

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 nütrient 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 nütrient infüzyonu
 - 1.2. PN içeriği, ozmolaritesi ve infüzyon hızı
 - 1.3. Hepsi bir arada karışımlar: önkoşulları, faydaları ve kısıtlamaları
 - 1.4. 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, tek bir torba içerisinde günlük intravenöz (IV) nütrientlerin (makronütrientler, mikronütrientler [vitaminler ve eser elementler], elektrolitler ve su) tamamının sunulduğu 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. Maliyet-etkinlik açısından farklı PN sistemlerinin karşılaştırıldığı farmakoekonomik ve ergonomik çalışmalar çok bölmeli torbaları desteklese de genel faydasını değerlendirmek için daha fazla çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. 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.
- 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 önlenabilir 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 değildir. 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

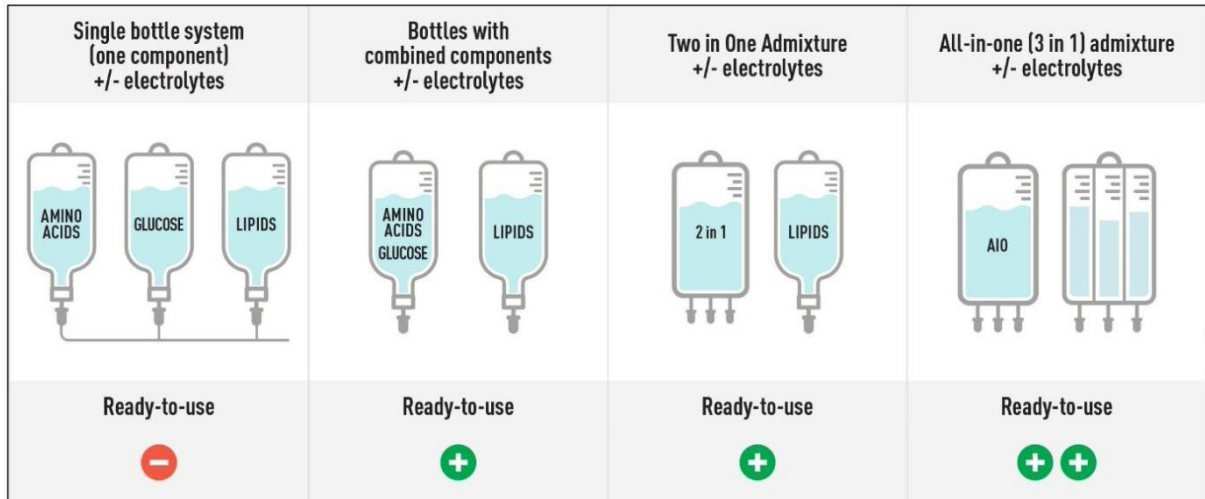
İntravenöz (İV) beslenme uygulamasının tarihte uzun bir geçmişi bulunmaktadır; ancak klinik uygulamada 1960'lar parenteral nütrisyonun gelişiminin başlangıcı olarak bilinmektedir. Bu dönemde santral yoldan parenteral nütrisyon (PN) uygulaması olarak kristalin amino asitler (AA) gibi substratlar ve soya bazlı intravenöz lipid emülsiyonları (İLE) kullanıma sunulmuştur. İntravenöz beslenmenin öncüsü olarak bilinen Stanley J. Dudrick bu alanı ön plana çıkarmıştır. Köpek yavruları üzerinde yapılan başarılı çalışmalar sonrası PN tekniklerinin gelişimi ve iyileştirilmesi yönündeki katkıları, intestinal yetmezliği olan hastalarda kısa veya uzun süreli PN uygulanmasına yönelik günümüzün gelişmiş yöntemlerine yol açmıştır (1). Parenteral nütrisyon birçok sorun ile karşı karşıya kalmıştır (**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. PN, gastrointestinal yetmezliğin üstesinden gelinmesine veya tek başına enteral nütrisyonunun gerekli besinleri sağlayamaması durumunda nütrisyonlar hedeflere ulaşılmasına olanak sağlar.

Tablo 1. Parenteral nütrisyonunda sorunlar (2,3)

Tipleri	Sorun
Besin öğelerinin parenteral formülasyonu	Farmasötik olarak
Hipertonik solüsyonların eklenmesi ile hacim kısıtlaması	Farmasötik olarak
Kabın (şişe, torba, çok bölmeli torba) ve malzemenin (şişe, PVC, EVA) türü	Teknik olarak
Uzun süreli PN (kateterler) için santral venöz erişim ve komplikasyonlar	Teknik olarak, tıbbi olarak,
PN'da uygulanabilirlik, etkinlik ve güvenilirlik (uzun dönem)	Tıbbi olarak, hemşire bakımı açısından, farmasötik olarak
Dolum, kullanıma hazır ürünlerin hazırlanması ve uygulama esnasında sıkı aseptisi, diğer İV tedavilerle PN'un geçimsizliği	Farmasötik olarak
Metabolik, fiziko-kimyasal bozuklukların önlenmesi/düzeltilmesi	Tıbbi olarak, farmasötik olarak

Tüm bileşenlerin tek kaptta karıştırıldığı hepsi bir arada (AIO) konseptinin geliştirilmesine kadar PN, glukoz, amino asit hidrolizatları, İLE ve bazı elektrolitlerin ayrı şişelerde verildiği çok şişeli (MB) sistemle uygulanıyordu. Bu sistemin yönetimi zordu ve yanlış dozaj veya farklı akış hızları, birden fazla IV yol nedeniyle yüksek enfeksiyon oranı riski ve daha yüksek maliyetler gibi potansiyel ciddi uygulama hataları görülmekteydi (4). Daha sonraki nesil, mikro besinler ve İLE'nin ayrı ayrı uygulandığı, glikoz ve AA'nın tek bir torbada yer aldığı 2'si 1 arada sistem veya kısmi PN karışımıydı. Üçüncü nesil PN karışımlar, tüm nütrientlerin tek bir torbada karıştırıldığı ve aynı anda infüzyonla uygulandığı AIO sistemiydi (**Şekil 1**).

AIO sisteminin avantajları arasında yalnızca bir IV (merkezi) yola, bir infüzyon hızına ve infüzyon pompasına ihtiyaç duyulması ve bunun sonucunda daha düşük enfeksiyon oranları ve maliyetle birlikte uygulama hatası ve klinik komplikasyon risklerinin daha düşük olması yer alır. Sonuç olarak, AIO sisteminin neredeyse evrensel olarak uygulanabilir, kullanımı kolay, güvenli, ergonomik ve ekonomik bir klinik nütisyon biçimi olduğu ortaya çıkmıştır; bu yöntem, evde PN için neredeyse bir önkoşuldur (5).



Şekil 1. PN taşıyıcı sistemlerinin gelişim aşamaları

1.2. PN İçeriği, Ozmolaritesi ve İnfüzyon Hızı

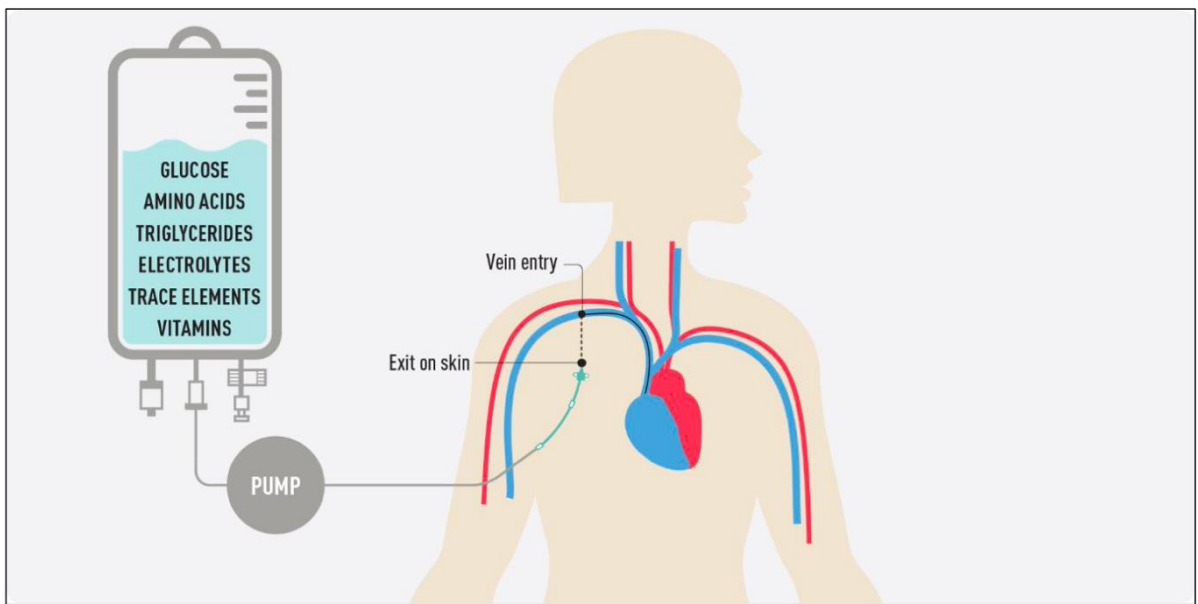
Üstesinden gelmesi zor olan çoklu-şişeli sistemlerden kısmi PN karışımlara ve son olarak da hepsi-bir-arada (AIO, *All-in-One*) karışım sistemlerine geçiş ile, evrensel olarak uygulanabilir, kullanımı kolay, güvenli, ergonomik ve ekonomik bir klinik nütisyon şekli ortaya çıkmıştır (4).

PN makronütrientler, mikronütrientler [vitaminler ve eser elementler], elektrolitler ve su içermektedir (Şekil 2). Organik amino asitler PN'deki "protein" bileşenidir, glukoz tek karbonhidrat bileşenidir ve yağ asitlerinin (FA) farklı trigliseritleri (TG) lipid bileşenini oluşturur.

Glukoz, protein dışı enerjinin yaklaşık %50-60'ını sağlar ancak PN'de uygulanan günlük glukoz miktarı, hastanın durumuna (stabil hastalar, diyabetli hastalar, yoğun bakım hastaları gibi) ve kan şekeri kontrolüne bağlı olarak değişecektir. Erişkin metabolizmasında glukoz oksidasyonu 5-7 mg/kg/dakika ile sınırlı olduğundan (hareketsiz ve yatalak hastalarda 4-5 mg/kg/dakika ile) yetişkinlerde glukoz için maksimum infüzyon hızı 3-6 g/kg/gündür.

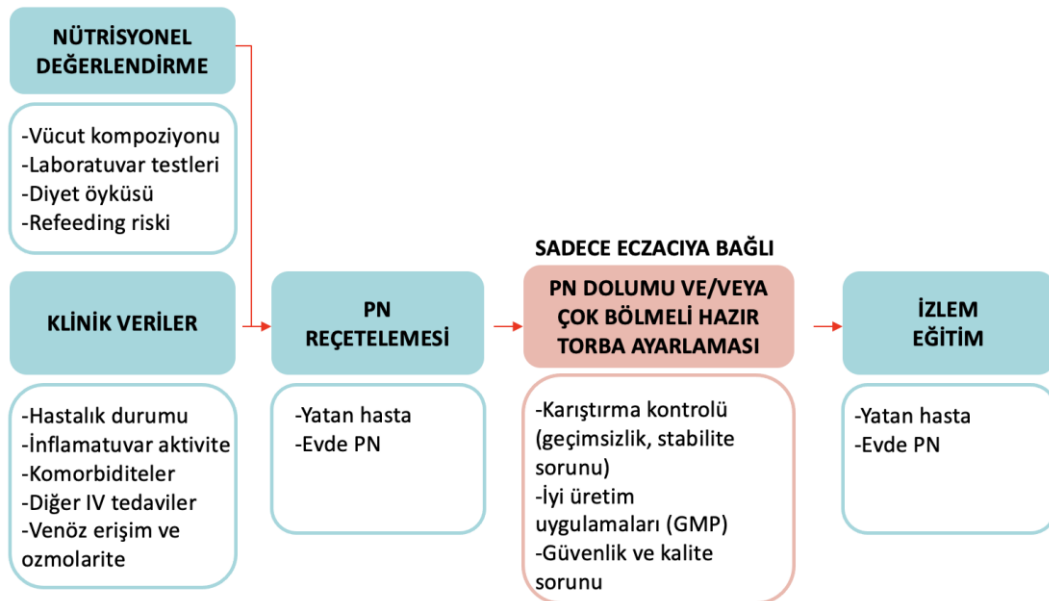
PN için amino asit solüsyonları, L-AA'nın (%10) kristalli solüsyonlarıdır ve tüm esansiyel amino asitleri (izolösin, lösin, lizin, metionin, fenilalanin, treonin, triptofan ve valin) içerir ve üreticiye bağlı olarak farklı miktarlarda esansiyel olmayan ve duruma göre esansiyel olan AA içerir. Çoğu hasta için AIO PN karışımlarındaki AA miktarı genellikle 1-1,5 g/kg/gündür. Prediyalitik fazda kronik böbrek yetmezliği ve son dönem karaciğer hastalığı olan hastalarda, sırasıyla üremi ve hepatik komanın kötüleşmesini önlemek için hala makul kısıtlamalar önerilmektedir (6).

İntravenöz lipidler, %10-30 (100-300g/L) TG konsantrasyonları halinde sağlanan su içinde yağ emülsiyonlarıdır. Protein dışı enerjinin çoğunu taşırlar ve esansiyel yağ asitlerini sağlarlar. Soya fasulyesi bazlı ILE, PN için geliştirilen ilk ticari yağ emülsiyonlarıydı ancak yüksek omega-6 yağ asitlerine (linoleik asit, LA) bağlı yan etkiler (proinflamatuvar), daha iyi lipid profillerine sahip emülsiyonların geliştirilmesine yol açmıştır. Bu emülsiyonlar orta zincirli yağ asitleri (MCT), zeytin yağı ve/veya balık yağı içerir ve soya fasulyesi yağı içeriğini azaltarak uzun vadeli PN'de daha iyi toleransa (karaciğer koruyucu etki) katkıda bulunabilir, immün yanıtı etkileyebilir veya lipid peroksidasyonunu azaltabilir (yüksek çoklu doymamış yağ asidi [MUFA] içeriği). Daha yüksek bir alım, trigliseridemi ve/veya karaciğer fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilerle ilişkili olduğundan, soya fasulyesi yağı bazlı lipid emülsiyonları için genel öneri artık bunların <1g/kg/gün ile sınırlandırılması yönündedir (7).



Şekil 2. PN içeriği. Hepsibir arada (AIO) konsepti (>50 içerik)

Mikronütrientler, vitaminler (A, B1, B2, B3/niasin, B6, B7/biotin, B9/folat, B12, C, D, E, K,) ve eser elementler (Co, Cr, Cu, F, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) PN için ticari preparatlar olarak mevcuttur. Üreticiye bağlı olarak belirli mikronütrientler farklı miktarlarda temsil edilebilir, ancak kılavuzlara göre önerilen değerlerin sınırları dahilinde yer almaktadır. Solüsyondaki stabilitesi ve aynı zamanda PN'nin stabilitesi üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, çoğu durumda PN'nin uygulanmasından hemen önce eklenirler. (Daha fazlasını LLL Topik 7. Enteral/Parenteral Beslenme – Substratlar bölümünde bulabilirsiniz). Elektrolit ihtiyacı farklı klinik durumlarda, özellikle de stabil olmayan hastalarda değişkendir, bu nedenle sıklıkla PN reçetesini değiştirmek gerekir. Hastam/su ihtiyaçları da bir dizi faktöre (vücut ağırlığı, yaş, tıbbi durum, diğer IV tedavisi gibi) bağlı olarak değişir. Parenteral nütrisyonun etkin ve güvenli uygulanması, genellikle klinik nütrisyon konusunda özel uzmanlığa sahip hekim, eczacı, hemşire ve diyetisyenlerden oluşan disiplinler arası beslenme destek ekibinden (BDE) sağlanan multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Klinik nütrisyon konusunda bilgi ve uzmanlığa sahip eczacılar, PN torbalarının hazırlanmasından, ilacın optimize edilmesine, tedavide kalite ve güvenlik güvencesinden hastanın nütrisyon ihtiyaçlarının değerlendirilmesine, reçete yazılmasına, izlenmesine ve PN'nin kısa ve uzun vadeli komplikasyonlarının önlenmesi ve düzeltilmesine kadar birçok düzeyde PN yönetimi konusunda beceri sahibidir (**Şekil 3**).



Şekil 3. Değerlendirme ve reçeteden PN'nin hazırlanmasına ve hastanın izlenmesine kadar tüm aşamalarda eczacının katkısı.

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 ozmolaritesi ≥ 2000 mOsm/kg şeklinde yüksek olduğundan, santral venöz erişime (bazen uzun süre) ihtiyaç duyulmaktadır. Spesifik, kısa süreli destekleyici nütrisyon

uygulanması için veya merkezi IV n trisy n veya enteral n trisy n sağlanana kadar geçici n trisy n desteği olarak, daha az konsantre solütler ve dolayısıyla daha düşük ozmolarite (maksimum 850 mOsm/L) içeren kısmi PN periferik olarak uygulanabilir (8). Günlük gereksinimlere doğrultusunda elektrolit eklenirken periferik PN'nin ozmolalitesi kontrol edilmelidir (**Tablo 2**). Elektrolitlere ek olarak glukoz ve amino asitler de çözeltinin ozmolaritesine önemli ölçüde katkıda bulunur; bu nedenle periferik PN daha düşük nihai AA konsantrasyonları (%4,25'e kadar) ve glukoz (%10'a kadar) içerir. Hastaların bireysel beslenme ihtiyaçlarına göre PN içeriği ve uygulama hızı özelleştirilmelidir. Örneğin uzun dönem PN kullanırken veya besinleri farmakolojik aktif içerikler halinde (farmakon trientler, n tras tikler) uygularken olduğu gibi, böylece hastaya özgü bireyselleştirilmiş olarak hazırlanan formülasyon sağlanabilmektedir.

Table 2. İnterven z sıvılara günlük elektrolit eklenmesi ile ozmolarite artışı

Elektrolit	Standart PN (mmol/gün)	Tuz hali	Günlük Doz mozmol (teorik)
Na+	80-100	NaCl	160-200
K+	60-150	KH ₂ PO ₄ / K ₂ HPO ₄	148-370
		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 BDE eczacısından destek alınması gerekmektedir. PN sıklıkla enteral n trisy nu destekleyici niteliktedir. PN rehberleri hastalığa/organa özgü bir yaklaşımla (ESPEN rehberi [10]) ve form-ilişkili yaklaşımla (Alman N trisy nel Tıp Derneği [9]) veya CG32 Sağlık ve Klinik Mükemmellik Ulusal Enstitüsü (NICE) rehberi (3) şeklinde mevcuttur. Karışımdaki farklı fizikokimyasal etkileşimler (geçimsizlikler) sonucu karışımın ve herbir bileşenin stabilitesi sadece in vitro değil aynı zamanda in vivo olarak olumsuz yönde etkilenebildiğinden, A O PN karışımlarında çok sayıda bileşen bulunması, kısıtlı stabiliteye sahip karmaşık bir formülasyon oluşumuna neden olmaktadır. Bu farmasötik  zellikler, PN'nin kalitesi, güvenliliği ve etkililiği üzerinde büyük etkiye sahip olduğundan, çok disiplinli BDE içerisinde yer alan eczacıya özgü önemli sorumluluklar oluşurmaktadır (11-15).

A O karışımının içerisine ilaç eklenmesi gerektiğinde ilaç etkileşimi durumu daha da karmaşık hale gelmektedir (11). Önlenebilir tıbbi hatalar olarak görülen geçimsizliklerin ortaya çıkmasını önlemek için doğru farmasötik tavsiye gerekmektedir (16-19).

1.3. 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 farmakonütrientler) 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 (20-24).

Lipid içermeyen ikisi-bir-arada PN karışımları veya elektrolit içermeyen lipid emülsiyonlarının aksine (25), 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 dolum veya iv karışım hazırlama servisi gerekmektedir. Böylece kullanıma hazır ürün kullanılacağı doğru yere zamanında ulaştırılmış ve uygun kalite güvencesi sağlanmış olmaktadır.

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 (9,26).

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

- Enfeksiyöz komplikasyonlar (aseptik hazırlama/karıştırma)
- Metabolik komplikasyonlar/daha iyi tolerans (PN ile ilişkili hiperglisemi, mikronütrient eksiklikleri, yeniden beslenme sendromu, reçete hataları)

- Belirli elektrolit tuz formlarının ve bunların konsantrasyonlarının karıştırılmasının/bileştirilmesinin düzenlenmesi nedeniyle (çökelme gibi uyumsuzluk riskinin azalması) olası mekanik komplikasyonlar (kateter tıkanması)
- Karışımlarda bozulma (lipid stabilite sorunu, lipid peroksidasyonu)
- İlaç hataları: yanlış yönetim, bileşenlerin hatalı uygulanması (27)
- Rahatsızlık ve düşük yaşam kalitesi (çoklu i.v. erişim ve bağlantıların yönetimi, mobilite)
- Maliyet (ürün maliyeti).

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

1.4. Endüstriyel Parenteral Nutrisyon Karışımları: Çok Bölmeli Torbalar, Özelleştirilmiş Kullanımı (Etiketleme) ve Kısıtlılıkları

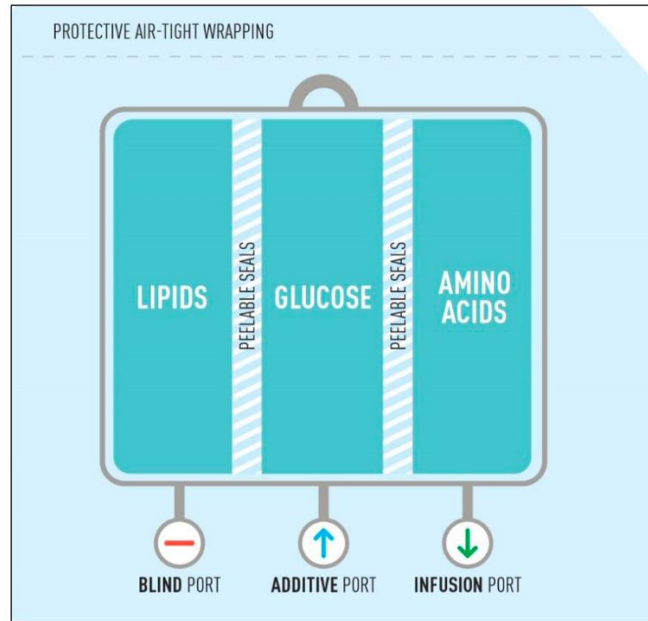
Dolum teçhizatlarının (aseptik üretim) ve iş gücünün yüksek sermaye bedeli nedeniyle (**Şekil 4**) PN'un tekniksel gelişimi tetiklenmiştir. Bu durum, yeni dağıtım sistemleri ve PN karışımlarının daha stabil, güvenli ve kullanımı kolay hale getirmek için endüstriyel üretime duyulan ihtiyacı da içermektedir. 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**).



Şekil 4. Laminer hava akışı (LAF) kabiniinde aseptik PN dolumu için otomatik dolum cihazının kullanılması; (Zagreb Çocuk Hastanesi'nin izniyle).

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 1**).

Bir sonraki gelişme, temel elektrolit profiline sahip, her makro besin öğesinin 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 (28). Hava geçirmez plastik folyolu koruyucu özel ambalaj ile oksidasyonu önleyerek hepsi bir arada karışımların raf ömrünün aylarca uzamasına olanak sağlanmıştır. Böylece, tam standarda yakın hepsi bir arada karışımların veya ön karışımların (**Şekil 5**) 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 5. Parenteral nütrisyonunda çok bölmeli torba

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 (29, 30). 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 (31). 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 (22, 24) için bireysel olarak hazırlanmış PN karışımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle de tecrübeli iv dolum/karışım hazırlama servisine hala gereksinim duyulmaktadır (32).

Tablo 3. Yoğun bakımda parenteral nütrisyon gereksinimler (hedef 3-5 günde ulaşmak için yavaş artışlar) (3, 11, 20, 60)

	Yenidoğan	Erişkin	AİO Karışımlar "1800-16" 75 kg hasta için ortalama [24 saatlik toplam doz]
Enerji Gereksinimi [kcal/kg]			
Protein dışı enerji	90-110	(25-30)	1800
Temel metabolik oran	35-50	15-20	
Büyüme	45	-	
Makronütrientler [g/kg]			
Glukoz	16-20	3-5	250 (1000 kcal)
Trigliseridler ¹	1(-2-3)	1	75 (680 kcal)
Esansiyel yağ asitleri (C _{18:2ω3})	0,1-0,25	0,02-0,04	~5 g
Protein (a.a.) ²	2,0-3,5	(0,8-)-1,3(-1,8)	100 g (16 g N)
Elektrolitler [mmol/kg]³			
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
Mikronütrientler (Günlük gereksinimler) Vitaminler			
A vitamini (retinol)		1000 µg	1000 *
D vitamini (kolekalsiferol)		10-15(-20) µg	5-5,5*
E vitamini (α-tokoferol)		10-15 µg	10-10,2*
K vitamini		100-200 µg	10 mg (ayda bir)
B1 vitamini (tiamin)		2-3 mg	3-3,5*
B2 vitamini (riboflavin)		2-4 mg	3,6-4,1*
B6 vitamini (pidoksin)		3-4 mg	5-5,5*
Niasin		40 mg	40-46*
B12 vitamini		3-6 µg	6,0-50*
Folik asit		400 µg	400-414*
Biotin		60-75 µg	60-69*
C vitamini		40-100 mg	100-125*

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

¹bireysel toleransa göre uyarlanmalıdır

²renal fonksiyona bağlı olarak

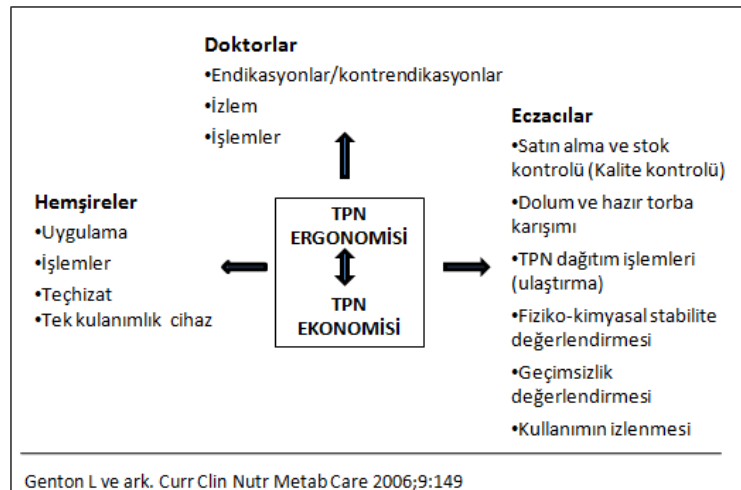
³günlük olarak değişen ihtiyaçlar

*PN (yetişkin) için piyasada bulunan ürünlerdeki vitamin içeriği

Bununla birlikte, PN yüksek riskli bir ilaçtır ve PN sürecinin herhangi bir aşamasında (reçete/istem, doğrulama, dolum ve uygulamaya kadar) hatalar meydana gelebilir. Çok bölmeli hazır torbaların çoğu stabil hasta için uygun olabilir ancak çok bölmeli hazır torba düzenlenmesi (elektrolit, mikro besin eklenmesi gibi) için doğru koşullara sahip olmayan hastanelerde yüksek hata riski taşır.

Ayrıca, kullanıma hazır ürünün son halinin aseptikliği ve doğru etiketlenmesi, hatalardan ve yanlış kullanımdan kaçınmak için önem taşımaktadır (9, 19, 27, 31). 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 (26).

Ticari çok bölmeli hazır torba ile kişiye özel PN'yi karşılaştıran önceki çalışmalar, klinik sonuç veya enfeksiyöz komplikasyonlar açısından avantajlarına dair açık bir kanıt sunmamıştır (33, 34). Farklı PN sistemlerinin maliyet etkinliğini değerlendirmeye yönelik farmakoekonomik ve ergonomik çalışmalar çok bölmeli hazır torbanın lehinedir ancak bunların genel faydasını doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [5, 35] (**Şekil 6**).



Şekil 6. Parenteral nütrisyonunda iş yükü (Genton ve ark. [5]'den uyarlanmıştır)

Prospektif, çok merkezli bir çalışma, maliyette (daha az insan gücü nedeniyle personel maliyetleriyle ilgili olarak) ve hazırlık süresinde (**Tablo 4**) önemli tasarruflar olduğunu, ancak aynı zamanda hastane dolumu torbalarla karşılaştırıldığında çok bölmeli hazır torbalarda toplam hata sayısının daha az olduğunu bulmuştur (36). Bu araştırmalar ayrıca farmasötik dolum ile kullanıma hazır endüstriyel karışımların karşılaştırılmasını ve klinik nütrisyonunda uygun PN kullanımı ve yönetimi ile ilgili tavsiye/kontrol gibi konuları da kapsayacak şekilde BDE'nin desteğini ve iş yükünü de değerlendirmelidir (5, 30-32).

Tablo 4. Çok bölmeli hazır torbalar ile hastane dolumu^a ilişkili maliyetin karşılaştırılması (Berlena ve ark. [36]'dan uyarlanmıştır).

	Hacim 1500 mL		Hacim 2000 mL		Toplam	
	Çok bölmeli hazır torba (n=219)	Hastane dolumu (n=82)	Çok bölmeli hazır torba (n=76)	Hastane dolumu (n=15)	Çok bölmeli hazır torba (n=295)	Hastane dolumu (n=97)
Toplam işgücü maliyeti	5,8 (3,2)	14,51 (3,35)	5,22 (2,62)	15,74 (5,07)	5,65 (3,06) ¹	14,69 (5,08)
Toplam ürün maliyeti	52,65 (11,14)	57,37 (6,66)	56,10 (8,61)	62,92 (9,17)	53,54 (10,64) ¹	58,22 (7,33)

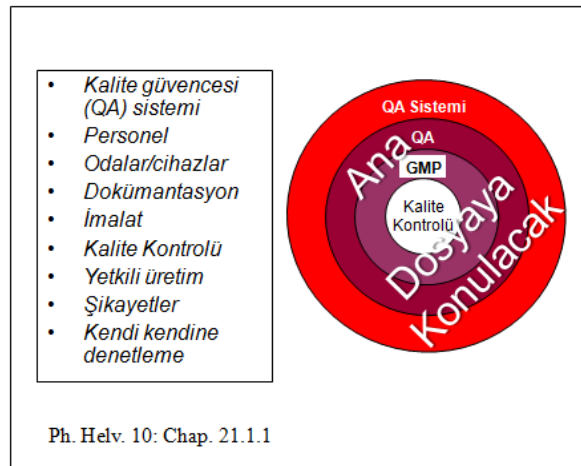
¹P <0,05

^aOcak 2015: 1 Euro = 1,13 USD (\$); ortalama maliyet, € (standart sapma)*

2. Parenteral Nütrisyonunda 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 (37-39) (**Şekil 7**).



Şekil 7. 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 (39), 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. Amerikan Farmakopesi (USP)'de farmasötik dolum ile ilgili özel bir bölüm bulunmaktadır (40). 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 4**) 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 (39-40).

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 (32).

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 µm boyutunda filtreler ve yağ damlaları 0,2 filtrasyon büyüklüğünü aştıklarından dolayı lipid içeren karışımlarda 1,22 µm boyutunda filtreler kullanılmalıdır (2.3.1). Ancak, her iki boyut büyüklüğü de çökteller için etkili olsa da bakterilere karşı etkinlikleri eşit değildir (2.3.3).

2.3. Geçimlilik ve Stabilitate Açısından Hepsi Bir Arada Karışımlar

Hepsi bir arada PN karışımları, lipid içeriği nedeniyle su içinde yağ (o/w) formülasyonlarıdır ve aynı torbada yaklaşık 40-50 çözünmüş bileşen içerir. AIO karışımının hazırlanmasından hastaya uygulanmasına kadar stabilite ve uyumluluk hususlarının sağlanması gerekmektedir. AIO karışımlarının stabilitesini ve geçimliliğini etkileyen faktörler şunlardır:

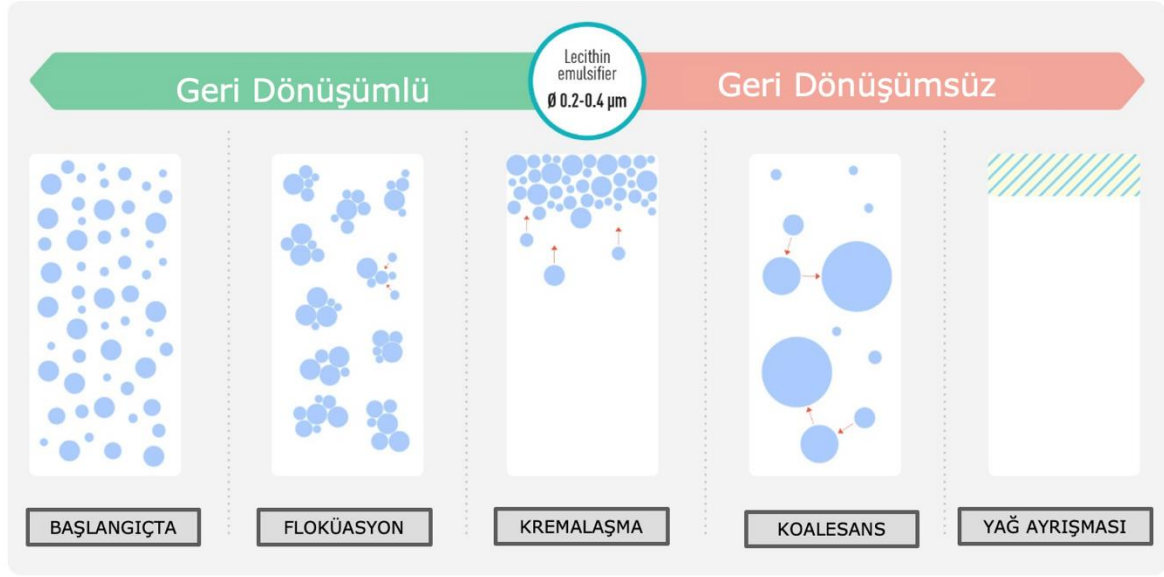
- Lipid emülsiyon stabilitesi
- Vitamin ve eser element stabilitesi (karıştırma sırası)
- Kimyasal değişiklikler: kalsiyum ve fosfat çökteltisi oluşumu, lipid peroksidasyonu, pH
- Mikrobiyolojik kontaminasyon
- Işığa maruziyet
- Sıcaklık (kullanıma hazır AIO karışımlar 2-8 °C'de taşınmalı ve saklanmalı)
- Torbanın özellikleri
- PN'a ilaç eklenmesi

2.3.1. Lipid Emülsiyon Stabilitesi

Lipid emülsiyonunun stabilitesi, emülgatör lesitin (yumurta sarısı fosfolipitleri) ile negatif bir zeta potansiyeline izin vererek ve yağ damlacıklarını ayrı ve dağılmış halde tutarak sağlanmaktadır (41).

Güvenli ve iyi tolere edilen IV yağ emülsiyonları, 0,25-0,5 µm'lik bir yağ damlacığı boyutu dağılımı gösterir; bu, parçacık boyutunun fizyolojik üst sınırı yaklaşık 5 µm (küçük kan damarı çapı) olan şilomikronlara benzemektedir. Emülsiyonun, uygulamadan sonra plazma lipidlerinin temizlenmesine (lipaz) ve trigliseritin doku alımına izin verecek şekilde kararsız olması gerekir. Önemli bir güvenlik sorunu olan 'yağlanma'ya (**Şekil 8**) neden olan geçimsizlik potansiyeli yüksektir. USP'ye göre,

PFAT5 (5 µm'den büyük yağ damlacıklarının hacim ağırlıklı yüzdesi %0,05'i aşar) içeren lipid emülsiyonları, destabilizasyon riski altındadır (42).



Şekil 8. Lipid emülsiyon destabilizasyonu (*Pharmaceutical aspects of PN support. In: Basics in clinical nutrition, 4th edition, Galén/ESPEN, Prague 2011 yayınından uyarlanmıştır*)

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 (43). Büyük çaplı yağ damlacıklarının oranındaki bir artış, şilomikron benzeri lipid emülsiyonlarının oluşmasına ve dağılımının bozulmasına neden olmaktadır. Büyük çaplı yağ damlacıkları (>5µm), kılcal damarlarda tıkanıklığa (emboli) ya da oksidatif strese ve doku hasarına neden olarak hastaya zarar verebilmektedir (44).

İ.v. lipidlerin emülsiyon stabilitesinin değerlendirilmesine USP'de yer verilmiştir (45). 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 dolum ünitesinde hepsi bir arada karışımların stabilite kontrolü için faydalıdır (35). Farklı lipidlerin (**Şekil 9**) ve amino asitlerin (**Şekil 10**), hepsi-bir-arada karışımların emülsiyon stabilitesinde büyük etkileri olabilir ve ayrı ayrı olarak kontrol edilmelidir.

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.

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

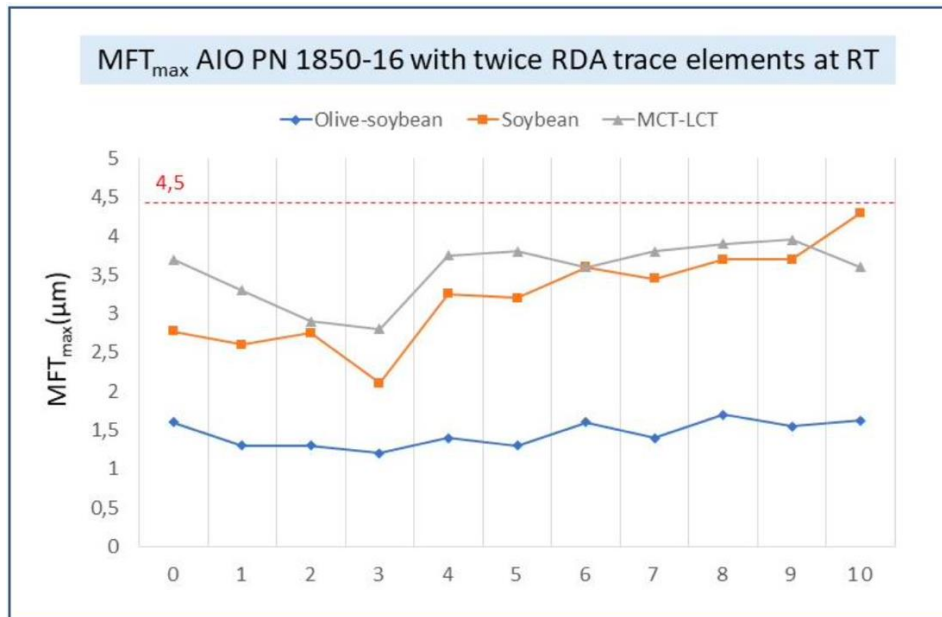
Clinolei: %20 soya yağı, %80 zeytin yağı

Omegaven: %100 balık yağı

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

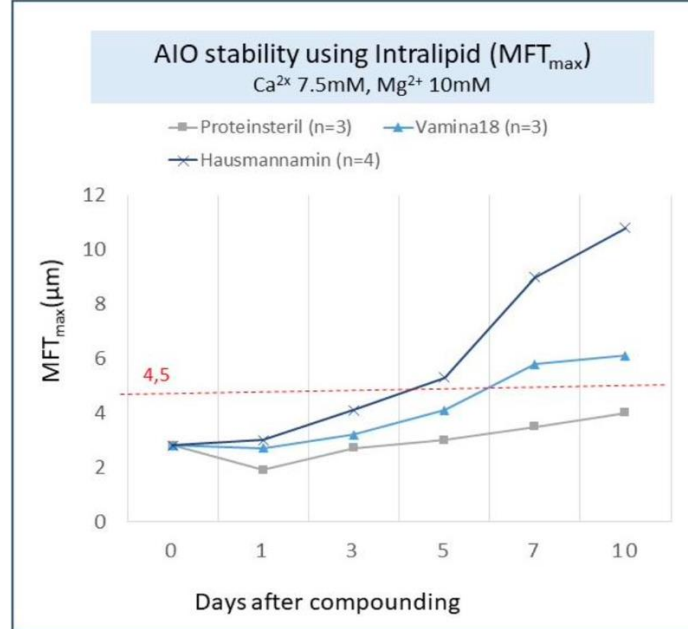
SMOF Lipid: %30 soya yağı, %30 orta zincirli trigliseridler, %25 zeytin yağı, %15 balık yağı

Şekil 9. PN'da kullanılan lipidler ve içerikleri (Prof. Stephane Schneider'in izniyle [47])



Şekil 10. Hepsi bir arada karışımların emülsiyon stabilitesi: yağ tipi

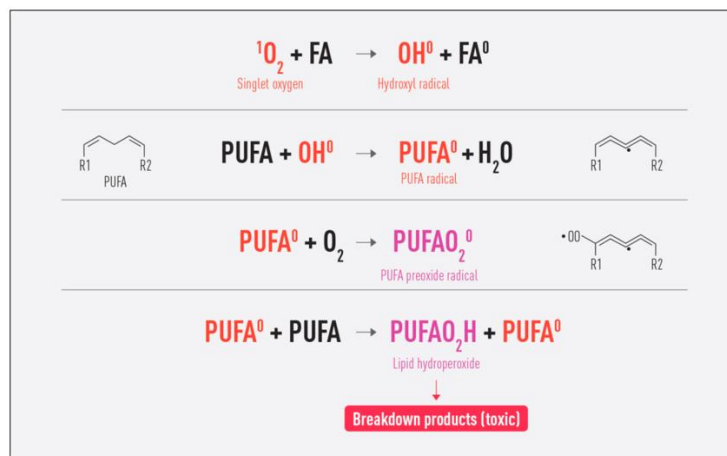
Farklı amino asit solüsyonu tipleri, karşılaştırılabilir AIO karışımlarında stabilite ve zeta potansiyelleri üzerinde IV lipid emülsiyon tipinden daha yüksek bir etkiye sahip olabilir (**Şekil 11**). Elektrolitlerin - özellikle çok değerlikli katyonların - AIO karışımını destabilize etme konusundaki yüksek potansiyeli göz önüne alındığında, tek değerlikli katyon konsantrasyonunun 130 mmol/L'yi ve iki değerliklilerin (Mg²⁺ ve Ca²⁺) ise 8 mmol/L'yi aşmaması tavsiye edilir (48).



Şekil 11. Yüksek iki değerlikli katyon konsantrasyonuna sahip bir AIO karışımında farklı amino asit çözeltilerinin lipid emülsiyon stabilitesi (LCT) üzerindeki etkisi (46).

2.3.2. Lipid Peroksidasyonu ve Oksidatif Vitamin Kaybı

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 12**).



Şekil 15. Lipid peroksidasyonu (LPO)

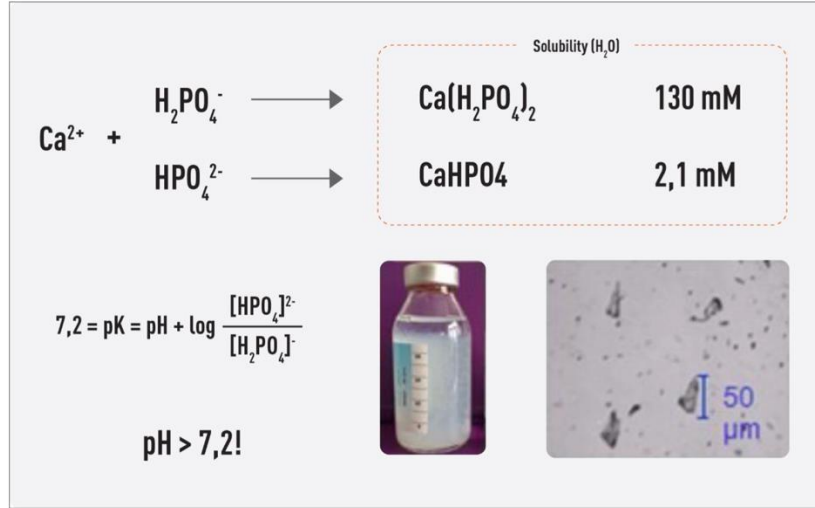
İnflamasyon ve/veya apoptozis içeren oksidatif stresin sonucunda (43) PN tedavisi alan hastalarda morbidite ve mortalite görülebilmektedir. Saklama ve uygulama esnasında (36, 37) ve eser elementlerin eklenmesine bağlı olarak hepsi bir arada karışımların stabilitesi kontrol edilirken, LPO da değerlendirilmelidir (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) (46) (**Şekil 9**). Uygun konsantrasyonlarda antioksidanların (E ve C vitamini) koruyucu etkileri vardır (51).

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 (52, 53). 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 (3, 9). Klinik uygulamada vitaminler AIO karışımına uygulamadan hemen önce eklenir veya PN infüzyonunun sonunda verilir.

2.3.3 Elektrolit Çökeltileri (Kalsiyum ve Fosfat Geçimsizliği)

Geçimsizlikler, hepsi bir arada karışımdaki emülsiyon stabilitesini etkilerler, ayrıca, katyonların ve anyonların geçimsiz konsantrasyonları mevcutsa, elektrolitlerin, eser elementlerin ve tuzlarına ayrılmış 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 13**). Kalsiyum dihidrojen fosfatın çözünürlüğü, kalsiyum hidrojen fosfatın çözünürlüğünden daha yüksektir. Henderson-Hasselback denkleminde göre, pH 7,4'te fosfatın %60'ı daha az çözünür olan dibazik formda (HPO_4^{2-}) bulunur. PH'ın 2 birim düşürülmesiyle fosfatın %95'i, çok daha fazla çözünür olan monobazik formda ($H_2PO_4^-$) bulunur.



Şekil 13. Kalsiyum fosfat çökeltisi

Hastanın vücudunun etkisiyle karışım ısınabileceği için, set-içi filtrenin hastaya doğru tarafında çökelti oluşabileceğinden, bu gibi durumlarda set-içi filtre çökeltinin infüzyonunu engelleyemeyebilir. Hepsi bir arada karışımın lipid içeriği bu çökelti oluşumunu gizleyecektir. Kalsiyum ve fosfat çökeltmesini etkileyen ana faktörler şunlardır (54):

- kalsiyum ve fosfat tuzlarının formu ve konsantrasyonu (yüksek oranda inorganik fosfat konsantrasyonları çökelti riskinin arttığını gösterir)
- daha yüksek pH ve sıcaklık (her ikisi de riski artırır)
- AIO bileşimi (magnezyum konsantrasyonu, glikoz ve lipid konsantrasyonu, pH, AA konsantrasyonunu ve katyon kompleksi oluşumunu gibi etkiler)
- karıştırma sırası
- PN karışımının, filtrelemenin saklanması ve infüzyon hızı veya bekleme süresi

Özellikle yenidoğanlarda bu elementlere yüksek oranda gereksinim duyulduğundan, kalsiyum ve fosfat ile görülen çözünürlük problemlerini önleyebilmek için organik fosfat kullanılması, alternatif bir yol olabilir (55). Yukarıda vurgulandığı gibi, dolum esnasında besin öğelerinin yanlış dilüsyonu (önlenebilir tıbbi hata) nedeniyle görülen çökelti oluşumunu önlemek için iyi tanımlanmış karıştırma sıralaması zorunludur (18).

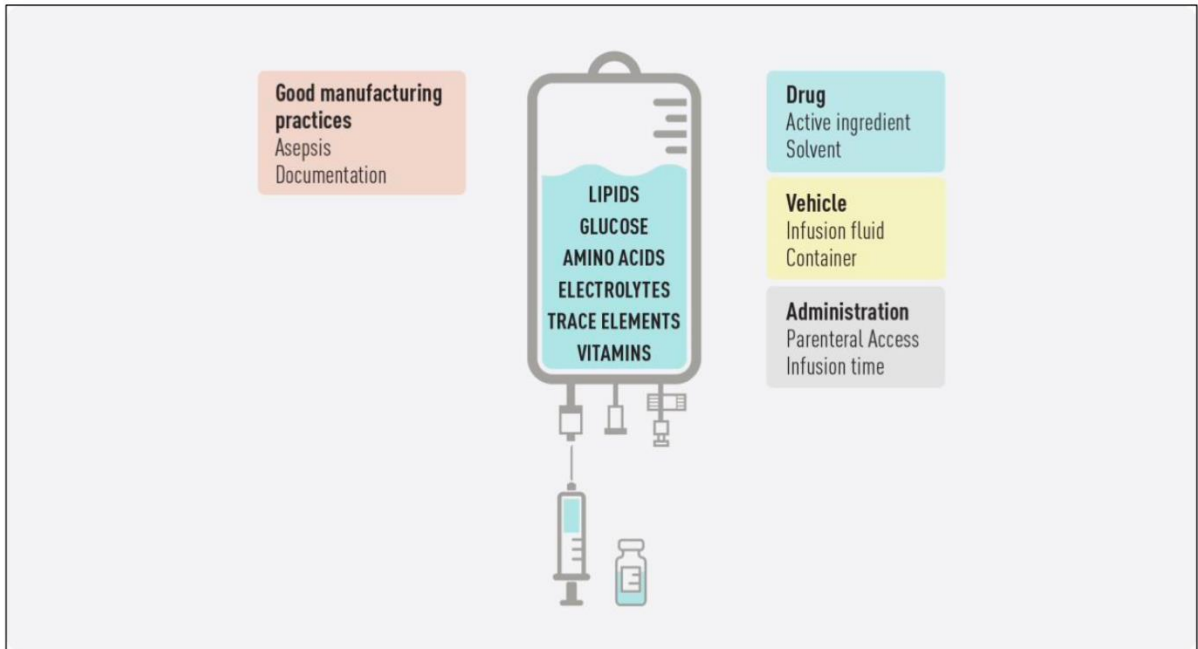
2.4. PN Rejimi Seçimi ve Beslenme Yönetimi

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 (25). Hepsi bir arada PN torbası metabolik tolerans ve asılı olduğu sürece stabilitesi dikkate alınarak değişken zaman aralıklarında veya evde PN alan hastalarda siklik infüzyon olarak esnek bir şekilde uygulanabilmektedir (26). Klinik beslenmenin yavaş başlatılması ve aşırı beslenmenin önlenmesi özellikle yoğun bakım ünitesinde önemlidir (20, 23, 24, 56)

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 Nütrisyon Formülasyonlarına İlaç Karıştırılması

PN'li hastaların çoğunda intestinal yetmezliği vardır ve sıklıkla IV ilaç uygulamasına da ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durumlarda ilaçlar PN ile aynı erişim yolu üzerinden, paralel olarak bir Y konektörü veya üç yollu bir kateter aracılığıyla infüze edilir. AIO PN karışımları, içerik bakımından günden güne farklılık gösteren karmaşık AIO formülasyonlarıdır ve parenteral ilaç uygulaması için uygun araçlar değildir. Çok sayıda potansiyel olarak etkileşime giren substrat veya malzeme (torba veya uygulama seti malzemeleri; lipofilik ilaçlar) arasında (**Şekil 14**) çok sayıda etkileşim meydana gelebilir ve bu da in vitro uyumsuzluklara veya emilim ve geçirgenlik fenomenine veya kateterlerin tıkanmasına yol açabilir, ancak aynı zamanda besinler ve ilaçlar arasındaki in vivo etkileşimler de görülebilir. Ek manipülasyonlardan kaynaklanan mikrobiyal kontaminasyon riski de yüksektir. Akut hastalıklar esnasında ve ameliyat sonrası PN tedavisi alan hastaların çoğu altta yatan hastalığın, rahatsızlığın tedavisi ve sıvı, elektrolit ve substrat dengesizliğinin 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.



Şekil 14. PN'ye ilaç eklenmesi: Endişe verici hususlar (Mühlebach S.'den uyarlanmıştır [28]).

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 (11, 16). Günlük klinik pratikte sıklıkla kullanılan ilaçların (H2 antagonistleri) çok az bir kısmı AIO PN karışımı ile uyumludur ancak genel olarak PN'de ilaç eklenmesinden kaçınılması tavsiye edilir.

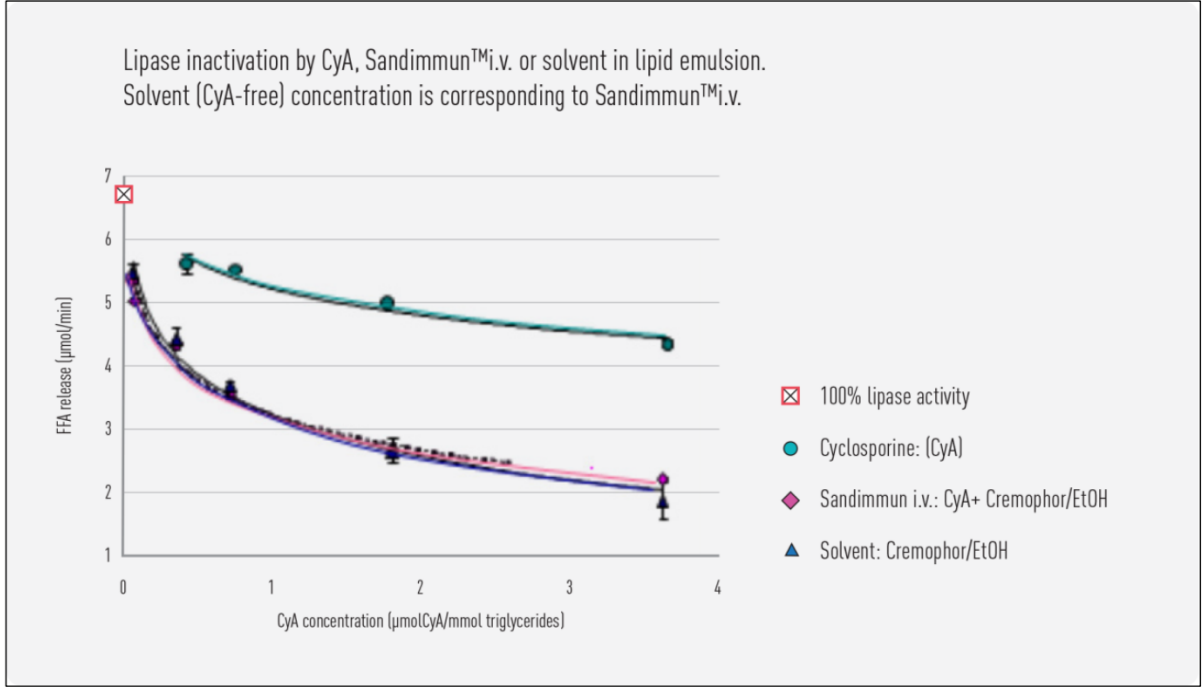
Tablo 5. Parenteral nütrisyon hastalarında ilaç tedavisi rehberi (uyarlanmıştır [6])

Sıralama	Sorular	Açıklama
1. basamak: i.v. ilaca ihtiyaç	Bu ilaca ve i.v. yola ihtiyaç var mı?	
2. basamak: birlikte uygulamaya ihtiyaç,	AIO	Alternatif formülasyonlar kullanılabilir.
3. basamak: ilaç profili	Alternatif i.v erişim var mı ve/veya aralıklı uygulama mümkün mü? İlacın AIO PN'a eklenmesi ihtimali (güvenlilik de dahil) var mı?	Çeşitli i.v. ilaç kullanan 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.	

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 çözünmüş siklosporin ile yapılan bir araştırmada, in-vitro

ortamda lipaz ile, uzun zincirli trigliserid (LCT) hidrolizinde azalma görülmüştür (**Şekil 15**).



Şekil 15. İlaç-besin etkileşimi. IV İntralipid[®] içine siklosporin (Sandimmun[®]) eklenmesi

Her ne kadar siklosporin ve AIO yağ emülsiyonunun fizikokimyasal analizleri farmasötik bir stabilite sorunu göstermese de, serbest yağ asidi salımı ile etkileşimler ve in vivo potansiyel olarak önemli etkiler bulunmaktadır (11, 57).

Düşük (vankomisin, midazolam, metronidazol) veya yüksek pH'lı (furosemid, bazı barbitürat çözeltileri) IV ilaçların lipid emülsiyon stabilitesi üzerindeki etkisi veya genellikle kateter durulamaları için kullanılan heparin ile etkileşim gibi AIO PN karışımlarıyla ilaç etkileşimlerinin çok sayıda başka örneği de bulunmaktadır. Ayrıca ilacın çökmesi ve bozulması, ilacın spesifik asit/baz özelliklerine (pKa) ve AIO PN karışımının pH'ına bağlı olmaktadır.

PN ile IV ilaç tedavisini reçete ederken iyi uygulama için genel kurallar [48]:

- AIO PN karışımları, karmaşıklıkları ve olumsuz etkileşim riskleri nedeniyle ilaç taşıyıcıları olarak kullanılmamalıdır; AIO PN karışımlarına ilaç eklenmesi için eczacınıza danışın (ilaç formülasyonu, geçimsizliği, dozajı gibi)
- dikkate alınması gereken diğer ilaç uygulama olasılıkları arasında ayrı IV infüzyon yolu (çok lümenli kateter), aralıklı IV uygulama, Y bölgesi yönetimi yer almaktadır
- ilaç stabilite belgeleri (içerik bakımından farklı AIO PN karışımı) AIO PN karışımlarında ilaç eklenmesinin yanı sıra Y-bölgesinin birlikte uygulanması için zorunludur (Y-bölgesi uygulamasında AIO bileşenlerinin kimyasal bozulması daha az muhtemel olsa da, geçimsizlik ve stabilite kanıtı zorunludur) (59)

- mümkünse terapötik etkinin izlenmesi ve örnek analiziyle ilaç-PN karışımı müdahalesinin belgelenmesi

Tablo 5'te hepsi bir arada PN beslenmelerine ilaç karıştırılması riskinin değerlendirmesine yönelik pratik yaklaşımlar verilmiştir (4).

3. 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.

4. Kaynaklar

1. Hurt RT, Steiger E. Early History of Home Parenteral Nutrition: From Hospital to Home. *Nutr Clin Pract* 2018 Oct;33(5):598-613.
2. Dudrick SJ. Early developments and clinical applications of TPN. *JPEN* 2003; 27(4):291-9.
3. National Institute for Clinical Excellence. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Published: 22 February 2006 (reviewed 2017).
4. Alfonso JE, Berlana D, Ukleja A, Boullata J. Clinical, Ergonomic, and Economic Outcomes With Multichamber Bags Compared With (Hospital) Pharmacy Compounded Bags and Multibottle Systems: A Systematic Literature Review. *J Parenter Enter Nutr* 2017;41:1162–1177.
5. Genton L, Mühlebach S, Dupertuis YM, Pichard C. Ergonomic and economic aspects of TPN. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2006; 9:149-54.
6. Iacone R, Scanzano C, Santarpia L, Cioffi I, Contaldo F, Pasanisi F. Macronutrients in Parenteral Nutrition: Amino Acids. *Nutrients* 2020 Mar 14;12(3):772.
7. Żalikowska-Gardocka M, Przybyłowski A. Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clin Exp Hepatol*. 2020 Jun;6(2):65-73. doi: 10.5114/ceh.2019.95528.
8. Gura KM. Is there still a role for peripheral parenteral nutrition? *Nutr Clin Pract* 2009;24(6):709-17.
9. 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)].
10. <https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>
11. 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).

12. Howard P, Jonkers-Schuitema C, Furniss L, Kyle U, Muehlebach S, Ödlund-Olin A et al. Managing the patient journey through enteral nutrition care. *Clin Nutr* 2006; 25:187- 195.
13. 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.
14. 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.
15. Alwood MC, Hardy G,Sizer T. Roles and functions of the pharmacist in the nutrition support team. *Nutrition* 1996; 12:63-64.
16. Mühlebach S, Deuster S. Physicochemical incompatibilities of parenteral drugs (in German). In: Swiss Soc Clin Pharmacology (eds). *Grundlagen der Arzneimitteltherapie* 15th edition. Documed AG, Basle (Switzerland) 2005, p. 234-239.
17. Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopoeia standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:297-303.
18. Mühlebach S. Incompatibility reactions in drug therapy- preventable medication errors. *Eur J Hosp Pharm Practice* 2007;13(2):30-31.
19. 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;6:131-134.
20. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38(1):48-79.
21. Staun M, Pironi L, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: HPN in adult patients. *Clin Nutr* 2009;28:467-479.
22. Mühlebach S. Home parenteral nutrition: international development and long-term experience in Switzerland [in German]. *Aktuel Ernaehr Med* 2002;27:425-430.
23. Ziegler TR. Parenteral Nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009;361:1088-1097.
24. Wanten G, Calder PC, Forbes A. Managing adult patients who need home parenteral nutrition. *BMJ* 2011;342:696-701.
25. Bouchoud L, Sadeghipour F, Klingmüller M et al. Long-term physicochemical stability of standard parenteral nutritions for neonates. *J Clin Nutr*.2010;29 :808-812.
26. Mirtallo J et al (ASPEN Board of Directors), Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN* 2004;28(S):S39-S70.
27. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors upon general IV treatment. *BMJ* 2003;326:684-688.
28. Mühlebach S. Practical Aspects of multichamber bags for total parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:291-296.
29. Maisonneuve N, Raguso CA, Paolini-Giacobino A, S. Mühlebach, Corriol O, Saubion JL et al. Parenteral nutrition practises in hospital pharmacies in Switzerland, France and Belgium. *Nutrition* 2004; 20:528-535.
30. Hartmann B, Berchtold W, Aeberhard P, Mühlebach S. Extent, rational, and quality of parenteral nutrition [in German]. *Aktuel Ernaehr Med* 2002; 27:425-430.
31. 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.

32. 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.
33. Crooks B, Harrison S, Millward G, Hall K, Taylor M, Farrer K et al. Catheter-related infection rates in patients receiving customized home parenteral nutrition compared with multichamber bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Jan;46(1):254-257.
34. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, et al. ESPEN guideline on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1645- 1666.
35. Kriz A, Wright A, Paulsson M, Tomlin S, Simchowitz V, Senterre T et al. Cost-Consequences Analysis of Increased Utilization of Triple-Chamber-Bag Parenteral Nutrition in Preterm Neonates in Seven European Countries. *Nutrients* 2020;20;12(9):2531.
36. Berlana D, Almendral MA, Abad MR, Fernández A, Torralba A, Cervera-Peris M et al. Cost, Time, and Error Assessment During Preparation of Parenteral Nutrition: Multichamber Bags Versus Hospital-Compounded Bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(4):557-565.
37. Delanghe M. Good manufacturing in all-in-one compounding. *Nutrition* 1989;5:352- 354.
38. Driscoll DF. Compounding TPN admixtures then and now. *JPEN* 2003;27:433-38.
39. 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, pages 131-174. Swissmedic, Berne (Switzerland) 2006.
40. Pharmaceutical Compounding – Sterile Preparations. United States Pharmacopeia 2009;chapter 797:pp.318–54.
41. Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, Jelińska A. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *Scientific World Journal* 2013;22:415310.
42. Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *J Clin Med* 2019;8(11):2017.
43. Washington C. The stability of intravenous fat emulsion in TPN mixtures. *Int J Pharm* 1990;66:1-21.
44. 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.
45. Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. Chapter 729, In: The United States Pharmacopeia 31/National Formulary 26; 2008. p. 285–87.
46. 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).
47. Schneider SM. Lipids in artificial nutrition. *Hospital Pharmacy Europe* 2010;48.
48. Mühlebach S, Driscoll DF, Hardy G, Aeberhard C, Stanga Z. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition support, In: Basics in clinical nutrition. 5th edition. Sobotka et al. (eds.), p.345-371. Galén / ESPEN, Prague (Czech Republic).
49. Driscoll DF. Lipid injectable emulsions:2006. *Nutr Clin Pract* 2006;21:381-386.
50. 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.

51. 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.
52. Steger PK, Mühlebach SF. Lipid peroxidation of IV lipid emulsions in TPN bags: the influence of tocopherols. Nutrition 1998;14:179-185.
53. 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.
54. Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, Salman G, Gura K, Canada T et al. ASPEN Parenteral Nutrition Safety Committee. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2002;46(2):273-299.
55. 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.
56. 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.
57. Schmid U. Parenteral AIO admixtures as drug carriers: Ciclosporine A as lipophilic model compound [in German]. Thesis ETHZ no. 14635, Zürich (Switzerland) 2002.
58. 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)
59. Staven, V., Wang, S., Grønlie, I. et al. Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. Nutr J 2016;15:29.
60. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R; Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). 1. 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). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41 Suppl 2:S1-87.