

Yenidoğan Bebekte Parenteral Beslenme ve Tedavi Prensipleri

Principles of Parenteral Nutrition in Neonates

Öz

Prematüre bebeklerde parenteral beslenme mümkün olan en kısa zamanda tercihen ilk 24 saat içinde başlanmalıdır. Parenteral beslenme ile doğumdan sonra büyüme ve nörolojik gelişimin yakalanması amaçlanmaktadır. İlk gün yüksek aminoasit alımı iyi tolere edilir ve negatif nitrojen dengesinden korur. İntravenöz yağ emülsiyonları yüksek dansitelerinden dolayı iyi enerji kaynaklarıdır. Aynı zamanda santral sinir sistemi ve retinanın gelişimi için gerekli olan esansiyel yağ asitlerini (EYA) içerirler. Prematüre bebeklerde glukoz metabolizmasına bağlı bozukluklar görülebilir. Hiperglisemi ve hipoglisemiye yatkınlık gösterirler. Doğumdan sonra geçiş periyodunda su ve elektrolit dengesi yakından izlenmelidir. Parenteral beslenme sıvıları kompleks içerikli sıvılardır. Uygulayıcıların yan etkiler, sıvıların içerikleri ve uygulama yolları (periferik ve santral yol) açısından eğitilmiş olmaları gerekmektedir.

Abstract

Parenteral nutrition (PN) in preterm infants should be initiated as soon as possible, preferably within the first 24 hours in order to prevent postnatal growth failure and improve neurodevelopment outcome. Providing high levels of parenteral amino acids from the first day of life prevents negative nitrogen balance and well tolerated. Intravenous lipid emulsions (ILE) constitute a good energy source because of their high energy density. ILE provide essential fatty acids (EFA) along their long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) derivatives are necessary for central nervous system development and retinal growth. In preterm infants glucose homeostasis is still immature and abnormalities of glucose homeostasis are common. Prematüre infants prone to hyperglycemia as well as hypoglycemia. Postpartum there is a transition period when the water and electrolyte balance may be severely disturbed and should be closely monitored. PN is complex prescription therapy associated with significant adverse effects. The prescriber should be well versed in appropriate indications for PN as well as access devices (peripheral and central) and their associated complications.

Giriş

Prematüre bebeklerde parenteral beslenme (PB) tedavisine fetal yaşama benzer makro ve mikro besin ihtiyaçlarını karşılamak, tartı kaybını fizyolojik aralıkta tutabilmek,

*Uzm. Dr. Funda Yavanoğlu ATAY¹,
Doç. Dr. Şerife Suna OĞUZ²*

¹ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

² Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Ankara

Tel/phone: (0312) 306 5000

mail: funda.atay@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Prematüre, parenteral beslenme, aminoasitler, intravenöz yağ emülsiyonu, glukoz, sıvı ve elektrolitler

Keywords:

Preterm infants, parenteral nutrition, amino acids, intravenous lipid emulsions, glucose, fluids and electrolytes

Geliş Tarihi - Received

01/04/2016

Kabul Tarihi - Accepted

07/04/2016

doğum sonrası gelişme geriliğini (malnütrisyonu) önlemek ve zayıf olan fetal besin depolarını desteklemek amacıyla mümkün olan en kısa sürede, tercihen ilk 24 saatte, başlanmalıdır (1,2). Erken dönemde başlanan PB ile prematüre bebeğin birçok morbiditesi önlenirken, büyüme ve nörogelişimi olumlu desteklenmektedir (3-5).

Protein

Yüksek protein içeriği etkin ve erken (agresif) beslenme yönetiminin temel taşlarından (6). Hayatın ilk gününden itibaren 2 mg/kg/gün ve üzerinde protein alımı, protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesinden koruyarak kilo alımı ve büyümenin desteklenmesini sağlar (7-10). Erken dönemde etkin protein alımı aynı zamanda endojen insülin salınımı ve glukoneogenezi uyularak hiperglisemiden korur (1,11). Son rehberlere göre yaşamın ilk gününde planlanan PB sıvısında protein değeri 2-3 g/kg/gün'den başlanmalı ve kademeli olarak artırılarak ilk haftanın sonunda 3.5-4 g/kg/gün'e çıkılmalıdır (1,11-13). Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) protein alımı için önerileri de bu yöndedir (10). Bu şekilde tartı alımı ve büyüme desteklenirken, nörogelişimsel olarak da daha iyi sonuçlar alınır (14,15).

Lipit

Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematürelde postnatal büyüme geriliğini önlemek için tam PB tedavisi en kısa zamanda sağlanmalıdır (16). Yüksek enerji dansitelerinden dolayı lipitler iyi bir enerji kaynağıdır. Aynı zamanda santral sinir sistemi ve retinanın gelişimi için gerekli olan esansiyel yağ asitlerini (EYA) içerirler. Prematüre bebeklerde esansiyel yağ asitlerinin biyokimyasal eksikliği 72 saat içinde görülürken, klinik bulgular birinci haftanın sonuna doğru ortaya çıkar (17). Prematüre bebeklerde EYA eksikliğini önlemek için gereken günlük linoleik asit dozu en az 0.25 g/kg/gün olmalıdır, bu değer en az 0.5-1 g/kg/gün intravenöz lipit infüzyon tedavisi ile sağlanabilir (10,12,17).

Pozitif nitrojen dengesini korumak ve hedeflenen büyümeyi sağlayabilmek için protein alımı ve enerji oranı önemlidir (1). Hayatın ilk gününde pozitif nitrojen dengesini koruyabilmek ve protein katabolizmasını en az düzeyde tutmak için gereken enerji 1 g protein için 15-30 Kcal/kg/gün dür (7). Bazal metabolizma hızının üzerinde dengeli protein ve enerji (protein dışı enerji) alımıyla tartı alımı sağlanabilir. Bazal metabolizma hızı için gereken enerji prematüre bebeklerde 30-70 kcal/kg/g ara-sında değişmektedir. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, sepsis, solunum yetmezliği, mekanik ventilasyon tedavisi, soğuk stresi gibi durumlarda ihtiyaç artar (18).

Prematüre bebeklerde PB ile sağlanacak enerjinin %45-

55'i karbonhidratlardan, %35-40'ı lipitlerden, %10-15'i proteinlerden sağlanır. İntravenöz lipit infüzyonunda önerilen doz yaşamın ilk gününde ÇDDA'lı prematüre be-beklere 1 g/kg/gün'den başlayarak günlük 0.5-1.0 g/kg artışlarla ilk haftanın sonunda en yüksek 3-3.5 g/kg/gün'e kadar artırılması yönündedir (10,12). İntravenöz lipit kullanımı ile ilgili infeksiyon oranını arttırdığı ve koagülaz-negatif Stafilokok infeksiyonlarına yatkınlık sağladığı ile ilgili endişelerin doğru olmadığı kanıt düzeyi yüksek çalışma ve meta-analiz sonuçları ile gösterilmiştir (12). Soya bazlı lipit emülsiyonlarında temel enerji kaynağı ω -6 yağ asitleridir. İlk kuşak lipit emülsiyonları sadece soya bazlı lipit içermekte (örn, Intalipid® Baxter, Fresenius Kabi) olup yağ asitlerinin %60'ını çoklu doymamış serbest yağ asitleri (PUFA) oluşturur. İkinci kuşak intravenöz lipit emülsiyonlarında soya yağına ek olarak orta zincirli trigliseritler (hindistan cevizi yağı, zeytinyağı) eklenmiştir (örn, Lipofundin®, B.Braun). Bu emülsiyonlarda ω -6 PUFA içeriği yaklaşık %50 oranındadır ve ihtiyacı karşılamak için yeterlidir. Orta zincirli trigliserit içeren emülsiyonlar uzun zincirli trigliserit emülsiyonlarından daha hızlı okside olur, peroksidasyona karşı emülsiyonun direncini artırır, solübiliteyi iyileştirir. Üçüncü kuşak intravenöz lipit emülsiyonlarında zeytinyağı ve soya yağı 4:1 oranında bulunur (örn Clinoleic®, Baxter). İçeriğinde tek zincirli doymamış yağ asitleri ve vitamin E bulunmaktadır.

Balık yağı içeren emülsiyonlar saf balık yağı (Omegaven®, Fresenius Kabi,) emülsiyonu veya çoklu lipit emülsiyonunda (SMOFlipid®, Fresenius Kabi) karışımın içinde bulunur (%30 orta zincirli yağ asitleri, %25 zeytinyağı, %15 balık yağı). Balık yağı ω -3 PUFA'dan zengindir. Orta zincirli yağ asitleri ve zeytin yağı ile karşılaştırıldığında ω -3 yağ asitleri yüksek anti-inflamatuvar biyoaktiviteye sahiptir ve farmakolojik yararları önemlidir. PB solüsyonu içeriğine balık yağı eklenmesiyle immün düzenleyici etki sağlandığı, plazma, trombositler, eritrositler, lökositler, akciğer dokusunda, karaciğer hücrelerinde ve intestinal mukozada ω -6 yağ asit düzeylerinin azaldığı, ω -3 yağ asitlerinin arttığı belirtilmektedir. Omega-3 PUFA proinflamatuvar sitokinleri inhibe eder (tümör nekroz faktör-alfa ve interlökin 6 ve 1 β) ve anti inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır (IL-10). Omega-3 PUFA aynı zamanda plazma trigliserit düzeyini düşürür, karaciğer ve iskelet kasında lipit oksidasyonunu artırır. Özellikle kolestatik karaciğer hastalığı olan prematürelde balık yağı emülsiyonlarının kullanılması önerilmektedir (19).

Son yapılan meta analizlerde ÇDDA'lı prematürelde soya bazlı lipit emülsiyonları ile soya bazlı karışık içerikli emülsiyonlar arasında tartı alımı, pulmoner morbidite, hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve mortalite arasında fark gözlenmemiş (20,21).

Enerji dengesinde, protein birikimini arttırmak için enerji arttırılmasına, protein dışı enerji kaynağının %40'ından daha fazlasının lipit kaynaklı olmamasına, ortalama protein/enerji oranı 3.3 gr protein/100 kcal olacak şekilde PB reçete edilmesine dikkat edilmelidir (1,2).

Karbonhidratlar

Glukoz temel enerji kaynağıdır ve parenteral uygulanabilecek tek karbonhidrattır. Erken fetal yaşamda temel enerji kaynağı protein olmasına karşın ileri gebelik haftalarında enerji kaynağı olarak plasentadan geçen glukoz ön plana çıkar. Fetusa glukoz geçişi gebelik ilerledikçe glikojen ve yağ depolarının dolması için artar. Prematürelere glukoz homeostazı hayatın ilk günlerinde metabolik yolların immatür olması nedeniyle sağlanamaz, glukoz intoleransı sık görülür. Kısıtlı glikojen ve yağ depoları nedeniyle ÇDDA bebeklerde hipoglisemi riski yüksektir, metabolik hızlarına göre glukoz ihtiyaçları ise 6-8 mg/kg/gün'dür. Ancak hepatositlerde ekzojen glukoz sunumuna (6-8 mg/kg/gün) rağmen persistan endojen glukoz üretimi devam etmesi ve azalmış insülin duyarlılığına bağlı relatif insülin eksikliği bu bebeklerde hiperglisemi riskini artırır (1,22). Hiperglisemi yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir. Önerilen kan glukoz düzeyi yaşamın ilk günü >40-45 mg/dl, sonrasında >50 mg/dl ve 200 mg/dl altında tercihen 150-180 mg/dl arasındadır (1,22,23). Bu nedenle ÇDDA bebeklerde yaşamın ilk günlerinde hiperglisemi riski nedeniyle glukoz infüzyon hızı 3.5-4 mg/kg/dk kısıtlanır, bebeğin anabolik evrede kalabilmesi için enerji kaynağı olarak karbonhidrat dışı makro besinlerin erken ve etkin kullanımı (protein ve lipit) daha da önem kazanır (10,11). Doğumdan sonra tam ve yeterli PN verilmesi kritiktir. Yaşamın ilk gününden itibaren 2-3 g/kg/gün yüksek aminoasit alınmasının aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde glukoz toleransını arttıracığı, hiperglisemi sıklığını azaltacağı belirtilmektedir (9). Parenteral beslenme ile verilen glukoz miktarı hiperglisemiye yol açmıyorsa kontrollü olarak arttırılması ve ilk haftanın sonunda 12-16 g/kg/gün'e (8.5-12 mg/kg/dakika) kadar arttırılması önerilir (1). İnsülin infüzyonu prematüre bebeğin klinik ve nutrisyonel durumuna bakarak karar verilmeli (başlangıç dozu 0.05 IU/kg/s). Prematüre bebeklerde hiperglisemiye önlemek için erken insülin infüzyon tedavisinin mortalite, sepsis, intrakraniyal kanama, nekrotizan enterokolit, ve kronik akciğer hastalığı gelişimi üzerine olumlu etki sağlamadığı ve artmış hipoglisemi epizodları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23,24). Bu yüzden son yapılan çalışmalar sadece düşük glukoz infüzyonuna rağmen hiperglisemi varlığında insülin kullanımını önermektedir.

Sıvı, elektrolit ve mineraller

Zamanında doğan bebekte total vücut su oranı %75 iken 24 hafta prematüre bebekte bu oran %90 olmaktadır (12). Doğumdan hemen sonraki 12 saat ile 3-5 günü uzayan bir geçiş dönemi yaşanmaktadır. Bu geçiş döneminde özellikle ÇDDA bebeklerde artmış gözle görülmeyen sıvı kaybı ve termoregülasyon gücünün nedeniyle ciddi elektrolit ve su dengesi bozuklukları görülebilir. Postnatal göreceli oligüri dönemini diürez dönemi izlemektedir. Geçiş dönemi hasta ÇDDA bebekte önem kazanmaktadır. Bu dönemde sıvı yüklenmesinden kaçınılmalıdır. Fazla sıvı yüklenmesi respiratuar morbiditeleri, patent duktus arteriyozus (PDA) ve bronkopulmoner displazi (BPD) sıklığını arttırmaktadır (25). Sıvı alımı 60-100 ml/kg/gün olarak başlanmalı, ÇDDA bebeklerde başlangıç sıvı tedavisi artmış sıvı kaybından dolayı yüksek olmalıdır (12). Geçiş döneminde tartı kaybı ve serum elektrolitleri yakından izlenmelidir. İdrar çıkış miktarı zamanla azalırken, idrar osmolalitesi artışı ile ÇDDA bebeklerde 5-15 günlerde tartı alımı başlayacaktır.

Mineraller

Prematüre bebekte erken sodyum ve potasyum desteği önerilmemektedir. Özellikle ÇDDA bebeklerin sodyum alımları geçiş döneminde, BPD riski nedeniyle kısıtlanmalıdır (10). İlk 1-2 gün yüksek ekstrasellüler sıvı yükü sodyum diürezisi ile atılmaktadır. ADDA ilk 3 gün serum elektrolitleri açısından yakın takip edilmelidir. Geçiş süreci sonrasında PB'de sodyum 2-5 mEq/kg/gün, potasyum 1-3 mEq/kg/gün, klorür 2-3 mEq/kg/gün olacak şekilde ayarlanmalıdır. Parenteral yol ile beslenen prematüre bebeklerde metabolik asidoz sıklıkla asidik aminoasit karışımlarına bağlıdır ve bunu dengelemek için PB solüsyonu içine elektrolitler (sodyum ve potasyum) asetat tuzları halinde 1-2 mEq/kg/gün eklenmelidir. Ancak ülkemizde asetat tuzu halinde elektrolit solüsyonları mevcut değildir.

Fetal yaşamda, kalsiyum geçişi 26. gebelik haftasında 104-125 mg/kg/gün, 36. gebelik haftasında ise 119-151 mg/kg/gün, fosfor için ise aynı gebelik haftalarında 63-86 mg/kg/gün olarak saptanmıştır. Bu nedenle prematüre bebeklerde yüksek mineral ihtiyacı ve bunun fetal yaşam benzer düzeylerde sağlanamaması ile hipokalsemi ve hipofosfatemi riski artmıştır. Yetersiz mineral alımı ile beraber immobilizasyon, zayıf kemik mineralizasyonu, metabolik kemik hastalığını artırır. Prematüre bebeğe hipokalsemi riskinden dolayı ilk günden itibaren kalsiyum desteği verilmelidir. Fosfor desteği düşük glomeruler filtrasyon, azalmış renal fosfor ekskresyonu nedeniyle 1-2 gün ertelenebilir. Prematüre bebeğin PB solüsyonu ile alması gereken mineral miktarları: Kalsiyum 60-100 mg/kg/gün (1.5-

2.5 mmol/kg/gün), fosfor 50-80 mg/kg/gün (1.5-2.5 mmol/kg/gün), magnezyum 6.5-10.5 mg/kg/gün (0.25-0.4 mmol/kg/gün) olmalıdır (1, 10, 12, 26). En uygun kalsiyum ve fosfor oranında uygulama yoluna önemlidir, Parenteral beslenme tedavisinde gastrointestinal sistem kullanılmadan mineraller vasküler kompartmana geçmektedir. PB için imeral retansiyonu için önerilen en uygun kalsiyum-fosfor oranı 1.3-1.7:1 dir (1,10).

Vitamin ve eser elementler

Prematüre bebekler term bebeklere göre muhtemel kayıplar ve büyümenin sağlanması için daha yüksek miktarlarda vitamin alımına ihtiyaç duyarlar. Ancak mevcut ve ülkemizde de bulunan çoklu parenteral vitamin ürünleri prematüre bebeğin ihtiyacını karşılayamamaktadır. Prematüre bebek için kullanımında dozun üretici firmanın öneri dışında ayarlanması gerekmektedir. TND’i önerilerinde suda ve yağda eriyen preparat (Cernevit) için 1-2 ml/kg/gün, suda eriyen preparat (Soluvit N) için, 1 ml/kg/gün, yağda eriyen preparat için 2500 g ve altı bebeklerde 4 ml/kg/gün önerilmektedir (10). İntravenöz vitaminler özellikle vitamin A, vitamin C, riboflavin plastik tüplere yapışır ve fotodegradasyon ile aktivitelerini kaybederler. Yoğun bakım ünitelerinde ışık yoğunluğun artması ve infüzyon hızının yavaş olmasına bağlı plastik yüzey ile temasın uzaması önemli sorunlardır. Mutlaka ışık korunmalıdır.

Eser elementlerin anneden bebeğe geçişi üçüncü trimesterde gerçekleşir. Yaşamın ilk gününde ihtiyaç duyulan en önemli eser elementler çinko ve selenyumdur (27,28). ÇDDA bebeklerde, selenyum glutatyon peroksidaz komponenti nedeniyle önemlidir. Selenyum desteği ile sepsis epizodlarında azalma olurken, prematüre retinopatisi ve BPD sıklığı ve sağ kalımda bir değişiklik olmamaktadır (29). TND’i tarafından 2015 yılında hazırlanan “Prematüre ve hasta bebeğin izlenmesi rehberi”nde eser elementler 15 günden uzun PB ihtiyacı olan bebeklere önerilmektedir (10). Ülkemizde yenidoğan bebek için içeriği ve osmolaritesi uygun eser element içeren ürün seçeneği çok kısıtlıdır. Sıklıkla yetişkinler için uygun ürünler kullanılmaktadır (10). Yine eser elementlerin içeriğinde bulunan demir miktarına yüklenmeyi önlemek için dikkat edilmelidir.

Parenteral beslenme solüsyonu hazırlanması ile ilgili önemli ve pratik bilgiler

1- Güvenli parenteral beslenme solüsyonu nasıl hazırlanmalı

PB sıvıları ciddi yan etkileri olabilecek kompleks bir tedavidir. Güvenilir, konu ile ilgili ulusal ve uluslararası kılavuzlar izlenmezse ölümle sonuçlanabilecek komp-

likasyonlar görülebilir (30). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından “Total parenteral nütrisyon için güvenli uygulamalar rehberi” hazırlanmış ve Genelge (2010/44) olarak yayınlanmıştır (31). PB sıvısını hazırlarken verilecek yol, içerik ve muhtemel komplikasyonlar açısından yeterli bilgi sahibi olunmalıdır. Gerekirse kurum içi eğitimler düzenli bir şekilde yapılmalıdır.

2- Parenteral beslenme solüsyonlarının geçimliliği ve stabilitesi

PB sıvılarının stabilitesi prensip olarak zamanla çökelti oluşup oluşmamasına dayanır. Maillard reaksiyonu (kahverengileşme reaksiyonu) iyi bilinen, kompleks karbonhidratlarla belirli aminoasitlerin etkileşimiyle oluşan bir reaksiyondur (32). Klinik görüşe göre PB sıvılarının stabilitesi çoğunlukla vitaminler ile ilişkilidir. Vitaminler zamanla bozularak oksijen üretimine neden olurlar (32). PB sıvısına askorbik asit eklenmesiyle gözle görülür çökelti oluşur. Oksalit asit ile vitamin C serbest kalsiyum ile reaksiyona girerek kalsiyum oksalat çökeltisi meydana gelir. Vitaminlerin kullanımdan hemen önce eklenmesiyle çökelti önlenir (32). PB sıvısının son halinin konsantrasyonu, sterilitesi ve pirojenlerden arındırılmış olduğuna emin olunmalıdır (32). PB sıvılarında ciddi fizikokimyasal geçimsizlik görülebilir. Geçimsizlik sonucunda 5 mikrondan daha büyük makropresipitatlar santral dolaşıma geçebilir. Presipitatlar solid veya sıvı halde çökebilir.

Solid presipitatlar değişik tuz içeren formüllerin uygunsuz bir araya gelmesiyle oluşur. Kalsiyum tuzları en sık reaksiyon veren bileşenlerdendir. Difazik kalsiyum fosfat (CaHPO₄) en riskli bileşenlerden birisidir. Geçimsiz kombinasyonlar sonucunda oluşan presipitatlar emboliye ve ölüme neden olabilir. PB sıvılarında tercih edilen kalsiyum glukonat tuzudur. Kalsiyum klorid aynımiktar kalsiyum glukonat’ tan daha aktif olsa da çözünürlük eğrileri örtüşmemektedir. PB sıvıları hazırlanırken bileşenler doğru sıra ile eklenmelidir. Fosfor kalsiyumdan önce eklenmeli, kalsiyum sıvı dolununun sonlarına doğru eklenmelidir. Diğer bir solid presipitat yaratabilecek molekül sodyum bikarbonattır. Kalsiyum ve bikarbonat reaksiyona girerek kalsiyum karbonat oluşur. Alkalinizasyon için sodyum veya potasyum asetat tercih edilmelidir. Üçü bir arada (protein, karbonhidrat ve lipid) hazırlanan PB karışımlarının stabilizasyonun bozulması, serbest yağın ayrılması ve katyonların eklenmesiyle meydana gelebilir. Demir desktran (+3 değerlikli katyonlar), kalsiyum ve magnezyum gibi +2 değerlikli katyonlara göre yağların ayrışmasını kolaylaştırır. Tek değerlikli katyonlar (sodyum ve potasyum) en az yıkıcı özellikleri olan katyonlardır, fakat yüksek miktarları sıvının stabilizasyonunu bozabilir. Üçü bir arada total PB’ye eklenecek demir dekstran için güvenli bir konsantrasyon bilinmemektedir..

PB karışımının destabilizasyonu çıplak göz ile sıvı üzerinde krema tabakası oluşması ve topaklaşma şeklinde fark edilebilir (32). İntravenöz lıptdin kimyasal içerikle karışmasıyla TNA üzerine ince bir hatla ayrılmış krema tabakası görülebilir (32).

Son dönem bozulma biçimi ise topaklaşmadır. Bu fazda 5-50 mikron arasında partiküller oluşabilir ve gözden kaçabilir. TNA yüzeyine yakın kahverengi yağ damlları olarak görülebilirler. Sıvının destabilizasyonunu gösterir ve intravenöz uygulama için uygun değildir (32).

3- *Uygulama yoluna göre güvenli parenteral beslenme solüsyonu osmolalitesi nedir?*

ASPEN 2014 rehberi önerilerine göre PB solüsyonları 900 mosm/L kadar periferik damar yolundan uygulanabilir (33). Özellikle periferik yoldan uygulanan PB solüsyonları için daha yüksek osmolaritesi olan total beslenme karışımları tolere edilse de güvenirliliği hakkında yeterli veri yoktur (33). Periferik yoldan uygulanan PB solüsyonlarının en sık görülen komplikasyonu tromboflebittir. Tromboflebit sıklığı osmotik içerik ve infüzyon hızı ile ilişkilidir. Dekstroz ve aminoasitler dışında osmolariteyi etkileyen diğer faktörler BP solüsyonuna heparin, kortikosteroid, yağ emülsiyonlarının eklenmesidir (34). Tromboflebiti önlemek için PB sıvısı hızı ve süresi ile ilgili ortak bir görüş birliği yoktur.

4- *Parenteral beslenme solüsyonunda kalsiyum ve fosfat geçimliliğini etkileyen faktörler*

Kalsiyum ve fosfat geçimliliğine PB solüsyonunun son aminoasit konsantrasyonu, ısı, pH, ikili veya üçlü karışımların yapılması, dolun sırası ve relatif kalsiyum ve fosfat iyonlarının miktarı gibi faktörler etki eder. PB sıvılarına eklenecek maksimum kalsiyum ve fosfor oranları için çözünürlük eğrileri geliştirilmiş ve geçerliliği kabul edilmiştir (34-36). 40 mg aminoasit içeren sıvıda sistein oranı >%1 iken ve kalsiyum konsantrasyonu 60 mg/dL, fosfor konsantrasyonu 46.5 mg/dl iken sıvı stabilitesi 30 saat boyunca korunabilir. Hazırlanan PB sıvısının 48 saatten daha uzun süre saklanması ile ilgili veriler yetersizdir.

5- *Parenteral beslenme solüsyonuna heparin eklenmeli mi?*

Santral venözöl ilişkili komplikasyonların başında enfeksiyon, kateterin tıkanması ve tromboembolizm gelmektedir. PB sıvısına fraksiyone olmayan heparin eklenmesiyle enfeksiyon, katater tıkanıklığı önlenir. Prospektif olarak yapılan bir çalışmada santral venöz katateri olan hastalara profilaktik intravenöz heparin verilmesiyle trombus riskinin azaldığı gösterilmiş (37). PB sıvılarına heparin eklenmesinde temel amaç v tromboembolik olaylardan korunmaktır (38).

Ancak yapılan sistematik bir derlemede ise santral venöz kataterden PB sıvılarının uygulanmasında profilak-

tik heparin kullanımının katater ilişkili tromboz riskini azaltmadığı yönündedir (39).

Ek olarak yağ emülsiyonu eklenen PB sıvı karışımlarında heparin ve kalsiyum arasındaki etkileşimden dolayı sıvının instabilitesi bozularak çökelme oluşabilir (40,41). Bu uyumsuzluk sıvı içerisindeki aminoasit oranı, yağ emülsiyonu ve multivitaminlerin oranlarından etkilenir (42). Tromboembolik komplikasyonları önlemek için faydası gösterilmemiş yüksek riskli bir medikasyon olan heparini eklemek yerine alternatif çözümler aranmalıdır (katater tipi, katater bakımı, yerleşim yeri gibi). Poliüretan kataterler polietilen kataterlere göre daha az trombojeniktir (30).

6. *Üçü birarada yada lipit ayrı uygulanan PB solüsyonlarının avantaj ve dezavantajları nelerdir?*

PB sıvıları 2 si bir arada (aminoasit ve dekstroz) veya 3 ü bir arada (aminoasit, dekstroz ve lipit) uygulanabilir. İki bir arada hazırlanan PB'de lipit ayrı uygulanabilir. Birçok klinik 3 ü bir arada PB sıvısını uygulama sırasında daha az kontaminasyon riski olması ve maliyet açısından daha uygun olmasından dolayı tercih etmektedir. Bu uygulamanın başlıca çekincesi kullanılan filtrelerin porlarının daha büyük olması (1.2µm) (33). Bu boyutlardaki filtreler bakteri içeren büyük partiküllerin ve presipitatların geçişine izin vermektedir. Diğer bir çekince sıvı karışımındaki yağ oranına bağlı olarak uygun konsantrasyonun sağlanamaması, sıvı stabilitesinin yapılamaması ve ilaç geçimsizliğidir (33). Bu konuyla ilgili yapılmış iki çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada, her iki iki yöntem ile hazırlanan BP solüsyonlarının 24 saatten uzun süre uygulamalarında bakteriyel çoğalma açısından karşılaştırılmalarında bir fark bulunmamıştır (43). Diğer çalışmada ise '3ü bir arada uygulamanın katater ömrünü kısalttığı ve katater tıkanmalarının daha sık görüldüğü yönünde sonuç bildirilmiştir (44). Her iki uygulama sisteminin de birbirlerine üstün olduğu söyleyebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. *Parenteral solüsyon osmolaritesi nasıl ölçülür?*

Daha öncede belirtildiği gibi komplikasyon riskini en aza indirmek için periferik yoldan verilecek sıvının osmolaritesi 900 mosm/L yi geçmemelidir. Osmolalite ve osmolarite solüsyonun osmotik basıncını belirtmek için kullanılan iki terimdir. Bu iki terim birbirinden farklıdır ve çok sık olarak karıştırılmaktadır. Osmolalite; 1 kg sudaki osmol sayısını gösterir. Osmometre ile sıvının donma noktası ölçülerek elde edilir.

Osmolarite; 1 litre sudaki osmol sayısını gösterir. Osmolarite ölçülemez fakat hesaplanabilir. Kesin hesabı kompleks ve zahmetlidir. Bu yüzden 'teorik osmolarite' değeri kullanılır ki bu da solütlerin konsantrasyonu ile uyumludur (45).

Tahmin edilebilir osmolarite hesabı (Tablo 1)

Tablo 1. PB sıvısındaki yaklaşık osmolarite değerlerine göre tahmini osmolarite hesaplanması(32)

PB sıvısı içerik	mOsm	Miktar (örn. 1 L de)	mOsm/L
Dekstroz	5/gr	170 gr	850
Aminoasit	10/gr	60 gr	600
Yağ (%20)	1.3-1.5 /gr	20 gr	26-30
Elektrolit	1 / mEq	243 mEq	243
Toplam			1719-1723

8. Parenteral beslenme solüsyonu aliminyum maruziyeti. Kritik değer ve risk faktörleri

İnfant ve çocukluk döneminde aliminyum (Al) toksisitesi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Aşırı miktarda Al maruziyeti sonucu santral sinir sistemi, kemik ve karaciğer üzerine toksik etkilerinin olduğu ve anemiye yol açtığı bilinmektedir. Belirti ve bulguları arasında ensefalopati, demans, nörogelişimsel gerilik, kemik ağrıları, osteopeni, osteomalazi, mikrositik anemi ve kolestaz sayılabilir (46,47). Yenidoğan döneminde yüksek miktarda Al içeren özellikle kalsiyum glukonat ve fosfat tuzları barındıran PB sıvıları alan bebekler potansiyel toksisite riski altındadır. 2004 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA) yayınladığı kılavuzda PB sıvı üreticilerine ürünün üzerine Al miktarını belirtme zorunluluğu getirilmiştir. Büyük volüm PB sıvılarının Al miktarı 25µg/L yi geçmemeli iken küçük volüm PB sıvıları için maksimum miktar henüz belirtilmemiştir (48). FDA son önerisine göre günlük Al maruziyeti 5µg./kg⁻¹/gün'ü geçmemelidir.

9. Parenteral beslenme solüsyonu: standart mı? Bireysel mi?

Piyasada bulunan PB sıvıları önceden tekli veya çoklu torbalar halinde hazırlanmış halde bulunabilir. Ülkemizde yetişkinler için uygun olan sonradan karıştırılabilir ticari PB karışımları bulunmaktadır. Ancak henüz pediatri ve yenidoğan hastalar için uygun ruhsatlı bir ürün bulunmamaktadır. Geleneksel PB sıvıları hazırlama yöntemlerine nedeniyle makro ve mikro besinlerinin özelliklerinin korunması açısından daha güvenilir bir yöntemdir. Karışık PB sıvıları bireye özel (bireysel) veya kliniğin belirlediği standartlara göre (standart) hazır bulunabilir. Birçok kontrollü klinik çalışmada direkt olarak hazır PB sıvısı ve bireysel PB sıvısının etkinlik, güvenlik veya hasta sonuçları üzerine etkileri değerlendirilmemiş (49,50). Rehberlerde PB sıvılarının en uygun hazırlanma (önce hazırlanmış stok dolmuş yada bireysel dolmuş) biçiminin kliniğin hasta sayısı ve hasta özelliklerine göre belirlenmesi önerilmek-

tedir (51). İngiliz Farmosötik Beslenme Grubu önerilerine göre hazır PB sıvıları kullanılması kararı, beslenme konusunda eğitim almış klinisyen tarafından uygun hastalar seçilerek verilmelidir (30). Son kararı verirken klinik sonuçlar, güvenlik ve maliyet göz önünde tutulmalıdır (52). Sonuç olarak hazır PB sıvıları eğitilmiş klinisyenlerin uygun hasta seçimi ile kullanılmalıdır (33).

Kaynaklar

1. De Curtis, M. and J. Rigo, *The nutrition of preterm infants. Early human development*, 2012. 88: p. S5-S7.
2. Ziegler, E.E., *Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. Annals of Nutrition and Metabolism*, 2011. 58(Suppl. 1): p. 8-18.
3. Ehrenkranz, R.A., et al., *Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. Pediatric research*, 2011. 69(6): p. 522-529.
4. Martin, C.R., et al., *Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. Pediatrics*, 2009. 124(2): p. 649-657.
5. Senterre, T. and J. Rigo, *Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. Acta Paediatrica*, 2012. 101(2): p. e64-e70.
6. Ziegler, E.E., P.J. Thureen, and S.J. Carlson, *Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. Clinics in perinatology*, 2002. 29(2): p. 225-244.
7. Embleton, N.D., *Optimal protein and energy intakes in preterm infants. Early human development*, 2007. 83(12): p. 831-837.
8. Braake, F.W., et al., *Amino acid administration to premature infants directly after birth. The Journal of pediatrics*, 2005. 147(4): p. 457-461.
9. Thureen, P.J., et al., *Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. Pediatric research*, 2003. 53(1): p. 24-32.
10. Bilgen C., K.N., Türkyılmaz H., *Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi 2014*.
11. Sunehag, A.L., et al., *Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. Diabetes*, 1999. 48(4): p. 791-800.
12. Koletzko, B., et al., *Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2005. 41: p. S1-S4.
13. Porcelli Jr, P.J. and P.M. Sisk, *Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2002. 34(2): p. 174-179.
14. Stephens, B.E., et al., *First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. Pediatrics*, 2009. 123(5): p. 1337-1343.
15. Valentine, C., et al., *Early amino-acid administration improves preterm infant weight. Journal of Perinatology*, 2009. 29(6): p. 428-432.
16. Riskin, A., C. Hartman, and R. Shamir, *Parenteral Nutrition in Very Low Birth Weight Preterm Infants. The Israel Medical Association journal: IMAJ*, 2015. 17(5): p. 310-315.

17. Gutcher, G.R. and P.M. Farrell, *Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. The American journal of clinical nutrition*, 1991. 54(6): p. 1024-1028.
18. Weintraub, V., F.B. Mimouni, and S. Dollberg, *Effect of birth weight and postnatal age upon resting energy expenditure in preterm infants. American journal of perinatology*, 2009. 26(3): p. 173-177.
19. Gura, K.M., et al., *Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. Pediatrics*, 2008. 121(3): p. e678-e686.
20. Koletzko, B., *Intravenous lipid emulsions for infants: when and which? The American journal of clinical nutrition*, 2012. 96(2): p. 225-226.
21. Vlaardingerbroek, H., et al., *Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. The American journal of clinical nutrition*, 2012: p. ajcn. 040717.
22. Ogilvy-Stuart, A. and K. Beardsall, *Management of hyperglycaemia in the preterm infant. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2010. 95(2): p. F126-F131.
23. Sinclair, J.C., M. Bottino, and R.M. Cowett, *Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev*, 2011. 10.
24. Bottino, M., R.M. Cowett, and J.C. Sinclair, *Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev*, 2011. 10.
25. Kugelman, A. and M. Durand, *A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. Pediatric pulmonology*, 2011. 46(12): p. 1153-1165.
26. Prestridge, L.L., et al., *Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. The Journal of pediatrics*, 1993. 122(5): p. 761-768.
27. Darlow, B.A. and N. Austin, *Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev*, 2003. 4.
28. Greene, H.L., et al., *Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. The American journal of clinical nutrition*, 1988. 48(5): p. 1324-1342.
29. Makhoul, I.R., et al., *Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. Clinical nutrition*, 2004. 23(3): p. 373-381.
30. Boullata, J.I., et al., *ASPEN Clinical Guidelines Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, Labeling, and Dispensing. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2014: p. 0148607114521833.
31. www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-66452/h/tpn-28510.docx
32. Mirtallo J., C.T., Johnson D., Kumpf V., Petersen C. et al, *Safe practices for parenteral nutrition. 2004.*
33. Boullata, J.I., et al., *A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014. 38(3): p. 334-77.
34. Hoheim, D.F., et al., *Clinical experience with three-in-one admixtures administered peripherally. Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 1990. 5(3): p. 118-122.
35. Isaacs, J., et al., *Parenteral nutrition of adults with a 900 milliosmolar solution via peripheral veins. The American journal of clinical nutrition*, 1977. 30(4): p. 552-559.
36. MacKay, M., et al., *Practice-based validation of calcium and phosphorus solubility limits for pediatric parenteral nutrition solutions. Nutrition in Clinical Practice*, 2011. 26(6): p. 708-713.
37. Brismar, B., et al., *Reduction of catheter-associated thrombosis in parenteral nutrition by intravenous heparin therapy. Archives of Surgery*, 1982. 117(9): p. 1196-1199.
38. Driscoll, D.F., et al., *Parenteral nutrient admixtures as drug vehicles: theory and practice in the critical care setting. Annals of Pharmacotherapy*, 1991. 25(3): p. 276-283.
39. Klerk, C.P., S.M. Smorenburg, and H.R. Büller, *Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter: a systematic review. Archives of internal medicine*, 2003. 163(16): p. 1913-1921.
40. Rattenbury, J., et al., *Identification of the cause of separation (creaming) of lipid emulsions in intravenous infusion. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1989. 8(4): p. 491-495.
41. Raupp, P., et al., *Incompatibility between fat emulsion and calcium plus heparin in parenteral nutrition of premature babies. The Lancet*, 1988. 331(8587): p. 700.
42. Silvers, K. and C. Winterbourn, *The destabilisation of total parenteral nutrition by heparin. How real is the problem? The New Zealand medical journal*, 1997. 110(1053): p. 386-386.
43. Vasilakis, A. and K.N. Apelgren, *Answering the fat emulsion contamination question: three in one admixture vs conventional total parenteral nutrition in a clinical setting. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1988. 12(4): p. 356-359.
44. Erdman, S.H., et al., *Central line occlusion with three-in-one nutrition admixtures administered at home. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 1994. 18(2): p. 177-181.
45. Streng, W., H. Huber, and J. Carstensen, *Relationship between osmolality and osmolarity. Journal of pharmaceutical sciences*, 1978. 67(3): p. 384-386.
46. Klein, G.L., A.M. Leichtner, and M.B. Heyman, *Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition: Response to the Food and Drug Administration notice of proposed rule by the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 1998. 27(4): p. 457-460.
47. Larchet, M., et al., *Aluminium loading in children receiving long-term parenteral nutrition. Clinical Nutrition*, 1990. 9(2): p. 79-83.
48. Poole, R.L., et al., *Aluminum content of parenteral nutrition in neonates: measured versus calculated levels. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 2010. 50(2): p. 208-211.
49. Pontes-Arruda, A., et al., *Influence of Parenteral Nutrition Delivery System on the Development of Bloodstream Infections in Critically Ill Patients An 53International, Multicenter, Prospective, Open-Label, Controlled Study—EPICOS Study. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2012. 36(5): p. 574-586.
50. Beecroft, C., H. Martin, and J. Puntis, *How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? Clinical Nutrition*, 1999. 18(2): p. 83-85.
51. Kochevar, M., et al., *ASPEN statement on parenteral nutrition standardization. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2007. 31(5): p. 441-448.
52. Miller, S.J., *Commercial premixed parenteral nutrition: is it right for your institution? Nutrition in Clinical Practice*, 2009. 24(4): p. 459-469.