'sinde beslenme intoleransı gelişmişti.

Beslenme intoleransı genellikle semptom yönetimi değil, fenotip temelli izlem gerektirmektedir. Beslenme intoleransı semptomlarının varlığında beslenmeye ara verilmesi sık görülen bir klinik yaklaşımdır; ancak kritik çocuk hastalarda bu yaklaşım bir paradoks yaratır: çocuk iyileşmek için beslenmeye ihtiyaç duyar, fakat bağırsağın besinleri tolere edemediği düşüncesiyle enteral beslenmenin kesilmesi iyatrojenik açlığa yol açabilir. Yetersiz beslenme; kas kitlesinde kayıp, immün fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon riskinde artış ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bu nedenle beslenme intoleansı yönetiminde yalnızca semptomlara dayalı "dur–başla" yaklaşımının ötesine geçilmesi önemlidir. Çalışmamızda HBP ve TFF-3'ün birlikte değerlendirilmesi, beslenme intoleransında altında yatan mekanizmanın "yıkıcı/iskemik sistemik süreç" mi yoksa "lokal epitel adaptasyon bozukluğu" mu olabileceğini ayırt etmede yardımcı bir çerçeve sunmaktadır. HBP gastrointestinal sisteme özgü olmasa da, mezenterik mikrosirkülasyon ve vasküler geçirgenliği yansıtan sistemik bir sinyal olarak enteral beslenmenin "riskli fizyoloji" ile kesiştiği hastaları belirlemede katkı sağlayabilir. TFF-3 ise bağırsak mukozasına daha spesifik bir "onarım/adaptasyon" sinyali sunarak, sistemik belirteçlerin yakalayamadığı doku düzeyindeki ayrıntıları işaret edebilir. Serum HBP ve TFF-3 düzeyleri ile yapılan çalışmalardan çıkarılan sonuçlarda hastaların üç temel grupta değerlendirilmesi hipotez olarak öngörülebilir:

1- Düşük HBP (<40 ng/mL) / Normal TFF3: Hastanın klinik belirtile tolere ettiği ölçüde enteral beslenmenin standart şekilde artırılmasına devam edilmesi
2- Yüksek HBP (40–60 ng/mL) / Yüksek TFF3: Trofik beslenmeyi sürdürülmesi; AGI'nin ikincil belirtilerini izleyin; bağırsağın "stres" altında ancak "onarım" aşamasında olduğunu düşünülmesi
3- Yüksek HBP (>60 ng/mL) / Düşük TFF3: Beslenme intoleransı ve mukozal hasar riski yüksektir. Hedefler 72 saat içinde karşılanmazsa, enteral beslenmenin durdurulması, gastrik dekompresyon başlatmayı ve parenteral beslenme ihtiyacını değerlendirmesi

Bu bağlamda, literatürden elde edilen erişkin verileri ile bizim pediatrik bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde, HBP/TFF-3 tabanlı bir yaklaşım gelecekte

beslenme intoleransı yönetiminde karar destek aracı olarak kullanılabilir. Ancak bu tür algoritmaların pediatrik popülasyonda prospektif olarak doğrulanması ve yaşa/klinik tanıya göre eşik değerlerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamız, doğrudan bir "klinik protokol" önermekten çok, beslenme intoleransı için fenotip-temelli biyobelirteç izlemine dayalı hipotez üreten bir çerçeve sunmaktadır.

HBP ve TFF-3'ün ÇYBÜ'de yaygın kullanımı önünde bazı engeller bulunmaktadır. Birincisi klirens sorunudur: her iki protein de böbrek fonksiyonundan etkilenebilir ve ÇYBÜ popülasyonunda sık görülen akut böbrek hasarı varlığında düzeyler artabilir (118). Bu nedenle gelecekteki çalışmalarda eGFR/AKI varlığının biyobelirteç düzeyleri üzerindeki etkisinin daha ayrıntılı kontrol edilmesi önemlidir. Bu nedenle TFF-3 ve HBP'nin mutlak değerlerinden ziyade zamansal değişiminin daha güvenilir olabileceği düşünülmektedir. İkincisi ölçüm zamanlamasıdır; bu proteinlerin salınım kinetiği farklıdır ve optimal zaman penceresi belirlenmeden tek bir zaman noktasına dayalı yorumlar sınırlı kalabilir. Üçüncüsü, pediatrik popülasyonda kit/assay farklılıkları ve birim raporlaması (ng/mL–µg/mL) nedeniyle literatürde mutlak değerlerin doğrudan karşılaştırılması güçtür; bu durum, standardize ölçüm protokollerine ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Pediatrik beslenme intoleransı ile ilgili HBP çalışmaları özellikle yenidoğan yoğun bakım, kardiyak cerrahi yoğun bakım gibi farklı birimlerden yayınlanmıştır. Çalışmamız, iki merkezli bir çalışma olmasına rağmen ÇYBÜ popülasyonunun doğası gereği klinik tanılar heterojendir; bu heterojenliğin fenotip analizlerini daha da önemli hale getirdiği düşünülmektedir. Buna rağmen çalışmamız, Türkiye'de iki büyük ÇYBÜ'de prospektif olarak yürütülmüş olması, aynı hastada zaman içi değişimlerin eşli olacak şekilde değerlendirilmesi ve beslenme intoleransının yalnızca klinik belirtiler değil biyobelirteç dinamikleri üzerinden de tartışılabilmesi açısından önemlidir. Gelecekte besleneme intoleransının monitorizasyonunun, HBP ve TFF-3 gibi biyobelirteçleri splanknik perfüzyon ölçümleri, intestinal ultrason/near-infrared spectroscopy (NIRS), metabolomik ve mikrobiyom gibi çok katmanlı "multi-omik" yaklaşımlarla birleştiren daha kapsamlı modeller üzerinden ilerlemesi muhtemeldir. Tek bir biyobelirteçle gastrointestinal sistemin karmaşıklığını yansıtmak mümkün olmasa da, biyobelirteç temelli fenotipleme, kişiselleştirilmiş beslenme stratejilerine geçiş için önemli bir basamak olabilir.

Sonuç olarak, çalışmamız kritik durumdaki çocuklarda enteral beslenme intoleransının her zaman sistemik inflamasyon ve endotel aktivasyonu ile seyretmediğini; beslenme intoleransının önemli bir kısmında lokal epitel onarım/adaptasyon yanıtındaki yetersizliğin belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. HBP sistemik endotel aktivasyonunu yansıtan değerli bir belirteç olmakla birlikte, beslenme intoleransının "fonksiyonel/lokal" fenotipinde sınırlı bilgi sağlayabilir. Buna karşılık TFF-3 dinamiği, bağırsak mukozasının onarım kapasitesi ve enteral tolerans arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Bu bulgular, beslenme intoleransının yönetiminde semptom temelli yaklaşımdan fenotip-temelli, daha objektif izlem stratejilerine geçiş için hipotez üreten bir temel sunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu prospektif çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen, beslenme tüpü ya da gastrostomi aracılığıyla enteral beslenme tedavisi verilen 1 ay – 17 yaş arası çocuk hastalar dahil edildi. Bütün hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri, organ destek tedavisi gereksinimi, enteral beslenme değişkenleri ve içeriği, kullandığı motilite ilaçları, hedef ve ulaştığı kalori, kronik hastalıkları ve yatış tanısı kaydedildi. Hastalığın şiddeti ve mortalite riski açısından PRISM III, PIM2, PELOD-2, pSOFA yoğun bakım skorları ile beslenme intoleransı skoru, 1. ve 3. günlerde ise serum Trefoil faktör 3 ve Heparin bağlayıcı protein (HBP) düzeylerinin çalışılmıştır

1. Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 46'sı erkek, 32'si kız cinsiyetteydi. Yaş dağılımına bakıldığında medyan yaş 51 ay (1-204 ay) idi.
2. Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın 53'ünde (%67,9) altta yatan hastalık mevcuttu; altta yatan hastalıklar değerlendirildiğinde, en sık neden %23 ile santral sinir sistemi hastalıkları idi.
3. Olguların %17,9'unda sepsis, %19,2'sinde septik şok bulguları mevcuttu ve %39,7 olguda invaziv mekanik ventilasyon uygulanmıştı.
4. Çalışmaya dahil edilenlerin 9'unda (%11,5) ilk 28 günde mortalite gerçekleşti.
5. Hastaların yatış anındaki PRISM III skoru ortanca 10 (7-13), PELOD-2 skoru ortanca 2 (1-10.75), PIM2 skoru ortanca 14.5 (10.15-19.7), pSOFA değerinin ortanca 5.0 (4-7) olarak hesaplandı.
6. Yoğun bakıma yatışın ilk gününde 19'unda (%24.4), beslenmenin üçüncü gününde 56 (%71,8) hastanın Beslenme İntolerans Skoru ≥2 olup beslenme intoleransı gelişmişti.
7. Çalışmaya dahil edilen olgular yaşlara göre gruplandırıldığında, 1 ay-12 ay arasındaki olguların 1. gün ve 3. gün HBP düzeyleri ile 3. gün TFF-3 düzeyi 13-60 ay arasındaki olgulardan yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.012$, $p=0.023$ ve $p=0.040$). 1 ay-12 ay arasındaki olguların 1. gün HBP ve TFF-3 düzeyi ile ΔTFF-3 düzeyi >60 ay olgulardan yüksek bulundu ($p<0.001$ ve

p=0.025). 13-60 ay grubunda yer alan hastaların 3. gün TTF-3 düzeyleri >60 ay grubundan yüksek izlendi (p=0.041).

8. Beslenmenin 3.gününde HBP değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında HBP değerindeki değişim (ΔHBP); Bİ skoru <2 olan olgularda -0.095 (IQR 7.68), Bİ skoru ≥2 olan olgularda -0.37 (IQR 12.96) olarak görüldü ve istatiksel olarak anlamlıydı (p**=0.009)**.

9. Beslenmenin 3.gününde TFF-3 değerleri, 1.günü ile karşılaştırıldığında TFF-3 değerindeki değişim (Δ TFF-3) Bİ skoru <2 olan olgularda 12.77 (IQR 22), Bİ skoru ≥2 olan olgularda -6.74 (IQR 33.6) olup Bİ açısından istatiksel olarak anlamlıydı (p= **0.006)**.

10. Beslenme intoleransı gelişen ve gelişmeyen hastaların PRISM III, PIM2, PELOD-2 ve pSOFA yoğun bakım skorlamalarında fark gösterilememiştir.

11. Çalışmaya dahil edilen hastaların %89,7'sinde tercih edilen beslenme yolu nazogastrik yol olup %93,6 olguda beslenme yöntemi olarak bolus beslenme, %65,3 olguda beslenme ürünü olarak polimerik ürünler tercih edildi.

12. Hastaların %29,5' i beslenmenin 3.gününde hedef kalorinin %75'ine ulaşmıştır.

13. Sepsis ve septik şok hastaları için yapılan alt grup analizinde, HBP ve TFF-3 düzeylerinde bir fark saptanmadı (*p>0.05*).

14. Beslenme intoleransı gelişen grupta serum HBP ve TFF-1 düzeyleri ile serum prokalsitonin, IL-6 ve CRP düzeyleri arasında fark saptanmadı (*p>0.05*).

15. Sonuç olarak, Çalışmamızda HBP'nin görece düşük seyretmesi ve beslenme intoleransı ile daha güçlü ilişkinin ΔTFF-3 üzerinden ortaya çıkması, beslenme intoleransı olan hastalarda ana mekanizmanın "lokal/fonksiyonel" fenotip ile uyumlu olabileceğini, kritik durumdaki çocuklarda enteral beslenme intoleransının her zaman sistemik inflamasyon ve endotel aktivasyonu ile birlikte seyretmediğini; beslenme intoleransının önemli bir kısmında lokal epitel onarım/adaptasyon yanıtındaki yetersizliğin belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

16. Kritik çocuk hastalarda yaptığımız çalışmamızın bulguları ile mevcut literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde, HBP/TFF-3 tabanlı bir yaklaşım gelecekte beslenme intoleransı yönetiminde karar destek aracı olarak kullanılabilir. Ancak bu tür algoritmaların pediatrik popülasyonda prospektif olarak doğrulanması ve yaşa/klinik tanıya göre eşik değerlerin belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, vd. Enteral nutrition practice recommendations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009;33(2):122-67.

2. Bourgault A, Ipe L, Weaver J, Swartz S, O'dea P. Development of Evidence-Based Guidelines and Critical Care Nurses ' Knowledge of Enteral Feeding. Crit Care Nurse. 2007;27:17-22, 25.

3. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider S, vd. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. Clin Nutr. 2006;25(2):180-6.

4. Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, Wang M, Day A, Duggan CP, vd. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children—An international multicenter cohort study. Crit Care Med. 2012;40(7):2204-11.

5. Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, Duggan CP, Heyland DK. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study1. Am J Clin Nutr. 2015;102(1):199-206.

6. Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53(3):318-24.

7. Reintam Blaser A, Poeze M, Malbrain MLNG, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. Intensive Care Med. 2013;39(5):899-909.

8. Fu T, Stellmacher A, Znalesniak EB, Dieterich DC, Kalbacher H, Hoffmann W. Tff3 is expressed in neurons and microglial cells. Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol. 2014;34(6):1912-9.

9. Ma MJ, Han B, Xu SQ. Trefoil factor 3 related to gastrointestinal failure in pediatric critical illness. Arch Pédiatrie. 2016;23(7):681-4.

10. Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis. J Intern Med. 2017;281(6):562-74.

11. Tverring J, Vaara ST, Fisher J, Poukkanen M, Pettilä V, Linder A. Heparin-binding protein (HBP) improves prediction of sepsis-related acute kidney injury. Ann Intensive Care. 2017;7:105.

12. ESPGHAN Committee on Nutrition:, Braegger C, Decsi T, Dias JA, Hartman C, Kolaček S, vd. Practical Approach to Paediatric Enteral Nutrition: A Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;51(1):110-22.

13. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. J Parenter Enteral Nutr 2002; 26:1SA- 138SA.

14. Axelrod D, Kazmerski K, Iyer K. Pediatric Enteral Nutrition. J Parenter Enter Nutr. 2006;30(1S):S21-6.

15. Joffe A, Anton N, Lequier L, Vandermeer B, Tjosvold L, Larsen B, vd. Nutritional support for critically ill children. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD005144.

16. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği. (2019). Enteral Beslenme Ürün Rehberi [İnternet] [19.10.2025] Erişim adresi: https://pedgastro.org/doc/rehber/Enteral%20Beslenme%20Rehberi.pdf

17. Cantez MS, Gerenli N, Ertekin V, Durmaz O. Demographic findings of 104 patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. Türk Pediatri Arş. 01 Eylül 2013;48(3):210-4.

18. Toporowska-Kowalska E, Gębora-Kowalska B, Jabłoński J, Fendler W, Wąsowska-Królikowska K. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-oesophageal reflux evaluated by multiple intraluminal impedance in children with neurological impairment. Dev Med Child Neurol. 2011;53(10):938-43.

19. Martinsen TC, Bergh K, Waldum HL. Gastric Juice: A Barrier Against Infectious Diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96(2):94-102.

20. Yi DY. Enteral Nutrition in Pediatric Patients. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2018;21(1):12-9.

21. Broekaert IJ, Falconer J, Bronsky J, Gottrand F, Dall'Oglio L, Goto E, vd. The Use of Jejunal Tube Feeding in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019;69(2):239-58.

22. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, Coss-Bu JA, Vermilyea S, Farrington EA, vd. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enter Nutr. 2017;41(5):706-42.

23. Heffernan AJ, Talekar C, Henain M, Purcell L, Palmer M, White H. Comparison of continuous versus intermittent enteral feeding in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2022;26:325.

24. Qu J, Xu X, Xu C, Ding X, Zhang K, Hu L. The effect of intermittent versus continuous enteral feeding for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 2023 10:1214774. doi: 10.3389/fnut.2023.1214774

25. Visser ME, Chipojola R, Gordon S, Brand A, Mbeye N, Kunje G, vd. Early versus delayed enteral nutrition in critically ill children under 12 years of age: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Nutr Open Sci. 2025;61:108-28.

26. Misirlioglu M, Yildizdas D, Ekinci F, Akcay N, Bingol I, Sahin E, vd. An Assessment of Intermittent and Continuous Enteral Feeding in Critically Ill Children. Nutrients. 2025;17(2):301.

27. Bechard LJ, Staffa SJ, Zurakowski D, Mehta NM. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children. Am J Clin Nutr. 2021;114(5):1859-67.

28. Tume LN, Valla FV, Joosten K, Jotterand Chaparro C, Latten L, Marino LV, vd. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. 2020;46(3):411-25.

29. Pagliaro M, Tran VDC, Schoepfer AM, Nydegger A. Gastrostomy tube feeding in children: a single-center experience. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):12.

30. Martinez EE, Pereira LM, Gura K, Stenquist N, Ariagno K, Nurko S, vd. Gastric Emptying in Critically Ill Children. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(7):1100-9.

31. Tume LN, Balmaks R, da Cruz E, Latten L, Verbruggen S, Valla FV. Enteral Feeding Practices in Infants With Congenital Heart Disease Across European PICUs: A European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care Survey*. Pediatr Crit Care Med. 2018;19(2):137.

32. Thavamani A, Sankararaman S, Al-Shakhshir H, Retuerto M, Velayuthan S, Sferra TJ, vd. Impact of Erythromycin as a Prokinetic on the Gut Microbiome in Children with Feeding Intolerance—A Pilot Study. Antibiotics. 2023;12(11):1606.

33. Martinez EE, Douglas K, Nurko S, Mehta NM. Gastric Dysmotility in Critically Ill Children: pathophysiology, diagnosis and management. Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. 2015;16(9):828-36.

34. Metheny NA. Risk Factors for Aspiration. J Parenter Enter Nutr. 2002;26(6S):S26-33.

35. Antalová N, Klučka J, Říhová M, Poláčková S, Pokorná A, Štourač P. Ventilator-Associated Pneumonia Prevention in Pediatric Patients: Narrative Review. Children. 2022;9(10):1540.

36. Kaya G, Usta D, Sag E, Aydin ZG, Buruk CK, Ozkaya E, vd. Incidence and Risk Factors for Antibiotic-associated Diarrhea Among Hospitalized Children. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(9):745-9.

37. Edwards PT, Thurm CW, Hall M, Busing JD, Kahn SA, Kellermayer R, vd. Clostridioides difficile Infection in Hospitalized Pediatric Patients: Comparisons of Epidemiology, Testing, and Treatment from 2013 to 2019. J Pediatr. 2023;252:111-116.e1.

38. Dionne JC, Mbuagbaw L. Diarrhea in the critically ill: definitions, epidemiology, risk factors and outcomes. Curr Opin Crit Care. 2023;29(2):138-44.

39. López J, Botrán M, García A, González R, Solana MJ, Urbano J, vd. Constipation in the Critically Ill Child: Frequency and Related Factors. J Pediatr. 2015;167(4):857-861.e1.

40. Yakut T, Düzkaya DS, Uysal G. Evaluation of Enteral Nutrition Applications in Pediatric Intensive Care Units in Türkiye. Turk J Intensive Care. 2025;23(1):78-87.

41. Hill A, Heyland DK, Ortiz Reyes LA, Laaf E, Wendt S, Elke G, vd. Combination of enteral and parenteral nutrition in the acute phase of critical illness: An updated systematic review and meta-analysis. J Parenter Enter Nutr. 2022;46(2):395-410.

42. Brown AM, Carpenter D, Keller G, Morgan S, Irving SY. Enteral Nutrition in the PICU: Current Status and Ongoing Challenges. J Pediatr Intensive Care. 2015;4(2):111-20.

43. Arias AV, Lintner-Rivera M, Shafi NI, Abbas Q, Abdelhafeez AH, Ali M, vd. A research definition and framework for acute paediatric critical illness across resource-variable settings: a modified Delphi consensus. Lancet Glob Health. 2024;12(2):e331-40.

44. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. Crit Care Med. 2001;29(12):2264.

45. Fink MP. Cytopathic Hypoxia: Mitochondrial Dysfunction as Mechanism Contributing to Organ Dysfunction in Sepsis. Crit Care Clin. 2001;17(1):219-37.

46. McClave SA, Sexton LK, Spain DA, Adams JL, Owens NA, Sullins MB, vd. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. Crit Care Med. 1999;27(7):1252-6.

47. Skillman HE, Wischmeyer PE. Nutrition therapy in critically ill infants and children. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008;32(5):520-34.

48. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007;19(5):353-8.

49. Floh AA, Slicker J, Schwartz SM. Nutrition and Mesenteric Issues in Pediatric Cardiac Critical Care. Pediatr Crit Care Med. 2016;17(8):S243-9.

50. Boerter N, Freudenthal NJ, Bagci S, Kratz T, Breuer J, Mueller N. IFABP and TFF3 as predictors for intestinal health in the perioperative setting in children with congenital heart disease. Front Cardiovasc Med. 2025;12:1633172.

51. Van Den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001;15(4):405-19.

52. Mizock B. Septic Shock. A metabolic perspective. Arch Intern Med. 1984;144(3):579-85.

53. Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. Crit Care. 2006;10(5):228.

54. Research I of M (US) C on MN. Infection and Injury: Effects on Whole Body Protein Metabolism. Içinde: The Role of Protein and Amino Acids in Sustaining and Enhancing Performance National Academies Press (US); 1999. [Internet] [18 Kasım 2025]. Erişim adresi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK224630/

55. Framson CMH, LeLeiko NS, Dallal GE, Roubenoff R, Snelling LK, Dwyer JT. Energy expenditure in critically ill children. Pediatr Crit Care Med. 2007;8(3):264.

56. Oosterveld MJS, Van Der Kuip M, De Meer K, De Greef HJMM, Gemke RJBJ. Energy expenditure and balance following pediatric intensive care unit admission: A longitudinal study of critically ill children. Pediatr Crit Care Med. 2006;7(2):147.

57. Nakamura K, Yamamoto R, Higashibeppu N, Yoshida M, Tatsumi H, Shimizu Y, vd. The Japanese Critical Care Nutrition Guideline 2024. J Intensive Care. 2025;13(1):18.

58. Silva-Gburek J, Zhu PH, Mansour M, Walding D, Coss-Bu JA. A methodological and clinical approach to measured energy expenditure in the critically ill pediatric patient. Front Pediatr. 2022;10:1027358.

59. Jain S, Agrawal A, Sharma S, Chinnadurai R. Impact of nutritional status on the outcome of critically ill pediatric patients. World J Clin Pediatr. 2025;14(2):103377.

60. Hu J, Li H, Wang Z, Zeng J, Wan X, Zhang H, vd. Impact of enteral nutrition interruption in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2025;

61. Knebusch N, Hong-Zhu P, Mansour M, Daughtry JN, Fogarty TP, Stein F, Coss-Bu JA. An In-Depth Look at Nutrition Support and Adequacy for Critically Ill Children with Organ Dysfunction.Children. 2024; 11(6):709. https://doi.org/10.3390/children11060709

62. Bağci S, Keleş E, Girgin F, Yıldızdaş DR, Horoz ÖÖ, Yalındağ N, vd. Early initiated feeding versus early reached target enteral nutrition in critically ill children: An observational study in paediatric intensive care units in Turkey. J Paediatr Child Health. 2018;54(5):480-6.

63. Guyton AC, Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2021.

64. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9th ed. Garland Science; 2017.

65. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. Elsevier; 2022.

66. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. Nat Rev Immunol. 2014;14(10):667–85.

67. Weckwerth JA. Monitoring Enteral Nutrition Support Tolerance in Infants and Children. Nutr Clin Pract. 2004;19(5):496-503.

68. Force ASPENPMT, DeLegge M, Wooley JA, Guenter P, Wright S, Brill J, vd. The State of Nutrition Support Teams and Update on Current Models for Providing Nutrition Support Therapy to Patients. Nutr Clin Pract. 2010;25(1):76-84.

69. Gómez-López L, Martínez-Costa C, Pedrón-Giner C, Calderón-Garrido C, Navas López VM, Martínez Zazo A, Moreno Villares JM. Current status of pediatric home enteral nutrition in Spain: the importance of the NEPAD register. Nutr Hosp. 2010;25(5):810-3. PMID: 21336440.

70. Pedrón-Giner C, Navas-López VM, Martínez-Zazo AB, Martínez-Costa C, Sánchez-Valverde F, Blasco-Alonso J, vd. Analysis of the Spanish national registry for pediatric home enteral nutrition (NEPAD): implementation rates and observed trends during the past 8 years. Eur J Clin Nutr. 2013;67(4):318-23.

71. Pahsini K, Marinschek S, Khan Z, Dunitz-Scheer M, Scheer PJ. Unintended Adverse Effects of Enteral Nutrition Support: Parental Perspective. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;62(1):169-73.

72. Romano C, Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, vd. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65.

73. National Academies of Sciences Engineering, Medicine. Rethinking the Acceptable Macronutrient Distribution Range for the 21st Century: A Letter Report Washington, DC: The National Academies Press; 2024. [İnternet]. [10.11.2025] Erişim adresi: https://nap.nationalacademies.org/catalog/27957/rethinking-the-acceptable-macronutrient-distribution-range-for-the-21st-century

74. Uncuoğlu A, Kutluk G, Uğraş M. Beslenme Enteral Ürünleri Rehberi. 2019.

75. Savino P. Knowledge of Constituent Ingredients in Enteral Nutrition Formulas Can Make a Difference in Patient Response to Enteral Feeding. Nutr Clin Pract. 2018;33(1):90-8.

76. Selimoglu MA, Kansu A, Aydogdu S, Sarioglu AA, Erdogan S, Dalgic B, vd. Nutritional Support in Malnourished Children With Compromised Gastrointestinal Function: Utility of Peptide-Based Enteral Therapy. Front Pediatr 2021. 9:610275 doi: 10.3389/fped.2021.610275.

77. Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Beslenme Rehberi [İnternet] [21.11.2025] Erişim adresi: https://pedgastro.org/doc/rehber/Cocuk%20Yogun%20Bakim%20Unitesinde_Beslenme%20Rehberi.pdf

78. Uauy R, Dangour AD. Fat and Fatty Acid Requirements and Recommendations for Infants of 0–2 Years and Children of 2–18 Years. Ann Nutr Metab. 2009;55(1/3):76-96.

79. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, vd. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. Ann Nutr Metab. 2014;65(1):49-80.

80. Xiao C, Stahel P, Lewis GF. Regulation of Chylomicron Secretion: Focus on Post-Assembly Mechanisms. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2019;7(3):487-501.

81. Fernández A, Toca MC, Vinderola G, Sosa P. Fiber in enteral nutrition: why and what for? Arch Argent Pediatr. 2025;123(1):e202310274.

82. Kamarul Zaman M, Chin KF, Rai V, Majid HA. Fiber and prebiotic supplementation in enteral nutrition: A systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol WJG. 2015;21(17):5372-81.

83. Koch JL, Lew CCH, Kork F, Koch A, Stoppe C, Heyland DK, vd. The efficacy of fiber-supplemented enteral nutrition in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Crit Care Lond Engl. 2024;28(1):359.

84. Huwiler VV, Scalise M, Schönenberger KA, Mühlebach S, Stanga Z, Balmer ML. The Role of Dietary Fibre in Enteral Nutrition in Sepsis Prevention and Therapy: A Narrative Review. Nutrients. 2023;15(11):2489.

85. Cara KC, Beauchesne AR, Wallace TC, Chung M. Safety of Using Enteral Nutrition Formulations Containing Dietary Fiber in Hospitalized Critical Care Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Parenter Enter Nutr. 2021;45(5):882-906.

86. Ağın H, Arslanköylü AE, Aşılıoğlu Yener N, Anıl AB, Dursun O, Kendirli T, vd. Nutrition in Pediatric Intensive Care Units. Turk J Pediatr Emerg Intensive Care Med. 2023;10(1):66-83.

87. Mehta NM, McAleer D, Hamilton S, Naples E, Leavitt K, Mitchell P, vd. Challenges to optimal enteral nutrition in a multidisciplinary pediatric intensive care unit. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2010;34(1):38-45.

88. Briassoulis G, Ilia S, Briassouli E. Personalized Nutrition in the Pediatric ICU: Steering the Shift from Acute Stress to Metabolic Recovery and Rehabilitation. Nutrients. 2024;16(20):3523.

89. Li J, Wang L, Zhang H, Zou T, Kang Y, He W, vd. Different definitions of feeding intolerance and their associations with outcomes of critically ill adults receiving enteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. J Intensive Care. 2023;11(1):29.

90. Li Y, Fu CH, Ju MJ, Liu J, Yang XY, Xu TT. Measurements of enteral feeding intolerance in critically ill children: a scoping review. Front Pediatr. 2024;12:1441171.

91. Eveleens RD, Joosten KFM, De Koning BAE, Hulst JM, Verbruggen SCAT. Definitions, predictors and outcomes of feeding intolerance in critically ill children: A systematic review. Clin Nutr. 2020;39(3):685-93.

92. Taha AM, Najah Q, Omar MM, Abouelmagd K, Ali M, Hasan MT, vd. Diagnostic and prognostic value of heparin-binding protein in sepsis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2024;103(25):e38525.

93. Tasouli F, Georgopoulou E, Chatzigrigoriadis C, Velissaris D, Michailides C. Heparin Binding Protein in Sepsis—A Comprehensive Overview of Pathophysiology, Clinical Usage and Utility as Biomarker. Biomedicines. 2025;13(9):2315.

94. Yang Y, Liu G, He Q, Shen J, Xu L, Zhu P, vd. A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction. J Immunol Res. 2019;2019:7515346.

95. Sun JK, Shen X, Sun XP, Wang X, Zhang WH, Shi QK, vd. Heparin-binding protein as a biomarker of gastrointestinal dysfunction in critically ill patients: a retrospective cross-sectional study in China. BMJ Open. 2020;10(7):e036396.

96. Tydén J, Herwald H, Sjöberg F, Johansson J. Increased Plasma Levels of Heparin-Binding Protein on Admission to Intensive Care Are Associated with Respiratory and Circulatory Failure. PLoS ONE. 2016;11(3):e0152035.

97. Linder A, Åkesson P, Inghammar M, Treutiger CJ, Linnér A, Sundén-Cullberg J. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care. 2012;16(3):R90.

98. Kjellev S. The trefoil factor family – small peptides with multiple functionalities. Cell Mol Life Sci CMLS. 2008;66(8):1350-69.

99. Shestopalov V, Dvornikov A, Borisenko O, Tutelyan V. Trefoil factors — new markers of gastrointestinal mucosal barrier. Russ J Infect Immun. 2019;9:39-46.

100. Taupin D, Podolsky DK. Trefoil factors: initiators of mucosal healing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003;4(9):721-32.

101. Wright NA, Hoffmann W, Otto WR, Rio MC, Thim L. Rolling in the clover: trefoil factor family (TFF)-domain peptides, cell migration and cancer. FEBS Lett. 1997;408(2):121-3.

102. Hoffmann W. Trefoil Factor Family (TFF) Peptides and Their Diverse Molecular Functions in Mucus Barrier Protection and More: Changing the Paradigm. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4535.

103. Hoffmann W. Trefoil Factor Family (TFF) Peptides and Their Links to Inflammation: A Re-evaluation and New Medical Perspectives. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4909.

104. Aihara E, Engevik KA, Montrose MH. Trefoil Factor Peptides and Gastrointestinal Function. Annu Rev Physiol. 2017;79:357-80.

105. Yang Y, Lin Z, Lin Q, Bei W, Guo J. Pathological and therapeutic roles of bioactive peptide trefoil factor 3 in diverse diseases: recent progress and perspective. Cell Death Dis. 2022;13(1):62.

106. Wang ZE, Peng J, Wu D, Zheng JJ, Peng X. Effects of intestinal trefoil factor on intestinal mucus barrier in burned mice. Am J Transl Res. 2020;12(11):7187-98.

107. Nakov R. New markers in ulcerative colitis. Clin Chim Acta. 2019;497:141-6.

108. Nakov R, Velikova T, Nakov V, Gerova V, Tankova L. Trefoil Factor 3 is Highly Predictive of Complete Mucosal Healing Independently and in Combination with C-Reactive Protein in Patients with Ulcerative Colitis. J Gastrointest Liver Dis JGLD. 2019;28:169-74.

109. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. Crit Care Med. 1996;24(5):743-52.

110. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. Crit Care Med. 2013;41(7):1761-73.

111. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr. 2017;171(10):e172352. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2352.

112. For the PIM Study Group, Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. Intensive Care Med. 2003;29(2):278-85.

113. Solana MJ, López-Herce J, López J. Feed intolerance and postpyloric feeding in the critically ill child. Pediatr Med. 2020;3:19-19.

114. Reintam Blaser A, Bachmann KF, Deane AM. Gastrointestinal function in critically ill patients. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023;26(5):463-9.

115. Yang W, Dong W. Heparin-binding Protein as a Diagnostic and Prognostic Marker of Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2025;17(1):e2025029. doi:10.4084/MJHID.2025.029

116. Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, Wetterberg N, Bläckberg A, Studahl E, vd. Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker of Sepsis and Disease Severity at the Emergency Department. Shock. 2019;52(6):e135.

117. Liu P, Chen D, Lou J, Lin J, Huang C, Zou Y, vd. Heparin-binding protein as a biomarker of severe sepsis in the pediatric intensive care unit: A multicenter, prospective study. Clin Chim Acta. 2023;539:26-33.

118. Huang H, Lin Q, Dai X, Chen J, Bai Z, Li X, vd. Derivation and validation of urinary TIMP-1 for the prediction of acute kidney injury and mortality in critically ill children. J Transl Med. 2022;20(1):102.