

Modül 9.3

Farmasötik Açıdan Dolum ve Kullanıma Hazır Parenteral Nütrisyonun Hazırlanması: Geçimsizlik ve Stabilitenin Değerlendirilmesi; İlaçlar Eklenmesi

Peter Austin
Dina Ljubas Kelecic
(Stefan Mühlebach'a teşekkürlerimizle)

Çeviri: Kutay Demirkan

Öğrenim Hedefleri

- Parenteral nütrisyonunda (PN) farklı sistemlerin öğrenilmesi; kişiye göre hazırlanan PN karışımları ve endüstriyel olarak hazırlanmış çok bölmeli kullanıma hazır PN karışımlarının avantajları ve kısıtlamalarının öğrenilmesi
- Hepsi-bir-arada (All-in-One, AİO) PN karışımlarda, dolum/kullanıma hazır preparatlarla ilişkili risklerin (iyi üretim uygulamaları-GMP, potansiyel geçimsizlik reaksiyonları, ilaç hataları) ve eczacının görevleri ve nütrisyon dolum ünitesindeki sorumluluklarının öğrenilmesi
- Kesin belgelenmiş veya çok önemli olmadıkça, hepsi-bir-arada PN karışımlarına ilaç eklenmemesine ilişkin genel tavsiyenin anlaşılması
- AİO karışımlara intravenöz ilaç eklenmesi ile hem PN karışımına ve nütrisyon metabolizmasına ilacın etkisinin hem de PN karışımının ilaca etkisinin yarar-zarar yaklaşımının değerlendirilmesi

İçerik

1. Giriş
 - 1.1. Parenteral nütrisyon: Hepsi-bir-arada karışıma ayrı besin ögesi infüzyonu
 - 1.2. Hepsi bir arada karışımlar: önkoşulları, faydaları ve kısıtlamaları
 - 1.3. Endüstriyel parenteral nütrisyon karışımları: çok bölmeli torbalar, kişiselleştirilmesi, etiketlenmesi ve kullanılması
2. Parenteral Nütrisyonunda Dolum ve Karışımlar
 - 2.1. İyi Üretim Uygulamaları (GMP)
 - 2.2. Aseptik hazırlama tekniği
 - 2.3. Geçimlilik ve stabilite açısından hepsi bir arada karışımlar
 - 2.3.1. Su içinde yağ (yağ/su) tipi emülsiyon (fiziksel stabilite)
 - 2.3.2. Lipid peroksidasyonu ve vitaminlerde oksidatif kayıp (kimyasal stabilite)
 - 2.3.3. Elektrolit çökeltileri (fiziksel stabilite)
 - 2.4. PN rejiminin seçimi ve nütrisyon yönetimi
 - 2.5. Hepsi bir arada parenteral nütrisyon formülasyonuna ilaç eklenmesi
3. Özet
4. Kaynaklar

Önemli Mesajlar

- Akut ve uzun dönem (evde) PN tedavisinde, hepsi-bir-arada uygulaması, güvenli, etkin ve kolay olması açısından dönüm noktasıdır. Bu, hem teknik, farmasötik ve endüstriyel açıdan gelişmelerin hem de klinik araştırmaların ve gelişmelerin sonucudur;
- Standart hepsi bir arada karışımlar, hastanede akut bakım alan erişkin hastalardaki birçok PN tedavisi vakalarında kullanılmaktadır. Ancak, yoğun bakımdaki bazı hastalar, çocuklar (büyümekte olan) ve uzun dönem (evde) PN alan hastalar gibi özel ve değişen nütrisyonel gereksinimleri olan belirli hastalarda bireyselleştirilmiş ve özel yapılmış PN karışımlara da ihtiyaç vardır. PN, formülasyonu ve nütrisyon yönetimindeki yeri ile ilgili maliyet-etkinlik açısından iyi tasarlanmış ve güncel çalışmalar kısıtlıdır.
- Hepsi bir arada karışımların dolumu veya kullanıma hazır preparatlar olan endüstriyel hepsi bir arada karışımlar önemli farmasötik konulardır. Hepsi bir arada PN karışımların dolumu veya nütrisyonel bileşenler ve ilaçlar karıştırılırken İyi Üretim Uygulamaları (GMP) kurallarına uyulmalıdır. Kullanıma hazır karışımların kalitesi ve stabilitesini garanti edebilmek için, üretim gözetmeni eczacının özel sorumluluk alması gerekmektedir. PN'nin en iyi şekilde uygulanmasında güvenliliğinin ve etkililiğinin sağlanması açısından hepsi bir arada karışımların doğru şekilde etiketlenmesi, saklanması ve kullanılmasına yönelik standartlar, beslenme destek ekibi üyesi olan eczacı tarafından belirlenmeli ve yürürlüğe konulmalıdır;
- Karmaşık bileşimi ve yağ/su (o/w) emülsiyonu özelliği nedeniyle, hepsi bir arada PN karışımlar yüksek oranda ve potansiyel zararlı stabilite sorununa sahiptir. Stabilite sorununa neden olan reaksiyonlar arasında, her ikisi de önlenemez tıbbi hata olan, fiziko-kimyasal geçimsizlik ve yanlış aseptik hazırlama tekniğine bağlı mikrobiyal stabilite sorunu bulunmaktadır. Hepsi bir arada karışımlardaki en önemli geçimsizlik ve stabilite sorununa neden olan reaksiyonlar, fiziko-kimyasal reaksiyon tiplerine göre sınıflandırılabilirler: emülsiyonda bozulma, lipid peroksidasyonu, vitaminlerin oksidasyonu ve çözünmeyen çökeltilerin oluşması. Bu nedenle, bunların önlenmesine yönelik tedbirler için farmasötik uzmanlık ve tavsiye gereklidir ve farmasötik besin öğelerinin veya ilgili ilacın özellikleri göz önünde tutulmalıdır;
- Hepsi bir arada karışımlar, karmaşık formülasyonu ve yüksek oranda in-vivo ve in-vitro etkileşim potansiyelleri nedeniyle ilaç taşıyıcısı olarak uygun değildirler. Eğer, ilaç eklenmesi gerekiyorsa, ilacın gerekliliğinin önemine ve hepsi bir arada karışımdaki fiziko-kimyasal profiline ve ilaca bağlı olan risk değerlendirmesi için basit ve anlaşılması kolay yöntemlerin olması faydalıdır.

1. Giriş

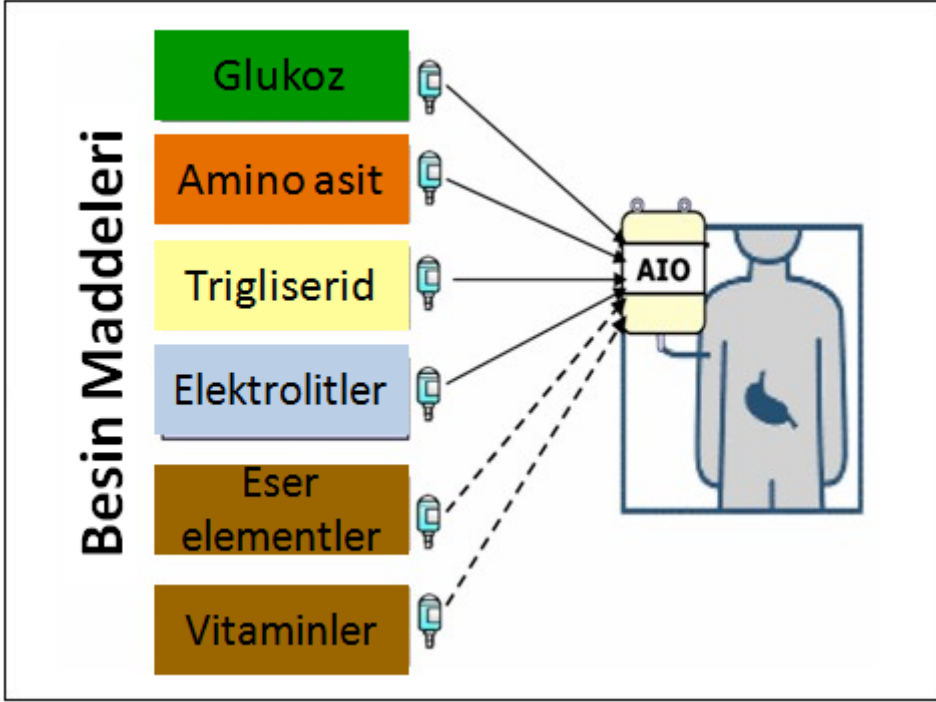
1.1 Parenteral Nütrisyon: Hepsi Bir Arada Karışıma Ayrı Besin Öğesi İnfüzyonu

1960'lardaki başlangıcından beri parenteral nütrisyon (PN) birçok (farmasötik olarak) sorunlar ile karşı karşıya kalmıştır (1), (**Tablo 1**). PN'un teknik gelişimi, hastalığa özgü metabolizmaya yönelik bilgi ve izlemin iyileşmesi ile birlikte yapılan çalışmalardan elde edilen klinik kanıtlar, PN'nun çeşitli endikasyonlarda uygun kullanımı ile hayat kurtarıcı veya yaşam destekleyici değerini göstermiştir.

Tablo 1. Parenteral nütrisyonunda sorunlar (1,5)

Tipleri	Sorun
Besin öğelerinin parenteral formülasyonu	Farmasötik olarak
Hacim kısıtlaması için hipertonic solusyonlara ihtiyaç	Farmasötik olarak
Uzun dönem (santral) venöz yol (kateterler)	Teknik olarak
PN'da uygulanabilirlik, etkinlik ve güvenlilik (uzun dönem)	Tıbbi olarak, hemşire bakımı açısından, farmasötik olarak
Dolum, kullanıma hazır ürünlerin hazırlanması ve uygulama esnasında sıkı asepsi, diğer İV tedavilerle PN'un geçimsizliği	Farmasötik olarak
Metabolik, fiziko-kimyasal bozuklukların önlenmesi/düzeltilmesi	Tıbbi olarak, farmasötik olarak

PN, gastrointestinal yetmezliğin üstesinden gelinmesine veya tek başına enteral nütrisyonunun gerekli besinleri sağlayamaması durumunda nütrisyonlar hedeflere ulaşılmasına olanak sağlar. Üstesinden gelmesi zor olan çoklu-şişeli sistemlerden kısmi PN karışımlara ve son olarak da hepsi-bir-arada (AİO, *All-in-One*) karışım sistemlerine geçiş ile, evrensel olarak uygulanabilir, kullanımı kolay, güvenli, ergonomik ve ekonomik bir klinik nütrisyon şekli ortaya çıkmıştır; ev PN'u için zemin oluşturmaktadır (2). İdeal olarak, bir hepsi bir arada PN karışımı, günlük nütrisyonel gereksinimlerin tamamını içeren tek bir torbadan tek bir santral intravenöz (i.v.) yol ile iyi tolere edilebilecek şekilde yeterince uzun bir süre boyunca uygulanmalıdır. Tipik bir erişkin PN ozmolalitesi ≥ 2000 mOsm/kg şeklinde yüksek olduğundan, santral venöz erişime (bazen uzun süre) ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 1). Özel durumlarda, kısa süreli destekleyici nütrisyonel bakım için, daha az konsantre çözeltiler içeren ve dolayısıyla daha düşük ozmolaliteye (maksimum 850 mOsm/L) sahip PN çözeltisi periferik olarak uygulanabilir.



Şekil 1. Hepsi-bir-arada parenteral nütrisyon karışımı

Günlük gereksinimlere doğrultusunda elektrolit eklenirken periferik PN'nin ozmolalitesi kontrol edilmelidir (**Tablo 2**). Hastaların bireysel beslenme ihtiyaçlarına göre PN içeriği ve uygulama hızı özelleştirilmelidir. Örneğin uzun dönem PN kullanırken veya besinleri farmakolojik aktif içerikler halinde (farmakonütrientler, nütrasötikler) uygularken olduğu gibi, böylece hastaya özgü bireyselleştirilmiş olarak hazırlanan formülasyon sağlanabilmektedir.

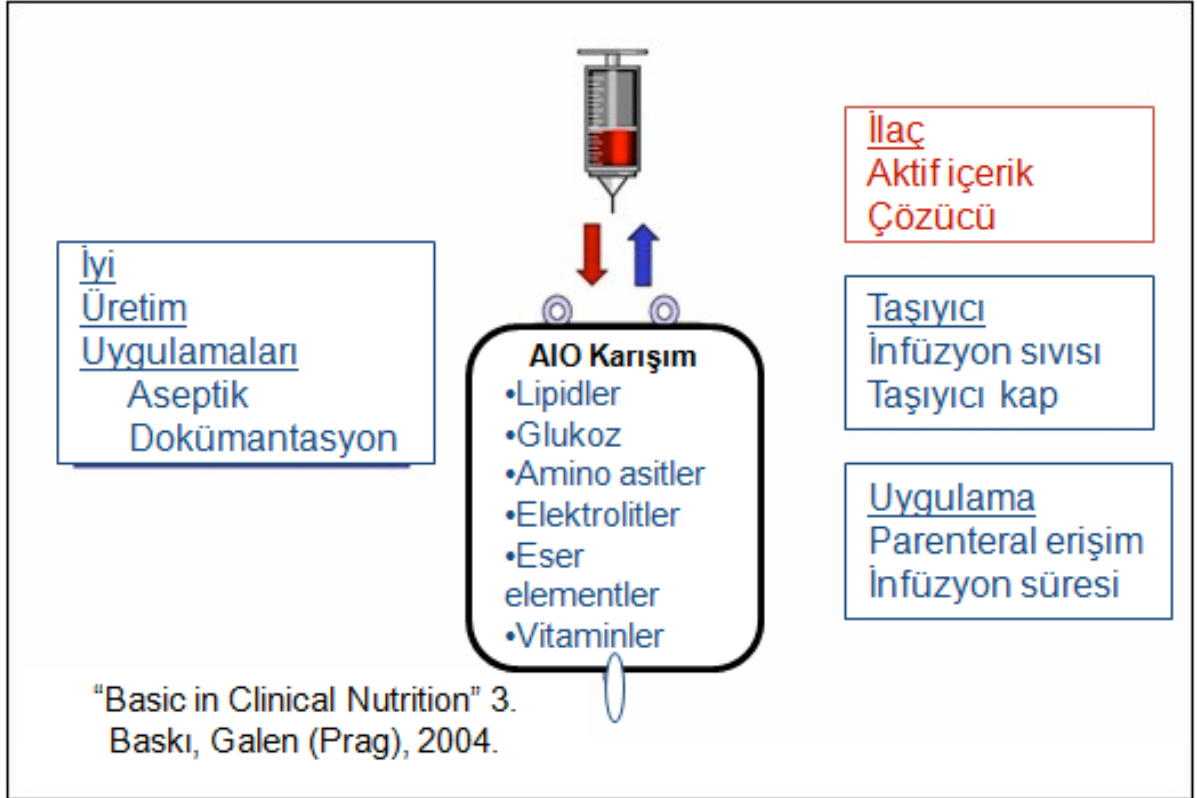
Table 2. İ.v. sıvılara günlük elektrolit eklenmesi ile ozmolalite artışı

Elektrolit	Standart PN (mmol/gün)	Tuz hali	Günlük Doz mmol (teorik)
Na+	80-100	NaCl	160-200
K+	60-150	KH ₂ PO ₄	180-450
		KCl	120-300
Ca ⁺⁺	2,5-5	CaCl ₂	7,5-15
		Ca (organik)	2,5-5
Mg ⁺⁺	8-12	MgSO ₄	16-24

Bu nedenle doğru hasta için doğru zamanda, doğru karışımın hazırlanabilmesi için kullanıma hazır hepsi bir arada karışımının farmasötik özellikleri konusunda nütrisyon destek ekibi (NDE) eczacısından destek alınması gerekmektedir. PN sıklıkla enteral nütrisyonu destekleyici niteliktedir. PN rehberleri hastalığa/organa özgü bir yaklaşımla (ESPEN [3]) ve form-ilişkili yaklaşımla (Alman Nütrisyonel Tıp Derneği [4]) veya CG32 Sağlık ve Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü (NICE) rehberi (5) şeklinde mevcuttur. Karışımındaki farklı fizikokimyasal etkileşimler (geçimsizlikler) sonucu karışımın ve her bir bileşenin stabilitesi sadece in vitro değil aynı zamanda in vivo

olarak olumsuz yönde etkilenebildiğinden, AİO PN karışımlarında çok sayıda bileşen bulunması, kısıtlı stabiliteye sahip karmaşık bir formülasyon oluşumuna neden olmaktadır. Bu farmasötik özellikler, PN'nin kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde büyük etkiye sahip olduğundan, çok disiplinli NDE içerisinde yer alan eczacıya özgü önemli sorumluluklar oluşturmaktadır (6-10).

AİO karışımının içerisinde ilaç eklenmesi gerektiğinde ilaç etkileşimi durumu daha da karmaşık hale gelmektedir (6) (**Şekil 2**).

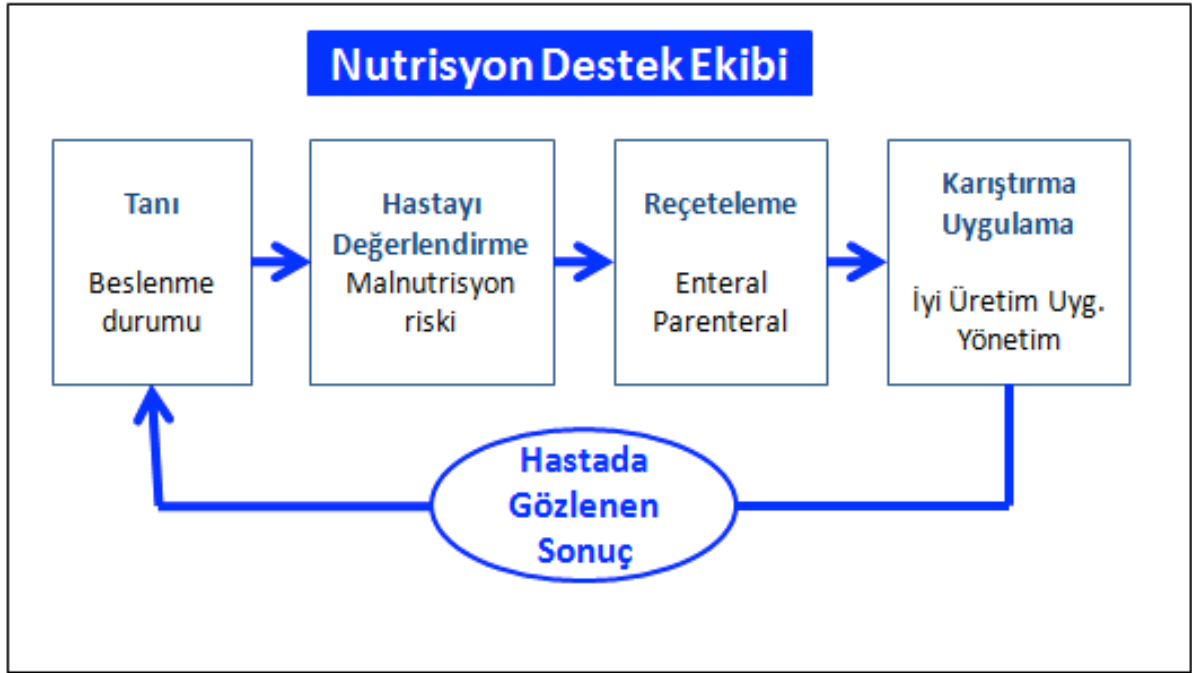


Şekil 2. Parenteral nütrisyon ilaç eklenmesi: genel kaygılar

Önlenebilir tıbbi hatalar olarak görülen geçimsizliklerin ortaya çıkmasını önlemek için doğru farmasötik tavsiye gerekmektedir (11-14). Lipid içermeyen ikisi-bir-arada PN karışımları veya elektrolit içermeyen lipid emülsiyonlarının aksine (15), kullanıma hazır hepsi bir arada karışımlar sadece kısıtlı ve özel saklama ve uygulama koşullarında stabilite gereksinimlerini yerine getirmektedir; tüm içerikler eklendikten sonra en fazla birkaç gün ile sınırlı olan raf ömrü, başlıca kısıtlayıcıyı nedenidir. Bu durum, tamamen kullanıma hazır büyük ölçekli hepsi bir arada karışımların endüstriyel olarak hazırlanmasına izin vermemekte, ancak kullanımdan hemen önce tamamlanmış ve uygulamaya hazırlanmış stabil hepsi bir arada karışımlara sahip olmamızı sağlamaktadır. Kullanıma hazır ürünün son hali için hastane eczanesi gibi dolun veya iv karışım hazırlama servisi gerekmektedir. Böylece kullanıma hazır ürün kullanılacağı doğru yere zamanında ulaştırılmış ve uygun kalite güvencesi sağlanmış olmaktadır.

1.2 Hepsi Bir Arada Karışımlar: Önkoşulları, Faydaları ve Kısıtlamaları

Hastaya özgü farklı besin öğelerine yönelik özel ihtiyaçlar klinik duruma, genel besin alımına ve PN'nin olası yan etkilerine göre değişmektedir. Bu durum, belirli bir bireydeki AİO beslenme formülü için oldukça küçük terapötik indekse yol açmaktadır. Ek olarak, farklı besin öğeleri metabolik veya inflamatuvar durumu (antioksidanlar gibi mikro elementler, omega-3 esansiyel yağ asitleri veya belirli aminoasitler [glutamin] gibi farmakonürientler) değiştirebilen farmakolojik etkiler gösterdiğinden, terapötik nedenlerle kullanılabilir. Bu nedenle standart rejimler çoğunlukla kısa süreli kullanımlarda endikedir ancak yine de kişiselleştirilmeleri gerekmektedir (**Tablo 3**). Bu durum, PN ile ilgili komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek için hastanın iyi izlenmesinin ve NDE'nin tecrübesinin önemini vurgulamaktadır (3). Pek çok hasta için özellikle kararsız koşullarda (kritik hasta) olan veya evde uzun süreli bakım alan hastalar için PN rejiminin uyarlanması gerekmektedir. Deneyimli karışım hazırlama servisine erişimi olan NDE'deki eczacının uzmanlığı, daha özgü veya bireyselleştirilmiş beslenmeler sağlamak için büyük önem taşımaktadır (16-20) (**Şekil 3 ve 4**).



Şekil 3. Klinik Nütrisyon: multidisipliner uygulama (Mühlebach S. *Aktuel Ernaehr Mer* 2002;27:425-30 yayınından uyarlanmıştır)



Şekil 4. Laminar hava akımı kabininde vakum ile dolum cihazı kullanılarak aseptik PN karışımı hazırlama

İ.v. karışım hazırlama servisi farmasötik gözetim altında yürütülmeli ve üretim için yasal, teknik ve profesyonel hususlara uyulmalıdır. PN karışımlarının zamanında, gerekli kalite güvencesi sağlanarak, doğru etiketleme yapılarak ve reçetelemeye, saklamaya ve uygulamaya yönelik talimatlar ile dağıtımı yapılmalıdır (4,21).

İyi Üretim Uygulamaları'na uygun şekilde hazırlanan kullanıma hazır hepsi bir arada PN karışımları (aşağıda anlatılmaktadır) ile daha önceleri kullanılan çoklu-şişeli sistemlerde sık görülen ciddi komplikasyonlar azalmaktadır (**Şekil 5**):

- Enfeksiyöz komplikasyonlar
- Metabolik komplikasyonlar ve azalmış tolerans
- Mekanik komplikasyonlar (kateter tıkanması)
- Karışımlarda bozulma (stabilite sorunu): toksisite
- İlaç hataları: yanlış yönetim, bileşenlerin hatalı uygulanması (22)
- Rahatsızlık ve düşük yaşam kalitesi (çoklu i.v. erişim ve bağlantıların yönetimi, mobilite);
- Maliyet (ürün maliyeti, morbidite, mortalite).

• Enfektif	Mikrobik kontaminasyon <i>Aseptik dolum/karıştırma: İyi Üretim Uygulamaları</i>
• Metabolik	Besin ögesinin uygulanması / tolerans <i>PN ilişkili hiperglisemi, refeeding sendromu, kemik kaybı</i>
• Mekanik	Kateter tıkanması <i>Dolum/karışım esnasında geçimsizlikler: çökelti oluşumu</i>
• Toksikite	Zararlı reaksiyon ürünleri <i>Lipid (PUFA) ve karaciğer disfonksiyonu</i> <i>Emülsiyonda bozulma; lipid peroksidasyonu</i>
• Hatalar	Yanlış ürünler/dozlama/zamanlama <i>Uygun olmayan kullanıma hazır ürünler</i>
• Yaşam Kalitesi	Manipülasyonlar, hasta bakımı <i>İ.v. erişim imkanları, bağlantıların yönetimi, mobilite, evde PN</i>
• Maliyet	Maliyet etkinlik <i>Standartlar, çok bölmeli torbalar</i>

Şekil 5. Parenteral nütrisyona bağlı riskler









Bu nedenle, hepsi bir arada karışımlar ideal ve en uygun PN formunu sağlamaktadır. Yüksek ve uyumsuz miktarda besin ögesine ihtiyaç duyan yenidoğanlar istisna oluşturmaktadır.

1.3 Endüstriyel Parenteral Nütrisyon Karışımları: Çok Bölmeli Torbalar, Özelleştirilmiş Kullanımı (Etiketleme) ve Kısıtlılıkları

Dolum teçhizatlarının (aseptik üretim) ve iş gücünün yüksek sermaye bedeli nedeniyle (Şekil 4) PN'un tekniksel gelişimi tetiklenmiştir. Bu durum, yeni dağıtım sistemleri ve PN karışımlarının daha stabil, güvenli ve kullanımı kolay hale getirmek için endüstriyel üretime duyulan ihtiyacı da içermektedir. Lipid içeren hepsi bir arada PN karışımlara uygun torbalar için, etil-vinil-asetat (EVA) gibi yeni plastik materyaller, polivinil klorür (PVC) PN torbalarının yerini almış, ancak bu torbaların hava geçirgenliği nedeniyle içeriğin oksidasyona uğramasına karşı koruyuculuğu bulunmamaktadır. Dolum merkezlerinde, dolum cihazları kullanılarak torbaların dolumu kolaylaştırılmış ve dokümantasyon ve bireysel olarak hepsi bir arada karışımların etiketlenmesi sağlanmıştır (Şekil 4).

Aminoasit, glukoz ve elektrolitler içeren stabil ikisi bir arada PN karışımlar ticari olarak üretilmektedir. Bu konsantre aköz solüsyonların, paralelinde bir lipid şişesi ile beraber infüzyonla veriliyor olması, çoklu şişeli PN sistemlerine göre iyileşme sağlamış ve

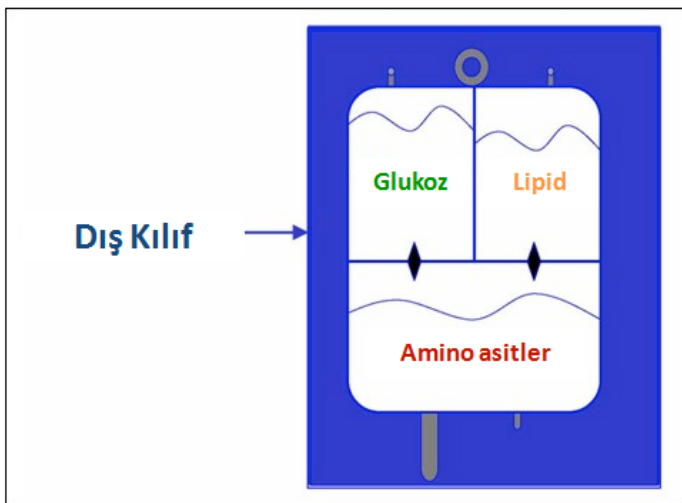
enerji (karbonhidrat) ile birlikte protein sentezi için gerekli amamino asitin verilmesini sağlayarak daha az etki riski azalmaktadır (**Şekil 6**).

	Tek Bileşenli Şişeler	Kombine Bileşenli Şişeler	2:1 Karışımlar	3:1 (AIO) Karışımlar
Amino asit				
Glukoz				
Lipid				
Hazır Torba	(-)	(+)	+	++

N.N. Parenteral Nutrition.
Basic in Clinical Nutrition, 3. Baskı, ESPEN/Galen, Prag, 2004.

Şekil 6. Parenteral nütrisyonda taşıyıcı sistemler

Bir sonraki gelişme, temel elektrolit profiline sahip, her makro besin ögesinin kendi bölmesinde bulunduğu endüstriyel çok-bölmeli torba sistemleridir. Çok katlı torba materyaline sahip yeni çok bölmeli torbalar buhar sterilizasyonuna ve uzatılmış mikrobiyal stabilite imkanı sağlamaktadır (23). Hava geçirmez plastik folyolu koruyucu özel ambalaj ile oksidasyonu önleyerek hepsi bir arada karışımların raf ömrünün aylarca uzamasına olanak sağlamıştır. Böylece, tam standarda yakın hepsi bir arada karışımların veya ön karışımların (**Şekil 7**) endüstriyel olarak üretimi mümkün olmuştur. Kullanım öncesi, bölmeler arasındaki sızdırmaz kapakçık bastırılarak açılmalı ve içerikler dış torba içerisinde kapalı bir sistemde (aseptik olarak) mekanik şekilde karıştırılmalıdır.



Şekil 7. Parenteral nütrisyonda çok bölmeli torba (Mühlebach S. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:291-6 yayınından uyarlanmıştır)

İlave besin öğeleri, elektrolitler veya oligo-elementler, geçimsizliği de dikkate alan tanımlanmış aseptik karıştırma yöntemlerine göre eklenebilmektedir. Böylece uygulama zamanı kısıtlı ama kesin olan kullanıma hazır hepsi bir arada PN karışımlarının bireyselleştirilmesine olanak sağlanmaktadır. Ürün sunucusu tarafından bildirilen fizikokimyasal stabilite verileri, seçili ve test edilmiş ek bileşenleri ile kullanıma hazır karışımların güvenli olarak hazırlanmasına yardımcı olmaktadır.

Hastanelerde, bu tür standart PN rejimleri çoğunlukla erişkin hastada kullanılmaktadır (24, 25). Bu nedenle tamamen dolum ile hazırlanmış hepsi bir arada karışımlar yerine endüstriyel ön karışım olarak hazırlanmış hepsi bir arada karışımların kullanımı daha yaygındır. Çok bölmeli endüstriyel PN torbaları, hastaların PN ihtiyaçlarını karşılamakta ve genel bir erişkin akut bakım hastanesi popülasyonunda EN ile birlikte süreli ve kısıtlı PN kullanımı için PN önerilerine uymaktadır (26). Ancak, altta yatan hastalıklara ve/veya büyümeye (pediatrik hastalar) bağlı özel ve değişken beslenme gereksinimlerine sahip hastalar (**Tablo 3**) veya uzun dönem PN gereken hastalar (18, 20) için bireysel olarak hazırlanmış PN karışımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle de tecrübeli iv dolum/karışım hazırlama servisine hala gereksinim duyulmaktadır (27).

Tablo 3. Parenteral nütrisyon gereksinimleri

DGEM PN Guidelines in paediatrics (ESPGHAN) J Ped Gastro Nutr 2005;41:S1

NN in: Basics in clinical nutrition, 4th edition, Galén/ESPEN, Prague 2011

NN in: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill, 2006

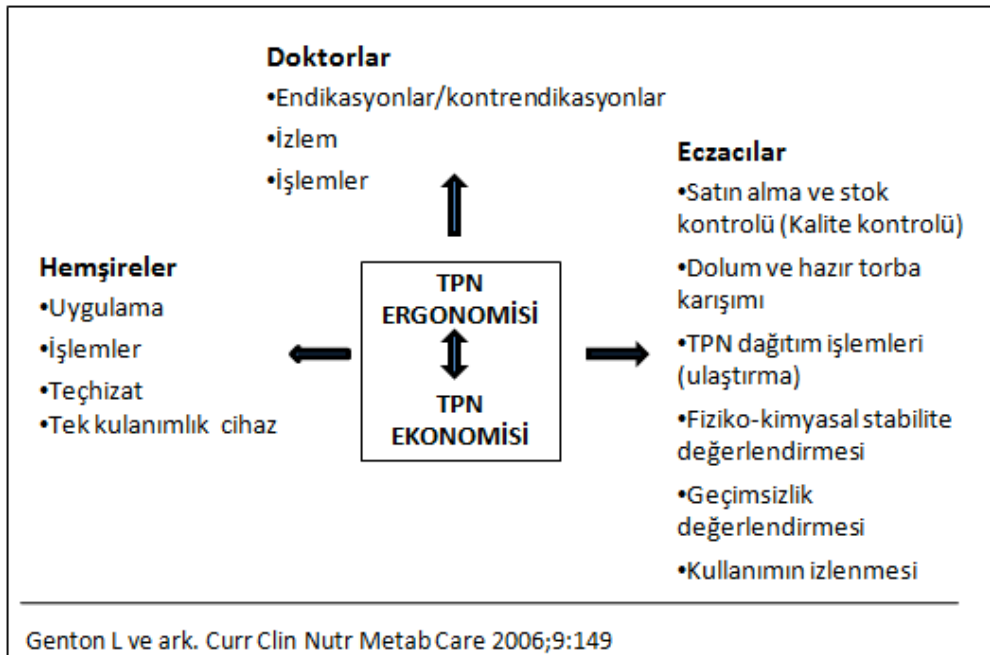
Specific hospital guidelines on clinical nutrition: Kantonsspital Aarau (Switzerland), 3rd edition 2005; Inselspital Bern (Switzerland) 3rd edition 2010

	Yenidoğan	Erişkin	AİO Karışımlar "1850-16" 75 kg hasta için ortalama [24 saatlik toplam doz]
Enerji Gereksinimi [kcal/kg]			
Protein dışı enerji	90-110	(20-)25-30(-35)	1800
Temel metabolik oran	35-50	15-20	
Büyüme	45	-	
Makro Besin Öğeleri [g/kg]			
Glukoz	16-20	3-5	250 (1000 kcal)
Trigliseridler	1(-2-3)	1	75 (680 kcal)
Esansiyel yağ asitleri (C _{18:2-3})	0,1-0,25	0,02-0,04	~5 g
Protein (a.a. düzenli!)	2,0-3,5	(0.8-)1,2(-1,8)	100 g (16 g N)
Elektrolitler [mmol/kg]			
Na	2,5	1	100
K	1-3	1	60
Ca	1-2	0,05	4
Mg	0,5	0,15	5
Fosfat	2	0,2	25 (5'i lipitten)
Su [ml/kg]	60-130	30	1950
Mikro Besin Öğeleri (Günlük gereksinimler) Vitaminler			
A vitamini (retinol)		1000 µg	1000 *

D vitamini (kolekalsiferol)		10-15(-20) µg	5,5*
E vitamini (α-tokoferol)		10-15 µg	10,1*
K vitamini		100-200 µg	10 mg (ayda bir)
B1 vitamini (tiamin)		2-3 mg	3,5*
B2 vitamini (riboflavin)		2-4 mg	5,7*
B6 vitamini (pidoksin)		3-4 mg	5,5*
Niasin		40 mg	46*
B12 vitamini		3-6 µg	6,0*
Folik asit		400 µg	400*
Biotin		60-75 µg	69*
C vitamini		40-100 mg	125*
Eser Elementler [µmol]			
Demir		20-40	50
Çinko		50-100	50
Bakır		5-20	5
Manganez		3-5	5
Selenyum		0,5 (-2,5)	0.3
İyot		1	1
Krom		0,2-0,5	0,5
Molibdenyum		0,1-0,2	0,2

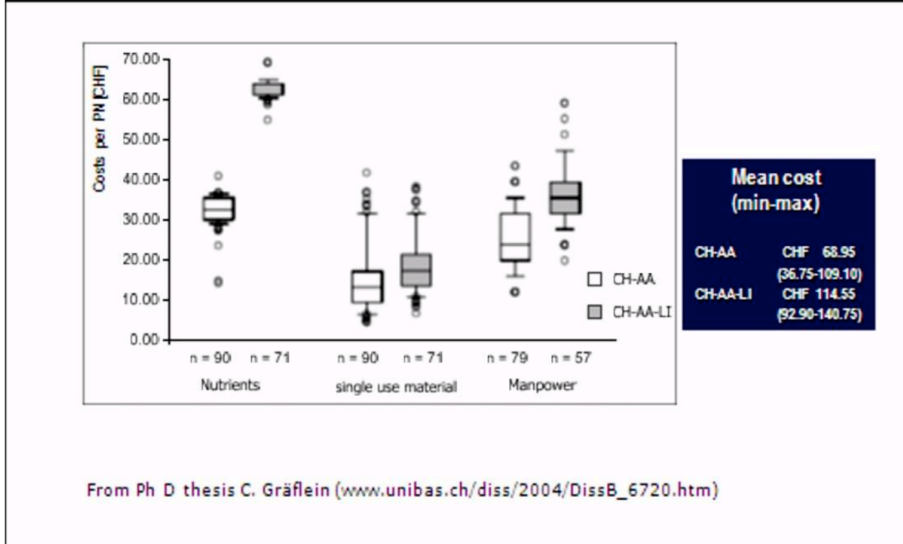
Ayrıca, kullanıma hazır ürünün son halinin aseptikliği ve doğru etiketlenmesi, hatalardan ve yanlış kullanımdan kaçınmak için önem taşımaktadır (4, 14, 22,26). Hasta adı, uygulama tarihi, uygulama hızı ve infüzyon süresi (ml/saat), detaylı içeriği (birimleriyle içeriğin konsantrasyonu ve dozları), lot numarası, son kullanım tarihi ve uygun saklama koşulları gibi standart bilgiler etikette yer almalıdır (21).

Farklı PN sistemlerinin maliyet etkinliğinin ve genel faydalarının değerlendirildiği az sayıda farmakoekonomik ve ergonomik çalışmalar bulunmaktadır ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (2, 26) (**Şekil 8**).



Şekil 8. Parenteral nütrisyonunda iş yükü

Bu araştırmalar ayrıca farmasötik dolum (**Şekil 9**) ile kullanıma hazır endüstriyel karışımların karşılaştırılmasını ve klinik beslenmede uygun PN kullanımı ve yönetimi ile ilgili tavsiye/kontrol gibi konuları da kapsayacak şekilde NDE'nin desteğini ve iş yükünü de değerlendirmelidir (2, 25-27).

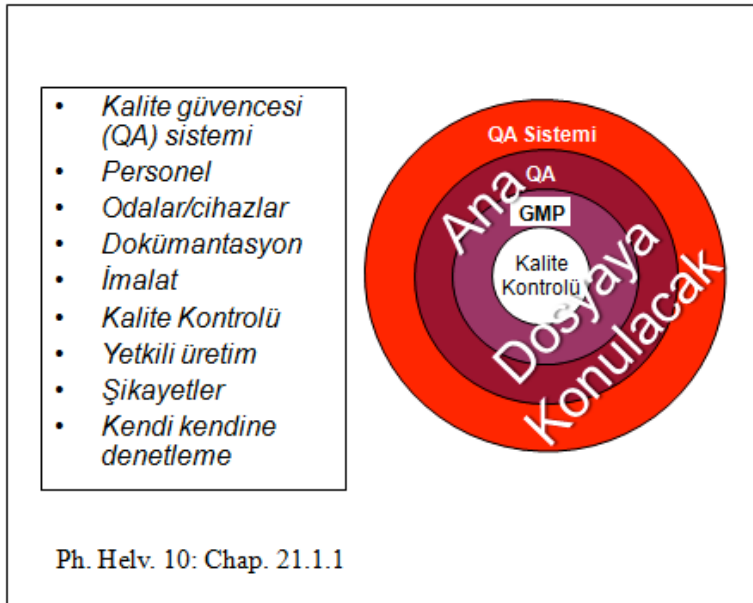


Şekil 9. Yenidoğanda PN dolum maliyeti

2. Parenteral Nütrisyonda Dolum ve Karışımlar (i.v. Karışım Hazırlama Servisi)

2.1. İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

Kullanıma hazır hepsi bir arada PN karışımlar, sadece kısıtlı stabilitesi ve raf ömrü olan karmaşık farmasötik formülasyonlardır. Genellikle hemen kullanıldıklarından, kullanıma hazır hepsi bir arada beslenmenin aseptik dolumu veya karışımı sonrası, son halinin analitik olarak kalite değerlendirilmesini yapmak zordur. Bu nedenle, işlem dokümantasyonu, validasyonu ve işlem esnasındaki kontroller bir karışım ünitesinin kalite güvencesi ve GMP açısından çok önemlidir (28-30) (**Şekil 10**).



Şekil 10. GMP kuralları ve içeriğinin bölümleri

Dolum ve karıştırma ünitesini yürütebilmek için, sorumlu eczacının üretim ve dağıtım için yasal gereksinimlere bağlı kalması gerekmektedir. İyi kalitede ürünlerin üretimi ve güvenli kullanımları için, uygun organizasyon, protokoller ve teknik tedbirler anahtar görevi görmektedir. NDE ile birlikte çalışılırken PN karışımlarının farmasötik olarak hazırlanması için uygun GMP uygulamasına duyulan ihtiyaç önem taşımaktadır. İsveç Farmakopesi'nde yer alan, farmasötik olarak küçük ölçekli üretimler için GMP kuralları (30), 2005 yılından itibaren yasal olarak zorunluluk teşkil etmektedir. Monograflar ve Birleşik Krallık'taki gereklilikler, Farmasötik Denetleme Sözleşmesinin (PIC) uluslararası kurallarının derlenme yardımcı olmuştur. GMP de dahil olmak üzere kalite güvencesi için kaynak olarak esas doküman, ana dosyadır. USP'de farmasötik dolum ile ilgili özel bir bölüm bulunmaktadır (31). Farklı disiplinlerdeki sağlık profesyonelleri tarafından PN dolumunda farmasötik görevlerin tanımlandığı rehberler hazırlanmıştır (21). Kendi kendine değerlendirme, eleştirel tekrarlar ile hata analizleri ve uzmanlar tarafından yapılan denetimler yüksek güvenlik düzeyinin devamlılığını sağlar ve farmasötik üretimdeki hataları önler. Uzmanlığı ve pratik bilgileri gerekli düzeylerde tutabilmek için, görevli farmasötik personelin düzenli olarak eğitimi ve güncellenmesi zorunludur.

2.2. Aseptik Hazırlama Tekniği

Kullanıma hazır hepsi bir arada PN karışımı, steril ve apirojen olması gereken, büyük ve karmaşık bir formülasyondur. Kullanıma hazır PN'daki ısıya dayanıksız içeriklerin (yağ emülsiyonu, vitaminler, farklı aminoasitler gibi) reaktivitesi nedeniyle, en sonda ısı ile sterilizasyon mümkün olmadığından, mikrobiyal kontaminasyonu önleyebilmek için tüm PN dolum/karıştırma işlemleri esnasında sıkı aseptik yöntemlere uyulmalıdır. Karıştırma ve dolum için steril bölmeler ve cihazların kullanılması, çalışma alanında kontaminasyonun önlenmesi ve çalışanların özel eğitimi ve yeterlilikleri gereklidir. Alınması gereken tedbirler:

- Hazırlama alanı için: A tipi temiz oda gereksinimleri

- Çalışanlar için: işlem yöntemlerine (aseptik) uyum (SOP)
- Dolum/karıştırma işlemleri: sıkıca kontrol edilmiş, tanımlanmış ve onaylanmış işlemler

A tipi veya klas-100 (en fazla 3500 partikül $\geq 0.5 \mu\text{m}$, havada en fazla $20 \geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$). Bunu sağlamak için, uygun laminar hava akımı (LAF) kabinleri (**Şekil 5**) veya izolatör kullanılabilir. Çalışılan yüzeyin ve materyallerin temizliği ve dezenfeksiyonu sağlanmalı ve doğru çalışma yöntemleri (SOP) tanımlanmalı ve onaylanmalıdır.

Risk planına dayanarak aseptik karıştırma yöntemlerinin performansı ortamda doldurulan miktarlar ile onaylanmalıdır. Çalışan personelin yeterliliği ve performansı düzenli olarak kontrol edilmeli ve kaydedilmelidir. Kişisel hijyen, özel kıyafetler ve steril eldiven kullanma gibi kontaminasyonu önleme tedbirlerini de içeren, düzenli ve bireysel pratiğe dayalı olarak değerlendirilen eğitim toplantıları planlanmalı ve kaydedilmelidir (30-31).

Bu farmasötik standartlara göre mikrobiyal risklerin büyük ölçüde azaltılması, PN gerektiren hastaların hayatta kalmasını sağlamak ve santral venöz erişimin güvenli ve uzun süreli kullanımı için dönüm noktasıdır. Bu durum, dolum ünitesi için özel eğitim almış (farmasötik) personele ve onların gözetimi için deneyimli eczacıya ihtiyaç olduğunu açıkça göstermektedir. Özel eğitim almamış hemşire ve klinisyenler gibi sağlık profesyonelleri tarafından servis katlarında aseptik hazırlama ile çoğunlukla farmasötik standartlara ulaşamadığından merkezi olarak hazırlanması tercih edilmelidir (27).

Risk altındaki hastalardaki enfeksiyon komplikasyonlarını en aza indirgeyebilmek için, bazı durumlarda set-içi filtrelerin kullanımı önerilmektedir (4). Kontamine olmuş bir PN karışımından bakteriyi yok edebilmek için, lipidsiz ikisi bir arada karışımlarda $0,22 \mu\text{m}$ boyutunda filtreler ve yağ damlaları $0,2 \mu\text{m}$ filtrasyon büyüklüğünü aştıklarından dolayı lipid içeren karışımlarda $1,22 \mu\text{m}$ boyutunda filtreler kullanılmalıdır (2.3.1). Ancak, her iki boyut büyüklüğü de çökeltiler için etkili olsa da bakterilere karşı etkinlikleri eşit değildir (2.3.3).

2.3. Geçimlilik ve Stabilitate Açısından Hepsi Bir Arada Karışımlar

2.3.1. Yağ/Su (O/W) Emülsiyonları (Fiziksel Stabilitate)

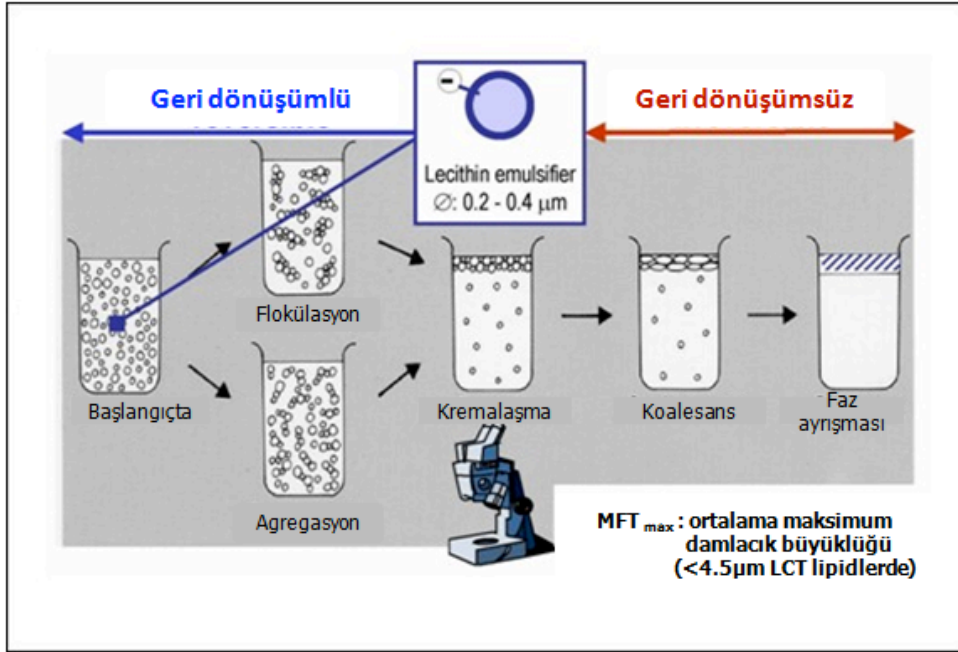
Tipik bir hepsi bir arada PN karışımı, 40-50 çözünmüş bileşen içerir (**Tablo 4**); lipid içeriği nedeniyle bu karışım bir yağ/su emülsiyonudur.

Tablo 4. Parenteral nütrisyon hastalarında ilaç tedavisi rehberi (uyarlanmıştır (6))

Sıralama	Sorular	Açıklama
1. basamak: i.v. ilaca ihtiyaç	Bu ilaca ve i.v. yola ihtiyaç var mı?	
2. basamak: birlikte uygulamaya ihtiyaç, hepsi bir arada PN içine karıştırmanın göz önünde tutulması (güvenliyse)		Alternatif formülasyonlar kullanılabilir.
3. basamak: ilaç profili	Alternatif i.v erişim	Çeşitli i.v. ilaç kullanan

	var mı ve/veya aralıklı uygulama mümkün mü?	hastalarda (akut bakım) çok lümenli kateterler önerilmektedir. Y tipi kateterde ilacın PN ile birlikte kullanımına ilişkin geçimlilik ve stabilite kanıtları.
4. basamak: dokümantasyon ve karışımın kontrol edilmesi	Uzun dönem (evde) aralıklı PN alan hastalarda ilaçların uygulanmasına imkan olmaktadır.	

Güvenli ve iyi tolere edilebilen i.v. yağ emülsiyonunda damlacık boyutu dağılımı şilomikronlara benzer şekilde, fizyolojik olarak üst sınır partikül boyutu 5 µm (ince kan damarı çapı) kadardır. Emülsiyon stabilitesindeki dayanıksızlık ve faz ayrışmasına (**Şekil 11**) neden olan ciddi geçimsizlik potansiyeli önemli bir güvenilirlik sorunudur.



Şekil 11. Lipid emülsiyon destabilizasyonu (NN in: *Basics in clinical nutrition*, 4th edition, Galén/ESPEN, Prague 2011 yayınından uyarlanmıştır)

Parenteral lipid emülsiyonlarının içeriği (kiloya göre yağ yüzdesi)

		Intralipid	Lipofundin Medialipid	Structolipid	Clinoleic	Omegaven	Lipoplus Lipidem	SMOF Lipid
C8:0	Caprylic acid	-	29.6	24.3	-	-	26.2	16.2
C10:0	Capric acid	-	19.1	9.9	-	-	19.8	11.4
C12:0	Lauric acid	-	0.3	0.2	-	0.7	-	-
C14:0	Myristic acid	0.1	0.1	0.1	-	5.5	1.0	1.0
C16:0	Palmitic acid	11.0	6.5	7.6	13.0	10.4	6.1	9.1
C16:1 ω 7	Palmitoleic acid	0.1	-	0.1	0.8	9.4	0.2	1.7
C18:0	Stearic acid	4.3	2.0	3.0	3.6	1.2	2.6	2.8
C18:1 ω 9	Oleic acid	22.5	1.3	15.7	56.6	8.5	11.4	27.7
C18:2 ω 6	Linoleic acid	53.8	35.0	33.7	17.2	1.8	21.9	18.6
C18:3 ω 3	α -linolenic acid	6.9	5.8	4.2	2.4	1.2	3.1	2.4
C18:4 ω 3	Stearidonic acid	-	-	-	-	6.2	-	-
C20:4 ω 6	Arachidonic acid	0.1	-	0.1	0.6	1.6	0.4	0.5
C20:5 ω 3	Eicosapentaenoic acid	-	-	-	-	23.7	3.3	2.4
C22:6 ω 3	Docosahexaenoic acid	0.3	-	0.3	0.1	27.7	3.0	2.6

Intralipid: %100 soya yağı

Lipofundin/Medialipid: %50 soya yağı, %50 orta zincirli trigliseridler

Structolipid: %100 yapılandırılmış trigliseridler

Clinolei: %20 soya yağı, %80 zeytin yağı

Omegaven: %100 balık yağı

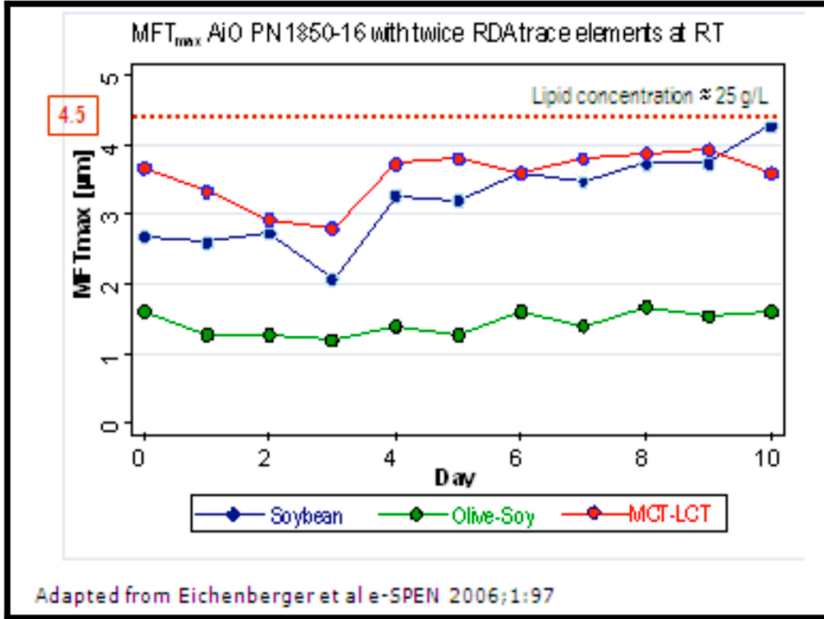
Lipoplus/Lipidem: %40 soya yağı, %50 orta zincirli trigliseridler, %10 balık yağı

SMOF Lipid: %30 soya yağı, %30 orta zincirli trigliseridler, %25 zeytin yağı, %15 balık yağı

Şekil 12. PN'da kullanılan lipidler ve içerikleri

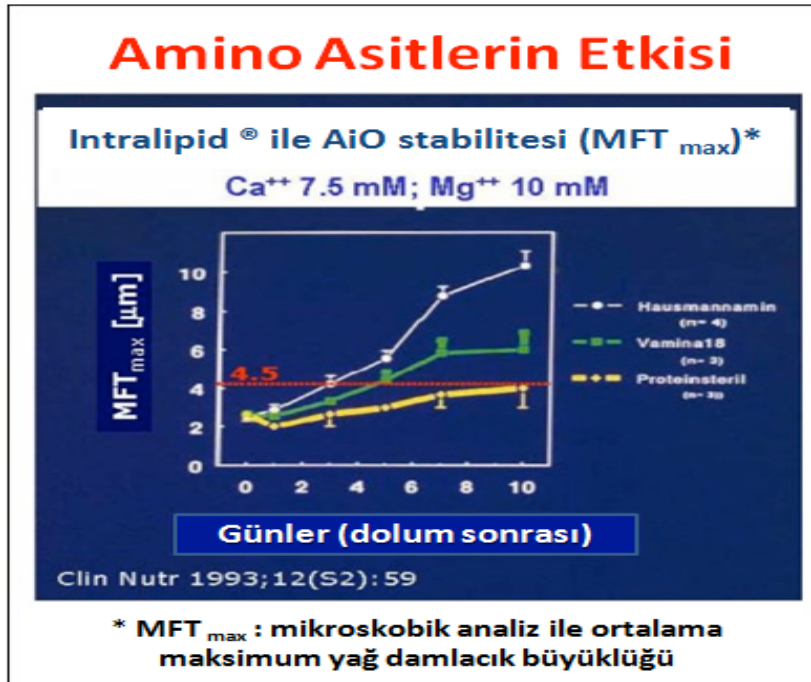
İki ve üç değerlikli katyonlar (elektrolitler, eser elementler) yüksek konsantrasyonlarda mevcutsa, negatif yüklü emülsifiye edicilerle (lesitin) köprü oluştururlar ve lipid damlacıklarının negatif yüzey potansiyellerini azaltmaktadır (geri çekme güçleri). Sonuçta, yağ damlacıkları kümeleşebilmekte veya biraraya gelebilmektedir (koalesans). Unutulmamalıdır ki, Ca⁺⁺ gibi iki değerlikli bir katyonun, Na⁺ gibi tek değerlikli bir katyona göre 60 kat daha fazla stabilitesini bozucu etkisi vardır (32). Büyük çaplı yağ damlacıklarının oranındaki bir artış, şilomikron benzeri lipid emülsiyonlarının oluşmasına ve dağılımının bozulmasına neden olmaktadır. Büyük çaplı yağ damlacıkları (>5 μ m), kılcal damarlarda tıkanıklığa (emboli) ya da oksidatif strese ve doku hasarına neden olarak hastaya zarar verebilmektedir (33).

İ.v. lipidlerin emülsiyon stabilitesinin değerlendirilmesine USP'de yer verilmiştir (34). Optik duyarlılık yöntemi (ışık tutulması) üreticiler tarafından kullanılan temel yöntemdir ve karışımın stabilite kontrolünde rutin testler arasında yer almamaktadır. Az ayrıntılı, düşük maliyetli, ancak yine de hassas olan standart mikroskopik yöntemlerle de lipid emülsiyonundaki bozulma, damlacık-dağılım eğrisinin üst kısmındayken bile, erkenden fark edilebilmektedir. Bu yöntem, eczanedeki dolun ünitesinde hepsi bir arada karışımların stabilite kontrolü için faydalıdır (35). Farklı lipidlerin ve amino asitlerin (Şekil 13), hepsi-bir-arada karışımların emülsiyon stabilitesinde büyük etkileri olabilir ve ayrı ayrı olarak kontrol edilmelidirler.



Şekil 13. Hepsi bir arada karışımların emülsiyon stabilitesi: yağ tipi

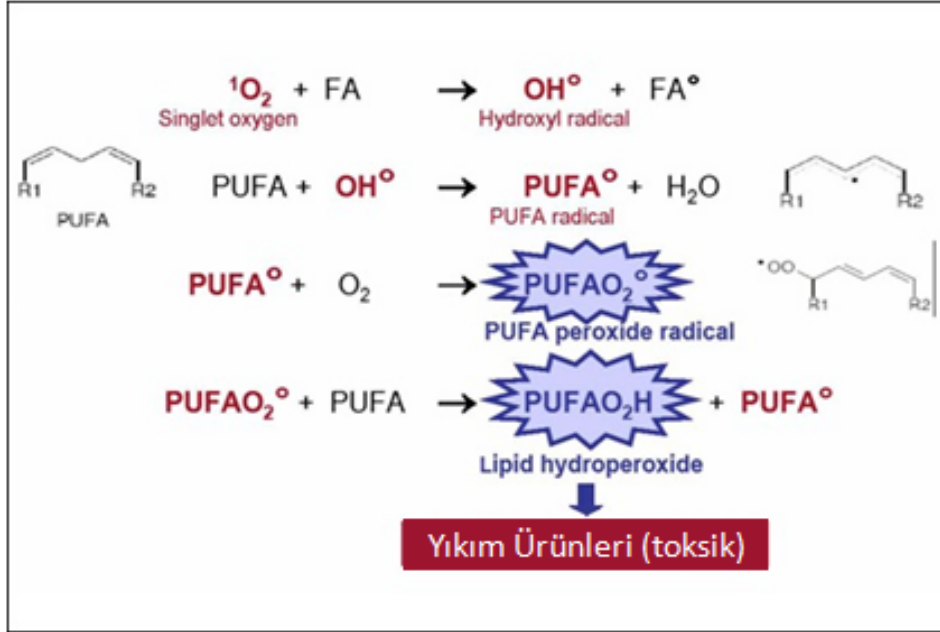
Emülsiyon stabilitesini etkileyen diğer faktörler arasında pH (≤ 5), sıcaklık artışı ve bileşenlerin doğru sıralamada karıştırılması sonucu karıştırılan elektrolitlerin lokal (yüksek) konsantrasyonları bulunmaktadır. Bu nedenle, hepsi bir arada karışıma en son olarak lipid eklenmelidir. Elektrolitler ve eser elementler asla doğrudan lipid emülsiyonlarının içine (dolumdaki başlangıç maddesi olarak veya çok bölmeli torbalardaki bölmeye) karıştırılmamalıdır. Kompleks oluşumu ihtimaline karşın, iki değerlikli katyonlar amino asit solüsyonlarının içine eklenmelidir, böylece dilüsyonun tamamında daha az geçimsizlik etkisi yaratmaktadır. Amino asit türünün etkisi i.v. yağ emülsiyonu türüne göre daha fazladır (Şekil 14).



Şekil 11. Aminoasitlerin uzun zincirli trigliserid (LCT) lipid emülsiyonu stabilitesine etkisi

2.3.2. Lipid Peroksidasyonu ve Oksidatif Vitamin Kaybı (Kimyasal Stabilité)

Oksijen varlığında, potansiyel olarak zararlı reaksiyon ürünleri (radikaller) ile karakterize kimyasal bir stabilite reaksiyonu olan lipid peroksidasyonu (LPO) ortaya çıkmaktadır. Lipid olarak çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeren PN karışımlarda da görülmektedir (**Şekil 15**).



Şekil 15. Lipid peroksidasyonu (LPO)

İnflamasyon ve/veya apoptozis içeren oksidatif stresin sonucunda (32) PN tedavisi alan hastalarda morbidite ve mortalite görülebilmektedir. Saklama ve uygulama esnasında (36, 37) ve eser elementlerin eklenmesine bağlı olarak hepsi bir arada karışımların stabilitesi kontrol edilirken, LPO da değerlendirilmelidir (38). Uygun saklama koşulları (2-8 °C, ışıktan korunarak) ve eser elementlerin uygulamanın hemen öncesinde karıştırılması (katalitik etki), LPO boyutunu oldukça azaltmaktadır.

LPO kapsamı yağ asidi profili ile ilişkilidir; çoklu-doymamış yağ asidi (PUFA) içeriği ne kadar yüksekse, peroksidasyon olasılığı o kadar yüksektir: soya yağı / balık yağı (>%60 PUFA) > LCT/MCT (~%40) > zeytin yağı (~%20) (35) (**Şekil 12**). Uygun konsantrasyonlarda antioksidanların (E ve C vitamini) koruyucu etkileri vardır (39).

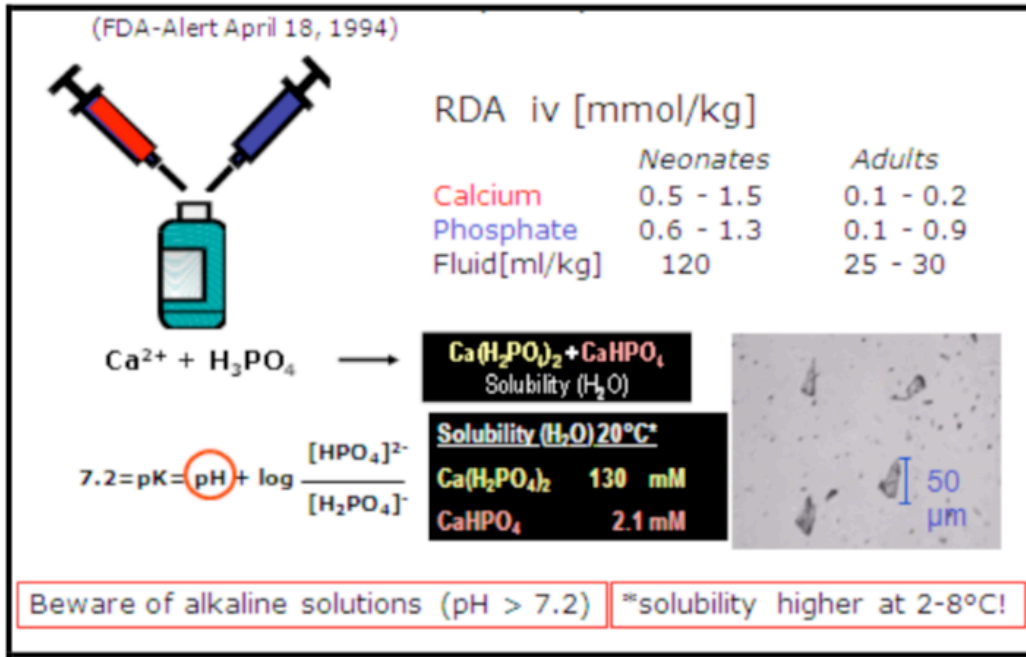
Hava geçirmez plastik folyolu koruyucu özel ambalaj veya saklama esnasında oksijen emici veya EVA'ya göre daha iyi gaz bariyer direncine sahip çok tabakalı torbaların kullanılması oksidasyonla bozulmaya eğilimli besin öğelerinin (PUFA, C ve E vitamini) kaybını büyük ölçüde azaltmaktadır (39, 40).

Stabilitesine ilişkin veri yoksa ve karşılıklı etkileşme nedeniyle, vitaminler gibi oligo-elementler ve eser elementler beslenme torbasına ayrı ayrı enjekte edilmelidir; vitamin ve eser elementlerin karşılıklı etkileşimi ve örneğin demir ile C vitamini

arasındaki gibi inaktivasyon nedeniyle eklenmeden önce bir araya getirilmemelidir (4, 5).

2.3.3 Elektrolit Çökeltileri (Fiziksel Stabilité)

Geçimsizlikler, hepsi bir arada karışımdaki emülsiyon stabilitesini etkilerler, ayrıca, katyonların ve anyonların geçimsiz konsantrasyonları mevcutsa, elektrolitlerin, eser elementlerin ve tuzlarına ayrıışmış ilaçların çökeltileri oluşabilir. Bu durum son derece önemlidir (örneğin: kalsiyum ve (inorganik) fosfat). Çözünürlüğü düşük kalsiyum-monohidrojen-fosfat ($pK = 7.2$) oluşumu pH'ya bağlıdır. Hepsi bir arada karışımın pH'sındaki küçük bir değişiklik veya sıcaklıktaki hafif bir artış bile çökelti oluşumunu tetikleyebilir (**Şekil 16**).



Şekil 16. Kalsiyum fosfat çökeltileri

Hastanın vücudunun etkisiyle karışım ısınabileceği için, set-içi filtrenin hastaya doğru tarafında çökelti oluşabileceğinden, bu gibi durumlarda set-içi filtre çökeltilerin infüzyonunu engelleyemeyebilir. Hepsi bir arada karışımın lipid içeriği bu çökelti oluşumunu gizleyecektir.

Özellikle yenidoğanlarda bu elementlere yüksek oranda gereksinim duyulduğundan, kalsiyum ve fosfat ile görülen çözünürlük problemlerini önleyebilmek için organik fosfat kullanılması, alternatif bir yol olabilir (41). Yukarıda vurgulandığı gibi, dolum esnasında besin öğelerinin yanlış dilüsyonu (önlenebilir tıbbi hata) nedeniyle görülen çökelti oluşumunu önlemek için iyi tanımlanmış karıştırma sıralaması zorunludur (13).

2.4. PN Rejimi Seçimi ve Beslenme Yönetimi

Dar bir aralığa sahip kanıtlanmış ve tes edilmiş formülünden yola çıkarak PN rejimlerinin standartlaştırılması, bu tür stabilite sorunlarını ölmek için faydalıdır. PN'a

başlangıç döneminde yenidoğanlar da dahil olmak üzere hastaların çoğunun ihtiyacını güvenli ve etkili bir şekilde karşılamaktadır (15). Hepsi bir arada PN torbası metabolik tolerans ve asılı olduğu sürece stabilitesi dikkate alınarak değişken zaman aralıklarında veya evde PN alan hastalarda sıklık infüzyon olarak esnek bir şekilde uygulanabilmektedir (21). Klinik beslenmenin yavaş başlatılması ve aşırı beslenmenin önlenmesi özellikle yoğun bakım ünitesinde önemlidir (16, 19, 20, 42) ve bu durum reçete yazma ve uygulama rehberlerine ve ürün etiketinde yer almalıdır. PN'un dokümantasyonu, kontrolü ve yönetiminde reçeteleme, hazırlama, uygulama ve izlem için elektronik destek önerilmekte ve böylece ilaç hatalarının önlenmesine fayda sağlamaktadır (**Şekil 3**).

2.5. Hepsi Bir Arada Parenteral Nutrisyon Formülasyonlarına İlaç Karıştırılması

Hepsi bir arada karışımların karmaşık kompozisyonu ve formülasyonu nedeniyle, tam anlamıyla uygun ilaç taşıyıcısı değildir. Çok sayıda potansiyel aday ile çeşitli geçimsizlik reaksiyonları görülebilir (**Şekil 2**). Ayrıca ilave uygulamalar ile kontaminasyon riskinde artış söz konusudur (**Şekil 5**).

Akut hastalıklar esnasında ve ameliyat sonrası PN tedavisi alan hastaların çoğu altta yatan hastalığın, rahatsızlığın tedavisi ve sıvı, elektrolit ve substrat dengeziğinin düzeltilmesi için i.v. parenteral desteğe ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle, ilaçların ve besinlerin ayrı ayrı uygulanabilmesi için, çok lümenli kateterler takılarak bir lümen beslenmeye ayrılmalıdır.

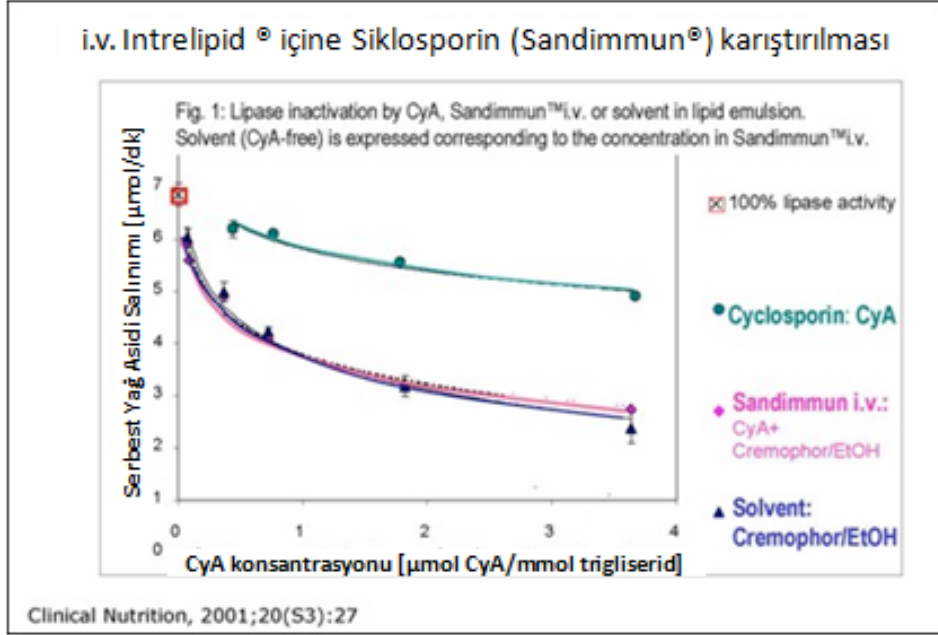
Kronik ve uzun dönem PN'da, riskleri nedeniyle tekrarlayan ve ayrı infüzyonları önleyebilmek amacıyla zaruri ilaçların karışıma eklenmesi gerekebilmektedir. Bu gibi durumlarda, özel stabilite ve geçimlilik kontrolünün yapılması zorunludur. Farklı üreticilerinden dolayı, görünüşte benzer aktif etken maddeye sahip olan ilaçların bile, pH'sı veya diğer özellikleri farklılık gösterebilir ve bu da geçimliliği üzerine önemli etki gösterebilir. Tek başına literatür analizi yanlış yönlendirebilir ve her durum için pratik laboratuvar analizleri zorunludur. Özel bir analitik laboratuvara erişim ile karışımın kalitesi ve böylece de beslenmenin ve ilacın etkililik ve güvenliliği sağlanmış olur.

Dar terapötik aralıklı ilaçlar (kritik dozlu ilaçlar) için karıştırılan ilacın biyoyararlanımı kritik olabilir ve göz önünde tutulmalıdır (6, 11).

Bazı genel farmasötik hususlar riskleri anlamak ve değerlendirmek için yararlıdır. Lipofilik ilaçlar, hepsi bir arada karışımlardaki lipid kısmına dağılarak, kendi biyoyararlanımlarının etkilenmesine neden olabilirler. Çözücülerle etkileşme de göz önünde tutulmalıdır. Lesitinle olduğu gibi etkileşmeler, ilacın salınımını değiştirebilir ve farklı ilaç kinetiğine neden olabilir, böylece de ilaçtan beklenen farmakolojik cevap etkilenebilir.

Lipid klerensi gibi, besin öğelerinin metabolizasyonu da, benzer etkileşmeden etkilenebilir. Kremoforda çözülmüş siklosporin ile yapılan bir araştırmada, in-vitro ortamda lipaz ile, uzun zincirli trigliserid (LCT) hidrolizinde azalma görülmüştür (**Şekil**

17). Hem siklosporinin hem de hepsi bir arada yağ emülsiyonunun fiziko-kimyasal analizlerinde farmasötik olarak stabilite sorunu görülmemişse de, serbest yağ asidi salınımlarında in-vivo olarak önemli potansiyel etkilere yol açan etkileşmeler ortaya çıkmıştır (6, 43).



Şekil 17. İlaç-besin etkileşimi.

Tablo 4'de hepsi bir arada PN beslenmelerine ilaç karıştırılması riskinin değerlendirmesine yönelik pratik yaklaşımlar verilmiştir (4).

Özet

Hepsi bir arada karışımlar güvenli, etkin ve kullanışlıdır. Özel hazırlanmış besinlerin veya ticari olarak piyasada bulunan çok odalı hepsi bir arada kullanım öncesi karıştırılması farmasötik olarak uzmanlık gözetimi ve katkısı gerektirir; GMP kuralları uygulanmalıdır. İyi saklama/yönetim uygulamaları geçimsizlik/stabilite sorunlarını önler. İlaç eklenmesi risklidir ve kaçınılmalıdır, ancak sadece kesinlikle gerekli olduğu durumlarda uzman eczacının görüşü alınarak hareket edilmelidir.

Kaynaklar

1. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of TPN. JPEN 2003; 27(4):291-9.
2. Genton L, Mühlebach S, Dupertuis YM, Pichard C. Ergonomic and economic aspects of TPN. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2006; 9:149-54.
3. N.N. ESPEN guidelines (in clinical nutrition). J.Clin.Nutr. 2009;28:401-479.
4. Koletzko B et al. Guidelines on parenteral nutrition from the German society for nutritional medicine. Ger Med Sci 2009;7 Chap 1-19 [revised, English version of Leitlinien Parenterale Ernährung. Aktuel Ernaehr Med 2007;32 (S1)].

5. National Institute for Clinical Excellence. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Published: 22 February 2006 (reviewed 2017).
6. Mühlebach S, Driscoll DF, Hard G. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition support, Compounding (6.2.3.1), Stability and compatibility (6.2.3.2), Drugs (6.2.3.3), In: Basics in clinical nutrition. 4rd edition. Sobotka et al. (eds.), p.373-400. Galén / ESPEN, Prague (Czech Republic), 6 Sept. 2011(ISBN 978-80-7262-821-6).
7. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Ödlund-Olin A, Page M, Wheatley C. Managing the patient journey through enteral nutrition care. *Clin Nutr* 2006; 25:187-195.
8. Hardy G, Ball P, McElroy B. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:291-296.
9. Naylor CJ, Griffiths RD, Fernandez RS. Does a multidisciplinary total parenteral nutrition team improve patient outcomes? A systematic review. *JPEN* 2004; 28(4):251-258.
10. Alwood MC, Hardy G, Sizer T. Roles and functions of the pharmacist in the nutrition support team. *Nutrition* 1996; 12:63-64.
11. Mühlebach S, Deuster S. Physicochemical incompatibilities of parenteral drugs (in German). In: Swiss Soc Clin Pharmacology (eds). *Grundlagen der Arzneimitteltherapie* 15th ed. Documed AG, Basle (Switzerland) 2005, p.234-9.
12. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopoeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:297-303.
13. Mühlebach S. Incompatibility reactions in drug therapy- preventable medication errors. *Eur J Hosp Pharm Practice* 2007;13(2):30-31.
14. Narula P, Hartigan D, Puntis JWL. The frequency and importance of reported errors related to parenteral nutrition in a regional paediatric centre. *e-SPEN* 2011;6:e131- e-134.
15. Bouchoud L, Sadeghipour F, Klingmüller M et al. Long-term physicochemical stability of standard parenteral nutritions for neonates. *J Clin Nutr*.2010;29:808-12
16. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr* 2009;28 387-400.
17. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition : HPN in adult patients. *Clin Nutr* 2009 ; 28 :467-479.
18. Mühlebach S. Home parenteral nutrition: international development and long-term experience in Switzerland [in German]. *Aktuel Ernaehr Med* 2002;27:425-430.
19. Ziegler TR. Parenteral Nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009;361:1088-1097.
20. Wanten G, Calder PC, Forbes A. Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ* 2011;342:696-701.
21. Mirtallo J et al (ASPEN Board of Directors), Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28(S):S39-S70.
22. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors upon general i.v. treatment. *BMJ* 2003;326:684-688.
23. Mühlebach S. Practical Aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:291-296.
24. Maisonneuve N, Raguso CA, Paolini-Giacobino A, S. Mühlebach, Corriol O, Saubion JL, Hecq D, Bailly A, Berger M, Pichard C. Parenteral nutrition practises

- in hospital pharmacies in Switzerland, France and Belgium. *Nutrition* 2004; 20:528-535.
25. Hartmann B, Berchtold W, Aeberhard P, Mühlebach S. Extent, rational, and quality of parenteral nutrition [in German]. *Aktuel Ernaehr Med* 2002; 27:425-430.
 26. Nardo P, Dupertuus YM, Jetzer J, Kossovsky MP, Darmon P, Pichard C. Clinical relevance of parenteral nutrition prescription and administration in 200 hospitalized patients: a quality control study. *Clin Nutr.* 2008;27:858-864.
 27. Dehmel C, Braune SA, Kreymann G et al. Do centrally pre-prepared solutions achieve more reliable drug concentrations than solutions on the ward? *Intensive Care Med* 2011; 37:1311-1316.
 28. Delanghe M. Good manufacturing in all in one compounding. *Nutrition* 1989;5:352-354.
 29. Driscoll DF. Compounding TPN admixtures then and now. *JPEN* 2003; 27:433-8.
 30. Anonymous.: The good manufacture practices for preparation of medicines in small quantities [in German, French or Italian]. In: the Swiss Pharmacopoeia 10th edition, chapters 20 and 21, pp.131-174. Swissmedic, Berne (Switzerland) 2006.
 31. Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. United States Pharmacopoeia 2009; chapter 797:pp.318–54.
 32. Washington C. The stability of intravenous fat emulsion in TPN mixtures. *Int J Pharm* 1990; 66:1-21.
 33. Driscoll DF, Ling PR, Bistran BR. Pathological consequences to reticuloendothelial system organs following infusion of unstable all-in-one mixtures in rats. *Clin Nutr* 2006;25:842–50.
 34. Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. Chapter 729, In: The United States Pharmacopoeia 31/National Formulary 26; 2008. p. 285–87.
 35. Schmutz CW, Werner R, Keller U, Mühlebach S. Emulsion stability of all-in-one TPN admixtures assessed by microscopy. Comparison of different lipid emulsions and amino acid solutions. *Clin Nutr* 1993;12(S2):59 (abstract).
 36. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions:2006. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:381-386.
 37. Miloudi K, Comte B, Rouleau T, Lew E, Lavoie JC. The mode of administration of total parenteral nutrition and nature of lipid content influence the generation of peroxides and aldehydes. *Clin Nutr* 2012; 31:526-34.
 38. Steger PK, Mühlebach S. Lipid peroxidation of intravenous lipid emulsions and all-in-one admixtures in total parenteral nutrition bags: the influence of trace elements. *JPEN* 2000;24:37-41.
 39. Steger PK, Mühlebach SF. Lipid peroxidation of i.v. lipid emulsions in TPN bags: the influence of tocopherols. *Nutrition* 1998;14:179-185.
 40. Balet A, Cardona D, Jane S, et al. Effects of multilayered bags vs ethylvinylacetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *JPEN* 2004; 28:85–91.
 41. Raupp P, Kries RV, Pfahl HG, Manz F. Glycero- vs glucose phosphate in parenteral nutrition of premature infants: evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN* 1991; 1:469-473.
 42. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G et al. Early vs. late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-517.
 43. Schmid U. Parenteral AiO admixtures as drug carriers: Ciclosporine A as lipophilic model compound [in German]. Thesis ETHZ no. 14635, Zürich (Switzerland) 2002.
 44. Mühlebach S, Driscoll DF, Hardy G. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition support, In: Basics in clinical nutrition. 4rd edition. Sobotka et al. (eds.), p.373-400. Galén / ESPEN, Prague (Czech Republic).