

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΜΙΓΜΑΤΩΝ
ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΓΙΑ ΝΕΟΓΝΑ**

ΜΑΤΘΑΙΟΥ ΧΡΥΣΟΥΛΑ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΑΘΗΝΑ 2004

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

1

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	5
2. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΗΣΗΣ ΝΕΟΓΝΩΝ	13
3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ	15
4. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΓΙΑ ΝΕΟΓΝΑ	21
5. ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΓΙΑ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΜΙΓΜΑΤΩΝ ΠΔ	25
6. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΔΙΑΘΕΣΗ ΜΙΓΜΑΤΩΝ ΠΔ	26
7. ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΔ	29
8. ΤΑ «ΟΛΑ-ΣΕ-ΕΝΑ» ΜΙΓΜΑΤΑ ΠΔ	30
9. ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΑΙΟ ΜΙΓΜΑΤΩΝ	35
10. ΦΥΣΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	37
11. ΧΗΜΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	44
12. ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΜΙΓΜΑΤΩΝ	50
13. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ	53
14. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΗΜΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ	55

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	57
2. ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ	59

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	68
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	72
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	73
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	76
7. SUMMARY	78
 <u>ΙΙΙ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u>	 79

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι γνωστό εδώ και δεκαετίες ότι τα πρόωρα νεογνά και τα νεογνά με προβλήματα υγείας οδηγούνται στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης και τις περισσότερες φορές σιτίζονται παρεντερικώς. Η παρεντερική σίτηση των νεογνών γίνεται από δύο διαφορετικούς σάκους, το λίπος και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες στον έναν και όλα τα άλλα συστατικά στον άλλον, που καταλήγουν σε διαφορετικούς υποδοχείς του ίδιου καθετήρα, είτε αυτός είναι κεντρικός είτε περιφερικός. Το κύριο πρόβλημα που αντιμετωπίζεται είναι η πρόκληση λοιμώξεων. Στη προσπάθεια να αντιμετωπιστούν δημιουργήθηκαν τα ολικά διαλύματα παρεντερικής όπου όλα τα συστατικά βρίσκονται στον ίδιο σάκο.

Σήμερα τα μίγματα αυτά εφαρμόζονται μόνο στους ενήλικες διότι δεν έχει καθοριστεί ακόμα αν είναι σταθερά και κατάλληλα για τα νεογνά. Τα μίγματα παρεντερικής

διατροφής για τα νεογνά και τους ενήλικες έχουν διαφορετική σύσταση, άρα διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες, γι'αυτό και έχουν διαφορετικές εφαρμογές.

Μεγάλος αριθμός μελετών εξετάζουν τη σταθερότητα των «όλων σε ένα» μιγμάτων διατροφής. Η εκτίμηση της σταθερότητας έχει να κάνει με τη φυσική και τη χημική σταθερότητα.

Στη συγκεκριμένη μελέτη εξετάζουμε τον καθοριστικό παράγοντα της φυσικής σταθερότητας, το μέγεθος των λιπιδικών σωματιδίων, δύο μιγμάτων διαφορετικής σύστασης ανάλογα με την ηλικία κύησης και το βάρος του νεογνού. Η σύσταση αυτών των μιγμάτων προκύπτει από τα πρωτόκολλα του νοσοκομείου 'ΙΑΣΩ'.

Η πτυχιακή χωρίζεται σε τρία μέρη. Στο πρώτο που είναι το γενικό, στο δεύτερο μέρος το ειδικό και στο τρίτο τη βιβλιογραφία.

Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στην ιστορική αναδρομή της παρεντερικής διατροφής, στις ενδείξεις χορηγησής της στα νεογνά, στο πως υπολογίζεται η σύνθεση του μίγματος, στα «όλα σε ένα» μίγματα και στις φυσικοχημικές τους ιδιότητες. Τέλος ορίζονται η φυσική και χημική σταθερότητα των μιγμάτων παρεντερικής διατροφής, οι παράγοντες που τις επηρεάζουν και οι μέθοδοι προσεγγισής τους.

Στο ειδικό μέρος γίνεται αναφορά στο υλικό, τη μεθοδολογία και παρατίθενται τα αποτελέσματα της μελέτης. Τέλος παρατίθεται η συζήτηση όπου αναλύονται τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης, ενώ αναφέρονται και συμπεράσματα από τη διεθνή βιβλιογραφία, σε μία προσπάθεια διερεύνησης των μεταβολών στη σταθερότητα των μιγμάτων που εξετάζουμε και κατά πόσο αυτές οι μεταβολές βρίσκονται μέσα στα ανεκτά όρια.

Το πειραματικό μέρος της μελέτης πραγματοποιήθηκε στο μαιευτήριο 'ΙΑΣΟ' και στο Εργαστήριο στροβιλομηχανικής του τμήματος Μηχανολόγων-Μηχανικών του Ε.Μ.Π. υπό την επίβλεψη της Λεκτορά κ. Μαρία Σκουρολιάκου.

Αρχικά αισθάνομαι την υποχρέωση να εκφράσω τις απεριόριστες ευχαριστίες μου προς την Λέκτορα κ. Μαρία Σκουρολιάκου για την ανάθεση της εργασίας, τις εύστοχες υποδείξεις της, καθώς και το ακούραστο ενδιαφέρον που επέδειξε για την περατωσή της.

Σημαντική ήταν και η συμβολή του Καθηγητή κ. Νικόλαου Ανδρικόπουλου στη μεθοδολογία και το εργαστηριακό μέρος της εργασίας.

Θερμά ευχαριστώ για την πολύτιμη βοήθειά τους τους Δρ. Αντωνία Χίου, Δρ. Γεώργιο Ζαννή και Δρ. Νατάσσα Μυλωνά.

Τέλος δεν θα μπορούσα να μην αναφερθώ, στην αμέριστη ηθική και ουσιαστική συμπαράσταση των γονειών μου, Μαρίνου και Εύης, και στην κατανόηση του συζύγου μου, Διονύση.

Ι. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Καταγράφοντας και ανιχνεύοντας την ιστορία ενός επιστημονικού θέματος, αναρωτιέται κανείς ποιο είναι το χρονικό σημείο έναρξης καταγραφής της ιστορίας του, μιας και μια επιστήμη βασίζεται σε πολλές άλλες. Έτσι και η παρεντερική διατροφή βασίζεται στη γνώση της φυσιολογίας της κυκλοφορίας, της χημείας, της μικροβιολογίας, της φαρμακολογίας, της πειραματικής παθολογίας και κατά πολύ στη κλινική έρευνα και παρατήρηση της καθημερινής κλινικής πρακτικής.

Βάση των παραπάνω λοιπόν, το πρώτο ιστορικό βήμα που οδήγησε στην επιστήμη της παρεντερικής διατροφής, χρονολογείται το 1628, όταν ο Harvey περιέγραψε τη κυκλοφορία του αίματος. Τότε γεννήθηκε η ιδέα ότι τα συστατικά των τροφών που ελάμβανε κάποιος μπορεί και να μεταφέρονταν μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στους ιστούς του σώματος.

Το 1656 ο Wren χορήγησε ενδοφλεβίως κρασί και όπιο στις φλέβες ενός σκύλου. Αυτό το γεγονός θεωρείται πιθανότατα το πρώτο περιστατικό ενδοφλέβιας χορήγησης φαρμάκου και ακολούθησε ο Fracassato το 1658 με παρόμοια διαδικασία. Το 1662, ο Lower παρουσίασε μια εργασία όπου χορηγούσε τροφή σε σκύλο ενδοφλεβίως και εφάρμοσε και μετάγγιση αίματος. Την ίδια εποχή διεξάγονταν πολλά χημικά πειράματα και διαπιστώθηκε ότι τα άλατα αποτελούνται από την ένωση οξέων και βάσεων ενώ καλλιεργήθηκε η ιδέα ότι η ζωή των ανθρώπων φαινόταν να εξαρτιέται από την ισορροπία τους! [1]

Ο 17^{ος} αιώνας λοιπόν, αποτέλεσε τον αιώνα της αλλαγής από τη μεσαιωνική στη μοντέρνα διατροφή και σηματοδότησε πολλές αλλαγές όσον αφορά τις απόψεις αλλά και τη γνώση των ανθρώπων για αυτήν. Ο 18ος αιώνας ήταν ο αιώνας ορόσημο για τη μελέτη της οξεο-βασικής χημείας. Το χρονικό διάστημα μεταξύ 1850-1950 η κλινική έρευνα επικεντρώνεται στη μελέτη του οξεοβασικού μεταβολισμού.[1]

Ο 19^{ος} αιώνας ήταν αιώνας σημαντικών εξελίξεων, όπου γινόταν εκτίμηση των συστατικών της τροφής βάση της ενεργειακής τους απόδοσης. Ιδιαίτερα το 2^ο μισό του αιώνα επιτεύχθηκαν σημαντικές εξελίξεις. Το 1818 στο Λονδίνο ο Blundell εφάρμοσε τη πρώτη μετάγγιση αίματος από άνθρωπο σε άνθρωπο και το 1831 ο Thomas Aitchison Latta χρησιμοποίησε επιτυχώς ενδοφλέβια αλατούχα διαλύματα για τη θεραπεία της χολέρας στο Leith της Σκωτίας, σε μία 50άχρονη ασθενή η οποία βρισκόταν στο τελικό στάδιο της ζωής της και η οποία, μετά τη χορήγηση του αλατούχου διαλύματος ανάρρωσε και επιβίωσε. Παρά την επιτυχημένη προσπάθεια του Thomas Aitchison Latta, η θεωρία του δεν έγινε αποδεκτή, διότι αφενός ήταν αντίθετη στη θεωρία του Galen ο οποίος απέβαλλε το “κακό” χρησιμοποιώντας ισχυρά αντιεμετικά και αφετέρου υπήρχαν λίγα και ανακριβή δεδομένα για τη σύσταση των σωματικών υγρών σε νάτριο και χλώριο χωρίς την εξήγηση της φυσιολογίας. Το 1843 ο Claude Bernard χορήγησε ενδοφλεβίως αρχικά διαλύματα ζάχαρης και κατόπιν, ασπράδια αυγών, γάλα και άλλα θρεπτικά συστατικά σε ζώα, με κάποιο βαθμό επιτυχίας. Το 1875 γίνονται οι πρώτες ανεπιτυχής προσπάθειες υποδόριας χορήγησης τροφών, ενώ την ίδια περίπου χρονολογία οι χημικοί απομονώνουν τη γλυκόζη, τη φρουκτόζη και την αιθυλική αλκοόλη σε καθαρή μορφή.[1]

Αρχές του 20^{ου} αιώνα (1901) παρασκευάστηκαν τα πρώτα υδρολυόμενα προϊόντα πρωτεϊνών διατροφής. Το 1950 -1965 αρχίζει η βιομηχανική παρασκευή εξειδικευμένων

διαλυμάτων διατροφής. Τέλη της δεκαετίας του 1960, αρχίζει η διάδοση της παρεντερικής διατροφής σε όλο τον κόσμο χάρις στις εργασίες του Dudrick.

Το 1912 οι Folin και Denis εισήγαγαν και αναγνώρισαν τη διαφορά μεταξύ ενδογενούς και εξωγενούς μεταβολισμού. Ο Folin αναπτύσσει επίσης αναλυτικές μεθόδους μέτρησης της ουρίας, του ουρικού οξέος, της αμμωνίας, του αζώτου και άλλων παραγώγων ουρίας. Ο Whipple έδειξε την επίδραση της μόλυνσης και της μη βακτηριακής κάκωσης στο καταβολισμό του αζώτου, διαφοροποιώντας τα εύκολα - άμεσα διασπώμενα αποθέματα πρωτεϊνών, σε περίπτωση τραύματος, από τα σταθερά. Ανέφερε επίσης ότι διαφορετικές πρωτεΐνες είχαν διαφορετική επίδραση στην αναδόμηση του πλάσματος σε σκύλους και ότι η ισορροπία του αζώτου μπορούσε να επιτευχθεί με ενδοφλέβια χορήγηση πλάσματος, αν χορηγούντο παράλληλα και λίπος και υδατάνθρακες από το στόμα. Πολύ σπουδαίες γνώσεις για τη διατροφή προέκυψαν από τις μελέτες του βασικού μεταβολισμού που διεξήγαγε ο Benedict στο σχολείο Δημόσιας Υγείας στο Harvard. Περιέγραψε μια φόρμουλα για τις θερμιδικές απαιτήσεις των ενηλίκων βασισμένη στα ατομικά χαρακτηριστικά του καθενός. Έτσι, ο ρόλος των πρωτεϊνών, του λίπους και των υδατανθράκων προσδιορίστηκε καλύτερα, παράλληλα και με την ανάπτυξη της βιοχημείας.[2]

Το 1913, οι Henriques και Anderson ανέφεραν μία μελέτη παρεντερικής διατροφής σε κατσίκα. Το 1930, γίνονται πολλές αναφορές σε θέματα κακής θρέψης και θερμιδικών αναγκών, καθώς και παρατηρήσεις που σχετίζονται με αποτελέσματα της κακής θρέψης, όπως η παρουσία οιδημάτων λόγω της υποπρωτεϊναιμίας που παρουσιάζουν οι ασθενείς με γαστρεντερικά νοσήματα. Διαπιστώνεται επίσης ότι η υποπρωτεϊναιμία επάγει τη καθυστέρηση σχηματισμού των ιστών και επιφέρει και μειωμένη αντίσταση σε

αιμορραγίες. Αν και τα παραπάνω είχαν διαπιστωθεί σε ζώα, η κλινική παρατήρηση των ανθρώπων επιβεβαίωνε τα ίδια. Έως τα τέλη της δεκαετίας του 1930, έχουν παρατηρηθεί τουλάχιστον έξι συμπτώματα που προκαλούνταν από την υποπρωτεϊναιμία. Με αφορμή αυτό, μελετήθηκε αρκετά το ισοζύγιο αζώτου και έτσι, στις αρχές της δεκαετίας του 1940 περιγράφηκε η άποψη ότι ένας άνθρωπος 70 κιλών που λαμβάνει 1400 θερμίδες κανονικά, θα χρειαστεί αύξηση έως και 50% μετά από εγχείρηση, χολεκυστεκτομή ή και αφαίρεση του εντέρου.[2]

Αναπτύχθηκε ένας αριθμός περιοριστικών παραγόντων για την ασφαλή χρήση των ενδοφλέβιων διαλυμάτων. Ο πρώτος αφορούσε το περιορισμό των όγκων σε 3 λίτρα/ημέρα και ο δεύτερος τη συγκέντρωση του διαλύματος που θα χορηγήτο από περιφερική φλέβα. Παρατηρήθηκε ότι η γλυκόζη, η οποία είναι ισοτονική περίπου 5%, είναι καλά ανεκτή έως 10%, αλλά όταν αυξάνει στο 15% αναπτύσσεται θρόμβωση και απόφραξη της φλέβας. Κατόπιν οι επιστήμονες βρέθηκαν σε ένα δίλημμα: το αν θα πρέπει να αυξάνεται η πρόσληψη πρωτεϊνών στους ασθενείς κατά τη διάρκεια της καταβολικής φάσης, όταν αυτοί βρίσκονται σε κατάσταση στρες ή αν θα πρέπει να αναπτύσσουν πρώτα αρνητικό ισοζύγιο αζώτου και κατόπιν, στα επόμενα στάδια ανάρρωσης, σε περίπτωση που δεν εξισορροπηθεί, να τους χορηγούνται πρωτεΐνες. Ωστόσο, το δίλημμα αυτό δεν απαντήθηκε τεκμηριωμένα αλλά φαινόταν πιο λογικό να παρέχεται βοήθεια στον ασθενή ώστε να ξεπερνάει τη φάση του αρνητικού ισοζυγίου, ειδικά στους ασθενείς που είχαν μεγάλο ποσοστό αποδόμησης των πρωτεϊνών. Διατυπώθηκε τελικά η άποψη να χορηγούνται οι βασικές ενεργειακές ανάγκες σε έναν ασθενή που δε μπορεί να λάβει τροφή από το στόμα και που πρόκειται να υποβληθεί σε εγχείρηση, οι οποίες ορίστηκαν περίπου σε 1400 θερμίδες και κατά τη διάρκεια της εγχείρησης να λαμβάνει άλλες 700 θερμίδες και μετά από αυτήν άλλες 700, δηλαδή συνολικά έως 2800 θερμίδες.[2]

Αφού ορίστηκαν τα παραπάνω τέθηκε το ερώτημα του πώς θα μπορούσαν να χορηγήσουν τις θερμίδες αυτές. Ορίστηκαν οι σταθερές θερμιδικές αξίες των συστατικών ως εξής: υδρογονάνθρακες και πρωτεΐνες 4 kcal/g, αλκοόλ 7 kcal/g και λίπος 9 kcal/g. Η πρώτη σκέψη ήταν να χορηγηθεί λίπος το οποίο αποδίδει τη μέγιστη ενέργεια. Τα ενδοφλέβια γαλακτώματα λίπους είχαν παρασκευαστεί από το 1930, αλλά υπήρξε ο φόβος της εμβολής, λόγω της συνένωσης των σωματιδίων του λίπους σε σφαιρίδια και της κυκλοφορίας τους στα αγγεία και τριχοειδή. Ενδοφλέβια έγχυση λίπους σε ανθρώπους χρησιμοποίησε πρώτος ο Yamakawa το 1920 και ακολούθησε ο Holt το 1935 στη Βαλτιμόρη όπου χορήγησε λιπώδες γαλάκτωμα από βαμβακόσπορο. Κανένα από τα παραπάνω όμως δεν απέδειξε κλινική χρησιμότητα. Κατόπιν οι Geyer και Stare σταθεροποίησαν τα σταγονίδια λίπους με λεκιθίνη και πολυσορβίτες (tweens). Ακόμη και τότε όμως η έγχυση των γαλακτωμάτων αυτών προκάλεσε πολλές πυρογενείς και άλλες αντιδράσεις. Τελικά οι Σουηδοί έφτιαξαν τις πιο κατάλληλες φαρμακοτεχνικές μορφές το 1961 αλλά η ιδέα της χορήγησης των λιπαρών γαλακτωμάτων εγκαταλείφθηκε.

Το 1962 αναφέρεται η χρήση διουρητικών παραγόντων η οποία απέδιδε θετικό ισοζύγιο αζώτου αλλά ταυτόχρονα υπήρχε ο κίνδυνος ανάπτυξης πνευμονικών οιδημάτων. Έτσι, η μέθοδος αυτή εγκαταλείφθηκε αλλά αποτέλεσε και κίνητρο για περαιτέρω έρευνα στην Αμερική. Το 1949 μελετήθηκε η επίδραση των διουρητικών στην απώλεια νατρίου και καλίου σε ζώα, όπου διαπιστώθηκε αύξηση του σωματικού βάρους. Ανέκυψε όμως το ερώτημα αν αυτή η αύξηση προέρχονταν από αναδόμηση ιστών ή επρόκειτο απλά για αύξηση των υγρών του σώματος. Την απάντηση προσπάθησαν να δώσουν οι Dudrick και Vars με το ιστορικό τους πείραμα. Χρησιμοποίησαν καθαρόαιμους κυνηγετικούς σκύλους και τους χώρισαν σε δύο ομάδες. Η μία ομάδα λάμβανε ισοθερμιδική διαίτα από το στόμα και η άλλη μόνο νερό από το στόμα και τη τροφή της ενδοφλέβια μέσω της κύριας

εγκεφαλικής φλέβας χρησιμοποιώντας μια τροποποιημένη τεχνική που αναπτύχθηκε από τους Vars και Rhode. Υπήρχε ανασχηματισμός της σφαγίτιδας και πέρασμα μέσω καθετήρα στην κύρια εγκεφαλική φλέβα. Μετρούσαν τη συγκέντρωση της γλυκόζης μετά από την ενδοφλέβια χορήγησή της. Αυτή η τεχνική αποτέλεσε και τη πρώτη χρήση κεντρικής φλεβικής χορήγησης και δημοσιεύθηκε το 1949. [2]

Σχεδόν ταυτόχρονα, το 1945 ο Dennis ανέφερε ότι οι ασθενείς του επιβίωναν για μεγάλο χρονικό διάστημα όταν δεν ελάμβαναν καμία τροφή από το στόμα αλλά τους χορηγούσαν 20% δεξτρόζη με ινσουλίνη από περιφερική φλέβα και πλάσμα σαν πρωτεϊνική πηγή. Μελέτησε επίσης τη χορήγηση υπέρτονων διαλυμάτων γλυκόζης και αμινοξέων συγκέντρωσης 20-70%, μέσω υποκλείδιας παρακέντησης, όπου ανέφερε ότι η δημιουργία θρομβώσεων και συγκόλλησης των θρομβοκυττάρων και του ινωδογόνου στους καθετήρες μπορούσε να αποφευχθεί με τη σωστή τοποθέτηση του καθετήρα. Συνέχισε επίσης να χρησιμοποιεί τη σφαγίτιδα φλέβα για τα παιδιά. Η μέθοδος αυτή υιοθετήθηκε κατόπιν σε ευρεία κλίμακα για τους ενδονοσοκομειακούς ασθενείς με φίστουλες και ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα που δε μπορούσαν να τραφούν ικανοποιητικά από το στόμα. Τα αποτελέσματα ήταν εκπληκτικά, καθώς οι ασθενείς ανέκαμπταν δυνάμεις, αποκτούσαν ξανά την υγιή και ροδαλή τους όψη, είχαν θετικό ισοζύγιο αζώτου και το σωματικό τους βάρος αυξάνονταν σταδιακά. [2]

Μία ακόμη επιβεβαίωση των παραπάνω ήρθε από τον Dudrick ξανά, όπου δημοσιεύθηκε το 1968 σαν περιστατικό αναφοράς. Χορηγήθηκαν σε νεογνό θρεπτικά συστατικά αποκλειστικά από φλέβα για διάστημα μεγαλύτερο από έξι εβδομάδες και το νεογνό, επέζησε, αναπτύχθηκε και μεγάλωσε.[3]

Κατόπιν δοκιμάστηκαν πολλές παραλλαγές της μεθόδου σε πολλά νοσοκομεία και σε διαφορετικές παθήσεις που χρειάζονταν ενδοφλέβια θρεπτική υποστήριξη. Μία από αυτές ήταν οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου όπου διαπιστώθηκε η βοηθητική αξία της παρεντερικής διατροφής στην ύφεση της νόσου και στην προεγχειρητική περίοδο.

Το 1970 οι Dudrick, Law και Abdou μελέτησαν την επίδραση της κακής πρωτεϊνικής θρέψης στο μηχανισμό της κυτταρικής ανοσίας και απέδειξαν αυξημένη κυτταρική ανοσία με τη χορήγηση της παρεντερικής διατροφής. Ακολούθησε πλήθος μελετών με στόχο την εκτίμηση της κακής θρέψης και τον υπολογισμό βιταμινών, ιχνοστοιχείων και πρωτεϊνών. Αξίζει να αναφερθεί ο προγνωστικός θρεπτικός δείκτης που υπολόγισε ο Mullen το 1979.[3]

Τη δεκαετία του 1980 ο Dudrick με τους συνεργάτες του, μελέτησαν την επίδραση της περιεκτικότητας των λιπαρών οξέων, των αμινοξέων και της δεξτρόζης στη χοληστερόλη και διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της μειώνονται όταν χορηγούνται δίαιτα χαμηλή σε λιπαρά οξέα και γι' αυτό το λόγο κάποιοι ασθενείς με συμπτωματική αθηροσκλήρωση χρησιμοποίησαν κατ' οίκον παρεντερική διατροφή και παρουσίασαν κλινική βελτίωση μειώνοντας τα επίπεδα χοληστερόλης. [3]

Τέλος το 1970 αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς που έπαιρναν παρεντερική διατροφή, η οποία περιείχε συνθετικά διαλύματα αμινοξέων, εμφάνιζαν μεταβολική οξέωση. Αυτό το γεγονός, αποτέλεσε αφορμή να τεθεί ένα ανώτατο όριο οξικού νεφρικού φορτίου σε αυτά τα προϊόντα, το οποίο θα αφορούσε τη συνολική επίδραση της οξικής αποβολής από τα νεφρά. (Το 1995 η Ευρωπαϊκή Ένωση περιόρισε το περιεχόμενο του χλωριούχου αμμωνίου στο 5%.) [3]

Όσον αφορά την ιστορία της Παρεντερικής διατροφής στην Ελλάδα, αξίζει να σημειώσουμε ότι η πρώτη εφαρμογή της χρονολογείται το 1970 από τον καθηγητή Τούντα, ενώ το 1985 γίνεται η έναρξη λειτουργίας Μονάδας ενδοφλέβιων διαλυμάτων στο Νοσοκομείο Παίδων “Η Αγία Σοφία” από την κλινική φαρμακοποιό Μαρία Σκουρολιάκου.

Ο ρόλος της διατροφικής υποστήριξης στη φροντίδα του ασθενούς είναι καλά τεκμηριωμένος στη βιβλιογραφία. Παρόλο που ως υποειδικότητα είναι ακόμα καινούρια, η διατροφική υποστήριξη αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της φροντίδας όλων των ασθενών, ειδικά των βαρέως πασχόντων, των ανεπαρκώς σιτισμένων ή και των δύο. Η διατροφική υποστήριξη έχει εξελιχθεί από απλή διαδικασία παροχής των αναγκαίων θρεπτικών συστατικών, σε μέσο υποστήριξης, η οποία μπορεί να τροποποιήσει μια υποκείμενη κατάσταση υπό στρες και να βελτιώσει την έκβαση μιας νόσου.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΣΙΤΙΣΗΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

Ενδείξεις παρεντερικής διατροφής: [4]

- Το πάρα πολύ ανώριμο πρόωρο
- Το νεογνό με RDS
- Το νεογνό με NEK
- Χειρουργικές ανωμαλίες του πεπτικού (γαστόσχιση, ομφαλοκήλη, διαφραγματοκήλη, εντερική απόφραξη, ατρησία του οισοφάγου, malrotation, volvulus)
- Σύνδρομο βραχέως εντέρου
- Επιμένουσα διάρροια του νεογνού
- Ειλεός από μηκόνιο
- Βαρειά περιγεννητική ασφυξία

Είναι προτιμότερο να διατρέφουμε τα νεογνά από την εντερική οδό όταν αυτό είναι εφικτό, γι'αυτό εκεί που επιτρέπεται αρχίζουμε παράλληλα με την παρεντερική διατροφή και πολύ μικρά γεύματα. Η ολική παρεντερική διατροφή αρχίζει μόνο όταν η από του στόματος σίτιση είναι αδύνατη. Για την έναρξη ολικής παρεντερικής διατροφής χρησιμοποιούνται τα παρακάτω κριτήρια:

- ο Η κατάσταση των υγρών και των ηλεκτρολυτών να είναι αρκετά σταθεροποιημένη ώστε να μπορέσουμε να προγραμματίσουμε σύνθεση παρεντερικών διαλυμάτων για 24 ώρες.
- ο Χορηγείται σε πρόωρα που δεν αναμένεται να σιτιστούν ικανοποιητικά εντός των προσεχών 3 ημερών.
- ο Χορηγείται σε τελειόμηνα που δεν αναμένεται να σιτιστούν ικανοποιητικά εντός των προσεχών 5 ημερών. [5]

Η χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής έχει συχνές και σοβαρές επιπλοκές, απαιτείται επαγρύπνηση για την έγκαιρη αναγνώρισή τους και μεγάλη προσοχή στην τήρηση των άσηπτων διαδικασιών είτε πρόκειται να χορηγηθεί από περιφερική είτε από κεντρική φλέβα.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΟΣ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ

Υπάρχουν 4 πρωτόκολλα παρεντερικής διατροφής ανάλογα με την ηλικία κύησης του νεογνού, αποτελούνται από πίνακες δοσολογίας για κάθε συστατικό του διαλύματος με την ποσοτική αύξηση του για κάθε μέρα, από την πρώτη ημέρα ζωής μέχρις ότου η δοσολογία παγιωθεί. Σε κάθε κατηγορία αρχίζουμε με διαφορετική δοσολογία και ρυθμό αύξησης της δόσης, στοιχεία που μπορεί να τροποποιούνται σε καθημερινή βάση για κάθε ένα βασικό συστατικό του διαλύματος, εφόσον υπάρξει λόγος.

Για την επίτευξη ισοροπημένης ανάπτυξης ο πρώτος στόχος είναι το ισοζύγιο ύδατος και ηλεκτρολυτών. Τις 3 πρώτες ημέρες ζωής διατηρούμε μηδενικό ισοζύγιο νερού και ηλεκτρολυτών. Από το τέλος της πρώτης εβδομάδας παρέχουμε ελαφρώς θετικό ισοζύγιο που είναι αναγκαίο για την αύξηση. Ο έλεγχος της υδάτωσης του νεογνού γίνεται με συχνό ζύγισμα, με προσεκτική κλινική εξέταση για σημεία αφυδάτωσης ή υπερυδάτωσης, με ακριβή καταγραφή του όγκου των αποβαλλόμενων ούρων και με διατήρηση της ωσμωτικότητας του πλάσματος στα φυσιολογικά πλαίσια (280-319 mOsm/L). Οι ηλεκτρολύτες πρέπει να μετρώνται μόλις το νεογνό μπαίνει στη μονάδα και μετά κάθε μέρα μέχρις ότου σταθεροποιηθούν. Τα πολύ μικρά πρόωρα (<1500 γρ) τείνουν να εμφανίζουν υπερνατριαιμία τις πρώτες 72 ώρες ζωής, λόγω αδυναμίας απέκκρισης του νατρίου, γι'αυτό δεν χορηγούμε νάτριο τις πρώτες 3 ημέρες.[6],[7]

Οι θερμιδικές ανάγκες ενός πρόωρου σε ΟΠΔ είναι 100 kcal/kg. Θετικό ισοζύγιο αζώτου πετυχαίνεται με 2.5-3.0 γρ. Πρωτεΐνης και 75 kcal/kg από λίπος και υδατάνθρακες. Οι αναλογίες των 3 βασικών πηγών ενέργειας πρέπει να είναι:

–Πρωτεΐνη 10-15%

–Υδατάνθρακες 40-60%

–Λίπος 40-60%

Στόχος μας είναι να χορηγήσουμε με την ΟΠΔ:

–50-55 kcal/kg την 3^η ημέρα ζωής

–65-75 kcal/kg την 5^η ημέρα ζωής

–85-90 kcal/kg την 7^η ημέρα ζωής

–100-110 kcal/kg μετά την 7^η ημέρα ζωής

Αυτές οι απαιτήσεις μπορεί να ξεπερνούν τα όρια ανοχής της γλυκόζης στα πολύ μικρά πρόωρα, οπότε προσαρμοζόμαστε ανάλογα. Αύξηση των χορηγούμενων θερμίδων (10-15%) πρέπει να γίνεται στα χειρουργημένα νεογνά, σε αυτά που έχουν πυρετό, καρδιακή ανεπάρκεια, σοβαρή λοίμωξη, εγκαύματα, μακρόχρονη καθυστέρηση της αυξήσεως και σε αυτά με βρογχοπνευμονική δυσπλασία.[8]

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες απαιτήσεις για τους υδατάνθρακες που χρειάζεται ένα νεογνό, αλλά είναι η κύρια πηγή τροφίμων και χωρίς αυτούς εμφανίζεται υπογλυκαιμία. Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για το ΚΝΣ, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τον αμφιβληστροειδή και την μυελώδη μοίρα του νεφρού. Από την άλλη η μακρόχρονη χορήγηση σημαντικών ποσοτήτων γλυκόζης σε ένα νεογνό καταλήγει σε λιπώδη διήθηση του ήπατος. Ποτέ δεν ξεπερνούμε το 12.5% της γλυκόζης όταν χορηγούμε διάλυμα από περιφερική φλέβα διότι μπορεί να δημιουργηθεί θρομβοφλεβίτιδα, με έναν κεντρικό φλεβοκαθετήρα μπορούμε να φτάσουμε μέχρι και 25% ή και παραπάνω αν ο ρυθμός

έγχυσης είναι βραδύς. Η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας (γλυκόζη αίματος >150 mg/dl) στα πολύ μικρά πρόωρα δεν είναι σπάνια, είναι ένδειξη μη ανοχής της χορηγούμενης δεξτρόζης από μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης ή όταν δεν αναμένεται ένδειξη λοιμώξεως. Γι'αυτό δεν αφήνουμε τη γλυκόζη αίματος να ξεπερνά τα 150-190 mg/dl και το σάκχαρο των ούρων τους 1-2 . για να μην μειώσουμε την περιεκτικότητα του διαλύματος δεξτρόζης άρα και τις χορηγούμενες θερμίδες, δίνουμε κρυσταλλική ανθρώπινη ινσουλίνη IV, με μεγάλη προσοχή βέβαια ελέγχοντας τη γλυκόζη αίματος και ούρων ανά 3ωρο. Το διάλυμα που χρησιμοποιούμε είναι δεξτρόζης 50%. [9]

Οι πρωτεΐνες είναι απαραίτητες για την ωρίμανση και αύξηση των κυττάρων, την λειτουργική δραστηριότητα των ενζύμων σε όλα τα όργανα και την παροχή αμινοξέων για αύξηση. Στο πολύ μικρό πρόωρο θέλουμε να πετύχουμε «φυσιολογικά» επίπεδα αμινοξέων στον ορό, ιδανικό κέρδος βάρους χωρίς μεταβολικές επιπλοκές και κατακράτηση αζώτου σε τιμές ίδιες με τις ενδομήτριες. Τα 9 απαραίτητα αμινοξέα για το τελειόμηνο νεογνό είναι: λευκίνη, ισολευκίνη, λυσίνη, μεθειονίνη, φαινυλαλανίνη, θρεονίνη, τρυπτοφάνη, ιστιδίνη και βαλίνη. Η αργινίνη θεωρείται ημιαπαραίτητη για τα νεογνά. Για τα πρόωρα είναι επίσης απαραίτητα τα αμινοξέα τυροσίνη, κυστεΐνη και ταυρίνη. Χρησιμοποιούμε το διάλυμα Vamin Infant, η χορήγηση αμινοξέων αρχίζει από τη 2^η ή 3^η ημέρα ζωής αφού προηγουμένως έχουμε χορηγήσει τις ομάδες που είναι απαραίτητες για να καλύψουν την πρωτεΐνη και οι ηλεκτρολύτες βρίσκονται μέσα σε φυσιολογικά όρια. Σε άρρωστα πρόωρα που δεν αυξάνονται δεν δίνουμε πάνω από 1.5 g/kg/day, διότι δεν θα μπορέσουν να μεταβολίσουν το προσφερόμενο φορτίο και θα προκληθεί μεταβολική οξέωση. Όταν χορηγούμε μαζί και 50 μη πρωτεϊνικές θερμίδες το ανέχονται καλά, η αύξηση γίνεται προοδευτικά παράλληλα με την ανάρρωση. Από την χορήγηση πρωτεϊνών προκαλούνται

συνήθως τα εξής προβλήματα: η προνεφρική αύξηση της ουρίας, ο χολοστατικός ίκτερος, η υπεραμμωνία και η οξέωση.[10]

Τα λίπη αποτελούν συμπηκνωμένη μορφή ενέργειας παρέχοντας στο νεογνό χαμηλής ωσμωτικότητας θερμίδες και όλα τα απαραίτητα λιπαρά οξέα. Χρησιμοποιούμε το γαλάκτωμα Intralipid 20% που αποτελείται από σογιέλαιο, περιέχει 54% λινολεϊκό οξύ και 9% λινολενικό οξύ. Τα 5 ml Intralipid 20% ισοδυναμεί με ένα γραμμάριο λίπους, συνεπώς το Intralipid 20% παρέχει 1.8 kcal/ml και η περιεχόμενη γλυκερόλη παρέχει 0.2 kcal/ml, άρα το 1 ml Intralipid 20% παρέχει 2 kcal. Η χορήγηση λίπους πρέπει να αρχίζει αφού δοθούν στο νεογνό οι πρώτες 50 kcal/kg και είναι εμφανές ότι ικανοποιητική διατροφή από το στόμα δεν πρόκειται να αρχίσει σύντομα, συνήθως η χορήγηση αρχίζει μεταξύ της 3^{ης} και 7^{ης} ημέρας ζωής. Τα λιπίδια αυξάνουν το pH. Έναρξη Intralipid δεν πρέπει να γίνεται όταν η έμμεση χολερυθρίνη >6.0 mg/dl και επί ικτέρου >10 mg/dl δεν χορηγούμε πάνω από 0.5 g/kg/day εκτός και αν τα τριγλυκερίδια είναι <50 mg/dl. Η ενέργεια που παρέχεται από τα λιπίδια πρέπει να μην είναι <40% διότι τότε θα πρέπει να δώσουμε περισσότερους υδατάνθρακες και το διάλυμα θα γίνει υπερωσμωτικό. Επίσης να μην είναι >60% διότι τότε προκαλείται κέτωση. Τα συνήθη προβλήματα από την χορήγηση λίπους είναι η υπερλιπιδαιμία, πνευμονική εμβολή, πνευμονική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και μειωμένη δικτυο-ενδοθηλιακή λειτουργία. Τα τριγλυκερίδια μετρώνται μετά από κάθε αύξηση της δόσης και στη συνέχεια δύο φορές την εβδομάδα. Εάν τα τριγλυκερίδια είναι >200 mg η χορήγηση Intralipid διακόπτεται, εάν είναι 150-200 mg, η δόση παραμένει η ίδια ή μειώνεται ώσπου να πέσουν <150 mg. Η κορτιζόλη, η αμινοφυλλίνη και η από του στόματος διατροφή μπορεί καμιά φορά να αυξάνουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Η καρνιτίνη συμβάλλει στην οξείδωση των λιπιδίων μέσω της μιτοχονδριακής μεμβράνης, όταν ελλείπει η οξείδωση αναστέλλεται και προκαλείται κέτωση,

καρδιομυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, υπογλυκαιμία, λοιμώξεις, υποτονία και καθυστέρησης αυξήσεως. Είναι απαραίτητη όταν η ΟΠΔ διαρκεί >4 εβδομάδες. Η δόση για τα πρόωρα είναι 10 mg/kg/day.[11],[12]

Η προσθήκη βιταμινών στο διάλυμα της ΠΔ είναι απαραίτητη. Κανένα από τα κυκλοφορούντα σκευάσματα δεν είναι ιδανικό για την κάλυψη των αναγκών των πολύ μικρών πρόωρων και αυτό οφείλεται στο ότι η αναλογία των διάφορων βιταμινών σε κάθε σκεύασμα είναι σταθερή και δεν είναι δυνατόν να αυξομειωθεί η δόση κάθε μιάς βιταμίνης ανάλογα με τις ανάγκες. Χορηγούμε δύο σκευάσματα βιταμινών, ένα υδατοδιαλυτό, το Soluvit που προστίθεται στο διάλυμα των αμινοξέων και ένα λιποδιαλυτό, το Vitalipid Adult που προστίθεται μέσα στο λίπος. Ο λόγος που βάζουμε το Vitalilid Adult και όχι το Vitalipid Infant είναι ότι η σύνθεση του δεύτερου δεν είναι επαρκής για να καλυφθούν οι ανάγκες του νεογνού σε λιποδιαλυτές βιταμίνες σύμφωνα με τις συστάσεις της American Medical Association Nutrition Advisory Group. Όλα τα διαλύματα βιταμινών είναι υπερωσμωτικά και πρέπει πριν χορηγηθούν στο νεογνό να διαλύονται κατάλληλα.[13]

Το ασβέστιο, ο φώσφορος και το μαγνήσιο είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των νεογνών. Υπασβεσταιμία παρατηρείται όταν το ολικό ασβέστιο <7.0 mg/dl (ιδανικό: 8.5-10.5 mg/dl) ή ιονισμένο Ca <3.5 mg/dl (ιδανικό: 4.4-5.4 mg/dl). Για την πρόληψη της πρώιμης νεογνικής υπασβεσταιμίας, αλλά και για την θεραπευτική αντιμετώπισή της, χορηγούμε 30-75 mg/kg/day στοιχειακού Ca, υπό μορφήν γλυκονικού Ca 10% στα υγρά του πρώτου 24ώρου ή σε 4 ίσες δόσεις αργά. Ενδείξεις χορήγησης είναι τα πρόωρα, τα νεογνά διαβητικών μητέρων και τα ασφυκτικά νεογνά. Σε υπασβεσταιμία προδιαθέτουν επίσης ο υπερπαραθυρεοειδισμός της μητέρας, η θεραπεία με αντισπασμωδικά και η εκλαμψία. Για την πρόληψη της οστεοπενίας προωρότητας χορηγούμε με το διάλυμα της ΠΔ τις μέγιστες δόσεις Ca, P και βιταμίνης D. [14]

Ελαφρά υποφωσφαταιμία παρατηρείται όταν $P < 4 \text{ mg/dl}$ και βαρεία όταν $P < 1 \text{ mg/dl}$. Συνήθη αίτια αποτελούν η ανεπαρκής πρόσληψη φωσφόρου από την μητέρα, η ταχεία πτώση των επιπέδων στο πλάσμα όταν χορηγείται μόνο ασβέστιο στην ΠΔ, η χορήγηση μητρικού γάλακτος χωρίς ενίσχυση, νεογνά άρρωστα για πολύ καιρό, συγγενής υπερπαραθυρεοειδισμός. Για την θεραπεία δίνουμε $0.5-1.0 \text{ mmol}$ ανά 4-6 ώρες από το σκεύασμα Glycophos, που κυκλοφορεί σε συσκευασία των 20 ml όπου το 1 ml περιέχει 216 mg άνυδρου γλυκερινοφωσφορικού άλατος του νατρίου.[14]

Υπομαγνησία έχουμε όταν το $Mg < 1.5 \text{ mg/dl}$ και συνυπάρχει με υποασβεστιαίμια. Για θεραπεία δίνεται $25-50 \text{ mg/kg}$ 4-6 φορές το 24ωρο, πρέπει να παρακολουθείται συχνά και να εξατομικεύεται η δόση του. Επίπεδα $> 4 \text{ mg/dl}$ μπορεί να προκαλέσουν καταστολή, οπότε και χρησιμοποιείται το γλυκονικό ασβέστιο ως αντίδοτο.[14]

Η χορήγηση ιχνοστοιχείων στα πρόωρα αρχίζει αφού σταθεροποιηθούν και αρχίζουν να αυξάνονται. Εκτός από τον Zn που πρέπει να δίνεται από τη 2^η εβδομάδα ζωής, όλα τα υπόλοιπα ιχνοστοιχεία χορηγούνται από την 4^η εβδομάδα και μετά [15]. Επειδή δεν κυκλοφορεί σκεύασμα Zn στην Ελλάδα αρχίζουμε τη χορήγηση ιχνοστοιχείων από την 2^η εβδομάδα ζωής σε πρόωρα που πρόκειται να χρειαστούν πάνω από ένα μήνα ΟΠΔ. Οι δόσεις που δίνουμε είναι: $Zn=400 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

$Cu=20 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

$Se=1.5-2.0 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

$Mn=1.0 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

$I = 1.0 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

$F = 57 \text{ } \mu\text{g/kg/day}$

Το σκεύασμα που χρησιμοποιούμε είναι το Peditrace που κυκλοφορεί σε συσκευασία των 20 ml.

Το Mn και ο Cu δεν χορηγούνται όταν υπάρχει χολοστατικός ίκτερος, το Se παραλείπεται επί νεφρικής δυσλειτουργίας. Η χορήγηση Fe στα πρόωρα αρχίζει όταν γίνουν 2 kg, εκτός και αν παίρνουν ερυθροποιητίνη οπότε χορηγούμε Fe σε δόση 1 mg/kg/day μέσα στο διάλυμα της ΠΔ.[15]

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΓΙΑ ΝΕΟΓΝΑ

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1	ΗΚ < 26 εβδ.									
Ημέρα ζωής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	100	120	140	150	160	160	160	160	160	160
Αμινοξέα (g/kg)	1.0	1.2	1.7	2.0	2.9	2.8	3.2	3.4	3.5	3.5
Δεξτρόζη (mg/kg/1')	5	6	6.9	8.0	9.0	10.0	11.0	12	13	14
-//- (g/kg/d)	7.2	8.6	10	11.5	13	14.4	15.8	17.3	18.7	20.0
-//- %	5	7.2	7.1	7.6	8.1	9.0	9.0	10.8	11.7	12.5
Λίπος (g/kg)	-	-	1.0	1.5	2.0	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0
Θερμίδες (Kcal/kg)	25	29	42	51	60	69	78	83	88	92
Πρωτεΐνη/ 100 kcals	4.1	4.1	4.0	3.9	4.1	4.0	4.1	4.1	4.0	3.8
Na (mEq/kg)	0	0	1	2	3	3	3	3	3	3
K ⁺ (mEq/kg)	-	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Ca (mg/kg)	30	40	50	60	70	80	85	85	85	85
P (mg/kg)	-	30	35	40	50	60	60	60	60	60
Mg (mg/kg)	-	6	7	7.5	8.5	9.5	10.5	10.5	10.5	10.5
Soluvit (ml/d)	-	-	-	-	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Vitalipid Adult (ml/d)	-	-	-	-	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2					ΗΚ 26 – 28 εβδ.					
Ημέρα ζωής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Υγρά (ml/kg)	100	120	140	150	160	160	160	160	160	160
Αμινοξέα (g/kg)	1.0	1.2	1.7	2.0	2.3	2.5	2.8	3.0	3.3	3.5
Δεξτρόζη (mg/kg/1')	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
-//- (g/kg/d)	8.6	10	11.5	13	14.4	15	17.3	18.7	20	21.6
-//- %	8.6	8.3	8.2	8.7	9.0	9.3	10.8	11.7	12.5	13.5
Λίπος (g/kg)	-	-	1.0	1.5	2.0	2.5	2.5	3.0	3.0	3.0
Θερμίδες (Kcal/kg)	29	34	47	56	65	71	79	87	92	97
Πρωτεΐνη / 100 kcals	3.4	3.5	3.6	3.6	3.5	3.5	3.5	3.4	3.6	3.4
Na (mEq/kg)	0	0	1	2	3	3	3	3	3	3
K ⁺ (mEq/kg)	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ca (mg/kg)	30	40	50	60	70	70	70	70	75	75
P (mg/kg)	-	20	30	40	45	45	50	50	55	55
Mg (mg/kg)	-	5.5	7	8.0	8.5	9.0	10.0	10.0	10.5	10.5
Soluvit (ml/d)	-	-	-	-	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
Vitalipid Adult (ml/d)	-	-	-	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3					ΗΚ 28 – 32 εβδ.					
Ημέρα ζωής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Υγρά (ml/kg)	90	110	130	140	150	150	150	160	160	160
Αμινοξέα (g/kg)	1.0	1.3	1.8	2.0	2.2	2.5	2.7	2.9	3.0	3.2
Δεξτρόζη (mg/kg/1')	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16
-//- (g/kg/d)	8.6	11.5	13	14.4	15	16.3	18.7	20	21.6	23
-//- %	9.5	10	10	10	10	11.5	12.5	12.5	13.5	14.3
Λίπος (g/kg)	-	-	1.5	2.0	2.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Θερμίδες (Kcal/kg)	29	39	56	65	71	83	88	92	97	102
Πρωτεΐνη / 100 kcals	3.4	3.3	3.2	3.0	3.1	3.0	3.0	3.1	3.1	3.1
Na (mEq/kg)	0	0	3	3	3	3	3	3	3	3
K ⁺ (mEq/kg)	-	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Ca (mg/kg)	30	40	50	55	60	65	70	70	70	70
P (mg/kg)	-	30	35	44	48	50	50	50	50	50
Mg (mg/kg)	-	4.5	5.0	6.5	7.5	8.5	9.5	10.0	10.5	10.5
Soluvit (ml/d)	-	-	-	-	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Vitalipid Adult (ml/d)	-	-	-	-	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 4					ΗΚ 32 – 40 εβδ.					
Ημέρα ζωής	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Υγρά (ml/kg)	70	90	100	110	120	140	150	150	150	150
Αμινοξέα (g/kg)	1	1.2	1.8	2.1	2.5	3.0	3.3	3.6	3.8	4.0
Δεξτρόζη (mg/kg/1')	6	7	8	9	10	12	13	14	15	16
-//- (g/kg/d)	8.6	10.1	11.5	12.3	14.4	17.3	18.7	20.2	21.6	23
-//- %	12.2	11.2	11.5	11.1	12	12.3	12.5	13.5	14.4	15.3
Λίπος (g/kg)	-	-	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.0	4.0
Θερμίδες (Kcal/kg)	29	54	51	58	69	83	91	101	105	110
Πρωτεΐνη / 100 kcals	3.4	3.5	3.5	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
Na (mEq/kg)	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
K ⁺ (mEq/kg)	-	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Ca (mg/kg)	30	35	40	45	50	60	60	60	60	60
P (mg/kg)	-	20	30	35	40	45	45	45	45	45
Mg (mg/kg)	-	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	8.0	9.0	10.5	10.5
Soluvit (ml/d)	-	-	-	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
Vitalipid Adult (ml/d)	-	-	-	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2	8.2

Σύσταση των σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται για κατασκευή του μίγματος παρεντερικής διατροφής

Τα διαλύματα παρεντερικής σίτισης για νεογνά περιέχουν:

1. INTRALIPID 20%

Γαλακτωματοποιημένα λιπίδια

Τα 1000 ml περιέχουν 200g Σογιέλαιο

12g Φωσφολιπίδια αυγού

22g άνυδρη γλυκερόλη

υδροξείδιο του νατρίου έως pH 8

2. VITALIPID ADULT

Γαλάκτωμα

Κάθε 1 ml περιέχει 330 IU all-trans ρετινόλη

20 IU α-τοκοφερόλη

1 IU βιταμίνη E

15 mcg βιταμίνη K₁

100 mg καθαρό σογιέλαιο

12 mg καθαρά φωσφολιπίδια αυγού

22.5 mg άνυδρη γλυκερόλη.

3. GLYCOPHOS

Πυκνό διάλυμα

Κάθε 1 ml περιέχει 216 mg άνυδρο γλυκερινοφωσφορικό νάτριο

4. SOLUVIT

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3.1 mg μονονιτρική θειαμίνη

4.9mg φωσφορική νάτριο-ριβοφλαβίνη

40 mg Νικοτιναμίδιο

4.9 mg υδροχλωρική πυριδοξάνη

16.5 mg Sodium Pantothenate

113 mg Ασκορβικό νάτριο

0.06 mg Βιοτίνη

0.4 mg Φυλλικό οξύ

0.005 mg Κυανοκοβαλαμίνη

5. PEDITRACE

Διάλυμα

Κάθε 1 ml περιέχει 521 μg χλωρίδιο του ψευδαργύρου
53.7 μg χλωρίδιο του χαλκού $2\text{H}_2\text{O}$
3.60 μg χλωρίδιο του Μαγγανίου $4\text{H}_2\text{O}$
6.66 μg Σεληνικό νάτριο $5\text{H}_2\text{O}$
126 μg Φθοριούχο νάτριο
1.31 μg Ιωδιούχο ποττάσιο

6. DEXTROSE 50%

7. VAMIN INFANT

Διάλυμα αμινοξέων

8. CaCl_2 10%

9. HEPARIN

Διάλυμα

Κάθε 1 ml περιέχει 5,000 i.u. Ηπαρίνη νατρίου

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΔΙΑΘΕΣΗ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ

ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής για νεογνά παρασκευάζονται αποκλειστικά στα νοσοκομεία από φαρμακοποιούς με τη συμβολή των νεογνολόγων. Δεν χρησιμοποιούνται έτοιμα σκευάσματα καθώς για τα νεογνά απαιτούνται εξατομικευμένα προγράμματα, τα μίγματα τουλάχιστον στην Ελλάδα φτιάχνονται κάθε 2 μέρες εφόσον δεν έχουν γίνει επαρκής μελέτες ούτε έχουν προκύψει ασφαλή πορίσματα για τη σταθερότητα των διαλυμάτων και την ικανοποιητική διαθεσιμότητα των στοιχείων τους πάνω από 3 ημέρες.

Ανάλογα με τη θέση εισαγωγής του καθετήρα, διακρίνουμε 2 τύπους χορήγησης ολικής παρεντερικής διατροφής: από περιφερική και από κεντρική φλέβα. Η κεντρική παρεντερική διατροφή (TPN) επιλέγεται αντί της περιφερικής (PPN) σε μακροπρόθεσμη διατροφική υποστήριξη (>2 εβδομάδες), σε νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και όταν οι ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά ή σε υγρά ή σε ηλεκτρολύτες είναι μεγάλες. Ο καθετήρας και στις δύο περιπτώσεις μπορεί να είναι μονού, διπλού ή τριπλού αυλού, δηλαδή να έχει πάνω από έναν υποδοχέα. Αυτό εξαρτάται από τα είδη των ενδοφλέβιων θεραπειών στα οποία πρόκειται να υποβληθεί ο ασθενής. Όσο μικρότερο αριθμό αυλών έχουμε τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Στα νεογνά χρησιμοποιούμε καθετήρα τριπλού αυλού, καθώς έχουμε 2 σάκους με τα απαραίτητα για τη σίτησή τους συστατικά και μία οδό για τα φάρμακα. Στον έναν είναι το διάλυμα αμινοξέων, η γλυκόζη, το νερό, οι υδατοδιαλυτές βιταμίνες, τα ιχνοστοιχεία, οι ηλεκτρολύτες και η ηπαρίνη, ενώ στον άλλον είναι το γαλάκτωμα λίπους και οι λιποδιαλυτές βιταμίνες.

Οι κατάλληλες ποσότητες από κάθε συστατικό των παραπάνω μιγμάτων προκύπτουν από λογισμικό πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή, ο οποίος συνδέεται με αυτόματη αντλία ανάμιξης. Το πρόγραμμα στηρίζεται στα πρωτόκολλα που προαναφέρθηκαν και σε διάφορα ατομικά στοιχεία του νεογνού, όπως ηλικία, φύλο, βάρος, ασθένειες. Το αυτόματο σύστημα ανάμιξης που χρησιμοποιείται στο μαιευτήριο 'ΙΑΣΟ' είναι το MicroMacro 12 (BAXA) έχει μία περισταλτική αντλία για τη μεταφορά των ρευστών με την ογκομετρική μέθοδο, μία περιστρεφόμενη βαλβίδα με 12 διαφορετικές υποδοχές για διάφορες πηγές διαλυμάτων [16]. Το εύρος του όγκου που μπορεί να μεταφερθεί από κάθε υποδοχή είναι από 0,2 ml έως 9,9 l . Η χρήση της αυτόματης αντλίας ανάμιξης ήταν ένα επίτευγμα το οποίο βοήθησε πολύ τη λειτουργία του νοσοκομειακού φαρμακείου, έτσι ελαττώθηκε ο χρόνος ετοιμασίας των διαλυμάτων, οι όγκοι μεταφέρονται με μεγάλη ακρίβεια, ελαχιστοποιούνται οι ανθρώπινοι χειρισμοί και τα λάθη, υπάρχουν δικλίδες ασφαλείας για χρήση σωστού διαλύματος και σωστού όγκου, άσηπτες συνθήκες, και διαθεσιμότητα περαιτέρων αυτόματων υπολογισμών.[17],[18]

ΔΙΑΚΟΠΗ ΠΔ

Η ΟΠΔ δεν πρέπει να σταματά απότομα όταν αρχίσει η εντερική διατροφή (ΕΔ). Οι προσπάθειές μας αποβλέπουν στη χορήγηση ικανοποιητικού ποσού θερμίδων και με τους δύο τρόπους κατά την μεταβατική φάση που μειώνουμε την παρεντερική διατροφή και αυξάνουμε το γάλα. Η διακοπή της ΠΔ γίνεται όταν το 75% των απαιτούμενων θερμίδων καλύπτεται από ΕΔ. Οι απαιτούμενες θερμίδες όταν χορηγούμε ΕΔ πρέπει να είναι κατά 15-20% περισσότερες λόγω των απωλειών από τα κόπρανα.

ΤΑ «ΟΛΑ-ΣΕ-ΕΝΑ» ΜΙΓΜΑΤΑ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Όταν αναφερόμαστε σε «3 σε 1» ή «όλα σε ένα» (all-in-one, AIO) μίγματα στην παρεντερική διατροφή εννοούμε ότι έχουμε αναμείξει σε ένα σάκο νερό, γλυκόζη, αμινοξέα, λιπίδια, βιταμίνες, ηλεκτρολύτες και ιχνοστοιχεία. Τα συγκεκριμένα μίγματα χρησιμοποιούνται σήμερα από τους ενήλικες. Η ανάμιξη των συστατικών μπορεί να γίνει από τον φαρμακοποιό του νοσοκομείου πριν τη χρήση, όμως οι φαρμακευτικές εταιρίες παρασκευάζουν πλέον και έτοιμους σάκους. Οι τελευταίοι παρόλο που είναι πολύ πρακτικοί, ιδίως για χρήση στο σπίτι, και απόλυτα αποστειρωμένοι μπορεί να μην ανταποκρίνονται στις απόλυτες ανάγκες του ασθενούς, καθώς έχει αποδειχθεί η σπουδαιότητα της εξατομίκευσης στη σύνθεση του μίγματος παρεντερικής σίτησης. Η μίξη των διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής σε σάκο (AIO) ακολουθεί μία συγκεκριμένη διαδικασία, έτσι ώστε το τελικό μίγμα να είναι σταθερό κάτω από συνήθεις συνθήκες. Η διαδικασία αυτή έχει ως εξής:[19]

1. Τα διαλύματα ιχνοστοιχείων και ηλεκτρολυτών προστίθενται στο διάλυμα των αμινοξέων.
2. Ο φώσφορος προστίθεται στο διάλυμα γλυκόζης.
3. Τα μίγματα γλυκόζης/φωσφόρου και αμινοξέων/ηλεκτρολυτών/ιχνοστοιχείων προστίθενται στο σάκο.
4. Γίνεται ανασύσταση των υδατοδιαλυτών βιταμινών με τις λιποδιαλυτές και το μίγμα προστίθεται στο λιπογαλάκτωμα.
5. Προστίθεται το μίγμα λιπογαλακτώματος/βιταμινών στο σάκο.

6. Με ελαφρά ανατάραξη επιτυγχάνεται ομοιόμορφη κατανομή των προϊόντων στο σάκο.

Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στα παρακάτω σημεία:

- ✓ Η προσθήκη φαρμάκων στο σάκο πρέπει να αποφεύγεται, γιατί επηρεάζεται εύκολα η σταθερότητα του μίγματος.
- ✓ Η προσθήκη κρυσταλλικής ινσουλίνης και αναστολέων των H_2 υποδοχέων μπορεί να γίνει με ασφάλεια.
- ✓ Διττανθρακικά δεν προστίθενται ποτέ στο σάκο.

Τα πλεονεκτήματα των AIO μιγμάτων παρεντερικής είναι πολλά. Καταρχήν μειώνονται οι χειρισμοί του νοσηλευτικού προσωπικού και τα λάθη. Ο κίνδυνος θρομβοφλεβίτιδας ελαττώνεται σημαντικά καθώς δεν χρησιμοποιείται το threeway, ο καθετήρας τριπλού αυλού. Οι ασθενείς, και ιδίως τα νεογνά, στους οποίους χορηγούμε παρεντερική διατροφή δεν έχουν ισχυρό ανοσοποιητικό σύστημα και είναι επιρρεπείς σε μολύνσεις, γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος μολύνσεων από ενδοφλέβιους χειρισμούς. Τα συστατικά χορηγούνται με συνεχή ροή όλη την ημέρα. Επίσης το AIO μίγμα έχει 2 πηγές ενέργειας τη γλυκόζη και το λίπος, αυτό έχει πολλά μεταβολικά πλεονεκτήματα. Σταθεροποιεί τη γλυκόζη του αίματος, αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ενέργειας και την ισοροπία του αζώτου, και ελλοτώνει το αναπνευστικό φορτίο λόγω της μειωμένης παραγωγής διοξειδίου του αζώτου. Τα γαλακτώματα λίπους που χρησιμοποιούνται σε αυτά τα διαλύματα έχει αποδειχθεί ότι ενεργοποιούν τα φυσικά φονικά κύτταρα, κάτι το οποίο είναι πολύ σημαντικό για ασθενείς με καρκίνο και AIDS. Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην παρεντερική δεν διαλύονται ικανοποιητικά στην υδατική φάση και/ή υφίστανται υδρόλυση. Η χρήση των

ΑΙΟ μιγμάτων μπορεί να ελαττώσει ή ακόμα και να παρακάμψει τα παραπάνω εμπόδια, συγχωνεύοντας το φάρμακο στην λιπώδη φάση. Με το γαλάκτωμα λίπους μπορεί να αποφευχθεί η χρήση συμβατικών συστημάτων συνδιάλυσης και οι ανεπιθύμητες συνέπειες που προκαλούνται από τη καθίζηση του φαρμάκου στο σύστημα διάχυσης. Επίσης η σύνδεση των πρωτεϊνών και η υδρολυτική αποσύνθεση ορισμένων φαρμάκων δεν συμβαίνουν όσο η φαρμακευτική ουσία βρίσκεται στη λιπώδη φάση, κάτι το οποίο επαυξάνει τη βελτίωση του θεραπευτικού συντελεστή των γαλακτωμάτων σε σχέση με τα υδατικά διαλύματα. Τέλος ένα ακόμα πλεονέκτημα των παρεντερικών γαλακτωμάτων είναι η δυνατότητά τους για συγκρατημένη απελευθέρωση, έτσι η καθυστερημένη απορρόφηση της ολικής δόσης μπορεί να επιτευχθεί για ορισμένα φάρμακα που έχουν μεγάλο συντελεστή διαχωρισμού. Το κλάσμα του φαρμάκου που είναι διαθέσιμο για απορρόφηση εξαρτάται επίσης από την αναλογία όγκου μεταξύ της υδατικής και της λιπιδικής φάσης στο σύστημα μεταφοράς. [20],[21],[22]

Για όλα αυτά τα πλεονεκτήματα που αναφέραμε η χρήση των ΑΙΟ διαλυμάτων παρεντερικής διατροφής έχει εξαπλωθεί πάρα πολύ, κυρίως στους ενήλικες και η ζωή τους έχει γίνει πολύ πιο εύκολη ειδικά για αυτούς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή μακροχρόνια. Λόγω αυτής της εξαπλώσής τους υπάρχει έντονος προβληματισμός για την ασφαλεία τους και σε αυτό ακριβώς έχουν εστιάσει το ενδιαφέρον τους πολλά ερευνητικά προγράμματα.

Τα ΑΙΟ μίγματα δεν χορηγούνται ακόμα σε παιδιά και νεογνά. Η κύρια αιτία γι' αυτό είναι ότι η σύσταση των διαλυμάτων παρεντερικής σίτησης για νεογνά διαφέρει από αυτή των παιδιών και αυτή με τη σειρά της από των ενηλίκων, έτσι προκαλούνται περισσότερα προβλήματα. Τα νεογνά έχουν περισσότερες ανάγκες από τα παιδιά και αυτά από τους ενήλικες. Επίσης δεν υπάρχει αρκετή έρευνα γύρω από την ασφάλεια των «όλων σε ένα»

μιγμάτων για τα νεογνά και καθώς τα νεογνά είναι πολύ πιο ευαίσθητα υπάρχει ιδιαίτερος φόβος για τη χορηγησή τους.[23]

Εκεί που κυρίως διαφέρουν τα παιδιατρικά μίγματα παρεντερικής σίτησης από αυτά των ενηλίκων είναι στο προφίλ των αμινοξέων και στις συγκεντρώσεις των ηλεκτρολυτών.

Τα διαλύματα αμινοξέων που χρησιμοποιούνται στα βρέφη έχουν υψηλότερο ποσοστό διακλαδισμένων αμινοξέων (δηλ. Λευκίνης, ισολευκίνης και βαλίνης). Επίσης σύμφωνα με τις οδηγίες ασφάλειας του ASPEN η κυστεΐνη, που βρίσκεται σε πολύ μικρές ποσότητες στα διαλύματα ενηλίκων, προστίθεται συχνά ως υδροχλωρικό άλας στα παιδιατρικά διαλύματα και σε συγκεκριμένη αναλογία σε σχέση με την ολική πρωτεΐνη για να επιτευχθεί ισορροπία αζώτου. Συνεπώς τα παιδιατρικά διαλύματα αμινοξέων είναι περισσότερο οξικά από αυτά των ενηλίκων, με τα pH τους να κυμαίνονται αντίστοιχα ως εξής: 4,8-5,4 και 5,8-6,4. Τα νεογνά έχουν 4 με 6 φορές υψηλότερες θερμιδικές απαιτήσεις ανά κιλό από τους ενήλικες και παρόλο που οι τελικές αναλογίες υδατανθρακικών και λιπιδικών θερμίδων είναι παρόμοιες στις δύο κατηγορίες, είναι χαμηλότερο το ποσό της πρωτεΐνης που λαμβάνουν τα νεογνά. Για παράδειγμα ένας ενήλικας, λαμβάνει περίπου 25 kcal/kg και 1,5 g/kg πρωτεΐνης, οπότε η αναλογία θερμίδων : αζώτου (C:N) είναι 80-100:1, ενώ ένα νεογνό λαμβάνει περίπου 120 kcal/kg με 3 g/kg πρωτεΐνη και C:N 225-220:1. Αυτό οδηγεί σε διαφορετική αναλογία λιπιδίων:αμινοξέων:δεξτρώζης όπου για τους ενήλικες είναι 1:4:2,5 ενώ για τα νεογνά 1:2:2,5. Η σημασία της συγκέντρωσης αμινοξέων στη χημική σταθερότητα των γαλακτωμάτων είναι μεγάλη, ιδίως στις αντιδράσεις που οφείλονται σε αλλαγή του pH καθώς τα αμινοξέα έχουν ρυθμιστικό ρόλο. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους της σχετικής αστάθειας των αμινοξέων.[24]

Η άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ των μιγμάτων που εξετάζουμε είναι η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών, η οποία είναι πολύ μεγαλύτερη στα παιδιατρικά

διαλύματα καθώς τα βρέφη έχουν περισσότερες ανάγκες. Για παράδειγμα οι ενήλικες χρειάζονται 0,03-0,2 mmol/kg/day ενώ τα νεογνά 1-2 mmol/kg/day. Αυτή όπως θα φανεί παρακάτω είναι η δεύτερη αιτία της μεγαλύτερης φυσικοχημικής σταθερότητας που παρουσιάζουν τα ΑΙΟ μίγματα παρεντερικής διατροφής των ενηλίκων σε σχέση με αυτά των βρεφών.[25]

ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ ΑΙΟ ΜΙΓΜΑΤΩΝ

Παρόλο που εδώ και 30 χρόνια έχουν αρχίσει έρευνες για τα συγκεκριμένα μίγματα και για το αν μπορούν να χορηγηθούν άφοβα τόσο σε ενήλικες όσο και σε βρέφη και παιδιά δεν έχει δωθεί κάποια οριστική ετυμηγορία. Κάποιοι από τους λόγους για τους οποίους η έρευνα σε αυτόν τον τομέα δεν έχει την αναμενόμενη ανάπτυξη είναι το γεγονός ότι οι περισσότερες εργαστηριακές μέθοδοι για την εξέταση της καταλληλότητας αυτών των μιγμάτων (ΑΙΟ) χρειάζονται ένα αξιοσημείωτο επενδυτικό κεφάλαιο, το οποίο τα περισσότερα εργαστήρια δεν διαθέτουν και αρκούνται σε περιορισμένες τεχνικές, όπως επίσης και το γεγονός ότι δεν υπάρχει ακόμα ξεκάθαρη εικόνα για το τί συμβαίνει σε ένα σύνθετο σύστημα από θεωρητικής απόψεως. Αυτό που απασχολεί τους περισσότερους επιστήμονες είναι η σταθερότητα αυτών των μιγμάτων, αν και ακόμα δεν έχει αποδοθεί στον όρο «σταθερότητα» κάποιος ακριβής ορισμός.[26]

Η διεθνής συντονιστική επιτροπή σε μεγάλους όγκους παρεντερικής (NCCLVP) ορίζει ως «μη-σταθερότητα», (instability) το φαινόμενο το οποίο παρατηρείται όταν το παρεντερικό διάλυμα ή κάποιο από τα συστατικά του τροποποιείται σε προϊόν μάλλον ακατάλληλου για χρήση εξαιτίας των συνθηκών αποθήκευσης, δηλαδή της θερμοκρασίας, του χρόνου, του αέρα, του φωτός και της προσρόφησης. Ασυμβατότητα (incompatibility) ορίζεται από την NCCLVP το φαινόμενο που παρατηρείται όταν τα συστατικά ενός μίγματος αναμιγνύονται μεταξύ τους και δημιουργούν από φυσικοχημικής απόψεως ένα προϊόν ακατάλληλο για κατανάλωση. Ευτυχώς καθένα από τα συνήθη δομικά συστατικά ενός διαλύματος μπορεί να ακολουθήσει έναν περιορισμένο αριθμό αντιδράσεων, όπου οι συνηθέστερες είναι η υδρόλυση, η οξειδωση και η συσσωμάτωση ασθενών ηλεκτρολυτών ή ουδετέρων υδροφοβικών ενώσεων.[26]

Επομένως ως σταθερά μίγματα παρεντερικής σίτησης θεωρούμε αυτά που δεν υφίσταται αλλαγές κατά την αποθήκευση και καταναλωσή τους. Τα κύρια χαρακτηριστικά της σταθερότητας είναι: [27]

- Όχι αλλαγές στο μέγεθος των λιπιδικών σωματιδίων και στο μέγεθος κατανομής τους
- Έλλειψη καθίζησης μη διαλυτών συμπλόκων, τα οποία μπορεί να δημιουργηθούν από την αντίδραση μεταξύ διάφορων συστατικών του μόγματος
- Βιοδιαθεσιμότητα όλων των συστατικών
- Απουσία χημικών αντιδράσεων των συστατικών του μίγματος και δημιουργίας τοξικών προϊόντων

Τα σημαντικά από κλινικής απόψεως και αρκετά επιρρεπή στην ανατροπή της σταθερότητας είναι τα γαλακτώματα λιπιδίων, η αντίδραση φωσφόρου-ασβεστίου, οι βιταμίνες και οι αντιδράσεις των ιχνοστοιχείων. Οι αντιδράσεις μπορεί να επηρεαστούν από το υλικό αποθήκευσης, από τις συνθήκες περιβάλλοντος και από την προσθήκη φαρμάκων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω μας ενδιαφέρει η φυσική και η χημική σταθερότητα. Η εξέταση της φυσικής σταθερότητας μιγμάτων συνήθως περιλαμβάνει την οπτική παρατήρηση, το pH, το κύριο μέγεθος των σωματιδίων και το μέγεθος κατανομής. Ενώ η εξέταση της χημικής σταθερότητας αναφέρεται κυρίως στο ποσοτικό προσδιορισμό συστατικών που παίρνουν μέρος σε αντιδράσεις αποικοδόμησης και στον εντοπισμό παραπροϊόντων τους.

ΦΥΣΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Σταθερότητα γαλακτώματος λιπιδίων

Οι φάσεις της διατάραξης της σταθερότητας του διαλύματος εξαιτίας των λιπιδίων είναι : [28]

-το πρώτο σημάδι της αλλαγής είναι η δημιουργία γαλακτώματος, μία πυκνή λευκή στιβάδα στο πάνω μέρος του διαλύματος, αυτό μπορεί να συμβεί χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές στο κύριο μέγεθος των σωματιδίων. Το στάδιο αυτό είναι αντιστρεπτό μετά από ανατάραξη.

-το επόμενο βήμα είναι η δημιουργία μεγαλύτερων σωματιδίων, ένα μη αντιστρεπτό στάδιο που μπορεί να οδηγήσει στη θραύση.

- η θραύση, συμβαίνει όταν τα λιπίδια ελευθερωθούν από τα λιποσώματα, όταν πλέον σπάσουν όλα τα μηχανικά και ηλεκτροστατικά εμπόδια.

Τα μίγματα λιπιδίων είναι πολύ σταθερά, όμως από τη στιγμή που μπαίνουν σε ΑΙΟ διάλυμα αλλάζει όλη η φυσικοχημεία του μίγματος καθώς και η σταθεροτητά του. Τα διαθέσιμα μίγματα λιπιδίων έχουν ένα μέσο μέγεθος σωματιδίων διαμέτρου 0.25-0.5 μm , αντίστοιχα δηλαδή με τα χυλομικρά. Εάν η διάμετρος είναι μεγαλύτερη των 5 μm υπάρχει κίνδυνος φράξης των πνευμονικών αρτηριών. [29]

Η σταθερότητα των λιπιδικών μιγμάτων διατηρείται με μηχανικές και ηλεκτροστατικές απωστικές δυνάμεις που αντιδρούν στη συνένωση των μικρών σταγονιδίων τα οποία διασπείρονται με μία γαλακτωματοποιό ουσία. Κάθε σταγόνα λίπους περιβάλλεται από μια διπλή στιβάδα φωσφολιπιδίων τα οποία παράγουν ένα αρνητικό

επιφανειακό φορτίο, το ηλεκτροκινητικό δυναμικό (zeta potential), το οποίο μειώνει τη συσσωμάτωση σωματιδίων και επομένως τη δημιουργία ιζήματος. [29]

Όλα τα διαθέσιμα σκευάσματα ενδοφλέβιων γαλακτωμάτων λίπους περιέχουν λεκιθίνη αυγού, έναν επαμφοτερίζων γαλακτοματοποιητή που αποτελείται από ένα μίγμα φωσφατιδίων, όπως φωσφατιδυλοχολίνη, φωσφατιδυλεθανολαμίνη, καθώς και από μικρές δομές όπως η σφιγγομυελίνη. Ο γαλακτοματοποιητής προσροφάται στην επιφάνεια των λιπιδικών σταγονιδίων με τις ουρές των μη πολικών λιπαρών οξέων να δεσμεύονται στο σταγονίδιο και οι πολικές φωσφορικές ομάδες να βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά, σε επαφή με την υδατική φάση. Σε ένα γαλάκτωμα λιπιδίων το pH κυμαίνεται από 6 έως 9 έτσι ώστε οι πολικές φωσφορικές ομάδες ιονίζονται, προσδίνοντας ένα αρνητικό φορτίο ή ηλεκτροκινητικό δυναμικό (μεταξύ -30 και -50 mV) στο λιπιδικό σωματίδιο, οπότε ενισχύεται η ηλεκτροστατική άπωση και εμποδίζεται η συσσωμάτωση. [30]

Όταν προσθέσουμε αυτό το ενδοφλέβιο γαλάκτωμα λιπιδίων σε ένα ΑΙΟ μίγμα θα διαταραχθεί η σταθερότητα που αναφέρθηκε παραπάνω λόγω της ύπαρξης ιοντικών ενεργών συστατικών. Η αλλαγή του επιφανειακού φορτίου από την προσθήκη κατιόντων εξαλείφει την επίδραση των ανιόντων στη διατήρηση ηλεκτρωστατικής άπωσης μεταξύ των σωματιδίων, οπότε υπερισχύουν οι ελκτικές δυνάμεις Van der Waals και προκαλούν συσσωμάτωση και κolloειδή αστάθεια. Εάν η ποσότητα των θετικών ιόντων είναι επαρκής, μεγαλύτερη από μία ορισμένη συγκέντρωση, θα αναιρέσει εντελώς την θετική επίδραση του αρνητικού ηλεκτροκινητικού δυναμικού στην σταθερότητα και θα έχουμε κατακρήμνιση. Αυτό συμβαίνει κυρίως με δύο τρόπους :

1) παρεμποδισμός της αρνητικής ατμόσφαιρας των λιπιδικών σωματιδίων λόγω της ύπαρξης υψηλής συγκέντρωσης κατιόντων (π.χ. Na^+ , K^+) γύρω από την υδατική φάση, σύμφωνα με την DLVO θεωρία για των σταθερότητα των κolloειδών.

2) με τη διάχυση συγκεκριμένων κατιόντων (π.χ. H^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2}) από την υδατική φάση στην επιφάνεια συνεπαφής όπου προσροφόνται από τα σωματίδια λίπους και ουδετεροποιούν την αρνητικά φορτισμένη επιφάνεια των σωματιδίων. [31]

Συνεπώς οι κύριες αιτίες που μπορεί να επέλθει η αποσταθεροποίηση που προαναφέρθηκε είναι το pH, οι ηλεκτρολύτες και τα ιχνοστοιχεία.

Το pH εξαρτάται σε κάποιο βαθμό από την ηλικία του λιπιδικού γαλακτώματος καθώς αυτό μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου. Περαιτέρω μείωση του pH συμβαίνει όταν στο μίγμα προστεθούν όξινα συστατικά, π.χ. γλυκόζη. Η σταθερότητα του μίγματος λιπιδίων διαταράσσεται εντελώς όταν το pH πέφτει κάτω από 5, αυτό βέβαια μπορεί να ποικίλλει ως ένα βαθμό εξαιτίας των διαφορετικών γαλακτοματοποιών ουσιών. Οι αλλαγές του pH έχουν επίπτωση κυρίως στο ηλεκτροκινητικό δυναμικό του συστήματος. [32]

Οι αποκλίσεις του ηλεκτρικού δυναμικού με την απόσταση από την επιφάνεια εξαρτάται από την συγκέντρωση ηλεκτρολυτών, συνεπώς αλλαγή στα επιφανειακό δυναμικό παρατηρείται από τη στιγμή που οι ηλεκτρολύτες προστίθενται στο σύστημα. Όσο αυξάνει η συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών τόσο μειώνεται το πάχος της εξωτερικής στιβάδας των λιπιδικών σωματιδίων και συνεπώς η σταθερότητα του ολικού συστήματος.

Όσο αυξάνεται η συγκέντρωση ιόντων, όπως και το σθένος τους, τόσο αυξάνονται τα προβλήματα στη σταθερότητα του συστήματος. Η υψηλή συγκέντρωση δισθενών κατιόντων είναι ισχυρός αποσταθεροποιητικός παράγοντας, σύμφωνα με τον κανόνα των Schultze-Hardy(όσο υψηλότερο είναι το σθένος του κατιόντος τόσο αυξάνεται η συσσωμάτωση) και μπορεί να προκαλέσει αποπόλωση ακόμα και σε διάλυμα με χαμηλή ιοντική ισχύ. Η ιοντική ισχύς, μ , είναι $\mu = 1/2 \sum c_i z_i^2$, όπου c η συγκέντρωση του ιόντος και z το σθένος του. Στα ΑΙΟ μίγματα η συγκέντρωση των μονοσθενών (Na^+ , K^+) και των δισθενών (Mg^{+2} , Ca^{+2}) κατιόντων δεν πρέπει να

ξεπερνά τα 130 mmol/l και 8 mmol/l αντίστοιχα. Καθώς η συγκέντρωση των ιόντων που προσροφόνται στην επιφάνεια των λιπιδικών σταγονιδίων, και ιδίως του ιόντος ασβεστίου, το επιφανειακό φορτίο μετατοπίζεται από αρνητικό (σταθερό) σε ουδέτερο (ασταθές) και τέλος σε θετικό (σταθερό). Αυτή η διαδοχική αλλαγή, που ονομάζεται αντιστροφή φορτίου, επαναφέρει τις αποστικές δυνάμεις άρα και τη σταθερότητα του μίγματος. Ο Washington et al. έδειξε ότι η συγκέντρωση Ca^{+2} στην οποία συμβαίνει αντιστροφή φορτίου είναι περίπου τα 13 mmol/l, βέβαια τόσο μεγάλη συγκεντρώση ασβεστίου δεν θα είναι ανεκτή από τα νεογνά. Τέλος παρατίθεται ένα παράδειγμα της επίδρασης του ιονικού φορτίου στην σταθερότητα το οποίο είναι η αλληλεπίδραση του ασβεστίου με την ηπαρίνη. Τα ιόντα ασβεστίου δημιουργούν γέφυρες με τα μόρια βλεννοπολυσακχαρίτη της ηπαρίνης, παράγοντας έτσι είδη με υψηλό φορτίο που μπορεί να προκαλέσουν άμεση κατάρρευση του γαλακτώματος. Διατάραξη της σταθερότητας μπορεί να συμβεί ακόμα και σε μικρές συγκεντρώσεις ασβεστίου και ηπαρίνης. [33],[34]

Το διάλυμα αμινοξέων ασκεί προστατευτική επίδραση στο ΑΙΟ μίγμα αυξάνοντας τα μηχανικά εμπόδια, την ρυθμιστική ικανότητα, τη συμπλοκοποίηση των ηλεκτρολυτών και μειώνοντας την τάση των λιπιδίων για συσσωμάτωση. Ο προστατευτικός ρόλος των αμινοξέων παρουσιάζει διαβαθμίσεις ανάλογα με τη σύνθεση και το pH του διαλύματος αμινοξέων, καθώς τα όξινα αμινοξέα μπορούν να αποσταθεροποιήσουν το σύστημα.

Διαλύματα γλυκόζης με pH από 3.5 έως 6.5 είναι αποδεκτά και δεν προκαλούν προβλήματα αφού τα διαλύματα αμινοξέων ρυθμίζουν αρκετά καλά το pH. Πρόβλημα μπορεί να δημιουργηθεί κατά την αποθήκευση του μίγματος καθώς η γλυκόζη έχει τάση διάσπασης και παραγωγής μυρμηκικού οξέος. Ερευνώνται ακόμα οι συνέπειες αυτού του γεγονότος και ιδίως σε ειδικευμένα προβλήματα όπως φλεβίτης.[35]

Σταθερότητα φωσφόρου και ασβεστίου

Η δημιουργία ιζήματος και η αποσύνθεση είναι παραδείγματα χημικής αστάθειας. Η καθίζηση του ασβεστίου και του φωσφόρου μπορεί να προκαλέσει απόφραξη του καθετήρα, διάμεση πνευμονία έως και θάνατο. Η μονοβασική και η διβασική φωσφορική ρίζα αντιδρά και καθιζάνει με το ασβέστιο, όμως το διβασικό φωσφορικό ασβέστιο είναι πολύ λιγότερο διαλυτό (316 mg/l) από το μονοβασικό (8 g/l). Σε χαμηλό pH περισσότερο H_2PO_4^- δημιουργείται οπότε δεν έχουμε έντονα φαινόμενα συσσωμάτωσης. Ενώ το φωσφορικό ασβέστιο, όταν η συγκέντρωση ξεπεράσει τη διαλυτότητα, καθιζάνει άμεσα και αυτό είναι ορατό, ενώ το διβασικό φωσφορικό ασβέστιο χρειάζεται κάποιο χρόνο για να δημιουργήσει ίζημα και αυτό συμβαίνει συνήθως μετά την προσθήκη του λίπους. Ο κίνδυνος καθίζησης επηρεάζεται από τις υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου και φωσφόρου, από τα χλωρίδια ασβεστίου, από την χαμηλή συγκέντρωση αμινοξέων και γλυκόζης, από την υψηλή συγκέντρωση λιπιδίων, την αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος, το αυξημένο pH, την αυξημένη ωσμωτικότητα και τον αργό ρυθμό έκχυσης.[36]

Επειδή τα δύο αυτά στοιχεία είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των νεογνών, δεν μπορεί να μειωθεί η συγκέντρωσή τους. Ύστερα από πολλές έρευνες έχει πλέον αποδειχθεί ότι η χρήση οργανικής πηγής φωσφόρου δεν ευνοεί την δημιουργία συσσωματωμάτων φωσφορικού ασβεστίου άρα και τα συνεπαγόμενα προβλήματα. Τα περισσότερα κράτη είδη τον χρησιμοποιούν, τα μόνα εμπόδια που υπάρχουν για την παγκόσμια καθιέρωσή του είναι το κόστος και η διαθεσιμότητά του, δηλαδή η ευκολία προμηθειάς του. Έτσι στην Αμερική δεν χρησιμοποιούν οργανική πηγή φωσφόρου λόγω μη ύπαρξης εγκεκριμένων προϊόντων του. Δυστυχώς αυτό γίνεται κυρίως διότι οι φαρμακοβιομηχανίες δεν ενδιαφέρονται για την Παρασκευή τέτοιων ενώσεων καθώς δεν θα τους αποφέρουν

μεγάλα κέρδη, και στρέφουν το ενδιαφέρον τους στη δημιουργία πιο κερδοφόρων φαρμακευτικών ενώσεων π.χ. ορμονών. Στην Ευρώπη τα περισσότερα κράτη, όπως και εμείς, χρησιμοποιούν γλυκερινοφωσφορικό άλας. [37]

Η χρήση οργανικού φωσφόρου για την αποφυγή καθίζησης φωσφορικού ασβεστίου στηρίζεται στις παρακάτω υποθέσεις:[37]

- Φυσικοχημική υπόθεση: εφόσον οφώσφορος δεν είναι ιονισμένος εξαιτίας του δεσμού του με την οργανική ένωση, δεν μπορεί να επιτευχθεί η ενωσή του με το ασβέστιο και συνεπώς η καθίζηση.
- Βιοχημική υπόθεση: αυτές οι ενώσεις είναι και υποστρώματα εξωκυττάρων ενζύμων, π.χ. φωσφατάσων, συνεπώς η διαθεσιμότητα των συστατικών τους είναι δεδομένη.
- Κλινική υπόθεση: από έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί αυτές οι ενώσεις εξασφαλίζουν συνεχή και ασφαλή παροχή ασβεστίου και φωσφόρου σε ασθενείς που λαμβάνουν παρεντερική διατροφή.

Σταθερότητα ιχνοστοιχείων

Τα ιχνοστοιχεία που κυρίως εξετάστηκαν διότι φάνηκε ότι ίσως έχουν κάποιο πρόβλημα σταθερότητας είναι ο χαλκός και το σελήνιο. Ο χαλκός έδειξε κάποια αστάθεια στα διαλύματα αμινοξέων, αυτό αποδόθηκε στην αντιδρασή του με την κυστεΐνη και στη καθίζηση σουλφιδίου του χαλκού. Πάντως δεν φαίνεται να δημιουργούνται προβλήματα από τη παραπάνω δράση του χαλκού. Ο χαλκός όπως θα αναφερθεί και παρακάτω συμμετέχει στην οξειδωση του ασκορβικού οξέος.[38]

Η σταθερότητα του σεληνίου άρχισε να εξετάζεται από τότε που ο Levander ανέφερε ότι υψηλές ποσότητες ασκορβικού οξέος μετατρέπουν το διαλυτό ιόν σεληνίου σε

αδιάλυτο σελήνιο. Οι McGee et al. απέδειξαν ότι τα διαλύματα που περιέχουν <1 g/L ασκορβικού οξέος δεν παρουσιάζουν απώλειες σεληνίου. Κάποια νεότερη έρευνα από τους ίδιους υπέδειξε ότι η αναγωγή του σεληνίου εξαρτάται από το pH και σε pH <5 έχουμε αναγωγή του ιονισμένου σεληνίου σε στοιχειακό ακόμα και σε μικρές ποσότητες ασκορβικού οξέος, δηλαδή 100 mg/L. Αυτό είναι ιδιαίτερα επικύνδυνο σε μίγματα ΑΙΟ για νεογνά καθώς μπορεί να έχουν και pH <5 και όπως έδειξαν και οι Allwood και Greenwood σε μίγματα με pH <5 η καθίζηση σεληνίου ήταν άμεση. Αυτό επηρεάζει τη φυσική σταθερότητα του μίγματος.[39]

Σταθερότητα ηλεκτρολυτών

Η προσθήκη όξινου ανθρακικού νατρίου στα μίγματα παρεντερικής διατροφής σχηματίζει CO_2 και διασπαστικά ιόντα. Αυτή η αντίδραση αυξάνεται σε όξινο pH. Αδιάλυτα ανθρακικά άλατα θα σχηματιστούν καθώς τα διασπαστικά μπορούν να αντιδράσουν με τα ιόντα ασβεστίου ή μαγνησίου. Για να αποφευχθεί η καθίζηση αυτών των αλάτων μπορούμε να προσθέσουμε άλατα οξικού οξέος, τα οποία είναι συμβατά με τη σύσταση του ΑΙΟ μίγματος και σταθερά, για να ρυθμίσουμε το pH. [40]

ΧΗΜΙΚΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ

Λόγω της ύπαρξης πολλών και διαφορετικών συστατικών σε ένα μίγμα μπορεί να γίνουν διάφορες αντιδράσεις μεταξύ τους και να έχουμε απώλειες συστατικών και δημιουργία παραπροϊόντων. Οι ουσίες που συνήθως μετέχουν σε τέτοιες αντιδράσεις είναι οι βιταμίνες και τα λιπίδια, ευαίσθητη είναι και η ηπαρίνη που ίσως να χάνει τη δραστική της μορφή.

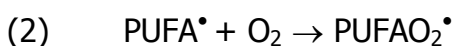
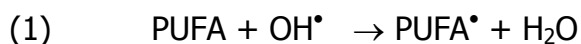
Κάποια απώλεια στις βιταμίνες αναμένεται εξαιτίας της αντίδρασης των συστατικών μεταξύ τους μέσα στο μίγμα, της οξειδωσης, της φωτο-αποικοδόμησης και της απορόφησης βιταμινών από την επιφάνεια του σάκου. Οι βιταμίνες που είναι πιο ευαίσθητες στους παραπάνω μηχανισμούς είναι η ρετινόλη, η τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ και η ριβοφλαβίνη. Ο στόχος μας είναι οι απώλειες των βιταμινών να περιορίζονται σε τέτοιο βαθμό που να θεωρούνται άνευ σημασίας και η πρόσληψή τους από τα νεογνά να είναι επαρκής για την σωστή τους ανάπτυξη.

Υπεροξειδωση Λιπιδίων

Τα απαραίτητα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα συνήθως υπεροξειδώνονται και μετατρέπονται σε ρίζες, οδηγώντας σε οξειδωτικό stress και τοξικότητα. Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να διασπάσουν την ακεραιότητα της κυτταρικής μεμβράνης και να οδηγήσουν σε τραυματισμό των ιστών. Επίσης μπορεί να συμμετάσχουν στη δημιουργία εικοσανοειδών που διευκολύνουν την αγγειοποίηση στη νεφροπάθεια της προωρότητας στα νεογνά.

Επειδή τα νεογνά δεν έχουν ανεπτυγμένο αντιοξειδωτικό σύστημα η δυνατότητα πρόκλησης οξειδωτικού stress είναι μεγάλη.[41]

Το οξυγόνο, τα ιχνοστοιχεία, η αύξηση της θερμοκρασίας, τα ιχνοστοιχεία και η έκθεση στο φώς της ημέρας συμβάλλουν στην διαδικασία υπεροξειδωσης, ενώ η τοκοφερόλη προστατεύει το μίγμα από τη δημιουργία ριζών. Η υπεροξειδωση των λιπιδίων είναι η δημιουργία ελευθέρων ριζών από το αυτοκαταλυόμενο σπάσιμο των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και αρχίζει από την αλληλεπίδραση ενός μονήρους οξυγόνου με ένα άτομο υδρογόνου από την αλυσίδα του λιπαρού οξέος. Από τη στιγμή που θα δημιουργηθούν οι ρίζες του υδροξυλίου θα αλληλεπιδράσουν με τα λιπίδια δημιουργώντας ρίζες υπεροξειδίων. Στο επόμενο βήμα οι ρίζες υπεροξειδίων αντιδρούν με τις λιπιδικές αλκαλικές ρίζες και σχηματίζουν υδροπεροξειδία λιπιδίων. Τα τελευταία μπορεί να σπάσουν σε αλδεΐδες και να οδηγήσουν σε πολυμερή προϊόντα. Συνήθως η διάσπαση των λιπιδικών υπεροξειδίων οδηγεί σε ρίζες υδροξυλίου και πολυακόρεστες λιπιδικές ρίζες υπεροξειδίων, οπότε και συνεχίζεται η αλληλουχία αντιδράσεων που αναφέρθηκε. Παρακάτω δίνονται σχηματικά οι αλυσιδωτές αντιδράσεις που περιγράφηκαν.[42]



Πειράματα και έρευνες που έχουν γίνει πάνω σε αυτό δείχνουν ότι η χρήση μη-διαπερατών στον αέρα σάκων, η ψύξη κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης, η προσθήκη ιχνοστοιχείων λίγο πριν τη χορήγηση και η προστασία από το φώς είτε καλύπτοντας το σάκο με αλουμινόχαρτο είτε χρησιμοποιώντας πορτοκαλί ή κίτρινους σάκους μειώνουν σημαντικά τις πιθανότητες οξειδωτικού stress.

Φωτο-αποικοδόμηση βιταμινών

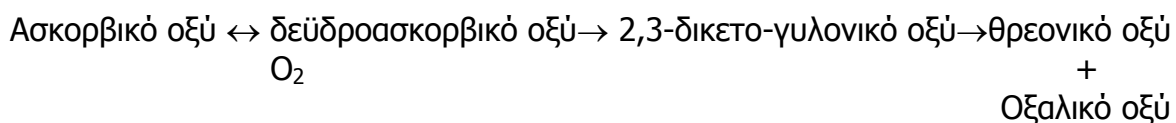
Οι βιταμίνες που συνήθως παρουσιάζουν φωτο-αποικοδόμηση στα ΑΙΟ παρεντερικά μίγματα είναι η βιταμίνη Α και η βιταμίνη Ε. Συγκεκριμένα η ρετινόλη και η τοκοφερόλη, αντίστοιχα, εφόσον με αυτή τη μορφή χρησιμοποιούνται. Αυτές οι βιταμίνες είναι πολύ ευαίσθητες στο φώς, η φωτο-αποικοδομισή τους μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες στα μίγματα που εξετάζονται. Η ένταση του φωτός, η ώρα της ημέρας όπως και οι συνθήκες καιρού παίζουν σημαντικό ρόλο, όμως από τη στιγμή που σχεδόν πάντα υπάρχει φωτοπροστασία καλύπτοντας το σάκο, οι παραπάνω παράγοντες δεν επηρεάζουν την αποικοδόμηση των βιταμινών. Απώλειες λόγω της έκθεσης στο φώς εξαρτώνται επίσης από φυσικούς παράγοντες, όπως ο ρυθμός έγχυσης και το μήκος του σωλήνα έγχυσης, και από χημικές μεταβλητές, δηλαδή τη σύνθεση του διαλύματος με έμφαση στη συγκέντρωση βιταμινών και λίπους. Για την προσθήκη λίπους υποθέτεται ότι λόγω της αδιαφάνειας που προκαλεί στο μίγμα οι βιταμίνες προστατεύονται από το φώς. Αν και τα αποτελέσματα ερευνών πάνω στη συγκεκριμένη υπόθεση δείχνουν ότι παρόλο που το λίπος παρέχει κάποια προστασία, δεν αρκεί, συνεπώς για να μην παρουσιάζονται προβλήματα πρέπει να καλύπτονται και οι σάκοι που περιέχουν ΑΙΟ μίγματα. Όταν ο μηχανισμός περιλαμβάνει αντίδραση φωτοκαταλυόμενη με οξυγόνο, όπως συμβαίνει με την τοκοφερόλη, οι παράγοντες που επηρεάζουν την διαθεσιμότητα οξυγόνου θα επηρεάσουν το βαθμό και το ρυθμό αποικοδόμησης της βιταμίνης. Έτσι η φωτο-οξειδωση της τοκοφερόλης μπορεί να επηρεαστεί από τη παρουσία ασκορβικού οξέος, το οποίο ανταγωνίζεται τη τοκοφερόλη για πρόσληψη οξυγόνου, όπως και από τη χρήση σάκων που

δεν επιτρέπουν τη διέλευση αέρα στο μίγμα. Μέχρι στιγμής τα δεδομένα στη προστασία των βιταμινών σε ΑΙΟ μίγματα από αποικοδόμηση είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, εξετάζοντας την επίδραση του γαλακτώματος λιπιδίων στην φωτο-αποικοδόμηση οι Billion-Rey et al. και Smith et al. αναφέρουν ελάχιστη προστασία της ρετινόλης από το λίπος ενώ ο Dahl et al. υποδηλώνει ότι η ρετινόλη προστατεύεται πλήρως. Επίσης οι Billion-Rey et al. αναφέρουν ότι η τοκοφερόλη είναι σταθερή στο φως ενώ ο Drott et al. δηλώνει το αντίθετο. Τελικά όπως αναφέρουν και οι Allwood et al., που έκαναν μία από τις τελευταίες έρευνες στη φωτο-αποικοδόμηση των βιταμινών Α και Ε στα ΑΙΟ παρεντερικά μίγματα, το λίπος φαίνεται ότι προσφέρει μερική προστασία γι'αυτό, και αυτά τα μίγματα χρειάζονται κάλυψη στο φως. Ένα δεύτερο συμπέρασμα που προκύπτει από τη συγκεκριμένη έρευνα είναι ότι για την παρεμπόδιση απωλειών της βιταμίνης Ε είναι προτιμότεροι οι πολυστρωματώδεις σάκοι παρά οι EVA (οξικό αιθυλοβινύλιο).[43],[44],[45]

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C είναι η λιγότερο σταθερή βιταμίνη που εισάγεται σε διάλυμα παρεντερικής διατροφής και ο κύριος μηχανισμός της αποικοδομήσής της είναι η οξείδωση. Η βιταμίνη C οξειδώνεται γρήγορα παρουσία διαλυμένου οξυγόνου, μια αντίδραση που καταλύεται από ιόντα χαλκού. Ο βαθμός της αποικοδόμησης εξαρτάται από το ποσό του διαλυμένου οξυγόνου στο διάλυμα παρεντερικής και στην διαπερατότητα οξυγόνου που έχει ο σάκος. Κατά την οξείδωσή της η βιταμίνη C μετατρέπεται σε οξαλικό. Αυτό είναι αρκετά ανησυχητικό καθώς μπορεί να σχηματιστεί αρκετά μεγάλη ποσότητα αδιάλυτου οξαλικού ασβεστίου το οποίο ενοχοποιείται για την πρόκληση

νεφροασβέστωσης στα νεογνά. Η διαδικασία οξειδωσης του ασκορβικού οξέως όπως περιγράφηκε από τους Tolbert και Ward έχει ως εξής:



Παρόλο που το ασκορβικό οξύ είναι γνωστό ως αντιοξειδωτικό, μπορεί να έχει και οξειδωτική δράση. Παρουσία οξειδωτικών μπορεί να δώσει ένα ηλεκτρόνιο και να μετατραπεί σε ελεύθερη ρίζα οξειδωτικού, δίνοντας και δεύτερο ηλεκτρόνιο μετατρέπεται στο σταθερό δεϋδροξυασκορβικό. Η ρίζα του ασκορβικού εμπλέκεται στη δημιουργία υπεροξειδίων.[46]

Τα πολυβιταμινούχα σκευάσματα που χορηγούνται στα νεογνά περιέχουν συνήθως δύο φωτοευαίσθητα προϊόντα, το 5-φωσφορο-φλαβινομονονουκλεοτίδιο (FMN) και πολυσορβικά (PS). Τα περισσότερα παρεντερικά πολυβιταμινούχα σκευάσματα περιέχουν 5-φωσφορο-FMN ως πηγή ριβοφλαβίνης και PS, το οποίο είναι απορρυπαντικό, για τη διάλυση λιποδιαλυτών και υδατοδιαλυτών βιταμινών στο ίδιο μέσο. Το ασκορβικό οξύ (AH) είναι το υπόστρωμα και το FMN δρα ως καταλύτης, επιταχύνοντας τη γένεση υπεροξειδίων. Η ριβοφλαβίνη (Rf) είναι πολύ ευαίσθητη στο φως παράγοντας την ισχυρά οξειδωτική τριάδα ^3Rf . Παρουσία ενός δότη ηλεκτρονίων όπως είναι το AH αυτή η τριάδα ελαττώνεται και παράγονται ρίζες όπως του ασκορβικού και της ριβοφλαβίνης. Η μείωση της ριβοφλαβίνης θα μετατρέψει το O_2 σε $\text{O}^\bullet$, ξαναγεννώντας ριβοφλαβίνη. Το $\text{O}^\bullet$ και η ρίζα του AH μπορούν να αντιδράσουν σχηματίζοντας δεϋδροξυασκορβικό και H_2O_2 . Παρουσία φωτός το οξυγόνο μπορεί να αντιδράσει κατευθείαν με το ^3Rf παράγοντας μονήρες οξυγόνο το οποίο αντιδρά με το AH και οδηγεί σε απώλεια της βιταμίνης C. Το FMN μπορεί να αντιδράσει και με άλλους δότες ηλεκτρονίων, όπως τα αμινοξέα και τα

λιπίδια. Το PS παρόλο που είναι επιρρεπές σε φωτοοξειδωση δεν φαίνεται να αυξάνει το τελικό φορτίο υπεροξειδίων.[47]

Ηπαρίνη

Η ηπαρίνη είναι ενέσιμο ταχείας δράσης αντιπηκτικό, που συχνά χρησιμοποιείται επειγόντως, για να παρεμποδίσει το σχηματισμό θρόμβων. Είναι ένα μίγμα ανιοντικών γλυκοζαμινογλυκανών με ευθεία αλυσίδα και μέσο μοριακό βάρος 15.000. Είναι ισχυρός όξινη λόγω της παρουσίας θειικών και καρβοξυλικών ομάδων. Η διαπίστωση ότι υπάρχουν μορφές της ηπαρίνης με μικρό μοριακό βάρος, που μπορούν να δράσουν ως αντιπηκτικά, οδήγησε στην απομόνωση της ενοξαπρίνης, της πρώτης χαμηλού μοριακού βάρους <6000 ηπαρίνης. Μετά την προσθήκη ηπαρίνης σε ΑΙΟ μίγμα παρουσιαζόταν η απελευθέρωση στη κυκλοφορία λιπολυτικών ενζύμων, όπως της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και της ηπατικής τριγλυκεριδικής λιπάσης. Αυτό βάρους. Επίσης παρατηρήθηκε κάποια μείωση στο διαχωρισμό των φάσεων, στη δημιουργία δηλαδή μίας στιβάδας λίπους, το οποίο μάλλον οφείλεται στο ότι με την ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους δεν σχηματίζονται εύκολα τα σύμπλοκα ηπαρίνης-ασβεστίου.[48]

ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΟ ΦΟΡΤΙΟ ΑΙΟ ΜΙΓΜΑΤΩΝ

Από το 1946 έως το 1960 τα ενδοφλέβια γαλακτώματα λιπιδίων ήταν συνυφασμένα με πληθώρα σημαντικών κλινικών προβλημάτων, περιλαμβάνοντας οξείες και χρόνιες τοξικότητες. Έτσι απομακρύνθηκαν από την αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών για 10 χρόνια και επέστρεψαν διαφοροποιημένα. Στη δεκαετία του '80 εξετάστηκε η αυξημένη ικανότητα παθογόνων οργανισμών για ανάπτυξη στα γαλακτώματα λίπους και η σχετιζόμενη κλινική μόλυνση, έτσι ο χρόνος έγχυσης μειώθηκε στις 12 ώρες. Αντιθέτως η προσθήκη των λιπιδικών γαλακτωμάτων σε όλα τα άλλα συστατικά της παρεντερικής σίτισης έδειξε ότι δεν ευνοεί την ανάπτυξη μικροοργανισμών σχετιζόμενων με λοιμώξεις.[49]

Η διαφορά στην ανάπτυξη παθογόνων μικροοργανισμών μεταξύ 3-σε-1 και 2-σε-1, δηλαδή ξεχωριστής έγχυσης λιπιδίων, οφείλεται κυρίως στις διαφορετικές φυσικοχημικές συνθήκες που επικρατούν στα 2 μίγματα. Συγκεκριμένα το γαλάκτωμα λίπους είναι ισοοσμωτικό, με pH 7,5 και περιέχει γλυκερόλη, ενώ το ΑΙΟ μίγμα είναι υπερτονικό (1200-2000 mOsm/L) και όξινο με pH μεταξύ 5,8 και 6,2 δηλαδή ένα περιβάλλον που δεν υποστηρίζει την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Συνεπώς όταν το λίπος χορηγείται ως συστατικό ενός μίγματος παρεντερικής ο κίνδυνος λοίμωξης μειώνεται από το αν δωθεί μόνο του. Τελευταίες έρευνες πάνω στην ανάπτυξη μικροβιακού φορτίου έχουν δείξει ότι τα ΑΙΟ μίγματα είναι ασφαλή, ως προς την ανάπτυξη παθογόνων οργανισμών, για 72 ώρες σε περιβάλλον έγχυσης.[49]

Εκτίμηση φυσικοχημικής σταθερότητας γαλακτωμάτων

Λίπους με διαφορετική σύσταση λιπιδίων

Τα ενδοφλέβια γαλακτώματα λίπους είναι μη σταθερά όταν ο όγκος των λιπιδικών σωματιδίων με διάμετρο $>5 \mu\text{m}$, υπερβαίνουν το 0,4% των συνολικών λιπιδίων. Η προέλευση του λίπους και άρα η σύσταση των λιπιδίων του παίζει ρόλο στη σταθερότητα του γαλακτώματος. Τα γαλακτώματα λίπους που χρησιμοποιούνται έχουν ως πηγές μία από της παρακάτω κατηγορίες: σογιέλαιο/ηλιέλαιο, σογιέλαιο, σογιέλαιο/MCT και ελαιόλαδο/σογιέλαιο. Το πρώτο περιέχει πολυακόρεστα τριγλυκερίδια μακριάς αλύσου (LCT) από σογιέλαιο και ηλιέλαιο σε αναλογία 1:1, το δεύτερο πολυακόρεστα LCT μόνο από σογιέλαιο, το τρίτο πολυακόρεστα LCT σε αναλογία 1:1 με κορεσμένα μέσης αλύσου τριγλυκερίδια (MCT) και τέλος το τέταρτο σε αναλογία 4:1 το μονοακόρεστο ελαϊκό οξύ πρὸς τα πολυακόρεστα LCT. [50]

Τελευταία έχουν γίνει πολλές μελέτες που συγκρίνουν τη σταθερότητα ΑΙΟ μιγμάτων που περιέχουν μέσης αλύσου τριγλυκερίδια (MCT) σε αναλογία 1:1 με τριγλυκερίδια μακριάς αλύσου (LCT) σε σχέση με αυτά που περιέχουν μόνο LCT, φτιαγμένα δηλαδή μόνο από σογιέλαιο. Τα πρώτα έχουν αποδειχθεί πολύ πιο σταθερά. Συγκεκριμένα εξετάζοντας με NMR την επιφάνεια του λιπιδίου προκύπτει ότι τα MCT έχουν αντικαταστήσει τα LCT στην επιφάνεια του λιπιδικού σωματιδίου, επομένως αφού αλλάζει η σύσταση της εξωτερικής επιφάνειας λόγω των κοντίτερων υδρογονανθρακικών αλυσίδων αλλάζει και η αλληλεπίδραση λίπους-νερού. Έχοντας MCT στην επιφάνεια του σωματιδίου κάνει τη διεσπαρμένη φάση πιο αναμίξιμη με την συνεχή φάση, συνεπώς όσο το μήκος των υδρογονανθρακικών αλυσίδων κονταίνει τόσο ελαττώνεται και η επιφανειακή τάση μεταξύ της λιπώδους και υδατικής φάσης. Τα MCT/LCT γαλακτώματα παρουσιάζουν και

άλλα πλεονεκτήματα όπως : γρήγορο καθαρισμό του πλάσματος, μη-εξαρτώμενη από την καρνιτίνη μεταφορά των MCT στα μιτοχόνδρια με υψηλό ρυθμό οξειδωσης και μειωμένη τάση για συσσώρευση στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Η σταθεροποιητική επιρροή των MCT ισχύει μόνο όταν προέρχεται από φυσικό μίγμα με LCT ως ένα συστατικό, αλλιώς αν προέρχονται από 2 διαφορετικά αρχικά μίγματα οι σταθεροποιητικές τους ιδιότητες χάνονται.[51]

Το σύστημα ελαιόλαδου/σογιέλαιου αποδείχθηκε και αυτό σταθερό όταν αναμιγνύεται σε ΑΙΟ σχηματισμούς. Όπως αναφέρουν και οι Driscoll et al. στη μελέτη τους το μίγμα αυτό είχε την ίδια σταθερότητα με το MCT/LCT. Η σταθερότητα αυτή αποδόθηκε στην ύπαρξη ελαϊκού νατρίου που λειτουργήσε ως γαλακτοματοποιητής, καθώς το μήκος του ελαϊκού οξέος είναι ανάλογο με αυτό των LCT. Για το συγκεκριμένο γαλάκτωμα λίπους έχουν γίνει λίγες μελέτες και η υπαρκτή του στη παρεντερική σίτιση θεωρείται κάτι νέο.[51]

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΦΥΣΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η προσέγγιση της φυσικής σταθερότητας έγκειται στο προσδιορισμό του μεγέθους των σωματιδίων και του μεγέθους κατανομής τους. Όταν τα συσσωματώματα λίπους που είναι $>5\mu\text{m}$ ξεπερνούν το 0,4% του συνόλου των λιπιδικών συσσωματωμάτων τότε το μίγμα είναι ακατάλληλο για φαρμακευτική χρήση καθώς οδηγεί σε φράξη των τριχοειδών κάτι το οποίο μπορεί να οδηγήσει έως και στο θάνατο.

Οι κύριες τεχνικές μέτρησης του μεγέθους των σωματιδίων είναι οι ακόλουθες: οι τεχνικές σκέδασης του φωτός, όπως φασματοσκοπία περίθλασης ακτίνας laser (Laser diffraction spectroscopy), η συσχέτιση φωτονίου(photon correlation) και η επισκόπιση δέσμης φωτός (light obscuration), το μικροσκόπιο, μετρητής ηλεκτροζώνης (electrozone counter) και φασματοσκοπία ακουστικής αποσβέσεως (acoustic attenuation spectroscopy). Η κύρια δυσκολία στην αποσαφήνιση της καταλληλότητας των ΑΙΟ μιγμάτων είναι ότι καμία από τις παραπάνω μεθόδους δεν είναι τέλεια και τα αποτελεσματα της εντελώς ακριβή, και επειδή το θέμα που εξετάζεται δηλαδή η καταλληλότητά τους για τα νεογνά είναι πολύ λεπτό και ευαίσθητο, οι μελετητές δυσκολεύονται να νομιμοποιήσουν τα πορίσματά τους. [52]

Οι τεχνικές μέτρησης του μεγέθους σωματιδίων χαρακτηρίζονται από δύο ουσιαστικά μειονεκτήματα. Πρώτον δεν εμφανίζουν την απαιτούμενη ευαισθησία όσον αφορά σημαντικούς πληθυσμούς λιπιδικών σωματιδίων που βρίσκονται στα άκρα της κατανομής μεγέθους και δεύτερον σε ορισμένες το δείγμα έχει μικρή στατιστική απεικόνιση. Η τεχνική του laser diffraction και της photon correlation spectrometry μετρούν με ακρίβεια το μέσο μέγεθος της κατανομής σωματιδίων αλλά δεν παρουσιάζουν ευαισθησία όσον αφορά τα αριθμητικώς μικρά αλλά κλινικώς σημαντικά πολύ μεγάλα

σωματίδια. Για να παραχθεί ένα σωματίδιο εκτός ορίων δηλαδή $>5\mu\text{m}$ χρειάζεται η συσσωμάτωση 1000 σωματιδίων $0,5\mu\text{m}$ το οποίο είναι περίπου το μέσο μέγεθος του συνόλου των σωματιδίων, έτσι σχετικά με το μεγάλο αριθμό των κανονικού μεγέθους σωματιδίων ο αριθμός των πολύ μεγάλων σωματιδίων είναι ελάχιστος και κινδυνεύει να χαθεί στον πειραματικό θόρυβο. Ένας περιορισμός αυτών των 2 τεχνικών είναι ότι απαιτούν διάλυση του υλικού πριν εξεταστούν και στη laser diffraction το δείγμα περνάει από ροή ατμού. Οι τεχνικές light microscopy, electrozone counting και light obscuration εξετάζουν υπερβολικά μικρό όγκο μίγματος και αυτό μπορεί να μη δίνει αντιπροσωπευτική εικόνα του συνόλου. Επίσης αυτές οι τεχνικές απαιτούν διάλυση του δείγματος και μάλιστα στη περίπτωση του electrozone counting διάλυση σε ηλεκτρολύτη ο οποίος μπορεί να μην είναι συμβατός με τη σύσταση του μίγματος μας.[53],[54]

Το 2000 στο συνέδριο της ευρωπαϊκής ένωσης για παρεντερική και εντερική σίτιση (ESPEN) παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά κάποιες μελέτες που εξετάζουν τη χρήση φασματοσκοπίας ακουστικής αποσβέσεως. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί τον ήχο σε μία κλίμακα συχνοτήτων και συσχετίζει την απόσβεση του ήχου με την κατανομή μεγέθους των σωματιδίων. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι το δείγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατευθείαν χωρίς προηγούμενη διάλυση.

Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε η laser diffraction ως η πιο αξιόπιστη από αυτές που μπορούσαμε να έχουμε πρόσβαση. Στο ειδικό μέρος γίνεται εκτενής αναφορά στις αρχές της μεθόδου.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΗΜΙΚΗΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η εκτίμηση της χημικής σταθερότητας συνίσταται στη ποσοτική εκτίμηση των συστατικών που γνωρίζουμε ότι έχουν τη τάση για αποικοδόμηση και σε τυχόν παραπροϊόντα τους. Οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι αυτές της αναλυτικής χημείας και κυρίως η υγρή χρωματογραφία υψηλής πίεσης (HPLC). Αυτό που εξετάζουμε συνήθως είναι οι τελικές ποσότητες των ευαίσθητων βιταμινών δηλαδή της ρετινόλης, της τοκοφερόλης, του ασκορβικού οξέος και της ριβοφλαβίνης, για όλες αυτές υπάρχουν αρκετές μέθοδοι προσδιορισμού στη βιβλιογραφία. Επίσης τα παράγωγα της υπεροξειδωσής των λιπιδίων μπορούν να ανιχνευτούν και να προσδιοριστούν ποσοτικά με HPLC, TLC και ιωδομετρία.[55],[56]

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Το υλικό της παρούσης μελέτης είναι δύο κατηγορίες μιγμάτων «όλων σε ένα» παρεντερικής σίτησης για νεογνά. Συγκεκριμένα παρασκευάζουμε τα μίγματα, σύμφωνα με τις αρχές που αναφέρθηκαν στο γενικό μέρος, με ασηπτικές τεχνικές, με τη βοήθεια του ηλεκτρονικού προγράμματος για ακριβή καθορισμό των ποσοτήτων των θρεπτικών συστατικών, με αυτόματη αντλία ανάμιξης και με τη σειρά μίξης που έχει καθιερωθεί ως η πιο κατάλληλη για τη διατήρηση της σταθερότητας του μίγματος. [57]

Στο μαιευτήριο 'ΙΑΣΟ' όπου διεξάχθει το πρώτο μέρος του πειράματος παρασκευάστηκαν 2 μίγματα, Α και Β, με διαφορετικές συγκεντρώσεις θρεπτικών συστατικών και διαφορετικό τελικό όγκο εφόσον αναφέρονται σε διαφορετικές ηλικίες κύησης. Πήραμε δύο ακραίες περιπτώσεις για να δούμε τι γίνεται σε όλο το εύρος των ηλικιών, έτσι επιλέξαμε το Α για νεογνό 26 εβδομάδων και το Β για τελειόμηνο νεογνό 40 εβδομάδων, το οποίο λόγω κάποιας διαταραχής έπρεπε να σιτηστεί παρεντερικώς. Το Α έχει τελικό όγκο 182 ml ενώ το Β 396 ml. Οι τελικοί όγκοι όπως και οι συγκεντρώσεις των επιμέρους συστατικών υπολογίζονται από τα πρωτόκολλα που αναφέρθηκαν στο πρώτο μέρος συνυπολογίζοντας βάρος, φύλο παιδιού και τυχόν ιδιαιτερότητες, δηλαδή αν το νεογνό αντιμετωπίζει κάποιο πρόβλημα που διαφοροποιεί τις γενικές συνιστώμενες προσλήψεις. Τα δειγματά μας ετοιμάστηκαν για αγόρι βάρους 1000 και 2500 γραμμαρίων αντίστοιχα, ικανό να ανεκτεί τις συστάσεις των πρωτόκολλων.

Όπως αναφέρθηκε στο πρόλογο στη συγκεκριμένη μελέτη θα ερευνήσουμε τη φυσική σταθερότητα των ΑΙΟ μιγμάτων παρεντερικής διατροφής. Αυτό θα γίνει στα δύο μίγματα που αναφέρθηκαν παραπάνω αλλά σε βάθος χρόνου. Δηλαδή αφού μετρήσουμε το μέγεθος κατανομής των σωματιδίων, που εκφράζει τη φυσική σταθερότητα, με το που

θα ετοιμαστούν τα δείγματα θα πάρουμε άλλες 2 μετρήσεις: μετά από 24 ώρες σε ψύξη στους 4 C⁰ και άλλες 24 ώρες μετά την ψύξη στους 25 C⁰, επομένως 48 ώρες από τη στιγμή παρασκευής τους. Για τη μέτρηση του μεγέθους των σωματιδίων θα χρησιμοποιήσουμε μία από τις τεχνικές σκέδασης του φωτός σε σωματίδια και ειδικότερα με τον διασκορπισμό ακτίνας Laser μικρής γωνίας (Laser diffraction). Οι συσκευές όπου πραγματοποιούνται αυτές οι μετρήσεις είναι οι συσκευές LALLS (Low Angle Laser Light Scattering) , στο παρόν πείραμα έγινε χρήση του MALVERN 2000, MASTERSIZER, με υγρή διασπορά.

Εκτέλεση πειράματος

Το Malvern για να μπορέσει να μετρήσει χρειάζεται πρώτον το δείκτη του υλικού, του οποίου ερευνάτε η κατανομή μεγέθους, και δεύτερον η διάλυση αυτού του υλικού σε κάποιο διαλύτη που δεν επηρεάζει της ιδιοτητές του, ο δείκτης διάθλασης του διαλύτη πρέπει επίσης να είναι γνωστός.

Επειδή τα ΑΙΟ μίγματα είναι σύνθετα υλικά και άρα ο δείκτης διαθλασής τους δεν υπάρχει στους διάφορους πίνακες πρέπει να τον μετρήσουμε. Έτσι αρχικά χρησιμοποιούμε το διαθλασίμετρο. Βέβαια το διαθλασίμετρο δεν μετρά γαλακτώματα αλλά διαλύματα, για να αποφύγουμε αυτό το πρόβλημα πραγματοποιούνται διαδοχικές δεκαδικές αραιώσεις των μιγμάτων με απεσταγμένο νερό μέχρις ότου πάρουμε ένα σχετικά διαφανές διάλυμα. Χρειάστηκαν 3 αραιώσεις για κάθε ένα από τα 6 μίγματα. Ο δείκτης διάθλασης ήταν κοινός και για τα 6 δείγματα και ίσος με 1,326. Έγιναν 2 μετρήσεις για το κάθε δείγμα.[58]

Τέλος το δείγμα κατά την είσοδο του στη συσκευή LALLS διαλύθηκε σε απεσταγμένο νερό. Σε 600 ml απεσταγμένο νερό διαλύθηκαν 3 ml δείγματος, αναλογία 200:1.

ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Τεχνικές Σκέδασης Φωτός σε Σωματίδια

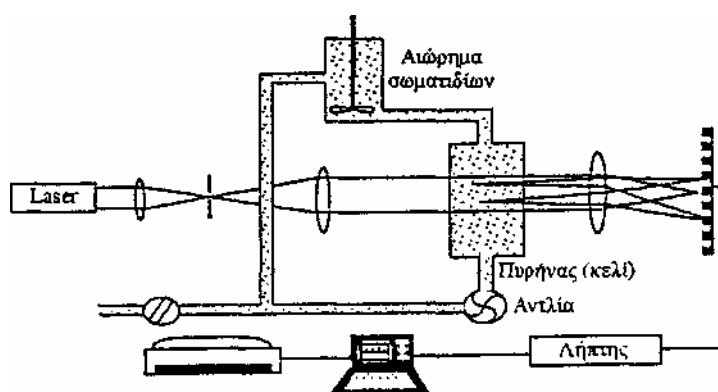
Οι τεχνικές σκέδασης φωτός σε σωματίδια διακρίνονται σε μεμονωμένου σωματιδίου και σε συνολικές. Οι τεχνικές μεμονωμένου σωματιδίου συμπεριλαμβάνουν αυτές που βασίζονται στην καταμέτρηση έντασης σκεδαζόμενου φωτός, ορατότητα σήματος, διαφορά φάσης (PDA), σε μονή/διπλή δέσμη, φθορισμό, πόλωση, σε προβαλλόμενο / απεικονιζόμενο πλέγμα, σε διαθλώμενους/αντανακλώμενους κροσσούς και επισκόπηση (obscuration) δέσμης. Οι συνολικές τεχνικές αποτελούνται από αυτές οι οποίες βασίζονται στην συμβολή του σκεδαζόμενου φωτός από σωματίδια και στο video imaging. Οι περισσότερες τεχνικές μεμονωμένου σωματιδίου βασίζονται στην θεωρία του Μίε, κατά την οποία η ένταση του σκεδαζόμενου φωτός είναι ανάλογη του τετραγώνου της διαμέτρου του σωματιδίου (Tayali, N.E. and Bates, C.J., 1990).[59]

Διασκορπισμός Ακτίνας Laser Μικρής Γωνίας (Low Angle Laser Light Scattering) - Περιγραφή της βασικής συσκευής [60],[61],[62],[63]

Η βασική συσκευή αποτελείται από έναν αναλυτή που περιέχει μια οπτική εγκατάσταση. Σε αυτήν βρίσκονται, ένα χαμηλής ισχύος ορατού μήκους κύματος Laser, μια σειρά φακών, φωτοανιχνευτές, ένας λήπτης και ένας ενισχυτής/αναλογοψηφιακός μετατροπέας συνδεδεμένος με έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή και μια οθόνη (Σχήμα 1). Οι συσκευές LALIS είναι πολύ εύκολες στη χρήση τους και εξάγουν αποτελέσματα που μπορούν να αναπαραχθούν ευρέως. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων ποικίλει από συσκευή σε

συσκευή και από γενιά σε γενιά. Κάθε νέο μοντέλο αποτελεί μεγάλη βελτίωση του προγενέστερου του.

Σχήμα 1.



Οι συσκευές Laser χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τόσο για μετρήσεις μεγέθους εκτός γραμμής (off-line) όσο και για μετρήσεις κατά τη διάρκεια της παραγωγής (on-line). Για την ανάλυση on line απαιτείται μια συσκευή αυτόματης δειγματοληψίας που λαμβάνει μέρος του προϊόντος της παραγωγής και το αραιώνει στην επιθυμητή για τον αναλυτή συγκέντρωση. Η μονάδα αραιώσης είναι αρκετά περίπλοκη. Για παράδειγμα, όταν η συσκευή είναι συνδεδεμένη σε μια μονάδα κρυστάλλωσης είναι απαραίτητο να διηθήσει κάποια ποσότητα του μητρικού διαλύματος προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ως μέσο διάλυσης.

Η δυνατότητα μέτρησης μεγέθους με συσκευής LALLS είναι γραμμική εξάρτηση του μήκους κύματος, λ , και του εστιακού μήκους των φακών Fourier f . Το κατώτερο όριο για μια πηγή He-Ne 632.8 nm είναι 0.1 μm και μπορεί να επεκταθεί στα 0.05 μm με πηγή He-0<1 325 nm (ωστόσο η πηγή αυτή είναι 30 φορές πιο ακριβή). Σχετικά με το ανώτερο όριο, ένα Laser He-Ne με μήκος κύματος 1152 nm επεκτείνει το όριο μεγέθους στα 6 mm.

Η γενική τάση με τα μη-σφαιρικά σωματίδια είναι η μεγέθυνση της ποσότητας τόσο των μικρότερων όσο και των μεγαλύτερων σωματιδίων με αποτέλεσμα την διαπλάτυνση της κατανομής. Οι συσκευές LALLS είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για κόκκους που είναι δύσκολο να διασκορπιστούν. Οι κόκκοι αυτοί εγχύονται σε ένα μέσο διασκορπισμού, διασκορπίζονται με την εφαρμογή υπερήχων και διατρέχουν ένα κλειστό κύκλωμα. Αναλύσεις πραγματοποιούνται κάθε λίγα λεπτά μέχρι να σταθεροποιηθεί η μετρούμενη κατανομή μεγέθους.

Για την ανάπτυξη αυτής της τεχνικής χρησιμοποιήθηκε η μαθηματική βάση της θεωρίας (μεμονωμένου γεγονότος) του Fraunhofer που αφορά την περίθλαση αξονικής δέσμης

Laser από ένα σφαιρικό σωματίδιο και η θεωρία Mie. Η υπόθεση του απλού διασκορπισμού είναι ικανοποιητική για μια ακριβή μέτρηση όταν η σκίαση του φωτός από το πεδίο των σωματιδίων βρίσκεται μεταξύ 5-50%. Αν και πολλές φορές είναι επιθυμητή η μέτρηση σε χαμηλή συγκέντρωση αυτή δεν είναι πάντα εφικτή. Για παράδειγμα, στην περίπτωση των βιομηχανικών spray οι μετρήσεις πρέπει να πραγματοποιούνται για τιμές σκίασης του φωτός μεταξύ 90% και 99%. Όσο περισσότερο απαντάται αυτή η πολλαπλή σκίαση, τόσο λιγότερο αντικειμενική είναι η κατανομή μεγέθους στην περιοχή των μικρών μεγεθών σε περίπτωση που η θεωρία του μεμονωμένου γεγονότος εφαρμόζεται λανθασμένα.

Το φαινόμενο του πολλαπλού διασκορπισμού έχει μελετηθεί από πολλούς ερευνητές. Για τις κατανομές Rosin-Rammler και για τη λογαριθμο-κανονική κατανομή έχουν δοθεί λύσεις με τη μορφή εμπειρικών εξισώσεων. Έτσι έχει προκύψει η περίπτωση του «μοντέλου εξάρτησης». Η θεωρία Fraunhofer δεν βρίσκει εφαρμογή στην περίπτωση που οι δείκτες διάθλασης των σωματιδίων και του μέσου διασκορπισμού είναι παρόμοιοι. Η θεωρία Fraunhofer εφαρμόζεται όταν ένα κύμα μονοχρωματικού φωτός περιθλάται από ένα αδιαφανές σωματίδιο, πολύ μεγαλύτερο από το μήκος κύματος του φωτός και εστιάζεται από ένα φακό πάνω σε έναν ανιχνευτή. Για μικρούς σχετικούς δείκτες διάθλασης είναι πιθανό το φως να διαπεράσει το σωματίδιο και να αναμειχτεί με το φως που έχει υποστεί περίθλαση δημιουργώντας τα αποκαλούμενα «ανώμαλα ίχνη διασκορπισμού» (anomalous diffraction patterns). Αν δεν εφαρμοστεί διόρθωση θα προβλεφθεί λανθασμένα υψηλό ποσοστό μικρών σωματιδίων. Έχει αναφερθεί πειραματική και θεωρητική εξακρίβωση αυτού του φαινομένου. Επίσης έχει πραγματοποιηθεί μια πειραματική μελέτη της on line παρακολούθησης καθαρών και αδιαφανών σωματιδίων.

Έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στην ανάγκη διατήρησης σταθερής θερμοκρασίας εφόσον αυτή επηρεάζει τόσο το μήκος της διαδρομής του φωτός μέσα στο κελί (πυρήνα) μέτρησης όσο και τα σωματίδια. Η παράμετρος αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική κατά τη μελέτη της δημιουργίας κρυστάλλων.

Μια τυποποιημένη μέθοδος ελέγχου για την εξακρίβωση της βαθμονόμησης των συσκευών LALLS έχει προταθεί από την American society for testing and Materials. Το δείγμα ελέγχου αποτελείται από μια δυσδιάστατη σειρά λεπτών αδιαφανών κυλινδρικών δίσκων τοποθετημένης σε έναν αδιαφανή δίσκο. Η μέθοδος ελέγχου έχει σχεδιαστεί για να πιστοποιεί την απόδοση της συσκευής σε συνεχή βάση, για να συγκρίνει την απόδοση μιας συσκευής έναντι μιας άλλης και για να παρέχει όρια σφάλματος για την υπό έλεγχο συσκευή.

Εισαγωγή στη λειτουργία των συσκευών LALLS [64],[65],[66]

Όταν μια ακτίνα φωτός πέσει πάνω σε ένα σωματίδιο, κάποια ποσότητα του απορροφάται, κάποια διαθλάται, κάποια παθαίνει περίθλαση και κάποια εκπέμπεται . Ως αποτέλεσμα, λαμβάνουν χώρα παρεμβατικά φαινόμενα που συνεπάγονται τη δημιουργία ιχνών διασκορπισμού με χαρακτηριστικά μέγιστα και ελάχιστα έντασης. Προκειμένου να περιγράψουμε πλήρως το ίχνος διασκορπισμού είναι απαραίτητο να υποθέσουμε ότι τα σωματίδια είναι οπτικά ομογενή και σφαιρικά. Επίσης πρέπει να υποθέσουμε ότι τα σωματίδια βρίσκονται σε τυχαίες θέσεις στο δείγμα. Το ίχνος διασκορπισμού βασίζεται στη θεωρία Mie ή Fraunhofer για να αποδώσει την άγνωστη κατανομή μεγέθους. Το μοντέλο αυτό μπορεί να προβλέψει το αποτύπωμα του διασκορπισμού που

δημιουργείται όταν ένα στερεός, αδιαφανής δίσκος, γνωστού μεγέθους, διαπερνάται από μια ακτίνα Laser.

Το μοντέλο αυτό είναι ικανοποιητικό για ορισμένα σωματίδια, αλλά δεν περιγράφει ακριβώς τον διασκορπισμό. Πολύ λίγα σωματίδια έχουν τη μορφή δίσκου ενώ τα περισσότερα είναι διαφανή.

Η αποδεκτή θεωρία η που με ακρίβεια προβλέπει τον τρόπο με τον οποίο διασκορπίζουν το φως όλα τα σωματίδια και κάτω από οποιεσδήποτε συνθήκες είναι η θεωρία Mie.

Η θεωρία Mie αναπτύχθηκε για να προβλέψει τον τρόπο με τον οποίο το φως διασκορπίζεται από σφαιρικά σωματίδια και ασχολείται με τον τρόπο που το φως διαπερνά τα σωματίδια ή απορροφάται από αυτά. Η θεωρία αυτή είναι πιο ακριβής αλλά προϋποθέτει ότι γνωρίζουμε κάποιες συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με το σωματίδιο, όπως τα δύο μέρη του δείκτη διάθλασης, δηλαδή και του πραγματικού και του φανταστικού (απορρόφηση).

Το ουσιώδες χαρακτηριστικό αυτών των θεωριών είναι ότι αν γνωρίζουμε το μέγεθος του σωματιδίου και άλλες λεπτομέρειες σχετικά με τη δομή του, μπορούμε με ακρίβεια να προβλέψουμε τον τρόπο με τον οποίο θα διασκορπίσει το φως. Κάθε μέγεθος σωματιδίου έχει το δικό του χαρακτηριστικό αποτύπωμα διασκορπισμού, σαν ένα δακτυλικό αποτύπωμα, που είναι διαφορετικό από οποιουδήποτε άλλου μεγέθους σωματιδίου.

Πώς λοιπόν μετρούν το μέγεθος των σωματιδίων μια συσκευή LALLS. Η συσκευή LALLS λειτουργεί αντίστροφα από τις παραπάνω θεωρίες χρησιμοποιώντας την οπτική μονάδα για να συλλάβει το ακριβές αποτύπωμα διασκορπισμού ενός πεδίου σωματιδίων.

Στη συνέχεια, χρησιμοποιώντας τις θεωρίες που περιγράψαμε παραπάνω, μπορεί να υπολογίσει το μέγεθος των σωματιδίων που δημιούργησαν αυτό το αποτύπωμα.

Το ίχνος περίθλασης είναι μεγάλο συγκρινόμενο με τη γεωμετρική εικόνα, με τα μικρότερα σωματίδια να περιθλούν το φως με μεγαλύτερες γωνίες από τα μεγαλύτερα σωματίδια. Το φαινόμενο αυτό απεικονίζεται στο παρακάτω Σχήμα.

Το οπτικό σύστημα είναι παραταγμένο σε μια οπτική έδρα της οποίας το μήκος πρέπει να είναι εγαλύτερο για μεγάλα σωματίδια από ότι για μικρά. Μια συλλογή μονομεγέθων, σφαιρικών σωματιδίων δίνει ένα εμπλουτισμένο ίχνος περίθλασης. Ο Azzopardi βεβαιώνει ότι αυτό το φαινόμενο χρησιμοποιήθηκε για μέτρηση σωματιδίων πριν από 170 χρόνια ή και περισσότερο. Το 1918 κατασκευάστηκε μια βιομηχανική συσκευή για μέτρηση του μεγέθους των κυττάρων του αίματος.

Τα μη σφαιρικά σωματίδια μετρούνται προς όλες τις κατευθύνσεις και αυτό προκαλεί διεύρυνση της κατανομής μεγέθους. Τα σωματίδια που αποτελούν τη βασική δομή του υλικού ενισχύουν την κατανομή στην άκρη όπου συμπεριλαμβάνονται τα μικρότερα σωματίδια.

Ο όγκος της μέτρησης καθορίζεται από το πλάτος της ακτίνας Laser (10-25 mm) και το μήκος της τροχιάς μέσα στο κελί (πυρήνα) από το οποίο διέρχεται το δείγμα. Ο αριθμός των μεγάλων σωματιδίων σε μια ευρεία κατανομή είναι μικρός. Για το λόγο αυτό απαιτείται εκτεταμένο χρονικό διάστημα μέτρησης προκειμένου να αποκτήσουμε ακριβή εκτίμηση της συχνότητας τους. Έχει βρεθεί ότι οι συνθετικές ίνες δίνουν λογαριθμοκανονική κατανομή με δύο κορυφές χρησιμοποιώντας LALLS και τα ραβδοειδή σωματίδια λογαριθμοκανονική κατανομή με τρεις κορυφές .

Οι συσκευές LALLS συλλέγουν το διασκορπισμένο, από τα σωματίδια, φως μιας ευθυγραμμισμένης δέσμης laser στο εστιακό επίπεδο των φακών συλλογής. Οι πρώτες συσκευές που κατασκευάστηκαν χρησιμοποιούσαν γωνίες διασκορπισμού περίπου 14° γεγονός που περιόριζε το κατώτερο μετρούμενο μέγεθος στο 1 μm . Οι μεταγενέστερες συσκευές έδωσαν γωνίες περίπου 40° μέσω της χρήσης συγκλινόντων, προσπιπτόντων δεσμών και μεγαλύτερων φακών, γεγονός που επέκτεινε το ελάχιστο μέγεθος, στο 0.1 μm . Μερικές συσκευές ενσωματώνουν επιπρόσθετες πληροφορίες, όπως βαθμούς

πόλωσης και εντάσεις σε μεγαλύτερες γωνίες χρησιμοποιώντας επιπλέον ανιχνευτές, προκειμένου να βελτιώσουν την εκτίμηση του μεγέθους σωματιδίων στην περιοχή δεκάτου του μm . Η εκτίμηση σε αυτήν την περίπτωση φτάνει μέχρι και 0.04 μm . Το οπτικό σύστημα του Helos δρα σαν τηλεσκόπιο, που επεκτείνει το ανώτερο μέγεθος του στα 3.500 μm ενώ εξασφαλίζει ένα κατώτερο όριο μεγέθους στην περιοχή των δεκάτων του μm . Τα δείγματα μπορούν να εισάγονται απευθείας στη δέσμη laser είτε με συσκευές ψεκασμού είτε με συσκευές εισπνοής καθορισμένης ποσότητας. Μπορούν επίσης να περνούν μέσα από ένα κελί (πυρήνα), του οποίου τα παράθυρα είναι διαπερατά από τη δέσμη laser. Οι ξηρές σκόνες είτε εμφυσούνται μέσω της δέσμης είτε αφήνονται με την επίδραση της βαρύτητας να τη διαπεράσουν ενώ τα αιωρούμενα σωματίδια τίθενται σε κυκλοφορία με τη βοήθεια μιας αντλίας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από την οπτική παρατήρηση των μιγμάτων παρεντερικής διατροφής στους διάφορους χρόνους που αναφέρθηκαν βλέπουμε ότι στις 24 ώρες όπως και στις 48 ώρες τόσο σε θερμοκρασία ψύξης όσο και σε θερμοκρασία δωματίου παρατηρείται η δημιουργία λιπαρής στιβάδας στο πάνω μέρος του μίγματος (cream layer).

Μετά την τοποθέτηση του δείγματος στο απεσταγμένο νερό σε αναλογία 1:200 αρχίζει η μέτρηση. Το εύρος της μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν από 0,16 έως 1160 μm . Τα αποτελέσματα υπολογίστηκαν από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή και αποδόθηκαν τόσο αριθμητικά όσο και γραφικά. Το κάθε δείγμα αναλύθηκε από 2 φορές.

Για κάθε δείγμα που αναλύθηκε διαβάστηκαν οι παρακάτω παράμετροι:

- D10: η μέγιστη διάμετρος του 10% των σωματιδίων
- D50: η μέγιστη διάμετρος του 50% των σωματιδίων
- D90: η μέγιστη διάμετρος του 90% των σωματιδίων

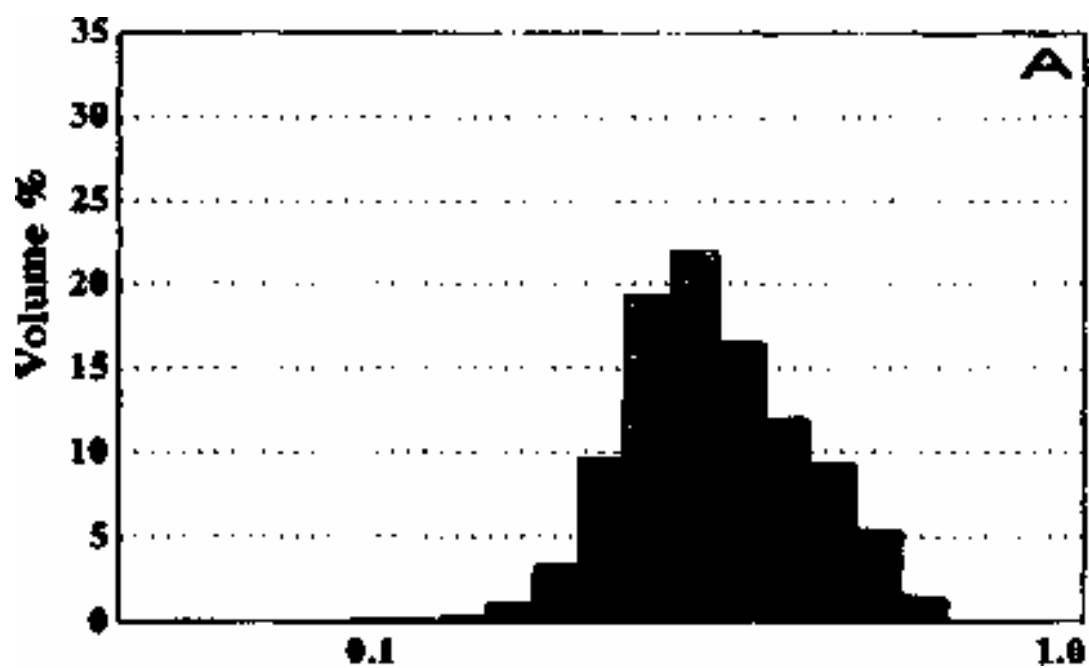
ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Παράμετροι μεγέθους των μιγμάτων Α και Β (σε μm)

ΧΡΟΝΟΣ (h)	Α		Β	
	T=4 C ⁰	T=25 C ⁰	T=4 C ⁰	T=25 C ⁰
0	D10=0,06 D50=0,23 D90=0,53	D10=0,06 D50=0,23 D90=0,53	D10=0,04 D50=0,18 D90=0,33	D10=0,04 D50=0,18 D90=0,33
24	D10=0,06 D50=0,24 D90=0,40	D10=0,06 D50=0,24 D90=0,40	D10=0,04 D50=0,19 D90=0,40	D10=0,04 D50=0,19 D90=0,40
48	D10=0,08 D50=0,33 D90=0,65	D10=0,08 D50=0,33 D90=0,65	D10=0,06 D50=0,20 D90=0,41	D10=0,06 D50=0,20 D90=0,41

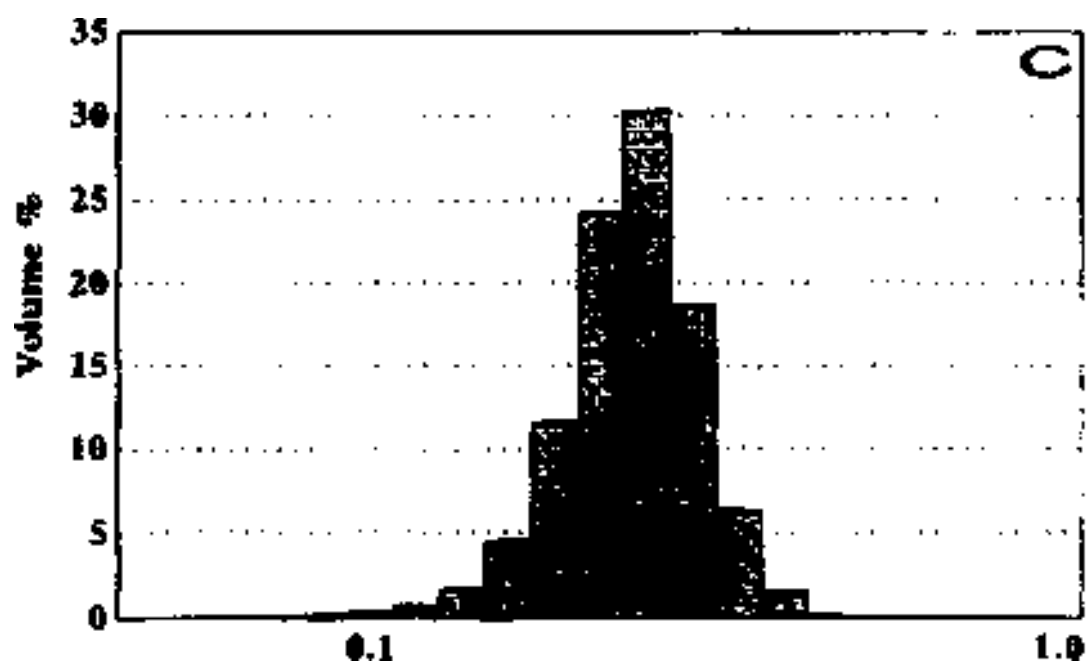
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1

Κατανομή του όγκου των σωματιδίων σε σχέση με τη διαμετρή τους στο μίγμα Α.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 2

Κατανομή του όγκου των σωματιδίων σε σχέση με τη διαμετρώ τους στο μίγμα Β.



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από το πειραματικό μέρος προκύπτουν τα εξής συμπεράσματα:

1. Η οπτική παρατήρηση δείχνει την ύπαρξη λιπώδους στιβάδας, δηλαδή μιάς αδιαφανής λωρίδας που διαχωρίζεται από το υπόλοιπο μίγμα. Είναι μια στοιβάδα αποσταθεροποιημένων ηλεκτρικά λιπιδικών σωματιδίων που όμως διατηρούν τα ατομικά τους σωματιδιακά χαρακτηριστικά, άρα και το μέγεθος τους. Αυτή η στοιβάδα είναι επακόλουθο της σύνθετης φύσης ενός τέτοιου μίγματος και δεν επηρεάζει τα συστατικά και την ασφάλεια του μίγματος παρεντερικής διατροφής. [68]
2. Από τις μετρήσεις που έγιναν με τη μέθοδο του Laser diffraction βγαίνει το συμπέρασμα ότι τα ΑΙΟ μίγματα παρεντερικής διατροφής για νεογνά είναι φυσικώς σταθερά σε βάθος χρόνου, στις 2 διαφορετικές θερμοκρασίες που μελετήθηκαν. Συγκεκριμένα δεν παρουσιάστηκε στατιστικώς σημαντικό ποσοστό σωματιδίων διαμέτρου $> 1 \mu\text{m}$. Το μίγμα Β ήταν πιο σταθερό, αναμενόμενο καθώς είναι πιο αραιό αφού προορίζεται για νεογνά περισσότερων εβδομάδων και μεγαλύτερου βάρους. Επενθυμίζουμε ότι όσο μικρότερα είναι τα νεογνά τόσο περισσότερες ανάγκες έχουν. Επίσης οι μετρήσεις έμειναν σταθερές στις 2 θερμοκρασίες όπου εξετάστηκαν τα δειγματά μας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Διενεργώντας ανασκόπηση στη διεθνή βιβλιογραφία στα πλαίσια της συγκεκριμένης μελέτης δεν βρέθηκαν πολλές εργασίες για τη φυσικοχημική σταθερότητα των ΑΙΟ μιγμάτων παρεντερικής διατροφής, ειδικά για τα μίγματα που προορίζονται για νεογνά υπήρχαν ελάχιστες. Ο λόγος γι' αυτό είναι οι δυσκολίες που υπάρχουν στις αναλυτικές μεθόδους που εφαρμόζονται κυρίως για την διερεύνηση της φυσικής σταθερότητας και πολλές φορές η έλλειψη ευαισθησίας αυτών.[69]

Οι Murphy et al (1996) εξετάζοντας την φυσική σταθερότητα μιγμάτων παρεντερικής διατροφής για νεογνά με παρατήρηση με μικροσκόπιο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν είναι σταθερά λόγω συσσωμάτωσης, καθίζησης και ύπαρξης σωματιδίων $>5\mu\text{m}$. Αντίθετα οι Koorenhof και Timmer (1991) παρατηρώντας με μικροσκόπιο την ύπαρξη συσσωματωμάτων στα παιδιατρικά ΑΙΟ μίγματα παρεντερικής διατροφής έβγαλαν το συμπέρασμα ότι αν η συγκέντρωση του ασβεστίου είναι μικρότερη από 16 mmol/l και του φωσφόρου μικρότερη από 52 mmol/l τα μίγματα παραμένουν σταθερά. Μελετώντας αυτή τη φορά τη χημική σταθερότητα των βιταμινών με HPLC τόσο για νεογνά όσο και για παιδιά οι Dahl et al (1994) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 90% της αρχικής ποσότητας των βιταμινών φτάνουν στο αίμα, με εξαίρεση τα ασκορβικό οξύ όπου καταλήγει στον οργανισμό το 70%. Η τελευταία έρευνα που εντοπίστηκε πάνω στα ΑΙΟ παρεντερικά μίγματα νεογνών ήταν το 2003 από τους Driscoll et al, όπου εξετάστηκε η επίδραση των λιπιδικών μιγμάτων με σύσταση MCT/LCT στη φυσική σταθερότητα του συνολικού μίγματος [70]. Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική light obscuration και τα μίγματα βρέθηκαν σταθερά για 48 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Διευρύνοντας την ανασκόπηση και σε μίγματα ενηλίκων, εφόσον τα προβλήματα και οι μέθοδοι προσεγγισής τους είναι κοινά τόσο στους ενήλικες όσο και σε παιδιά, τα συμπεράσματα που προέκυπταν συνέχισαν να είναι αμφίρροπα. Οι Allwood et al (1998) σε ένα άρθρο ανασκόπησης διευκρινίζουν ότι στα AIO μίγματα τα συστατικά που παρουσιάζουν πρόβλημα είναι οι βιταμίνες C και A, ενώ το λίπος προστατεύει μερικώς τις φωτοευαίσθητες βιταμίνες. Ο Driscoll (2002) απέδειξε ότι τα '3-σε-1' μίγματα έχουν πολύ μικρότερο μικροβιακό φορτίο από ότι τα '2-σε-1', έτσι οδηγούμαστε σε μικρότερες πιθανότητες λοίμωξης. Οι Allwood και Martin (2000) ερευνώντας την φωτοαποικοδόμηση των βιταμινών A και E, με HPLC, κατά την διάρκεια της έγχυσης επιβεβαίωσαν τη μερική προστασία που παρέχει το λίπος από το φως και την αναγκαιότητα φωτοπροστασίας των παρεντερικών μιγμάτων. Οι Iliano et al μελετώντας την επίδραση ηλεκτρολυτών και ιχνηστοιχείων στη σταθερότητα των AIO παρεντερικών μιγμάτων και προσεγγίζοντάς τη με έναν ηλεκτρονικό μετρητή (Coulter Counter) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει πρόβλημα σταθερότητας μέχρι και για 8 μέρες. Οι Allwood et al (1996) επιβεβαίωσαν ότι απαιτείται η χρήση οργανικής πηγής φωσφόρου για να μην υπάρξει καθίζηση από την αλληλεπίδραση φωσφόρου και ασβεστίου.

Ύστερα από όλα τα παραπάνω και σε συνάρτηση με τα συμπεράσματα του πειράματος που περιγράφηκε στη συγκεκριμένη μελέτη καταλήγουμε ότι πρέπει να γίνουν και άλλες έρευνες σε αυτό το πεδίο. Φαίνεται ότι η χρήση αυτών των μιγμάτων μπορεί να εφαρμοστεί, όμως κάτι τέτοιο δεν μπορεί να νομιμοποιηθεί αν δεν γίνουν μεγάλες και διασταυρούμενες μελέτες. Οι μελλοντικές έρευνες πρέπει να κάνουν χρήση διαφόρων αναλυτικών μεθόδων

εκτίμησης της σταθερότητας καθώς μόνο έτσι μπορούν να αρθούν τα μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου και η τυχόν έλλειψη ευαισθησίας. Είναι κάτι το οποίο χρειάζεται και αξίζει να γίνει καθώς με τη καθιέρωσή του θα υπάρξουν πολλές βελτιώσεις τόσο στη φαρμακευτική όσο και στη διατροφική φροντίδα του νεογνού και του ανθρώπου γενικότερα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση παρεντερικής διατροφής κατά τη νεογνική περίοδο είναι κάτι το σύνηθες για πρόωρα νεογνά καθώς και γι'αυτά που αντιμετωπίζουν γαστρεντερικές διαταραχές. Η κλινική πρακτική που εφαρμόζεται σήμερα έχει να κάνει με δύο διαφορετικούς σάκους, ένας με νερό, ανινοξέα, γλυκόζη,

ηλεκτρολύτες, ιχνοστοιχεία και υδατοδιαλυτές βιταμίνες και ένας με λίπος και λιποδιαλυτές βιταμίνες, όπου καταλήγουν σε έναν καθετήρα τριπλού αυλού, μία υποδοχή για κάθε σάκο και μία για τα φάρμακα. Ο σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να εξετάσουμε έναν εναλλακτικό τρόπο παρεντερικής σίτησης, το '3-σε-1' σχήμα ή αλλιώς όλα σε ένα σάκο (ΑΙΟ).

Η διαδικασία που ακολουθήσαμε ήταν η εξής:

- Αναλύθηκε ο τρόπος παρασκευής των μιγμάτων μας. Η Παρασκευή των μιγμάτων γίνεται με τη βοήθεια ενός λογισμικού προγράμματος και μίας αυτόματης αντλίας ανάμιξης. Φτιάχτηκαν 2 μίγματα τα οποία αναλύθηκαν σε βάθος χρόνου, 0, 24 και 48 ώρες, και σε δύο διαφορετικές θερμοκρασίες, θερμοκρασία ψύξης και δωματίου.
- Τα ΑΙΟ μίγματα είναι γαλακτώματα πολύπλοκης σύστασης και για τη χρήση τους απαιτείται απόλυτη αποστείρωση, σταθερότητα και μη ύπαρξη συσσωματωμάτων. Η διάμετρος των σωματιδίων πρέπει να είναι μεταξύ 0,4 και 1 μm , για να είναι συμβατή με το μέγεθος των χυλομικρών. Στη παρούσα έρευνα εξετάστηκε η διάμετρος των σωματιδίων και το μέγεθος κατανομής τους με τη μέθοδο της περίθλασης ακτίνας Laser μικρής γωνίας σε διεσπαρμένα σωματίδια. Οι μετρήσεις έγιναν με το Malvern 2000.

Τα αποτελέσματα του πειράματος έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικώς σημαντικό ποσοστό σωματιδίων με διάμετρο εκτός των ορίων που επιθυμούνται. Η χρήση των ΑΙΟ στη παρεντερική σίτηση θα βοηθήσει πολύ τη σωστή και χωρίς προβλήματα ανάπτυξη των νεογνών.

SUMMARY

Parenteral nutrition is commonly given in the newborn period to premature infants or those with gastrointestinal disorders. The common clinical practice for the provision of parenteral nutrition of neonates is the administration of the nutrients in separate solutions (hydrocarbonate + proteins, fat). The aim of this study is to introduce and examine an alternative way of parenteral feeding for neonates, providing 3 in one (All-in-one) parenteral regimes.

The procedure involves the way of making all-in-one admixtures by using a software tool that can accomplish this task in a safe, fast and simple way and the research for arisen barriers when applying this practice. All-in-one parenteral nutrition admixtures are complex lipid emulsions which require absolute sterility, stability and no precipitates. Particle diameter must be in the range 0.4-1 μm in order to mime the size of chylomicra.

The physicochemical stability of the admixtures was tested in the course of time at different storage temperatures. Particle diameter was determined by means of Laser Particle Sizer Malvern 2000.

The parenteral nutrition software that has been used promotes a new way of providing individualized nutritional support and its main benefits are: avoidance of calculations, labeling, statistic analysis and record management. In conclusion, all-in-one parenteral admixtures for neonates were proved to be stable under analysis condition.

Futher research projects must take place as the use of all-in-one regime has many advantages for the neonates as the number of nurse handlings is lowered, the risk of infections is minimized, the risk of thrombophlebitis and errors is reduced, all nutrients are supplied continuously over the day and energy efficiency and nitrogen balance are increased.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Joyeux H. Backfround of parenteral nutrition.
2. Lennard JE. A positive approach to parenteral nutrition. Leeds 1992.
3. Elia M. Artificial nutritional support. Med Int 1990; 82: 3392-6.
4. Fletcher A. Nutrition 1994; 24: 343. Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. Fourth Edition.

5. Avery GB, MacDonald MG, Fletcher MA, Neonatology: Pathophysiology & Management of the Newborn, 4th edition, Philadelphia: Lipincott-Raven, 1994.
6. Hartnoll G., Betremieux P., Modi N.: Effect of postnatal sodium on oxygen dependency and body weight in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2000; 82: F19-F23.
7. Groh-Wargo S, Thompson M, Cox J, Nutritional Care for High-Risk Newborns, Chicago: Preceptor Press, Inc., 2000.
8. Zoltkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. J Pediatr 1981; 99: 115.
9. Bremner HJ, Brooke OG, Orralesi M et al: Nutrition and feeding of pre-term infants. Acta Paediatrica Scand Suppl, 1977; p 336.
10. Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zoltkin S, Nutritional Needs of the Preterm infant: Scientific Basis and Practical Guidelines, Pawling: Caduceus Medical Publishers Inc., 1993.
11. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition (AAP-CON). Pediatric Nutrition Handbook, 4th edition, Elk Grove Village, 1998.
12. Cioherty JP, Stark AR, Manual of Neonatal care, 4th edition, Philadelphia: Lipincott-Raven, 1998.
13. Eggert LD, Rusho WJ and Chan GM. Calcium and Phosphorus Compatibility in Parenteral Nutrition Solution for Neonates. Am J Hosp Pharm, 1982; 39: 49-53.

14. Hendricks K, Duggan C, Walker W, Manual of pediatric Nutrition, Hamilton: BC Decker, Inc., 2000.
15. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorous in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. Am J Clin Nutr 1988; 48:1324-42.
16. Product specifications. Baxa Corporation. Englewood CO. 1-800-567-2292
17. Driscoll D. Delivery of nutritional therapy: quality assurance of automated compounding devices. Nutrition 1996;12(9):651-652.
18. Rey GB, Nouaille-Degorce B., Combeau D., Brion F.: Cost-effectiveness of the BAXA MM23 automated compounder for the preparation of pediatric parenteral nutrition solutions. EHP 2000; Vol. 6, No. 2: 42-45.
19. A.S.P.E.N Board of Directors : Nutrition support for low birth weight infants. In: Guidelines for the use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. Suppl. to JPEN 1993; vol.17 no.4: 33SA-38SA.
20. Koorenhof M.J.C., Timmer J.G. Stability of total parenteral nutrition supplied as 'all-in-one' for children with chemotherapy-linked hyperhydration. Pharmaceutisch Weekblad Scientific edition 1992; 14(2): 50-54.
21. Ekman Lars. The future of All in one Systems. Nutrition 1989; 5(5): 358.
22. Joyeux Henri. Background and Development of AIO Concept. Nutrition 1989; 5(5): 342.

23. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition, Safe practices for parenteral nutrition formulations, JPEN 1997;22(2):49-66.
24. Ball P. Principles for formulating parenteral nutrition for neonates. Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 1999; 2: 261-264.
25. Murphy S, Craig DQM, Murphy A. An investigation into the physical stability of a neonatal parenteral nutrition formulation. Acta Paediatr 1996; 85: 1483-6.
26. Floyd G. Alison. Top ten considerations in the development of parenteral emulsions. Pharm Sci Technol Today 1999; 4(2): 134-143.
27. Allwood MC, Driscoll DF, Sizer T, Ball PA. Physicochemical assessment of total nutrient admixture stability and safety: Quantifying the risk. Nutrition 1997; 13: 166-167.
28. Allwood MC, Kearney MCJ. Compatibility and Stability of Additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition 1998; 14: 697-706.
29. Koster VS, Kuks PFM, Lange R, Talsma H. Particle size in parenteral fat emulsions, what are the true limitations? International Journal of Pharmaceutics 1996; 134: 235-238.
30. Barnett MI. Physical Stability of All in one admixtures : Factors affecting fat droplets. Nutrition 1989; 5(5): 348-349.
31. Driscoll DF. Total nutrient admixtures: Theory and Practice. Nutrition in Clinical Practice 1995; 10: 114-119.
32. Bibette J, Morse DC, Witten TA, Weitz DA. Stability Criteria for emulsions. The American Physical Society 1992; 69(16): 2439-2443.

33. Allwood MC, Ball P, Dickerson R. Reflections on current issues concerning the stability of parenteral nutrition mixtures. *Nutrition* 2002; 18: 691-692.
34. Murphy A, Scott A. Artificial nutritional support-what are the options? *Hospital Pharmacist* 2000; 7(6): 146-154.
35. Beecroft C, Martin H, Puntis JWL. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clinical Nutrition* 1999; 18(2): 83-85.
36. Hardy G, Ball P, Bruce McE. Basic principles for compounding all-in-one parenteral nutrition admixtures. *Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 1998; 1(3): 291-296.
37. Allwood MC, Sizer T, Hardy G, Driscoll DF. Organic Phosphates in Parenteral Nutrition: Pouring Fresh Water into an Old Bucket. *Nutrition* 1996; 12: 388-389.
38. Harraki B, Guiraud P, Rochat MH, Alary J, Favier A. Interactions related to trace elements in parenteral nutrition. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 1995; 70: 269-278.
39. Iliano L, Delanghe M, Baviere H, Lauwers A. Effect of Electrolytes in the Presence of some Trace Elements on the Stability of All-in-one Emulsion Mixtures for Total Parenteral Nutrition. *Journal of Clinical and Hospital Pharmacy* 1984; 9: 87-93.
40. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Klutsch K, Bistran R, Niemann W. Physicochemical stability of intravenous lipid emulsions as all-in-one admixtures intended for very young. *Clinical Nutrition* 2003; 22(5): 489-495.

41. Steger PJK, Muhlebach SF. Lipid Peroxidation of IV Lipid Emulsion in TPN bags: The influence of Tocopherols. *Nutrition* 1998; 14: 179-185.
42. Manning RJ, Washington C. Chemical stability of total parenteral nutrition mixtures. *International Journal of Pharmaceutics* 1992; 81: 1-20.
43. Allwood MC. Chemical Interactions in All in One Admixtures with special references to Vitamins. *Nutrition* 1989; 5(5): 347.
44. Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion. *Clinical Nutrition* 2000; 19(5): 339-342.
45. Myung Duk Lee, Jeung-Ei Yoon, Sang-In Kim, In-Chul Kim. Stability of total Nutrient Admixtures in Reference to Ambient Temperatures. *Nutrition* 2003; 19: 886-890.
46. Laborie S, Lavoie J, Chessex P. Paradoxical role of Ascorbic Acid and Riboflavin in solutions of total parenteral nutrition: implication in photoinduced peroxide generation. *International Pediatrics Research Foyndation* 1998; 43(5): 601-606.
47. Lavoie JC, Belanger S, Spalinger M, Chessex P. Admixture of a multivitamin preparation to parenteral nutrition: The major contributor to in vitro generation of peroxides. *Pediatrics* 1997; 99(3).
48. Durand M, Barnett MI. Heparine in parenteral feeding. *Br J Intensive care* 1992; 2: 10-20.
49. Sacks GS, Driscoll DF. Does lipid hang time make a difference? Time is of the essence. *Nutrition in clinical practice* 2002; 17: 284-290.

50. Driscoll DF, Giampietro K, Wichelhaus DP, Peterss H, Nehne J, Niemann W, Bistran BR. Physicochemical stability assessments of lipid emulsions of varying oil composition. *Clinical Nutrition* 2001; 20(2): 151-157.
51. Driscoll DF, Nehne J, Peterss H, Franke R, Bistran BR, Niemann W. The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 240: 1-10.
52. Ball PA. Methods of assessing Stability of parenteral nutrition regimes. *Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2001; 4: 345-349.
53. Driscoll DF, Etzler F, Barber TA, Nehne J, Niemann W, Bistran B. Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *International Journal of Pharmaceutics* 2001; 219: 21-37.
54. De Hulst. *Light scattering by small particles*. Dover publications, New York 1981.
55. Dahl GB, Svensson L, Kinnander NJG, Zander M. Stability of vitamins in Soybean Oil fat emulsion under conditions simulating intravenous feeding of neonates and children. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1994; 18(3): 234-239.
56. Driscoll DF, Bacon MN, Bistran BR. Physicochemical stability of two types of intravenous emulsion as total nutrient admixtures. *J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24(1): 15-22.
57. Paul R. Schloerb, *Electronic Parenteral and Enteral Nutrition*, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2000, vol.24: 23-30.

58. Saveyn H, Mermuys D, Thas O, Meeren P. Determination of the Refractive Index of water-dispersible granules for use in Laser Diffraction experiments. *Particle and Particle systems characterization* 2002; 19(6): 426-432.
59. Jones AR. Light scattering for particle characterization. *Prog Energy Combust* 1999; 25: 1-53.
60. Ma Z, Merkus HG, Wong M, Scarlett B. On line measurement of particle size and shape using Laser Diffraction. *Particle and Particle systems characterization* 2001; 18(5/6): 243-247.
61. Knapp Z, Barber TA, Lieberman A. *Liquid- and Surface-borne Particle Measurement Handbook*. Marcel Dekker, New York 1996.
62. Rhodes M. *Introduction to Particle Technology*. Wiley, Chichester 1998.
63. Annapragada A, Adjei A. An analysis of the Fraunhofer diffraction method for particle size distribution analysis and its application to aerosolized sprays. *Int. J. Pharm.* 1996; 727: 219-227.
64. Brewer E, Ramsland A. Particle size determination by automated microscopical imaging analysis with comparison to laser diffraction. *J Pharm Sci* 1995; 84: 499-501.
65. Bohren CF, Huffman RF: *Absorption and Scattering of Light by Small Particles*. Wiley, New York 1998.
66. Heffels C, Heitzmann D, Hirleman ED, Scarlett B. The Use of Azimuthal Intensity Variations in Diffraction Patterns for Particle Shape Characterization. *Part Part Syst Charact* 1994; 11: 194-199.

67. Ma Z, Merkus HG, de Smet JGAE, Heffels C, Scarlett B. New Developments in Particle Characterization by Laser Diffraction: Size and Shape. *Powder Technol* 2000; 111: 66-78.
68. Steger PJK, Muhlebach SF. In vitro oxidation of IV lipid emulsions in different all-in-one admixtures bags. Assessed by an Iodometric Assay and Gas-Liquid Chromatography. *Nutrition* 1997; 13(2): 133-140.
69. Meguid M. Clinical Applications and Cost-effectiveness of AIO. *Nutrition* 1989; 5(5): 343-344.
70. Sforzini A, Bersani G, Stancari A, Grossi G, Bonoli A, Geschel GC. Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction: study of stability. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001; 24: 1099-1109.

