

Parenteral Beslenen Prematüre Bebeklerde Alüminyum Düzeyleri Aluminium Levels In Parenterally Fed Premature Infants

Avidan KIZILELMA YİĞİT¹, Şerife Suna OĞUZ², Uğur DİLMEN²

¹Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, Aydın, Türkiye

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

ÖZET

Parenteral beslenme alan prematüre bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır. Parenteral beslenme solüsyonları hazırlanırken kullanılan ürünlerden, karışım, dağıtım ve uygulama işlemleri sırasında kullanılan saklama kapları, cihazlar ve malzemelerden kaynaklanabilecek alüminyum kontaminasyonunu en aza indirmek gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prematüre bebek, parenteral beslenme, alüminyum, toksisite.

ABSTRACT

Premature infants having received parenteral nutrition are faced with the risk of aluminum toxicity. It is necessary to minimize aluminum contamination that might be caused by materials, tools, and containers used during mixing, distributing and applying processes and by products used while preparing parenteral nutrition solutions.

Key Words: Preterm, parenteral nutrition, aluminum, toxicity.

Hastalarda beslenme ve hastalığın seyrine etkilerini ilk vurgulayan M.Ö. V. yy'da Hipokrates olmuştur. Hipokrates beslenmenin önemine değinmiş ve iyi beslenmenin hastalarda iyileşmeyi kolaylaştırdığını belirtmiştir (1). Günümüzdeki bilgi birikimi, hastanın beslenme durumunun, klinik gidişi önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Parenteral beslenme (PB) enteral beslenmeye engel bir sorunu olan hastaların beslenmesini mümkün kılan önemli bir tedavi yöntemidir. Temel olarak belirli bir süre enteral (oral veya tüp) yoldan yeterli miktarda besin alamayacak veya tolere edemeyecek hastalarda PB endikedir. İlk olarak 1964 yılında bir köpek yavrusunun tüm besin ihtiyaçlarının intravenöz (IV) olarak karşılanması ve yeterli büyümesinin sağlanması ile PB gündeme gelmiştir. Yağ emülsiyonlarının keşfedilmesiyle 1960'lı yıllardan sonra yaygınlaşmaya başlamıştır (2,3). Aradan geçen sürede daha sağlam ve güvenilir venöz yolların elde edilmesi, kristalize aminoasit solüsyonlarının hazırlanması, güvenilir IV yağ preparatlarının geliştirilmesi, ihtiyaç duyulan mineral ve vitaminlerin IV formlarının sağlanması, solüsyonların hazırlanma ve dağıtımında asepsi ve antisepsinin sağlanması, metabolik bozuklukların düzeltilebilmesi, solüsyon içindeki maddelerin presipitat oluşturmada stabilitesinin sağlanabilmesi ile PB etkinliği artmış ve kliniklere yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır.

Hızlı büyüme seyri gösteren yenidoğanlar, özellikle prematüre bebekler beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubunu oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda yetersiz beslenmenin birçok kısa ve uzun dönem olumsuz

sonuçları bilinmektedir. İnfeksiyonlara yatkınlık, serbest radikal ilişkili hasar ve ventilatör gereksiniminde artış yetersiz beslenmenin kısa dönem sonuçları arasında yer alırken, büyüme yetersizliği, nörolojik gelişimde yavaşlama, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık, kalp, böbrek ve pankreasta hücresel büyümede yetersizlik uzun dönem sonuçları olarak görülebilmektedir (4). Küçük prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artması, gastrointestinal sistemin immatüritesi ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle bu bebeklere enteral beslenmenin erken ve yeterli düzeyde başlanamaması, parenteral beslenmenin (PB) önemini arttırmıştır.

Prematüre bebeklerin besin desteğinin ayrılmaz parçası olan PB solüsyonlarının hazırlanmasında alüminyum (Al) ile kontamine ürünler kullanılmaktadır (5). Böbrek fonksiyonlarının immatür olması, artan kalsiyum ve fosfor ihtiyacı, solüsyonlardaki mevcut Al miktarı ile karşılaştırıldığında dağılım hacminin küçük olması ve beslenme gereksinimlerini karşılamak için PB gerekliliği sebebiyle preterm bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır (6).

Alüminyum yumuşak ve hafif bir metaldir. Yerkabuğunun ağırlıkça %8'ini oluşturur, oksijen ve silikondan sonra en bol bulunan elementidir (7). İnsan vücudundaki fonksiyonları ise bilinmemekle birlikte, biyomoleküler reaksiyonlarda önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (8).

İnsan vücuduna günlük su ve gıda ile 3-20 mg Al alımının olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bu miktarın 0.2-0.4 mg kadarından içme suyu sorumlu

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Avidan Kızılelma Yiğit

Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Neonatoloji Kliniği,

İzmir Bulvarı, 2258. Sok. Merkez/ Aydın, Türkiye

Tel/Phone: 0 256 2122300 (3113-3111)

E-mail: avidankizilelma@yahoo.com

Geliş Tarihi/ Received: 07.07.2014

Kabul Tarihi/ Accepted: 07.09.2014

tutulmaktadır (9). Buna rağmen Al vücutta birikmemektedir. İnsanlarda oral yol ile alınan Al'nin emilimini engellemek ve atılımını sağlamak için çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Gastrointestinal sistemde Al'nin %1'inden azı emilmekte olup, emilen Al'nin de %99'u idrar, çok daha azı ise safra yoluyla atılmaktadır (10). Bununla birlikte koruyucu gastrointestinal mekanizmalar atlandığında (parenteral solusyonlar gibi), böbrekler işlevlerini yerine getiremediğinde (böbrek yetmezliği, yenidoğan dönemi gibi) ve maruziyetin yüksek olduğu durumlarda (uzamış PB desteği gibi) Al vücutta birikme eğilimindedir (11).

Alüminyum elementinin insan sağlığı ile ilişkisi, günümüzde endüstriyel gelişmeler ve çevrede yaygın bulunması nedeni ile gittikçe önem kazanmaktadır. 1972 yılında devamlı hemodiyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda diyaliz demansı ve diyaliz ensefalopati sendromu adı verilen bir beyin hastalığı görülmesi alüminyum ile ilişkilendirilmiş, alüminyumun insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkisi ile ilgili araştırmalar başlamıştır (12). Bu araştırmaların sonunda devamlı diyaliz tedavisi gören hastaların çoğunda, diyaliz demansı, diyaliz ensefalopati sendromu ve Alzheimer hastalığı, diyaliz osteomalazisi ve adinamik kemik hastalığı gibi bazı ciddi rahatsızlıklara neden olduğu saptanmıştır (13,14).

Parenteral beslenme solüsyonlarından kaynaklanan Al maruziyetine bağlı klinik bulgular 30 yılı aşkın süredir bildirilmektedir (15,16). Parenteral beslenme solüsyonlarının bileşenlerinden kalsiyum, ilave maddeler olarak kullanılan fosfat tuzları, heparin ve insan albumini yüksek konsantrasyonda alüminyum içerir. Paranteral solüsyonların uzun süre kullanımı ile böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda bile alüminyumun birikimi gösterilmiştir. Bunun üzerine 1986 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), Endokrin ve Metabolik Ürünler Danışma Paneli'nde PB solüsyonlarının bileşenlerinden alüminyumun elimine edilmesini önermiştir (17).

FDA, Al'nin kontrol edilebilmesi için, paranteral solüsyonların total alüminyum içeriğinin tam olarak etiketlerin üzerine yazılmasını sağlık otoritelerine zorunlu kılmıştır. Bu uygulamanın PB solüsyonlarında kullanılacak solüsyonlar ve genelde alüminyum kaynağı olan vitaminler, mineraller ve eser elementler gibi ilave maddeler için de geçerli olması gerektiği bildirilmiştir. Ruhsat aşamasında, üreticilerin ürünlerinin alüminyum içeriğini tayin etmek için, geçerliliği gösterilmiş analiz yöntemlerini sağlamalarını, alüminyum içeriği için kullanılan ölçü birimini standardize ederek hata ve karşıklığı önlemeleri gerektiğini belirtmişlerdir (17,18).

Avrupa'da, solüsyonlardaki Al kontaminasyonunun üst sınırları hakkında bir önerge bulunmamaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise, uzun süre PB alan ve Al toksisitesi riski altında olan hastalar için ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), FDA ve ASCN (American Society for Clinical Nutrition) çalışmalar yaparak Al için bir dizi eşik değer belirlemişlerdir (9). Büyük hacimli PB solüsyonlarındaki Al konsantrasyonunun sınırı 25 µg/L olarak bildirilmiştir. Bebekler ve böbrek yetmezliği olan hastalara, Al birikimini ve toksisitesini önlemek için tavsiye edilen maksimum günlük doz ise 4-5 µg/kg olarak belirlenmiştir (19,20).

Tüm bu önerilere karşılık yapılan çalışmalarla, hastaların besin ihtiyaçlarını karşılayacak PB solüsyonlarında Al düzeyinin FDA'nın önerdiği üst limitin (5µg/kg/gün) altına çekilmesinin imkansız olduğu gösterilmiştir. Adventier ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 1990, 1995 ve 2003 yıllarında Paris Necker-Enfants Malades Hastanesi'nde kullanılan PB solüsyonlarındaki

Al kontaminasyonunu yıllara göre karşılaştırmışlardır (21). Yıllar içinde kontaminasyonun dolayısıyla Al alımının azaldığını ancak yine de plazma Al değerlerinin ve Al atılımının belirtilen sınırların üzerinde kaldığını göstermişlerdir. 2006 yılında yapılan bir çalışmada pediatrik PB solüsyonlarında, üreticilerin belirttiği Al konsantrasyonlarına göre beklenen günlük Al maruziyeti hesaplanmıştır (22). Seçilen ürünler en düşük Al konsantrasyonuna sahip ürünler olmasına rağmen, beklenen Al maruziyeti 59 µg/kg/gün olarak hesaplanmış ve FDA'nın belirttiği limitin 12 katı olduğu görülmüştür. 2010 yılında yapılan başka bir çalışmada ise 40 yenidoğanın PB solüsyonlarından örnek alınmış ve Al düzeyleri ölçülmüştür. Ölçülen gerçek düzeyler beklenen düzeylere göre daha düşük bulunmasına rağmen FDA'nın belirttiği limitin 3-5 katı olarak saptanmıştır (23). Takip eden diğer bir çalışmada en az Al kontaminasyonu içeren ürünlerle hazırlanan PB örneklerinde Al düzeyleri ölçülmüştür. Yenidoğanların maruz kaldığı Al miktarında (8.8-12.9 µg/kg/gün) anlamlı azalma (%41-44) saptanmış, ancak FDA'nın belirttiği limitin üzerinde kalmıştır (24).

Parenteral beslenme solüsyonlarından kaynaklanan Al maruziyeti için en riskli hasta gurubunu, böbrek immatüritesine ek olarak, artmış kalsiyum ve fosfor gereksinimlerini karşılamak için PB solüsyonlarına konulan ürünler nedeniyle prematüre bebekler oluşturmaktadır. Parenteral beslenme desteği alan prematüre bebeklerde Al toksitesi tanımlanmıştır (15). Premature bebeklerde toksisite, gebelik haftası ile ters korelasyon gösterir (21).

Yenidoğanlar üzerinde yapılan ilk araştırma Sedman tarafından 1985 yılında yapılmıştır (15). PB desteği alan gebelik haftaları 32-36 hafta arasında olan 18 prematüre bebeğin ve PB almayan 8 term bebeğin plazma ve idrar Al düzeyleri karşılaştırılmıştır. PB alan prematüre bebeklerde plazma Al 36.78 ± 45.30 µg/L, PB almayan term bebeklerde plazma Al 5.17 ± 3.1 µg/L bulunmuş ($p < 0.0001$), PB alan premature bebeklerde idrar Al/kreatinin 5.4 ± 4.6 ve PB almayan term bebeklerde ise bu oran 0.64 ± 0.75 saptanmıştır. İki grubun Al/kreatinin oranları birbirinden farklı bulunmuştur ($p < 0.01$). Aynı çalışmada kaybedilen 23 bebeğin otopsilerinde kemik Al düzeylerine bakılmış ve en az 3 hafta süreyle PB alan 6 hastanın diğer 17 hastaya göre doku Al düzeyleri 10 kat daha yüksek saptanmıştır.

Koo (25), 1986 yılında yaptığı çalışmada, gebelik haftaları 29-41 hafta, doğum ağırlıkları 880-3630 g arasında olan, 5-175 gün PB desteği alan 20 bebeği değerlendirmeye almıştır. On hastaya yüksek Al içerikli ($306 + 26$ µg/L) PB, 10 hastaya ise düşük Al içerikli ($144 + 16$ µg/L) PB vermiştir. Serum Al düzeyleri 6-318 µg/L arasında (median 37 µg/L) değişirken, çalışma esnasında ve gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. İdrar Al/kreatinin oranı ise PB alımıyla artmış ve yüksek Al içerikli PB alan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak term ve preterm bebekler arasında fark saptanmamıştır. Vertebra otopsiyi yapılan 2 vakanın preperatlarında Al gösterilmiştir. Dokuda Al depolanması, yüksek serum Al düzeyleri ve Al yüküne rağmen idrarda düşük Al atılımı, bebeklerde Al'nin renal atılım mekanizmasının gelişimini tamamlamadığını göstermektedir.

Bishop 1997 yılında gebelik haftası 34 haftanın, doğum ağırlığı 1850 g'nin altında PB gereksinimi olan 277 prematüre bebeğe, 5-16 gün süreyle, standart veya Al azaltılmış PB solüsyonları vermiştir. Standart PB solüsyonlarının ortalama Al içeriği 45 µg/kg/gün iken, Al azaltılmış PB solüsyonlarının ortalama Al içeriği 4-5 µg/kg/gün olarak belirtmiştir (26). Takipte kalan 182 vaka 18. aylarında Bayley Bebekler İçin Gelişimi Değerlendirme Ölçeğine

tabi tutulmuştur. Standart PB desteği alan yenidoğanlarda Bayley bilişsel gelişim ölçek puanı, her PB günü için 1 puan düşük bulunmuştur. Aynı hasta grubundan 59 vakanın 15 yıl sonra kemik mineralizasyonları, *Dual-energy radiograph absorptiometry* (DEXA) ile değerlendirilmiştir. Standart PB desteği alan adolesanlarda diğer gruba göre düşük mineral içeriği ve kemik alanı bulunmuştur. Düşük lomber vertebra ve kalça kemik kütlesi, bu hastalar için daha sonra osteoporoz ve kalça kırığı için bir risk faktörü olarak bildirmiştir (27). Bu bulgular, uzamış PB desteği alan prematürelde Al maruziyetinin, nörolojik gelişimde ve kemik gelişiminde olumsuz bir faktör olduğunu göstermektedir.

Kalsiyum glukonat (CaGlu), PB solüsyonlarındaki Al kontaminasyonunun en önemli kaynağı olarak tanımlanmıştır. Kalsiyum glukonat içeren PB desteği alan preterm yenidoğanlarda yüksek serum, idrar Al düzeyleri ve kemiklerinde Al depolanması gösterilmiştir (28-30). Bu nedenle yenidoğan PB solüsyonlarının CaGlu yerine alternatif kalsiyum kaynakları ile hazırlanması fikri gündeme gelmiştir. Migaki ve arkadaşları, PB hazırlanırken CaGlu ve potasyum fosfat (KPhos) yerine, kalsiyum klorid (CaCl) ve sodyum fosfat (NaPhos) kullanarak PB Al düzeyinin önemli ölçüde azaltılabileceğini göstermişlerdir (31).

Saklama kaplarının PB solüsyonlarındaki Al düzeyine etkisi Bohrer ve arkadaşları tarafından gündeme getirilmiştir (32). Yaptıkları çalışmada cam kaplarda saklanan ürünlerin Al içeriği 1000 µg/L'ye kadar ulaşırken, plastik kapta muhafaza edilenleri Al içeriğinin <20 µg/L kadar olduğunu tespit etmişlerdir. Saklama kaplarında kalış süresinin de Al düzeyini etkilediğini göstermişlerdir.

Bir çalışmada ise preterm yenidoğanlar için kullanılan PB solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan tüm ürünler ve cihazların Al içeriği analiz edilmiştir. Ticari formülasyonlar, ürünler birleştirildikten sonra kullanılan çantalar, ilaçlar, infüzyon setleri, bütetler ve şırıngalar, PB solüsyonlarının Al içeriği üzerine etkileri açısından incelenmiştir. Ticari formülasyon ve ürünlerde Al içeriği saptanmıştır. Aynı zamanda, infüzyon setleri, bütetler ve şırıngalarda da kullanım esnasında kontaminasyona sebep olabilecek miktarda Al içeriği olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak karışım, dağıtım ve uygulama işlemleri sırasında Al düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve hastaya verilen PB solüsyonunun içindeki Al içeriğinin %56'sının ürünlerden, %35'inin karışım işlemi sırasında, %9'unun ise uygulama işlemleri esnasında kontamine olduğu bildirilmiştir (33).

Parenteral beslenen preterm bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır. Nörolojik gelişimde bozulmaya sebep olan bu durum, ileride çocukların biyolojik yapılarını, düşünme yetilerini, hareketlerini, duymalarını, duygularını, aileleri ve toplum ile ilişkilerini etkileyebilecek bir tehlikedir.

Alüminyumun organizmaya girmesine kısmen engel olmak ve paranteral solüsyonlarının daha sağlıklı kullanımlarını sağlamak için, paranteral beslenmeden tolere edilen en kısa süre içerisinde enteral beslenmeye geçilmeli ve devam ettirilmeli, PB hazırlanırken kullanılan ürünlerin en düşük Al içeriğine sahip olmasına özen göstermeli, paranteral beslenme solüsyonlarının hazırlandıkları cihazlardan, kondukları saklama kaplarından ve uygulandıkları malzemelerden kaynaklanabilecek Al kontaminasyonu değerlendirilmelidir ve uygun önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Frederick A, Moore MD. Compared with parenteral reduces postoperative septic complications. *Ann. Surg* 1992; 190:172-82.
2. Vinnars E, Wilmore D. History of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 225.
3. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM. Long-term total parenteral nutrition with growth in puppies and positive nitrogen balance in patients. *Surg Forum* 1967; 18:356-7.
4. te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:11-8.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics* 1986; 78:1150-4.
6. Smith BS, Kothari H, Hayes BD, et al. Effect of additive selection On calculated aluminum content of parenteral nutrient solutions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64:730-9.
7. Lukiw WJ. Evidence supporting a biological role for aluminum in chromatin compaction and epigenetics. *J Inorg Biochem* 2010; 104: 1010-1012.
8. Lima PD, Vasconcellos MC, Montenegro RC, Bahia MO, Costa ET, Antunes LM et al. Genotoxic effects of aluminum, iron and manganese in human cells and experimental systems: a review of the literature. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30:1435-1444.
9. Gura KM. Aluminum contamination in products used in parenteral nutrition: has anything changed? *Nutrition* 2010; 26: 585-594.
10. Arnold, C.J. Miller, G.G. Zello, G.A. Parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: The role of aluminum. *Nutr. Rev.* 2003; 61: 306-310.
11. Klein GL. Aluminum contamination of parenteral nutrition solutions and its impact on the pediatric patient. *Nutr Clin Pract* 2003; 18: 302-307.
12. Alfrey AC, Le Gendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. *The New Eng J Med* 1976; 294: 184-188.
13. Prior JC, Cameron EC, Knickerbocker WJ, et al. Dialysis encephalopathy and osteomalacic bone disease. *The Am J Med* 1982; 72:33-42.
14. Yokel RA. Aluminium exposure produces learning and memory deficits. A model of Alzheimer's disease. toxin- Induced Models Neurol Disord. In:Woodruff, Michael L.;Nonneman, Arthur J.Plenum. New York 1994: 301-318.
15. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:1337-43.
16. Klein GL, Targoff CM, Ament ME, et al. Bone disease associated with parenteral nutrition. *Lancet* 1980; 2:1041-1044.
17. Klein GL. Aluminum in paranteral solutions revisited again. *Am J elin Nutr* 1995; 61:449-56.
18. Driieke TB. Adynamic bone desease, anemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 12- 16.

19. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition. Fed. Regist. 2000; 65: 4103–4111.
20. Food and Drug Administration. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition; amendment; delay of effective date. Fed. Regist 2002; 67: 70691–70692.
21. Advenier E, Landry C, Colomb V, Cognon C, Pradeau D, Florent M et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition and aluminum loading in children on longterm parenteral nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36: 448–453.
22. Poole, R.L. Hintz, S.R. Mackenzie, N.I. Kerner, J.A. Aluminum exposure from pediatric parenteral nutrition: Meeting the new FDA regulation. JPEN J. Parenter. Enteral Nutr 2008; 32: 242–246.
23. Poole, R.L. Schiff, L. Hintz, S.R. Wong, A. Mackenzie, N. Kerner, J.A. Jr. Aluminum content of parenteral nutrition in neonates: Measured versus calculated levels. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 50: 208–211.
24. Poole RL, Pieroni KP, Gaskari S, Dixon T, Kerner JA. Aluminum exposure in neonatal patients using the least contaminated parenteral nutrition solution products. Nutrients 2012; 4:1566-74.
25. Koo WW, Kaplan LA, Bendon R, Succop P, Tsang RC, Horn J, Steichen JJ. Response to aluminum in parenteral nutrition during infancy. J Pediatr 1986; 109:877-83.
26. Bishop, N.J. Morley, R. Day, J.P. Lucas, A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. N Engl J Med 1997; 336: 1557.
27. Fewtrell, M.S. Bishop, N.J. Edmonds, C.J. Isaacs, E.B.; Lucas, A. Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: Bone health at 15-year follow-up. Pediatrics 2009; 124: 1372–1379.
28. Driscoll M, Driscoll DF. Calculating aluminum content in total parenteral nutrition admixtures. Am J Health-Syst Pharm 2005; 62:312-315.
29. Fausel CA, Newton DW, Driscoll DF, et al. Effect of fat emulsion and supersaturation on calcium phosphate solubility in parenteral nutrient admixtures. Int J Pharm Comp 1997; 1:54-59.
30. Bowman BJ, Ofner CM III, Schott H. Colloidal dispersions. In: Troy DB, ed. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st ed. Philadelphia, PA:Lippincott Williams & Wilkins; 2005:308.
31. Migaki EA, Melhart BJ, Dewar CJ, Huston RK. Calcium chloride and sodium phosphate in neonatal parenteral nutrition containing TrophAmine: precipitation studies and aluminum content. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; 36:470-5.
32. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Pomblum SC. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part I: salts, glucose, heparin and albumin. J Trace Elem Med Biol 2001; 15:95-101.
33. de Oliveira SR, Bohrer D, Garcia SC, do Nascimento PC, Noremborg S. Aluminum content in intravenous solutions for administration to neonates: role of product preparation and administration methods. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2010; 34:322-8.