

## TOTALNA PARENTERALNA ISHRANA

Totalna Parenteralna Ishrana (TPI) je adjuvantna metoda u lečenju različitih stanja i bolesti. Korekcijom nutritivnog statusa i imunog odgovora omogućava se brže i bolje medikamentozno i/ili hirurško lečenje.

Razvoj parenteralne ishrane počinje u 18.veku, da bi svoju ekspanziju doživela u toku druge polovine 20.veka. Od kada je uvedena intravenska ishrana, menjao se sastav, formulacija, kao i komponente koje su ulazile u sastav preparata. U početku su se primenjivale jednostavne formulacije aminokiselina i glukoze sa elektrolitima, poynate kao smeše za **Parcijalnu Parenteralnu Ishranu (PPI)**.

Otkriće parenteralnih emulzija masti omogućilo je formulaciju savremene parenteralne smeše, poznate pod nazivom "All in One" („sve u jednom“). Ovakva smeša sadrži aminokiseline, ugljene hidrate i masti u jednoj homogenoj smeši, sa potrebnim količinama elektrolita, vitamina i oligoelemenata, kao i vode, prema individualnim potrebama pacijenata.

S obzirom na značaj koji ima TPI u lečenju obolelih, neophodno je da se posebna pažnja obrati na kvalitet i stabilnost smeša za TPI.

Pravilna ishrana predstavlja osnovu normalnog funkcionisanja ljudskog organizma. U stanjima kada je unos hranljivih materija neadekvatan, može nastati niz metaboličkih poremećaja, pa i ireverzibilnih oštećenja organizma. Poremećaj metabolizma manifestuje se poremećajima zdravlja, pa tako nedostatak ugljenih hidrata u toku dužeg vremena dovodi do poremećaja metabolizma masti. Nedostatak masti u ishrani dovodi do usporavanja rasta mladih organizama, a kod odraslih do poremećaja u funkcionisanju organskih sistema. Ako organizam nema na raspolaganju dovoljno amino kiselina dobijenih metabolizmom belančevina, i po vrsti i količini, ne može da izgrađuje sopstvena tkiva.

Kao **energetske komponente**, kako u svakodnevnoj ishrani tako i u smešama za TPI, koriste se **ugljeni hidrati i masti**, a kao gradivne koriste se **belančevine-amino kiseline**. Zaštitne komponente su **vitamini, mineralne materije i oligoelementi**.

Da bi jedan organizam normalno funkcionisao mora da postoji ravnoteža između potreba organizma i količine i vrste unete hrane. Ukoliko je unos znatno veći od potreba javlja se gojaznost a ukoliko je unos znatno manji, javlje se **pothranjenost –malnutricija**. Pothranjenost je u bolničkim uslovima prisutna **20%-60%**. Produženo gladovanje od nekoliko nedelja indukuje adaptivne mehanizme, koji se sastoje u očuvanju telesnih belančevina. U ovom periodu izvor energije su slobodne masne kiseline koje nastaju kao proizvodi katabolizma masti. Kod težih povreda i sepse nastavlja se katabolizam proteina, što se uočava preko negativnog azotnog balansa. Dalje gladovanje dovodi do smanjene sinteze svih belančevina, uključujući enzime, hormone, kolagen.

*Osnovni ciljevi nutritivnog lečenja su:*

1. prevencija katabolizma
2. prevođenje katabolizma u anabolizam
3. smanjenje efekta katabolizma
4. prevencija gubitka telesne mase
5. ubrzan oporavak

Nutritivna terapija se može primeniti na više načina :

**1. oralna ishrana**

**2. enteralna ishrana**

**3. parenteralna ishrana**

Enteralna ishrana se **primenjuje** kada je funkcija gastrointestinalnog trakta očuvana, a onemogućeno je oralno unošenje hranljivih materija. Primenjuje se kod neuroloških oboljenja, anoreksije nervoze, teške depresije, gastrointestinalnih oboljenja, sindroma kratkog creva, inflamatornog oboljenja creva, pankreatitis, malapsorcije, preoperativne pripreme creva, opekotina, itd.

Najčešće **kontraindikacije** su: povraćanje, ileus, krvarenje iz gornjih partija digestivnog trakta.

Kao najčešća **komplikacije** javlja se dijareja, povraćanje, grčevi, hipertona dehidracija, renalna isuficijencija.

U stanjima u kojima je onemogućena ishrana peroralnim putem, kada je organizam primoran da troši sopstvena tkiva u cilju nadoknade hranljivih supstrata, koristiti se **parenteralna ishrana.**

Da bi se planirala kako parenteralna, tako i enteralna ishrana, neophodno je izvršiti procenu *nutritivnog statusa*, na osnovu:

1. telesne mase
2. antropometrijskih mera
3. biohemijskih i metaboličkih parametara
4. imunoloških parametri
5. kliničke anamneze.

Kada je indikovana, parenteralna ishrana predstavlja adjuvantnu metodu u lečenju obolelih, kojom se delimično ili ukupno obezbeđuju hranljivi supstrati intravenskim putem.

**INDIKACIJE za primenu smeša za TPI, su kada pacijenti:**

**-ne mogu da jedu dovoljno** zbog opekotina, malnutricije, trauma, sindrom kratkog creva, oboljenja bubrega...

**-ne mogu da jedu** zbog anomalija želuca, hiruških intervencija na GIT-u, inflamatorne bolesti creva...

**-ne bi trebalo da jedu** zbog interstinalne opstrukcije ili inflamatorne bolesti creva...

**-ne žele da jedu** zbog anoreksije ili neoplazmi

**-pedijatrijski pacijenti:** prevremeno rođena deca, novorođenad sa teškim kongenitalnim anomalijama digestivnog trakta, odojčad sa poremećenom resorpcijom iz digestivnog trakta.

**KONTRAINDIKACIJE za primenu smeša za TPI, su:**

- ako je moguća enteralna ishrana
- ako postoje oštećenja jetre, bubrega, ili akutni metabolički poremećaj
- kod pacijenta kome je dobar nutritivni status a predstoji mu kraći period gladovanja
- kada je nemoguće postaviti centralni kateter

**KOMPLIKACIJE kod primene smeša za TPI:**

- mehaničke**- nastaju zbog nestručne ugradnje katetera (pneumotoraks, hematotoraks, ruptura arterije, pomeranje položaja katetera, gasna embolija, okluzija katetera)
- metaboličke**- hiperglikemija, hiperosmolarna neketogena koma, hiperlipemija, poremećaj elektrolitskog statusa,
- septične**- usled kontaminacije smeša za TPI i usled nepravilnog postavljanja i održavanja katetera

U zavisnosti od toga da li se kao energetska komponenta koriste samo ugljeni hidrati ili sadrži i masti, parenteralna ishrana može biti:

- parcijalna parenteralna ishrana**(PPI) - sadrži amino kiseline, ugljene hidrate, mineralne materije, oligoelemente, vitamine i vodu;
- totalna parenteralna ishrana**(TPI) -za razliku od PPI sadrži i emulziju masti

Poznato je da se infuzioni rastvori čiji je osmolaritet do 900 mOsm/l primenjuju preko perifernog venskog krvotoka, a ako je vrednost osmolariteta veća, neophodna je ugradnja centralnog venskog katetera.

**FORMULACIJA SMEŠE ZA TPI**

Smeše za TPI su kompleksni sistemi, koji pacijentu obezbeđuje sve hranljive sastojke neophodne za normalno funkcionisanje organizma u

toku 24 sata.

Komponente ovih smeša su:

- aminokiseline
- ugljenih hidrata, najčešće glukoza, ali i fruktoza,
- emulzije masti
- vitamini

- oligoelementi
- elektroliti
- insulin
- heparin
- voda.

Važno je znati da u sastav smeše za TPI ulaze sve komponente koje čovek unosi i pri normalnoj ishrani, ali u obliku u kome se nalaze u cirkulaciji nakon digestije obroka. Kod TPI, nadoknada proteina vrši se L-amino kiselinama, ugljenih hidrata u obliku monosaharida, a masti u obliku masnih kiselina.

### **UGLJENI HIDRATI**

Ugljeni hidrati spadaju u takozvane energetske komponente. Najviše se koriste rastvori glukoze i fruktoze. Ugljeni hidrati predstavljaju *zaštitnike amino kiselina*, tj. obezbeđuju dovoljno energije da bi amino kiseline učestvovala samo u procesima sinteze proteina a ne i za energetske potrebe organizma. Sagorevanjem 1grama ugljenih hidrata slobađa se 4 kcal u organizmu. Glukoza se češće koristi, iz razloga jer se metaboliše u svim organima, a tkiva mozga i srži nadbubrežne žlezde, kao i eritrociti mogu metabolisati samo glukozu.

U postoperativnom i posttraumatskom periodu, pankreas ne sintetiše dovoljnu količinu insulina pa se može javiti glikozurija i hiperglikemija, te se iz tog razloga dodaje insulin u smešu za parenteralnu ishranu.

### **AMINO KISELINE**

Nedostatak amino kiselina(koje nastaju enzimskom hidrolizom belančevina) dovodi do poremećaja metaboličkih procesa, a samim tim i narušavanje zdravlja. Organizam svakodnevno prima određenu količinu azotnih supstanci i isto toliko izlučuje (ovaj proces se nalazi u dinamičkoj ravnoteži). U sastav smeše za TPI ulaze L-oblici kristalnih amino kiselina (jer samo L-oblici učestvuju u sintezi proteina). Da bi date amino kiseline bile upotrebljene samo za sintezu proteina, a ne za podmirivanje energetske potreba potrebno je na svaki gram azota obezbediti 100-200 kcal koje potiču od neproteinskih supstrata (masti i ugljenih hidrata). Sagorevanjem 1grama amino kiselina oslobađa se 4 kcal/g. Balans azota predstavlja parametar koji pokazuje da li je organizam zadovoljen potrebnim belančevinama.

### **MASTI**

Masti predstavljaju visokokalorijski supstrat smeše za TPI, jer se sagorevanjem 1grama masti oslobađa čak 10 kcal/g, što obezbeđuje kalorijske potrebe pacijenta u znatno manjim zapremina, nego što je slučaj kod ugljenih hidrata. Organizam snabevaju esencijalnim masnim kiselinama, fosfatima i

vitaminom E. Emulzije masti su izotonične, pa se mogu davati i perifernim putem bez bojazni od tromboflebitisa. U sastav emulzija masti, ulaze dugolančani trigliceridi (ili smeša dugolančanih i srednje lančanih triglicerida), jer su po osobinama najbliži endogenim lipidima-*hilomikronima*. Posle infuzije masti aktivira se enzim lipoprotein-lipaza koji katalizuje razgradnju triglicerida do slobodnih masnih kiselina i glicerola. Utvrđeno je da dodavanje heparina u smeše za TPI, ubrzava oslobađanje lipaze u krv, a ona do hidrolize masti. Dodatna uloga heparina je da smanjuje agregaciju trombocita ali i sprečava okluziju otvora katetera.

**Minerali** predstavljaju esencijalne komponente koje organizam ne može sam sintetisati, pa je neophodna njihova nadoknada. Minerale u našem organizmu možemo podeliti na *makromineralne*(Na,K,Mg,Ca,Cl, fosfati) i *mikromineralne*(Fe,Cu,Zn,jodidi,fluoridi,Mn...).

Minerali učestvuju u permeabilnosti ćelijske membrane, iritabilnost mišića i nervnih ćelija, imaju ulogu održavanju osmolarnosti, regulisanju acido-bazne ravnoteže, kao aktivatori enzima.

**Vitamini** su supstance koje u malim količinama pomažu održavanje normalne aktivnosti tkiva. Pojedini vitamini ulaze u sastav enzima i koenzima i tako imaju uticaj na metabolizam. Nedostatak vitamina ogleda se u nizu promena vezanih za svaki vitamin pojedinačno. Kod patoloških stanja dolazi do poremećaja normalnog balansa pa je neophodno nadoknaditi deficit. Prema rastvorljivosti vitamine možemo podeliti na:

-**hidrofilne** (C,B-grupe,niacin,biotin)

-**lipofilne** (A,D,E,K),

-neophodno ih je nadoknaditi jer ih organizam ne sintetiše.

### STABILNOST SMEŠE ZA TPI

Parenteralne smeše predstavljaju emulzije tipa U/V,gde se kao emulgator koristi *lecitin* (smeša fosfolipida dobijenih iz žumanceta).

Možemo razmatrati *fizičku, hemijsku i mikrobiološku* stabilnost smeše.

Faktori koji dovode do destabilizacije:

- **unutrašnji:** elektroliti (kalcijum i fosfati), elementi u tragu, vitamini, pH smeše
- **spoljašnji:** temperatura, kiseonik, svetlost, kvalitet ambalaže.

### FIZIČKA STABILNOST

Pod fizičkom stabilnošću emulzije podrazumeva se *održavanje homogenosti emulzije, postojanost veličine i raspodele veličina kapi, kao i ravnomernost raspodele individualnih kapi unutar emulzije.*

Narušavanje stabilnosti dolazi usled:

-dodavanje elektrolita

-snižavanjem pH vrednosti smeše.

Emulgator formira tanak film u međuprostoru ulje/voda i predstavlja mehaničku barijeru s jedne strane, a sa druge strane sa svojim bipolarnim osobinama deluje stabilizujuće, pri čemu je njegov nepolarni (hidrofobni deo) orjentisan ka unutrašnjosti masne kapi, a polarni (hidrofilni deo) ka površini čime daje unutrašnjoj fazi negativno naelektrisanje. Usled istoimenog negativnog naelektrisanja dolazi do odbijanja kapi. Unutar same emulzije masti vladaju tri vrste sila **elektrostatičke** (odbojne sile), **Van der Valsove** (privlačne sile) i **hidratacione**. Odbojne sile su direktno proporcionalne stepenu disocijacije fosfata u molekulu fosfolipida (emulgatora) na šta veliki uticaj ima pH smeše.

Do narušavanja odbojnih sila može doći:

- adsorpcijom jona prisutnih u rastvoru
- usled elektrolitičke disocijacije aktivnih grupa koje sadrže
- pri izradi emulzija, usled snažnog mućkanja, usled trenja dolazi do naelektrisanja kapi.

Kada se površina kapi naelektriše na neki od načina, oko nje se stvara električno polje koje elektrostatičkim silama drži na određenom rastojanju ekvivalentnu količinu pozitivnog naelektrisanja. Kapi ulja, kao negativno naelektrisane privlače pozitivno naelektrisane jone.

Intezitet privlačenja zavisi od razlike potencijala. **Dodavanje elektrolita** je jedan od najačih destabilizatora emulzija.

Može doći do dve vrste interakcija između elektrolita i emulzije:

-nespecifična adsorpcija nastaje dodavanjem jednovalentnih katjona (Na i K) pri čemu se oni adsorbuju na površinu masne kapi i pri velikim koncentracijama elektrolita dolazi do smanjivanja odbojnih sila, koje se jednog momenta izjednačavaju sa Van der Valsovim privlačnim silama što dovodi do flokulacije emulzije.

-specifična adsorpcija nastaje kada se katjoni hemijski kompleksiraju sa masnom kapi. Tada dolazi do smanjivanja površinskog naelektrisanja kapi, dolazi do tačke nultog naelektrisanja, čak čestice postaju pozitivno naelektrisane što je takođe nepoželjno. Ova reakcija se dešava dodavanjem dvovalentnog Ca i Mg. Na sličan način dolazi do reakcije između negativno naelektrisanog molekula heparina i pozitivnog Ca.

Minimalna koncentracija nekog elektrolita dovoljna da izazove opadanje stepena homogenosti emulzije i povećanje kapi, predstavlja *kritičnu koagulacionu koncentraciju* (KKK). Što je KKK vrednost nekog elektrolita manja, njegova koagulaciona moć je veća i obrnuto. Ona zavisi od temperature, pH vrednosti, dejstva svetlosti kao i vremena nakon kog se posmatra. Formiranje aglomerata znatno se ubrzava povećanjem valence ili naelektrisanja jona.

$$\text{CAN} = a + 64b + 729c$$

gde su **a**, **b** i **c** koncentracije jedno-, dvo- i trovalentnih katjona izražena u mmol/l. Smatra se da je emulzija nestabilna ako je vrednost CAN veća od 150.

**Snižavanje pH vrednosti** ima negativan uticaj na stabilnost smeše. Pri  $\text{pH} \approx 2.5$  dolazi do razdvajanja faza emulzije. Rastvori glukoze su kiselog pH (3.5-6.5) i kao takvi se ne smeju dodavati direktno u emulziju masti jer bi dovelo do razdvajanja faza. Zbog toga se uvek dodaju u rastvor amino kiselina, koje se svojim puferskim kapacitetom opiru promeni pH vrednosti, pa se takva smeša sjedinjuje sa emulzijom masti. Laganim homogenizovanjem pripremljene smeše uspostavlja se ravnotežno disperzno stanje (homogena emulzija). Međutim snažnim mućkanjem može doći do razdvajanja faza.

Najčešći vidovi nestabilnosti emulzija za parenteralnu primenu su:

- **agregacija**, odnosno **flokulacija** kapi- nastaje kao posledica međusobnog udruživanje većeg broja manjih kapi kao posledica smanjivanja odbojnih sila; kapi pri tom ne gube sferni oblik niti veličinu već samo imaju težnju da smanje svoju slobodnu površinsku energiju.
- **Izdvajanje kapi dispergovane faze (creaming)**-usled razlike u gustinama faza emulzija dolazi do isplivavanja kapi na površinu "creaming".

Ovu pojavu takođe karakteriše da nema promene oblika niti veličine kapi tj nema spajanja kapi.

Stanja agregacije i creaming su reverzibilna stanja i blagim mešanjem ponovo se dobija homogena emulzija.

- **Koalescencija**-pojava pri kojoj dolazi do spajanja više kapi u jednu veću, a nastaje usled razrušavanja zaštitnog filma koji formira emulgator na granici između masne i vodene faze. Koalescencija zavisi od osobina sloja emulgatora koji je prisutan između dve faze. Ako je ovaj sloj naelektrisan, kompaktan i mehanički otporan, koalescencija je spora. Koalescencija je ireverzibilan proces.
- **Separacija faza** – nastaje usled veoma intenzivne i brze koalescencije. Dolazi do potpunog raslojavanja emulzije, i lako je učiti jasno izdvojene faze; proces je ireverzibilan.
- **Inverzija faza**- promena koju karakteriše promena tipa emulzije (u/v prelazi u v/u).

Treba napomenuti da veliki uticaj ima i samo "prirodno starenje" u okviru roka upotrebe gde stajanjem pH smeše opada čak i ispod granične vrednosti ( $\text{pH} < 5.5$ ). Takođe je konstantovano da je razgradnje emulgatora veća na sobnoj temperaturi pa je preporuka da se čuvaju na hladno (2-8 °C).

## **HEMIJSKA STABILNOST**

Potrebno je razlikovati promene koje nastaju u vodenoj fazi i promene koje nastaju u uljanoj fazi.

Hemijske promene koje se javljaju u vodenoj fazi:

-precipitacija kalcijuma i fosfata

-degradacija vitamina

a u uljanoj fazi:

-peroksidacija nezasićenih masnih kiselina iz triglicerida

-hidroliza fosfolipida.

### **Reakcije precipitacije**

Stvaranje precipitata između kalcijuma i fosfata je nepoželjna reakcija, jer se u emulziji ne mogu vizualno uočiti nastali precipitati. Reakcija zavisi od pH vrednosti, tj što je manja kiselost veća je disocijacija fosfata, u rastvoru je dominantan dibazni fosfat ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ), koji u reakciji sa kalcijumom formiraju nerastvornu so. Pri nižim pH vrednostima (u kiselom opsegu), dominira monobazni jon ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) pa se stvara rastvorljiva so, odnosno ne dolazi do precipitacije. Zbog toga se zahteva, da pH smeše bude oko 5,8, i preporuka je da se Ca dodaje u amino kiseline koje ga kompleksiraju i onemogućavaju reakciju sa fosfatima, dok se fosfati dodaju u rastvor ugljenih hidrata. Takođe je preporuka da se koriste organske soli Ca i fosfata.

### **Stabilnost vitamina**

Brojni faktori utiču na stabilnost vitamina, a najvažniji su svetlost, prisustvo elemenata u tragovima, kvalitet plastike koja se koristi za ambalažu, kao i pH vrednost. Da bi se degradacija vitamina svela na minimum neophodno je da se pridržavamo nekih pravila:

- vitamine treba dodavati neposredno pre primene smeše
- izbegavati maksimalno aeraciju pri punjenju, a ako do nje dođe istisnuti sav vazduh iz napunjene kese.
- poželjno je da se kao ambalaža koriste višeslojne EVA (etilenvinil acetat) kese, koje su nepropustljive za gasove, nisu transparentne pa je smanjena izloženost svetlosti.
- smeše koje sadrže vitamine i elemente u tragu primeniti odmah nakon izrade.

### **Neki primeri degradacije vitamina:**

- elementi u tragu ( Cu ) dovode do oksidacije vitamina C
- natrijum metabisulfit dovodi do redukcije B1 vitamina
- svetlo i fototerapija dovode do fotodegradacije B2 vitamina
- svetlo dovodi do fotodegradacije vitamina A
- vitamin A može da se apsorbira na plastičnu ambalažu
- pod uticajem kiseonika i vitamina C vitamin E se fotooksidira.



### ***Peroksidacija lipida***

Polinezasićene masne kiseline u prisustvu kiseonika mogu da budu oksidisane i degradirane u toksične radikale, gde je utvrđeno prisustvo peroksida. Oligoelementi, temperatura i svetlost ubrzavaju proces, dok tokoferol smanjuje intezitet peroksidacije. Preporuka je da se koriste višeslojne EVA kese, da se infuzioni sistemi zaštite od svetlosti, da se pripremljene smeše čuvaju na niskim temperaturama.

### ***Hidroliza fosfolipida***

Ova pojava dovodi do formiranja slobodnih masnih kiselina, lizofosfolipida i glicerofosfatidnih jedinjenja. Negativan efekat je činjenica da su lizofosfolipidi toksični.

## **BIOLOŠKA STABILNOST**

Izrada smeše za parenteralnu ishranu pošto se sastoji iz niza postupaka predstavlja pogodnu sredinu za kontaminaciju. Nepovoljan uticaj ima sobna temperatura koja podstiče proliferaciju bakterija.

Što se pH vrednosti tiče, treba naglasiti da kisela sredina inhibira rast bakterija (najintezivnija proliferacija bakterija je pri pH 7,2-7,6). Smeša za PPI je stabilnija od TPI, jer masti podstiču razmnožavanje bakterija. Smeša za TPI predstavlja pogodan medijum za razmnožavanje gram (-) mikroorganizama i gljivica roda Candida, dok se gram (+) otežano razmnožavaju.

Podrazumeva se da su polazne komponente pouzdane mikrobiološke ispravnosti koju garantuje proizvođač. Cilj je da se tokom izrade smeše obezbedi očuvanje mikrobiološke ispravnosti, pa se iz tog razloga izrađuju pod aseptičnim uslovima.

Ako se smeša ne koristi u roku od 24 časa nakon izrade treba je čuvati u frižideru (8°C).

Preporuka je da pH smeše bude oko 5,5 jer je ta vrednost nepovoljna za rast mikroorganizama.

## **ZAKLJUČAK**

Da bi pacijentu obezbedili brži oporavak pre i nakon hiruške intervencija ali i važnu potporu medikamentoznoj terapiji, uloga TPI zauzima sve važnije mesto. Iz tog razloga smeša za TPI mora zadovoljavati sve propise vezane za fizičko-hemijsku i mikrobiološku stabilnost.

Ako se za potrebe kliničke ishrane smeše za TPI ne primenjuje kao komercijalni preparati, već se izrađuje u uslovima bolničke apoteke za svakog pacijenta prema njegovim potrebama, a u cilju obezbeđenja i očuvanja homogenosti, stabilnosti i efikasnosti, prilikom izrade moramo poštovati vrlo stroga pravila izrade. Izrađenu smešu pakovati u višeslojne EVA kese i čuvati na temperaturi od 2-8°C, najduže tri dana.

Priprema smeša za TPI u bolničkim uslovima vrši se pod aseptičnim uslovima, od komponenti proverenog kvaliteta i od strane obučenog osoblja.