

Yenidoğan ve prematüre bebeklerde parenteral beslenmede yenilikler

H. Tolga Çelik¹, Şule Yiğit²

¹Uzman Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Ünitesi, Ankara

²Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Ünitesi, Ankara

ÖZET

Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranlarında bir artış olmuştur. Bu bebeklerin yaşamın erken döneminde enteral beslenememesi nedeniyle bu artışa paralel olarak parenteral beslenme daha fazla kullanılmaya başlanmış ve parenteral beslenme uygulamalarında değişiklikler olmuştur. Yakın geçmişe kadar genel uygulama, yaşamın ilk 24-48 saati arasında 0.5 g/kg/gün hızında aminoasit infüzyonu, daha sonra 0.5 g/kg/gün hızında lipid emülsiyonu başlanması şeklindeydi. Her ikisi de günde 0.5 g/kg artırılarak 3-3.5 g/kg/gün'e kadar çıkarılıyordu. Aminoasit infüzyonu ile ilgili yayımlar pozitif protein dengesini sağlayabilmek için en az 1.5 g/kg/gün protein gerektiğini gösterdiğinden, yaşamın ilk 24 saati içinde en az 1.5 g/kg/gün protein başlanması ve günde 0.5-1 g/kg artırılarak 3.5-4 g/kg/gün'e kadar çıkarılması önerilmektedir. Erken yoğun beslenme yeni bir kavramdır ve doğumdan sonraki saatler içinde 3 g/kg/gün aminoasit infüzyonu, ilk 24-30 saat içinde 0.5-1 g/kg/gün lipid emülsiyonu başlanması ve izleyen birkaç günde proteinin 3.5-4 g/kg/gün'e, lipidin 2-3 g/kg/gün'e kadar artırılması anlamına gelir. Günlük enerji alımı sağlıklı preterm yenidoğanlarda 120-130 kcal/kg/gün, sağlıklı term yenidoğanlarda 100-120 kcal/kg/gün olmalıdır. Bu uygulamada amaç aynı postmenstrüel yaştaki normal bir fetüsünkine yakın bir postnatal büyüme hızını ve ağırlık artışını sağlayacak besin elemanlarının verilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan, prematüre, parenteral beslenme.

ABSTRACT

Changes in parenteral nutrition of the term and preterm newborns

There is an increase in survival rates of very low birth weight infants in recent years. The rise in survival of very low birth weight infants is associated with increased use of parenteral nutrition and change of practice in parenteral nutrition, since very low birth weight infants can not be fed enterally in early period of life. Until recently, it was also common practice to initiate an aminoacid infusion at 0.5 g/kg/day between 24 and 48 hours of life and then to initiate a lipid emulsion at 0.5 g/kg/day 24 hours later. Both infusions would then be increased by 0.5 g/kg/day increments to 3-3.5 g/kg/day. Reports that an aminoacid infusion providing at least 1.5 g/kg/day of protein is required to achieve a positive protein balance, have resulted in recommendations that at least 1.5 g/kg/day of protein should be started within the first 24 hours after birth and then increased to 3.5-4 g/kg/day by 0.5-1 g/kg/day increments. Early aggressive nutrition is a new concept which means initiation of an aminoacid infusion providing about 3 g/kg/day within hours of birth, initiation of a lipid emulsion of 0.5-1 g lipid/kg/day within 24-30 hours of birth, with subsequent increases providing up to 3.5-4 g protein/kg/day and 2-3 g lipid/kg/day for the following days. A daily energy intake should be 120-130 kcal/kg/day in healthy preterm neonates and 100-120 kcal/kg/day in healthy term neonates. Aim of this strategy is to provide nutrient intakes that permit the rate of postnatal growth and the composition of weight gain to approximate that of a normal fetus of the same postmenstruel age.

Key Words: Neonate, preterm, parenteral nutrition.

Günümüzde beslenmenin de hastaya verilen tedaviler kadar önem taşıdığı anlaşılmıştır. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde her yaşa ve bireyin sağlık durumuna göre besin gereksinimleri değişir. Fakat beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubu, en hızlı büyüme seyri gösteren yenidoğanlar, özellikle prematüre bebeklerdir. Yenidoğanlarda yetersiz beslenmenin birçok kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçları bilinmektedir (Tablo 1). Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşamaya başlaması ve bu bebekleri enteral beslenmenin erken dönemde mümkün olmaması, parenteral beslenme gereksinimlerinin artmasına ve bu konudaki yaklaşımların değişmesine yol açmıştır.

Prematüre bebeklerde erken yoğun beslenme ve önemi

Prematürelerin erken yoğun parenteral beslenmesi son yıllarda ortaya çıkmış çok yeni bir uygulamadır. Yakın geçmişe kadar beslenmeye ilk bir iki gün dekstrozlü sıvı ile başlanıp daha sonra protein, lipid eklenmekteydi ve miktarları bugünkü kadar artırılmıyordu. Bu yöntem ile özellikle küçük prematüre bebeklerde istenilen büyüme hızlarının yakalanamadığı, protein katabolizması ve negatif nitrojen dengesi geliştiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarla fetüs ve yenidoğanların besin gereksinimleri daha iyi anlaşılmıştır. Prematüre bebekler için büyüme hızı hedefinin aynı gestasyonel yaştaki fetüsün büyüme hızı kadar veya ona yakın olması gerektiği belirlenmiştir. Küçük prematüre bebeklerin sağkalm oranlarının artması, bu bebeklere gastrointestinal sistemin immatüritesi ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle enteral beslenmenin erken ve yeterli düzeyde başlanamaması parenteral beslenmenin süresini ve önemini artırmıştır. Erken yoğun parenteral beslenme özellikle çok düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) veya aşırı düşük doğum ağırlıklı (< 1000 g) küçük prematüre bebekler için büyük önem taşımaktadır. Erken yoğun beslenme, yaşamın ilk saatinde 2.5-3 g/kg/gün protein, 6-8 mg/kg/gün infüzyon hızında glukoz, 1 g/kg/gün lipidden oluşan parenteral beslenme sıvısının başlanması ve izleyen bir iki günde 3-3.5 g/kg/gün protein, 2-3 g/kg/gün lipid, ortalama 90-100 kcal/kg/gün enerji içe-

recek şekilde artırılmasıdır. Parenteral beslenmenin eski uygulama yerine bu şekilde ilk gün yoğun düzeyde başlanması ve hızla artırılması ile pozitif nitrojen dengesi elde edilir, protein katabolizması ve postnatal büyüme geriliği önlenir, intrauterin büyüme hızına yakın bir büyüme hızı sağlanır. Büyüme hızı bakımından bebekler yaşlarını daha hızlı ve kolay yakalar. Nörolojik gelişim açısından daha iyi sonuçlar elde edilir. Çalışmalarda bu yaklaşımın klinik veya metabolik (metabolik asidoz, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi vb.) yan etkileri olmadığı, erken yenidoğan döneminde büyümeyi hızlandırdığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gösterilmiştir [2,3]. Ancak hızlı kilo alımının erişkin yaşlarda kardiyovasküler hastalık veya metabolik sendrom riskini artırabileceği yönünde endişeler de bulunmakla birlikte erken beslenmeye başlanan prematüre bebeklerin baş çevresi gelişimlerinin ve nörolojik skorlarının daha iyi olduğunun bilinmesi nedeniyle tüm dünyada yenidoğan ünitelerinde erken yoğun parenteral beslenme kullanılmaktadır [4].

Prematüre bebeklerin besin gereksinimleri

Fetüs doğumdan hemen öncesine kadar plasenta ve umbilikal ven aracılığıyla sürekli intravenöz (IV) olarak beslenir. Metabolik ve besinsel gereksinimler doğumla sona ermez. Daha da ötesi yenidoğanların besin gereksinimleri fetüse eşit veya daha fazladır. Bu nedenle doğum ağırlığı 1500 g'ın altındaki bebeklerde doğumdan sonraki ilk saatlerde IV beslenmeye başlanmalıdır. Erken postnatal dönemde IV beslenme ile normal metabolizma ve büyüme hızlarını sürdürebilecek kadar hızlı ve güvenli beslenme sağlanır. Yakın dönemdeki çalışmalar çok küçük preterm bebeklerde bile ilk 24 saatte tam IV beslenmeye geçilmesinin güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir (Tablo 2)[5].

Parenteral beslenme endikasyonları şunlardır [6]:

1. Doğum ağırlığı 1500 g'ın altında olan prematüreler,
2. Doğum ağırlığı 1500 g'dan büyük olup yeterli enteral beslenemeyeceği tahmin edilen prematüreler,
3. Nekrotizan enterokolit, gastroşizis, omfalosel, trakeo-özefageal fistül, intestinal atrezi, malrotasyon, kısa

Tablo 1. Yenidoğanların yetersiz beslenmesinin kısa ve uzun dönem sonuçları*

Kısa dönem sonuçlar	Uzun dönem sonuçlar
1. Enfeksiyonlara yatkınlık	1. Büyüme yetersizliği
2. Serbest radikal ilişkili hasar	2. Nörolojik gelişimde yavaşlama
3. Ventilator gereksiniminde artış	3. Kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık
	4. Kalp, böbrek ve pankreasta hücrel büyümede yetersizlik

* 1 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Tablo 2. Çok düşük ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğumdan hemen sonra intravenöz beslenmenin genel prensipleri*

1. Metabolik ve besinsel gereksinimler doğum ile sona ermez.
2. IV beslenme normal metabolik veya besinsel gereksinimler olduğunda endikedir, fakat normal enteral beslenmenin yerini tutamaz.
3. Saatler, IV veya enteral beslenmeyen bebekler için uzun sürelerdir.
4. Yenidoğanların metabolik veya besinsel gereksinimleri anne karnındaki durumlarına eşit veya daha fazladır.
5. Doğumla birlikte ayrı bir yoldan (periferal veya santral) IV beslenmeye başlanmalıdır. Bu yaklaşım erken beslenmenin daha iyi olmasını sağlar, protein yıkımını, glikojenolizi, hiperglisemi ve hiperkalemiyi önler.
6. Diğer tedaviler (antibiyotikler vb.) parenteral beslenmenin verildiği yolun dışında ayrı bir parenteral yoldan verilmelidir.

* 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

IV: Intravenöz.

bağırsak sendromu, mekonyum ileusu gibi cerrahi sorunları olan yenidoğanlar.

Intravenöz sıvı ve elektrolit verilmesi

Prematürelde sıvı gereksinimi ve verilmesindeki prensipler Tablo 3'te özetlenmiştir. Yaşamın ilk günü böbrek işlevleri ve asit-baz dengesi yeterli olmadığı için elektrolit verilmez. Erken postnatal dönemde sıvı ve elektrolit tedavisinin düzenlenmesi önemlidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, hücre dışı sıvının fazlalığı ve distal toplayıcı tübüllerde arjinin vazopresin/antidiüretik hormon (AVP/ADH) etkisinin azlığı nedeniyle fazla idrar çıkarırlar. Aynı zamanda Henle kulpunun tam gelişmemesine bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızının düşük olması nedeniyle sıvı yükünü idrar yoluyla atabilme yetenekleri azdır. Ayrıca, medüller konsantrasyon gradiyentinin tam gelişmemiş olması, Henle kulpunun kısalığı ve AVP/ADH yanıtının azlığı nedeniyle idrarı konsantre etme yetenekleri de kısıtlıdır. Yüksek idrar akım hızına bağlı olarak sodyum ve bikarbonat eşikleri de düşüktür. Bu nedenle dilüsyonel hiponatremi ve metabolik asidoza yatkındırlar. IV beslenme sırasında sıvı-elektrolit, asit-baz dengesine dikkat edilmelidir. Akut perinatal hipoksi-iskemi olan bebeklerde dikkatli olunmalıdır. Ağır perinatal hipoksi-iskemi durumunda akut tübüler disfonksiyon ve/veya nekroz ge-

lişebilir. Solunum sorunları (sürfaktan eksikliğine bağlı solunum sıkıntısı sendromu vb.), pnömoni, sepsis, düşük kalp debisi, hipotansiyon, metabolik asidoz gibi durumlar AVP/ADH artışına, atriyal natriüretik faktörde azalmaya, renin-anjiyotensin sisteminin aktive olmasına neden olarak glomerüler filtrasyon hızının ve idrar akımının azalmasına yol açar. Tüm bunların ortak sonucunda gelişen su ve tuz tutulması, hücre dışı sıvı artışı, asidoz ve dilüsyonel hiponatremiye neden olur. Böyle sorunları olan bebeklere yaşamın ilk günlerinde kısıtlı sıvı verilmesi gerekir [5].

Enerji

Yenidoğanın enerji gereksiniminin belirlenmesi parenteral beslenmenin düzenlenmesinde ilk adımdır. Prematüre bebekler glikojen depolarının azlığı nedeniyle düşük enerji rezervlerine sahiptir. Prematüre bebeklerde doğumla birlikte plasental beslenmenin kesilmesi ile zaten düşük olan enerji depoları nedeniyle metabolik şok gelişir, eğer hemen yeterli enerji ve protein vermeye başlanmazsa protein katabolizması ortaya çıkar [5,7]. Sağlıklı prematüre bebeklerin metabolik gereksinimleri için ve büyümeyi intrauterin büyüme hızına yakın düzeyde sürdürebilmek için gerekli olan günlük enerji miktarı 120-130 kcal/kg'dır [8]. Zamanında doğan bebeklerin günlük enerji gereksinimi 100-120

Tablo 3. Intravenöz sıvı tedavisi*

1. Sıvı gereksinimi sürekli dir.
2. Aşırı hidrasyonun iyi olduğunu gösteren bir kanıt bulunmamakta, buna karşın bazı olumsuz etkileri (dilüsyonel asidoz, patent duktus arteriyozus) bulunmaktadır.
3. Doğum ağırlığının %10-15'ini aşmayan ağırlık kaybı hafif dehidratasyon kabul edilebilir.
4. Çoğu yenidoğanın doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca idrarla sıvı kaybı azdır. Bu dönemde 60-80 mL/kg/gün sıvı verilmesi genellikle yeterlidir, daha sonra böbrek işlevlerinin düzelmesi ile verilen sıvı 20 mL/kg/gün artırılarak 150-180 mL/kg/gün'e kadar çıkarılır.
5. Elektrolit ve asit-baz ölçümlerinin en az günlük ölçülmesi, bu değerlerdeki ayarlamaların yapılması gerekir.
6. Sık vücut ağırlığı izlemi yapılmalı, dehidratasyon veya aşırı hidrasyondan kaçınılmalıdır, her iki durum asit-baz ve elektrolit bozukluklarını ağırlaştırır.

* 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

kcal/kg'dır, hastalık durumunda ise (örn. akut solunumsal hastalık, kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit vb.) zamanında doğan bebeklerin günlük enerji gereksinimi miktarı kesin bilinmemekle birlikte prematüre bebeklerin günlük enerji gereksinimlerinin üst sınırına yakın olduğu tahmin edilmektedir [9].

Dekstroz solüsyonunun %10'luk formu 0.34 kcal/mL, lipid solüsyonunun %10'luk formu 0.9 kcal/mL, %20'lik formu 1.1 kcal/mL enerji sağlar. Protein dışı kaynaklardan gelen enerji yeterli olmazsa aminoasitler enerji elde etmek için yıkılır. Bu nedenle nitrojen ile protein dışı enerji kaynakları arasındaki dengenin uygun (protein/enerji oranı: 3-4 g/100 kcal) olması önerilmektedir [7]. Aşırı yağ depolanmasını ve aşırı CO₂ üretimini önlemek için karbonhidratlar ile yağlar arasında da bir denge olmalıdır. Kalorinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %30-35'inin de yağlardan gelmesi idealdir [6].

Glukoz

Glukoz erken postnatal dönemde yenidoğan için ana enerji kaynağıdır. Glukoz, glikojen olarak depolanır, üçüncü trimestra kadar glikojen yapılmadığı için çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glikojen deposu azdır [10]. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler, metabolik olarak aktif organların (kalp, karaciğer, böbrek ve özellikle beyin) vücuda oranı fazla olduğu için göreceli olarak daha fazla enerjiye gereksinim duyar [5]. Erken gestasyonel haftalarda yağ depoları az olduğu için preterm bebeklerde keton cisimleri gibi alternatif yakıtların kullanımı azdır. Bu nedenle çok küçük preterm bebekler enerji metabolizması için büyük ve sürekli bir glukoz kaynağına gereksinim duyar. Plazma glukoz konsantrasyonunun uzun süre düşük düzeyde kalmasının büyümeyi ve beyin gelişimini olumsuz etkilediği bilindiğinden çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde plazma glukoz konsantrasyonunun 54-120 mg/dL arasında tutulması önerilmektedir [11].

Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için minimal glukoz gereksinimi yaklaşık olarak toplam 7-10 mg/kg/dakika'dır [12]. Bunun 4-5 mg/kg/dakika miktarı beyne yeterli enerjinin sağlanması için gerekli bazal glukoz miktarıdır. Kalp, karaciğer, bağırsak, kırmızı kan hücreleri ve kasta glukoz/enerji gereksinimi daha azdır (1-2 mg/kg/dakika). Glukoz aynı zamanda büyüme ve protein sentezi için de gereklidir, bunun için gerekli ek glukoz miktarı 2-3 mg/kg/dakika olarak hesaplanmıştır. Parenteral beslenmeye başlarken glukoz infüzyon hızı 6-8 mg/kg/dakika olacak şekilde ayarlanmalı, daha sonra sık aralıklarla ölçüm yapılarak plazma glukoz konsantrasyonunun 80-120 mg/dL'nin arasında tutulması

sağlanmalıdır. Hiperglisemi gelişmediği sürece glukoz infüzyonu 10-12 mg/kg/dakika hızına kadar artırılabilir, karaciğer ve kalpte yağlanmayı önlemek için hız 14-16 mg/kg/dakika'ya aşmamalıdır [5].

Hiperglisemi

Hiperglisemi prematürelere çok sık karşılaşılan bir sorundur. En sık nedeni fazla IV glukoz verilmesidir, özellikle streste olan prematüre yenidoğanlar glukoz üretimlerini artırıp glukoz kullanımlarını azalttıkları için bu bebeklerde daha sık görülür. Doğum, ortam sıcaklığının değişmesi, hipovolemi, kan basıncı düşüklüğü, sepsis gibi durumlarda salgılanan adrenalin, noradrenalin gibi stres hormonları (ve sıklıkla kullanılan dopamin, dobutamin) insülinin salınımını ve doku düzeyindeki etkisini azaltıp glikojen yıkımını artırarak hiperglisemiye neden olur [13]. Diğer stres hormonlarından glukagon glikojen yıkımını artırır, kortizol protein yıkımını ve glukoneogenezi artırır. IV lipid infüzyonu glukozun oksidasyonunu azaltıp, glukoneogenezi artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur [14]. Aminoasitler insülin yapımını uyarır, glukoz kullanımını artırır, karaciğerde glukoz yapımını azaltarak, sonuçta plazma glukoz konsantrasyonunu azaltır [13].

IV glukoz uygulamasının üst sınırını glukozun maksimum oksidatif kapasitesi belirler. Bunun üzerinde verilen glukoz yağa dönüştürülür. Glukozun yağa dönüştürülmesi enerji harcanmasına neden olan verimsiz bir işlemdir, oksijen tüketimini ve karbondioksit yapımını artırır. Karbondioksit yapımının artması akciğer hastalığının ağırlaşmasına neden olabilir [15]. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glukozun maksimal oksidatif kapasitesini aşmayan glukoz infüzyon hızı 11-12 mg/kg/dakika'dır [16,17]. Aşırı glukoz verildiğinde enerji ve glikojen depolanması için gerekli miktar aşılır, bunun sonucunda bazal metabolik hız artar, yağ depolanması ve kolestaz gelişir [18,19]. Glukozun maksimal oksidatif kapasitenin aşıldığını bize gösteren iyi bir klinik ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Bu konudaki en iyi belirteçler glukoz infüzyon hızı, plazma glukozu ve trigliserid (veya yağ asidi) konsantrasyonu ile kan gazı ölçümüdür. Kan gazı ölçümü, özellikle beklenmeyen bir karbondioksit birikimi olduğunda anlamlıdır [5].

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dL'nin üstüne çıktığında en uygun yaklaşım her seferinde glukoz infüzyon hızını 2 mg/kg/dakika azaltmaktır (örn. 8'den 6'ya, 6'dan 4 mg/kg/dakika hızına kadar azaltılması). İkinci olarak verilen aminoasit miktarının artırılması aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glukoz konsantrasyonunun azaltılmasına yardımcı olur, bunu endojen insülin salınımını

artırarak yaptığı tahmin edilmektedir [5]. Eğer glukoz infüzyon hızı 4 mg/kg/dakika kadar azaltılmasına rağmen, plazma glukozu 250-300 mg/dL veya üzerinde ölçülüyorsa düşük doz insülin tedavisi (0.05-0.1 U/kg/saat) başlanmalıdır. İnsülin tedavisinin güvenliği belirlenmemiştir, dikkatli ve kontrollü verilmelidir. İnsülin tedavisi verilen hastalarda laktik asidoz gelişebilir [20].

İntravenöz lipid verilmesi

Günümüzde IV lipid infüzyonu prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile daha erken başlanıp, daha hızlı (3 g/kg/gün'e kadar) artırılmaya başlanmıştır. Lipidlerin vücutta kullanımını artırmak amacıyla mitokondri membranından içeri taşınmaları için enerji gerektirmeyen orta zincirli yağ asitlerini içeren solüsyonlar tercih edilmelidir. Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri membranından taşınması için enerjiye bağımlı karnitin palmitoiltransferaz enzimi gereklidir. Lipid solüsyonlarına karnitin eklenmesinin karnitin palmitoiltransferaz aktivitesini ve lipid oksidasyonunu artırdığı kanıtlanmamıştır, ancak total parenteral beslenme süresi iki-üç haftayı aşmışsa, yenidoğanların karnitin sentez kapasitesi sınırlı olduğu için eklenebilir [21]. Bir meta-analizde parenteral beslenen yenidoğanlara karnitin verilmesinin lipid toleransı, ketogenezis ve kilo alımı bakımından faydalı olmadığı gösterilmiştir [22].

Lipid emülsiyonu olarak orta zincirli ve uzun zincirli (az miktarda çoklu doymamış yağ asidi içerir) yağ asitlerinin karışımından oluşan ürünlerin kullanımı tercih edilmelidir. Orta zincirli yağ asitleri içeren sıvıların, uzun zincirli yağ asitleri içerenlere göre vitamin E/çoklu doymamış yağ asidi oranı daha yüksek, kolesterol düzeyi daha düşüktür; daha hızlı metabolize edilirler; ancak protein yapımındaki etkileri daha azdır. Piyasada genel olarak uzun zincirli yağ asidi içeren ürünler, orta zincirli ve uzun zincirli yağ asitlerinin karışımından oluşan lipid emülsiyonları bulunmaktadır; %10'luk ve %20'lik formları vardır. %10'lukta 10 g/dL (110 kcal/dL), %20'likte 20 g/dL (220 kcal/dL) trigliserid bulunur. Hem her birim hacimde enerji içeriğinin daha yüksek olması, hem de fosfolipid içeriği daha az olduğundan prematürelere %20'lik lipid solüsyonları tercih edilir. Lipid infüzyon hızı 0.15 g/kg/saat hızını geçmemelidir [23].

Linoleik ve α -linolenik asidin fazla miktarda bulunması uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi (dokozaheksaenoik asit vb.) oluşumunu azalttığı için günümüzde kullanılan orta ve uzun zincirli yağ asidi karışımlarında linoleik ve α -linoleik asit miktarları azaltılmıştır [24]. Prematüre bebeklerde uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitlerinin görme işlevi ve bilişsel gelişim üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [25].

Lipid solüsyonlarının içindeki temel yağ bileşimi uzun zincirli trigliseridlerden (oleik, palmitik, linoleik ve stearik asit) oluşur [26]. Zeytinyağı içeren lipid solüsyonları da bulunmaktadır. Zeytinyağı solüsyonları, lökosit işlevleri üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen omega-6 çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az içerir. Zeytinyağında ayrıca doğal bir antioksidan olan omega-tokoferol bulunur. İçeriğindeki eikozopentaenoik asit ve dokozaheksaenoik asit gibi omega-3 yağ asidi türevlerinden bol miktarda linoleik asit sentezlenebilir. Omega-3 yağ asitleri retina ve beyin gelişimi üzerinde önemli etkilere sahiptir [27,28]. Zeytinyağı içeren lipid solüsyonları iyi tolere edilir, immünite üzerine olumlu etkileri vardır ve oksidatif hasarı azaltır. Bu etkiler özellikle infeksiyonlar ve oksidatif akciğer hasarı açısından risk altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için oldukça önemlidir [29]. Lipid emülsiyonların %10 olanlarının yerine %20 olanları önerilmektedir, çünkü %10'luk emülsiyonların yüksek fosfolipid içeriği, plazmadan trigliserid ve yağların temizlenmesini kısıtlar ve sonuçta plazma trigliserid, yağ asidi ve kolesterol konsantrasyonları artar [30].

Lipid emülsiyonları farklı miktarlarda çoklu doymamış yağ asitleri içerir. Plazma lipidlerinin ve biyolojik membranların temel bileşenleri olan çoklu doymamış yağ asitleri ortamda bulunan serbest radikallerin aracılığıyla lipid peroksidasyonuna uğrar ve sonuçta hücre hasarı gelişir. Kesin kanıtlanmış olmamakla birlikte prematürelilik komplikasyonları olan bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit ve retinopati gelişimine olasılıkla bu mekanizma neden olmaktadır [31,32]. Lipid peroksidasyonunu azaltmak amacıyla lipid emülsiyonlarının içeriklerinde değişiklikler yapılmıştır. Zeytinyağı bazlı lipid emülsiyonları ile orta zincirli trigliseridlerin eklendiği soya yağı karışımının peroksidasyonunun benzer olduğu gösterilmiştir [33]. Soya yağı ile soya yağı ve zeytinyağı karışımı verildiğinde de peroksidasyon ürünleri bakımında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Zeytinyağı verilenlerde vitamin E düzeylerinin daha fazla olduğu ve plazma lipid içeriğinin anne sütü alan bebeklere benzer özellikte olduğu gösterilmiştir [34]. Yapılan in vivo çalışmalarda ise soya yağı ile soya yağı ve orta zincirli trigliserid karışımından oluşan lipid emülsiyonlarında peroksidasyon ürünlerinin anlamlı derecede fazla, zeytinyağında ise düşük düzeyde olduğu bulunmuştur, bu sonuç lipid peroksidasyonunun çoklu doymamış yağ asitleri ile doğru, α -tokoferol/çoklu doymamış yağ asidi oranı ile ters orantılı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Hayvan çalışmalarında ve in vitro çalışmalarda soya yağı verilenlerde immün fonksiyonlarda özellikle T-hücre yanıtlarında gözlenen

olumsuz etkiler zeytinyağı verilenlerde gözlenmemiştir. Ayrıca, zeytinyağının glukoz metabolizması üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir [35-37]. Yenidoğanda prematüre bebeklerde zeytinyağı bazı lipidlerin kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir ancak bu konudaki çalışmalar henüz kısıtlıdır [38]. Bu nedenle lipid kaynağı olarak zeytinyağı, yenidoğanların parenteral beslenmesinde yaygın ve rutin olarak kullanılmamaktadır.

Lipid kaynağı olarak balık yağı kullanımı konusunda yenidoğanlarda yeterli deneyim bulunmamaktadır. Özellikle karaciğer hasarı olanlarda yararlı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır [39,40].

IV lipid infüzyon hızı en az esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek kadar olmalıdır. Özellikle postnatal beyin gelişiminde önemli olan linoleik ve linolenik asidin eksikliği önlenmelidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle düşük enerji alımı durumlarında yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, eğer dışardan yeterli yağ verilmezse 72 saat içinde esansiyel yağ asidi eksikliği gelişebilir [41]. Hem linoleik (omega-6 serisi) hem de linolenik (omega-3 serisi) asit eksikliği 0.5-1 g/kg/gün kadar lipid verilmesiyle önenebilir [42]. Günümüzde IV lipid solüsyonları omega-3'ten daha fazla miktarda omega-6 yağ asidi içerir. Son zamanlardaki çalışmalar nöronal gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından omega-3 esansiyel yağ asitlerinin omega-6 esansiyel yağ asitlerinden daha önemli olduğunu göstermiştir [43]. Gelişmekte olan beyinde bu yağ asitleri, özellikle dokozahexaenoik asit ve araşidonik asit, önemli miktarda birikir [44,45].

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde lipid verilme miktarı trigliseridlerin yağ asitlerine hidrolize edilme ve yağ asitlerinin metabolize edilmek üzere hücrelere transfer edilme yeteneğinin az olması nedeniyle sınırlıdır. Esansiyel yağ asidi eksikliğini önleyecek optimal bir IV lipid uygulaması oldukça tartışmalıdır ve bu nedenle yenidoğan yoğun bakım merkezlerinde çok farklı lipid uygulamaları vardır. Çoğu kaynakta postnatal ilk gün 0.5-1 g/kg/gün başlanması, aşamalı olarak artırılarak en fazla 3 g/kg/gün miktarına çıkılması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 150 mg/dL ile 200 mg/dL aralığında tutulması önerilir [46-48].

IV verilen lipidin plazmadan temizlenmesi (klerensi) lipoprotein lipaz (karaciğer dışındaki dokuların kapiller endotelinde bulunur), hepatik lipaz (karaciğerdeki kapillerlerin endotelinde bulunur) ve lesitin kolesterol acil transferaz enzimlerinin aktivitesine bağlıdır. Bu enzimlerin aktiviteleri gebelik yaşının azalmasıyla azalır. Lipoprotein lipaz aktivitesi özellikle 26 haftadan daha erken doğan prematürelere düşüktür [49]. Lipoprotein lipaz ve hepatik lipaz aktiviteleri düşük doz hepa-

rin verilmesiyle uyarılabilir. IV lipid alan preterm bebeklerin çoğu santral venöz katetere sahiptir ve bu nedenle heparin verilmektedir. Ancak 26 haftadan daha erken doğan ve lipid intoleransı gösterilen prematüre bebeklere IV beslenme periferik venden yapılıyor olsa bile heparin verilmesi önerilmektedir. IV lipid göreceli olarak düşük ozmolaliteye sahiptir, periferik venden iyi tolere edilir [48,50].

Trigliserid hidroliz hızı ve lipid kullanım kapasitesinin aşıldığı lipid infüzyon hızlarında, plazma trigliserid konsantrasyonları artarak bazı potansiyel komplikasyonlara neden olur. Serbest yağ asitlerinin yüksek konsantrasyona ulaşması bilirubin albuminden ayrılmasına neden olabilir. Ciddi asidoz, orta-yüksek bilirubin düzeyi, düşük serum albumin konsantrasyonu olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde lipid infüzyon hızı dikkatli artırılmalıdır [5].

Lipidler pulmoner disfonksiyona neden olabilir. Otopilerde prematüre bebeklerin akciğerlerinde artefakt olma olasılığı olmakla birlikte lipid depolanması bildirilmiştir [51,52]. Linoleik asit ve α -linoleik asidin uzun, doymamış türevleri çeşitli eikozanoid serilerinin öncülleridir, çalışmalarda vazoaktif prostanoid sistem öncüllerinin yapımındaki artışın pulmoner vasküler tonus ve kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir [53-56]. Bu etkiler yalnızca, bugün kullanılmayan çok yüksek lipid infüzyon hızlarında (> 5-6 g/kg/gün) belirgindir. Bununla birlikte solunum sıkıntısı olan prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada doza ve süreye bağımlı olarak 0.125 g/kg/saat (3 g/kg/gün) lipid infüzyon hızlarında akciğer damar direncinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir [57]. Bu nedenle lipidler pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde dikkatli kullanılmalıdır [5].

IV lipid emülsiyonları yüksek dozda verildiğinde trombositopeni yapabileceği endişesi olmakla birlikte, son zamanlardaki çalışmalarda 0.8-3.3 g/kg/gün hızında lipid verilen prematüre bebeklerde kısa (iki gün) ve uzun süre (dört hafta) sonra yapılan ölçümlerde trombosit sayıları normal bulunmuştur [58]. Bazı çalışmalarda IV lipid emülsiyonlarının nötrofil işlevlerini bozduğu ileri sürülmüşse de yakın zamanda yapılmış çalışmalarda immünite işlevlerinin normal olduğu gösterilmiştir [59,60].

Potansiyel yan etkileri (kronik akciğer hastalığı, akciğer damar direncinde artış, akciğerden gaz değişiminin bozulması, bilirubin toksisitesi, sepsis ve serbest radikal hasarı) nedeniyle prematüre bebeklere erken dönemde lipid emülsiyonlarının başlanması konusunda endişeler olmuştur. Bir meta-analizde yaşamın ilk beş günü IV lipid başlanan prematüre bebekler ile daha geç

IV lipid başlanan prematüre bebekler karşılaştırılmış; solunumsal morbidite, nekrotizan enterokolit, prematüre retinopatisi, patent duktus arteriyozus, sepsis, ventrikül içi kanama ve ciddi sarılık bakımından her iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir. Prematüre bebeklerde bir kontrendikasyon yoksa IV lipid solüsyonuna erken dönemde başlanması önerilmektedir [61]. IV lipid verilmesi ile ilgili öneriler Tablo 4'te özetlenmiştir [5].

İntravenöz aminoasit verilmesi (Tablo 5)

Aminoasitler vücudun yapıtaşları olan proteinleri oluşturur. Gebelik yaşı küçüldükçe protein gereksinimi artar [62]. Aminoasit gereksinimi gebeliğin 24. ve 30. haftaları arasında 3.6-4.8 g/kg/gün iken, 30. ve 36. haftaları arasında büyüme hızı azaldığı için 2-3 g/kg/gün'dür. Postkonsepsiyonel 40 haftada anne sütü ile beslenen zamanında doğmuş bir bebeğin düzeyine (1.5-2 g/kg/gün) iner [13]. Ortalama protein gereksini-

minin 3-3.5 g/kg/gün olduğu hesaplanmıştır (vücut bileşimindeki değişiklikler için 0.3 g/kg/gün, normal büyüme için 2.2-2.5 g/kg/gün, ayrıca idrar ve deri yoluyla olan zorunlu protein kaybını yerine koymak için 1 g/kg/gün protein gereklidir) [6,63,64].

Prematüre bebeklere uygun aminoasit solüsyonu esansiyel (valin, lösin, izolösin, metionin, fenilalanin, treonin, lizin, histidin) ve yarı esansiyel (sistein, tirozin, glutamin, arjinin, prolin, glisin, taurin) aminoasitleri içermeli, aşırı glisin ve metionin içermemeli, içeriğinde sorbitol bulunmamalıdır [6]. Günümüzde en sık kullanılan preparat olan Trophamine® daha yüksek esansiyel/esansiyel olmayan aminoasit oranına sahiptir, protein sentezini daha fazla artırdığı gösterilen daltı zincirli aminoasitlerden, lösin, izolösin, valini yüksek konsantrasyonda içerir. Bu solüsyon term ve preterm bebeklerde nitrojen dengesini düzeltir ve sonuçta kan üre nitrojeni (BUN) konsantrasyonunun normal olmasını sağlar [5].

Tablo 4. İntravenöz lipid tedavisi*

1. Doğumla birlikte 0.5-1 g/kg/gün başlanmalı, tam IV beslenme için 4-5 günde 2-3 g/kg/gün'e kadar artırılmalıdır.
2. Serum trigliseridleri plazmadan lipid temizlenmesini gösterir, serum trigliserid konsantrasyonu < 150 mg/dL düzeyinde olmalıdır.
3. Lipid emülsiyonlarında yeterli miktarda esansiyel yağ asidi vardır, bu miktar normal metabolizma ve büyümenin sürdürülmesi için yeterlidir. Az enerji verildiğinde yağ asitleri oksidize olur, bu durumda esansiyel yağ asidi eksikliği riski artar. Nöronlar, glial hücreler, santral sinir sistemi miyelini, kırmızı kan hücrelerinin membranları esansiyel yağ asidi eksikliğine özellikle duyarlıdır.
4. %10'luk lipid solüsyonu fosfolipid konsantrasyonu daha fazla olduğu için, %20'lik IV lipid solüsyonundan daha fazla zararlı etkilere sahiptir (kolesterol, fosfolipid, trigliserid konsantrasyonlarında artış). Bu nedenle %20'lik lipid sıvıları tercih edilmelidir.
5. Karnitin, IV beslenme süresi 3-4 haftadan uzun süren bebeklerde kullanılabilir.
6. Peroksidasyonunu azaltmak için lipid emülsiyonları ışıktan korunmalı, hava ile temas etmemeli, içine eser element eklenmemelidir.

* 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

IV: İntravenöz.

Tablo 5. İntravenöz aminoasit tedavisi*

1. Doğumla birlikte 1.5-3 g/kg/gün başlanmalıdır.
2. Gerekiyorsa bronkopulmoner displazi için steroid tedavisi almakta olan bebeklerde 3 g/kg/gün'ün üzerine çıkılabilir, fakat bu konudaki araştırmalar henüz tamamlanmamıştır.
3. Esansiyel aminoasit içeriği yüksek olanlar tercih edilmelidir.
4. Kan üre nitrojeni yeterli protein alımını göstermek için kullanılır (5-10 mg/dL'den fazla olmalıdır), fakat güvenilirliği azdır.
5. Yeterli enerji sağlanıyorsa hiperammonemi gelişmez.
6. Durumu iyi, sağlıklı bebeklerde yeterli nitrojen dengesi sağlamak için IV beslenmede protein dışı enerjinin 50-60 kcal/kg/gün'den fazla olmasının bir avantajı yoktur, fakat en az 3 g/kg/gün aminoasit alanlarda her kalori aminoasitlerin korunmasına yardımcı olur.
7. Aminoasit solüsyonlarının %1'likten daha az olanları kullanılmamalıdır, çünkü düşük konsantrasyonlar IV yolda Ca-P çökmesi riskini artırır.
8. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebekler normal intrauterin büyüme hızına ulaşabilmek için 3.5-4 g/kg/gün aminoasit gereksinimi duyarlar; aminoasitlerin parenteral ve enteral birlikte verilmesi bu değere ulaşmayı sağlar.

* 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

IV: İntravenöz.

Prematüre bebeklere erken aminoasit verilmesi

Son yıllarda prematüre bebeklerin IV beslenmesi ile ilgili en heyecan verici gelişme glukoz ile birlikte olabildiğince erken (yaşamın ilk gününde) aminoasit infüzyonuna başlanmasının protein katabolizmasını azalttığı ve net protein büyümesini artırdığının gözlenmesi olmuştur [65-75]. Aminoasit infüzyonuna, bebeğin negatif protein dengesine girmesini önleyebilmek için yaşamın ilk günü en az 1.5 g/kg/gün hızında başlanmalı, sonraki her gün 1 g/kg artırılmalı, 3.5 g/kg/gün'e çıkılmalıdır. Son yıllarda yaşamın ilk günü 3 g/kg/gün protein başlanması önerilmektedir. Bu hızlarda herhangi bir yan etki (metabolik asidoz, hiperammonemi, azotemi, hiperaminoasidemi) bildirilmemiştir [76]. Ağır hastalığı olan, özellikle karaciğer yetmezliğinin yanında kanıtlanmış infeksiyon olan bebeklerde bu aminoasit infüzyon hızlarının değiştirilmesi gerekebilir. Erken postnatal dönemde aminoasitlerin erken ve fazla verilmesi ile ilgili başlıca endişe özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, potansiyel olarak hiperammonemi, azotemi, metabolik asidoz riskidir. Çalışmalar günümüzde kullanılan aminoasit solüsyonlarının 3-3.5 g/kg/gün verilmesinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bile güvenli olduğunu göstermiştir. Aminoasit infüzyonunu 3 g/kg/gün hızında alan bebeklerle, anne sütü ile beslenen bebeklerin plazma aminoasit düzeyleri karşılaştırılmış, aminoasit preparatlarının içeriklerinin plazma aminoasit konsantrasyonlarına yansıdığı görülmüştür [63,77]. BUN'un 5 mg/dL'nin üzerinde ol-

ması bebeğin yeterli protein aldığına göstergesidir. Fakat glomerüler kan akımında veya glomerüler filtrasyon hızında azalma (sıklıkla fetal veya neonatal dönemde gelişen hipoksik iskemik hasarın sonucudur) normal veya düşük aminoasit infüzyon hızlarında bile ürenin artmasına neden olabilir [78,79].

Vitaminler

IV beslenme için üretilen vitamin karışımları içeriklerinde fazla bir değişiklik olmaksızın epeyce yıldır kullanılmaktadır. Bunun nedeni IV vitamin uygulamalarında vitaminlerin yeterliliğini ya da yetersizliğini ölçebilecek daha iyi bir yöntem bulunmadığı için daha çok bebeğin kilo alımının rehber alınmış olmasıdır. Vitaminler ilk günden itibaren eklenmelidir. Parenteral beslenme sıvısına eklenmesi önerilen günlük vitamin miktarları Tablo 6'da verilmiştir. Multivitamin enjeksiyonu (M.V.I. Pediatric®) vitamin gereksiniminin çoğunu karşılar, 1.5 mL/kg aminoasit solüsyonuna eklenir [5]. Ünitimizde Cernevit® kullanılmaktadır, 5 mL distile su ile sulandırılıp 1 mL/kg dozunda lipid solüsyonuna eklenmektedir [23]. Bazı vitaminlerin (A, D, E, K, B2, B6, B12, C, folik asit) ışıktan etkilenmesi, bazı vitaminlerin de (A, D, E) vinilden yapılmış plastik paket ve borulara adsorbe olabilmesi nedeniyle hastaya giden vitamin miktarı azalabilir. Vitamin K ayrı olarak haftalık intramusküler enjeksiyonlar (0.5-1 mg) şeklinde yapılmalıdır [5].

Tablo 6. Yenidoğanlarda önerilen vitamin miktarları*

Vitamin	Term (günlük doz)	Preterm (doz/kg/gün)	Cernevit™ 12	M.V.I. Pediatric**
Vitamin A (IU)	2300	1640	3500	2330
Vitamin D (IU)	400	160	200	400
Vitamin E (IU)	7	2.8	10.2 (mg)	7 (mg)
Vitamin K1 (µg)	200	80	-	200
Vitamin B6 (µg)	1000	180	4530	1000
Vitamin B12 (µg)	1	0.3	5.5	1
Vitamin C (mg)	80	25	125	80
Biotin (µg)	20	6	60	20
Folik asit (µg)	140	56	414	140
Niasin (mg)	17	6.8	-	-
Pantotenik asit (mg)	5	2	16.15	5
Riboflavin (µg)	1400	150	4140	1400
Tiamin (µg)	1200	350	3510	1200

* 6 ve 23 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

** Liyofilize ampulleri 5 mL distile su ile sulandırıldıktan sonra.

Mineraller

Sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, magnezyum parenteral beslenme sıvılarına eklenmesi gereken minerallerdir. Kalsiyum, fosfor ve magnezyum vücutta en çok bulunan minerallerdir. Sodyum, potasyum ve klor, zorunlu kayıplar, normal dışı kayıpların karşılanması ve büyüme için gerekli olmaları nedeniyle yaşam için mutlak gereklidir [80]. Önerilen mineral miktarları Tablo 7’de verilmiştir.

Kalsiyum aminoasit sıvısına, fosfor lipid solüsyonuna eklenmelidir. Çözünürlüğün iyi olması ve çökelti oluşmaması için verilen Ca/P oranı yüksek (mg olarak 1.7/1, molar olarak 1.3/1) olmalıdır [5]. Ünitimizde kalsiyum glubiyonat (1375 mg kalsiyum: 90 mg Ca⁺⁺: 4.5 mEq Ca⁺⁺/10 mL ampul) 5 mL/kg/gün (2.32 mEq/kg/gün) idame dozunda kullanılmaktadır. Fosfor kaynağı olarak potasyum fosfat (KPO₄: 0.6 mmol/mL fosfor içerir) 2-3 mL/kg/gün (1.5-2 mmol/kg/gün) idame dozunda kullanılır. Bu doz aynı zamanda günlük idame potasyum gereksinimini (2-3 mEq/kg/gün) de karşılamış olur [23].

Tablo 7. Önerilen günlük mineral gereksinimleri*

Mineral	Gereksinim miktarı
Sodyum	0-3 mEq/kg/gün (ilk hafta) 3-6 mEq/kg/gün (1. haftadan sonra)
Potasyum	0-2 mEq/kg/gün (ilk hafta) 1-3 mEq/kg/gün (1. haftadan sonra)
Klor	2-3 mEq/kg/gün
Kalsiyum	150-200 mg/kg/gün
Magnezyum	15-25 mg/kg/gün
Fosfor	20-40 mg/kg/gün

* 6 no’lu kaynaktan alınmıştır.

Eser elementler

Çinko, bakır, manganez, selenyum, flor ve iyot parenteral beslenme sıvılarına eklenmelidir. Ünitimizde eser element kaynağı olarak kullanılan preparatın (Tracutil®) içeriği Tablo 8’de verilmiştir. Kolestaz gelişen bebeklere bakır ve manganez, böbrek yetmezliğinde krom verilmemelidir [23].

Parenteral beslenme sıvılarının verilme yolu

Aminoasit solüsyonu, dekstroz, elektrolitler (Na, K, Ca) ve eser elementlerin karışımı bir yoldan, lipid solüsyonu, fosfor (ünitemizde KPO₄ olarak verilmektedir), vitaminlerin karışımı diğer bir yoldan verilmelidir. Her iki yol bebeğe yakın bir yerde üçlü musluk aracılığıyla karışabilir. Parenteral beslenme periferik veya santral venöz yol ile verilebilir. Konsantrasyonu %12.5’ten fazla olan dekstroz solüsyonları asidik pH’ya sahiptir ve periferik venleri irrite eder. Ayrıca, dekstroz solüsyonuna eklenen elektrolitler, mineraller solüsyonun ozmolitesini artırır. Hipertonik solüsyonların santral venöz yoldan verilmesi gerekir. Cerrahi insizyon ile takılan santral kateterlerin komplikasyonlarından korunmak için periferden santral kateter takılması giderek yaygınlaşmaktadır. Periferden takılan santral kateterden verilen sıvının konsantrasyonu 900-1000 mOsm/L’yi geçmemelidir. Santral kateterden 1000 mOsm/L’den daha konsantre sıvılar verilebilir. Kısa süreli parenteral beslenme için periferik venöz yol kullanılabilir. Yenidoğanlarda başka bir santral yol umbilikal ven kateterizasyonudur. Sıvı infüzyonuna başlamadan önce direkt grafi ile kateterin yeri kontrol edilmelidir. Parenteral beslenme için kullanılan venöz yol antibiyotik veya diğer ilaçlar için kullanılmamalı, bunlar ayrı bir venöz yoldan verilmelidir [6].

Tablo 8. Tracutil®’in içeriği (10 mL’indeki miktarlar)*

İçerik	Miktar (mg)	Eş değeri	Miktar (µmol)
Demir (2) klorür	6.958	Demir	35.0
Çinko klorür	6.815	Çinko	50.0
Manganez (2) klorür	1.979	Manganez	10.0
Bakır klorür	2.046	Bakır	12.0
Krom (3) klorür	0.053	Krom	0.2
Sodyum molibdat	0.0242	Molibden	0.1
Sodyum selenit	0.0789	Selenyum	0.3
Sodyum florür	1.260	Flor	30.0
Potasyum iyodür	0.166	İyot	1.0

* 23 no’lu kaynaktan alınmıştır.

İzlem

Beslenmede amaç gebeliğin üçüncü trimestrındaki intrauterin büyüme hızlarına yakın bir büyüme düzeyinin elde edilmesidir. Bu da günde 15-20 g kilo alımı, haftada 0.5-0.8 cm'lik baş çevresi artışı ve haftada 0.8-1.1 cm'lik boy uzaması anlamına gelir [29]. Parenteral beslenmenin ilk günlerinde daha sık tetkik yapılmalıdır, sabit bir metabolik durum elde edildiğinde tetkik sıklığı azaltılabilir. İzlem önerileri Tablo 9'da verilmiştir [6].

İntravenöz beslenmenin komplikasyonları

Preterm yenidoğanlarda en sık görülen IV beslenme komplikasyonları Tablo 10'da özetlenmiştir. Bunların neredeyse tamamı IV beslenmenin hazırlanması ve uygulanmasında titizlik ve dikkat gösterilmesi, yakın metabolik izlem yapılması, minimal enteral ve tam enteral beslenmeye olabildiğince hızlı geçilmesi ile önlenir. Çok küçük prematüre bebeklerde erken IV beslenmenin başlıca avantajı, anne karnındaki normal fetal büyüme hızlarının (ağırlık, boy, baş çevresi ve vücut yapısı) ve nörolojik gelişimin sürdürülebilmesidir [13].

Kolestaz

Parenteral beslenme ilişkili kolestaz sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Genellikle parenteral beslenmeye başladıktan sonraki iki hafta içinde gelişir. Sıklığı değişkendir, aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde parenteral beslenmeye başladıktan iki hafta sonra biyo-

kimyasal kolestaz bulgularının %8-50 arasında görüldüğü bildirilmiştir [81]. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, multifaktöryel olduğu ve temelde yenidoğan karaciğerinin immatüresine bağlı olduğu düşünülmektedir. Prematürelde toplam safra tuzu havuzunun az olduğu bilinmektedir. Hem karaciğere alım hem de safra tuzu yapımının az olmasının yanında zamanında doğmuş bebekler ve erişkinlere göre enterohepatik dolaşım daha azdır [82]. Litokolik asit gibi toksik safra tuzlarının çözünür hale getirilmesinde başlangıç basamağı olan sülfatlama işlemi de fetus ve yenidoğanlarda yetersizdir [83]. Bu nedenle prematüre bebeklerin karaciğeri ve safra sistemi herhangi bir nedenle oluşacak toksik hasarlanmaya karşı daha duyarlıdır [84,85]. Kolestaz ile ilgili hayvan çalışmalarında ve yenidoğanlarda yapılan çalışmalarda aminoasit infüzyonunun hepatosit kanaliküler membranı üzerine doğrudan etkisi olduğu ileri sürülmüştür [86]. Ayrıca, parenteral beslenme süresinin uzaması, sepsis, serum albumin düzeyinin düşük olması, aşırı kalori yüklemesi, enteral açlık süresinin uzaması, taurin, karnitin, mangan düzeylerinde besinsel eksiklik olması, oksidatif stres, insülin/glukagon oranının yüksek olması, bağırsaktan salgılanan hormonların yetersizliği ve safra stazı gibi etkenler parenteral beslenme ilişkili karaciğer hastalıklarına katkıda bulunur [81,87]. Kolestaz doğum ağırlığı gebelik haftasına göre düşük (SGA) olan bebeklerde, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre normal olan bebeklere göre daha sık görülür. Bunun nedeninin SGA olan bebeklerin daha uzun süre parenteral beslen-

Tablo 9. Parenteral beslenen yenidoğanların izlemi*

Parametre	Sıklık
Kan şekeri	Glukoz infüzyon hızını artırırken günde 2-3 kez Sabit glukoz infüzyon hızına ulaşıncaya günde 1 kez
İdrar şekeri	Her idrardan
Serum elektrolitleri	İlk hafta 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kan üre nitrojeni	İlk hafta 2 kez, sonra haftada 1 kez
Kalsiyum, fosfor, magnezyum	Haftada 1 kez
Serum albumin	Haftada 1 kez
Tam kan sayımı	Haftada 1 kez
Karaciğer fonksiyon testleri	Haftada 1 kez
Serum trigliseridleri	Haftada 1 kez
Antropometrik ölçümler	-
Vücut ağırlığı	Günde 1 kez (aynı saatte)
Boy	Haftada 1 kez
Baş çevresi	Haftada 1 kez

* 6 ve 23 no'lu kaynaklardan alınmıştır.

Tablo 10. İntravenöz beslenmenin komplikasyonları*

1. Kateter ilişkili sepsis. Lipid emülsiyonları mikrobiyal üreme için uygun bir ortamdır. En sık görülen etken *Staphylococcus epidermidis*'tir. En sık bulaş nedeni iğne veya üçlü musluklardır. Kandida da olasılıkla aynı yoldan girer. Malnütrisyonu olan, bronkopulmoner displazi nedeniyle steroid verilen, uzun süre intravenöz beslenen bebeklerde açıklanamayan hastalık durumunda kandida sepsisi düşünülmelidir.
2. Damarda erozyon, perforasyon, oklüzyon, tromboz ve embolizm gelişebilir.
3. Dokulara bölgesel sıvı sızmaları olabilir (örn. kalsiyum sızması dokularda kimyasal yanığa neden olur).
4. Kolestaz gelişebilir. En çok enteral beslenme olmaması nedeniyle safra akımının ve safra kesesi boşalımının yeterince olmamasına bağlı olarak gelişir. Karaciğeri etkileyen diğer nedenler (prenatal ve/veya postnatal hipoksi/iskemi/hipotansiyon) ve sepsis atlanmamalıdır.
5. Hipoglisemi (< 54 mg/dL), hiperglisemi (> 150 mg/dL).
6. Azotemi.
7. Metabolik asidoz (aminoasit solüsyonları neden olabilir).
8. Hipertrigliseridemi (> 200 mg/dL) (lipid solüsyonları neden olur).
9. Mineral, eser element eksiklikleri.
10. Vitamin eksiklikleri.
11. Prematüre osteopenisi.

* 5 no'lu kaynaktan alınmıştır.

mesi olduğu düşünülmüştür. Çalışmalarda SGA olan bebeklerdeki bakır metabolizması değişikliklerinin de buna katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür. Bakır normalde antioksidan koruyucu bir kofaktör olarak etki eder, fakat aşırı miktarda biriktiğinde hepatotoksiktir [88,89]. Kolestazi olan SGA bebeklerin postmortem karaciğer doku örneklerinde bakır yokluğunun antioksidan aktivitenin yetersizliğine neden olduğu ve bunun da SGA bebeklerde kolestaz gelişimine katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür [90].

Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve kolestazi olan bebeklerde manganezin safra yoluyla atılımı azalır. Bunun sonucunda manganez düzeyi artarak nörotoksisiteye neden olabilir [91].

Kolestaz direkt bilirubin (> 2 mg/dL), alkalin fosfataz, transaminaz düzeylerinde artış ve hepatomegali ile kendini belli eder. Yakın dönemde yapılan deneysel çalışmalarda soya yağı içinde bulunan fitosterollerin kolestaza neden olduğu, buna karşın hayvanlarda ve kısa bağırsak sendromu olan bebeklerde balık yağı içeren lipid solüsyonlarının kolestazın iyileştirilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir [92]. Karaciğer hasarını en aza indirebilmek için parenteral beslenme süresi mümkün olduğu kadar kısa tutulmalı, sepsis erken tanınıp tedavi edilmeli, minimal veya tam enteral beslenmeye olabildiğince erken geçilmelidir [93,94].

Erken dönemde küçük miktarlarda (5-25 mL/kg/gün) anne sütü başlanmasına erken minimal enteral beslenme veya trofik beslenme denilmektedir. Trofik beslenme de denilmesinin nedeni, amacın bebeğin değil bağırsağın beslenmesi olmasındandır.

Erken minimal enteral beslenmenin yararları şöyle özetlenebilir:

1. Nekrotizan enterokolit riskini azaltır.
2. Bağırsak atrofisini önler.
3. Gastrointestinal sistemin, özellikle ince bağırsakların olgunlaşmasını (salgılar, enzimler, peristaltizm) hızlandırır.
4. Serum gastrin konsantrasyonunu artırır.
5. Ağızdan beslenmeye uyumu ve tam enteral beslenmeye geçişi hızlandırır.
6. Enteral beslenmeye intoleransı azaltır.
7. Kilo alımını hızlandırır.
8. Bilirubin konsantrasyonlarını düşürür, fototerapi gereksinimini azaltır.
9. Parenteral beslenme süresini ve ilişkili komplikasyonları, özellikle kolestazi azaltır.
10. Hastanede yatış süresini kısaltır.

Erken minimal enteral beslenme şeklinde başlanan enteral beslenme bebeğin durumu uygun olduğu sürece yavaşça artırılmalı ve tam enteral beslenmeye geçilmelidir. Anne sütü en uygun enteral besindir.

Kolestaz tedavisinde ursodeoksikolik asit kullanılmaktadır. Bu ilaç hidrofilik olan hepatotoksik olmayan safra asidi miktarını artırır, doku uygunluk antijenlerinin hepatosit yüzeyinde sunumunu azaltır ve doğrudan hücre koruyucu etkisi vardır. Günde 20-30 mg/kg dozunda kullanılır [93].

Kaynaklar

1. te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:11-8.
2. Parish A, Bhatia J. Early aggressive nutrition for the premature infant. *Neonatology* 2008; 94:211-4.
3. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77:4-11.
4. Simmer K. Early. Aggressive nutrition for preterm infants-benefits and risks. *Hum Dev* 2007; 83:631-4.
5. Hay WW Jr. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94:47-56.
6. Chawla D, Thukral A, Agarwal R, et al. Parenteral nutrition. *Indian J Pediatr* 2008; 75:377-83.
7. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002; 29:225-44.
8. Hulzebos CV, Sauer PJ. Energy requirements. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:2-10.
9. Hay WW. Early postnatal nutritional requirements of the very preterm infant based on a presentation at the NICHD-AAP workshop on research in neonatology. *J Perinatol* 2006; 26:13-8.
10. Battaglia FC, Meschia G. Fetal nutrition. *Annu Rev Nutr* 1988; 8:43-61.
11. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988; 297:1304-8.
12. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999; 48:791-800.
13. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008; 94:245-54.
14. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003; 54:480-6.
15. Forsyth JS, Murdock N, Crighton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. III. Randomised study of energy substrate utilisation, nitrogen balance, and carbon dioxide production. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73:13-6.
16. Bresson JL, Nancy P, Putet G, et al. Energy substrate utilization in infants receiving total parenteral nutrition with different glucose to fat ratios. *J Pediatr Res* 1989; 25:645-8.
17. Fitzgerald MJ, Goto M, Myers TF, et al. Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: lactic acidosis and increased glucose requirement. *J Pediatr* 1992; 121:951-5.
18. Kanarek KS, Santeiro ML, Malone JL. Continuous infusion of insulin in hyperglycemic low-birth weight infants receiving parenteral nutrition with and without lipid emulsion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:417-20.
19. Shulman RJ. New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:253-8.
20. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132:948-53.
21. Helms RA, Mauer EC, Hay WW Jr, et al. Effect of intravenous L-carnitine on growth parameters and fat metabolism during parenteral nutrition in neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14:448-53.
22. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (4):CD000950.
23. Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit S, Korkmaz A. Yenidoğan bakımında Hacettepe uygulamaları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009; 20-8.
24. Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *B J Lipid Res* 2006; 47:404-11.
25. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:319-23.
26. Kerner JA Jr, Poole RL. The use of IV fat in neonates. *Nutr Clin Pract* 2006; 21:374-80.
27. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:87-138.
28. McNamara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implications for the pathogenesis and prevention of psychopathology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75:329-49.
29. Schutzman DL, Porat R, Salvador A, et al. Neonatal nutrition: a brief review. *World J Pediatr* 2008; 4:248-53.
30. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989; 115:787-93.
31. Laborie S, Lavoie JC, Pineault M, et al. Contribution of multivitamins, air, and light in the generation of peroxides in adult and neonatal parenteral nutrition solutions. *Ann Pharmacother* 2000; 34:440-5.
32. Pitkänen OM. Parenteral lipids and the preterm infant: between Scylla and Charybdis. *Acta Paediatr* 2004; 93:1028-30.
33. Pitkänen OM, Luukkainen P, Andersson S. Attenuated lipid peroxidation in preterm infants during subsequent doses of intravenous lipids. *Biol Neonate* 2004; 85:184-7.
34. Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:161-7.
35. Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* 2003; 19:784-8.
36. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10:165-74.
37. Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, et al. Immunologic properties differ in preterm infants fed olive oil vs. soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition. *JPEN* 2008; 32:448-53.
38. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition* 2008; 24:1057-64.
39. Calder PC. Use of fish oil in parenteral nutrition: rationale and reality. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:264-77.
40. Goulet O, Joly F, Corriol O, et al. Some new insights in intestinal failure-associated liver disease. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14:256-61.
41. Foote KD, MacKinnon MJ, Innis SM. Effect of early introduction of formula vs. fat-free parenteral nutrition on essential fatty acid status of preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:93-7.

42. Cooke RJ, Yeh YY, Gibson D, et al. Soybean oil emulsion administration during parenteral nutrition in the preterm infant: effect on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism. *J Pediatr* 1987; 111:767-73.
43. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001; 6:437-49.
44. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4:121-9.
45. Martínez M, Ballabriga A. Effects of parenteral nutrition with high doses of linoleate on the developing human liver and brain. *Lipids* 1987; 22:133-8.
46. Smart JL. Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Ups J Med Sci Suppl* 1990; 48:21-41.
47. Dene SC, Poindexter BB, Leitch CA. Parenteral nutrition. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-perinatal medicine*. 7th ed. St. Louis: Mosby, 2002; 598-617.
48. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988; 142:145-52.
49. Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18:25-31.
50. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988; 112:94-8.
51. Dahms BB, Halpin TC Jr. Pulmonary arterial lipid deposit in newborn infants receiving intravenous lipid infusion. *J Pediatr* 1980; 97:800-5.
52. Levene MI, Wigglesworth JS, Desai R. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. *Lancet* 1980; 2:815-8.
53. Hageman JR, McCulloch K, Gora P, et al. Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Crit Care Med* 1983; 11:794-8.
54. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993; 91:83-7.
55. Lloyd TR, Boucek MM. Effect of intralipid on the neonatal pulmonary bed: an echographic study. *J Pediatr* 1986; 108:130-3.
56. Pitkänen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991; 29:56-9.
57. Prasertsom W, Phillipos EZ, Van Aerde JE, et al. Pulmonary vascular resistance during lipid infusion in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74:95-8.
58. Spear ML, Spear M, Cohen AR, et al. Effect of fat infusions on platelet concentration in premature infants. *JPEN* 1990; 14:165-8.
59. Herson VC, Block C, Eisenfeld L, et al. Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *JPEN* 1989; 13:620-2.
60. Usmani SS, Harper RG, Sia CG, et al. In vitro effect of intralipid on polymorphonuclear leukocyte function in the neonate. *J Pediatr* 1986; 109:710-2.
61. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2):CD005256.
62. Heird WC. Amino acid and energy needs of pediatric patients receiving parenteral nutrition. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42:765-89.
63. Hay WW Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53:24-32.
64. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Evidence supporting early nutritional support with parenteral amino acid infusion. *Semin Perinatol* 2007; 31:56-60.
65. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, et al. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1128-35.
66. Duffy B, Gunn T, Collinge J, et al. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. *Pediatr Res* 1981; 15:1040-4.
67. Rubecz I, Mestyán J, Varga P, et al. Energy metabolism, substrate utilization, and nitrogen balance in parenterally fed postoperative neonates and infants. The effect of glucose, glucose + amino acids, lipid + amino acids infused in isocaloric amounts. *J Pediatr* 1981; 98:42-6.
68. van Toledo-Eppinga L, Kalhan SC, Kulik W, et al. Relative kinetics of phenylalanine and leucine in low birth weight infants during nutrient administration. *Pediatr Res* 1996; 40:41-6.
69. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981; 99:115-20.
70. Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, et al. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr* 1979; 94:947-51.
71. Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993; 33:106-11.
72. Saini J, MacMahon P, Morgan JB, et al. Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child* 1989; 64:1362-6.
73. Degenhart HJ, Carnielli VP, Wattimena JL, et al. Whole-body protein turnover in preterm appropriate for gestational age and small for gestational age infants: comparison of [15N]glycine and [1-(13C)]leucine administered simultaneously. *Pediatr Res* 1995; 37:381-8.
74. van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci* 1992; 82:199-203.
75. Yu VY, James B, Hendry P, et al. Total parenteral nutrition in very low birthweight infants: a controlled trial. *Arch Dis Child* 1979; 54:653-61.
76. te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, et al. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12:11-8.
77. Heird WC, Hay W, Helms RA, et al. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; 81:41-50.
78. Ridout E, Melara D, Rottinghaus S, et al. Blood urea nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005; 25:130-3.

79. Reynolds RM, Bass KD, Thureen PJ. Achieving positive protein balance in the immediate postoperative period in neonates undergoing abdominal surgery. *J Pediatr* 2008; 152:63-7.
80. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976; 40:329-41.
81. Forchielli ML, Walker WA. Nutritional factors contributing to the development of cholestasis during total parenteral nutrition. *Adv Pediatr* 2003; 50:245-67.
82. Watkins JB, Szczepanik P, Gould JB, et al. Bile salt metabolism in the human premature infant. Preliminary observations of pool size and synthesis rate following prenatal administration of dexamethasone and phenobarbital. *Gastroenterology* 1975; 69:706-13.
83. Watkins JB. Placental transport: bile acid conjugation and sulfation in the fetus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:365-73.
84. Palmer RH, Ruban Z. Production of bile duct hyperplasia and gallstones by lithocholic acid. *J Clin Invest* 1966; 45:1255-67.
85. Miyai K, Price VM, Fisher MM. Bile acid metabolism in mammals. Ultrastructural studies on the intrahepatic cholestasis induced by lithocholic and chenodeoxycholic acids in the rat. *Lab Invest* 1971; 24:292-302.
86. Black DD, Suttle EA, Whittington PF, et al. The effect of short-term total parenteral nutrition on hepatic function in the human neonate: a prospective randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981; 99:445-9.
87. Putet G. Lipid metabolism of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000; 27:57-69.
88. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:1012-6.
89. Peña MM, Lee J, Thiele DJ. A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution. *J Nutr* 1999; 129:1251-60.
90. Zambrano E, El-Hennawy M, Ehrenkranz RA, et al. Total parenteral nutrition induced liver pathology: an autopsy series of 24 newborn cases. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:425-32.
91. Erikson KM, Thompson K, Aschner J, et al. Manganese neurotoxicity: a focus on the neonate. *Pharmacol Ther* 2007; 113:369-77.
92. Clayton PT, Whitfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition* 1998; 14:158-64.
93. Chaudhari S, Kadam S. Total parenteral nutrition in neonates. *Indian Pediatr* 2006; 43:953-64.
94. Puntis JW. Nutritional support in the premature newborn. *Postgrad Med J* 2006; 82:192-8.