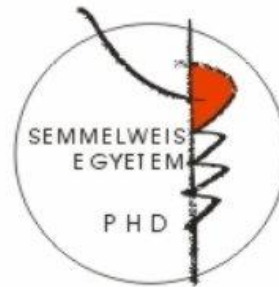


Gyermekek szervpótló, egyedi parenterális táplálása magisztrális all-in-one tápoldattal

Doktori értekezés

Turmezeiné Horváth Judit

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Zelkó Romána DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Gyires Klára DSc, egyetemi tanár

Dr. Kovácsné dr. Bácskay Ildikó PhD, egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabó András DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kocsis Ibolya PhD, igazgató helyettes

Dr. Hantos Mónika PhD, kórházi főgyógyszerész

Budapest
2016

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK.....	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	7
1. BEVEZETÉS (IRODALMI HÁTTÉR)	11
1.1. Klinikai táplálás, malnutrició.....	12
1.1.1. Malnutrició kialakulása.....	12
1.1.2. Tápláltsági állapot meghatározása.....	13
1.1.2.1. MUST (Malnutrition Universal ScreeningTool).....	13
1.1.2.2. STRONGkids test (Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth).....	13
1.1.2.3. Nutritional Risk Screening (NRS) 2002.....	13
1.1.2.4. BIA (Bioelectrical Impedancia Analysis).....	13
1.1.2.5. Biokémiai, kémiai módszer meghatározások.....	15
1.1.2.6. Immunaktivitás meghatározások.....	16
1.2. Energia szükséglet gyermekkorban.....	16
1.2.1. Energia szükséglet kiszámítása.....	17
1.2.2. Folyadék és elektrolit szükséglet.....	17
1.3. Klinikai táplálás kivitelezése.....	17
1.3.1. Mesterséges táplálás alkalmazása.....	18
1.3.2. Mesterséges táplálási technikák.....	18
1.4. Parenterális táplálás gyermekgyógyászati indikációi.....	18
1.5. Parenterális táplálás módok.....	20
1.5.1. Beadási módok.....	20
1.5.1.1. Perifériás parenterális táplálás (PPT, PPN) mód.....	20
1.5.1.2. Centrális parenterális táplálás (CPT, CPN), Teljes parenterális táplálás (TPT, TPN) módok.....	20
1.5.2. Alkalmazott rendszerek.....	21

1.5.2.1. Mono és többkomponensű tápoldatok.....	21
1.5.2.2. "All-in-one"(AIO) keverékinfúziók.....	22
1.6. Csecsemő- és kis gyermekek teljes parenterális táplálása.....	24
1.6.1. Aminosavak.....	24
1.6.1.1. Feltételesen esszenciális aminosavak - Arginin, Glutamin, Taurin.....	26
1.6.2. Lipidek.....	28
1.6.2.1. Zsíremulziók szerkezete.....	28
1.6.2.2. Zsíremulziók sajátosságai.....	32
1.6.2.3. Zsíremulziók mellékhatásai.....	33
1.6.2.4. Zsíremulziók adagolása.....	33
1.6.3. Szénhidrátok.....	34
1.6.4. Nyomelemek.....	35
1.6.5. Ásványi anyagok.....	36
1.6.5.1. Kalcium.....	36
1.6.5.2. Magnézium.....	37
1.6.5.3. Foszfor.....	37
1.6.5.4. Vitaminok.....	38
1.7. Laboratóriumi paraméterek ellenőrzése.....	39
1.8. A TPN nem kívánt hatásai.....	40
1.9. Egyedi parenterális tápoldatok.....	42
1.9.1. Magisztrális all-in-one TPN alkalmazás legfontosabb előnyei.....	42
1.9.2. Egyedi összetételű magisztrális all-in-one TPN összetevői.....	43
1.9.2.1. Parenterális tápoldatok készítésekor felmerülő problémák.....	44
1.9.2.2. Kalcium és foszfát kölcsönhatása.....	44
1.9.2.3. Kalcium-foszfát csapadék képződését elősegítő tényezők.....	45
1.9.2.4. Nátrium- bikarbonát elegyíthetősége.....	45
1.9.2.5. Energiahordozó tápanyagok kölcsönhatásai.....	45
1.9.2.6. Energiahordozók fényérzékenysége.....	46
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	47

3.	MÓDSZEREK	48
3.1.	Magisztrális keverékinfúzió-tervezés bevezetése táblázattal	49
3.2.	Segéd táblázat alkalmazása Magyarországon forgalomban	52
	lévő gyógyszerkészítményekkel	52
3.3.	Magisztrális All-in-One keverékinfúziók optimális	53
	tárolási körülményeinek meghatározása	53
3.3.1.	Zsíremulziók.....	53
3.3.1.1.	Soluvitos vizsgálati minta (A).....	54
3.3.1.2.	Soluvit nélküli vizsgálati minták (B/ I-IV).....	54
3.3.2.	Emulzió stabilitás-változásának követése különböző összetételű.....	
	emulziókkal.....	57
3.3.2.1.	Mikrobiológiai vizsgálatok.....	57
3.3.2.2.	Endotoxin mérések.....	57
3.3.2.3.	Zéta-potenciál mérések.....	58
3.3.2.4.	Cseppméretek mérése.....	58
3.3.2.5.	Felületi feszültség mérések.....	59
3.3.2.6.	Glutamin koncentráció mérése.....	59
3.3.2.7.	Aszkorbinsav bomlásának vizsgálata.....	63
3.4.	Statisztikai értékelés	64
4.	EREDMÉNYEK	64
4.1.	Mikrobiológiai eredmények	64
4.2.	Endotoxin mérések eredménye.....	65
4.3.	Zéta-potenciál eredmények.....	65
4.3.1.	Zéta-potenciál mérések eredménye Soluvitos (A) tápoldatokban.....	65
4.3.2.	Zéta potenciál mérések, Ca és Mg szervetlen és szerves vegyületeivel.....	66
4.4.	A különböző összetételű emulziók cseppméret-változása.....	69

4.4.1. Cseppméret analízis Soluvitos (A) tápoldatban változó tárolási körülmények függvényében.....	69
4.4.2. Cseppméretek alakulása Soluvit nélküli (B/I-IV) Tápoldatokban három..... hőmérsékleten.....	71
4.4.2.1. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 2-8 °C-on.....	71
4.4.2.2. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 25 °C-on.....	74
4.4.2.3. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 30 °C-on.....	76
4.5. A felületi feszültség mérések eredménye.....	82
4.6. Magisztrális All-in-One tápoldatok bomlásra érzékeny összetevőinek bomláskinetikája.....	83
4.6.1. A glutamin koncentráció mérések eredménye.....	83
4.6.2. Az aszkorbinsav bomlásának bemutatása.....	83
5. MEGBESZÉLÉS.....	85
6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEK.....	90
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	92
8. SUMMARY.....	93
9. IRODALOMJEGYZÉK.....	94
10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	110
Disszertáció alapját képező folyóirat-közlemények.....	110
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	111
ÁBRÁK JEGYZÉKE.....	112
TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE.....	113

FÜGGELÉK	114
Értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények, absztraktok.....	114
Egyéb közlemények.....	116

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AA	-	Arachidonic Acid, arachidonsav
AIO	-	All-in-One
ALA	-	α -linolenic acid, α -linolénsav
Ala-Gln	-	Alanyl-Glutamine, alanil-glutamin
AM	-	aminosav
AP/ALP	-	Alkaline-phosphatase enzim, alkalikus foszfatáz
ATP	-	adenosintriphosphat, adenzintrifoszfát
BCM	-	A test sejtömege v. aktív sejtömeg
BIA	-	Bioelektromos Impedancia Analízis
BMR	-	Basal Metabolic Rate, alapanyagcsere
cAMP	-	Cyclic adenosine monophosphate, ciklikus adenzin monofoszfát
CN	-	Carbamid Nitrogén, Karbamid meghatározás
CPN-CPT	-	Central Parenteral Nutrition, Centrális Parenterális Táplálás
CRBSI	-	Catheter Related Bloodstream Infection, katéter szepszis
CRP	-	C-reaktív protein
CVC	-	Central venous catheter, centrális vénás kanül
DHA	-	Docosahexaenoic Acid, dokozahexaénsav
EFA	-	Essential Fatty Acid, esszenciális zsírsav
ELISA	-	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EN/ ET	-	Enteral Nutrition, Enterális Táplálás
EPA	-	Eicosapentaenoic Acid, eikozapentirásaénsav
ESI-MS/MS	-	tandem tömegspektrometria
ESPEN	-	European Society for Clinical Nutrition and Enteral Nutrition
EVA bag	-	ethylene-vinyl-acetate (etilén-vinil-acetát) zsák
FAs	-	fatty acids, zsírsavak
FFMI	-	Fat Free Mass Index, Zsírmentes Testtömeg Index
FM	-	Fat Mass, zsírtömeg v. zsírszövet
FO	-	fish oil, halolaj
GGT	-	Gamma-glutamyl-transferase-enzim, γ -glutamil transzferáz
Gly-Gly	-	Glycyl-glycine, Glicil-Glicin

GOT/AST	-	Glutamat-oxalacetat-transaminase/Aspartate Aminotransferase, Glutamát Oxálacetát transzamináz/aszpartát-aminotranszferáz
GPT/ALT	-	Glutamat-piruvat-transaminase/Alanin-Aminotransferase, Glutamát-piruvát-transzamináz / Alanin-aminotranszferáz
Gyári-AIO	-	Gyári All-in-One
HESPEN	-	Hungarian Society for Clinical Nutrition and Enteral Nutrition, MMTT Magyar Mesterséges Táplálási Társaság
HPLC	-	<i>High Pressure Liquid Chromatography, magas nyomású folyadékkromatográf</i>
i.v.	-	intravénás, vénába adott
ICU	-	Intensiv Care Unit, Intenzív Osztály
ICW	-	IntraCellular Water, intracelluláris folyadéktér
KSH	-	Központi Statisztikai Hivatal
LA	-	Linoleic Acid, linolénsav
LBM	-	Lean Body Mass, zsírmentes tömeg
LCT	-	Long Chain Triglycerides, hosszú szénláncú trigliceridek
LDH	-	Lactate-dehydrogenase enzim, laktát-dehidrogenáz enzim
LDM	-	Lean Dry Mass, zsírmentes testtömeg
LE	-	Lipid Emulsion, zsíremulzió
Magi-AIO-TPN		Magisterial AIO Total Parrenteral Nutrition, Magisztrális all-in-one teljes-parenterális táplálás Magi-AIO tápoldat = Magi-AIO-TPN
Magi-AIO	-	Magisterial AIO, Magisztrális All-in-One
MCT	-	Middle Chain Triglycerides, közepes szénláncú aminosavak
MRSA	-	Meticillin Resistens Staphylococcus Aureus
MS/MS	-	mass spectrometer, tömegspektrometria
MUST	-	Malnutrition Universal Screening Tool, Malnutríció szűrés
NEC	-	necrotisalo enterocolitis, nekrotizáló enterokolitisz
NIC-PIC	-	Neonatális Intenzív Centrum, Perinatális Intenzív Centrum
NPSS	-	Nutritional Prescription Support System, Táplálkozási előírás támogató rendszer

NRS 2002	-	Nutritional Risk Screening, Malnutrícia rizikószűrés
OO	-	olive oil, olívaolaj
OPT	-	Otthoni Parenterális Táplálás
PI/ Quick-idő	-	Prothrombin-Idő, Protrombin-idő mérés / Quick-idő
p.o	-	per os, szájon-át táplálás
PA	-	Phase Angle, fázisszög
PDI	-	Polydispersity Index, Polidiszperzitási index
PEH	-	protein és energia hiány
PIC-NIC	-	Perinatális Intenzív Centrum, Neonatális Intenzív Centrum
PN- PT	-	Parenteral Nutrition, Parenterális Táplálás
PNALD	-	Parenteral Nutrition Associated Liver Disease, Parenterális táplálással összefüggő májbetegség
PPN-PPT	-	Periferal Parenteral Nutrition, Perifériás Parenterális Táplálás
PTI	-	Partialis-Thromboplastin-Idő, Paciólis-Tromboplasztin-idő
PUFA-k	-	Polyunsaturated Free Fatty Acids, többszörösen telítetlen esszenciális zsírsavak
Quick-idő (PI)-		Prothrombin-idő mérés
RBC, vvt	-	Red Blood Cell, vörösvértest
REE	-	Resting Energy Expenditure, nyugalmi anyagcsere
RES	-	reticuloendothelialis rendszer, retikuloendoteliális rendszer
ROS	-	Reactive Oxygen Species, reaktív oxigén gyökök
RQ	-	Respirációs quotiens, légzés hányados
SBS	-	Short Bowel Syndrome, Rövidbél szindróma
SCT	-	Short Chain Triglycerides, rövid szénláncú zsírsavak
SL	-	Structured lipid, struktúált zsírok
SMI (%)	-	muscle mass index, izomtömeg indexe (SMI%)
SMOF	-	Soyabean oil-MCT- Olive oil- Fish oil (SO, MCT, OO, FO)
SO	-	soybean oil, szójaolaj
SRM	-	Selected Reaction Monitoring STRONGkids test - Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth Táplálkozási állapot és növekedési rizikószűrő teszt

TBW	-	Total Body Water, a test teljes folyadékmennyisége
TPN, TPT	-	Total Parenteral Nutrition, Teljes Parenterális Táplálás
UV	-	ultraviolet, ultraibolya (ibolyántúli) sugárzás
VRE	-	Vancomycin Resistant Enterococcus, Vancomycinre rezisztens Enterococcus
WHO	-	World Health Organization, ENSZ Egészségügyi Világszervezete

1. BEVEZETÉS (Irodalmi háttér)

Súlyosan károsodott emésztőrendszerű betegeknél a nem kielégítő táplálás malnutrició kialakulásához vezet. Különösen nagy variabilitású a mesterséges táplálás a részleges vagy egész vastagbél, és/vagy 50 %-os vékonybél eltávolított, specifikus tápanyaghiányos, generalizált malabszorpcióju betegeknél. A per os táplálásra való átállíthatóság esélye miatt döntő jelentőségű az *ileocecalis* (Bauchin) billentyű megmaradása legalább 15 cm-es vékonybéllel együtt. A túléléshez minimum 25 cm vékonybél szakasz szükséges [Shulman 2000, Shulman és Philips 2003, Szabó és mtsai 2010]. A születési 275 cm körüli vékonybélhossz, felnőtt korra 350-700 cm-re nő, ami meghatározza a parenterális táplálás idejének hosszát [Ekema és mtsai 2009, Singer és mtsai 2009, Calder és mtsai 2010, Amiot és mtsai 2013]. Több rövidbél-szindróma (RBS/SBS) diagnózisú újszülött, csecsemő túlélését a sebészet technikai fejlődése, a béleltávolítás utáni korszerű intenzív ellátás, a szervpótló parenterális táplálás teszi lehetővé. A belek növekedési képessége miatt a csecsemők enterális táplálásának lehetősége jobb prognózisú a felnőttekénél, 70-80 %-uk 1-2 év alatt átállíthatók per os táplálásra [Turmezeiné Horváth és mtsai 2014]. A kórkép mortalitása csökkenő tendenciát mutat, ezért felértékelődik az otthoni táplálás jelentősége is. [Arvanitakis és mtsai 2009]. A komponensterápia osztályon szépszisveszélyes, ezért megfelelő személyi, tárgyi feltételű gyógyszerárban kell a keverékinfúziót készíteni [Sohn és mtsai 2001, Kovácsné Balogh és mtsai 2005, OGYI-P-68-2008/2012, Balboa és mtsai 2011, Turpin és mtsai 2012]. Hazánkban, a gyógyszerészek szerepe a táplálásterápiában még öntevékeny, de tudatosítanunk kell nekünk is, a betegek megfelelő táplálásának biztosítása erkölcsi kötelesség, a gyógyítás eredményességének része [Pichard és Kudsk 2000, Masuda és mtsai 2009, Stawny 2013].

Értekezésemben új magisztrális all-in-one parenterális táplálás (Magi-AIO-TPN) módszeremet mutatom be, amely az országban elsőként teremtette meg gyermekeknél az otthoni táplálás (OPT) lehetőségét. A betegek megfelelő életminősége így nemcsak a klinikán, otthonukban is megvalósult. [Howard 2002, Huisman-de Waal és mtsai 2007, Stawny és mtsai 2013].

1.1. Klinikai táplálás, malnutríció

A betegek energiaszükségletét fedezni kell, azon betegek esetében is, akik bármilyen oknál fogva nem képesek, nem akarnak, vagy számukra tilos elegendő mennyiségű és minőségű táplálékot aktív módon, szájon át elfogyasztani, azaz táplálkozni. Azt az eljárást, amellyel ezeknek a betegeknek az energiaszükségletét az egészségügyi személyzet biztosítja, nevezzük klinikai vagy mesterséges táplálásnak, megkülönböztetésül a táplálkozástól, ami az egyén aktív és tudatos tevékenysége [Varga 1998, Chohan és mtsai 1999, Koletzko és mtsai 2005]. A gyermekek táplálkozásfüggése nagyobb a felnőttekénél. Akut állapotban malnutríció alakul ki, általában protein és energia (PEH) együttes hiánnyal a szérum albumin 20 g/l alá csökken, 10 %-ot meghaladó súlyvesztéssel. Ilyen állapotban nő a mortalitás, a testsúly 40-50%-os elvesztése halálhoz is vezethet [Moore 1992, Újhelyi és Varga 1998].

1.1.1. Malnutríció kialakulása

A malnutríció a táplálék felvételének, emésztésének, felszívódásának zavarai következtében alakul ki, pl. gyulladásoz bélbetegségek, malignus elváltozások esetén a tápcsatornán keresztül történő táplálkozás tilalma vagy nagymértékű étvágycsökkenés miatt, vagy idült hasmenés, hányás, táplálkozási képtelenség következményeként. Felgyorsult anyagcsere jellemzi a láz, szepszis, fokozott fehérjebontással járó kórképeket is lsd. (1. táblázat) [Gramlich és mtsai 2004, Dhaliwal és mtsai 2004, Skillman és Wischmeyer 2008].

1. táblázat Különböző állapotokban figyelembe veendő korrekciós faktorok

<i>Energia, kalória igény:</i>	<i>korrekciós faktorok</i>
szepszis esetén (súlyosságától függően)	1,2-1,8 x
különböző súlyosságú műtét, trauma esetén	1,2 - 1,4 - 1,6 x
40-90 %-os égés esetén	1,8 - 2 x

A kalóriaszükséglet egyéni kiszámításánál a beteg életkorán kívül mindig figyelembe kell venni a beteg állapotát és ennek megfelelően meg kell szorozni az

állapotára jellemző megfelelő korrekciós vagy stressz faktoral. (0-6 éves korig kritikus esetben a 3x)

1.1.2. Tápláltsági állapot meghatározása

Minden kórházba került beteg tápláltsági állapotát fel kell mérni.

1.1.2.1. MUST (Malnutrition Universal ScreeningTool)

A legegyszerűbb, leggyorsabb módszer az ESPEN ajánlás. A testmagasságot, testtömeget kell mérni, a kezelési tervhez számolni a BMI-t. A szűrés figyelembe veszi az előző félévi testtömeg csökkenés %-os értékét, a betegségeket is.

1.1.2.2. STRONGkids test (Screening Tool for Risk on Nutritional Status and Growth)

A Strongkids teszt egy a fejlődő gyermekek alultápláltság felmérésére egy új táplálkozási rizikószűrő teszt, amelyet egyre elterjedtebben használják világszerte és hazánkban is [Hulst JM és mtsai 2010].

1.1.2.3. Nutritional Risk Screening (NRS) 2002

(Az ESPEN-European Society for Clinical Nutrition and EnteralNutrition ajánlás a kórházakban fekvők részére nem feltétlen az alultápláltság súlyosságát méri. A szűrés lényege a betegség miatt kialakuló tápanyagszükséglet növekedés indikációi. Fontos ismerni a betegség fennállásának idejét, a beteg utolsó 3 hónapi súlyvesztését, az utolsó hét táplálékfogyasztás csökkenés mértékét. Az NRS 2002 azokat szűri ki, akiknek valószínű használni fog a táplálásterápia [Kondrup és mtsai 2003, Lelovics és Figler 2008].

Az antropometriás módszerrel rögzítjük a testtömeget és változását, kiszámítjuk a testtömeg/magasság arányt, valamint a Broca-indexet az ideális testsúly és a magasságból. Mérjük a felkarkörfogatot, a bőrredő-vastagságot. Túlsúlyos gyermekek esetén a vérnyomást is.

1.1.2.4. BIA (Bioelectrical Impedancia Analysis)

Az alultápláltságot a laborvizsgálatokon kívül bioelektromos impedancia analízissel is meg lehet határozni. A betegek szempontjából fontos tudni a testösszetételüket (fehérje, zsír, ásványianyag, folyadék mennyiség). Ugyanolyan testsúlyú, testmagasságú személyeknek különbözhet a zsír-izomtömeg arányuk,

ezzel más az alultápláltságból, elhízásból adódó kockázat hajlamuk. A készülékek a testzsír, zsírintes testtömeg, egyes eszközök a test víztartalmát mutatják meg a testszövet ellenállások különbözőségével. Testünk zsír/izom arányát gyorsan meg tudjuk mérni bioelektromos impedancia mérőkészülékkel. Az egészségi állapot szempontjából a test zsírtartalmának értéke fontosabb, mint a testsúly. Összehasonlításához mindig ugyanazon körülmények között kell végezni a méréseket. A készülék a kéz és a talp közötti elektromos impedanciát méri, amely impedancia a test zsír-víz arányának a függvénye. A megengedett vízmennyiség, illetve az optimális testzsír arány az „American College of Sports Medicine” ajánlása szerint férfiaknál 11-17%, nőknél 19-22%. A készülék adatai irányértékek, tájékoztató pontok, mert az egyén aktuális helyzete, a szervezet hidratáltsága meghatározó. Az életkor előrehaladtával általában megnő a test zsírtartalma, mert a mozgás, a táplálkozás gyakran elhanyagolódik. A méréshez a testtömeget, testmagasságot, életkort és nemet kell megadni. A test legfőbb összetevőinek mérésére 2004 óta az Európai Mesterséges Táplálási Társaság (ESPEN) alternatívaként ajánlja a bioelektromos impedancia analízist. A vizsgálatok közül a Bioelektromos Impedancia Analízis (BIA) elvén működő készülékekkel az alábbi paraméterek adhatók meg [Narici és Maffuli 2010, Török és Harsányi 2014]:

FFMI	Fat Free Mass Index, Zsírintes Testtömeg Index (Teljes test fehérje = visceralis fehérje + intracelluláris folyadék + extracelluláris folyadék + csontszövet)
FM	Fat Mass, zsírtömeg = zsírszövet
ICW	IntraCellular Water, intracelluláris folyadéktér
BCM	A test sejtömege = aktív sejtömeg Teljes test fehérje=visceralis fehérje + intracell. foly.
TBW	Total Body Water, a test teljes folyadékmennyisége (intracelluláris + extracelluláris folyadék)
SMI (%)	- muscle mass index, izomtömeg indexe (SMI%)
LBM	Lean Body Mass, zsírintes tömeg
PA	- Phase Angle, fázisszög

A PA kifejezi a lágy szövet tömegében végbemenő minőségi, mennyiségi változásokat, a sejtmembrán permittivitását, a lágy szövet hidratáltságát.

1.1.2.5. *Biokémiai, kémiai módszer meghatározások*

Számos szövődmény alakulhat ki a nem megfelelő parenterális táplálással, amit laboratóriumi paraméterek rendszeres monitorozásával kivédhetünk. Különböző sajátos hiányállapot vagy túladagolás alakulhat ki elégtelen vagy túlzott makro és mikro tápanyagok, vitaminok, nyomelemek bevitelével. A iatrogén szövődmény elkerülhető rendszeres laboratóriumi paraméterek ellenőrzésével.

A kémiai automaták elterjedésével, széles határok között mozogó működési módjaival viszonylag gyors eredményhez juthatunk, az egyszerű végpontos fotometriától számos bonyolult mérés technikával készült eredményig.

Működési módok:

1. Fotometria; végpontos (Ca, Mg, P), enzim (vércukor) és egyéb kinetikus (GOT, GPT), fixidős, mintavakos mérések, kalibrációs görbékkel.
A fotometriás, mennyiségi (koncentráció) meghatározás a leggyakoribb laboratóriumi mérés. A legmagasabb szintű követelményeknek megfelelő az 1-6 egyedi hullámhosszon történő mérés, de felhasználási területe széles a 2 fénysugaras spektrofotométernak is.
2. Turbidimetriás (immunglobulinok), immunturbidimetriás (Complementek C3, C4), mérések, ide tartoznak a különböző fehérjék, komplementfehérje (antigenikus) mérések.
3. Ionszelektív-potenciometriás mérések (Nátrium, Kálium, elektrolitok) Az ionszelektív elektródok olyan potenciometriás érzékelők, melyek valamely ion aktivitásának többé-kevésbé szelektív meghatározását teszik lehetővé
4. ELISA - mérés technika (total-IgE)
5. Tömegspektrofometria, (glutamin)
6. HPLC-kromatográfia (aszorbinsav) is elérhető vizsgálat.

A malnutrició megelőzésére legfontosabb az elektrolitok; Nátrium, Kálium, Kalcium Magnézium, vércukor, lipidanyagcsere; (Triglicerid), fehérjék; (albumin, pre-albumin) eltérések ellenőrzése, de a transzportfehérjéken kívül fontos lenne a citrullin megmérése is. Ezen kívül elérhető a tömegspektrometria és HPLC mérés technika is (glutamin, vitaminok)

1.1.2.6. Immunaktivitás meghatározások

Fontos mérés az abszolút limfocitaszám, celluláris immunitás mérése. Normál újszülött testtömegének kb. 20%-a zsírszövet, kis súlyú koraszülötteknél ez kb. 1%. Az újszülöttek szervezetét zsírszöveik védik a hipotermiától; normál zsírszövetben és barna zsírszövetben tárolják energiájukat. Az intrauterin retardált újszülöttek, koraszülöttek energiaháztartásának megítélése különösen fontos, mivel e betegcsoportoknak szűkösek a glikogén raktáraik. A neonatológiai gyakorlatban különösen figyelni kell az újszülött megfelelő posztnatális táplálását, hogy agykárosodás ne alakulhasson ki.

A malnutrició az immunvédekezés károsodása mellett számos akut problémát is előidéz. Leggyakoribb tünetek az izomsorvadás, a hipotónia és az apnoe. Ezen kívül az elégtelen tápláltsági állapot károsítja a légzésszabályozást, megnehezíti a beteg lélegeztető gépről való leszoktatását. A súlyosan beteg gyermekek táplálási szükségleteinek megítélésénél tehát nem az a kérdés, hogy tápláljunk-e, hanem az, hogy hogyan [Chiarelli és mtsai 1996, Trice 1997, Allison és mtsai 2000, Maxfield 2001, Meguid és mtsai 2001, Kovácsné Balogh és mtsai 2004].

1.2. Energia szükséglet gyermekkorban

Az energiafelhasználás meghatározó faktorai a testsúly, a testfelszín, életkor, nem, aktivitás és a különböző. kóroki tényezők.

A koraszülöttek külön csoportot képeznek az életkor szerinti megítélésben, de a gyermekek energia tartalékai is nagyon különbözőek a felnőttekéhez képest, amit a (2. táblázat) mutat be.

2. táblázat Életkor szerinti parenterális táplálás energiaigény, energia tartalékok

Energia igény Életkor (év)	Kcal / ttkg /nap	Energia tartalék (nap/hó/év)	Katabolizmus esetén, Tartalék felhaszn. ideje
Koraszülött	110 -120	Kora (1000 g)	kb. 4 nap
0 -1 év	90 – 100	Újszülött	20 - 25 nap
1 -7 év	75 – 90	Csecsemő	25 - 30 nap
7 -12 év	60 – 75	1 éves gyermek	40 - 45 nap
12 – 18 év	30 – 60	Felnőtt	kb. 90 nap

1.2.1. Energia szükséglet kiszámítása

A napi energiaszükséglet kiszámításnak alapja az egészséges ember nyugalmi anyagcsereje. Káros exogén vagy endogén agresszió hatására (fertőzés, trauma, kémiai ágensek, infarktus, vérzés, tumor stb.) a szervezet igyekszik megtartani homeosztázisát, azonnal beindul a neuroendokrin és anyagcsere-válaszreakció, védekezés [Varga 1998, Koletzko és mtsai 2005].

A BMR (Basal Metabolic Rate) alpanyagcsere: nyugalmi vagy alvás alatti energiaszükséglet, legalább 12 óra éhezés után. Csecsemőknél 40-50 kcal/ttkg/nap, felnőttél 25-30 kcal/ttkg/nap körül. $Energia = BMR \times stressz\ faktor \times 1.25\ kcal/nap$.

REE (Resting Energy Expenditure) nyugalmi anyagcsere = $BMR \times stressz\ faktor$

1.2.2. Folyadék és elektrolit szükséglet

Újszülöttek folyadékigénye függ a gesztációs és posztnatális kortól, a környezeti tényezőktől. Első napokban minimális a nátrium (Na) igény, egy hetes kortól kb. 2-3 mmol/ttkg/nap. Kora- és újszülött intravénás-táplálásnál relatíve nagy, 1:1 arányú a kalcium (Ca): foszfor (P) arány. Folyadék megszorításnál vigyázni kell a Ca ion növekedésére precipitáció veszély miatt. Szerves vegyületekkel, mint Ca-glükonát, glükóz-1-foszfát, Panangin injekció (K és Mg aszpartát sói) magasabb ion koncentrációkat teszünk lehetővé a tápoldatokban. Az aszpartát, mint endogén anyag, megfelelő ion-transzmitterként is működik; nagy a sejtekhez való affinitása, sói csekély mértékben disszociálnak; a sejtbe ion-komplex vegyületben jutnak be, javítják a szívizom metabolizmusát is [Arnold 1990].

1.3. Klinikai táplálás kivitelezése

A klinikai táplálás összetett folyamat, néhány kórházban „táplálási csoportok” orvosok, ápolók, gyógyszerészek, dietetikusok választják ki a legmegfelelőbb enterális és/vagy parenterális táplálási módot, megfelelő mennyiségű és minőségű mikro- és makrotápanyagok bevitelét, azaz a mesterséges táplálást [Agostoni és mtsai 2005, Heidigger és mtsai 2007]. Komoly szakirányú felkészültség kell kiválasztani a táplálkozás elsőrendű céljához, a kalória fenntartáshoz szükséges tápanyagokat, ami nemcsak az élettani állapot fenntartásához, hanem a szervezet élettani fejlődéséhez és működéséhez elegendő nem fehérje eredetű (kalória) és a

strukturális és funkcionális fehérjék felépítéséhez megfelelő mennyiségű nitrogénhordozó (aminosav) kiválasztását jelenti. [Dudrick és mtsai 1968, Fomon 1991]. A táplálkozás másodlagos célja a védekezőképesség fokozása, elősegíteni az energetikai folyamatokat, a betegség/sérülés okozta károsodások csökkenését [Klein és mtsai 1997, Wanten és Calder 2007].

1.3.1. Mesterséges táplálás alkalmazása

Mesterséges táplálás alkalmazása szükséges:

- jól táplált betegek esetében, ha 2 hétnél több a táplálkozási képtelenség;
- rosszul táplált betegeknél, ha a táplálkozási képtelenség több 3 napnál;
- azoknál a rosszul táplált betegeknél, akik legalább egy héten át nem képesek, vagy nem hajlandók a szükséges táplálék 60%-át elfogyasztani;
- azoknál a leromlott betegeknél, akik 3-5 napot meghaladóan nem képesek, vagy nem hajlandók a szükséges táplálék 80%-át elfogyasztani;
- fokozott stressznek kitett betegek vagy hipermetabolizmus esetén.

1.3.2. Mesterséges táplálási technikák

A mesterséges táplálás technikája szerint lehet:

- enterális táplálás (ET, EN);
- perifériás parenterális táplálás (PPT, PPN);
- centrális parenterális táplálás vagy teljes parenterális táplálás (TPT, TPN).

A TPN indokoltsága esetén is törekednünk kell a minimális enterális bevitel biztosítására, vagy ha ez nem lehetséges, legalább a glutamin pótlására. Minimális enterális bevitel segítségével megőrizhető a gasztrointesztinális mukóza épsége, funkciója, bizonyos mértékig lehetséges a fiziológiás enzim-, hormon-, és epetermelés megtartása [Singer és mtsai 2009].

1.4. Parenterális táplálás gyermekgyógyászati indikációi

A mesterséges táplálás indikációját anamnézis felvételkor „tápláltsági állapot” felméréssel kell kiszűrni. A klinikai táplálásterápia elkezdése akkor indokolt, ha 3 napon túl, bármilyen oknál fogva per os, vagy egyéb enterális úton nem táplálható a beteg. A klinikai táplálásterápia lehet teljes vagy részleges parenterális táplálás enterális táplálással kiegészítve, hasznosításra kész vagy félkész tápanyagokkal.

Ez a terápia életfontosságú, mint a lélegeztetés vagy a vérkeringés fenntartása. Sajnos a megfelelő táplálásterápia nem hoz gyors javulást a betegek állapotában, mint a lélegeztetés fulladásban, vagy szívmegálláskor a szükséges orvosi beavatkozások, ezért a táplálásra kevesebb figyelem jut. A problémák, hibák nem kerülnek azonnal felszínre, malnutríció kialakulhat, pedig a megelőzése fontos, költségkímélő. Enterálisan nem táplálható gyermekeknél a szervezet fenntartása mellett a növekedést is biztosítani kell megfelelő parenterális táplálással (PN). [Varga 1997].

Csecsemők, serdülők energiaigénye betegségük idején fokozott. Az élet korai szakában a csecsemőknek speciális táplálási igényei vannak, bizonyított, hogy ebben az életkorban történő táplálás meghatározhatja a későbbi fizikai és intellektuális fejlődésüket. A TPN megkezdésének ideje függ a csecsemő és gyermek egyéni sajátosságaitól, életkorától, súlyától. Kissúlyú koraszülöttek egy napos éhezése is életet veszélyeztető lehet, míg a serdülők akár 7 napot is tolerálhatnak, életkortól, tápláltsági állapottól, a betegségtől, sebészeti és egyéb orvosi beavatkozástól függően [Dudrick és mtsai 1968, Arnold 1990, Újhelyi és Varga 1998]. .Az új magisztrális parenterális táplálás módszer alkalmazható RBS, egyéb bélbetegségek, bélmotilitás zavarok, Crohn betegség, Colitis ulcerosa, oesophagus problémáknál, sőt súlyos anorexia nervosa-ban is.

A Magi-AIO tápoldat használata nemcsak 2 év alatt aktuális, de nagy gyermekeknél, felnőtteknél is, ha a gyári készítmények összetétele nem megfelelő számukra. Indokolt esetben a súlyos, esetleg traumán is átesett betegek parenterális táplálását minél előbb el kell kezdeni költséghatékonyabb gyógyulásuk érdekében [Trice 1997, Mullady és O'Keefe 2006, Xiao 2013]. A leromlott állapotú, sovány betegeken kívül az obes betegek táplálkozását is figyelemmel kell kísérni. Egyénenként meg kell ítélni az obesitás mibenlétét, mértékét és eszerint biztosítani számukra a megfelelő minőségű és mennyiségű táplálást. Kritikus állapotú elhízott betegeknél napi kalória bevitelüket életkor szerinti normál ttkg-hoz kell igazítani, gondoskodva a kalóriaszegény, de magas fehérjetartalmú enterális táplálásterápia alkalmazásáról [Choban 1999, Dickerson 2014].

1.5. Parenterális táplálás módok

1.5.1. Beadási módok

1.5.1.1. Perifériás parenterális táplálás (PPT, PPN) mód

Táplálkozási képtelenség esetén áthidaló megoldásként, általában rövid ideig alkalmazzuk a PPN-t az enterális táplálás kiegészítésére, a centrális kanül behelyezéséig. A tápoldat ozmolaritása 700 - 900 mosmol/l a perifériás vénák védelme miatt. A fenntartási kalória szükséglet biztosítása így nehéz, mert a bevihető kalóriát limitálja a folyadék mennyisége, az ozmolaritás. Hipertóniás oldat szövetkárosodást okoz, phlebitis, infiltráció miatt. A perifériás parenterális táplálás során a maximális glükóz oldat 12,5%-os, a fehérjebevitel kb.2,5 g/kg/nap, a kalória-bevitel miatt a zsíremulzió kb.70-100 kcal/kg/nap lehet.

Ez a módszer választandó, ha:

- rövid ideig szükséges a táplálás (<2 hét)
- perifériás véna biztosítható
- a folyadék-bevitelt nem szükséges megszorítani
- a betegnél nincs jelentős alultápláltság, nem nagy a metabolikus igény (égés, trauma)
- elégtelen per os bevitel miatt szükséges a pótlás

A vénás módozatot lehetőleg két hétnél hosszabb ideig ne alkalmazzuk a felhasználható vénákban kialakuló phlebitis veszélye miatt.

A perifériás táplálást mégis szívesen részesítik előnyben a következők miatt:

- a centrális vénás fertőzés és a trombózis gyakorisága relatív magas
- a centrális vénakatérezés külön technikai gyakorlottságot igényel
- a centrális vénát más célra tartják fenn

Fontos, hogy tú katétereken keresztül csak infúziós pumpa segítségével lehet táplálni [Ladefoged és mtsai 1981, Timsit és mtsai 1999, Murai 2002].

1.5.1.2. Centrális parenterális táplálás (CPT, CPN),

Teljes parenterális táplálás (TPT, TPN) módok

A parenterális tápoldat bevitele centrális vénán keresztül történik (leggyakrabban v.szubklávia, de használható a v.juguláris interna, externa, v.femorális vagy

saphena is). A tartós parenterális tápláláshoz „tunnelizált”, a beszúrási helyétől távol eső, bőr alatt vezetett kanülök használata javasolt. Centrálisan, magas ozmolaritású, megfelelő mennyiségű kalória juttatható be a szervezetbe. A centrális kanüllel kapcsolatos szövődmények azonban előfordulhatnak. [Balboa Cardemil és Castillo Durán 2011].

A centrális parenterális táplálás választandó, ha:

- hosszú ideig szükséges a táplálás (>2 hét)
- centrális véna biztosítható
- folyadék megszorítás esetén (koncentrált oldatokat kell adni)
- nagy metabolikus igény esetén (égés, trauma), nagy a tápláltsági deficit
- otthoni parenterális táplálás szükséges

A beadandó folyadék ozmolaritása centrális kanülon keresztül, (v.szubklávia, v. jugularis interna illetve externa) meghaladhatja a 900 mosm/l-t. A kanül vége lehetőleg a v.cava sup.-ban, a jobb pitvari beszájadzása előtt legyen közvetlen.

A neonatológiai gyakorlatban centrális kanül behelyezése szükséges:

- Nagyon kissúlyú újszülötteknél (<1000 g) és akiknél az orális táplálás egyhetes kor után sem lehetséges, vagy szükségletük PPN-vel nem elégíthető ki.
- Súlyos gasztrointesztinális műtéten átesett újszülötteknél (pl. nekrotizáló enterocolitis (NEC) esetén)

Súlyos gasztrointesztinális funkciózavarban, befolyásolhatatlan hasmenésnél

1.5.2. Alkalmazott rendszerek

1.5.2.1. Mono és többkomponensű tápoldatok

A parenterális táplálás alkalmazása során alkalmazható tápoldatok különböző formában adagolhatók. Forgalomban vannak:

- egyféle tápanyagot tartalmazó oldatok (mono-tápoldatok), amelyek külön-külön palackozva tartalmazzák a szénhidrátokat, zsírokat, aminosavakat,
- a több komponensű tápoldatok, amelyek aminosavakat, szénhidráttal, elektrolitokkal és egyéb mikrotápanyaggal elegyítve tartalmazzak,
- és az ún. „all-in-one” keverékoldatok („minden” egy zsákban).

A mono-vagy több komponensű oldatok alkalmazásának előnye:

Több lehetőség van a beteg egyéni szükségleteinek figyelembevételére

A mono tápoldatok felhasználásának hátrányai:

1. munkaigényes a megfelelő tápoldat előállítása osztályon, nagy a fertőzésveszély, ami szövődményeket okozhat.
2. az alkalmazott oldatok között inkompatibilitás állhat fenn, ez az alkalmazás során többlumenű katéter segítségével védhető ki.

1.5.2.2. "All-in-one"(AIO) keverékinfúziók

- **Gyári „all-in-one” (Gyári-AIO) tápoldatok**

A gyógyszergyárak különböző összetételű ún. több kamrás rendszerű tápoldatokat állítanak elő két és háromkamrás formában centrális és perifériásan adandókat, többféle kiserelésben, egymástól elválasztott, műanyagból készült zsákokban, amelyek közvetlenül felhasználás előtt keverendők össze. A kétkamrás zsákok egyik kamrájában az aminosavak és az elektrolitok, a másokban a kalcium és a szénhidrátok találhatóak. A háromkamrás zsákok ezeken kívül lipidemulziót is tartalmaznak. Felhasználás előtt a kamrák egy mozdulattal egybenyithatók, így készen állnak a beadásra. A gyári-AIO tápoldatok további előnye, hogy a többkamrás zsákokban kiserelt keverékinfúziók 2 évig szobahőmérsékleten tárolhatók mind a perifériás mind a centrális vénába adandók. Ezzel a módszerrel az osztályon történő komponens terápia esetleges szövődményeit csökkenteni lehet. Hátrányuk, hogy a gyári kicsi és nagy kiserelések azonos koncentrációk, valamint a Ca, Mg, szervesetlen vegyületűek és a glicero-foszfát sem felel meg az újszülött és kisgyermekeknek, mert nekik magas az elektrolit igényük, így nagyobb a csapdék képződés esélye. 9-10 éves kor alatt, illetve kb. 30-40 ttkg-ig a gyáriaknak túlzottan magas a fehérjetartalmuk is, emiatt sem alkalmazhatók a legkisebbeknek. Vízben és zsírban oldódó vitaminokat, nyomelemeket sem tartalmaznak, illetve nem egyénre szabottan tartalmazzák a különböző tápanyagokat. Különösen az RBS és bélbetegek több komponensből gyakran igényelnek kiegészítést [Pichard és mtsai 2000]. Egy gyári készítmény, különböző térfogatú kisereléseinek hatóanyag összetételét a 3. táblázatban láthatjuk.

3. táblázat Gyári „all-in-one”(Gyári-AIO) háromkamrás zsákok összetételei

Zsák (ml)	493 ml	986 ml	1477 ml	1000 ml
Energiatartalom (kcal)	kcal	kcal	kcal	kcal
- teljes (kb)	550	1100	1600	1096
- nem fehérjéből	450	900	1300	893
Aminosavak (g)	25 g	50 g	75 g	51 g
Nitrogén (g)	4	8	12	8
Szénhidrát (g) (glükóz vízmentes)	63	125	187	127
Lipidek (g)	19	38	56	38
Elektrolitok	mmol	mmol	mmol	mmol
-nátrium	20	40	60	41
-kálium	15	30	45	30
-magnézium	2,5	5	7,5	5,1
-kalcium	1,3	2,5	3,8	2,5
-foszfát ¹	6	12	19	13
-cink	0,02	0,04	0,06	0,04
-szulfát	2,5	5	7,5	5,1
-klorid	18	35	52	36
-acetát	52	104	157	106
Hatóanyagok	g	g	g	g
Kalcium-klorid 2·H ₂ O	0,14	0,28	0,42	0,28
Nátrium-glicerofoszfát H ₂ O ¹	1,1	2,1	3,1	2,1
Magnézium-szulfát 6·H ₂ O	0,3	0,6	0,9	0,61
Kálium-klorid	1,1	2,2	3,4	2,3
Nátrium-acetát 3·H ₂ O	0,9	1,7	2,6	1,7
Cink-szulfát 6·H ₂ O	0,003	0,007	0,0097	0,0066
Glukóz H ₂ O	63	125	187	127
Finomított szójabab	5,6	11,3	16,9	11,4
MCT trigliceridek	5,6	11,3	16,9	11,4
Finomított olívaolaj	4,7	9,4	14,1	9,5
Halolaj, Omega-3 zsírsav	2,8	5,6	8,4	5,7
Aminosavak (g)	g	g	g	g
Alanin	3,5	7	10,5	7,1
Arginin	3	6	9	6,1
Glicin	2,8	5,5	8,2	5,6
Hisztidin	0,8	1,5	2,2	1,5
Isoleucin	1,6	2,5	3,8	2,5
Leucin	1,9	3,7	5,6	3,8
Lizin (acetát formában)	1,7	3,3	5	3,4
Metionon	1,1	2,2	3,2	2,2
Fenilalanin	1,3	2,6	3,8	2,6
Prolin	2,8	5,6	8,4	25,7
Szerin	1,6	3,2	4,9	3,3
Taurin	0,25	0,5	0,75	0,5
Treonin	1,1	2,2	3,3	2,2
Triptofán	0,5	1	1,5	1
Tirozin	0,1	0,2	0,3	0,2
Valin	1,6	3,1	4,6	3,1

- **Új Magisztrális „all-in-one”(Magi-AIO-TPN)** tápoldat-recept

Intézeti gyógyszerárban "laminar air flow" boxban steril körülmények között betegre szabott tápoldat készíthető [Turmezei 2003, 2009, Machay 2004, Tulassay 2006].

Gravitációs módszerrel és gépi vákuum pumpa alkalmazásával valódi betegre szabott, egyéni all-in-one tápoldat készíthető minden makro és mikro tápanyaggal, vitaminokkal. Kivétel csak a vízben oldódó vitaminok. A kivitelezés szigorú technológia előírások betartása mellett történik. A tápoldatok összetevőit pontosan előírt sorrendben, oxigént át nem eresztő EVA (etilén-vinil-acetát) zsákba kell tölteni, majd egyenletesen, lassan forgatva keverni. A zsákba keverés sorrendje is fontos: (1. a glükóz-oldatba tesszük a Ca-oldatot, 2. az aminosav-oldatba az elektrolitokat keverjük, végül a 3. oldat lesz a zsíremulzió, a benne oldódó vitaminokkal.)

1.6. Csecsemő- és kis gyermekek teljes parenterális táplálása

Egészséges csecsemőkor 0-1 évig, kisgyermekkor 1-3 évig tart. Folyamatos, de nem egyenletes az egészséges gyermek növekedése sem. Csecsemőkorban gyors, majd lassul, kisiskolás és serdülőkorban ismét gyors. A táplálkozásra képtelen betegek megfelelő táplálása életmentő tevékenység. Fejlődésük függvényében 9-10 éves kortól átállíthatók a Magisztrális „all-in-one”(Magi-AIO-TPN) -ről gyári „all-in-one”(Gyári-AIO) tápoldatra.

1.6.1. Aminosavak

Az aminosavak élettani körülmények között a fehérjék, peptidek építőkövei és nem energiahordozók. A szervezet felépítésében biológiai feladatokat teljesítenek. A strukturális fehérjék és a funkcionális fehérjéknek nem feladata a biológiai hő előállítása. Az autokannibalizmus káros folyamat, kevés glükóz képződne az endogén fehérjékből, ezért elsődleges feladatuk a szervezet szerkezeti elemeinek képzése, pótlása és a biológiai funkciók végzése. A strukturális fehérjék állandó, dinamikus mozgásban vannak, proteázok hatására aminosavakra bomlanak.

A sejtek, ha nem rendelkeznek elegendő energiával, akkor a folyamatos fehérje építés bomlás egyensúlya megbomlik, a szervezet a saját tartalék fehérjéit katabolizálja. A keletkező aminosavak nitrogénje így az urea-ciklusban vesz részt

és végül ammónia formájában a vizelettel kiürül, tehát elvész a folyamatos fehérjeszintézis számára. Ezt lehet/kell elkerülni jól beállított mesterséges táplálással [Varga 1998, Koletzko 2001].

Az aminosavakat többféleképpen lehet felosztani.

I. Anyagcseréjük szerint nagyrészt glükoplasztikus aminosavak (alanin, szerin, glicin, treonin, cisztein, aszparaginsav, glutaminsav, arginin, hisztidin, prolin, valin) amelyekből glükóz metabolizálódhat. Kisebb részt ketoplasztikus aminosavaknak hívjuk, melyekből ketontestek keletkezhetnek.

II. Az emberi szervezetben előforduló 20 aminosavat régen nem esszenciális aminosavra és esszenciális aminosavakra osztották fel. Felnőtt korban 8, újszülött és gyermekkorban 10 (esszenciális) aminosavat nem képes előállítani a szervezet. Ma már ez a felosztás sem megfelelő, esszenciálissá válhat számos nem esszenciális aminosav is pl. hiányállapot jöhet létre szépszisben, megnő a glutamin, arginin, taurin, tirozin, szerin felhasználás, valamint pl. az újszülöttek nem képesek előállítani taurint és tirozint, a veseelégtelenségben szenvedők hisztidint és tirozint.

III. Célszerű az esszenciális és feltételesen esszenciális aminosav felosztás. A folyamatos fehérjebomlás egyensúlyához folyamatos fehérjeszintézisre van szükség. Ha a fehérjevesztés elér egy kritikus értéket, életveszélyes állapot jöhet létre és az anyagcsere-folyamatok normalizálására elengedhetetlen az aminosav oldatokkal történő mesterséges táplálás. A szervezet a bevitt aminosavakból főleg fehérjét épít, azonban, ha a glükóz és zsír-bevitel nem megfelelő, egy részükből energia képződik. Élettani körülmények között általában megfelelő a “100-150 kcal: 1 g N” kcal/N arány [Varga 1998, Koletzko és mtsai 2005].

Pozitív nitrogén egyensúly csak megfelelő kalória bevitel mellett érhető el. A szükséges aminosav mennyiség megállapításánál figyelembe kell venni, hogy a nem esszenciális aminosavak bizonyos állapotokban esszenciális aminosavként viselkednek, pl. glutamin, illetve az újszülöttek érettségtől függően nem képesek szintetizálni a nem esszenciális aminosavakat. A fehérjeszükséglet fedezésére a szervezet kizárólag aminosavat, mint építőkövet tud felhasználni. A teljes fehérjék pl. albumin, vérpótlás erre alkalmatlan, csak 2-3 hét után bomlik le. Albumint a

jelenlegi ajánlás szerint csak súlyos hypoalbuminémiában (<20-25 g/l) kell pótolni. A fehérjeszintézishez életkortól függően 1-2 g/ttkg, koraszülötteknél 3-4 g/ttkg aminosavra van szükség az egyes betegek szükségletének megfelelően. A fehérjeszintézist a prealbumin és cöruoplazmin (gyökfogó, antioxidáns) meghatározásával lehet követni. Az albumin meghatározás erre kevésbé alkalmas, mert súlyos betegeknél gyakori a hypoalbuminémia, amely az extracelluláris folyadékter megnövekedésének következménye. A beteg állapotának javulásával az extracelluláris tér megkisebbedésével az albumin „pool” lecsökken, a diurézis megindul és a szérumban albumin szint normalizálódik.

Az enterális táplálás tolerancia megítélésére, a szérumban citrullin meghatározás prediktív teszt, különösen a rövidbél szindróma diagnózisú (SBS) gyermekeknél. A teszt eredménye az életképes vékonybél felületet tükrözi akkor is, ha nem ismerjük a bél hosszának pontos adatait. A szérumban citrullin küszöbérték 15-20 $\mu\text{mol/l}$, ennél magasabb értéknél van esély az enterális táplálás tolerálására [Creen és mtsai 2000, Fitzgibbons és mtsai 2009, Rhoads és mtsai 2009].

Speciális aminosav készítmények vannak pl. gyermekekre adaptálva, vagy speciális nefro-oldatok javasoltak veseelégtelenségben (hisztidin, tirozin esszenciálissá váló aminosavak) fehérje megszorítás mellett, és ha lehetséges per os ketoanalógok (N nélküli szénváz) bevitele, hogy diétájuk változatosabb legyen és lassuljon a betegségük progressziója is. Az elágazó szénláncú aminosavakat tartalmazó készítmények (valin, leucin, izoleucin) májelégtelenségben javasoltak (biotranszformációjuk elsősorban az izomban történik és nem a májban metabolizálódnak). Ezek a speciális készítmények a hagyományos teljes értékű aminosav oldatoktól a komponensek arányában, mennyiségében különböznek. Esszenciális és feltételesen esszenciális aminosavakat, csökkentett aminosav-mennyiséget vagy speciális aminosavakat nitrogén nélküli szénvázal tartalmazhatnak. Az immunválasz befolyásolását célzó táplálási terápiához „immunonutrition” tartozik, pl. az arginin, glutamin éppúgy, mint az Omega-3 zsírsavak használata [Durick és mtsai 1968, Creen és mtsai 2000].

1.6.1.1. *Feltételesen esszenciális aminosavak - Arginin, Glutamin, Taurin*

Az *arginin*, bár nem esszenciális aminosav, a sebgyógyulás elősegítésében és az immunvédekezés javításában lehet szerepe, a szervezetet ért stressz esetén emelni

kell a bevitelét. Nagy, de nem toxikus adagban fokozza a hipofízis növekedési hormon, prolaktin, az inzulinszerű növekedési faktor-1, a glukagon, a szomatosztatin, a pankreász peptid és a noradrenalin képzését, kiválasztását. [Újhelyi 2002].

A *glutamin*, α -ketoglutarátból (citrátkör egyik metabolitja) képződik glutaminsavon keresztül. A glutamin élettani szerepe: a szövetek közötti nitrogénszállítás, a máj parenchima sejtjeinek fő energiahordozója. A glutamin a purin, pirimidin, nukleotidok és az aminocukrok (2-OH-csoport helyett 2-aminocsoportot tartalmazó cukrok) prekuzora, a glikogénképzést aktiválja, a vesében ammóniát képez. Posztgressziós anyagcsere folyamatoknál a szervezet nem képes szintetizálni a megnövekedett glutamin igényt, gyorsan esszenciássá válik, ezért pótlása nagy jelentőségű. Emésztés során a bélbe kerülő dipeptidok változatlan formában szívódnak fel, majd az intracelluláris és plazma dipeptidáz enzimek hatására az alkotó aminosavakra bomlanak. Exogén iv.adott dipeptidok esetén ugyanez történik, ezért adhatjuk dipeptid formában. A plazma glutamin kis hányadrésze a szervezet össz glutamin tartalmának, változásai nem tükrözik a szervezet össz glutamin tartalmát.

Glutaminhiány klinikai következményei: a bélfal gátfunkcióinak csökkenése, az immunsejtek replikációjának elégtelensége, amiből következik az endogén szepszis kialakulása a bélben található mikroorganizmusok transzlokációja révén.

Glutaminszükséglet: A glutamin napi minimális szükséglete 0,14 g/ttkg. A parenterálisan adható aminosav oldatból hiányzik a glutamin, de dipeptid formában alanin-glutamin készítmény létezik. Ezek a peptidek hosszú ideig megtartják stabilitásukat, beadás után viszont rövid időn belül széthasadnak dipeptidáz-enzim hatására, így a glutamin kifejtheti hatását [Darmaun és mtsai 1997, Fürst és mtsai 1997, Novak és mtsai 2002, Robert és mtsai 2002, Pointdexter és mtsai 2003, 2004, Tubman és mtsai 2005].

A *taurin* kora- és újszülött korban esszenciális aminosav, az idegrendszer fejlődéséhez elengedhetetlen, befolyásolja az epetermelést. Előnyös a taurint is tartalmazó aminosavkeverék. A taurin hiány retina diszfunkciót is eredményezhet [Geggel és mtsai 1985, Ament és mtsai 1986, Vinton és mtsai 1987].

1.6.2. Lipidek

Az étkezési szokásoktól függően kalóriaforrásként 30-40 %-ban zsírt fogyasztunk, ezért a parenterális táplálás esetén is ezt az arányt célszerű tartani. A zsírsavak különböző hosszúságú, páros számú C-atomot tartalmazó láncokból állnak, egyik végükön metil (-CH₃), másik végükön karboxil (-COOH) csoporttal.

1.6.2.1. Zsíremulziók szerkezete

a) Zsírok „alap-molekuláját” a szabad zsírsavak képezik.

- a: egyszerű zsírok; zsírsavak észterei (glicerin háromértékű alkohollal)
- b: összetett zsírok; foszfolipidek, glikolipidek, aminolipidek

Trigliceridek = 3 zsírsav-molekula kötődik a glicerin három kötőhelyéhez

Foszfolipidek = 2 zsírsav + 1 foszfát csoport kötődik a glicerinhez

b) Szénlánc hosszúsága (C-atomok száma) szerinti osztályozás:

- Rövid szénláncú trigliceridek (SCT) <6 C-atomúak
- Közepes hosszúságú trigliceridek (MCT) 6-10 C-atomúak
- Hosszú szénláncú trigliceridek (LCT) >12 C-atomúak

c) Telítettség és C-atomok közötti kettős kötések száma szerinti megkülönböztetés:

- Telített zsírsavak-nincs kettős kötés a C-atomok között (palmitinsav, laurinsav, sztearinsav)
- Egyszer telítetlenek–egy kettőskötése van (palmito-oleinsav, olajsav stb.)
- Többszörösen telítetlenek – PUFA-k (Polyunsaturated Fatty Acids) pl. linol-, α -linolensav, arachidonsav (esszenciálisak)

d) Jellemző a szénlánc metil-végétől számított első kettős kötés helye (n vagy ω)

Omega 3, 6, 9 stb. zsírsavak

A lipidek egy része (koleszterin, foszfolipidek) a biológiai membránok fontos elemei. A modern technológiával a korszerű zsíremulziók 0,1-1 μm zsírcsepp átmérőjűek, összehasonlítva a vörösvértest átmérője 5-7 μm . A választott olajat igen nagy nyomással nitrogéngáz környezetben kis pórusú porcelánszűrőn átnyomva hasítják, majd a diszpergált zsírcseppekhez emulgeátort (tojássárgájából vagy szója olajból származó lecitint), foszfolipidet kevernek. Az emulziót alkotó diszperz részecskék (zsírcseppek) stabilitását a cseppfelszínbe (határfelületbe)

inkorporált foszfolipidek biztosítják. A határfelületen az amfifil emulgens (szója v. tojáslecitin) lipofil lánc a zsírcsepp (apoláris fázis) belseje felé, hidrofíll (lecitin esetén a foszfát és tri-metil amino csoportot tartalmazó) része pedig a poláros vizes fázis felé fordul. Ezek természetes eredetű stabilizátorok, általában 1-2%-os koncentráció képes kellő stabilitásról gondoskodni azáltal, hogy a zsírcsepp felületén negatív töltésű felszíni réteget alkotnak. A részecskék felületi töltésének mértéke - a zéta-potenciál - a rendszer egyik jellemző paramétere.

A hosszú eltarthatóságú, kellő tárolási hőmérsékletingadozást is elviselő zsíremulziók ennél magasabb koncentrációban tartalmaznak emulgenseket. A diszpergált zsírcseppekhez kevert emulgeátor feladata, hogy a finom zsíremulzió minden cseppje körül hidrofób (taszító) filmszerű réteget képezzen, amely megakadályozza a cseppek összefolyását. A használati utasítás betartásával, pl. gyógyszert nem kevernek az emulzióhoz, a zsíremulzió stabil és nem folyik össze nagy cseppé. Az emulgeált zsírcseppek a természetes kilomikronokhoz hasonlóan viselkednek, mint az élettani emésztés és felszívódás során keletkező termékek, melyek a zsírokból a bélben képződnek. A koloid oldatok jellemző stabilitását a 4. táblázat mutatja [Varga 1998, Greenwood és Kendall 1999, Hanaor és mtsai 2012].

4. táblázat Koloid oldatok stabilitása, jellemző zéta potenciál értékekkel

Zéta potenciál (mV)	Koloid stabilitás
± 5 - 0	Gyors kicsapódás vagy pelyhesedés
± 10 - ±30	Kezdeti bizonytalanság, instabilitás
± 30 - ±40	Mérsékelt stabilitás
± 40 - ±60	Jó stabilitás
± > 61	Kiváló stabilitás

A PN tápoldatok a „Kezdeti bizonytalan, instabil” vagy mérsékeltlen stabil koloid csoportokba tartoznak, azaz a (-10 –(-40) mV) zéta potenciál értékűek általában.

A szervezet toleranciája függ a zsíremulzió minőségétől.

Meghatározó a(z):

1. interakció a szervezet LDL-jével, 2. optimális zsíremulzió választás (zsírsav-összetétel, triglicerid konc.), 3. a zsírsavak helye a glicerinnmolekulában, 4. a

foszfolipid eredete (az oldatban tarthatóság miatt), 5. a lipidperoxidációt meghatározó adalék tartalom (E-vitamin), 6. a zsíremulzió részecskénagysága [Silver, Carlow és mtsai 2001, Silver Shuis és mtsai 2001].

I. Elsőként a hosszúszenlancú zsírsavakat (LCT tartalmú kb.54%, döntően ω -6 zsírsavakkal, minden esszenciális zsírsav tartalommal) alkalmazták.

Előnyök:

- jelentős az energiatartalmuk, a kilomikronokhoz hasonló a tulajdonságuk
- ozmotikus aktivitást nem fejtenek ki
- respirációs kvóciens (RQ) alacsony, kisebb energia kell a kilégzéshez, a zsírsavcsere során kevesebb CO₂ keletkezik

A sok előny ellenére hátrányai:

- lassan eliminálódik a véráramból, nagy az újra észtereződés aránya
- különböző szövetekben raktározódik, az Omega-6 zsírsavtartalom magas

Az új emulziók jellemzéséhez, LCT zsíroldatokat használunk viszonyításul.

II. Az MCT nevű zsíremulziók valójában MCT/LCT triglicerid keverékek, vagy 50-50%-ban vagy 36-64%-ban tartalmazznak MCT-t illetve LCT-t.

- Az MCT-zsírsavak gyorsabban hasznosulnak [Télessy és mtsai 2009].
- Karnitin transzportfunkció nélkül bejutnak a mitokondriumokba ahol részt vesznek a béta-oxidációban (energia-képzésben).
- A RES immunfunkciós hatása, a lipidperoxidáció fokozódása mérsékelt
- Előnyök a tiszta LCT-vel szemben: gyorsabb a metabolizmusa és gyorsabb klírenszt mellett kisebb a zsírlerakódása.

Az olívaolaj alapú zsíremulzió trigliceridjének 80%-a olívaolaj, 20%-a LCT.

- Kedvezően alacsony a lipidperoxidációs hatása, összetétele hasonló a membránlipidéhez, nincs hatással a limfocitafunkcióra

III. Halolaj alapú zsíremulziók (5. táblázat) döntően Omega-3 típusú zsírsavakat tartalmazznak [Piper és mtsai 2008, Hardy és mtsai 2009].

5. táblázat Halolaj alapú zsíremulziók összetételének összehasonlítása különböző készítményekben [Driscoll 2006, Wanten 2007].

	LCT PUFA	Kevesebb LCT (Omega-6)+MCT		+ Omega-3 + Omega-9 Kevesebb Omega-6 és SFA			
	Intralipid 20%	Lipofundin MCT-LCT 20%	Structolipid 20%	Omegaven 10%	Clin Oleic 20%	Lipoplus 20%	SMOF lipid 20%
Olajforrás	100% szója	50 % kókusz 50% szója	36% kókusz 64% szója	100% hal	80% olívaolaj 20% szója	50% kókusz 40% szója 10% hal	30% szója 30% kókusz 25% olíva 15% hal
FA (%)	15,0	59,4	46,3	21,2	14,5	58,0	40,6
MUFA(%)	24,0	11,0	14,0	24,3	63,7	11,5	29,3
PUFA (%)	61,1	33,8	40,0	42,3	22,0	26,8	26,3
Omega-3 (%)	8,0	4,5	5,0	35,2	2,8	5,4	7,3
Omega-6 (%)	53,1	29,3	35,0	7,1	19,2	21,5	18,1
Omega-9 (%)	24,0	11,0	14,0	15,1	62,3	10,6	27,7

- A zsíroldatok keverékeként létrejövő SMOF, vagyis Szója-, középszénláncú/MCT/-, Olíva-és halolaj tartalmú emulzió a kedvező hatások egyesítésének lehetőségét jelentheti.
- A gyulladásos reakciót csökkentő leukotriének keletkezését segítik elő,
- Előnyös immunmodulációs hatással rendelkeznek [Antébi és mtsai 2004, Balogh és mtsai 2006, Rollins és mtsai 2010, Tomsits és mtsai 2007, Zhu és mtsai 2013].

IV. Természetben előforduló lipidek helyett „strukturált lipid”-emulzió is használható (Structolipid 20%). Előállításuk kémiai folyamat útján történik, a glicerinnél OH-csoportjait tetszőleges zsírsavakkal észterezik. A strukturált lipidet tartalmazó emulziók alkalmazásának előnyei:

- májkímélő hatása, gyorsan hozzáférhető energiaforrás
- megfelelő nitrogén-egyensúly biztosítása

- a makrocita-fagocita rendszer minimális aktiválása
- jól elegyíthető a parenterális táplálásban használt összetevőkkel
- megbízható esszenciális zsírsavforrás

[Calder és mtsai 1999, Fürst és Kuhn 2000, Klek és mtsai 2013]

1.6.2.2. Zsíremulziók sajátosságai

- A lipidek *alacsony ozmolaritás* mellett nagy energiájú, izotónia biztosított oldatok. A perifériás erekbe károsodás nélkül infundálhatók.
- *Sejtszintű hatások*: Az esszenciális zsírtartalom fedezi a szervezet linolsav, linolénsav szükségletét. Enélkül a sejtmembránok foszfolipid összetétele, a sejtek funkciói, integritása, a sejtfali receptorok által befolyásolt valamennyi sejt-folyamat negatívan változna.
- *A zsírok szöveti hatása*: befolyásolják a szervezet gyulladásos reakcióit, (prostaglandin-, és leukotrién egyensúly megbomlik), modulálhatják a fertőzésre kialakuló immunválaszt [Sirota és mtsai 1997].
- *A zsírok molekuláris hatása*: a szteroloknak az elementáris proteint kötő regulátor fehérjére gyakorolt hatása. A zsírok molekuláris hatásán az inozitoltrifoszfát proteinkináz serkentő hatását, a többszörösen telítetlen zsírsavaknak a sejt nukleáris kappa- B faktoron keresztüli transzkripcióra gyakorolt hatását értjük [Tomsits 1995].
- *Ozmotikus diurézis nincs*, az ép glomerulus falán nem megy át a 20%-os lipidemulzió
- *A máj szteatozis veszélye, a lipogenezis, hepatitis előfordulása is elkerülhető megfelelő zsír adásával*. Általában a hosszú C-láncú zsírsavak és a kizárólag glukózt tartalmazó tápoldatok okozzák a mellékhatásokat [Colomb és mtsai 2000, Sunehag 2003].
- *Alacsony a respirációs kvóciens (RQ) a zsíryanycsere folytán*. Kevesebb CO₂ keletkezik, kevesebb légzési munka szükséges a kilégzéshez. Főleg légzési elégtelenségben lehet nagy a jelentősége.
- *Megelőzhető a táplálás okozta metabolikus stressz*.
- *Intravénásan adhatók a zsírban oldódó vitaminok*.

- *A proteinbeépülés optimális lesz, ha az össz energia bevitelnek legalább egyharmada zsírból származik.*

A malnutrició lipidek nélkül nagyobb energiaigénnyel roborálható.

A parenterális táplálás nem nélkülözheti a zsíremulziókat, a táplálás zsírok nélkül a szervezet károsodását okozza.

- *Az esszenciális zsírsavak elemi építőkövek: minden membránban.*

Előanyaga a gyulladáshoz vezető reakciókban résztvevő mediátoroknak.

Hiányuk minden működést hátrányosan érint, a sebgyógyulás lassulásától kezdve a trombocita- funkcionálisan, a neurológiai funkciók megőrzéséig, a kora- és újszülöttek idegrendszer és retina fejlődéséig, a gyulladáshoz vezető válaszreakciók lefolyásáig. Az esszenciális zsírsavhiány már heti 1-2 alkalommal adott 500 ml 10%-os zsíremulzióval megelőzhető [Varga 1998].

1.6.2.3. Zsíremulziók mellékhatásai

- Akut, enyhe hiperszenzitivitás: *láz, hidegrázás, hát fájdalom* előfordulhat.
- Nagyon gyors infundálás esetén *palpitációérzés*, a mellkasban hirtelen fellépő szorító érzés, a beadás helyén fájdalom, fejfájás fordulhat elő.
- Hosszú ideig tartó TPN adásnál *átmenetileg emelkedhetnek a májenzimek.*
- $\omega 3$ zsírsavak a *trombocita aggregációs készséget csökkenthetik*
- *Ketontestképződés:* a gyors MCT-zsírbevitel ketontest emelkedéshez vezet (fokozott az oxidációs készség), ezért lassan LCT-t kell adni glükózzal.
- *Immunrendszerre kifejtett hatás:* a RES rendszer bekebelezi a zsíremulzió cseppjeit, mint exogén részecskéket, így az immunsejtek egy része telítődik, ezzel csökken a fertőzésekkel szembeni védekezés. MCT zsírok esetében ez a szupresszió sokkal kisebb mértékű [Planas és mtsai 1999].

1.6.2.4. Zsíremulziók adagolása

A kiszámított szükséges kalóriamennyiség 30-40%-át lipiddel biztosítják, ebből legalább 7% esszenciális-zsírsav. Felnőtt adag 1-2 g/ttkg/nap, gyermek 2 évig 3g/ttkg/nap, koraszülött-újszülött adag 3-4g/ttkg/nap. A táplálás bevezetésénél, a számított adag felét tervezik az első napra. Kezdő adag 0, 5-1 g/ttkg/nap, ezt emelik 2,5-3,5 g/ttkg/nap adagig. Óvatos kezdés ajánlott a beadás sebességét tekintve is. A kezdés 5-10 ml/óra sebességű, 10-15 ml/percenként emelhető, max.

40-50 ml/óra dózis-ig. Programozható pumpákkal történik a fokozatos adagolás bevezetése és leállítása. A zsíryanycsere terhelés csökkentése miatt inkább a 20%-os lipidoldatok alkalmazása javasolt gyermekeknek, bennük alacsonyabb a foszfolipid koncentráció [Pichard és mtsai 2000]. A szervezet kímélésére, életmód javítására további lehetőség a ciklikus parenterális táplálás. A beteg estétől reggelig kap parenterális táplálást, napközben per os táplálkozik, éli a szokásos életkorának megfelelő életét, iskolába jár, dolgozik, esetleg sportol, kirándul [Putet és mtsai 1984, Larchet és mtsai 1985, Wood és mtsai 1985, Matuchansky és mtsai 1992, Collier és mtsai 1994, Cober és Stout 2011].

1.6.3. Szénhidrátok

Táplálkozás során a felvett energiának több mint felét a szénhidrátok szolgáltatják, amik döntően mono-, oligo- (főként di) és poliszacharidok, egymolekulás, vagy két, illetve több szacharidmolekula összekapcsolódásából álló láncok alkotta energiaforrások. A parenterális táplálásban glükózt használunk, mint a szénhidrát-anyagcsere kulcsfontosságú vegyületét. A szervezet minden sejtjében megtalálható, 4-5 mmol/l intracelluláris koncentrációban. A citoplazmában hexokináz hatására aktiválódik, s egy nagy energiájú foszfátgyök felvételével glükóz-6-foszfáttá alakul. A glükóz tárolása glikogén formában történik (glükoneogenezis), és zsírrá is alakulhat (lipogenezis). A tárolt energiaforrások közül a glikogén, a szervezet teljes energiatartalékainak mindössze kb. 1%-a. A központi idegrendszer, a vörösvérsejtek, a máj és a vese a legnagyobb glükóz felhasználók. A központi idegrendszer naponta kb. 150 g glükózt igényel, a többi sejt ennél kevesebbet (pl. a vese vagy a vörösvérsejtek kb. 36-36 g-ot) használ fel. Az idegrendszer aerob oxidációval, az utóbbiak viszont anaerob módon, glikolízissel bontják le a számukra fontos energiaforrást [Télessy 1997]. A glükóz szintjének csökkenése, a szervezet a glikogén raktára lebontásából fedeződik. A máj elsősorban 1-4 kötésben polimerizált glikogénként tárolja a glükózt. A napi energiaigénynek megfelelő glükóz mennyiséget glükogénolízis és glükoneogenezis révén fedezi a szervezet. Glükoneogenezis során aminosavakból történik a glükóz nyerése. A fehérje katabolizmus glükóz szervezetbe vitelével jelentősen csökkenthető.

Glükóz-tartalmú infúziók alkalmazása

A glükóztermelés 3-5 mg/ttkg/perc érett újszülöttek esetében, míg koraszülötteknél 8 mg/ttkg/perc értékek körül változik. A fehérjeképződéshez is elengedhetetlen a glükóz. Egy gramm fehérje beépítéséhez kb. 2-3 mg/ttkg/perc glükóz bevitel szükséges. Ha a glükózinfúzió sebessége <7mg/ttkg/perc, akkor a glükóz utilizáció a kalória növelésére fordítódik, míg e sebesség fölött már a zsírszintézissel függ össze. Ha a glükózbevitel 20 mg/ttkg/perc, vagy e fölötti, akkor a májban zsírlerakódás indul meg.

Az ajánlott glükóz-beviteli sebesség max. 12-13 mg/ttkg/perc.

Intravénás bevitelre 5-10-20-40%-os glükózoldatok vannak forgalomban. Perifériás vénába maximum 10%-os koncentráció adható be. Centrális vénába 15%-nál nagyobb koncentrációjú cukoroldat is adható. A gyakorlatban 6 mg/ttkg/min sebességgel lehet indítani az infúziót, mely megfelelő tolerálás esetén, vércukorérték és vizeletben ürülő cukor-mennyiség figyelésével 10-12 mg/ttkg/perc értékig emelhető. A gyermekgyógyászatban különösen fontos a szoros vércukor kontrol. Hipoglikémia veszélye miatt, a felnőttekhez képest magasabb vércukor értékek tartását és nagyon szoros monitorozást ajánlanak [Mestyán1982, Chessex és mtsai 1989, Villet és mtsai 1993].

1.6.4. Nyomelemek

A szervezet számára rendkívül fontosak a nyomelemek. A mai ismereteink szerint a nyomelemek közül a cink, vas, réz, króm, szelén, jód, mangán, molibdén és a kobalt a legfontosabbak. A nyomelemeket gyári készítmények formájában adalékként adjuk a teljes parenterális tápoldatba, aminosav, glükóz vagy sókat tartalmazó infúziókba.

A gyermekek részére készült nyomelem oldatból néhány hétig tartó parenterális táplálás esetén 0,5 ml/ttkg/hét, míg tartós TPN esetén 0,5-1,0 ml/ttkg/nap adása szükséges. Két hétnél rövidebb ideig alkalmazott intravénás táplálás esetén csak a cink pótlása javasolt. Újszülöttek réz igénye alacsony, monitorozás szükséges májbetegség esetén. A szelén vizelettel ürül, vesebetegségben óvatosan adandó [Fekete 1996, Szász 1996, Újhelyi 1998, Osland 2014].

A felnőtt otthoni parenterális tápláltak adatai alapján az iv vas-dextrán (alacsony molekulatömegű vas (III) hidroxid-dextrán komplex) készítmény tűnik kevésbé allergizálónak. A csak parenterálisan táplálható csecsemők, kisgyermekek vas

pótlása okozza a legnagyobb nehézséget, mivel a Peditrace™ elnevezésű készítmény vasat egyáltalán nem tartalmaz. A csecsemők és gyermekek vas dózisa 50-100 µg/ttkg/nap. Koraszülöttek vas adagolása elérheti a 200 µg/ttkg/nap értéket. Rövid távú PN <3 hét esetén vas szupplementáció általában nem szükséges, táplálkozással gyorsan pótlódik, de hosszabb idejű PN-al táplált betegeknek a vasat naponta kell adagolni, ami ennek ellenére általában nem elégséges. Vaspótlásra nincs megfelelő készítmény, de a vértranszfúzió sem veszélytelen [Detsky 1995, Shenkin 2006, Crary 2011].

1.6.5. Ásványi anyagok

Az ásványi anyagok a testtömegnek csupán 4%-át képezik, de a táplálásban, anyagcserében, immunfunkciókban és az általános homeosztázisban (a só-vízháztartásban, sav-bázis egyensúly fenntartásában) igen fontos szerepük van. A figyelem középpontjába az utóbbi időben három elektrolit, a kalcium (Ca), a magnézium (Mg) és a foszfor (P) sói kerültek (6. táblázat).

6. táblázat Gyermekek javasolt parenterális Ca, P és Mg mg/ttkg bevitele

Életkor	Ca mg / mmol/kg	P mg / mmol/kg	Mg mg/ttkg (mmol/kg)
0-6 hó	32 0,8	14 0,5	5 (0,2)
7-12 hó	20 0,5	15 0,5	4,2 0,2
1-13 év	11 0,2	6 0,2	2,4 0,1
14-18 év	7 0,2	6 0,2	2,4 0,1

A laboratóriumi paraméterek értékelésénél a csontok állapotára fokozottan kell figyelni a fejlődésben lévő gyermekeknél. Csecsemőkorban a szerves molekulájú készítményeket válasszuk, mint Ca-gluconat, Glükóz -1-foszfát, Mg-aszpartát megelőzve a komplexképződést [Koletzko 2005, Mutanen 2013, Pichler 2013].

1.6.5.1. Kalcium

Hipo-, hiperkalcémia: Hipokalcémia esetén az ionizált kalcium kicsapódása ronthatja a beteg állapotát, hiperkalcémia esetén pedig lágyrész-meszesedés jöhet létre. Hipokalcémia a csontokból gátolt kalcium felszabadulás miatt alakul ki, vagy a vizeletben hosszan tartó kalciumvesztést okoz valamilyen rendellenesség, vagy a vérben túl kevés az albumin, ami a kalciumot szállítja. Hiperkalcémiát

gyermekkorban a Paget-kór okoz és azok a betegségek, melyekben a csont roncsolódik vagy felszívódik. Hiperkalcémiát okoz a mozgáshiány, a tartós ágynyugalom végtagbénulások esetén vagy nő a kalcium bevitel és vele együtt bélen keresztül a felszívódása. Hiperkalcémiát okoz a mellékpajzsmirigy-túlműködés (hiperparatireoidizmus), rákos betegségekben a metasztázisok. A beteg sejtek szóródásával roncsolódnak a csontok, kalcium felszabadítást okozva. Jelenleg nincs a kereskedelemben olyan parenterális tápláló oldat, amely minden tápanyagot, elektrolitot, vitamint, nyomelemet tartalmazna. Csak a magisztrális tápoldat készítés erre a megoldás. A komponensek közül a Ca pótlásnál különösen figyelembe kell venni a gyártók kompatibilitási táblázatait. Magas Ca hatásra csökken a tápláló oldat stabilitása és általa nagyobb cseppméretek alakulhatnak ki [Újhelyi 1998, Télessy és mtsai 2011, Forchielli és mtsai 2014].

1.6.5.2. Magnézium

A felnőttek szervezetének magnéziumtartalma 12-16 mmol (300-400 mg)/ttkg, ennek alig 1 %-a az extracelluláris térben található. A magnézium normál plazmakoncentrációja 0,8-1,2 mmol/l, amelynek 60% ionizált forma.. A napi kiválasztás a vizelettel kb. 2 mmol (50 mg). A Mg kb. 50%-a csontokban, a többi az izomszövetben, a szervekben, érfalban található. A magnézium hatásmechanizmusa a kalciummal ellentétes hatású. Kb. 300 enzim alkotórésze, és azok folyamataiban részt vesz (pl. glikolízisben, a citromsavciklusban, ATP- és nukleinsavak képzésében). A napi magnéziumszükséglet 0,06 és 0,1 mmol (2,5-4,0 mg)/ttkg [Varga 1998].

1.6.5.3. Foszfor

A parenterálisan táplált csecsemőknél és gyermekeknél igen gyakran előfordul az alacsony foszfátszint. Észlelése és kezelése fontos az intenzív osztályokon, mivel nagymértékben ronthatja a beteg állapotát. A szervezet összes foszfortartalma kb. 500-800 g, amely mennyiségnek 70-80% a csontokban, döntően az intracelluláris térben található. A foszfor 55%-a szabad ionizált; 33%-a komplexekhez, 12%-a fehérjékhez kötött. Normál plazmaszintje gyermekeknél 1,3-3,3 mmol/l. A szerves kötésű foszforvegyületek adják a nagyenergiájú kötéseket az ATP-ben és a kreatinin-foszfatban. A foszfor nélkülözhetetlen eleme a second-messenger

rendszernek, amely magában foglalja a cAMP-t és a foszfoinozitolokat, alkotórésze a nukleinsavaknak, a 2,3-difoszfogliceátnak, továbbá nélkülözhetetlen a fehérjék foszforilációjához, valamint alkotórésze a vér és a vizelet puffer-rendszerének.

Hipofoszfátémia: A foszfát-tartalmú alkotórészek, pl. ATP, kreatininfoszfát, 2,3-difoszfoglicerát és a membrán-foszfolipidek alacsony szintje jellemzi. A 0,4 mmol/l alatt életet fenyegető szervműködési zavarok léphetnek fel.

Tünetei: neurológiai: kóma, görcsök, hematológiai: vörösvérsejt-, fehérvérsejt- és trombocita-diszfunkció, vázizomzat: izomgyengeség, szívizom: ritmuszavarok, anyagcsere: csökkent inzulinérzékenység.

Kezelés: 0,4 mmol/l alatt, vagy ha a betegnek tünetei vannak intravénás foszfát-ot kell adni 12 óra alatt 0,2-0,6 mmol/ttkg-ot. A további terápiát a szérumszinthez kell igazítani [Crook és mtsai 1996, Chien 2000].

A foszfor pótlására a „glükóz-1-foszfát vagy nátrium-glicero-foszfát injekció alkalmazható.

1.6.5.4. Vitaminok

A vízben és zsírban oldódó vitaminok pótlására gyári injekció készítmények használhatók. Parenterálisan táplált csecsemőknél és gyermekeknél intravénás vitamin bevitel szükséges. A zsíroldékony vitaminokat a lipid emulzióhoz kell adni növelve ezzel a vitaminok stabilitását. Napi bevitel javasolt a vízben oldódó vitaminoknál, kivételt képez a K-vitamin, mely heti egyszer adandó. Egyedi, hosszasan parenterálisan táplált gyermekeknél a vitamin szintek meghatározása szükséges lehet, rutinszerűen ez nem javasolt, hasznossága nem bizonyított. Kis parenterális táplálás mennyiség esetén fotodegradáció történhet UV-fényben, de a természetes szórt fényben is a fényáteresztő szerelékben. A C-vitamin, de az A- és E-vitamin is bomlásához vezethet, ezért fényvédő szerelék és zsák használatát, de minimum alufólia-borítást javaslunk, a zsíremulzió zsákokra tárolása és alkalmazás során. A vízben oldódó és a zsírban oldódó vitaminok bevitelére gyári kiszerezésű multivitamin készítmények állnak rendelkezésre. A vízben oldódó vitaminokat a parenterálisan táplált betegeknél naponta adagoljuk, a magisztrális vagy gyári all-in-one keverékinfúziókhoz [Télessy 1997, Silver, Carlow és mtsai 2001, Silver Shuis és mtsai 2001, Turmezeiné Horváth és mtsai 2009].

1.7. Laboratóriumi paraméterek ellenőrzése

A parenterális táplálás valamennyi szabályának betartásával a szövődmények nagymértékben csökkenthetők. Ellenőrizni kell a technikai kivitelezést, folyamatosan figyelni kell a beteget laboratóriumi paraméterek ellenőrzésével. A nagyobb centrumokban érdemes lenne bevezetni a prealbumin és a citrullin méréseket és legalább évente az ellenőrzésüket is [Varga 1998, Fitzgibbons és mtsai 2009, Rhoads és mtsai 2009]. A laboratóriumi paramétereket rendszeresen ellenőrizni szükséges meghatározott idő intervallumban. A parenterális táplálás felépítése rendszeres laboratóriumi paraméterek monitorozása mellett vezethető be (7. táblázat).

7. táblázat Laboratóriumi paraméterek ellenőrzése PN-betegeknél

Paraméter	Kezdeti szakasz*	Későbbi szakasz
Növekedési paraméterek:		
Súly:	naponta	2-3 hetente
Hosszmérés:	hetente	hetente vagy ritkábban
Fejkörfogat:	hetente	hetente vagy ritkábban
Klinikai megfigyelés:		
<i>Vitális paraméterek, vérnyomás</i>		
Láz, antropometria:	naponta	naponta
Laboratóriumi vizsgálatok:		
Elektrolitok:	naponta	2x hetente
Paraméter	Kezdeti szakasz*	Későbbi szakasz
CN(karbamid nitrogén):	3x hetente	2x hetente
Kalcium:	3x hetente	hetente
Magnézium, Foszfor:	hetente	kéthetente
Vércukor:	8 óránként	naponta
CRP, Quick, PTI, vérkép:	naponta	hetente
Se-Albumin, pre-Albumin	hetente	kéthetente
GOT, GPT(transzaminaze):	2x hetente	hetente
Vér-ammónia:	hetente	kéthetente
Vérgázanalízis:	naponta	2x hetente
Hemoglobin:	naponta	2x hetente
Se-turbiditás:	naponta	naponta
Triglicerid**:	2x hetente	kéthetente, vagy változáskor
AP(alkalikus foszfatáz):	hetente	kéthetente
Vizelet Ca-, P- klirensz:	naponta	kéthetente
<i>*amíg a beteg instabil,</i>		<i>**amíg a beteg lipid emulziót kap</i>

- 4-6 hetente ellenőrizendő paraméterek:

Fizikális vizsgálat, testtömeg- és vérnyomásmérés, katéter és szájadék ellenőrzése, CRP, vérkép, szérum elektrolitok, kreatinin, CN, AST/GOT, ALT/GPT, LDH, GGT, ALP, bilirubin, albumin, triglicerid, koleszterin, húgysav, Quick-idő (PI), PTI, Vérgáz analízis, vizelet Ca- és P-ürítés (kreatininre vonatkoztatva)

- 3 havonta ellenőrizendő paraméterek:

Szérum ammónia, laktát, vas, ferritin, cink, folsav, réz, aminosavak mérése

Elérhetőség szerint: szelén, vitaminok, esszenciális zsírsavak mérése

A fejlődés megítélése: Percentilis görbék használatával, Ultrahang vizsgálat a katéter végéről (trombus figyelés).

- Évente ellenőrizendő paraméterek: Fejlődés diagnosztika, csontkor mérés

1.8. A TPN nem kívánt hatásai

Nem kívánt metabolikus hatások: mellékhatások, túladagolások:

A parenterális táplálással kapcsolatban számos szövödményt írtak le. Ezek egy része tápanyagok elégtelen, vagy túlzott bevitele miatt jön létre.

Általános mellékhatások

- Hepatobiliáris, szteatózis, kolesztázis, krónikus májkárosodás
- Metabolikus acidózis, aminek oka lehet a nagy mennyiségű glükóz- vagy aminosavoldat, a megváltozott metabolizmus miatt fokozott mértékben termelődő savas anyagcseretermékek, vagy a fokozott bikarbonátürítés, vagy gyógyszerek mellékhatása. Jó légzés és veseműködés mellett manifesztálódik az acidózis.
- Csontvesztés, a csontszövet mennyiségének, denzitásának csökkenése.

Szénhidrát adagolási problémák

A glükóz - annak ellenére, hogy a szervezetben nem testidegen anyagparenterális bevitel során nem kívánt hatásokat válthat ki. Ezek közül a leggyakoribb veszélyforrás az abszolút vagy relatív túladagolás.

- A hiperglikémia következményei: relatív hiperinzulinémia, ami hatással van a szérum elektrolit-egyensúlyra, glükózúria-(cukorvizelés), ozmodiurézis-(vízmérgezés).

- A hiperozmózis következményei: a cukoroldat magas ozmotikus aktivitása miatt, intravénás beadás során a fiziológias hígulás következtében a vértér fogat megemelkedését, vérnyomás-emelkedést és a szív megterhelését eredményezheti.
- A szénhidrátok lézésre kifejtett hatása: a glükóz aerob oxidációjához molekulánként 9 molekula oxigénre van szükség. A fokozott glükózbevitel jelentősen emeli a beteg oxigénigényét, s ezt csak hiperventillációval képes ellensúlyozni. A parenterális tápoldat energia-összetételének megválasztásával - kb. 50% szénhidrát és 50% zsír - az oxigénigény csökkenthető, így a légzési zavar részben kompenzálható.
- Gyógyszerek hatása a szénhidrát-toleranciára. Gyógyszerek, amelyek befolyásolják a beteg szénhidrát háztartását: kortikoszteroidok, egyes diuretikumok, benzodiazepinek, fenitoin, fenotiazinok.

Aminosav adagolási problémák

A parenterális aminosav bevitel terápiás dózisban a vér aminosav szintjét megemeli. Ha az aminosav bevitele jelentősen és tartósan meghaladja a fiziológias koncentrációt hiperozmózist okozhat. Ezt a komplikációt elkerülhetjük, ha betartjuk a helyes indikációt és a dózistartományt. Az aminosavak alkalmazásának veszélyei akkor is jelentkeznek, amikor kellő szénhidrátbevitel nélkül kap a beteg aminosav infúziót. Az aminosav bevitel ebben az esetben ugyanis az energia hiány fedezésére a viscerális fehérjék bontását serkenti, s az első lépésben hipoproteinémiához vezet.

Zsíremulziók mellékhatásai

- Akut, enyhe hiperszenzitivitási reakciók: láz, hidegrázás, a hát fájdalma.
- Nagyon gyors perifériás vagy intravénás tápoldat beadás esetén *palpitacio* (remegés), mellkasi szorító érzés, a beadás helyén kialakuló fájdalom, fejfájás fordulhat elő.
- Hosszantartó alkalmazáskor májenzimek átmeneti emelkedése lehetséges.
- Omega-3 zsírsavak a trombocita aggregációs készséget csökkentik.
- Ketontestképződés: gyors MCT zsírbevitel ketontest emelkedést okoz (nő az oxidációs készség), lassú LCT-glükóz beadás szükséges megszüntetésére.

- Immunrendszerre kifejtett hatás: a RES rendszer a zsíremulzió cseppjeit, mint exogén részecskéket bekebelezi, így az immunsejtek egy része telítődik, ami a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenésével jár. Az MCT zsírok esetében sokkal kisebb mértékű ez a szupresszió [Télessy 1997].

A parenterális táplálás technikai szövődményei

- Kanül eredetű szövődmények: a felvezetés, elhelyezés során előforduló iatrogén ártalmak, valamint a kanülzáródások.
- Trombolitikus szövődmények.
- Perforációk oka: a kanülvég okozta intima károsodás.
- Infekció: nem megfelelő vénás kanül ellátás okozta helyi, szisztémás fertőzések, helytelen tápoldat készítés, tárolás során fellépő tápoldat fertőzések.

Nem metabolikus eredetű szövődmények

- Gyomor-bélrendszeri mellékhatások, allergiás reakciók, lázreakciók,
- Pszichológiai mellékhatások, tachikardia, fejfájás.

A koraszülötteknél, csecsemőknél és gyermekeknél bizonyos szövődmények gyakrabban fordulnak elő [Varga 1998].

1.9. Egyedi parenterális tápoldatok

Az egyedi parenterális tápoldatokat Magyarországon legnagyobb részt osztályokon, komponens-terápiával állítják elő. Minőségbiztosítási szempontból a parenterális oldatok készítésének helye a kórházi/intézeti gyógyszerár. Jelenleg kevés kórház felel meg a parenterális tápoldat, a magisztrális all-in-one keverékinfúziók gyártásával szemben támasztott feltételeknek.

A cél, minél előbb átállni enterális táplálásra a legkisebbeknél éppúgy, mint a legnagyobbaknál. Újszülött, parenterálisan táplált betegeink pár hét, hónap alatt teljesen átállíthatók enterális táplálásra, ha műtét(ek) után maradt megfelelően működő, elégséges bélszakaszuk. [Collier és mtsai 1994, Christmann 2013].

1.9.1. Magisztrális all-in-one TPN alkalmazás legfontosabb előnyei

A napi tápanyagigény egy zsákban elkészíthető, melyet cseppszámológó infúziós pumpával 20-22 órán keresztül, egyenletes cseppszámmal adagoljuk a betegnek.

Igény szerint a tápoldat összeállítás lehet részleges vagy teljes tápanyag mennyiséget tartalmazó zsíremulzió.

A módszer előnye:

- Kisebb a fertőzés veszély, mint az osztályos infúzió összeállításnál
- Könnyebb a tápoldatok mennyiségi, minőségi ellenőrzése
- Csökkenthető az infúzió beadásának ideje, egyszerre adható be minden tápanyag megfelelő mennyiségben
- Csökken a betegek ágyhoz kötöttsége jelentős életminőség javulással
- Csökken a táplálásra fordítandó nővéri munkaidő, könnyebb az ápolás
- Csökken a betegek kórházi napjainak száma, hamarabb felgyógyulnak
- Költséghatékony

1.9.2. Egyedi összetételű magisztrális all-in-one TPN összetevői

A tápoldatok csak minőségileg megbízható, törzskönyvezett, hatóságilag engedélyezett gyógyszerkészítményekből vagy standard minőségre és sterilitásra vizsgált infúziós laboratóriumi termékekből készülhetnek. Az elegyítés csak meghatározott sorrendben végezhető. Először az aminosav infúzióhoz (kémhatása közel semleges, pufferkapacitása a legnagyobb) keverjük az elektrolitokat, a nyomelemeket, a vízdékony vitaminokat, ha 48 órán belül felhasználásra kerül a tápoldat, majd ehhez keverjük a glükóz infúziót a kalcium-oldattal, legvégül pedig hozzáelegyítjük a zsíremulziót a belekevert zsírdékony vitaminokkal. A keverékinfúziót minden új oldat bemérését követően összeforgatjuk, hogy a kétértékű kationok, kalcium, magnézium, foszfát ionok a zsíremulzióban ne közvetlenül találkozzanak egymással. A Ca és a P külön palackba töltendő, az esetleges rétegződés elkerülése végett.

Az elrendelt tápoldat összetételéhez szükséges oldatok bekeverésén túl más gyógyszer nem keverhető a magisztrális all-in-one emulziókhöz. Tápoldat-keverékekben végbemenő interakciók

A táplálásterápiában számos interakció, inkompatibilitás adódhat a tápoldatokban. Kölcsönhatás léphet fel az infúziós palackkal, zsákkal, a komponensek között, vagy éppen a keverékhez adott additívvel, illetve a vitamin injekciós oldattal.

A TPN-keverékoldat előállítását megelőzően ismerni kell a kívánt összetevők fizikai, kémiai és fizikokémiai paramétereit.

1.9.2.1. Parenterális tápoldatok készítésekor felmerülő problémák

A tápoldatok készítésekor bekövetkező esetleges kémhatásváltozás, gáz-, csapadékképződés, a zsíremulzió megbomlása a komponensek hatóértékének csökkenését eredményezheti.

1.9.2.2. Kalcium és foszfát kölcsönhatása

Az interakció a parenterális oldatokban, a kalcium- és a foszfátionok kölcsönhatása révén merül fel. Csecsemők parenterális tápoldataiban ez lényegesebb, mert az újszülöttek ttkg-jára vetített adagok a felnőtt adag/ttkg-nak akár a többszöröse is lehet ezekből az ionokból. A kalciumnak és a foszfát ionnak tíznél több összetett vegyülete ismert, s ezek oldékonysága igen nagymértékben eltér egymástól.

A csapadék oldékonyságát befolyásoló tényezők:

- a kalcium, a foszfát koncentráció,
- a keletkező kalciumsó típusa (függ az oldat egyéb komponenseitől),
- az oldat kémhatása és hőmérséklete,
- a keverési sorrend.

A szerves kalciumvegyületek hajlamosabbak a csapadékképződésre, ezért a magasabb kalciumpótlást igénylő betegnél a szerves kötésű foszfátvegyületek alkalmazása csökkenti a precipitáció valószínűségét a szerves foszfátvegyületekkel szemben. Az inkompatibilitás kivédése érdekében alkalmazzák elegyítéskor a kalcium tartalmú injekció mellett a glükóz-1-foszfát injekciót (ebben az esetben szerves formában van jelen a foszfát). A magasabb hőmérséklet vagy a hosszabb eltartás csökkenti a kalcium-foszfát oldékonyságát. A mononatrium foszfát-dinatrium foszfát aránya pH=7,4-nél 1:4. Ezzel szemben pH=5,4-nél a helyzet megfordul, a mononatrium-foszfát oldékonysága fog dominálni. Az utóbbi időben mutatták ki, hogy ezt a reakciót az aminosavtartalom és a zsíremulzió miként befolyásolja. A magasabb aminosavtartalom (feltehetőleg a nagyobb pufferkapacitás révén) a kalcium/foszfát oldhatósági görbét eltolja a

magasabb oldhatóság irányába, a zsíremulziót pedig, annak ellenére, hogy a kalcium a felületi feszültséget adszorpció révén csökkenti, nem befolyásolja. Az interakciót csökkenti, ha a keverékkészítés során a foszfát-komponenst az aminosavban, a kalcium-komponenst pedig a glükózban oldjuk, és ezután elegyítjük az oldatokat [Manning és mtsai 1992, Télessy és mtsai 1997].

1.9.2.3. *Kalcium-foszfát csapadék képződését elősegítő tényezők*

- emelkedő pH, csökkenő aminosav-koncentráció, más kationok jelenléte
- hőmérséklet, a tárolási idő emelkedése, a keverési sorrend felcserélése

1.9.2.4. *Nátrium- bikarbonát elegyíthetősége*

A nátrium-bikarbonát (nátrium-hidrogén-karbonát; NaHCO_3) savas közegű TPN-hez nem adható!

Savas közegben szén-dioxid felszabadulás mellett elbomlik, illetve Ca- és/vagy Mg-ionok jelenlétében oldhatatlan kalcium-karbonát, illetve magnézium-karbonát keletkezhet.

1.9.2.5. *Energiahordozó tápanyagok kölcsönhatásai*

Az aminosav-keverékek legismertebb kölcsönhatása a redukáló cukrokkal a Maillard-reakció. Ennek elkerülése végett nem redukáló cukor alkoholt (pl. szorbitot) lehet használni az aminosav-tartalmú infúziókban, mivel ezek nem képesek reakcióba lépni az aminosavakkal. A glükóz nem redukáló cukor, de a triptofán v. glicin, lizin vizes közegében fény hatására, sterilizációra pedig felgyorsulva aminosav változás jön létre, az aminosavak veszítenek biológiai hasznosíthatóságukból.

A zsírok E-vitamin jelenlétében lipidperoxidációra hajlamosak.

A hosszú szénláncú LCT-zsír-sav lassan eliminálódik a véráramból, ezért nagyobb az újra észtereződés lehetősége alkalmazásukkor.

A közepes szénláncú MCT-zsír-savnak kedvezően alacsony a lipidperoxidációs készsége, viszont a gyors MCT-zsír-bevitel ketontest emelkedéshez vezet fokozva az oxidációs készséget. A kizárólagos MCT-t tartalmazó zsíremulziók toxikusak lennének, ezért általában 50-50%-os arányban az MCT mellé szükséges az LCT hosszú szénláncú triglicerid jelenléte is.

1.9.2.6. Energiahordozók fényérzékenysége

A magisztrális-all-in-one tápadataink EVA zsákjait fénytől védve tároljuk, hűtőbe helyezzük alufóliába csomagolva a felhasználásig E-vitamin jelenlétében a lipidek lipidperoxidációra hajlamosak, az aminosavak szintén fény hatására érzékenyek, ezért az UV és a szűrt fény kiszűrésére a sárga színű, fényvédő EVA zsák használata biztonságosabb lenne. [Nádasdyné Unghváry 1996, Kovácsné Balogh és mtsai 2004, 2005].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzéseim a következők voltak:

- A Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázatomban, alkalmazása, adaptálása a gyermekgyógyászati gyakorlatban.
- Magisztrális all-in-one parenterális tápoldat (Magi-AIO-TPN), keverékinfúzió alkalmazásával lehetőséget teremteni az otthoni parenterális táplálás kivitelezéséhez.
- Magisztrális all-in-one keverékinfúziók optimális tárolási körülményeinek meghatározása sterilitás és stabilitás-vizsgálatok eredményei alapján.
- Az emulzió stabilitás-változásának követése az alkalmazott Ca és Mg szervetlen vagy szerves savval képzett sóinak alkalmazásával.
- A keverékinfúziók bomlásra érzékeny összetevőinek (pl. C-vitamin, glutamin) bomlaskinetikájának meghatározása.

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

- A klinikai táplálás-terápia könnyebbé és biztonságosabbá tételéhez munkámmal hogyan járulhatok hozzá?
- Hasonló stabilitású-e az általam készített egyedi összetételű, magisztrális emulzió (Magi-AIO-TPN) a háromkamrás gyári parenterális tápoldat (Gyári-AIO-TPN) felhasználás előtt egyesített és nyomelemekkel, vitaminokkal, egyedi igény szerint ionokkal kiegészített emulzióival?
- Kicserélhető-e a szerves molekulában kötött Ca és Mg készítmények a szervetlen vegyületben kötött Ca és Mg készítményekre?
- Reprodukálni lehet-e a stabilitás vizsgálatok eredményeit, illetve melyik összetétel tekinthető leghosszabb ideig stabilnak?
- Eredményeimmel hogyan javítható a betegek életminősége? Kisdedeknél is alkalmazható-e az otthoni táplálás, illetve a klinikai tartózkodás alatt hogyan lehet a megfelelően stabil állapotú fekvőbeteg csecsemők, kisgyermek és szüleik életminőségén javítani?

3. MÓDSZEREK

A betegre szabott tápanyag összetétel biztosításához 2002-ben új táplálás terápiát, magisztrális all-in-one parenterális tápoldat (Magi-AIO-TPN) keverékinfúzió alkalmazását dolgoztam ki a Német-Osztrák Táplálási Társaság (DAKE/AKE) gyermekek parenterális táplálásterápia ajánlásai alapján [Deutsch-Österreichische Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung 1987, Harsányi 2001].

Életkor szerint egyedi tápanyag-összetétel mennyiségek szükségesek a létfenntartáshoz, amelyeket a betegségek változó mértékben befolyásolnak, a 8. táblázat a tápanyagok alapszükségleteit foglalja össze.

8. táblázat Makro tápanyagok g/ttkg/nap, ionok mmol/ttkg/nap mennyiségek megadása életkor szerinti felosztásban, minimum-maximum értékekkel, alapszükséglet és koraszülött szükséglet jelzésével.

g /ttkg /nap	1 év	2 év	3-5 év	6-10 év	10-14 év
Glükóz	8 – 15	12 - 15	12	10	8
Aminosav	1,5 - 2,5	1,5	1,5	1	1
Zsírok	2 - 3	2 - 3	1 - 2	1 - 2	1
<i>Folyadék ml</i>	100** - 140	80** - 120	80** - 100	60** - 80	50** - 70
<i>Energia kcal</i>	60-100	70-90	60-70	50-60	50
<i>mmol/ttkg/nap</i>	<i>Elektrolit összetétel</i>		<i>mmol /ttkg /nap</i>		
Nátrium	3 - 5	3 - 5	3 - 5	3 - 5	3
Kálium	1 - 3	1 - 3	1 - 3	1 - 3	1
Kalcium	0,1 - 1-3***	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1 - 1	0,1
Magnézium	0,1 - 0,7	0,1 - 0,7	0,1 - 0,7	0,1 - 0,7	0,1
Foszfor	0,5-1-2,5**	0,5 – 1	0,5 - 1	0,5 - 1	0,5
Klór	3 - 5	3 - 5	3 - 5	3 - 5	3

** Alapszükséglet

***Fejlődő Koraszülöttek szükséglete

3.1. Magisztrális keverékinfúzió-tervezés bevezetése táblázattal

Az első, legfontosabb lépésem az volt, hogy a g/ttkg/nap, mmol/l/ttkg/nap adatokat ml/ttkg/nap mennyiségekre átszámoljam (8. táblázat). A táblázat használatával így közvetlenül ki lehet számolni a gyermekek egyedi all-in-one parenterális tápoldatát életkorukra, testsúlyukra minimum-maximum értékekkel, friss laboratóriumi eredményeikre, aktuális állapotuknak megfelelően. A mikro- és makrotápanyagok komponensenkénti ml összeállítása, a táblázat használata a klinikán egységesítette az egyedi keverékinfúzió ellátást. Kezdetben 1 év körüli gyermekeket tápláltunk az új módszerrel, ma már újszülötteket is (9. és 10. táblázat) [Turmezei 2003, 2004, 2009, Machay és Tulassay 2003, Machay 2004, Tulassay 2006].

9. táblázat Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat

Életkor (év) ml/ttkg/nap	1	2	3-5	6-10	10-14
Glükóz 20% inf.	40 – 75	60 - 75	60	50	40
Aminoven infant 10%	15 – 25	15	15	10	10
Intralipid 20 % inf.	10-15	10-15	5-10	5-10	5
NaCl 10% inj.	1,7-2,9	1,7-2,9	1,7-2,9	1,7-2,9	1,7
Calcimusc 10% inj.	0,44 - 4,4	0,44 - 4,4	0,44-4,4	0,44 -4,4	0,44
Panangin inj.	0,7 - 5,0	0,7 - 5,0	0,7 - 5,0	0,7 - 5,0	0,7
Inj. Glukóz-1-foszfát	0,5 – 1,0	0,5 - 1,0	0,5 - 1,0	0,5 – 1,0	0,5
KCl 10% inj.	0,77 – 2,3	0,77 – 2,3	0,77	0,77	0,77
Aqua dest. pro inj.	0 – 14***				
Folyadék ml/ttkg/nap	75-140	95-130	90-105	70-90	65-70
Energia kcal/ttkg/nap	56-97	72-93	63-72	53-62	45

A legújabb 2014-es ESPEN guideline magába foglalja a 2005-ös, gyermekekre vonatkozó útmutatásokat is a parenterális táplálás kivitelezésével kapcsolatban. Ezt mutatja az: Európai Gyermekgasztroenterológia, Hepatológiai és Táplálkozási Társaság ESPGHAN, az Európai Klinikai Táplálás Metabolizmus ESPEN, az Európai Gyermeógyógyászati Kutatás ESPR Társaságok közös irányelvei, útmutatása [Koletzko és mtsai (2005), Jochum és mtsai 2014].

A táblázatot nyomelem-, vitamin-, glutamin injekcióval bővítettem, egyszerűsítettem az ionok számolását azzal, hogy minimum-maximum értékekből átlag értékeket adtam meg gyakorlati becslés alapján. A végső ionpótlást, amúgy is mindig a betegek aktuális laboratóriumi eredményei határozzák meg. A TPN összetétele Magyarországon forgalomban levő gyógyszerekből áll ml/ttkg/napra megadva (10. táblázat).

10. táblázat Gyermekek teljes parenterális táplálás-terv táblázat

Életkor (év) ml/ttkg/nap	***	1	2	3-5	6-10	10-14
Glükóz 20% inf.	30-90	40 – 75	60 - 75	60	50	40
Peditrace inj. . 1 ml/ttkg/nap		1 ml/ttkg/nap	1ml/ttkg/nap	15ml/na p	15ml/na p	15ml/nap
Aminoven infant 10% inf.	30 - 40	15 - 25	15	15	10	10
Dipeptiven inj. mmol/kg/nap	1,5-2,5	1,5 - 2,0	1,5 -2,0	1,5 - 2,0	1,5 - 2,0	1,5 - 2,0
SMOFlipid 20 % inf.	15-20	10 -15	10 - 15	5 - 10	5 -10	5
Vitalipid N<2.5kg,4ml/kg/nap		10 ml/nap	10 ml/nap	10 ml/nap	10 ml/nap	10 ml/nap
NaCl 10% inj.	2-3-5	2,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Calcimusc 10% inj.	0,4-3,5	2,2	0,9	0,9	0,9	0,5
Panangin (Mg) inj.	1,4	1,4	0,7	0,7	0,7	0,7
Glükóz-1-foszfát	0,5-2,5	0,5	0,2	0,2	0,2	0,2
KCl 10% inj.	1-2-3	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aqua dest. Pro inj. 14***	0-					
Folyadék ml/ttkg/nap		75-140	95-130	90-105	70-90	65-70
Energia kcal/ttkg/nap		56-97	72-93	63-72	53-62	45
*** koraszülötteknél (2013-tól) alkalmazzuk						

Az egyedi magisztrális all-in-one parenterális tápoldat számolásához tájékoztató, nemenként eltérő testtömeg példákat is válogattam életkor/súly szerint). (KSH-
adatok) (11. táblázat)

11. táblázat Magyar fiúk-leányok országos longitudinális gyermeknövekedés-
vizsgálat életkor szerinti testtömegének referencia átlagai

Életkor	Fiúk (kg)	Lányok (kg)
1 év	10,01	9,42
2 év	12,66	12,15
4 év	16,68	16,3
8 év	27,12	26,5

Parenterális táplálást igénylő csecsemők, kis és nagyobb gyermekek, néha újszülöttek otthonápolását is csak a Magi-AIO-TPN teszi lehetővé. Ez a szervpótló kezelés sok súlyosan beteg gyermek életének megmentéséhez járult hozzá, javítva életminőségüket, fekvőbeteg osztályon csökkentve ápolási nehézségüket. Néhányuknak csak ezt követően vált lehetővé otthonápolásuk. A klinikai táplálásterápiában ez a fejlődés -13 éve korunkat megelőzve- több gyógyszerész közreműködésével valósulhatott meg. Az új parenterális táplálási gyakorlat által lehetett osztályról kivinni a tápoldatok elkészítését és megfelelő mikrobiológiai stabilitást biztosító környezetben, egyetemi, intézeti gyógyszerárban elkészíteni. A táblázat koraszülött oszlopa jelezi, hogy Neonatális Intenzív Centrum betegeket is táplálunk Magi-AIO-TPN-nel. A jövőben nekik érdemes lesz összeállítani külön táblázatot érettségi fok szerint [Paltrinieri és mtsai 2016]. A kora és újszülöttek magas Ca, P igénye miatt nő az ionok precipitáció veszélye, ezért parenterális tápoldatukban szerves vegyületben kell kapniuk a Ca, P ionokat. A parenterális táplálásához bőséges útmutató, irodalmi anyag áll rendelkezésre [Shanler és mtsai 1994, Ertl 1996, Pereira-Da-Silva és mtsai 2003, Tsang és mtsai 2005, Koletzko és mtsai 2005, Skouroliakou és mtsai 2005, Villet és mtsai 2005, Heidigger és mtsai 2007, Kreymann és mtsai 2007, Calder és mtsai 2010, Gargasz 2012, Turpin és mtsai 2013, Turmezeiné Horváth 2004, 2009, 2014, Patel 2016]. A fertőzések és következményeinek veszélye miatt és minden szempontból is ez a betegcsoport a legveszélyeztetettebb. Osztályon a centrál vénás kanülök ápolása is kritikus pont. Fiziológiás sós öblítés és 70 %-os alkoholos fertőtlenítésen kívül TauroLock termékkel is biztosítjuk a sterilitásukat, mely többféle hatásmechanizmussal védi a katétert. Ezen kívül 1,2 µm-es baktériumszűrő védelmet is alkalmazunk. Jelenleg a koraszülöttek többségének parenterális táplálása a kicsi mennyiségek miatt osztályon, majd fokozatos enterális táplálásra való átállításuk is vertikális Laminar Air Flow-Box-ban történő infúziókészítéssel oldható csak meg. A jövő kihívása itt is a központi betegre gyógyszerelés lesz, központi infúziókészítéssel [Collier és mtsai 1994, Christmann 2013].

3.2. Segédtablázat alkalmazása Magyarországon forgalomban

lévő gyógyszerkészítményekkel

A Magisztrális All-in-One keverékinfúzió receptet magyarországi törzskönyvezett komponensekből állítottam össze. A ttkg-ra számolt napi makro-mikro tápanyagigényt, az ionokat, a vitamin szükségletet termékenként ml-ben mutatja a 12. táblázat [Turmezeiné Horváth és mtsa 2009].

12. táblázat Egyedi Magisztrális-AIO-TPN keverékinfúzió recept

Gyógyszernév	Kiszerezés	Napi mennyiség	
Glukóz 20 % infúzió	500 ml	800	ml
Aminoven infant 10 %	100 ml	200	ml
Dipeptiven inf.	50 ml	0	ml
Smoflipid 20 % inj.	100 ml	150	ml
NaCl 10 % inj.	10x10 ml	60	ml
KCl 10 % inj.	100x 10 ml	50	ml
Calcimusc inj.	10x 5 ml	25	ml
Panangin inj.	5x10 ml	30	ml
Glükóz-1-foszfát inj.	10x 10 ml	15	ml
Peditrace inj.	10x10 ml	1ml/ttkg/nap	ml
Vitalipid N inj.	10x 10 ml	15	ml
		Σ	1348 ml
Soluvit N inj. napi adagja a tápoldathoz		5	ml

A parenterális táplálás kivitelezéséhez Táplálási Protokollt készítettem, mely figyelembe veszi a termékek, gyártók által megadott stabilitási és kompatibilitási előírásokat is. Megadott időközökben laboratóriumi vizsgálatokkal ellenőrizni kell a TPN kezeléseket. Otthonápolat gyermekeket a klinika bármikor állományba vesz bármilyen szokatlan tünet jelentkezésénél pl. hányás, hidegrázás, láz stb. esetén. [Washington 1990, Manning 1992, Nicol és mtsai 1995, Driscoll és mtsai 2000, 2005, Fresenius Kabi 2008, Schroder 2008, Skouroliakou és mtsai 2008, 2012, Bouchoud és mtsai 2010, Télessy 2012]. Új beteg parenterális táplálását először perifériás vénán keresztül kell felépíteni, majd indokoltan centrális vénán (CVC) keresztüli táplálással folytatni [Murai 2002]. A fertőzések elkerülése érdekében az

1,2 µm-es baktérium szűrőt 96 óránként, a lipid szűrésére alkalmas 5 µm-es filtereket 24 óránként, illetve folyamatos használat esetén hetente cserélni szükséges. TPN szereléken keresztül gyógyszer nem adható be és vért sem lehet venni ezen az úton. Centrális kanül használatakor trombózis-profilaxis céljából napi rendszerességgel 0,9%-os NaCl oldattal végzett kanülöblítés mellett adott időközönként 70 %-os alkoholos fertőtlenítést is alkalmazunk (kb. 10-15 percig hagyva a kanülben) [Ladefoged és mtsai 1981, Pieroni és mtsai 2013]. A Heparin adását az irodalom eltérően ítéli meg, mi a tápoldatba az első naptól 1 E/ml max. 500 E Heparin adást és az 5. naptól szubkután Fraxiparinra áttérés javaslatot követjük [Johnson és mtsai 1989]. Vannak közlemények, melyben nem javasolják a heparin tápoldatba keverését a zsíremulzió esetleges megbomlása miatt. Szepszis megelőzésére időnként használunk Taurolock antimikrobás katéter lezáró rendszert a rezisztens MRSA, VRE-al szemben kell védeni a gyermeket [Sohn és mtsai 2001, Sannoh és mtsai 2010, Balboa és Castillo 2011, Bisseling 2010, Handrup 2011, WHO 2012].

A parenterális táplálás mellett folyamatos figyelmet kell fordítani a gyermek enterális táplálásának felépítésére is. Fontos a per os vagy megfelelő szonda táplálás mielőbbi elkezdése. Teljes parenterális táplálást kombinálva enterális táplálással addig alkalmazzunk, amíg a gyermek kalória szükséglete per os táplálással nem fedezhető [Turmezeiné Horváth és mtsai 2004, 2009, Zhu és mtsai 2013].

A gyermekek növekedésével 9-10 éves kortól a Magi-AIO-TPN-ről át lehet állítani táplálásukat a Gyári-AIO-TPN-re.

3.3. Magisztrális All-in-One keverékinfúziók optimális

tárolási körülményeinek meghatározása

3.3.1. Zsíremulziók

A magisztrális all-in-one parenterális tápoldat, zsíremulzió minták optimális tárolási körülményeinek meghatározásához a mintákat tervezetten, három különböző hőmérsékleten, 2-8 °C-on, 25 °C, 30 °C-on 14 napig, a cseppméret analízishez 28 napig tároltuk. Modell-lipidemulzióknak egy 3 éves, kielégítő súlyú

(25 percentil, -1SD) gyermek 25%-al alulkalorizált, viszonylag magas (Na, K, Ca) iontartalmú tápoldatát választottam. Célom volt extra, nagy mennyiségű ionokat tartalmazó összetételű tápoldat stabilitását vizsgálni. A következő alfejezetek a (12. táblázat) soluvitos és soluvit nélküli vizsgálati minták összetételének variációit mutatják be.

3.3.1.1. Soluvitos vizsgálati minta (A)

Méréseim célja a valóban teljes all-in-one tápoldat vizsgálata minden összetevővel, ezért az (A) vizsgálati minta a klinikai táplálás protokollal ellentétben a Soluvit, vízben oldódó vitamin injekciót is tartalmazza. A vizsgált keverékinfúzió viszonylag magas ionkoncentrációkat tartalmazó, hiperkalóriás magisztrális all-in-one tápoldat (13. táblázat).

13. táblázat Soluvitos vizsgálati minta (A) alap összetétele ml-ben

Gyógyszernév	Kiszerezés	Napi mennyiség	ml
Glükóz 20 % infúzió	500 ml	470	ml
Peditrace N inj. /nyomelemek csecsemőknek	10x 10 ml	10	ml
Calcimusc inj. /10 %-os Ca-glükonát	10x 5 ml	20	ml
NaCl 10 % inj.	10x10 ml	32	ml
KCl 10 % inj.	100x 10 ml	27	ml
Soluvit N inj. /Vitamins in aqua dest./	10x10 ml	10	ml
Aminoven infant 10 %	100 ml	100	ml
Dipeptiven inf. /20 % L-alanil-L-glutamin /	50 ml	25	ml
Panangin inj. / 4% Mg-aszpartát anhidrát/	5x10 ml	15	ml
Glükóz-1-foszfát inj. /(P) 10 mmol/l /	10x 10 ml	7	ml
Smoflipid 20 % inj.	100 ml	100	ml
Vitalipid N inj. /Vitamins in lipid/	10x 10 ml	10	ml
	Σ	826	ml
Tápanyagarányok: Glükóz 61%, Aminosavak 6,5%, Lipidek 32,5%			

3.3.1.2. Soluvit nélküli vizsgálati minták (B/ I-IV)

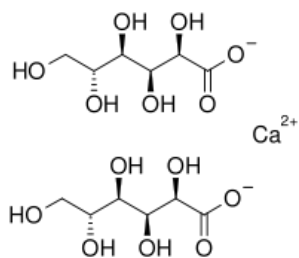
Az (A) tápoldat C-vitamin koncentráció mérése alapján a B/I-IV tápoldatok már Soluvit nélküliek. A B/I tápoldat összetétele azonos az (A) tápoldat összetételével

Soluvit injekció nélkül, empirikus gyakorlatunknak megfelelően. A B/II. és B/III. tápoldatok összeállításánál a Ca és Mg szerves vegyületeket cseréltem ki szervetlen Ca és Mg vegyületekre. A B/II. tápoldat összetétele megegyezik az B/I tápoldat összetételével, de a Ca-glukonát-ot tartalmazó Calcimusc injekció helyett CaCl_2 oldatot tartalmaz. A B/III. tápoldat összetétele is megegyezik a B/I tápoldat összetételével, de Mg-aszpartátot tartalmazó Panangin injekció helyett MgSO_4 oldatot tartalmaz. A B/IV. Tápoldat összetétele is azonos az B/I Tápoldat összetételével, de CaCl_2 oldatot és MgSO_4 oldatokat tartalmaz. Készítésnél a Ca-t a glukóz odatba, a Mg-t az aminosav oldatba kell bemérni, majd elegyíteni. Az (A) és (B/I-IV) tápoldatok összetétele a 14. táblázatban összehasonlítható. A különbség a Ca-glukonát vs. CaCl_2 oldat és Mg-aszpartát vs. MgSO_4 oldatok használatában van.

14. táblázat Soluvitos (A) és Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok összetételei

Gyógyszernév	Mennyiségek (ml)				
	A	B/I	B/II	B/III	B/IV
Glukóz 20 % infúzió	470	470	470	470	470
Peditrace N inj.	10	10	10	10	10
$\text{CaCl}_2 \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 %-os oldat	0	0	5,14	0	5,14
Ca-glukonát $\cdot \text{H}_2\text{O}$ 10 %-os	20	20	0	20	0
NaCl 10 % inj.	32	32	32	32	32
KCl 10 % inj.	27	27	27	27	27
Soluvit N inj./Vitamin in aqua dest.	10 ml	0	0	0	0
Aminoven infant 10 %	100	100	100	100	100
Dipeptiven inf. / alanil-glutamin	25	25	25	25	25
$\text{MgSO}_4 \cdot 7 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 10%-os oldat	0	0		5,13	5,13
Mg-aszpartát anhidrát	15	15	15	0	0
Glükóz-1-foszfát inj. /(P) 10 mmol/l	7	7	7	7	7
Smoflipid 20 % inj.	100	100	100	100	100
Vitalipid N inj.	10	10	10	10	10

A magisztrális all-in-one keverékinfúzió készítéshez használt Ca és Mg szerves vagy szervetlen vegyületek kémiai képleteit, molekulatömegüket, szerkezeti képletüket az 1. (a) – (b) ábra és a 2. (a) – (b) ábra mutatja.

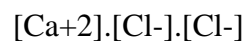


(a)

Ca-glükonát szerkezeti képlete

Összegképlet: $C_{12}H_{22}CaO_{14} \cdot H_2O$

Molekulatömeg: 448,373 g/mol



(b)

Kalcium-klorid

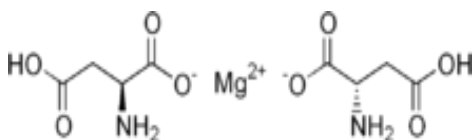
Összegképlet: $CaCl_2 \cdot 2 \cdot H_2O$

Moláris tömeg: 147,015 g/mol

1. ábra Kalcium szerves és szervetlen sói

(a) Ca-glükonát monohidrát szerkezeti és összegképlete, molekulatömege

(b) Kalcium-klorid dihidrát összegképlete, molekulatömege

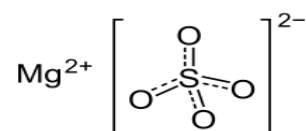


(a)

Mg-aszpartát anhidrát szerkezeti képlete

Kémiai képlet: $C_8H_{12}MgN_2O_8$

Molekulatömeg: 288,494 g/mol



(b)

Magnézium-szulfát

Kémiai képlet: $MgSO_4 \cdot 7 \cdot H_2O$

Moláris tömeg: 246,48 g/mol

2. ábra Magnézium szerves és szervetlen sói

(a) Mg-aszpartát anhidrát szerkezeti és összegképlete, molekulatömege,

(b) Magnézium-szulfát heptahidrát összegképlete, molekulatömege

3.3.2. Emulzió stabilitás-változásának követése különböző összetételű emulziókkal

Értekezésemben megvizsgáltam és összehasonlítottam a Soluvitos és a Soluvit nélküli különböző szerves és szervesetlen Ca és Mg vegyületekkel készült tápoldatok stabilitását mikrobiológiai, endotoxin, zéta potenciál, cseppméret, felületi feszültség mérésekkel, valamint vizsgáltam a glutamin és aszkorbinsav koncentrációkat az idő függvényében. A parenterális tápoldat mintákat minden mérésorozathoz tervezetten, három különböző hőmérsékleten, 2-8 °C, 25 °C (± 1 °C-on), 30 °C (± 1 °C-on) 14 napig tároltam.

3.3.2.1. Mikrobiológiai vizsgálatok

Az aerob bakteriológiai és mikológiai tenyésztések mintái a tervezett hőmérsékleten és ideig lettek tárolva. Ezen felül fél év múlva a szobahőmérsékleten tartott eredeti zsák mintából még ellenőriztem a minta sterilitását.

Mintafeldolgozás:

A mintákat a mikrobiológiai mintafeldolgozás szabályai szerint kezeltük és értékeltük. A vizsgálandó TPN mintákból 100-100 μ l-t, 5% birkavér tartalmú Columbia agar, polyviteX –tartalmú Csokoládé agar és Sabouraud gomba táptalajra (BioMerieux gyári lemezek) oltottuk. Harminchét °C-on 24 órán át inkubáltuk, majd szobahőmérsékleten további 24 órán át tároltuk. A lemezek leolvasását, értékelését 24, ill. 48 óra múlva végeztük el.

A vizsgálandó mintát dúsítottuk: 1 ml TPN-t hemin és K3-vitamin tartalmú tioglikolát dúsító táplevesbe oltottunk és 24 órán át 37 °C-on inkubáltuk. A dúsított mintát a direkt kioltással azonos módon dolgoztuk fel és értékeltük.

3.3.2.2. Endotoxin mérések

A parenterális tápoldat mintákat az endotoxin méréshez is három hőmérsékleten 14 napig tároltuk.

Az endotoxin mérés a Gyógyszeripari Ellenőrző és Fejlesztő Laboratóriumban lett vizsgálva. A módszervalidálás gél módszerrel, MIKRO-LAL teszttel történt, a hatályos Ph. Eur. vagy harmonizált módszer (Ph.Eur. és USP) szerint 3 gyártási tételre lebontva. Az endotoxin tartalom értékelését LIMIT TESZTBEN lehet

végezni. A LAL mérő műszer (Limulus Amoebocytá Lizátum teszt) gyógyszerbiztonság vizsgálat, pyrogen vizsgálat. Az atlanti tőrfarkú rákokat használják biotechnológiai ipari célra. A testfolyadékukban található enzim, érzékeny baktériumdetektor, baktérium hatására a minta gélesedik. A módszer szemikvantitatív. Zsíremulzióból negatív gélteszt esetén nincs szükség LIMIT-tesztre.

A VIII. Gyógyszerkönyvben az Endotoxin meghatározásra hivatalos a kinetikus-turbidimetriás eljárás, PTS-endosafe® technológiával. Endotoxin közvetett kimutatására a pirogén teszt is használható (nem hivatalos). Nyúl vérébe juttatva a vizsgálandó anyagot a lázkeltő hatást érzékelve a testhőmérséklet emelkedése mutatja az endotoxint. A meghatározás már alig használt módszer, hátránya a korlátozott érzékenység, specifikusság és nem kvantitatív meghatározás.

3.3.2.3. Zéta-potenciál mérések

A parenterális tápoldat mintákat a tervezett három hőmérsékleten (2-8 °C, 25 °C (± 1 °C), 30 °C) 14 napig tároltuk. A biztonság és stabilitás hosszabb távú megítélése miatt, a lejáratú idő minél biztonságosabb megítélése szempontjából a zéta potenciál mérések elvégzését a 21. és 28. napi mérésekkel egészítettem ki.

A zéta-potenciál mérések, 25 °C-on Zetasizer Nano ZS készülékkel történtek (Malvern Instruments, UK). A készülék elektromos mezővel kiváltott -diszperz részecske mozgás- sebességet érzékel, amit végül zéta potenciálként mérünk. A sebességet a szabadalmaztatott lézeres interferometrius technikával az M3-PALS (Phase Analysis) fényszóródással mérjük. Ez teszi lehetővé az elektroforetikus mobilitás kiszámítását, azaz a zéta-potenciált. A pontos mérést Smoluchowsky képlet formulával, mV-ban fejezzük ki. . A normál összetételű, átlag zsíremulziók Zéta potenciál értékei általában (-30)-(-40) mV.

3.3.2.4. Cseppméretek mérése

Értékes adat a készülék által számított Polydispersity Index (PDI, polidiszperzitási hányados) érték is, amely a szemcsék méreteloszlására utal. A Malvern Zetasizer Nano ZS műszer alkalmas a zéta potenciál mérések mellett a cseppméret mérésére is. A készülék mérési tartománya szemcseméretre nézve 5 nm-től 10 μ m-ig terjed. Az átlagos cseppméretet (MDS), méreteloszlást, az emulzió cseppcsekék

polidiszperzitását a Zetasizer Nano ZS készülék 25 °C fokon méri (Malvern Instruments, UK). A részecske átmérő mérése dinamikus fényszórás (DLS) elvén alapul. Ez a technika Brown-mozgásban méri a diffúziós mozgó részecskéket, és a Stokes-Einstein-összefüggéssel részecskeméret-eloszlást számol. A készülékbe egy nem-roncsoló visszaszórás (NIBS, Non-invasiv Back Scatter) technológia van beépítve, ami nagy érzékenységet nyújt széles koncentráció tartományban. Az esetleges aggregátumok kimutatása a dinamikus fényszórás segítségével 2 szögben való méréssel történik híg mintában és nagy koncentrációjú mintában is. Az optika nem érintkezik a mintával, non-invazív technika. A Nano ZS küvetta pozíciója mérés közben automatikusan változik, a lencse fókuszálásának megfelelően, így lehetséges a széles méréstartomány magas érzékenységgel (0,3 nm-től 6 µm-ig hiteles).

3.3.2.5. Felületi feszültség mérések

A vizsgált tápoldatokat az előzőek szerint három hőmérsékleten, 14 napig tároltuk. A felületi feszültség és intracelluláris meghatározása dinamikus módszerrel, Du-Noüy gyűrű és Wilhelmy lemez segítségével történt számítógépezérelt KSV Sigma 70 tenziométerrel (KSV Sigma 70, RBM-R. Braumann GmbH, Németország). A felületi feszültség a folyadék egységnyi felületének energiátöbblete a folyadék belsejéhez képest, azaz egységnyi hosszúságban ható erővel (N/m), az ún. felületi munkával egyenlő és csak nevében feszültség. A kohéziós erő a felületi molekulákat a folyadék belseje felé igyekszik elmozdítani. Legtöbbször a levegő-folyadék érintkezéséről van szó, ezért a felületi feszültségre jellemző adatokat a levegő-folyadék határfelületre szokták megadni.

3.3.2.6. Glutamin koncentráció mérése

A vizsgált tápoldat mintákat a tervezett 14 napi tárolás után tömegspektrométerrel analizáltuk.

A mérés folyadékkromatográfhoz kapcsolt tandem tömegspektrométerrel történt. A Jasco X-LC automata mintaadagolóból bináris pumpa segítségével, elektropray ionizátorral jutattunk 20 µl mintát a TSQ triplequad analizátorba. Az

eluens áramlási sebessége 200 $\mu\text{l}/\text{perc}$, összetétele 50% víz, 50% acetonitril és 0,1% hangyasav.

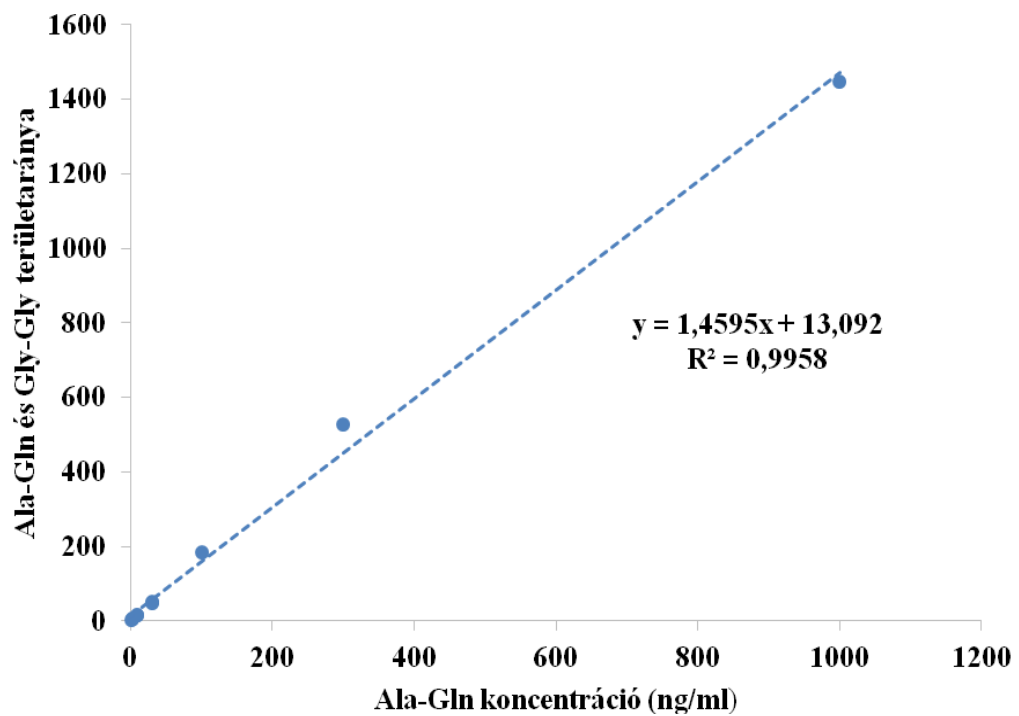
A detektálás szelektív reakció figyeléssel (selected reaction monitoring, SRM) technikával történt, amely egy olyan speciális mérési módszer, ahol úgy van beállítva a tömegspektrométer, hogy csak az adott anyag tömegspektrométerben történő bomlására jellemző ionokat detektálhatja. Emiatt nagyon nagyfokú a mérések szelektivitása, hiszen más, nem szerkezeti izomer vegyületek kis valószínűséggel ionizálódnak ugyanúgy, mint a mérendő anyagok. Az SRM átmenetek a 15. táblázatban találhatóak.

15. táblázat SRM átmenetek

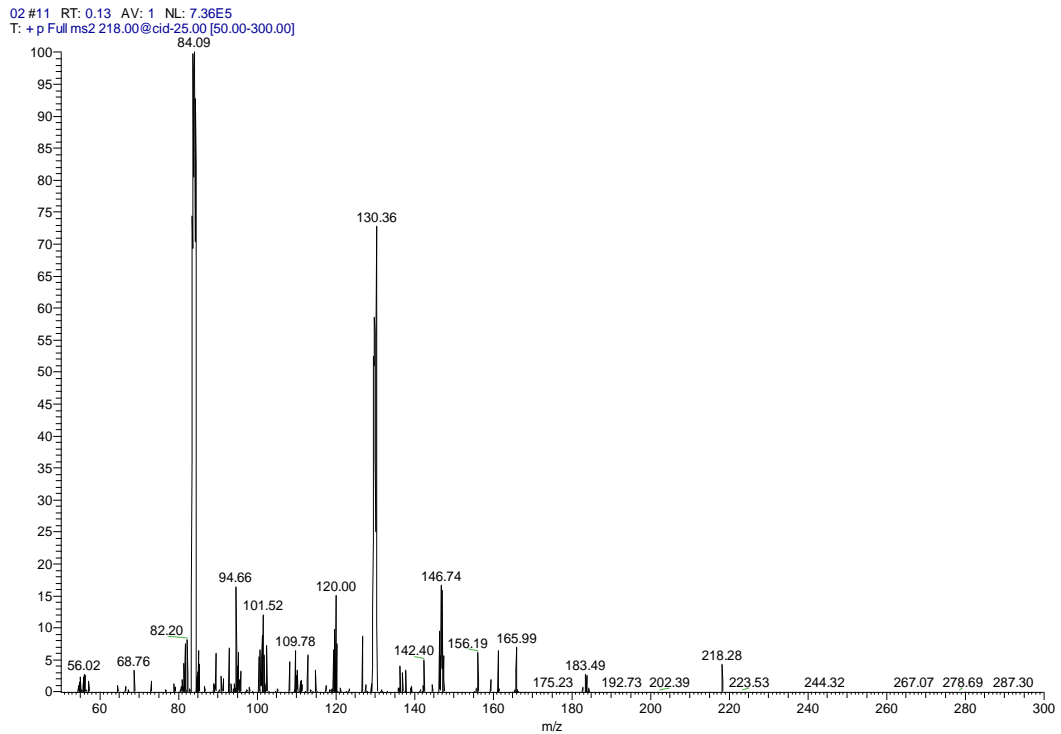
Analit	Anyai-ion	Fragmens	Ütközési energia / eV
Ala-Gln	218	84; 130; 147	25
Gly-Gly	133	76;87	15

A tömegspektrométer további beállításai a következők voltak: a kapilláris hőmérséklete 300°C, feszültsége 4000V; a porlasztógáz nyomása 35 psi, segédgáz nyomása 5 psi, ütközési energia 1,0 mTorr, szkennelési idő 0.3 sec, lencse feszültség 70V.

Belső standardként 1000 ng/ml koncentrációjú glicil-glicint (Gly-Gly) alkalmaztunk, amely kémiaiilag hasonlóan viselkedő dipeptid, mint az alanil-glutamin. A mennyiségi számolásokhoz a csúcs alatti területtel számoltunk. A kalibrációt a 3. ábra mutatja be, a tömegspektrumokat a 4. és 5. ábra szemlélteti, a kromatogramokat a 6. ábrán láthatjuk.

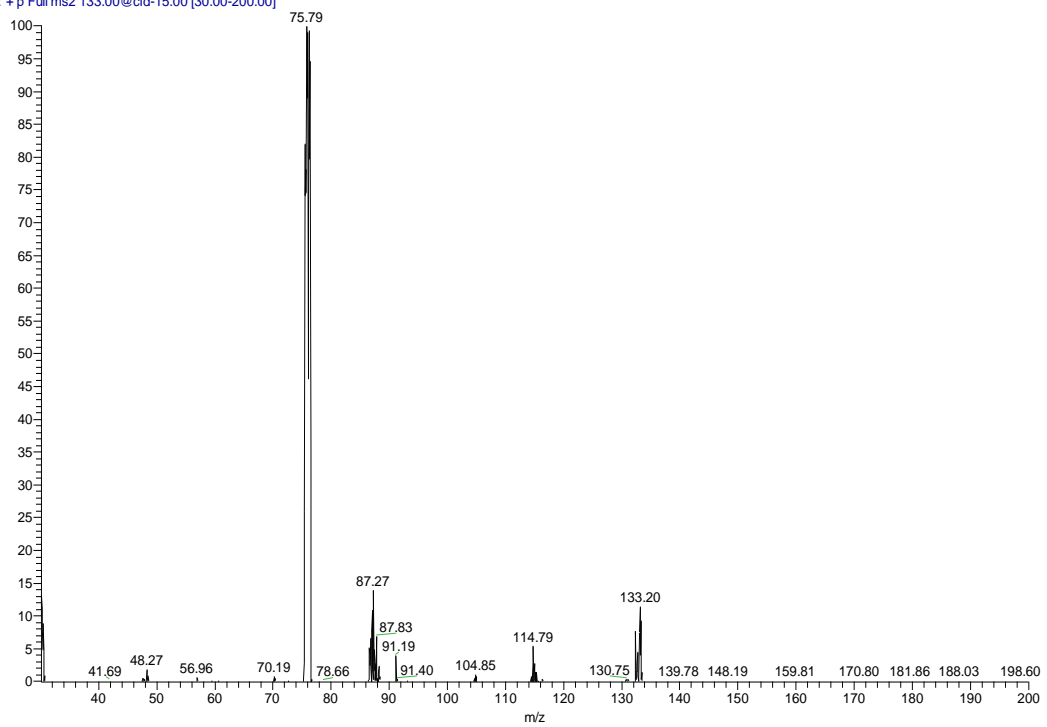


3. ábra - Alanil-glutamin kalibrációs egyenes.

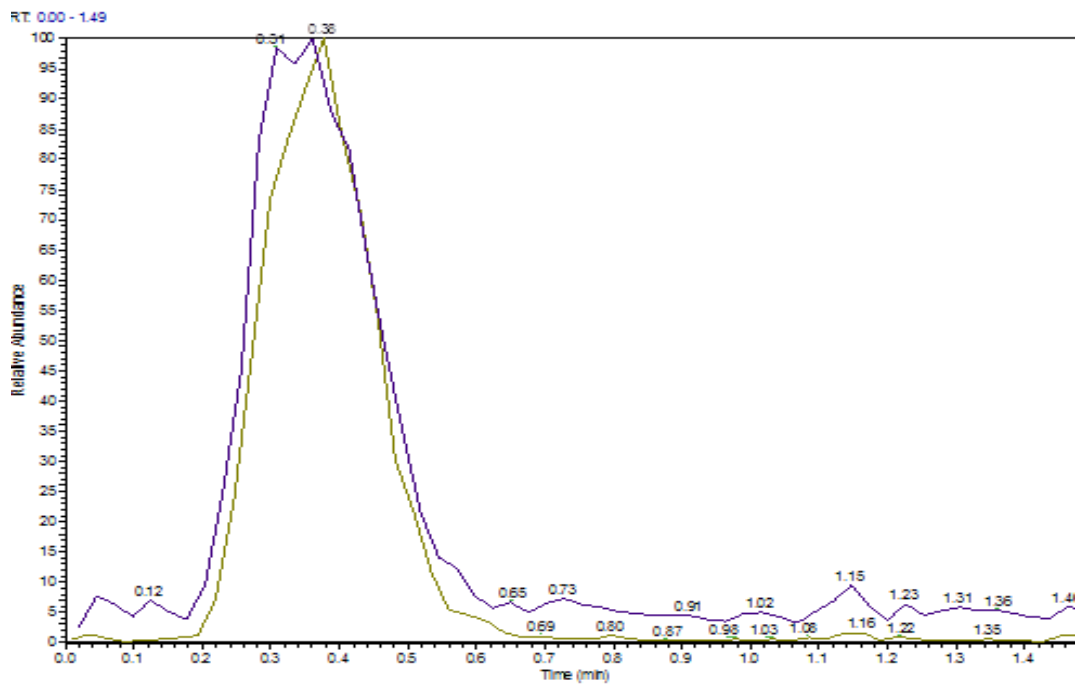


4. ábra - Alanil-glutamin MS/MS spektruma

07 #22 RT: 0.27 AV: 1 NL: 8.70E5
T: + p Full ms2 133.00@cid-15.00 [30.00-200.00]

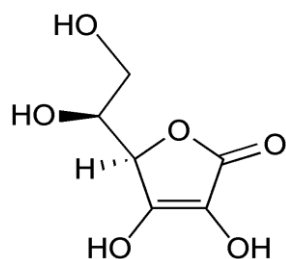


5. ábra - Glicil-glicin MS/MS spektruma



6. ábra - Alanil-glutamin és Glicil-Glicin kromatogramja

3.3.2.7. Aszkorbinsav bomlásának vizsgálata



Az aszkorbinsav antioxidáns tulajdonságú szerves sav, amely oxidáció során könnyen dehidro-aszkorbinsavvá alakul át. Az aszkorbinsav szerkezetét a 7. ábra mutatja.

Molekulatömeg: 176,13 g/mol

Kémiai képlet: $C_6H_8O_6$

7. ábra - Aszkorbinsav szerkezeti- és összegképlete, molekulatömege

A vitaminok meghatározása különféle mátrixokból többnyire valamilyen nagy hatékonyságú kromatográfias módszerrel történhet. A vízben és zsírban oldódó vitaminok meghatározása HPLC módszerrel szimultán is végezhető [Ivanovic és mtsai 1999, Heudi és mtsai 2005]. Az irodalom szerint aszkorbinsav tartalmat parenterális keverékinfúzióból legtöbbször nagy hatékonyságú folyadékkromatográffal (HPLC) és UV detektorral határoztak meg [Vazques és mtsai 2009]. Zöldségekből és gyümölcsökből tandem tömegspektrometriásan is végeztek aszkorbinsav méréseket [Fenoll és mtsai 2011].

Az aszkorbinsav stabilitás vizsgálat 14 napot ölelt fel 2-8°C, 25°C, 30°C-on. Az aszkorbinsavat a minták ultraszűrése után tandem tömegspektrometriásan (ESI-MS/MS) határoztuk meg a [Fenoll és mtsai 2011] irodalmi módszer módosításával. A TPN vizsgálati minták légmentesen zárható, kicsi műanyag csövekbe lettek szétosztva a méréshez. A meghatározás 3-hidroxi-vajsav belső standard alkalmazásával történt. A méréshez API 4000 QTRAP MS/MS tömegspektrométert, Perkin Elmer LC 200-as minta adagolót alkalmaztunk. Az eluens víz: acetonitril 80:20 arányú elegye, az áramlási sebesség 200 µl/perc, az injektált minta térfogata 20 µl. A kalibráló-sor minden méréshez desztillált vízzel frissen hígítva készült. Az infúziós minták 10 kDa szűrővel (Millipore) 14000 fordulat/perc sebességen lettek leszűrve mérés előtt. Az aszkorbinsavnál 175/115

és 175/87 átmenetek, a belső standardnál pedig a 163/77 átmenet alapján negatív módon történt a mérés. A számolásokhoz a csúcs alatti területet alkalmaztuk.

3.4. Statisztikai értékelés

Statisztikai analízisnél a konfidencia (megbízhatósági) intervallum általában nagy valószínűséggel tartalmazza a becsült paraméter valódi értékét. Szignifikancia szint a p érték: a statisztikai valószínűség értéke.

Statisztikailag szignifikáns különbségről beszélünk, $p \leq 0,05$, ha az átlag értékek különbsége a vizsgált csoportok között nagyobb, mint amit a véletlen idézhetne elő [Huba és Lipovszki 2014].

A minták eloszlása Gauss görbe szerinti az értekezésben szereplő statisztikai elemzéseknél. A különböző összetételű tápoldatok, emulziók zéta-potenciál értékeit, a szemcseméretelemzéshez használt PDI (Polidiszperzitás Index) értékeket a Student-féle kétmintás t-próba segítségével hasonlítottam össze, különböző hőmérséklet értékek és tárolási idő mellett, azonos valószínűséget, egyenlő varianciát feltételezve. A statisztikai adatokat, mint átlag, szórás: Standard deviáció (Átlag \pm SD), Student féle T-próba a Windows Microsoft Excel 2007 program segítségével értékeltem.

4. EREDMÉNYEK

A munkám legfontosabb eredménye, hogy Magyarországon elsőként a hosszú ideig parenterális táplálást igénylő gyermekek otthonukban, családjuk körében kaphatják meg az életmentő, szervpótló táplálásterápiájukat. Az eredmény a 2002-ben kidolgozott és módosított ml/ttkg/nap tápanyag-táblázatnak (8., 9. táblázat) köszönhető [Turmezeiné Horváth és mtsai 2009, 2015]. Az OPT-ban felnövő gyermekek 9 éves kor körül átállíthatók a gyári készítmények valamelyikére, amit a klinikán állapítunk meg. A gyermek állapotától függően ki kell számolni, melyik összetevőből, mennyit kell esetleg pótolni.

4.1. Mikrobiológiai eredmények

A keverékinfúzió mintákból mikrobiológiai vizsgálatokkal, natív szélesztésből és megerősítésképpen dúsításból sem volt kimutatható aerob baktérium, sarjadzó

gomba 14 napig 2-8°C, 25°C, 30°C-on”. A vizsgált terméket további fél évig tároltuk szobahőmérsékleten, de a fél éves mintából sem lehetett baktériumot vagy gombát kitenyészteni. A magisztrális all-in-one keverékinfúzió készítés körülményeinek sterilitás megfelelése hosszú távon is igazolást nyert.

4.2. Endotoxin mérések eredménye

Endotoxin **egyetlen** mintában sem volt kimutatható a vizsgálat időtartama alatt.

4.3. Zéta-potenciál eredmények

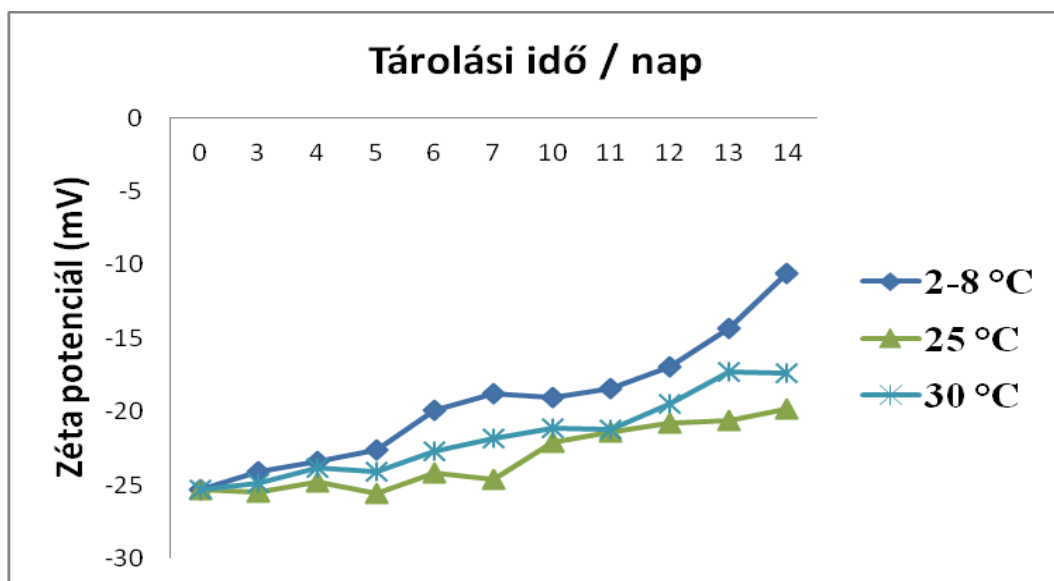
4.3.1. Zéta-potenciál mérések eredménye Soluvitos (A) tápoldatokban

Az (A) parenterális tápoldat zéta potenciál értékeit a 16. táblázatban és a 8. ábrán láthatjuk. A táblázatból látszik, hogy 2-8 °C-on 10 napig stabil az emulzió, 25 °C-on 14 napig és 30 °C-on a 12. napig megfelelő a (-19)-(-23) mV Zéta potenciál érték. A 3. táblázat adatai alapján a tápoldat, mint kolloid oldat, kezdődő instabilitású, de méréseink során krémesedés, flokkuláció még nem fordult elő. A beteg probléma nélkül kapja máig is ezt az extra, Na-os és Ca-os tápoldatát. A magas Ca ion csökkenti ugyan a zsíremulzió stabilitását, a kiválasztott gyermek egyedi tápoldata mégis megfelelő stabilitású. A normál összetételű, átlag zsíremulziók Zéta potenciál értékei általában (-30)-(-40) mV.

16. táblázat Soluvitos (A) tápoldat Zéta-potenciál eredményei

Napok	2-8 °C	25 °C	30 °C
0	-25,3	-25,3	-25,3
3	-24,1	-25,5	-24,9
4	-23,4	-24,8	-23,8
5	-22,6	-25,6	-24,1
6	-19,9	-24,2	-22,7
7	-18,8	-24,6	-21,8
10	-19	-22,1	-21,1
11	-18,4	-21,4	-21,2
12	-16,9	-20,8	-19,5
13	-14,3	-20,6	-17,3
14	-10,6	-19,8	-17,4
Minimum	-25,3	-25,6	-25,3
Maximum	-10,6	-19,8	-17,3
Átlag:	-19,4	-23,2	-21,7
Szórás:	+/-4,4	+/-2,2	+/-2,8

A 2-8°C és 25°C közötti zéta potenciál értékek eltérése szignifikáns, $p=0,02$.



8. ábra -Különböző hőmérsékleten tárolt Soluvitos (A) minták zéta potenciál értékei

A tárolási idő függvényében ábrázolt zéta-potenciál értékekből a 8. ábrán is látható, hogy a zsíremulzió 25 °C-on stabilabb a hűtőben tárolt mintánál.

4.3.2. Zéta potenciál mérések, Ca és Mg szerves és szervetlen vegyületeivel

A nem Soluvitos (B/I-IV) tápoldat zéta-potenciál eredményei segítenek kiválasztani a legstabilabb emulziót. A lipidemulzió stabilitásának megítélése érdekében kiegészítettem 14 napos vizsgálatomat a 21. és 28. napi mérésekkel.

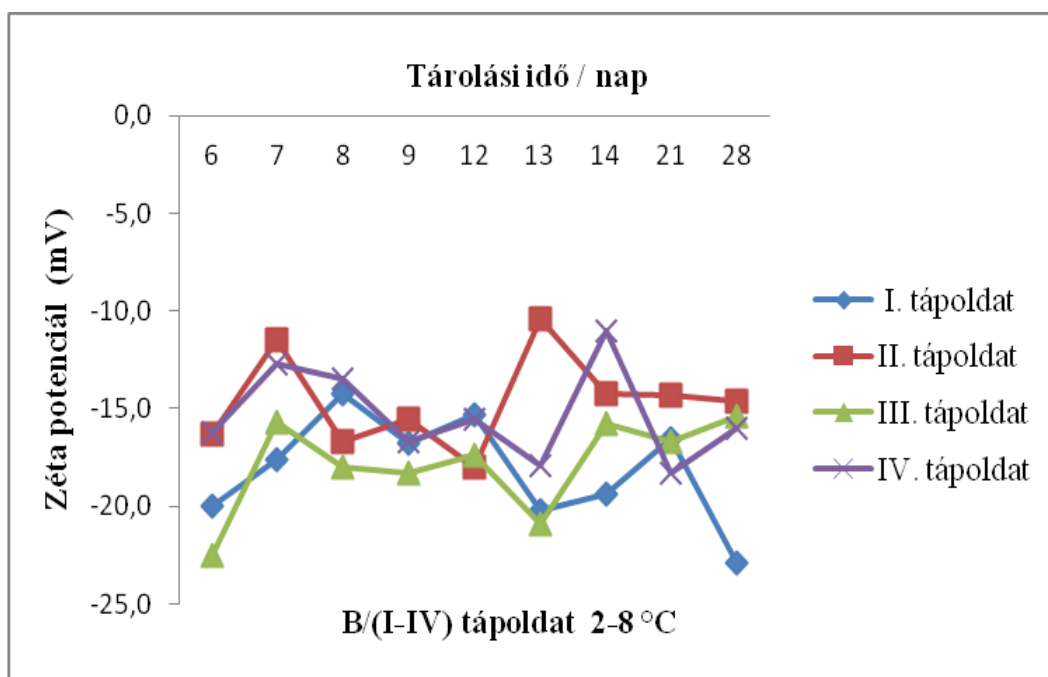
Zéta-potenciál mérések eredménye Soluvit nélküli (B/I-IV) Tápoldatokban

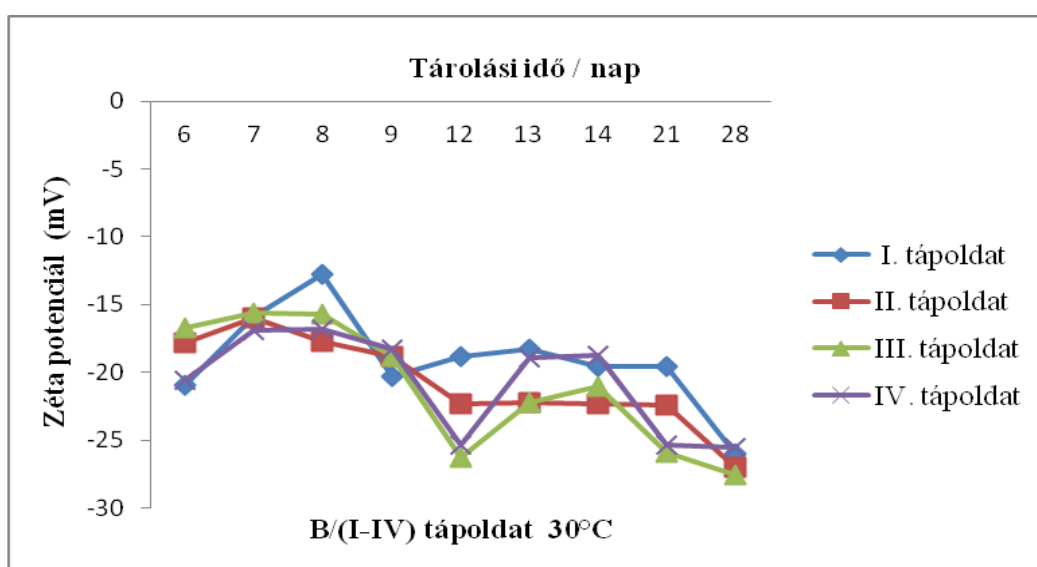
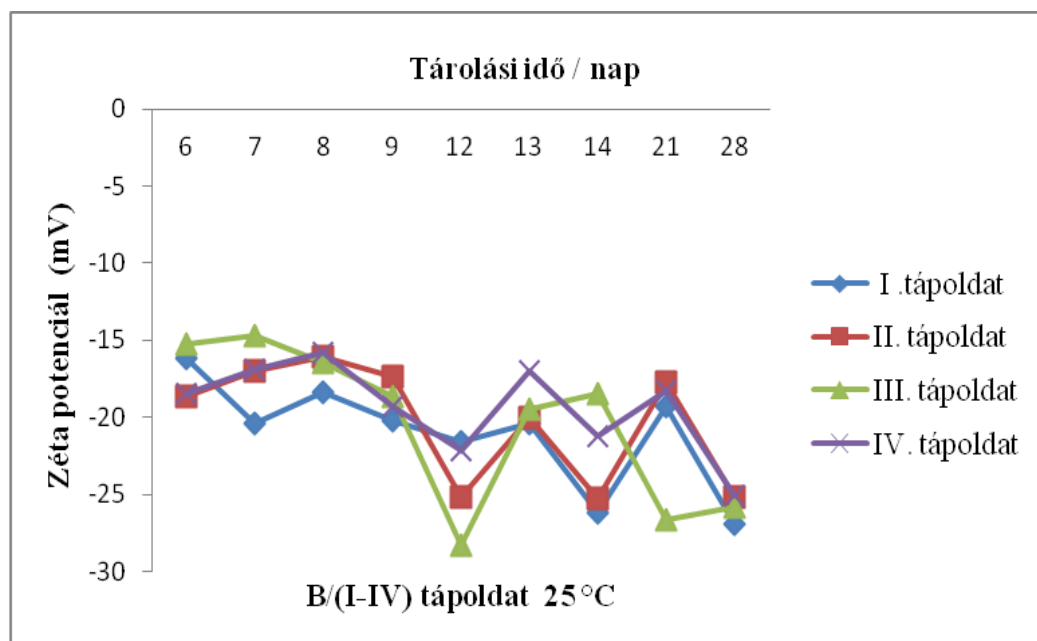
A B/I tápoldat szerves molekulájú Ca és Mg ionokat tartalmaz: Ca-glükonátot, illetve Mg-aszpartátot. A B/II tápoldat Ca-glükonát helyett szervetlen CaCl_2 vegyületet, a B/III tápoldat Mg-aszpartát helyett szervetlen MgSO_4 vegyületet tartalmaz. A B/IV tápoldat mindkét ásványi anyagot szervetlen formában (CaCl_2 és MgSO_4) tartalmazza szerves vegyületek helyett, de ugyanolyan mmol-os mennyiségben. A zéta-potenciál mérések eredményei a nem Soluvitos (B/I-IV) tápoldatokból mutatják a zsíremulziók stabilitását (17. táblázat).

17. táblázat Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok zéta potenciál értékei mV-ban

	Zéta potenciál értékek (mV), átlag \pm szórás			
Tárolási hőmérséklet	B/I	B/II	B/III	B/IV
2-8 °C	-18,1 \pm 2,7	-14,4 \pm 2,4	-17,9 \pm 2,3	-15,3 \pm 2,4
25 °C	-21,1 \pm 3,5	-20,3 \pm 3,9	-20,4 \pm 5,2	-19,3 \pm 3,0
30 °C	-19,1 \pm 3,4	-20,7 \pm 3,4	-21,1 \pm 4,7	-20,7 \pm 3,7

A 9. ábra három hőmérsékleten, az eltartási napok függvényében grafikusán láttatja a (B/I-IV) tápoldatok zéta- potenciál értékeit (mV)-ban.





9. ábra - B/I-IV tápoldatok zéta potenciál (mV) értékei 2-8 °C, 25 °C és 30 °C

Az eredményekből megállapítható, hogy minden emulzió stabilitása megfelelő. A vizsgált minták zéta potenciál értékei (-15) és (-25) mV között mozogtak. A 2-8°C és 25°C közötti zéta potenciál értékek eltérése szignifikáns, $p=0,007$. A különböző súlyosságú RBS és egyéb motilitás zavarú gyermekek egyedi eseteinél az extra ion összetétel gyengíti ugyan a stabilitást, de a (-20) mV körüli értéknél még megfelelő a stabilitásuk [Bourcier 2010 és Poullain-Termeau 2015].

Eddig 75 beteg kapott Magisztrális-All-in-One keverékinfúziót. A bevezetését követően csak 1-2 esetben jeleztek enyhe, reverzibilis krémesedést, ami a zsák

enyhe moztatásával azonnal homogenizálódott, irreverzibilis szétválás nem történt egy esetben sem. Az infúziók beadásánál. 13 éve soha sem észleltünk mellékhatást. A gyermekek májenzim GOT-GPT laboratóriumi értékei betegségük kezdetén magas volt, táplálásterápiájuk után normalizálódtak és csak időlegesen emelkedtek meg, különösen infekciós periódusban.

Két 9 év óta és egy 5 éve parenterálisan táplált betegünk májenzimeit most is normál tartományban (20-40 U/l) vannak, keverékinfúziójuk soha nem vált szét.

A Magi-AIO-TPN, magisztrális all-in-one táplálásterápia kiállta az idő próbáját.

4.4. A különböző összetételű emulziók cseppméret-változása

A parenterális táplálás gyakorlat legkritikusabb pontja a lipidemulzió zsírcsepp méreteinek megfelelősége. A TPN komponensek minőségi kiválasztása meghatározza a lipidemulzió tulajdonságát, élettani hatását, mely segít elkerülni a kolesztázist, májelégtelenséget. Korszerű lipid választással és az ásványi anyagok (Ca, P, Mg) vegyületeinek kiválasztásával az emulziók stabilitását, mellékhatás elkerülését érhetjük el. A gyermekek ion-szükséglete egyéni, stabil keverékinfúzió készítésükhöz szükséges ismerni a szakmai guideline-okat, a gyártók stabilitási ajánlásait is. A beteg egyedi ion szükséglete lehet több a megadott felső határnál, a komponens extra mennyiségét ilyenkor külön infúzióban kell számára pótolni.

4.4.1. Cseppméret analízis Soluvitos (A) tápoldatban változó tárolási körülmények függvényében

A készülék szemcseméret tartománya 5 nm–10 µm (10 000 nm). A Soluvitos (A) emulzió mérések cseppméret átlaga 630 nm (+/- 58,3 nm) 96,7%-ban.

A 18. táblázat foglalja össze a különböző minták átlagos cseppméreteinek alakulását a tárolási idő és a hőmérséklet változásának függvényében.

A Soluvitos tápoldatban a legnagyobb cseppméret átmérő $d=5,2 \mu\text{m}$ volt a 14 napos mérésorozat alatt. Méréseim szerint 2-8 °C-on a lipidcseppek 10. nappal érték el az $5,2 \mu\text{m}$ cseppméretet, 25 °C-on 14. napig is $<5,1 \mu\text{m}$ volt a cseppméret, 30 °C-on a 10. naptól látunk $5,2 \mu\text{m}$ méretű lipidcseppeket. Eredményeink azt mutatták, hogy 25 °C-on tárolva a legegyszerűsebb eloszlású és a legkisebb a mért cseppméret.

18. táblázat Cseppméret analízis eredmények Soluvitos (A) tápoldatban

Eltartási idő/ nap	2-8 °C	25 °C	30 °C
	Cseppméretek (nm)		
0	694,9	694,9	694,9
3	497,1	499,2	517,9
4	609,4 – 95,3% 2537 – 4,7%	698,2 – 95,3% 2532 – 4,7%	508,7
5	583,2 – 94,5% 4213 – 5,5%	588,1 – 97,3% 4012 – 2,7%	543,1
6	361,4 – 93,4% 4513 – 6,6%	605,4 – 94,9% 4773 – 5,1%	412,6 – 96,5% 4044 – 3,5%
7	484,6 – 97,6% 5048 – 2,4%	634,3 – 98,4% 4981 – 1,6%	547,5 – 95,2% 5012 – 4,8%
10	497,2 – 97,1% 5205 – 2,9%	698,0 – 97,9% 4997 -2,1%	633,6 – 95,6% 5071 – 4,4%
11	496,0 – 95% 5195 – 5%	655,5 – 96% 5022 – 4%	606,7 – 94,9% 5077 – 5,1%
12	502,5 – 94,5% 5198 – 5,5%	611,3 – 95,6% 5028 – 4,4%	598,8 – 94,2% 5089 – 5,8%
13	499 – 95,2% 5144 -4,8%	627,2 – 94,8% 5042 – 5,2%	601,3 - 94,2% 5097 – 5,8%
14	400,2 -94,8% 5187 – 5,2%	624,7 – 93,8% 5087 – 6,2%	596,4 – 93,6% 5100 – 6,4%

A 19. táblázatban jobban látható, nincs 5,2 µm-nél nagyobb lipidcsepp a 10. nap után sem. Mindhárom hőmérsékleten az eltarthatósághoz ez fontos mérésadat.

19. táblázat Cseppméretek a 10. naptól különböző hőmérsékleten tárolva

Napok	2-8 °C		25 °C		30 °C	
	µm	%	µm	/ %	µm	/ %
10	5,20	2,9	5,00	2,1	5,07	4,4
11	5,19	5	5,02	4	5,08	5,1
12	5,20	5,5	5,03	4,4	5,09	5,8
13	5,14	4,8	5,04	5,2	5,10	5,8
14	5,19	5,2	5,09	6,2	5,10	6,4

A Magi-AIO-TPN cseppméretek a vörösvértest méret alsó határán mozogtak a 14 napos mérési időszakban mindhárom hőmérsékleten. A tápoldatok biztonságos alkalmazásának érdekében az 5 µm-es membránszűrő használatát az infúziós szerelék szett végén, lipidszűrőként Magyarországon kb. 2 éve szintén először vezettem be.

4.4.2. Cseppméretek alakulása Soluvit nélküli (B/I-IV) Tápoldatokban három hőmérsékleten

A (B/I-IV) tápoldatok 14 napi, Gauss-görbe szerinti lipidcseppeloszlását a 10-12. ábrák színes oszlopokban ábrázolják 2-8 °C, 25 °C és 30 °C-on, a mérési határig (5 µm-es részecskesugár, átmérő $d=10$ µm). Az ionok közül a foszfor glükóz-1-foszfát formában, a kalcium Ca-glükonát vagy CaCl_2 , a magnézium Mg-aszpartát vagy MgSO_4 formában volt jelen a tápoldatokban. Minden egyes PDI (x nap)% érték arra a napra vonatkozik, ahol a cseppméret még 5 µm alatti.

A koraszülött és kis súlyú újszülöttek magas ion igénye miatti Ca-P inkompatibilitás megelőzésére számukra továbbra is a szerves Ca és P vegyületeket használjuk.

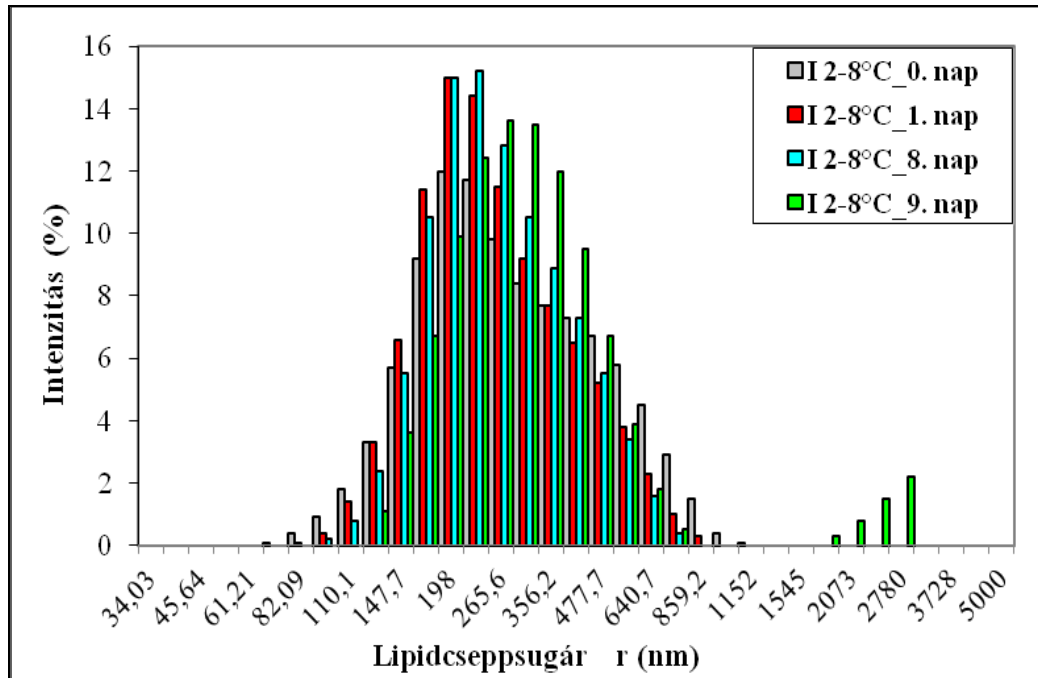
Cseppméret eloszlás elemzésénél a 0. napot szürke hasáb, az 1. napot piros hasáb jelöli, az utolsó kritikus, 5 µm cseppméret nélküli nap színe türkíz, az 5 µm-t kissé meghaladó cseppméret első megjelenésének napját zöld színű hasábbal jelöltem.

A Polidiszperzitási Index (PDI) ismerete is fontos adat, amely 0,2-0,4-ig elfogadható határérték [Driscoll és mtsai 2000, US Pharmacopeia 2005] szerint. Az (A) tápoldat és (B/I) tápoldat cseppméretei közötti különbség nem releváns a gyakorlat szempontjából.

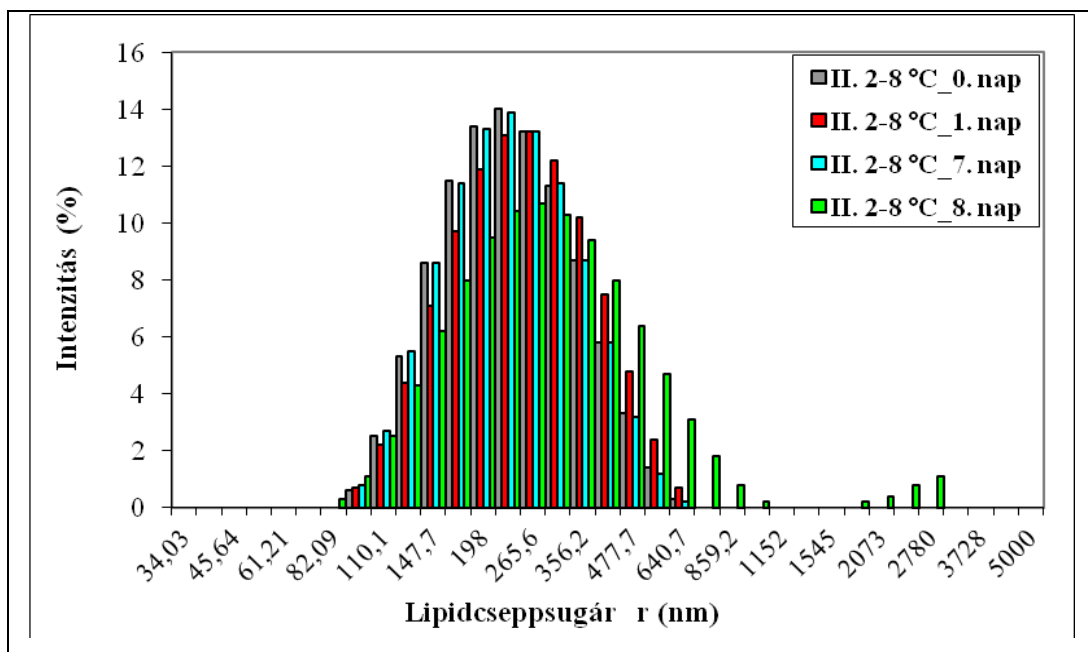
4.4.2.1. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 2-8 °C-on

A Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok cseppméret változásait 2-8 °C-on a 10. ábra mutatja. 2-8 °C-on a B/I minták PDI értékei a következők: $\text{PDI}_{\text{B/I}}$ (8. nap): 0,152; $\text{PDI}_{\text{B/II}}$ (7 nap): 0,164; $\text{PDI}_{\text{B/III}}$ (13 nap): 0,148; $\text{PDI}_{\text{B/IV}}$ (8 nap): 0,207 (10. ábra).

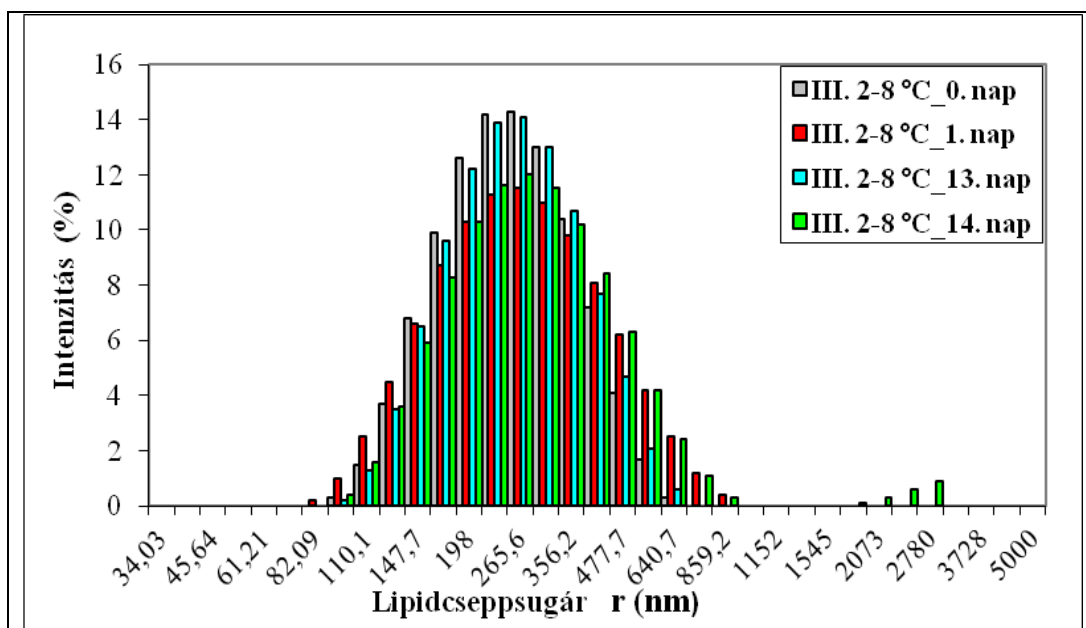
B/I



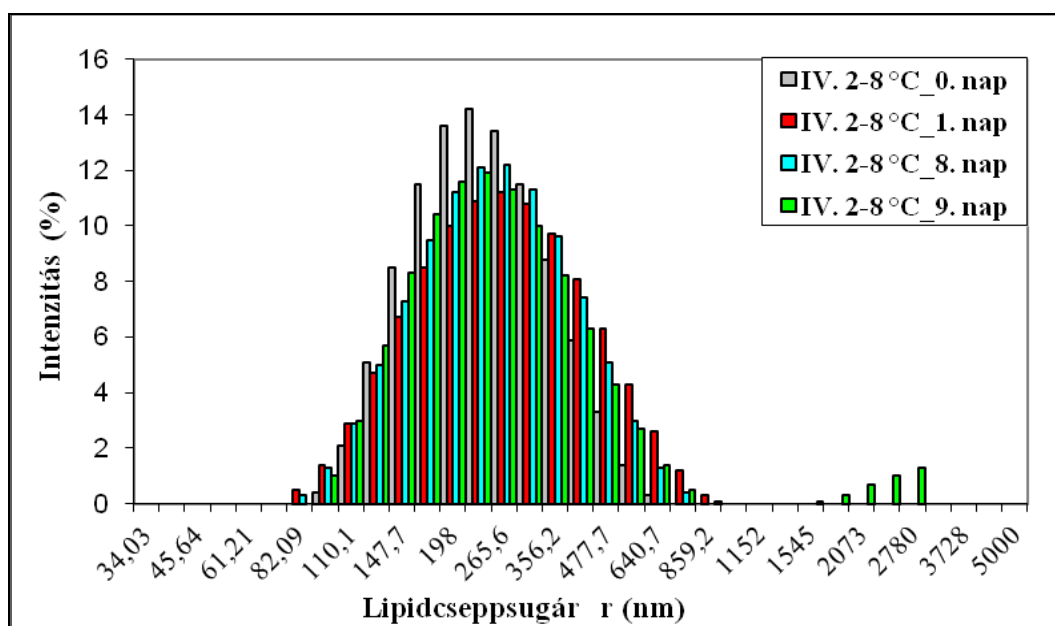
B/II



B/III



B/IV



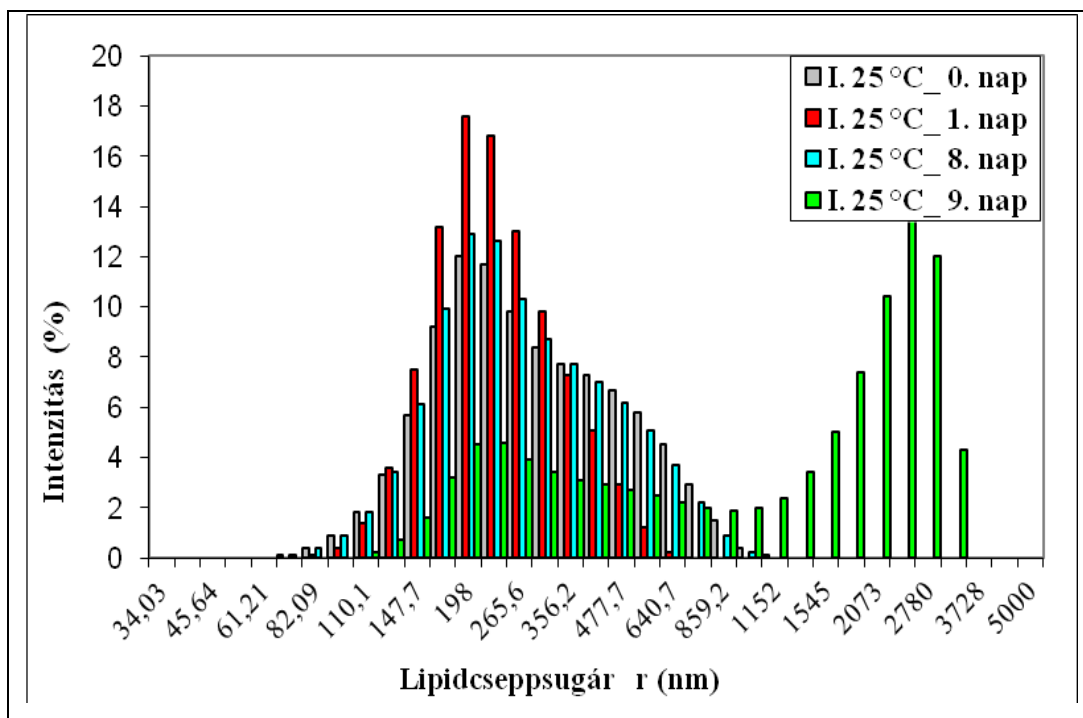
10. ábra - Soluvit nélkül (B/I–IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 2-8°C-on

A $<5\mu\text{m}$ határértéket alapnak véve, a hűtőben, 2-8 °C-on tárolt mintáknál a B/II CaCl_2 -Mg-aszpartát oldat tartható el legkevesebb ideig, 7 napig. Az eredmények alapján a legstabilabb összetétel, a B/III Ca-glükonát-MgSO₄ tápoldat, 13 napig tartható el.

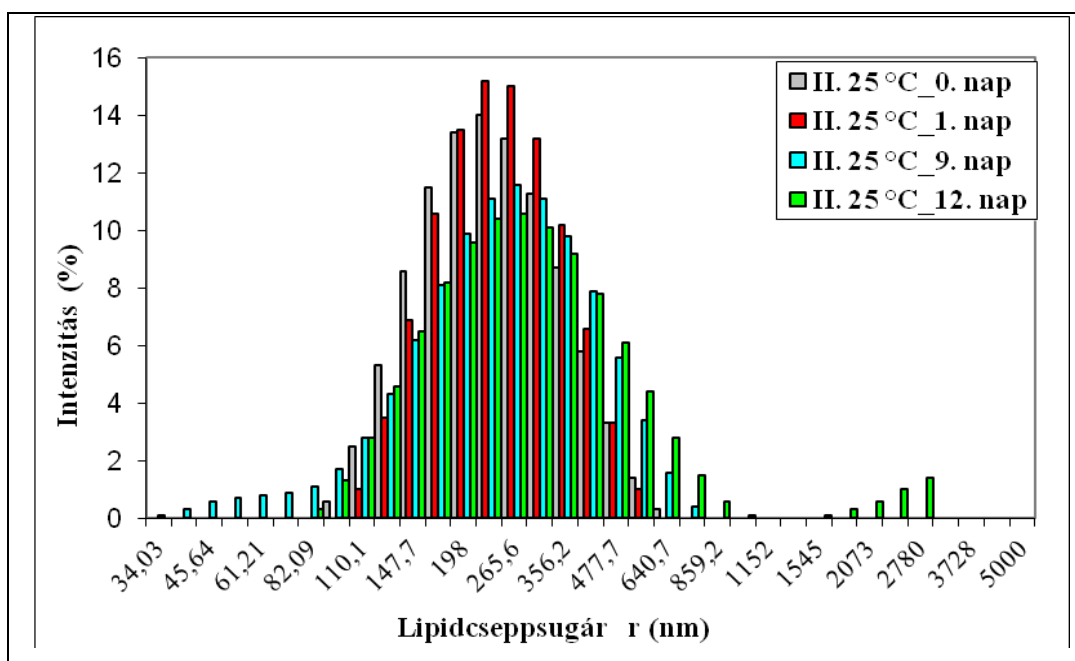
4.4.2.2. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 25 °C-on

A Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok cseppméret változásait 25 °C-on a 11. ábra mutatja. 25 °C-on a B/I minták PDI értékei a következők: $PDI_{B/I}$ (8. nap): 0,215; $PDI_{B/II}$ (9. nap): 0,222; $PDI_{B/III}$ (9. nap): 0,182; $PDI_{B/IV}$ (13. nap): 0,180 (11. ábra).

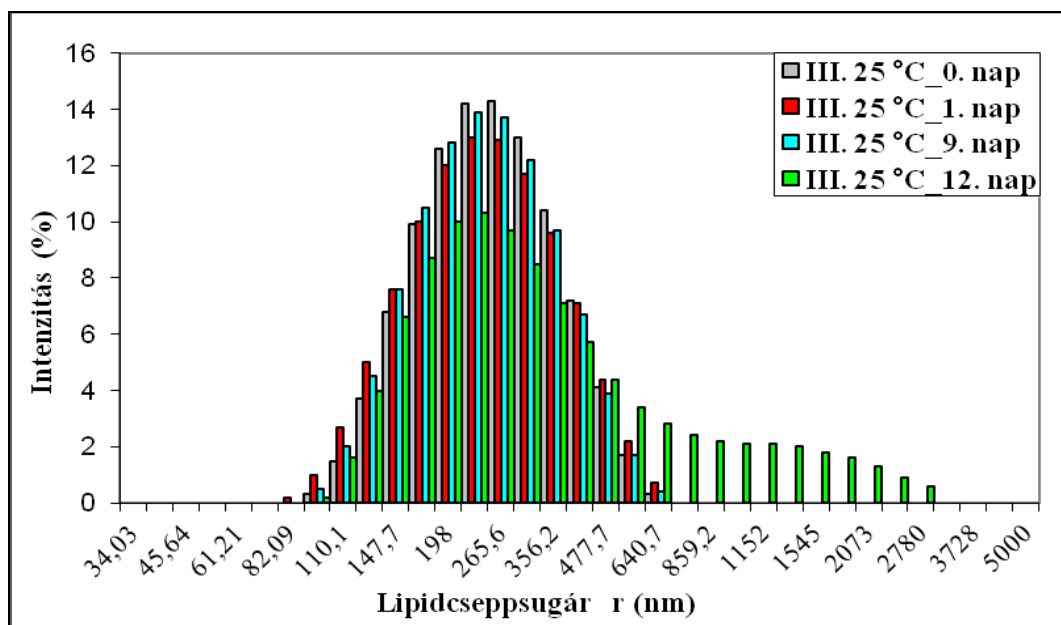
B/I



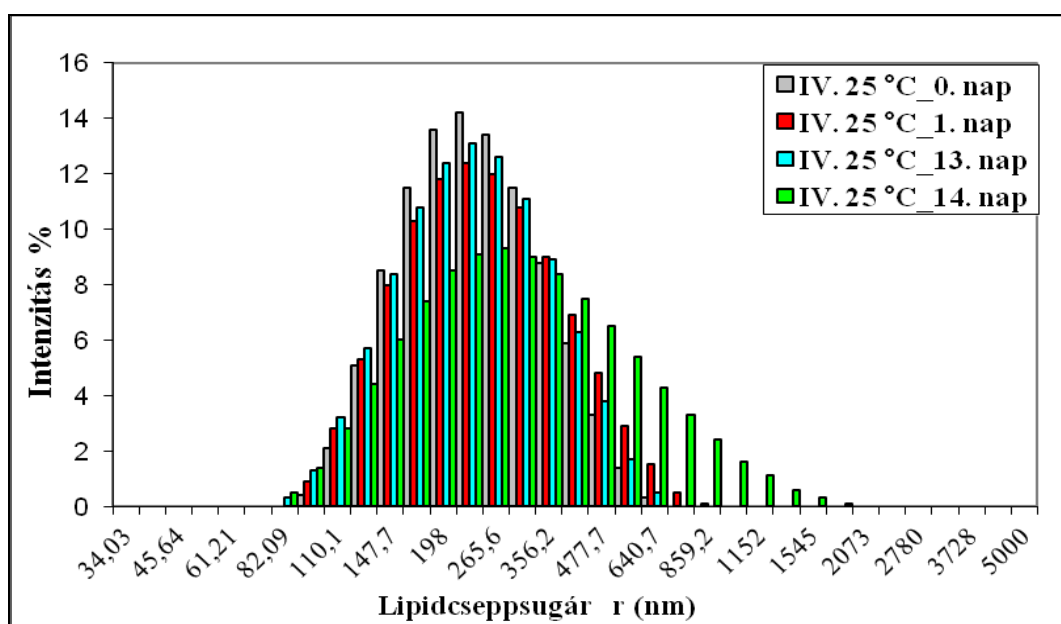
B/II



B/III



B/IV



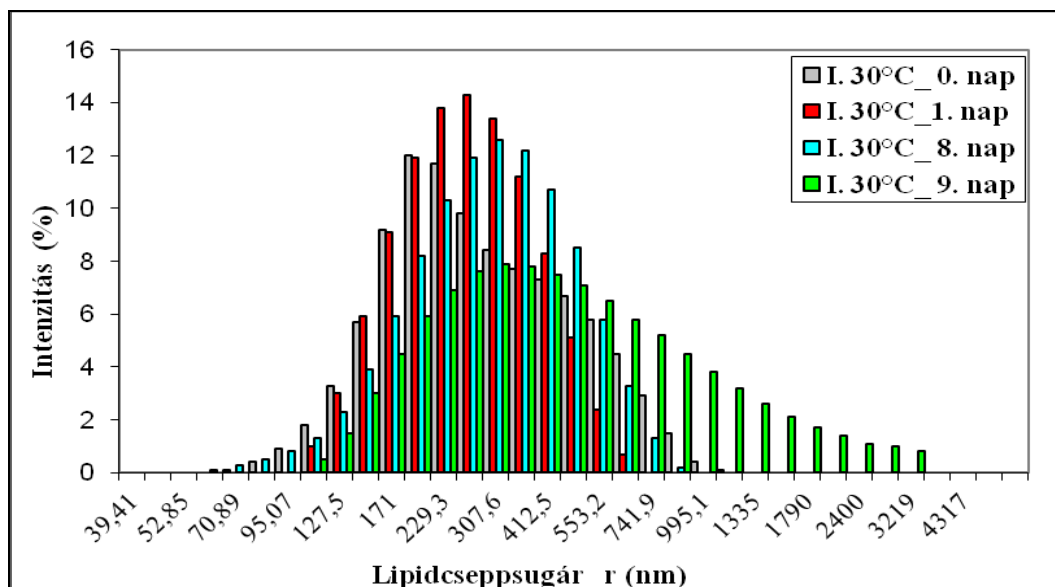
11. ábra - Soluvit nélküli (B/I–IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 25 °C-on.

A négy tápoldat közül legkevesebb ideig az B/I Ca-glükonátot és Mg-aszpartátot tartalmazó tápoldat tartható el; cseppmérete csak a 8. mérési napig volt megfelelő. Legtovább a B/IV-es, csak szervesetlen sókat (CaCl_2 , MgSO_4) tartalmazó tápoldat tartható el; cseppmérete 13 napig megfelelő maradt.

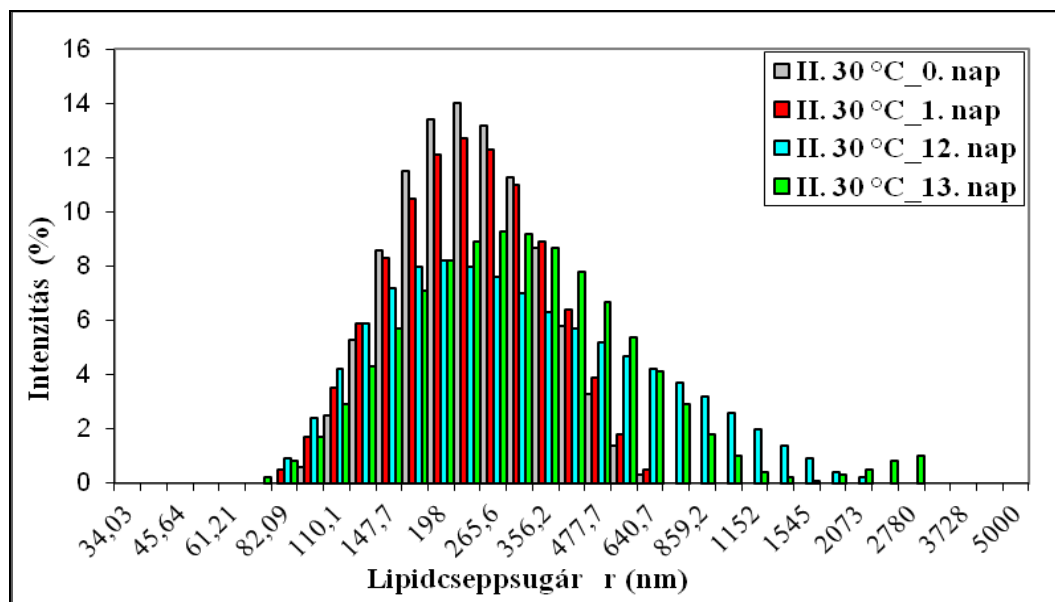
4.4.2.3. Cseppméretek Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatokban 30 °C-on

A Soluvit nélküli B/ I -IV tápoldatok cseppméret változásai 30 °C-on a 12. ábrán láthatók. 30°C-on a B/I minták PDI értékei a következők: $PDI_{B/I}$ (8. nap): 0,170; $PDI_{B/II}$ (12 nap): 0,275; $PDI_{B/III}$ (13 nap): 0,285; $PDI_{B/IV}$ (7 nap): 0,190 (12. ábra).

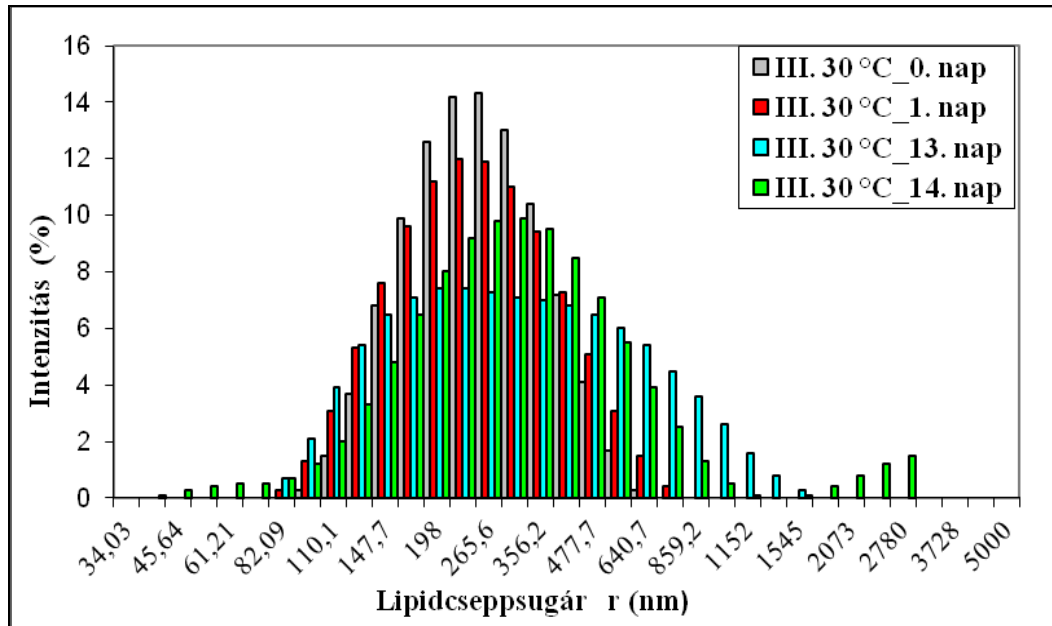
B/ I



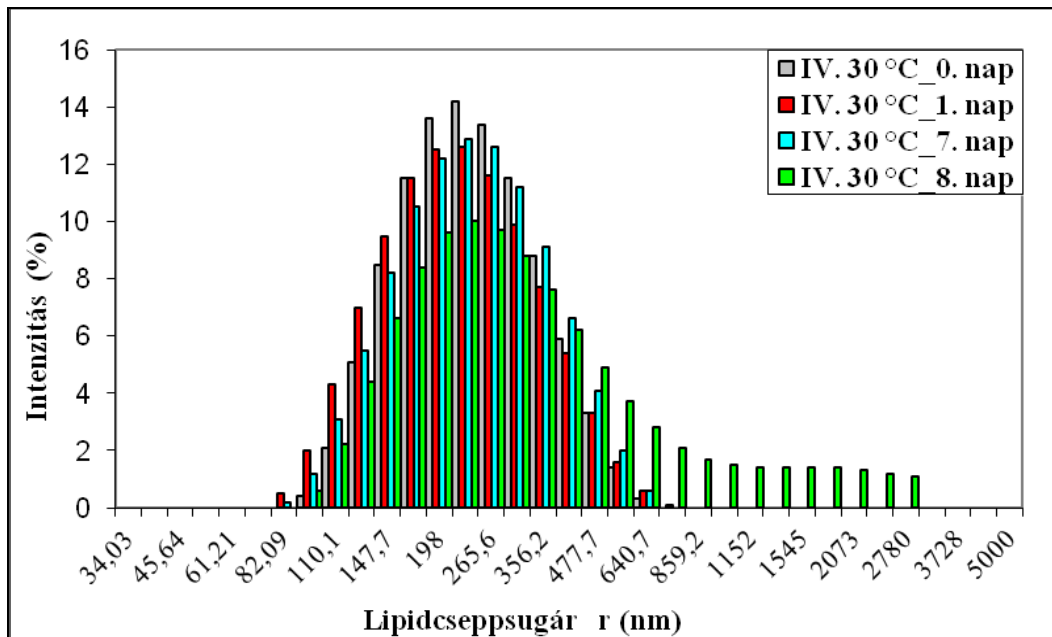
B/ II



B/ III



B/ IV



12. ábra - Soluvit nélkül (B/I–IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 30 °C-on

A szigorúan $< 5\mu\text{m}$ határ legkevesebb ideig a B/IV $\text{CaCl}_2\text{-MgSO}_4$ -os oldatban tartható; cseppmérete 7 napig megfelelő, legtovább a B/III tápoldatban Ca -glukonát- MgSO_4 -os tartható el; itt a hűtőben 13 napig megfelelő a cseppméret.

A 10-12. ábrák 234 mérés cseppméretei, sugár (r)=2780 nm, átmérő (d)=5560 nm, és 4 minta (d)=6439 nm-ig értékeit a 20. táblázat összegzi. Szigorúan vett kritikus cseppméretek d=4,15-5,56 µm-től nagyobb cseppek. Élettani határ a vörösvértest átmérője 5-7 µm. Legnagyobb cseppméret 25 °C-on 5,56-6,43 µm között volt, az is feltehetően homogenizálási hiba miatt. A készülék méréshatára 10 µm (55.o).

20. táblázat (B/I-IV) minták kritikus lipidcseppméreteinek százalékos előfordulása és megjelenési idejük szerinti összefoglalása

TPN típusai: Kritikus cseppméretek százalékos aránya és a kritikus tárolási idő								
B/I								
2-8 °C			25 °C			30 °C		
Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	5,56 - 6,43 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%
9. nap	2,2	%	9. nap	12,0 - 4,3	%	6. nap		1,2
			12. nap	11,0 - 4,3	%	13. nap		0,8
			13. nap	5,3 - 4,1	%	14. nap		1,2
			14. nap	11,9 - 4,7	%	21. nap		3,2
28. nap	0	%	28. nap	0	%	28. nap		3,2
B/II								
2-8 °C			25 °C			30 °C		
Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%
6. nap	0,4		12. nap	1,4	%	6. nap		1,0
8. nap	1,1		13. nap	0,8		13. nap		1,0
9. nap	0,8		14. nap	1,1		14. nap		1,2
			21. nap	1,6		21. nap		2,9
28. nap	0		28. nap	0,6		28. nap		2,1
B/III								
2-8 °C			25 °C			30 °C		
Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%
			12. nap	0,6	%	6. nap		1,3
			13. nap	0,7		13. nap		1,0
14. nap	0,9	%				14. nap		1,5
						21. nap		1
28. nap	0	%	28. nap	1,4		28. nap		0
B/IV								
2-8 °C			25 °C			30 °C		
Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%	Napok	4,15 - 5,56 µm	%
			6. nap	1,2	%	2. nap		0,9
9. nap	1,3					8. nap		1,1
13. nap	0,7		14. nap	0,1		13. nap		1,2
			21. nap	2,0		21. nap		1,8
28. nap	0		28. nap	0,9		28. nap		2,4

A (B/I-IV) tápoldatok lipidcsepp méreteinek átlaga $471,9 \pm 53,2$ nm volt, 97,8%-ban a mérések alapján. A cseppméretek eloszlása Gauss-görbe szerinti, a mérések szerint 0,03-6,43 μm közötti lipidcseppméretek fordultak elő. A készülék méréshatára 0-10 μm . Az 5 μm -es lipidszűrő (infúziós szetben) a betegbiztonságot szolgálja az 5 μm -nél nagyobb lipidcseppek kiszűrése.

A 10-12. ábrák eredményeiből a mérések alapján az látszik, hogy:

2-8 °C-on B/III (Ca-glükonát, MgSO_4)-ban 13 napig nincs 5 μm -es cseppméret.

25 °C-on B/IV tápoldatban (CaCl_2 , MgSO_4) 13 napig nincs 5 μm -os cseppméret.

30 °C-on B/III. tápoldatban (Ca-glükonát- MgSO_4) a 6. napon 1,3%-ban előfordul, de 13 napig nincs 5 μm -os csepp, utána is 1-1,5 %-ban .

Az összefoglaló 20. táblázat adataiból megfigyelhetjük, a hőmérséklet emelkedésével nő a cseppméret. 2-8°C-os mintákban ritkán, 25 °C-on gyakrabban 30°C-on pedig már 3,2 %-ban is megjelent a 4,15-5,56 μm -es cseppméret.

A B/III tápoldatban később és kisebb %-ban jelentek meg a 4,15-5,56 μm -es cseppek. A vörösvértestnél nagyobb lipidcsepp nem fordult elő 28 napig a 234 mintában.

Minden mérési eredményt összevetve a vizsgálatok során a B/III. tápoldat összetétele mutatta a legnagyobb stabilitást. A felhasználhatósági javaslat a három hőmérsékleten, 2-8 °C-on:13 nap, 25 °C-on:11 nap, 30 °C-on:5 nap.

A nagyszámú és időintervallumú méréssorozat eredménye megnyugtató. A három hőmérsékleten végzett vizsgálat sorozat eredményéből látható, az 5 μm -es szűrővel minden tápoldat használható nyári nagy hőmérséklet ingadozás esetén is.

A 21. táblázat a Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok PDI méreteloszlási értékeket mutatja 28 napig. A (B/I-IV) tápoldatok PDI értékei mind a három hőmérsékleten 14 napig megfelelnek az elvárt 0,2-0,4-nak. PDI 0,3 feletti érték a 25 °C-os minták között csak a 28. napon fordult elő, 30 °C fokos minták között már a 21. napon is mérhető 0,318 PDI.

A 2-8°C és 25°C közötti cseppméretek PDI eltérése $p= 0,00167$, de a méreteloszlási különbség az 5 μm nagysághoz képest nem releváns (21.táblázat).

21. táblázat Különböző minták PDI értékei

Napok	2-8 °C				Napok	25 °C			
	B/I	B/II	B/III	B/IV		B/I	B/II	B/III	B/IV
	PDI	PDI	PDI	PDI		PDI	PDI	PDI	PDI
0	0,194	0,189	0,154	0,164	0	0,194	0,189	0,154	0,164
1	0,154	0,165	0,213	0,185	1	0,154	0,135	0,146	0,163
2	0,169	0,153	0,167	0,155	2	0,169	0,191	0,162	0,151
5	0,196	0,153	0,142	0,141	5	0,136	0,165	0,217	0,159
6	0,205	0,253	0,223	0,145	6	0,150	0,18	0,184	0,261
7	0,162	0,164	0,216	0,216	7	0,206	0,208	0,196	0,190
8	0,152	0,249	0,208	0,207	8	0,215	0,201	0,151	0,195
9	0,253	0,286	0,201	0,227	9	0,297	0,222	0,182	0,183
12	0,174	0,188	0,201	0,200	12	0,222	0,251	0,262	0,203
13	0,213	0,164	0,148	0,256	13	0,241	0,206	0,177	0,180
14	0,183	0,237	0,241	0,231	14	0,292	0,246	0,203	0,245
21	0,190	0,172	0,189	0,189	21	0,260	0,253	0,172	0,284
28	0,179	0,191	0,200	0,188	28	0,231	0,362	0,266	0,293
Átlag:	0,186	0,197	0,193	0,193	Átlag:	0,213	0,216	0,190	0,205
Szórás:±	0,027	0,037	0,031	0,035	Szórás:±	0,052	0,056	0,039	0,049

Napok	30 °C			
	B/I	B/II	B/III	B/IV
	PDI	PDI	PDI	PDI
0	0,194	0,189	0,154	0,164
1	0,168	0,189	0,162	0,206
2	0,182	0,146	0,186	0,176
5	0,166	0,163	0,174	0,134
6	0,285	0,249	0,226	0,188
7	0,169	0,147	0,174	1,091
8	0,170	0,187	0,246	0,267
9	0,330	0,275	0,184	0,181
12	0,189	0,275	0,181	0,239
13	0,183	0,275	0,285	0,237
14	0,276	0,249	0,279	0,203
21	0,390	0,318	0,266	0,275
28	0,414	0,273	0,261	0,338
Átlag:	0,240	0,226	0,214	0,285
Szórás:±	0,090	0,058	0,048	0,248

A 25°C-on tartott B/I állvány 9-től 14 nap, egymás utáni mintái mutattak csak 5,56-6,43 µm cseppméretet magas %-ban. A 234 minta eredményeit összegezve feltételezhető, hogy a 4 nap mintái, mérés előtt nem lettek jól összeforgatva, más napokon nincs, még a 21 és 28. napi mintákban sem kritikus cseppméret. A legnagyobb cseppátmérő 4,15-5,56 µm között volt és ez is 30 °C-on csak két nap, a 21. és 28.napon jelent meg 3,2 %-ban. A napok melletti 0 % és a nem jelzett nap azt jelenti, nem volt a mintában 4,15-5,56 µm-es lipidcsepp.

Gyakorlatunk alatt a 2-3-szori krémesedés előfordulása átforgatás után mindig homogenizálódott. A zsírcseppek összetapadásával ilyen szerkezetváltozás, krémesedés felléphet, gyengül a zsíremulzió stabilitása, de ez a flokkuláció reverzibilis. A krémesedés a diszpergált fázis és a diszperziós közeg sűrűségkülönbsége hatására jön létre, ez függőleges szeparálódás, ami fizikai rediszpergálással visszaállítható. További cseppméret növekedéssel „demulgeálódás” indul el (koaleszcencia, irreverzibilis cseppösszefolyás), ami után már az emulzió emberi intravénás felhasználásra alkalmatlan lesz [Télessy és mtsai 2009]. A Magi-AIO-TPN felhasználási utasításában ezért felkiáltójeles utasítással jeleztem a zsákok használat előtti 4-5-(10)-szeri átforgatását. Irreverzibilis szétválás nálunk egy esetben sem történt.

Messze felülmúlták előzetes becsléseimet a (B/I-IV) tápoldat minták stabilitás, eltarthatóság eredményei. A legszigorúbb elbírálással, feltételekkel is az eltarthatóság határa 8-13 nap hűtőben. Ezeket az eredményeket erősíti meg az empirikus gyakorlatunk is, 13 év alatt semmilyen mellékhatást nem tapasztaltunk az ünnepek körüli 6-7 napos tárolás után felhasznált tápoldataink alkalmazása során sem. Minden laboratóriumi paraméter, a legkritikusabb májenzimek GOT/GPT értékei is 20-40 U/L értékűek voltak a két 10 éve és egy 6 éve TPN-t kapó gyermeknél.

A vizsgálati minták elemzésének járulékos eredménye, hogy a Magi-AIO-TPN összetételben a Ca és Mg szervesmolekula formák olcsóbb szervesetlen sóra cserélhetők. A NIC osztályos betegek magas ion-koncentrációjú tápoldataiban marad a Ca szervesmolekula. A Mg-aszpartátnak MgSO₄-ra cserélése jó választás az összetétel megújítására mind stabilitás értékekben, mind eltarthatóságban, mind költséghatékonyságban.

4.5. A felületi feszültség mérések eredménye

A 22. táblázat három hőmérsékleten 14 napig mutatja a felületi feszültség mérések eredményeit.

22. táblázat Különböző hőmérsékleteken mért kohéziós munka átlag értékei

Kohéziós munka W_{coh} ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)			
NAPOK	2-8 °C	25 °C	30 °C
0	53,4	53,4	53,4
1	54,2	53,4	53,2
2	47,7	54,9	55,4
3	58,0	50,7	52,9
4	43,8	56,3	45,4
5	45,0	57,9	49,0
6	55,2	42,4	56,3
7	58,8	59,4	58,7
8	56,0	59,0	57,0
9	54,6	59,0	55,5
10	52,7	58,0	54,0
NAP 1-10 nap	W_{coh} 2-8 °C	W_{coh} 25 °C	W_{coh} 30 °C
Átlag:	52,7	55,0	53,7
Szórás:	5,0	5,0	3,8
NAP			
11	48,2	56,3	48,5
12	40,6	54,5	44,7
13	38,8	52,9	38,9
14	34,1	49,8	31,5

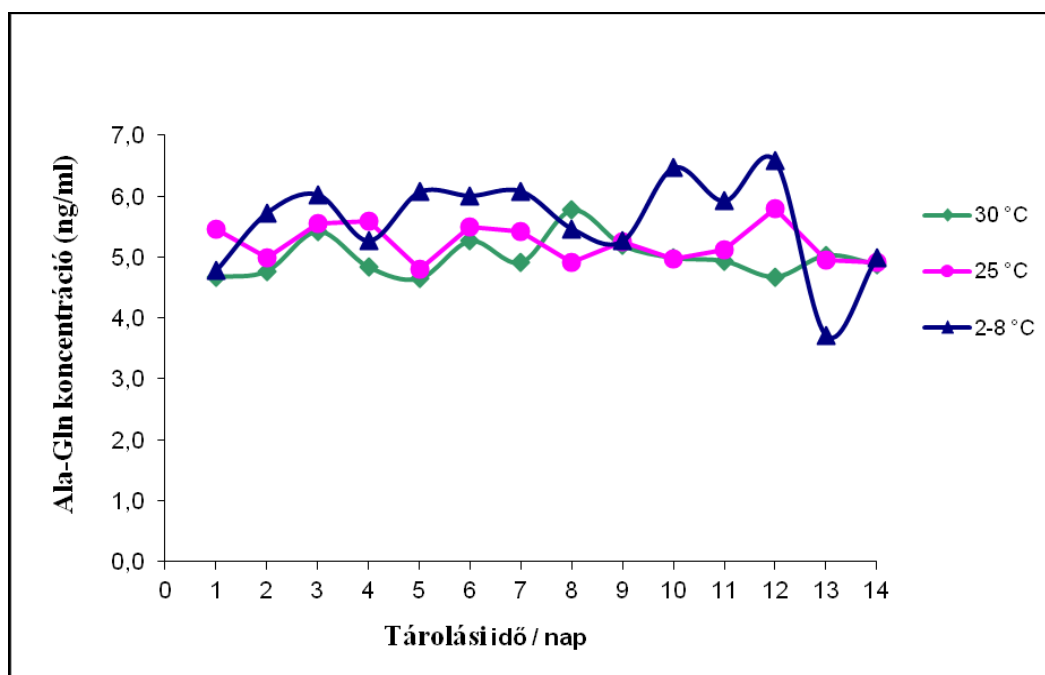
A keverékinfúzió stabilitása felületi feszültség mérések alapján 25 °C-on 13 napig, 2-8 °C és 30 °C-on 10 napig mutatnak stabilitást, utána kezd csökkenni a kohéziós munka.

A vizsgált beteg egyedi Magi-AIO-TPN mintái az adszorpcióra hajlamosító Ca-t az átlagnál nagyobb mennyiségben tartalmazzák, ezért különösen fontos számunkra, hogy ilyen esetekben is az érzékeny felületi feszültség eredmények megfelelőek. W_{coh} a három hőmérsékleten 10 napig átlag $53,8 \pm 4,6 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$.

4.6. Magisztrális All-in-One tápoldatok bomlásra érzékeny összetevőinek bomláskinetikája

4.6.1. A glutamin koncentráció mérések eredménye

A 13. ábrán látható a glutamin koncentrációjának napi ingadozása átlag $\pm 0,3$ ng/ml értékkel.



13. ábra -Glutamin stabilitása a három tárolási hőfokon

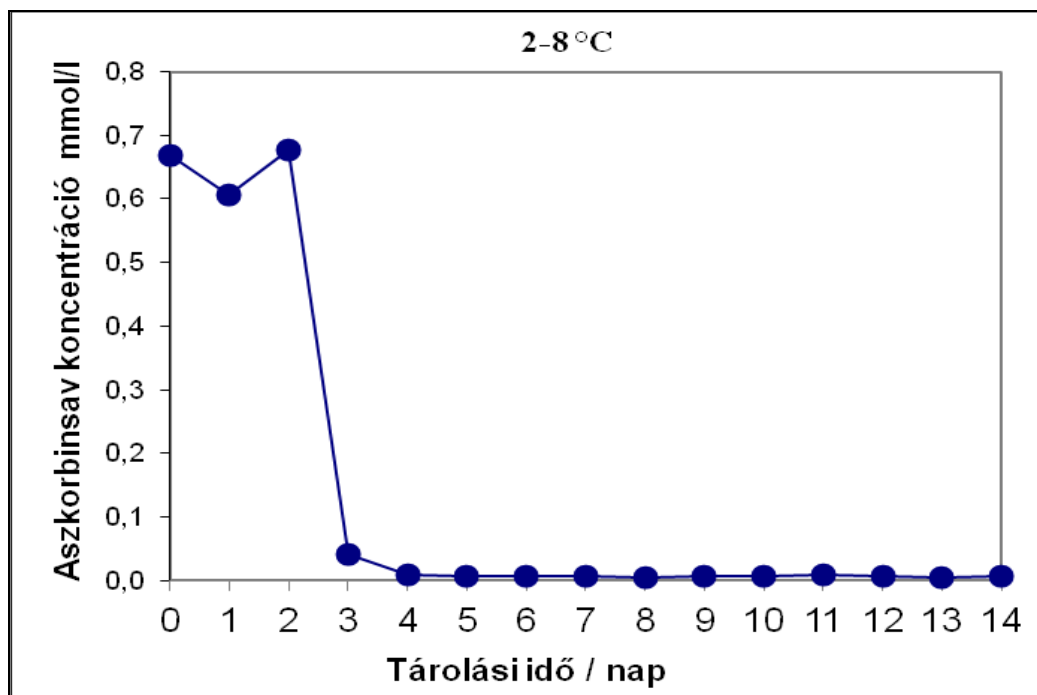
A vizsgált keverékinfúzióban az alanil-glutamin koncentráció 5 ng/ml, melynek stabilitása 14 nap alatt alig változott (13. ábra). Egyetlen esetben mértünk 4 ng/ml alatti értéket a 13. napi hűtött mintából, de a 14. napra ismét a normál értéket kaptunk vissza. Itt a mintafeldolgozás bizonytalansága valószínűsíthető.

Összességében elmondható, hogy a glutamin a vizsgálat idejéig, 14 napig bomlás nélkül eltartható mindhárom hőfokon.

4.6.2. Az aszkorbinsav bomlásának bemutatása

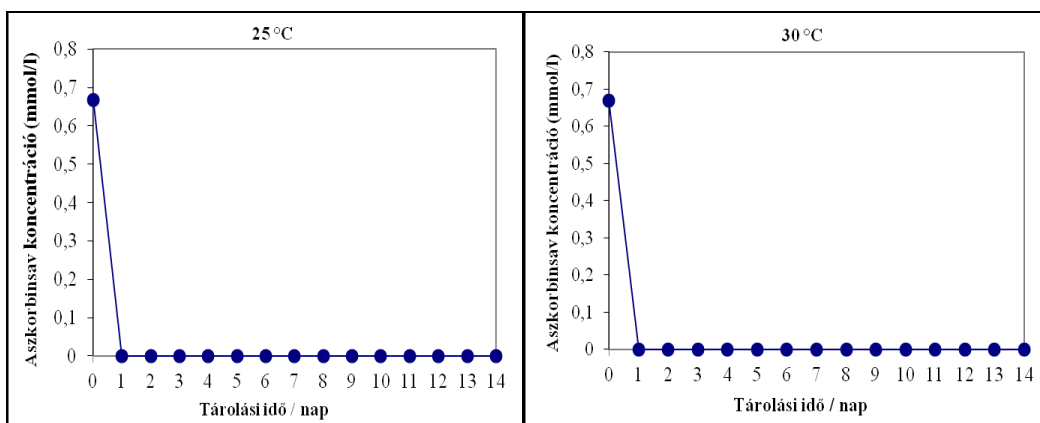
A 2-8 °C-on tárolt minták 48 órával később is tartalmaztak aszkorbinsavat, de a 3. napon az aszkorbinsav minden mintában teljesen elbomlott, mérhetetlenné vált. A

mérésekhez a kiindulási aszkorbinsav 100 mg/850 ml-es koncentráció 0,11765 mg/ml-nek illetve 0,668 mmol/l-nek felelt meg (14. ábra).



14. ábra - Aszkorbinsav koncentráció változása

25°C-on,30°C-on 24 óra után sem tudtunk aszkorbinsavat kimutatni (15. ábra)



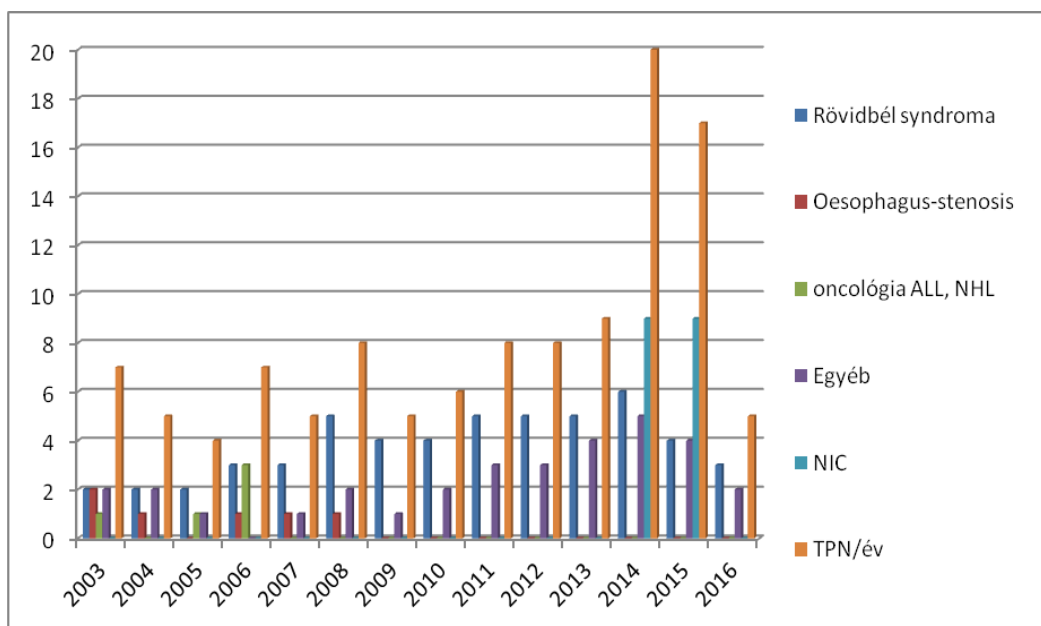
15. ábra - Aszkorbinsav koncentráció változása

5. MEGBESZÉLÉS

Magisztrális All-in-one tápoldat bevezetése

Értekezésemben a súlyos állapotú betegeink parenterális táplálására és későbbi otthontáplálásukra bemutattam egy új táplálásterápiát. 2003 óta eddig szakmai probléma nélkül 75 beteget kezeltünk ilyen módon. Mindez évente 5-8-20 súlyos, táplálkozásra képtelen beteg életminőségének javítását jelenti most is (16. ábra.)

Betegszám



16. ábra – TPN (betegek) / év, főbb diagnózis csoportonként

A betegre szabott táplálásterápia olyan gyógyszerelés, amellyel a beteg kórházi életminőség javulásán kívül otthon tartózkodása alatt is könnyítjük ápolását és segítünk az egész család pszichés megterhelésén is. A klinikai gyógyszerészet első lépéseit tettem meg a táplálásterápiában az új módszerrel, 10 évvel megelőzve korunkat. Az OPT finanszírozás is csak 2013-tól lett országszerte bevezetve.

Segédtablázat kidolgozása

Munkámnak alapja a bemutatott Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat, amellyel az orvosi táplálásterápia elméleti-gyakorlati lépéseit kötöttem össze a gyógyszerészi lehetőségekkel. Több gyógyszerész közreműködésével így ki

tudtuk venni a tápoldatok készítését osztályról infúziókészítésre is alkalmas gyógyszerertárba. Ez a lépés önmagában is nagy jelentőségű, lényegesen lecsökkentette az fertőzések kockázatát. A parenterális táplálás elméleti, gyakorlati kérdéseire bőségesen állnak, rendelkezésre útmutatók, irodalmi hivatkozások [Shanler és mtsai 1994, Ertl 1996, Pereira-Da-Silva és mtsai 2003, Tsang és mtsai 2005, Koletzko és mtsai 2005, Villet és mtsai 2005, Heidigger és mtsai 2007, Kreymann és mtsai 2007, Varga 2008, Calder és mtsai 2010, Turpin és mtsai 2013, Zhu és mtsai 2013, Turmezeiné Horváth és mtsai 2004, 2009, 2014, 2015].

Ma már újszülöttek táplálásterápiájában is részt veszünk. Jelenleg otthoni parenterális táplálás ellátással két 9 éves, egy 5 éves beteget és néhány egy-két hónapos kortól 1,5-3 éves korú gyermeket táplálunk. Időközben követve a szakmai fejlődés útját, a mellékhatások elkerülése végett a cseppinfúzió elindításakor fokozatos cseppszám emelést, leállításakor fokozatos cseppszám csökkentést javasoltam. Az otthon tápláltak ciklikus terápiája szintén ezt a célt szolgálja, estétől reggelig megkapják a szükséges energia mennyiségüket, ami mellé napközben egyedi képességük szerint per os táplálkoznak. Cél, minél előbb átállni enterális táplálásra! Az újszülött, parenterálisan táplált betegeink általában pár hét, hónap alatt átállíthatók enterális táplálásra, ha a műtét(ek) után maradt megfelelően működő, elégséges bélszakaszuk. Számukra jelenleg Laminar Air Flow boxban készül osztályon a parenterális tápoldatuk. A fejlődés útja a NIC-es betegek egyedi parenterális táplálásában is a központi infúziókészítés lesz [Collier és mtsai 1994, Christmann V 2013].

A Gyári-AIO tápoldatra való átállás megkönnyítené az otthontáplálás gyakorlatát (lejárát 2 év), azonban szemben néhány beteg tájékoztatóval, a gyakorlatban kicsiknél mégsem működik a „2 év felett adható” indikáció. Egy 5 éves gyermek Gyári-AIO-TPN átállítása után, vissza kellett állnunk korábbi Magi-AIO-TPN-jére magas laborértékei miatt (CN: >7-8 mmol/l). Felnőtt összetétel kisebb gyári kiszerezésben sem használható kisgyermekeknek. Az egyik gyári tájékoztató 11 év fölötti indikációja már reális lehetőség lehet számukra. Cél: a teljes parenterális táplálást lehetőleg kombináljuk enterális táplálással mindaddig, míg a per os táplálás nem fedezi a gyermek egész napi energia szükségletét.

A tápoldatok optimális tárolási körülményeinek meghatározása

Rendszeres laboratóriumi paraméterek ellenőrzése mellett biztosítani kell a tápoldatok mikrobiológiai, kémiai, fizikai stabilitását, a tárolási körülmények meghatározását. Otthontáplálás csak komoly feltételek mellett valósítható meg.

I. A minták sterilitásának, endotoxin mentességének igazolása

A táplálásterápia bevezetéséhez alapfeltétel a sterilitás. Munkám első lépéseként igazoltam, hogy a Magi-AIO-TPN készítés steril körülmények közötti elkészítése megfelelő, a 14 napos időszak alatt, illetve fél év után egyik mintában sem volt kimutatható endotoxin, baktérium vagy gomba.

II. Stabilitás követésének eredményei

A zsíremulziók tartós minőségét a cseppállandóság szabja meg. Mintáimban a cseppeloszlás Gauss-görbe szerinti. A parenterális tápoldatok alapját képező o/v szerkezetű, kilomikron méretű zsíremulzióival ma már zsírembólia nem fordul elő [Pertkiewicz és mtsai 2009]. A cseppállandóságot 7-10 napig hűtőben tárolva megfelelőnek találtam, a 25°C-on tartott B/III minták stabilitása még kedvezőbb. Gyári AIO készítmények betegtájékoztatóikban megadják eltartási adataikat: Felhasználásra kész eltartásuk „7 nap hűtőben+ 1nap 25 °C-on”.

Értekezésemben a Magi-AIO tápoldatok mikrobiológiai, kémiai, fizikai stabilitás vizsgálatainak eredményei meghaladják a felhasználásra kész állapotú gyári tápoldatok eltarthatóságát, így alátámasztott a Magi-AIO-TPN 4 napos tárolási idejének meghosszabbítás igénye.

II/1. Fizikai-kémiai vizsgálatok eredményei

I/a Az emelt ion koncentrációjú 2-8°C és 25°C-on tartott betegmintáim zéta potenciál értékei szignifikáns, $p=0,007$ és $0,02$ eltérést mutattak a szobahőmérsékleten tartott minták javára, de a (-15)-(-25) mV zéta potenciál értékek megfelnak a gyenge és mérsékelt stabilitású zsíremulzió besorolásnak.

Magyarországon máshol nincs gyermek Magi-AIO táplálás, így hazai adatokkal nem lehet összehasonlítani értekezésem eredményeit. Külföldi irodalomban pl. egy NIC-es vizsgálatban a zéta potenciál értékek (-32)-(-38) mV közötti voltak [Bourcier és mtsai 2015].

1/b A stabilitás jele a cseppméret állandóság is. Méréseim alapján a Soluvitos tápoldatban a cseppméret átlaga $630 \pm 58,3$ nm volt 96,7%-ban. A Soluvit nélküli, tápoldatok lipidcseppméreteinek átlaga 472 ± 53 nm 97,8%-ban. Nem releváns a cseppméretek átlaga közötti különbség, a Soluvit számottevően nem befolyásolja a cseppméretek nagyságát. A NIC-es vizsgálatban 380-780 nm közöttiek a cseppméretek [Bourcier és mtsai 2015].

0-28 napi időszak alatt a kritikus cseppméret előfordulás a Soluvit nélküli B/III (Mg-aszpartát - Mg-szulfát csere) tápoldatban volt a legkevesebb, a jelenleg használt B/I tápoldat Mg vegyülete ezért átcserélhető Mg-szulfát-ra. A tápoldat költséghatékonyabban előállítható, hosszabb ideig tárolható. Megmaradhat újszülöttek számára a Ca-glükonát szerves vegyület is, együtt kaphatnak életkori igényük szerint így magasabb Ca és P ionpótlást kisebb precipitáció veszéllyel.

Újszülött osztályon az 1,2 μm lipidszűrő, gyermekeknél, otthontápláltaknál az 5 μm -es lipidszűrő használata növeli a megbízhatóságot. A napi TPN adagnál a 21., 28. napon előfordulhat 3%nyi 4,15 -5,56 μm közötti cseppméretek, mennyisége jelentéktelen az egész napihoz képest. A három hőmérsékleten végzett 28 napos vizsgálat alátámasztja, hogy 5 μm -es lipidszűrővel minden vizsgált tápoldat használható a mért időszak alatt.

1/c Polidiszperzitási index 0,2-0,4 közötti értéke stabilitásra ad tájékozódást. A zsíremulzió nem tekinthető stabilnak nagyobb 0,4-nál. A mért mintákban a PDI minden mintában az alsó határérték 0,2 körül mozgott, tehát stabil.

1/d A felületi feszültség mérések hűtős mintáinál 10 napig, 25 °C-on 14 napig mutattak egyenletes értéket az adszorpcióra fokozottan hajlamos magasabb kalcium tartalom ellenére is. Ezzel a hosszabb eltartási idő megadása szintén alátámasztható.

II/2. Kémiai vizsgálatok eredményei

2/a. A dipeptid formában mért glutamin mindhárom hőfokon megtartotta stabilitását a vizsgálat idején. Két hétig, a vizsgált időszak alatt biztonságosan hozzá elegyíthető az aminosav infúzióhoz.

2/b. Az aszkorbinsav a legkevésbé stabil vitamin, reverzibilisen bontja az oxigén (oldott levegő, glükóz) dehidro-aszkorbinsavvá (DHA), aminek biológiai aktivitása még hasonló a C-vitaminéhoz, de ennek a további degradációja már

irreverzibilis. A DHA tovább oxidálódik oxálsavvá, amiről toxikus hatást feltételeznek, illetve különösen a szervesen kalciummal oldhatatlan kalcium-oxalát csapadékot alkothat [Allwood és mtsai (1992, 1998)].

Riberio és mtsai (2011) a hűtött mintákból 72 óra után minimális aszkorbinsav csökkenést tapasztaltak. A szobahőmérsékleten tárolt mintákban közel 86%-os aszkorbinsav szintet mértek Gibbons és mtsai (2001). Vasquez és mtsai (2009) is hasonló eredményre jutottak 48 óra elteltével: 25°C-on kb.15-20%-os aszkorbinsav csökkenést tapasztaltak. Az aszkorbinsav oxidáció csökkentése többretegű műanyag zsákokban való tárolással érhető el. Fontos, hogy az oxigén jelenlétét minimálisra kell csökkenteni a zsákok feltöltése és tárolása közben [Berger szerint 2009].

Gyors aszkorbinsav csökkenés akkor következik be Allwood és mtsai (1992 és 1998) szerint, ha az oxigén nem kizárható és a TPN oldat rezet tartalmaz nyomelemként. A magisztrális all-in-one táplálásterápia gyakorlatában mindkét kitétel jelen van, ezért kezdettől fogva a szükséges vízben oldódó vitaminokat naponta adjuk frissen, az EVA zsákokban elkészített tápoldatokhoz. Továbbá az aminosavak, vitaminok fényérzékenysége miatt, minden tápoldat zsákot alufóliával is védünk a szórt fény ellen [Raphael és mtsai 2006].

6. KÖVETKEZTETÉSEK, ÚJ EREDMÉNYEK

A parenterális táplálás terápiaiban az új Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat bevezetése minőségi változást hozott a klinikán.

1. Értekezésemben bemutattam a Magi-AIO-TPN rendszer gyermekgyógyászati alkalmazásának magyarországi implementálását. A magisztrális tápoldat megfelelő fizikai-kémiai stabilitását, sterilitását mikrobiológiai és stabilitásmérések eredményeivel támasztom alá 3 hőmérsékleten 14 napi mérésekkel, kiegészítve a 21. és 28. napon mért adatokkal.
2. Az országban első gyermekgyógyászati parenterális táplálást végző helyen, 2003 óta 75 csecsemő, kis gyermekek táplálásához alkalmazott magisztrális AIO infúziókeverék összeállítása során szerzett tapasztalataim felhasználásával, megfelelő felszerelésű intézeti/kórházi gyógyszerárba adaptálható előállítási metodikát dolgoztam ki.
3. Mikrobiológiai, fizikai-kémiai stabilitás-vizsgálatok eredményeivel alátámasztottam a több, mint egy évtizedes táplálásterápiában szerzett gyakorlatom helyességét, amit a hosszan parenterálisan táplált gyermekek életminőség javulása is bizonyít.
4. A szerves és a szervetlen Ca- és Mg-sókat tartalmazó emulziók stabilitás-vizsgálatainak eredményei szerint előállítási költség csökkenthető. A B/III tápoldat (Mg-aszpartát - Mg-szulfát csere) összetételre való áttérés a felhasználási idő minimum 10 napra hosszabbítását teszi lehetővé 2-8 °C-on, 25 °C-on tárolva 14 napig 5 µm-es szűrő használatával.
5. A homogenizált, extra ion összetételű beteg mintáinak zéta potenciál értékei (-20) mV körüli értékkel megfelelő stabilitásúak. A felületi feszültség mérések is 25 °C-on 13 napig, 2-8 °C és 30 °C-on 10 napig nem mutattak változást. A szobahőmérsékleten tartott zsíremulzió minták mérési eredményei egyenletesebbek, kedvezőbb stabilitási eredményeket mutatnak.
6. Újszülött osztályon az 1,2 µm lipidszűrő, otthontápláltaknál az 5 µm-es lipidszűrő használata növeli a betegbiztonságot. Nagyszámú, három

hőmérsékleten végzett 28 napos vizsgálat eredményeivel támasztom alá, hogy még a tárolási hőmérséklet ingadozása esetén is (nagyobb hőmérsékletingadozás), 5 µm-es szűrővel minden tápoldat használható.

7. Igazoltam a bomlásra érzékeny aminosav összetevők közül a glutamin eltarthatóságát, hozzáelegyíthetőségét az aminosav infúzióhoz. Igazoltam az aszkorbinsav gyors bomlását. A 2-8 °C-on tárolt minták 48 órával később is tartalmaztak aszkorbinsavat. 25 °C és 30 °C-on tárolva másnapra az aszkorbinsav már teljesen elbomlott, ezért felhasználás előtt, naponta adandó a keverékinfúzióhoz.

Munkám következtetései a több mint egy évtizedes empirikus gyakorlat gyógyszerminőségi szempontú alátámasztása.

A MUNKA GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Az új Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat bevezetésével minőségi változást értünk el a parenterális táplálásterápia gyakorlatunkban. Csökkent a táplálással kapcsolatos hibalehetőség, csökkent a nővérmunka, javult a betegek életminősége, lehetővé vált általa az Otthoni Parenterális Táplálás számtalan előnyével. Példánk bemutatja, osztályról hogyan lehet steril, biztonságos körülmények közé vinni a magisztrális all-in-one parenterális tápoldat, keverék infúzió elkészítését

Az eredmények megerősítik 13 éves empirikus gyakorlatunk helyességét, 6-7 napig használt tápoldatoknál sem tapasztaltunk mellékhatást. Két hosszú ideje, 9 év óta és egy 5 éve parenterálisan táplált betegnél kolesztázist eddig nem észleltünk, májenzimeik most is GOT/GPT 20-40 U/l normál értékűek.

Az értekezésben bemutatott módszer minden táplálással foglalkozó csoportnak ajánlható. A Táplálási Team-ben résztvevő orvosok, gyógyszerészek számára hasznos, gyors segédeszköz önellenőrzéshez is az életkor szerinti, minimum-maximum ml/ttkg/nap táblázat.

További eredményem, hogy adataim közzétételével, csatlakozva a felnőtt gasztroenterológia törekvéseihez, hozzájárultam az Otthoni Parenterális Táplálás Centrumok kijelöléséhez, a finanszírozás elindításához. Az országban csak nálunk működik Gyermekek Otthoni Parenterális Táplálás Centrum ellátás.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Országos felmérések eredménye alátámasztja, hogy a betegek tápláltsági állapota kórházainkban nem megfelelő annak ellenére, hogy vizsgálatok igazolják, a jól beállított tápláltság fenntartása rövidíti a gyógyulási időt. Értekezésemben a klinikai gyógyszerészet első lépéseivel egy új táplálásterápia bevezetését mutatom be az ország egyetlen működő gyermekgyógyászati magisztrális táplálásterápiát alkalmazó centrumában. A Gyermek parenterális táplálás-terv táblázat lehetővé tette, hogy a tápoldatok elkészítését steril, gyógyszerári körülmények közé vigyük, valamint megteremtette az otthoni parenterális táplálás bevezetésének lehetőségét, növelve a betegek életminőség javulását és lecsökkentve az infekcióveszély kockázatát. Értekezésemben bemutattam az új Magisztrális All-In-One tápoldatok mikrobiológiai, kémiai, fizikai stabilitás vizsgálatainak eredményeit, mellyel alátámasztottam a jelenleg 4 nap tárolási idő meghosszabbításának lehetőségét.

A mikrobiológiai sterilitás, endotoxin-mentesség igazolása után, további fizikai-kémiai stabilitás-vizsgálati eredmények is igazolták a 13 éve használt gyakorlatunk megbízhatóságát. A tápoldatok zéta potenciál értékei, mint kolloid oldat jellemző a kezdeti instabilitás sávnak megfelelő. A minták eredményeinél a polidiszperzitási index a vizsgálat teljes időtartama alatt a 0,2 alsó határ körül mozgott. A 234 minta 28 napig tartó vizsgálatában az 5 µm-nél kisebb cseppméret megtartása 97,8%-os volt. Vörösvértestek méreténél nagyobb lipidcseppet egyetlen mintában sem találtam. Az esetlegesen kialakuló, az 5 µm-es mérethatárt meghaladó lipidcseppek vénába jutását az 5 µm átmérőjű szűrő használatával akadályozhatjuk meg a terápia során. A vizsgált tápoldatokból a B/III (Mg-aszpartát helyett Mg-szulfát) összetételű tápoldat optimális eltarthatóságára a sokrétű vizsgálatok eredményeinek elemzése szerint 2-8 °C-on 10 nap és 25 °C-on tárolva minimum 13 nap javasolható. Irreverzibilis elváltozás a gyakorlatban 2003-tól 2016-ig tartó időszakában egyszer sem fordult elő.

8. SUMMARY

The results of national surveys confirm that the nutritional status of patients in hospitals is not adequate despite the fact that previous studies prove that the maintenance of a well-adjusted nutrition shortens the healing time. In my thesis, I present the introduction of a new nutritional therapy in the only pediatric centre of the country using magistral nutrition therapy.

The development of an auxiliary table enabled the preparation of sterile nutrient solutions in pharmacy circumstances, and thus creating the possibility of the introduction of home parenteral nutrition, and increasing the improvement in reducing the risk of infection in patients with compromised quality of life.

In my thesis I presented the results of the microbiological, chemical and physical stability investigations of new Magisterial All-In-One-TPN nutrition solutions, which confirmed the possibility of extending the current 4-day shelf life. After the confirmation of microbial sterility and the proof of endotoxin-free, additional physical-chemical stability tests also demonstrated the reliability of the 13-year practice. The zeta-potential values of the examined nutrition admixtures showed adequate stability. The results of the polydispersity index were around the lower limit of 0.2 during the entire study period.

97.8% of the droplet size of the 234 examined samples remained smaller than 5 μm within the entire 28-day study period. No lipid droplet of larger diameter than that of the red blood cells was found in any sample. In order to prevent the release of lipid droplets of larger than 5 μm diameter into the veins, the use of filters of the same or smaller diameters can be proposed. Based on the results of the stability studies 10 day-storage can be recommended under 2-8 $^{\circ}\text{C}$ and 13 day 25 $^{\circ}\text{C}$ temperature conditions for the nutrition admixtures containing magnesium sulfate instead of magnesium aspartate. Irreversible changes were not occurred within the investigational period of 2003-2016.

9. IRODALOMJEGYZÉK

- Agostoni C, Axelson I, Colomb V, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis JWL, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D. (2005) The need for nutrition support teams in pediatric units: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. Hepatology and Nutrition (ESPHGAN) Committee on Nutrition, European Society for Paediatric Gastroenterology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41(1): 8-11.
- Allison SP. (2000) Malnutrition, disease and outcome. *Nutrition*, 16: 590-593.
- Allwood MC, Brown PW, Ghedini C, Hardy G. (1992) The stability of ascorbic acid in TPN mixtures stored in a multilayered bag. *Clin Nutr*, 11: 284-288.
- Allwood MC, Kearney MCJ. (2003) Review article. Compatibility and Stability of Additives in Parenteral Nutrition Admixtures. *J pediatric Child Health*, 39(8): 613-617..
- Ament ME, Geggel HS, Heckenlively JR, Martin DA, Koople J. (1986) Taurine supplementation in infants receiving long-term parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr*, 5(2): 127-135.
- Amiot A, Messing B, Corcos O, Panis Y, Joly F. (2013) Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr*, 32(3): 368-374.
- Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J, Alcindor G. (2004) Liver Function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: Comparison of 2 fat emulsions. *J Parenter Enteral Nutr*, 28(3): 142-148.
- Arnold WC. (1990) Parenteral nutrition, fluid and elektrolite therapy. *Pediatr Clin North Am*, 37(2): 449-461.
- Arvanitakis M, Coppens P, Doughan L, Van Gossumd A. (2009). Nutrition in care homes and home care: Recommendations a summary based on the report approved by the Council of Europe. *Clin Nutr*, 28(5): 492-496.

- Balboa Cardemil P, Castillo Durán C. (2011) Risk factors of bloodstream infections associated with parenteral nutrition in pediatric patients. *Nutr Hosp*, 26(6): 1428-1434.
- Balogh J, Kiss D, Dredan J, Puskas I, Csempesz F, Zelko R. (2006) Tracking of the kinetic stability of 2 types of total nutrient admixtures containing different lipid emulsions. *AAPS Pharm SciTech*, 7(4): 98.
- Berger MM. (2009) Vitamin C Requirements in Parenteral Nutrition. *Gastroenterology*, 137: S70-S78.
- Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, Hendriks JC, Vissers RK, Wanten GJ. (2010) Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr*, 29(4): 464-468.
- Bouchoud L, Sadeghipour F, Klingmüller M, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. (2010) Long-term physico-chemical stability of standard parenteral nutrition for neonates. *Clin Nutr*, 29(6): 808-812.
- Bourcier E, Poullain-Termeau S. (2015) Parenteral nutrition in a neonatal intensive care unit: galenic stability of four all-in-one admixture. *Eur J Hosp Pharm*, 22: 285-290.
- Calder P, Jensen GL, Koletzko BV, Singer P, Wanten GJ. (2010) Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions. *Int Care Med*, 36: 735-749.
- Calder PC, Deckelbaum RJ. (1999) Dietary lipids: more than just a source of calories. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2(2): 105-107.
- Chessex Ph, Gagne G, Pineault M, Vaucher J, Bisallion S, Brisson G. (1989) Metabolic and clinical consequences of changing from high-glucose to high-fat regimens in parenterally fed newborn infants. *J Pediatr*, 115(6): 992-997.
- Chiarelli AG, Ferrarello S, Piccioli A, Abate A, Chini G, Berioli MB, Peris A, Lippi R. (1996) Total enteral nutrition versus mixed enteral and parenteral nutrition in patients in an intensive care unit. *Minerva Anestesiol*, 62 (1-2): 1-7
- Chien S, Zhang F, Niu W, Ehringer W, Chiang B, Shi X, Gray LA Jr. (2000) Fructose-1,6-diphosphate and a glucose-free solution enhances functional

recovery in hypothermic heart reservation. *J Heart Lung Transplant*, 19(3): 277-285.

- Choban PS, Burge JC, Scales D, Flancbaum L. (1997) Hypocaloric nutrition support in hospitalized obese patients: a simplified method for clinical application. *Am J Clin Nutr*, 66(3): 546-550.
- Christmann V, Visser R, Engelkes M, de Grauw AM, van Goudoever JB, van Heijst AF. (2013) The enigma to achieve normal postnatal growth in preterm infants - using parenteral or enteral nutrition. *Acta Paediatr*, 102(5): 471-479.
- Cober MP, Stout SM. (2011) Cyclic Parenteral Nutrition Infusion: Considerations for the Clinician. *Practical Gastroenterology*, 35(7): 11-24.
- Collier S, Crough J, Hendricks K, Caballero B. (1994) Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract*, 9(2): 65-68.
- Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C. (2000) Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *J Parenter Enteral Nutr*, 24(6): 345-350.
- Crary SE, Hall K, Buchanan GR. (2011) Intravenous Iron Sucrose for Children with Iron Deficiency Failing to Respond to Oral Iron Therapy. *Pediatr Blood Cancer*, 56(4): 615-9.
- Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B. (2000) Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology*, 119(6): 1496-1505.
- Crook MA, Collins D, Swaminatham R. (1996) Severe hypophosphataemia related to refeeding. *Nutrition*, 12(7-8): 538-539.
- Darmaun D, Roig J-C, Auestad N, Sager BK, Neu J. (1997) Glutamine metabolism in very low birth weight infants. *Pediatr Res*, 41: 391-396.
- Detsky AS. (1995) Evaluating a mature technology: long term home Parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 108(4): 1302-1304.
- Deutsch-Österreichische Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung. (1987) Empfehlungen zur parenteral Infusions- und Ernährungstherapie im Kindesalter. *Infusionstherapie*, 14(1): 41-44.

- Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, Heyland DK. (2004) Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intens Care Med*, 30(8): 1666-1671.
- Dickerson RN. (2014) Hypocaloric, High-Protein Nutrition Therapy for Critically Ill Patients With Obesity. *Nutr Clin Pract* 29(6): 786-791.
- Driscoll DF, Bacon MN, Bistrrian BR. (2000) Physicochemical stability of two types of intravenous lipid emulsion as total nutrient admixtures. *JPEN*, 24(1): 15-22.
- Driscoll DF. (2005) Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Clin Nutr Metab Care*, 8: 297-303.
- Driscoll DF. (2006) Lipid Injectable Emulsions. *Nutr in Clin Pract*, 21: 381-386.
- Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HS. (1968) Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery*, 64(1): 134-142.
- Ekema G, Milianti S, Boroni G. (2009) Total parenteral nutrition in patients with short bowel syndrome. *Minerva Pediatr*, 61(3): 283-291.
- Ertl T. (1996) Parenterális táplálás hatása a sav-bázis háztartásra újszülöttekben. *Gyermekgyógyászat, Különkiadás*: 69-76.
- Fekete M. (1996) Nyomelemek 1: Physiologiai és pathophysiologiai alapok. *Gyermekgyógyászat, (Különkiadás)*: 77-83.
- Fenoll J, Martínez A, Hellín P, Flores P. (2011) Simultaneous determination of ascorbic and dehydroascorbic acids in vegetables and fruits by liquid chromatography with tandem-mass spectrometry. *Food Chemistry*, 127(1): 340-344.
- Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, Zhou J, Iglesias J, Duggan C, Jaksic T. (2009) Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 44(5): 928-932.
- Fomon S.J. (1991) Requirements and recommended dietary intake of protein during infancy. *Pediatr Res*, 30(8): 391-395.

- Forchielli ML, Bonoli A, Preite I, Stancari A, Maselli S, Guarguaglini AM, Mignini I, Masi M, Puggioli C, Bersani G. (2014) Parenteral nutrition admixtures for pediatric patients compounded with highly refined fish oil-based emulsion: Assessment of physicochemical stability. *Clin Nutr*, 33(6): 1127-1131.
- Fürst P, Kuhn KS. (2000) Fish oil emulsions: what benefits can they bring? *Clin Nutr*, 19(1): 7-14.
- Fürst P, Pogan K, Stehle P. (1997) Glutamine dipeptides in clinical nutrition. *Nutrition*, 13(7-8): 731-737.
- Gargasz A.. (2012) Neonatal and Pediatric Parenteral Nutrition. *AACN Advanced Critical Care*, 23(4): 451-464.
- Geggel HS, Ament ME, Heckenlively JR, Martin DA, Kopple JD. (1985) Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med*, 312(3): 142-146.
- Gibbons E, Allowood MC, Neal T, Hardy G. (2001) Degradation of dehydroascorbic acid in parenteral nutrition mixtures. *J of Pharm Biomed Analysis*, 25(3-4): 605-611.
- Global Manager PN Compatibility, Kabiven Innovation Centre. (2008) Summary Stability Statement. Fresenius Kabi
- Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. (2004) Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition*, 20(10): 843-848.
- Greenwood R, Kendall K. (1999) Electroacoustic studies of moderately concentrated colloidal suspensions. *J Eur Ceram Soc*, 19(4): 479-488.
- Hanaor DAH, Michelazzi M, Leonelli C, Sorrell CC. (2012) The effect of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO₂. *J Eur Ceram Soc*, 32(1): 235-244.
- Handrup MM. (2011) Central Venous Catheters and Catheter Locks in Children with Cancer: a Prospective Randomized Trial of Taurolidine versus Heparin. *Pediatr Blood and Cancer*, 57(5); 705-897.

- Hardy G, Puzovic M. (2009) Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions. *Nutr Clin Pract*, 24(5): 616-625.
- Harsányi L. (2001) Ajánlások felnőttek parenterális és enterális táplálásokkal történő kezeléséhez. A Klinikai Táplálás Osztrák Munkaközössége (AKE) Tudományos információk a klinikai táplálás tárgyköréből. *Fresenius Kabi INFO*, 3(10): 3-44.
- Heidegger CP, Romand JA, Miriam MT, Pichard C. (2007) Is it now time to promote mixed enteral and parenteral nutrition for the critically ill patient. *Int Care Med*, 33(06): 963-969.
- Heudi O, Kilinc T, Fontannaz P. (2005) Separation of water-soluble vitamins by reversed-phase high performance liquid chromatography with ultra-violet detection: application to polyvitaminated premixes. *J Chromatogr* 1070(1-2): 49-56.
- Howard L. (2002) Length and quality life on home parenteral nutrition. *J Parenter Enter Nutr*, 26(5): S55-S59.
- Huba A, Lipovszki Gy. *Méréselmélet*. BME MOGI, Budapest, ISBN 978-963-313-171-8, 2014: 4. fejezet.
- Huisman-de Waal G, Schoonhoven L, Jansen J, Wanten G, van Achterberg T. (2007) The impact of home parenteral nutrition on daily life – A review. *Clin Nutr*, 26(3): 275-288.
- Hulst JM, Zwart H, Hop WC, Joosten KF. (2010) Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*, 29(1): 106-111.
- Ivanovic D, Popovic A, Radulovic D, Medenica M. (1999) Reversed-phase ion-pair HPLC determination of some water-soluble vitamins in pharmaceuticals. *J Pharm Biomed Anal* 18(6): 999-1004.
- JA Wanten G és Calder PC. (2007) Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*, 85(5): 1171-1184.
- Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B, DGEM Steering Committee. (2015) Parenterale Ernährung von Kindern und Jugendlichen: Empfehlungen und Experten-Statements. *Monatsschr Kinderheilkd* 163: 150. DOI:10.1007/s00112-014-3278-3.

- Johnson OL, Washington C, Davis SS, Schaupp K. (1989) The destabilization of parenteral feeding emulsions by heparin. *Int J Pharm*, 53(?): 237-240.
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, Twomey P. (1997) Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. *Clin Nutr*, 16(4): 193-218.
- Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, Joly F, Rasmussen H, Strauss BJ, Wanten G, Smith R, Abraham A, Szczepanek K, Shaffer J. (2013) Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid) A double-blind, randomised, multicentre study in adults. *Clin Nutr*, 32(2): 224-231.
- Koletzko B, Akerblom H, Dodds P, Ashwell M. (eds.) *Early Nutrition and Its Later Consequences: New Opportunities. Perinatal Programming of Adult Health – EC Supported Research.* Springer, New York, 2005: 64-95.
- Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. (2005) Guidelines for the Parenteral Nutrition Working Group. 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*, 41(Suppl.2): S7, S15, S44.
- Koletzko B. Ernährung, Wasser- und Mineralhaushalt In: *Pädiatrie – Grundlagen und Praxis*, Lentze, Schaub, Schulte, Springer (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2001: 207-213.
- Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas ZB, Plauth M. (2003) Espen guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr*, 22(4): 415-421.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, and an adhoc ESPEN Working Group. (2003) Nutritional Risk Screening (NRS 2002): A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*, 22(3): 321-336.
- Kovácsné Balogh J, Zelkó R, Vincze Z. (2004) A parenterális táplálás gyógyszerészeti vonatkozásai I. *Gyógyszerészet*, 48: 666-671.

- Kovácsné Balogh J, Zelkó R, Vincze Z. (2005) A parenterális táplálás gyógyszerészeti vonatkozásai II. Egyedi parenterális oldatkeverékek. *Gyógyszerészet*, 49: 92-97.
- Krawinkel M. (2004) Parenteral nutrition-associated cholestasis: what do we know - what can we do? *Eur J Pediatr Surgery*, 14(4): 230-234.
- Kreymann KG, Heer G, Felbinger T, Kluge Nierhaus SA, Suchner U, Meier RF. (2007) Ernährung kritisch Kranker auf der Intensivstation. *Internist*, 48(10): 1084-1092.
- Ladefoged K, Efsen F, Krogh Christoffersen J, Jarnum S. (1981) Long-term parenteral nutrition. II. Catheter-related complications. *Scan J Gastroenterol*, 16(7): 913-919.
- Larchet M, Jos J, Ricour C. (1985) Cyclic parenteral nutrition in children and glucose metabolism. *Arch Fr Pediatr*, 42(1): 597-600.
- Lelovics Zs, Figler M. (2008) Tápláltsági állapotot felmérő validált módszerek. *Új Diéta*, 5: 26-27.
- Machay T, Tulassay T. Teljes parenterális táplálás csecsemő- és gyermekkorban. In: Tulassay T (szerk.): *Gyermekgyógyászati Útmutató 2003. Klinikai irányelvek kézikönyve. Diagnosztikus és terápiás ajánlások gyermekgyógyászati kórképekhez és tünetekhez*. Mediton, Budapest, 2003: 95-103.
- Machay T. Teljes parenterális táplálás csecsemő- és gyermekkorban. In: Tulassay T (szerk.): *Gyermekgyógyászati Útmutató 2004. Klinikai irányelvek kézikönyve. Diagnosztikus és terápiás ajánlások gyermekgyógyászati kórképekhez és tünetekhez*. Mediton, Budapest, 2004: 265-274.
- Manning RJ, Washington C. (1992) Chemical stability of total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm*, 81: 1-20.
- Masuda S, Oka R, Uwai K, Matsuda Y, Shiraishi T, Nakagawa Y, Shoji T, Mihara C, Takeshita M, Ozawa K. (2009) Development of clinical application for a nutritional prescription support system for total parenteral/enteral nutrition. *Yakugaku Zasshi – J Pharm Soc Jpn*, 129(9): 1077-1086.
- Matuchansky C, Messing B, Jeejeebhoy KN, Beau P, Beliah M, Allard JP. (1992) Cyclical parenteral nutrition. *Lancet*, 340(8819): 588-592.

- Maxfield D. (2001) Perioperative nutritional support. *Nutr Clin Pract*, 16: 69-73.
- Meguid MM, Laviano A. (2001) Malnutrition, outcome and nutritional support: time to revisit the issues. *Ann Thorac Surg*, 71(3): 766-768.
- Mestyán Gy. (1982) Kis súlyú újszülöttek parenterális táplálása. *Orv Hetil*, 123: 1023-1030.
- Moore FA. (1992) Early enteral feeding, compared with parenteral, reduced postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg*, 216(2): 172-183.
- Mullady DK, O'Keefe SJD. (2006) Treatment of intestinal failure: home parenteral nutrition. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*, 3(9): 492-504.
- Murai DT. (2002) Are femoral Broviac catheters effective and safe? A prospective comparison of femoral and jugular venous broviac catheters in newborn infants. *Chest*, 121(5): 1527-1530.
- Mutanen A, Mäkitie O, Pakarinen MP. (2013) Risk of Metabolic Bone Disease is Increased Both during and after Weaning off Parenteral Nutrition in Pediatric Intestinal Failure. *Horm Res Paediatr*, 79(4): 227-235.
- Nádasdyné Unghváry I. (1996) A parenterális táplálás gyógyszerészeti vonatkozásai. *Gyógyszereink*, 46: 30-34.
- Narici MV és Maffulli N. (2010) Sarcopenia: characteristics, mechanisms and functional significance. *Br Med Bull*, 95(1): 139-159.
- Nicol JJ, Hoagland RL, Heitlinger LA. (1995) The prevalence of nausea and vomiting in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*, 10(5): 189-192.
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. (2002) Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*, 30(9): 2022-2029.
- Országos Gyógyszerészeti Intézet. (2012) GYEMSZI-OGYI Módszertani levele; Parreterális készítmények előállítása. OGYI-P-68-2008/2012.
- Osland EJ, Ali A, Isenring E, Ball P, Davis M, Gillanders. (2014) Review Article Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition guidelines for

supplementation of trace elements during parenteral nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr*, 23(4): 545-554.

- Paltrinieri AL, Cheng I, Chirit M, Turnock K. (2016) Arch Dis Child Educ Pract Ed edpract-2015-308347Published Online First: 13 April 2016.
- Patel P, Bhatia J. (2016) Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant Review. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2016) DOI10.1016/j.siny.2016.08.002.
- Pereira-Da-Silva L, Nurmamodo A, Videira Amaral JM, Rosa ML, Almeida MC, Ribeiro ML. (2003) Compatibility of Calcium and Phosphate in Four Parenteral Nutrition Solutions For Preterm Neonates. *Am J Health Syst Pharm*, 60(10): 1041-1044.
- Pertkiewicz M, Cosslett A, Mühlebach S, Durick SJ. (2009) Basic in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 4(3): e117-e119.
- Pichard C és Kudsk KA. *From Nutrition Support to Pharmacologic Nutrition in the ICU*. Springer, Berlin Heidelberg, 2000: 38-53.
- Pichard C, Schwarz G, Frei A, Kyle U, Jolliet P, Morel P, Romand JA, Sierro C. (2000) Economic investigation of the use of three-compartment total parenteral nutrition bag: prospective randomized unblinded controlled study. *Clin Nutr*, 19(4): 245-251.
- Pichler J, Chomtho S, Fewtrell M, Macdonald S, Hill SM. (2013) Growth and bone health in pediatric intestinal failure patients receiving long-term parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, 97(6): 1260-1269.
- Pieroni KP, Nespore C, Garcia M, Hurwitz M, Berquist WE, Kerner JA. (2013) Evaluation of ethanol lock therapy in pediatric patients on long-term parenteral nutrition. *J Nutr Clin Pract*, 28(2): 226-231.
- Piper HG, de Silva NT, Amaral JG, Avitzur Y, Wales PW. (2013) Peripherally inserted central catheters for long-term parenteral nutrition in infants with intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 56(5): 578-581.
- Piper SN, Beschmann RB, Schade I, Schellhaass A, Boldt J, Röhm KD. (2008) Hepatocellular integrity in patients requiring parenteral nutrition: comparison

of a fish oil containing new lipid emulsion versus a lipid emulsion based on olive an soybean oil. *Clin Nutr*, 3(1): 136.

- Planas M, Porta I, Sagrista ML, Mora M, Padró JB, Picó M. (1999) Fatty acid composition of platelet membrane lipids after administration of two different fat emulsions in critically ill patients. *Int Care Med*, 25(4): 395-398.
- Pointdexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Koch MA, Wright LL, Oh W, Papile LA, Bauer CR, Carlo WA, Donovan EF, Fanaroff AA, Korones SB, Laptook AR, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Lemons JA. (2003) Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*, 77(3): 737-743.
- Pointdexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Laptook AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA. (2004) Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late onset sepsis in extremely low-birth-weight infants. *Pediatrics*, 113(5): 1209-1215.
- Putet G, Bresson JL, Ricour C. (1984) Exclusive parenteral nutrition in children. Influence of continuous or cyclic intake on the utilization of food. *Arch Fr Pediatr*, 41(2): 111-115.
- Raphael V, Le Hoang MD, Yasmine JM, Yahia A, Graffard H, Guyon F, Bernard D. (2006) Simultaneous quantification of water-soluble and fat soluble vitamin sin parenteral nutrition admixtures by HPLC-UV-MS/MS. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract*, 15(2): 28-35.
- Rhoads JM, Plunkett E, Galanko J, Lichtmann S, Taylor L, Maynor A, Weiner T, Freeman K, Guarisco JL, Wu GY. (2009) Serum citrulline levels correlate with enteral tolerance and bowel length in infants with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg*, 44(5): 928–932.
- Riberio OD, Pinto CD, Mauricio L, Lima TR, Volpato MN, Cabral ML, Sousa PV. (2011) Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use. *J.Nutr*, 10(1): 47-56.

- Robert C, Le Bacquer O, Piloquet F, Rozé JC, Darmaun D. (2002) Acute effects of intravenous glutamine supplementation on protein metabolism in very low birth weight infants: a stable isotope study. *Pediatr Res*, 51(1): 87-93.
- Rollins MD, Scaife ER, Jackson WD, Meyers RL, Mulroy CW, Book LS. (2010) Elimination of soybean lipid emulsion in parenteral nutrition and supplementation with enteral fish oil improve cholestasis in infants with short bowel syndrome. *Nutr Clin Pract*, 25(2): 199-204.
- Ronchera-Oms CL, Jiménez NV, Peidro J. (1995) Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr*, 14: 373-380.
- Sannoh S, Clones B, Munoz J, Montecalvo M, Parvez B. (2010) A multimodal approach to central venous catheter hub care can decrease catheter-related bloodstream infection. *Am J Infect Control*, 38(6): 424-429.
- Schroder AM. (2008) Total parenteral nutrition – problems in compatibility and stability. *EJHP Practise*, 14(1): 65-67.
- Shanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL. (1994) Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr*, 125(6 Pt1): 961-968.
- Shenkin A. (2006) Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J*, 82(971): 559–567.
- Shulman RJ, Philips S. (2003) Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 36(5): 587-60.
- Shulman RJ. (2000) New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep*, 2(3): 253-258.
- Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. (2001) Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *J Parenter Enteral Nutr*, 25(1): 14-17.
- Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, McGill F, Stocker R, Winterbourn CC. (2001) Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Pediatr*, 90(3): 242-249.
- Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Levere X, Pichard C. (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*, 28(4): 387-400.

- Sirota L, Straussberg R, Notti I, Bessler H. (1997) Effect of lipid emulsion on IL-2 production by mononuclear cells of newborn infants and adults. *Acta Paediatr*, 86(4): 410-413.
- Skillman Heather E, Wischmeyer Paul E. (2008) Nutrition therapy in critically ill infants and children. *J Parenter Enter Nutr*, 32(5): 520-34.
- Skouroliakou M, Matthaïou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T, Andrikopoulos N. (2012) Physicochemical stability assessment of all-in-one parenteral emulsion for neonates containing SMOFlipid. *Eur J Hosp Pharm*, 19: 514-518.
- Skouroliakou M, Matthaïou C, Chiou A, Panagiotakos D, Gounaris A, Nunn T, Andrikopoulos N. (2008) Physicochemical Stability of Parenteral Nutrition Supplied as All-in-One for Neonates. *J Parenter Enteral Nutr*, 32(2): 201-209.
- Skouroliakou M, Konstantinou D, Papasarantopoulos P, Matthaïou C. (2005) Computer assisted total parenteral nutrition for pre-term and sick term neonates. *Pharm World Sci*, 27(4): 305-310.
- Sohn AH, Garrett DO, Schinkowitz-Cochran RL, Grohskopf LA, Levine GL, Jarvis WR. (2001) Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *J Pediatr*, 139(6): 821-827.
- Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, Jelińska A. (2013) Review Article Pharmaceutical Point of View on Parenteral Nutrition. *The Scientific World Journal*, Article ID 415310, 9 pages, 2013. DOI:10.1155/2013/415310
- Stout SM, Cober MP. (2010) Metabolic Effects of Cyclic Parenteral Nutrition Infusion in Adults and Children. *Nutr Clin Pract*, 25(3): 277-281.
- Sunehag AL. (2003) The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res*, 54(4): 480-486.
- Szabó A, Müller KE, Arató A, Veres G. (2010) Rövid bél szindróma – esetismertetés és rövid összefoglaló. *Gyermekgyógy Továbbk Szle*, 45(4): 166-168.
- Szász, M. (1996) Nyomelemek: Klinikai aspektusok a perinatalis és neonatalis időszakban. *Gyermekgyógyászat, (Különkiadás)*: 93-100.

- Telessy IG, Balogh J, Csempesz F, Szenté V, Dredan J, Zelko R. (2009) Comparison of the physicochemical properties of MCT-containing fat emulsions in total nutrient admixtures. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 72(1): 75-79.
- Telessy IG, Balogh J, Szabo B, Csempesz F, Zelko R. (2012) Kinetic stability of all-in-one parenteral nutrition admixtures in the presence of high dose Ca²⁺ additive under clinical application circumstances. *Nutr J*, 11: 32-36.
- Télessy IG, Balogh J, Turmezei J, Dredán J, Zelkó R. (2011) Stability assesment of o/w parenteral nutrition emulsions in the presence of high glucose and Kalcium koncentrációs. *J Pharm Biomed Anal* 56(2): 159-164.
- Télessy IG. Táplálásterápia parenterális tápoldat keverékekkel. *Medicina*, Budapest, 1997: 41-47, 67-91.
- Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, Mamzer MF, Garrouste-Orgeas M, Wolff M, Misset B, Chevret S, Regnier B, Carlet J. (1999) Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*, 130(9): 729-735.
- Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete Gy, Ott B, Rishák K, Szollár L. (2007) Evaluation of the safety and tolerability of Smoflipid 20% compared to Intralipid 20% in parenteral nutrition of premature babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44(1): 25.
- Tomsits E. (1995) Lipidemulziók: hitek, tévhitek és tények. *Táplálkozás, Anyagcsere, Diéta*, 2: 2-9.
- Török É és Harsányi L. (2014) The measureable clinical signs of malnutrition: the clinical significance of body composition – bioimpedance – analysis. *Orv Hetil*, 155(51): 2016-2020.
- Trice S. (1997) Compication and costs of early postoperative parenteral and enteral nutrition in trauma patients. *Nutr Clin Pract*, 12(3): 114-119.
- Tsang R, Koletzko B, Uauy R, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application Digital Educational Publishing. Cincinatti, 2005.

- Tubman T, Thompson S, Mcguire W. (2005) Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 25(1): CD001457.
- Tulassay T. (2006) Teljes parenterális táplálás (TPT) csecsemő- és gyermekkorban. *EüM Szakmai protokoll. Egészségügyi Közlöny*, 5:2.
- Turmezei J, Jávorszky E, Szabó E, Dredán J, Kállai-Szabó B, Zelkó R. (2015) Effect of storage temperature on the stability of total parenteral nutrition admixtures prepared for infants. *Acta Poloniae Pharm-Drug Res*, 72(5): 843-849.
- Turmezeiné Horváth J, Dezsőfi A, Mátyus I. (2009) Application of enteral and "individual" parenteral nutrition therapies in pediatric patients. *Acta Pharm Hung*, 79(1): 23-27.
- Turmezeiné Horváth J, Dezsőfi A. (2009) Kombinált táplálási terápia alkalmazása az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikán. *Gyermekgyógyászat*, 60(1): 87-90.
- Turmezeiné Horváth J, Zelkó R, Mátyus I, Arató A. (2014) Szervpótló otthoni táplálás egyedi magisztrális all-in-one tápoldattal. *Orv Hetil*, 155(45): 1812.
- Turmezeiné Horváth J. (2014) Szervpótló, egyedi parenterális táplálás újszülöttkortól. *Gyermekgyógyászat*, 65(3): 191.
- Turpin RS, Canada T, Rosenthal VD, Nitzki-George D, Xiaoqing Liu F, Mercaldi CJ. (2012) Bloodstream infections associated with parenteral nutrition preparation methods in the United States: a retrospective, large database analysis. *J Parenteral Enteral Nutr*, 36(2): 169-176.
- Turpin RS, Liu FX, Prinz M, Macahilig C, Malinoski F. (2013) Parenteral nutrition prescribing pattern: a medical chart review of 191 preterm infants. *Nutr Clin Pract*, 28(2): 242-246.
- Újhelyi E (2002) Mesterséges táplálás. *Hippocrates* 4(2): 124-127.
- Újhelyi E. (1998) Mesterséges táplálás csecsemő és gyermekkorban. In Varga P, A klinikai táplálás elmélete és gyakorlata. Az enterális és parenterális mesterséges táplálás ABC-je. Melánia Kiadó Kft Budapest, 1998: 245-269.
- United States Pharmacopeia USP general information chapter <729>, Pharmacopeial Convention Inc. chapter criteria, 2009: 314-316.

- Varga P. A klinikai táplálás elmélete és gyakorlata. Melánia, Budapest, 1998: 20-42, 58-93, 119-125.
- Vazques R, Le Hoang MD, Martin J, Ait Yahia Y, Graffard H, Guyon F, Do B. (2009) Simultaneous quantification of water-soluble and fat-soluble vitamins in parenteral nutrition admixtures by HPLC:UV_MS/MS. *Eur J Hosp Pharm-Sci Pract*, 15(2): 28-35.
- Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux MC, Delarue RNJ, Berger MM. (2005) Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr*, 24(4): 502-509.
- Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, Kopple JD. (1987) Taurine koncentrációs in plasma, blood cells, and urine of children undergoing long-term parenteral nutrition. *Pediatr Res*, 21(4): 399-403.
- Wanten GJA, Calder PC. (2007) Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr*, 85(5): 1171-1184.
- Washington C. (1990) The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *Int J Pharm*, 66(1-2): 1-21.
- Wood RJ, Bengoa JM, Sitrin MD, Rosenberg IH. (1985) Calciuric effect of cyclic versus continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*, 41(3): 614-619.
- World Health Organization: Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide. 2 edition. Geneva WHO:2002 WHO/CDS/CSR/EPH/ 2002.12
- Xiao GZ, Tang LQ, Duan PK, Qiu XW, Su L. (2013) Effects of early supplemental parenteral nutrition on nutrition intakes and clinical outcomes in trauma patients. Article in *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 25(5): 281-284.
- Zhu X, Wu Y, Qiu Y, Jiang C, Ding Y. (2013) Effect of parenteral fish oil lipid emulsion in parenteral nutrition supplementation combined with enteral nutrition support in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *J Parenter Enteral Nutr*, 37(2): 236-242.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertáció alapját képező folyóirat-közlemények

Turmezei J, Jávorszky E, Szabó E, Dredán J, Kállai-Szabó B, Zelkó R. (2015) Effect of storage temperature on the stability of total parenteral nutrition admixtures prepared for infants. *Acta Poloniae Pharm–Drug Res*, 72(5) : 843-849.

Telessy IG, Balogh J, **Turmezei J**, Dredán J, Zelkó R. (2011) Stability assessment of o/w parenteral nutrition emulsions in the presence of high glucose and Calcium concentrations. *J Pharm Biomed Anal* 56(2): 159-164.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, prof. dr. Zelkó Romána, a Gyógyszerészeti Kar dékánja az Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerészeti Intézet igazgatójának támogatását. Bíztatása, tanácsai, előremutató megbeszélései nélkül nem született volna meg ez az értekezés. Köszönöm segítségét, precíz, tömörítő mondatait, munkám folyamatos csiszolását.

Köszönöm prof. dr. Tulassay Tivadar igazgató úrnak, az I.sz. Gyermekklinika előző igazgatójának inspiráló támogatását, felelősség vállalását munkám gyakorlati megvalósításához, a Magisztrális All-In-One TPN tápoldat kipróbálásának lehetőségét.

Köszönöm utódjának, prof. dr. Szabó Attila jelenlegi klinikai igazgató úrnak folytatólagos támogatását munkám befejezéséhez.

Köszönöm Arató András professzor úrnak szakmai bíztatását.

Köszönöm a klinika orvosainak az új Magi-AIO-TPN befogadását, különösen dr. Balogh Lídiának, dr. Mátyus Istvánnak, dr. Veres Gábornak és dr. Dezsőfi Antalnak.

Külön köszönöm az Anyagcsere Kutató Laboratórium vegyészeinek, dr. Jávorszky Eszternek, Szabó Eszternek a segítségét, dr. Kenesei Évának a mikrobiológiai vizsgálatokat, kolleganőmnek, Józsné Bene Katalinnak a nyugodt patikai háttér biztosítását.

Köszönöm a GYTK Gyógyszerészeti Intézetben dr. Dredán Judit közreműködését és dr. Kállai-Szabó Barnának munkámhoz nyújtott tudományos segítségét.

Nem utolsó sorban köszönöm az Egyetemi Gyógyszertár Infúzió Osztály dolgozóinak, dr. Balogh Judit, dr. Nikolics Mária és dr. Szabó Zalán gyógyszerészeknek és asszisztenseknek az érdeklődő munkáját a Magi-AIO-TPN rendszeres elkészítésénél.

Köszönöm férjemnek támogató segítségét az otthoni technikai feltételek biztosítását. Fiamnak szerkesztési tanításait, türelmét, az értekezés egységes megjelenítését.

Köszönetemet fejezem ki mindazok felé, akiket név szerint nem tudtam megemlíteni, de valamilyen módon hozzájárultak e munka létrejöttéhez.

ÁBRÁK JEGYZÉKE

<u>Ábrák Jegyzéke</u>	<u>Oldal</u>
1. ábra - Kalcium szerves és szervetlen sói.....	56
2. ábra - Magnézium szerves és szervetlen sói.....	56
3. ábra - Alanil-Glutamin kalibrációs egyenes.....	61
4. ábra - Alanil-Glutamin MS/MS spektruma.....	61
5. ábra - Glicil-Glycin MS/MS spektruma.....	62
6. ábra - Alanil-Glutamin és Glicil-Glycin kromatogramja.....	62
7. ábra - Aszkorbinsav szerkezeti, kémiai képlete, molekulatömege.....	63
8. ábra - Különböző hőmérsékleten tárolt Soluvit-ot tartalmazó (A) minták zéta potenciál értékei.....	66
9. ábra - (B/I-IV) tápoldatok zéta potenciál (mV) mérései 2-8°C, 25°C, 30°C-on.....	68
10. ábra - Soluvit nélküli, (B/I-IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 2-8 °C-on.....	73
11. ábra - Soluvit nélküli, (B/I-IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 25 °C-on.....	75
12. ábra - Soluvit nélküli, (B/I-IV) tápoldatok cseppméret eloszlása 30 °C-on.....	77
13. ábra - Glutamin stabilitása a három tárolási hőfokon.....	83
14. ábra - Aszkorbinsav koncentráció változása.....	84
15. ábra - Aszkorbinsav koncentráció változás.....	84
16. ábra – TPN (betegek) / év, főbb diagnózis csoportonként.....	85

TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

Táblázat	Oldal
1. táblázat Különböző állapotokban figyelembe veendő korrekciós faktorok.....	12
2. táblázat Életkor szerinti parenterális táplálás energiaigény, energia tartalékok	16
3. táblázat Gyári „all-in-one”(Gyári-AIO) háromkamrás zsákok összetételei.....	23
4. táblázat Kolloid oldatok stabilitása, jellemző zéta potenciál értékekkel.....	29
5. táblázat A halolaj alapú zsíremulziók összetételének összehasonlítása.....	31
6. táblázat Gyermekek javasolt parenterális Ca, P és Mg bevitel.....	36
7. táblázat Laboratóriumi paraméterek ellenőrzése PN-betegeknél.....	39
8. táblázat Makro tápanyagok g/ttkg/nap, ionok mmol/ttkg/nap mennyiségek megadása életkor szerinti felosztásban, minimum-maximum értékekkel, alapszükséglet és koraszülött szükséglet jelzésével.....	48
9. táblázat Gyermekek parenterális táplálás-terv táblázat.....	49
10. táblázat Gyermekek teljes parenterális táplálás-terv táblázat.....	50
11. táblázat Magyar fiúk-lányok országos longitudinális gyermeknövekedés vizsgálat, életkor szerinti testtömegének referencia átlagai.....	50
12. táblázat Egyedi Magisztrális-AIO-TPN keverékinfúzió recept.....	52
13. táblázat Soluvitos vizsgálati minta (A) alap összetétele ml-ben.....	54
14. táblázat Soluvitos (A) és Soluvit nélküli (B/I-IV) tápoldatok összetételei.....	55
15. táblázat SRM átmenetek.....	60
16. táblázat Soluvitos (A) tápoldatok Zéta-potenciál eredményei.....	65
17. táblázat Soluvit nélküli (BI-IV) tápoldatok zéta potenciál értékei mV-ban...	67
18. táblázat Cseppméret analízis eredmények Soluvitos (A) tápoldatban.....	70
19. táblázat Cseppméretek 10 naptól különböző hőmérsékleten tárolva.....	70
20. táblázat (B/I-IV) minták kritikus lipidcsepp méreteinek százalékos előfordulása és megjelenési idejük szerinti összefoglalása.....	78
21. táblázat Különböző minták PDI értékei.....	80
22. táblázat Különböző hőmérsékleten mért kohéziós munka átlag értékei.....	82

FÜGGELÉK

Értekezés témaköréhez kapcsolódó közlemények, absztraktok

Turmezeiné Horváth J, Tóth-Hejn P, Derzbach L. (2015)

Átállás magisztrális all-in-one tápoldatról gyári all-in-one tápoldatra – 2015. Orv Hetil, 156(41):1677.

Cseh Á, Müller KE, Arató A, Veres G, **Turmezeiné Horváth J**, Szabó A, Mátyus I. (2015) Magisztrális és gyári teljes parenterális tápláló oldatok a gyermekgyógyászatban. Orv Hetil, 156(41): 1672.

Mátyus I, **Turmezei J**, Kálmán A, Arató A. (2015) A gyermekkori tartós parenterális táplálás sikerei és nehézségei. Orv Hetil, 156(41): 1675.

Turmezeiné Horváth J. (2014) Szervpótló, egyedi parenterális táplálás újszülött kortól. Gyermekgyógyászat, 65(3): 191.

Turmezeiné Horváth J, Zelkó R, Mátyus I, Arató A. (2014) Szervpótló otthoni táplálás egyedi magisztrális all-in-one tápoldattal. Orv Hetil, 155(45): 1812.

Cseh Á, Müller KE, Arató A, Veres G, Verebély T, **Turmezeiné Horváth J**, Szabó A, Mátyus I. (2014) Otthoni parenterális táplálás az I. Gyermekgyógyászati Klinika gondozásában. Orv Hetil, 155(45): 1801.

Müller KE, Cseh Á, Veres G, Arató A, Szabó A, **Turmezei J**, Mátyus I. (2014) Teljes parenterális táplálás – minden részletében teljes?. Orv Hetil, 155(45): 1807.

Mátyus I, **Turmezei J**, Verebély T, Arató A. (2014) Csecsemők és kisdetek teljes értékű infúziós kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 155(45): 1806-1807.

Turmezeiné Horváth J. (2013) Új mérföldkő a parenterális táplálásban OPT 2013 Betegre szabott táplálás. Gyógyszerészet, 19(10): 18-20.

Turmezeiné Horváth J, Dezsőfi A. (2009) Kombinált táplálási terápia alkalmazása az I. Gyermekgyógyászati Klinikán. Gyermekgyógyászat, 60(1): 87-90.

Turmezeiné Horváth J, Dezsőfi A, Mátyus I. (2009) Enterális és "egyedi" parenterális táplálási terápia alkalmazása a gyermekgyógyászatban. Acta Pharm Hung, 79(1): 23-27.

Turmezeiné Horváth J, Mátyus I, Dezsőfi A, Kovácsné Balogh J, Jelinekné Nikolics M. (2009) Klinikai gyógyszerész szerepe a táplálás-terápiában. Gyógyszerészet, 53(13):(Suppl.1.11): S128.

Kovácsné Balogh J, **Turmezeiné Horváth J,** Hantos M, Jelinekné Nikolics M. (2008) Mesterséges táplálás alakulása a Semmelweis Egyetem klinikáin, különös tekintettel a gyermekgyógyászatban. Gyógyszerészet, 52(12): (Suppl): 24.

Turmezeiné Horváth J, Dezsőfi A. (2008) Kombinált, enterális és „individuális” parenterális táplálási terápia alkalmazása az I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikán. Gyermekgyógyászat, 25: 10-12.

Turmezei J, Balogh J, Mátyus I, Kálmán A, Zelkó R. (2004) Total parenteral Nutrition (TPN) in neonates using a unique mixture infusion. Optimizing Outcomes in Pharmacotherapy. Pharm World Sci, 26: A50.

Turmezei J, Balogh L, Mátyus I, Kálmán A, Zelkó R. (2004) Total parenteral Nutrition (TPN) in neonates using a unique mixture infusion. Optimizing Outcomes in Pharmacotherapy. ESCP News 118: 1-7.

Turmezeiné Horváth J, Balogh L, Bókay J, Zelkó R. (2004) Speciális táplálás gyermekkorban. Gyógyszerészet, 14(5): 15.

Jelinekné Nikolics M, Stampf Gy, Balogh J, Zelkó R, **Turmezeiné Horváth J.** (2003) Glükóz infúziók, terápiás igények, technológiai problémák. Gyógyszerészet, 47(2): 116.

Kovácsné Balogh J, Jelinekné Nikolics M, Komlódi T, **Turmezeiné Horváth J,** Vincze Z. (2003) A parenterális táplálás gyógyszerészi szempontból. Gyógyszerészet, 12: 77.

Jelinekné Nikolics M, Stampf Gy, Balogh J, Zelkó R, **Turmezeiné Horváth J.** (2003) Glükóz infúziók technológiai, stabilitási és additív-képzési problémái. Gyógyszerészet, 47(11): 725-728.

Turmezeiné Horváth J, Kincs J, Bókay J, Balogh L, Zelkó R, Vincze Z. (2003) Keverékinfúzió sikeres alkalmazása súlyosan atrophias csecsemőnél. Gyógyszerészet, 12: 91.

Turmezeiné Horváth J, Mátyus I, Kálmán A, Körner A, Tóth-Hejn P, Németh É, Madácsy L. (2002) Csecsemők teljes parenterális táplálásának nehézségei. Aneszt és Int Ter, 32(Suppl.2): 71.

Turmezeiné Horváth J. (2002) Csecsemők teljes parenterális táplálásának nehézségei. Gyógysz Hírl, 11: 19.

Egyéb közlemények

Márkus R, Turmezei J, Zelkó R. (2006) Osztott porok használata a gyermekgyógyászatban a megfelelő dózis elérésére. Gyógyszerészet Congressus Pharmaceuticus Hungaricus, 13(5): 25-27.

Arató A, Kelemen J, **Horváth J,** Szőnyi L, Cserhádi E. (1997) Atopic susceptibility is increased in children with treated coeliac disease. GUT 41(3): A214.

Cserháti E, Mezei Gy, Hidvégi E, Kereki E, Lugosi É, **Turmezei J**, MolnárÉ. (1997) Do the blood absolute eosinophil count (EC) and the serum eosinophil cationos protein (sECP) level help in the clinical staging of paediatric asthma? *Allergy*, 52(Suppl.): 96.

Cserháti E, Mezei Gy, Hidvégi E, Kelemen J, Lugosi É, **Turmezei J**, Molnár É, Kereki E. (1997) Segít-e a vér abszolút eosinophil sejtszám (EC) és a szérum eosinophil cationos protein (sECP) szint a gyermekkori asthma klinika állapotának megítélésében? *Med Thorac*, 50: 171.

Kelemen J, Cserháti E, Mezei Gy, Hidvégi E, Kereki E., **Turmezei J** (1997) A gyulladáshoz kapcsolódó markerek szerepe az asthma monitorizálásában. [The role of inflammatory markers in monitoring asthma]. *Gyermekgyógyászat*, 48: 82-83.

Kenesei É, Dérfalvi B, Szabó A, Sallay P, Lugosi É, **Turmezei J**, Tulassay T. (1997) Neopterin mérések urémiás gyermekeknél. *Klin Kísérl Lab Med*, 24: 131.

Mezei Gy, Kelemen J, Hidvegi E, **Turmezei J**, Kereki E, Molnar É, Lugosi É, Cserhati E. (1997) Can we characterize the children with different stages of asthma on the basis of inflammatory markers and eosinophil count (eo)? *Eur Resp J*, 10(suppl.125): 334.

Mezei Gy, Kelemen J, Hidvégi E, **Turmezei J**, Kereki E, Molnár É, Lugosi É, Cserháti E. (1997) Inflammatory markers in asthmatic children with different severity of the disease. *Pediatric Research*, 42: 413.

Horváth J, Zombori V, Kenesei É, Szabó A. (1996) Analytical experiences with enzymatic bilirubin determination. *Klin Kísérl Lab Med*, 23: 138.

Hacsek G, Farkas V, Arató A, Kolhéb O, **Horváth J**. (1995) Studying of gliadin sensitivity in children with migraine. *Cephalalgia*, 16(1): 71.

Kelemen J, Arató A, **Horváth J**, Cserhádi E. (1994) Increased bronchial reactivity and atopic susceptibility in children with coeliac disease. *Eur Resp J*, 18(Suppl 7): 84.

Szabó A, Madácsy L, **Horváth J**, Körner A, Miltényi M. (1993) Some lipid parameters in type 1 (IDDM) diabetic children; relationship with fructosamine and duration of diabetes. *Act Paed Hung*, 33(1-2): 45-53.

Kenesei É, **Turmezei J**, Szabó A, Körner A. (1993) The effect of intensified insulin therapy on microalbuminuria in diabetic children. *Ann Biol Clin* 51:415.

Kenesei É, **Horváth J**, Körner A, Miltényi M. (1993) Albuminuria diabeteses gyermekeknél és az intenzifikált kezeléssel elért eredmények. *Lab Diagn* 20(1): 31-33.

Szabó A, Miltényi M, Körner A, Kenesei É, **Horváth J**. (1993) Purposeful investigation in childhood diabetes. *Labor Diagn*, 20(2): 176.

Kenesei É, **Turmezei J**, Szabó A. (1992) Microalbuminuria in diabetic children *Labor Diagn*, 19:198.

Sós I., Vikár A, **Turmezeiné Horváth J**, Szücs L, Szegő L. (1992) Citrullinaemia. Esetismertetés, irodalmi áttekintés. *Gyermekgyógyászat*, 43(1): 71-78.

Cserhádi E, Mezei Gy, **Turmezei-Horváth J**. (1991) Experiences with the rapid test IgE quick in infants and children. *Schweiz, Med. Wschr*, 121(Suppl.40): 29.

Kenesei É, Körner A, **Turmezei J**, Szabó A. (1991) The effect of intensified therapy on serum fructosamine and microalbuminuria in diabetic children. *Labor Diagn*, 18: 3.

Körner A, Malika Mootoo, Kenesei É, **Turmezeiné Horváth J.** (1992) Az intenzifikált inzulinkezelés hatása diabeteses gyerekek mikroalbuminuriájára. *Gyermekgyógyászat*, 42(3): 289-293.

Szabó A, **Turmezeiné Horváth J**, Kenesei É. (1991) Szervetlen foszfát ionok megoszlása, elmélet és gyakorlat. *Gyermekgyógyászat*, 42(3): 261-269.

Turmezeiné Horváth J. (1991) Össz IgE-specifikus gyorsteszték ismertetése. *Medicina Thoracalis*, 44(8-9): 367-371.

Mezei Gy, **Turmezeiné Horváth J**, Cserhádi E. (1989) Specifikus-IgE vizsgálatok gyorstesztel gyermekkorban. *Med Thorac*, 42: 553-558.

Turmezeiné Horváth J, Reusz Gy. (1988) A vizelet foszfát komponenseinek alakulása normokalcuriás és hiperkalcuriás gyermekeknél. *Lab Diagn*, 10(1): 20-22.

Turmezeiné Horváth J, Gegesi Kiss A, Puskás J. (1988) IgE vizsgálatok a laboratóriumi gyakorlatban. *Lab Diagn*, 15(2): 103-107.

Barta L, Körner A, Molnár M, **Turmezei J**, Dobos M. (1986) A korai érbetegségeket jellemző paraméterek összefüggése juvenilis diabetesben. *Orv Hetil*, 127(4): 2927-2929.

Szabó A, **Horváth J**, Miltényi M. (1986) Creatinin-bestimmung vergleich von enzymatischer methode und der Jaffé-reaktion. *Labor Aktuell*, 3: 15-17.

Szabó A, **Horváth J.** (1986) Száz éves a Jaffé-reakció. *Labor Diagn*, 13(2): 58-62.

Szabó A, **Turmezeiné Horváth J**, Reusz Gy. (1986) Foszfát vegyületek megoszlása egészséges és hypercalciuriás gyermekek vizeletében. *Gyermekgyógyászat*, 37(2): 187-191.

Turmezeiné Horváth J, Reusz Gy, Szabó A. (1986) Kőképző foszfátok meghatározása. *Labor Diagn* 13(4): 25-27.

Czinner A, Barta L, **Turmezeiné Horváth J**, Koltai Gy (1985) A kettős dextroz-terhelés hatása a HDL-koleszterin alakulására kövér gyermekekben. *Gyermekgyógyászat*, 36(4): 507-509.