



Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebeklerin parenteral beslenmesi rehberi

Turkish Neonatal Society guideline on the parenteral nutrition in preterm infants

Canan Türkyılmaz¹, Hülya Bilgen², Nilgün Kültürsay³

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Cite this article as: Türkyılmaz C, Bilgen H, Kültürsay N. Turkish Neonatal Society guideline on the parenteral nutrition in preterm infants. Turk Pediatri Ars 2018; 53(Suppl 1): 119-127.

Öz

Prematürelerin özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uygun ve yeterli beslenememelerine bağlı postnatal dönemde büyüme geriliği riskleri vardır. Bu ektrauterin büyüme geriliğinin prematürde uzun dönem nörogelişimsel olumsuz etkileri gösterilmiştir. Enteral beslenmenin başarısız olduğu durumlarda, erken ve yoğun parenteral beslenmenin uygun protein ve enerji sağlayarak başlanması, bu riskli prematürler için yaşamsal bir acil durum kabul edilmektedir. Bu sayede protein katabolizması önlenmekte, pozitif protein dengesine erişmelerine ve büyümelerine olumlu katkı sağlanmaktadır. Parenteral beslenmede protein, lipid ve glukozun uygun dozda başlanarak belli hedeflere erişmesi prematüre bakımının ana elemanlarından biridir. Parenteral beslenen bebeklerin en kısa zamanda anne sütü ile enteral beslenmeye geçişleri de hedeflenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Beslenme, parenteral beslenme, prematüre

Abstract

Postnatal growth failure due to inappropriate and insufficient nutrition is a risk for preterm infants, especially for very-low-birth-weight or extremely-low-birth-weight infants. This extrauterine growth failure causes negative effects on long-term neurodevelopment. Early initiation of intensive parenteral nutrition with appropriate protein and energy supply is a nutritional emergency when enteral feeding cannot be achieved. This approach prevents protein catabolism and helps achievement of positive protein balance and postnatal growth. Protein, lipid, and glucose initiation with appropriate doses that reach timely goals constitute the major elements of parenteral nutrition. The transition to enteral nutrition with the mother's milk at the earliest convenience must be targeted in parenteral nutrition.

Keywords: Feeding, parenteral nutrition, preterm

Prematüre bebeklerin parenteral beslenmesi

Sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi prematüre ve hasta term bebeklerde de ideal besin anne sütüdür. Mümkün olduğunca doğumdan sonraki en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmalı, ancak tam enteral beslenemeyecek bebeklere de ilk saatten itibaren enerji ve protein gereksinimini karşılayacak total parenteral beslenme (TPB) hemen başlatılmalıdır (1-6). Yoğun erken parenteral beslenmenin, erken enteral beslenme ile birlikte çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde büyüme geriliğini azalttığı, mental gelişimsel skorlarını iyileştirdiği

gösterilmiştir (7-13). Özellikle 32 haftadan küçük ya da enteral alımı kısıtlı olan tüm prematüre bebeklere hastanedeki ilk 24 saat içinde (tercihen ilk saatten itibaren) TPB desteğine başlanmalıdır (1, 2). Zamanla bebek tolere ettikçe enteral beslenme artırılırken parenteral beslenme desteği azaltılarak kesilmelidir. Bebeğin total protein ve enerji gereksiniminin %75'i enteral beslenme ile karşılanana kadar TPB sürdürülmelidir. Enteral beslenmeye her ara verildiğinde tekrar TPB başlanmalıdır (1).

Prematürelerin enteral beslenmelerine doğum sonrası erken dönemde prematürite, entübasyon ve meka-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Canan Türkyılmaz E-posta / E-mail: cananaygun2@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2018.01812

nik ventilasyon gerektiren akciğer sorunları, hipotermi, enfeksiyonlar ve hipotansiyon gibi tıbbi sorunlar nedeniyle erken başlanamaz; beslenme çoğunlukla gecikir. Beslenme intoleransı ve nekrotizan enterokolit (NEK) endişesi ile erken enteral beslenme ve beslenmenin artırılması daha da gecikmektedir. İlk haftalarda erken ve yoğun parenteral beslenme; intrauterin büyüme kısıtlılığını düzeltmek, pozitif nitrojen dengesini sağlamak, postnatal kilo kaybını azaltmak, doğum sonrası büyüme geriliğini önlemek, mortaliteyi azaltmak hatta nörogeşimsel sonuçları iyileştirip bronkopulmoner displazi (BPD) ve NEK gibi morbiditeleri önlemek için de çok önemlidir (7, 14-16).

Parenteral beslenmede hedefler

Yenidoğanda total parenteral beslenmenin hedefleri; en iyi büyüme-gelişiminin sağlanması, yeterli ve komplikasyonsuz olarak enteral beslenmeye geçilebilmesi, prematüriteye bağlı immatür tüm sistemlerin desteklenip mortalitenin ve morbiditelerin azaltılması, major doğuştan anomalilerle baş edilmesi, cerrahi uygulama öncesi/sonrası beslenme ve metabolik durumun en üst düzeyde desteklenmesidir (17-20).

Yenidoğanlarda total parenteral beslenme endikasyonları

Hastanede yenidoğan yoğun bakım birimlerinde total parenteral beslenme endikasyonları içinde; tam enteral beslenemeyen prematürelere, enteral beslenemeyecek olan ağır hasta term/preterm bebekler, NEK, cerrahi gerektiren gastrointestinal anomaliler, sıvı kısıtlaması gereken kalp hastalığı olan bebekler ile sepsis, kısa bağırsak, ileus durumları sayılabilir (1, 2, 7, 16).

Term ve prematüre bebeğin parenteral ve enteral sıvı, elektrolit ve besin gereksinimi

Yenidoğanın ve özellikle prematürelerin sıvı, elektrolit, enerji, protein ve karbonhidrat gereksinimleri gebelik haftası, doğum ağırlığı, postnatal yaş, intrauterin büyüme geriliğinin olup olmaması ve klinik etmenlere göre değişiklik göstermektedir. Tablo 1 ve 2'de prematüre bebeklerin sıvı, protein ve enerji gereksinimleri gösterilmektedir (1, 21).

Beslenmenin prematüreler için bir aciliyet olduğu bilinerek, yenidoğan yoğun bakım birimlerinde erken ve yoğun parenteral beslenmenin başlanmasına önem verilmelidir. Günümüzde prematürelerin beslenmesinde evrensel kabul gören öneriler konusunda tam bir fikir

Tablo 1. Prematürelerin doğum ağırlıklarına ve postnatal yaşa göre sıvı gereksinimleri

Doğum ağırlığı	1-2. gün	3-7. gün	8-30. gün
<750	100-200	120-200	120-180
750-1 000	80-150	100-150	120-180
1 001-1 500	60-100	80-150	120-180
>1 500	60-80	100-150	120-180

Tablo 2. Prematürelerde vücut ağırlığına göre protein ve enerji gereksinimleri

Vücut ağırlığı (g)	Protein (g/kg/gün)	Enerji (Kcal/kg/gün)	Protein/enerji (g/100 Kcal)
500-700	4,0	105	3,8
700-900	4,0	108	3,7
900-1 200	4,0	119	3,4
1 200-1 500	3,9	125	3,1
1 500-1 800	3,6	128	2,8
1 800-2 200	3,4	131	2,6

birliği oluşmamıştır (22-29). Prematürelerin beslenmesinde kanıta dayalı verilerin ve önerilerin oluşması için dünyada birçok derneğin katkısıyla çalışmalar devam etmektedir (30, 31).

Tablo 3'te uzman önerileri doğrultusunda hazırlanan parenteral sıvı, elektrolit, enerji ve besin gereksinimlerini gösteren Türk Neonatoloji Derneği (TND) önerileri sunulmaktadır (1, 2).

Total parenteral beslenme solüsyonlarının hazırlanması, seçilecek damar yolu ve infüzyon özellikleri

Total parenteral beslenme solüsyonları özel bir merkez ya da birimde, laminar akım altında, aseptik koşullarda, özel karıştırma sistemleri ile hazırlanmalıdır. Yenidoğana özel set ve filtreler kullanılmalıdır. Total parenteral beslenme torbaları ve setleri günlük değiştirilmelidir (29, 32).

Yenidoğanlarda santral yollar; umbilikal arter/ven kateteri ya da periferik santral kateterlerle sağlanır. Kateter takıldıktan sonra sıvı infüzyonuna başlamadan önce direkt grafi ile kateterin yeri kontrol edilmelidir. Santral kateterin ucu, kalbin dışında kalmak koşuluyla tercihen superior ya da inferior vena kava olmak üzere geniş venlerde olmalıdır. Tek lümenli kateterler daha düşük enfeksiyon ve sepsis riski nedeniyle çok lümenli kateterlere tercih edilmelidir. Kateterler tam asepsi koşullarında yerleştirilmeli, uygun bakımla gerekli olduğu sürece tutulup, gereksinim bitince en kısa sürede, yine

Tablo 3. Prematüre bebeklerde parenteral alım önerileri (Türk Neonatoloji Derneği Beslenme Grubu)

Komponent Günde kg başına	ADDA (<1 000 g)			ÇDDA (<1 500 g)		
	İlk gün	2-7 gün	Büyüme	İlk gün	2-7 gün	Büyüme
Enerji (Kcal)	40-50	70-80	90-100	40-50	60-70	90-100
Protein (g)	2-3	3,5	3,5-4,0	2-3	3-3,5	3-3,5
Glukoz (g)	7-10	8-15	13-17	7-10	8-15	13-17
Yağ (g)	2	2-3	3-4	2	2-3	3
Na (mEq)	0	2-4	3-7	0	0-4	3-5
K (meq)	0	0-2	2-3	0	0-2	2-3
Ca (mg)	20-60	60	60-80	20-60	60	60-80
P (mg)	0	45-60	45-60	0	45-60	45-60
Mg (mg)	0	3-7,2	3-7,2	0	3-7,2	3-7,2

ADDA: aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek; ÇDDA: çok düşük doğum ağırlıklı bebek

asepsi koşullarına uyularak çıkarılmalıdır. Arter kateterleri 7, ven kateterleri 14 günden uzun tutulmamalıdır. Total parenteral beslenmeye devam edilecek ise, göbek kateteri çekilmeden önce periferik santral kateter (PICC) takılmalıdır (29, 32, 33).

Parenteral beslenme için kullanılan venöz yol antibiyotik ya da diğer ilaçlar için kullanılmalıdır, bunlar ayrı bir venöz yoldan verilmelidir. Zorunlu kalındığında, TPB (Ca içermemek koşulu ile) umbilikal arterden verilebilir (32-34).

Periferik venlerin osmolarite toleransı 700-900 mOsm/L arasında değişmektedir (1, 29, 32). Osmolariteyi artıran başka bir eklenen olmadığı sürece, düşük konsantrasyonlarda glukoz (<%12,5) periferik damarlardan verilebilir. Aminoasit solüsyonları periferik damarlardan >%2 konsantrasyonda verilmemelidir. Santral venlerden ise en fazla %30 konsantrasyonda dekstroz verilebilir. İntravenöz lipid solüsyonları, osmolariteleri serumla aynı olduğundan periferik damardan verilebilirler. Santral yolla da verilebilirler, ancak tıkanma riski nedeniyle periferik santral kateterlerin kullanılmaması önerilir (29, 32, 33).

Total parenteral beslenmenin başlatılması ve süresi

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte bebeğin büyüme ve gelişmesini kesintiye uğratmayacak şekilde doğumdan sonra hemen, ilk saatlerde yoğun TPB başlatılır. Total parenteral beslenme ile birlikte ilk günlerden itibaren mutlaka enteral beslenme de başlanmalıdır. Total parenteral beslenme tam enteral beslenme sağlanana kadar aşamalı olarak azaltarak sürdürülür.

Total protein ve enerjinin ¾'ü enteral karşılansınca parenteral beslenme kesilir. Enteral beslenme 100 mL/kg/gün'e ulaşıldığında TPB'nin kesilmesi önerilmektedir. Ancak günümüzde özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kalori ve protein alımını artırmak için TPB'ye daha uzun devam etme eğilimi vardır. Pratik olarak enteral beslenmede miktar 80 mL/kg/gün'e ulaşıldığında önce lipidler, 100 mL/kg/güne ulaşıldığında ise aminoasitler kesilir (1, 7, 16, 19).

Enerji gereksinimi

Parenteral beslenen bebeklerin enerji gereksinimi enteral beslenen bebeklerin gereksiniminden daha düşük ve ilk haftanın sonuna kadar 75-85 Kcal/kg/gün'dür. Başlangıçta katabolizmayı önlemek için 50-60 Kcal/kg/gün kalori alımı yeterlidir, ancak büyümenin sağlanması için daha yüksek kalori gerekir. Nötral enerji dengesi 70 Kcal/kg/gün civarındadır (1, 2).

Sağlıklı prematüre bebeklerin metabolik gereksinimleri için ve büyümeyi intrauterin büyüme hızına yakın düzeyde sürdürebilmek için gerekli olan günlük enerji miktarı ortalama 90-120 kcal/kg, parenteral gereksinim 80-90 Kcal/kg/gün'dür (1). Zamanında doğan bebeklerin günlük enerji gereksinimi ortalama 100-120 kcal/kg'dır. Parenteral enerji gereksinimi enteral yolla verilen proteinin %88'i, enerjinin ise %85'i olarak hesaplanır (24). Parenteral beslenmede karbonhidratlar ve yağlar ana enerji kaynağıdır. Kalorinin %50'sinin karbonhidratlardan, %30'unun proteinlerden ve %20'sinin ise yağlardan gelmesi idealdir (1, 6, 7, 16, 19). En fazla protein birikimi için gerekli enerji 70-80 Kcal/kg/gün iken uygun yağ birikimi için daha fazlası gerekir (1).

Aminoasit

Prematürelerde ilk günden itibaren aminoasit verilmesinin; pozitif nitrojen dengesi sağladığı, protein katabolizmasını engellediği, protein birikimini, albumini ve hücre içi ana antioksidan olan glutasyonu artırdığı, doğum ağırlığına erken ulaşmayı sağladığı ve güvenle kullanılabilceği gösterilmiştir (22-24). Ancak erken (ilk 24 saat) aminoasit başlanmasının mortaliteye, erken ve geç büyüme ile nörogelişim üzerine yararlı etkisi gösterilememiştir (4).

Protein birikiminin uygun olması için her gram aminoasit için yaklaşık 30 protein dışı kalori gerekir. Aminoasit miktarını hesaplarken, protein dışı kalori/nitrojen oranı da hesaplanmalıdır. Bu oran 150-250 arasında olmalıdır. Nitrojen hesaplanırken genellikle alınan gram olarak protein 0,16 ile çarpılır (16, 24).

Aminoasit solüsyonları hem esansiyel, hem de özellikle yenidoğan için esansiyel olan aminoasitleri içermelidir. Sistein ve glutamin aminoasit solüsyonlarında stabilizasyon sorunu nedeniyle bulunmamaktadır (1, 2). Aminoasit solüsyonlarına sistein hidroklorid eklenmesinin protein birikimini iyileştirdiği, Ca P çözünürlüğünü ve antioksidan glutasyonu artırdığı, ancak metabolik asidoza neden olabileceği bildirilmiştir (1, 2, 35). Solüsyona verilmeden hemen önce eklenerek kullanılması önerilse de, ampül ülkemizde yoktur. Glutamin eklenmesinin mortaliteyi ve geç sepsis sıklığını azaltmadığı, beslenme toleransı, NEK ya da büyüme üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir (36).

Ülkemizdeki aminoasit solüsyonları iki çeşittir: Prime (%10), fetal ya da neonatal kordon kanı düzeylerinden esinlenerek hazırlandığı için prematürelerde tercih edilir. Esansiyel ve yarı esansiyel aminoasitleri içerir. Trophamine (%6) ise sağlıklı, term, anne sütü alan, 30 günlük bebeklerin plazma aminoasit konsantrasyonlarına göre hazırlanmıştır (1).

İntravenöz aminoasit verilmesi ile ilgili Türk Neonatoloji Derneği beslenme grubu önerileri:

İlk gün (ilk saatler) 2-3 gr/kg/gün başlanır, birkaç günde ADDA bebeklerde 3,5-4 g/kg/gün, ÇDDA bebeklerde ise 3,0-3,5 g/kg/gün doza kadar artırılır (20-25, 28). Erken/yüksek doz aminoasit verilmesi ile pozitif protein dengesi sağlanırken, amonyak, üre yüksekliği ve metabolik asidoz sıklığı artmamaktadır. BUN>10 mg/dL ise protein alımının yeterli olduğu söylenebilir. Böbrek yetmezliği, metabolik hastalık olmadıkça yüksek BUN

değerleri tolere edilebilir. Erken postnatal dönemde BUN yüksekliği daha çok sıvı dengesi ile ilişkilidir. Bu nedenle eşlik eden kreatinin yüksekliği ve oligüri yoksa, sadece yüksek BUN/üre değerlerine göre aminoasitlerin azaltılması gerekmez (1, 2).

Kalsiyum (Ca)-fosfor (P) çökme riski nedeniyle <%1 konsantrasyondaki aminoasit solüsyonları kullanılmamalıdır. Protein/enerji oranı, büyümenin sağlanması için 3-4 g/100 Kcal olarak hedeflenmelidir. Bebek ne kadar küçükse oran o kadar yüksek tutulur (1, 2, 24).

Yenidoğanlar ve özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için ideal aminoasit kompozisyonu bilinmemektedir. Günümüzde kullanılan aminoasit solüsyonlarının birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir ve varolan solüsyonlar prematürelerin tüm gereksinimlerini karşılayamamaktadır (1, 2, 5, 7, 37).

Glukoz

Güvenli plazma glukoz konsantrasyonunun alt ve üst sınırları konusunda tam bir fikir birliği olmamakla birlikte 60-150 mg/dL arasında olması amaçlanır. Glukoz infüzyonuna 4-6 mg/kg/dk başlanır, kan şekeri izlemi ile 2 mg/kg/dk artırılarak 10-12 mg/kg/dk'ya kadar çıkarılabilir. Aşırı glukoz infüzyonunun, enerji kullanımının artışı, oksijen tüketiminin artması, serum osmolalitesinde artış, osmotik diürez, karaciğerde yağlı infiltrasyon ve aşırı yağ depolanması gibi birçok olumsuz etkisi vardır. Uygun düzeyde aminoasit konsantrasyonlarının verilmesi insülinin endojen salgılanmasını artırarak hiperglisemi sıklığını azaltır (1, 7, 16, 19).

Rutin insülin kullanımı ile hiperglisemide düzelleme sağlansa da, hipogliseminin sıklığının ve ciddiyetinin arttığı, mortalite oranının yükseldiği bildirilmiştir (38). Bu nedenlerle prematüre bebeklerde rutin insülin kullanımı önerilmemektedir. İnsülin sadece; 4 mg/kg/dak ya da daha düşük glukoz infüzyon hızına rağmen hiperglisemi düzelmezse 0,05 birim/kg/saat dozunda çok kısa süreli kullanılabilir (1, 19, 38).

Lipid

Enteral yolla beslenemeyen prematüre bebeklerde parenteral yolla lipid verilmediğinde 3-7 günde esansiyel yağ asidi (EYA) eksikliği gelişir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ilk gün içinde lipidin 2 g/kg başlanmasının iyi tolere edildiği; ölüm, BPD, sepsis gibi önemli bir yan etkiye neden olmadığı saptanmıştır. Prematü-

relere ilk gün ≥ 2 g/kg/gün dozunda lipid başlanarak, günde 0,5-1 g/kg artırarak ADDA bebeklerde 3-4 g/kg/gün, ÇDDA bebeklerde ise 3g/kg/gün dozuna erişmenin güvenli olduğu bildirilmektedir (28, 39, 40).

Lipid solüsyonları

İntravenöz lipid solüsyonları, soya, balık yağı, zeytinyağı ve orta zincirli trigliseridleri (MCT) farklı oranlarda içerirler (1, 7, 40, 41). Soya yağından elde edilen lipid solüsyonları (intralipid gibi), omega-6 PUFA (ağırlıklı olarak linoleik asit) içerir; omega-3 PUFA (özellikle dokozaheksaenoik asit: DHA) içermezler. Bu eksikliğin önlenmesi için omega-6 ve omega-3 karışımını içeren lipid solüsyonlarından SMOFlipid, giderek daha yaygın kullanılmaktadır. Prematüre bebeklerde iyi tolere edildiği ve daha düşük bilirubin düzeyleri geliştiği ve retinopati sıklığını azalttığı bildirilmiştir (42). Sadece soya yağı içerenlerin kullanımı ile zayıf da olsa sepsis riskinde, kolestazda artış, proinflamatuvar sitokinlerde ve oksidatif strese artış bildirilmiştir. Balık yağı içeren preparatların ise kolestazi önlemediği ancak varolanı azalttığı gösterilmiştir (1, 7, 40, 41).

Saf soya yağı bazlı olanlar ile alternatif yeni karışım yağ emülsiyonlarının (orta zincir, uzun zincir trigliserid-MCT, balık yağı, zeytinyağı, borage/hodan yağı) karşılaştırıldığı Cochrane özetinde, araştırılan tüm lipid emülsiyonlarının güvenli ve prematüreler tarafından iyi tolere edildiği bildirilmiştir (42). Saf soya ile karşılaştırıldığında, MCT-zeytinyağı-balık yağı-soya yağı karışımı emülsiyonun, tek çalışmada erken evre prematüre retinopatisi (ROP) (Evre 1-2) sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak ölüm, büyüme, BPD, sepsis, ileri evre ROP (Evre ≥ 3), parenteral nütrisyon ilişkili karaciğer hastalığı sıklığı gibi klinik parametrelerde, saf soya bazlı emülsiyonlarla yeni alternatif karışım emülsiyonları arasında fark saptanmamıştır.

Ülkemizde bulunan lipid solüsyonları, İntralipid (%100 soya yağı), SMOFlipid (%30 soya, %25 zeytinyağı, %30 MCT, %15 balık yağı) ve Clineoleic (%20 soya yağı, %80 zeytinyağı) olup, %20 oranında lipid içerirler. Omega-ven ise tamamen balık yağı içeren %10'luk bir lipid solüsyonudur.

İntravenöz lipid verilmesi ile ilgili TND beslenme grubu önerileri:

Lipid solüsyonları ilk gün 2 g/kg/gün başlanır ve hergün 0,5-1gr/kg artırılarak ADDA bebeklerde 3-4 g/kg/gün, ÇDDA bebeklerde ise 3 g/kg/gün dozuna erişilir.

Daha kolay metabolize olduğu için %20'lik lipid preparatları tercih edilmelidir. Farklı lipid solüsyonları kullanımının klinik sonuçları farklı bulunmamış ve birbirlerine üstünlükleri gösterilmemiştir; ancak omega-3 içerikli SMOFlipid emülsiyonlarının tek çalışmada erken evre ROP'ta azalma sağladığı gösterilmiştir (42). Tüm lipid solüsyonlarının yağ asidi profili anne sütünden tamamen farklıdır (1, 2, 42).

Lipid klerensinin kolaylaşması ve oksijenizasyonun bozulmaması için 24 saatten uzun devamlı infüzyonla verilmelidir (en fazla: 0,2 g/kg/sa). Lipid solüsyonlarının (özellikle vitamin katılmışsa) lipid peroksidasyonunu azaltmak için ışıktan korunması, önemi ve etkinliği tam kanıtlanmamış olsa da önerilmektedir (1, 29). Lipid solüsyonlarına rutin olarak heparin katılması önerilmemektedir (29).

Enteral beslenmeyi tolere eden ve parenteral nutrisyon desteği azaltılmakta olan bebeklerde serum trigliserid düzeylerinin rutin izlemine gerek yoktur. Ancak ÇDDA ve riskli bebeklerde doz artışlarında 24 saat aralarla ve ardından haftada bir izlenebilir. Kesin kanıtlar olmamakla birlikte serum trigliserid düzeyi 200 mg/dL altında tutulmalıdır (1, 16).

Lipid infüzyonunun azaltılması gereken durumlar; sepsis, kan değişimi sınırında hiperbilirubinemi, hipoksinin kontrol altına alınmadığı ağır respiratuvar distres sendromu ya/ya da pulmoner hipertansiyon ve kolestazdır. Kolestaz varlığında lipid infüzyonu 1 g/kg/gün, haftada 2-3 kez verilmek üzere azaltılmalıdır. Kesin kanıtlar bildirilmese de balık yağı içeren lipid preparatları kolestazlı olgularda tercih edilebilir (39-45). Tam enteral beslenme tamamlanınca bu sorunlar genellikle düzelir.

Mineraller

Sodyum, potasyum ve klor yaşam için esansiyel olan minerallerdir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sodyum alımları sıvı dengesinin ilk fazında BPD riskini azaltmak için kısıtlanmalıdır. Diürez başladıktan sonra, genellikle üçüncü günden sonra, 2-4 mEq/kg/gün verilmelidir, ÇDDA'larda böbrekten kayıp nedeniyle daha yüksek miktarlar gerekebilir. Kan düzeylerine göre düzenlenir (1, 2, 7).

Potasyum ilk günlerde böbrek fonksiyonları değerlendirilene kadar eklenmemelidir. Kan düzeylerini normal aralıkta tutacak şekilde 2-3 mEq/kg/gün olarak verilir.

Kalsiyum ve fosfor ilk günden itibaren eklenmelidir. Günde 60-80 mg/kg elemental Ca, 45-60 mg/kg fosfor

verilmelidir (1, 21, 46). En iyi kemik mineralizasyonu için hedeflenen Ca/P oranı (mg olarak): 1,7/1 dir (16, 29). Total parenteral beslenme solüsyonlarındaki Ca/P çözünürlüğü ısıya, aminoasit solüsyonunun türüne ve konsantrasyonuna, glukoz konsantrasyonuna, pH, Ca/P solüsyona eklenme sırasına, Ca/P oranına ve lipid varlığına göre değişir. Çökelmeyi önlemek için solüsyona önce P, ardından Ca katılır. Aminoasit solüsyonları sıvının asiditesini artırdığından yüksek aminoasit solüsyonları ile daha yüksek Ca/P verilebilir (1, 16, 21, 29).

Vitaminler

Total parenteral beslenme alan tüm bebeklere ikinci günden itibaren yağda ve suda eriyen vitaminleri içeren yenidoğana özel solüsyonlar verilmelidir. Yenidoğanlarda parenteral vitaminlerin önerilen dozları, ülkemizdeki preparatlar ve kullanım şekilleri Tablo 4'te verilmiştir (1, 3, 47).

Vitalipid N-infant (10 m liyofilize solüsyon) <2 500 g bebeklerde 4 mL/kg/gün, >2 500 g bebeklerde de 10 mL/gün dozunda; Soluvit N 10 mL'e sulandırılarak hazırlanmış solüsyondan 1 mL/kg/gün olarak; Cernevit (liyofilize flakon) ise 5 mL distile su ile sulandırılarak 1-2 mL/kg/gün dozunda kullanılır. Pratikte K1 vitamini tercih edilerek, TPB almakta olan bebeklere haftada bir kez, >2 000 g: 1 mg; <2 000 g: 0,5 mg dozunda K vitamini verilir.

Eser elementler

Eser elementler, enzim aktivitesi, protein ve lipid metabolizması, endokrin fonksiyonlar, bağışıklık/enflamatuvar modülasyon gibi birçok hücrel işlev için önemlidir (1, 2, 47).

Yenidoğanlarda kullanılmaları, gereksinimleri ve verilme dozları konusunda çalışmalar ve kanıtlar yeterli değildir. Çinko ilk günden itibaren TPB'ye eklenmelidir. Diğer eser elementler iki haftadan uzun parenteral beslenen bebeklere önerilmektedir. Çinkonun kombine preparattaki dozu yeterli değildir. Çinko sülfat şeklinde fazladan verilmelidir. Persistan diyare ve iliestomi kaybı aşım olanlarda elektrolitlerle birlikte fazladan çinko da verilmelidir (1, 47).

Böbrek yetmezliğinde (krom birikimi nedeniyle), kronik karaciğer hastalıklarında, kolestazda (safra ile atılan bakır ve manganezin birikimi nedeniyle) kullanılmalıdır (47).

Ülkemizde bulunan preparat Tracutil® 0,25-0,5 mL/gün dozda kullanılır.

Term ve prematüre bebeklerde eser element gereksinimleri ve ülkemizdeki preparatın içeriği için Türk Neonatoloji Derneği "Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi" ne başvurunuz (48).

Tablo 4. Yenidoğanda vitaminlerin önerilen dozları ve ülkemizdeki preparatlar

Vitamin	^a Term Önerilen Günlük doz	Prematüre Önerilen (doz/kg /gün)	Cernevit TM liyofilize flakon içeriği (5ml)	SoluvitN 1 ml de	Vitalipid N-İnfant 1ml de
A Vitamini (IU)	2 300	700-1 500	3 500	-	230
D Vitamini (IU)	400	160	220	-	40
E Vitamini (IU)	7	2,8-3,5	11,2	-	0,7
K Vitamini (mcg)	200	10	-	-	20
B6Vitamini(mcg)	1 000	150-200	4 530	490	
B12Vitamini (mcg)	1	0.3	6	0,5	
C Vitamini(mg)	80	25	125	11,3	
Biotin (mcg)	20	5-8	69	6	
Folik asit (mcg)	140	56	414	40	
Niasin (mg)	17	4-6,8	46		
Pantotenik asit (mg)	5	1-2	17,25	1.65	
Riboflavin (mcg)	1 400	150-200	4 140	490	
Tiamin (mcg)	1 200	200-350	3 510	310	

^aVanek VW, Boren P, Buchman A, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. Nutr Clin Pract 2012; 27: 440-91.

Standart-önceden karıştırılmış-kullanıma hazır parenteral beslenme solüsyonları

Güncel pratikte bütün dünyada TPB uygulamalarında; geç başlanma, başlangıç ve artırma olarak protein ve lipid dozlarında kılavuzlarda önerilenlerden daha düşük dozların kullanımı, hesap ve uygulama hataları, hazırlayan ve hesaplayanlara sürekli eğitim gerekliliği, kılavuz güncelleme zorunlulukları, yüksek osmolarite nedeniyle santral damar gerekliliği ve kateter ilişkili komplikasyonların artışı gibi birçok sorun yaşanmaktadır. Son yıllarda önceden karıştırılmış, standardize kullanıma hazır TPB solüsyonlarının kullanımı gündeme gelmiştir. Birçok çalışmada prematürelde standardize solüsyonların bireysel hazırlananlardan daha uygun olduğu gösterilmiştir (1, 49, 50).

Fransa'da 2017 yılında yapılan tüm ülke çapında 14 167 bebeğin alındığı, kullanıma hazır-önceden karıştırılmış standardize iki çeşit parenteral beslenme solüsyonunun kullanımı ve güvenilirliğinin araştırıldığı bir çalışmada, bu solüsyonların doğumdan itibaren yenidoğanlarda güvenle kullanılabilmesi bildirilmiştir (50). Osmolaritesi 800 mosm/L'yi aşmayan bu standart solüsyonların periferik venden verildiğinde de, filebit gibi herhangi bir sorun yaratmadan tolere edildiği saptanmıştır. Yenidoğanlarda standart hazır TPB solüsyonlarının; güvenli uygulama sağladığı, kılavuzlara uyumu artırdığı, ilk saat/günden itibaren başlanabildiği, daha iyi/uygun besin ögesi verilmesini sağladığı, daha az hesap/order ve hastaya verilme hatasına neden olduğu, enfeksiyon riskini azalttığı, maliyeti düşürdüğü vurgulanmaktadır (1, 29, 50).

Parenteral beslenen bebeğin izlemi

Total parenteral beslenme alan bebeğin hem büyüme göstergelerinin, hem de bazı biyokimyasal değerlerinin belli aralıklarla izlenmesi gerekir. Parenteral beslenmenin ilk günlerinde daha sık, sabit bir metabolik durum elde edildiğinde genellikle haftalık laboratuvar incelemesi yapılmalıdır. Kan şekeri glukoz infüzyon hızı artırılırken günde 2-3 kez, sabit glukoz infüzyon hızına ulaşıncaya günde bir kez ölçülmelidir. Serum Na, K, Cl, Ca, P, Mg ve BUN değerlerine; ilk hafta 2-3 kez, sonra haftada bir kez bakılmalıdır. Tam kan sayımı ilk hafta 2-3 kez, sonra haftada bir kez, karaciğer fonksiyon testleri ise haftada bir kez bakılmalıdır. Serum trigliserid düzeyi ise doz artırmada ya da gerektiğinde bakılmalıdır (1).

Beslenmede amaç gebeliğin son trimestirindeki intrauterin büyüme hızlarına yakın bir büyüme düzeyinin elde edilmesidir. Bu da günde 15-20 g/kg kilo alımı, haftada 0,5-0,8 cm'lik baş çevresi artışı ve haftada 0,8-1,1 cm'lik boy uzaması anlamına gelir. Vücut ağırlığına hergün, boy ve baş çevresine ise haftada bir bakılmalıdır (1, 7, 16, 19).

Total parenteral beslenmenin komplikasyonları

Total parenteral beslenmenin en önemli komplikasyonları parenteral beslenme ilişkili kolestaz (PBİK) ve kateter ilişkili sorunlardır. Total parenteral beslenmenin akut-metabolik komplikasyonları içinde hipoglisemi, hiperglisemi, metabolik asidoz, hipofosfatemi ve diğer elektrolit dengesizleri ile hiperlipidemi ve azotemi sayılabilir. Mekanik komplikasyonlar ise, dokulara, organlara, boşluklara sızmalar, doku nekrozları, infiltrasyon, tromboz, plevral/perikardiyal efüzyon, kateter malpozisyonuna bağlı kardiyak aritimilerdir. Enfeksiyöz komplikasyonlar içinde bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar (kandida türleri, *Malassezia furfur*) bildirilmektedir (1, 7, 16, 18, 19).

Kolestaz; iki haftadan uzun TPB alan, başka karaciğer hastalığı yokken, iki kez peşpeşe > 2 g/dL direk bilirubin yüksekliği olarak tanımlanır (7). Sıklığı değişkendir, iki aya kadar TPB alanlarda %50'ye varan oranlar bildirilmiştir (16, 19). Etiyolojisi çok etmenlidir. Uzun süre TPB almak zorunda olan hastalarda küçük miktarlarda enteral beslenme dahi riski azaltır. Ursodeoksikolik asit ya da fenobarbitalin bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde yararlı olduğu bildirilse de, prematürelde PBİK'te rutin olarak kullanılmaları önerilmemektedir (1).

Kateter ilişkili sepsis gelişimi bebek ne kadar küçükse ve parenteral beslenme ne kadar uzarsa o kadar siktir. Ayrıca PBİK olanlarda da sepsis oranı artmaktadır. Ana etken olarak stafilokoklar, kandida türleri ve *Malassezia furfur* sayılabilir. Koagülaz negatif stafilokok bakteriyemisi ve *Malassezia furfur* fungemisi intravenöz lipid kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Sepsis riskini azaltmak için kateter bakımına çok özen göstermeli, gereksinim kaybolunca kateter çıkartılmalı ve hızla enteral beslenmeye geçilmelidir (1, 18).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Mali Destek: Yazarlar bu çalışma için mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Denne SC. Parenteral nutrition for the high-risk neonate. In: Gleason CA, Juul SE, (eds). *Avery's diseases of the newborn*. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018.p.1023-31.
2. Poindexter BB, Ehrenkranz RA. Nutrient requirements and provision of nutritional support in the premature neonate. In: Martin RJ , Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.p.592-612.
3. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. (Parenteral Nutrition) In: Kleinman RE, Greer FR, (eds). *Pediatric nutrition*. 7th ed. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics; 2014. p. 86-9.
4. Trivedi A, Sinn J. Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD008771.
5. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Parenteral Nutrition Guidelines Working Group; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Society of Paediatric Research (ESPR). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-87.
6. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 85-91.
7. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 2-7.
8. Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: urgent need to modify practice. *J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 140-4.
9. Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, et al. First week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123: 1337-43.
10. Morgan C, McGowan P, Herwtker S, Hart AE, Turner MA. Postnatal head growth in preterm infants: a randomized controlled parenteral nutrition study. *Pediatrics* 2014; 133: e120-8.
11. Ehrenkranz RA. Early aggressive nutritional management for very low birth weight infants : what is the evidence? *Semin Perinatol* 2007; 31: 48-55.
12. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001; 107: 270-3.
13. Moyses HE, Johnson MH, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systemic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 816-26.
14. Thureen PJ, Hay WW, (editors). *Nutritional requirements of the very low birth weight infant*. Gastroenterology and nutrition: neonatology questions and controversies. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p.206-22.
15. Van den Akker CH, Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Nutritional support for extremely low-birth weight infants: abandoning catabolism in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 327-35.
16. Patel P, Bhatia J. Total parenteral nutrition for premature infants:practice aspects. *J Nat Sci* 2017; 3: 1-6.
17. Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011; 58: 8-18.
18. Mundy C, Bhatia J. Feeding the premature infant. In: Berdanier CD, Dwyer JT, Heber D, (eds). *Handbook of nutrition and food*. Boca Raton, FL: CRC press; 2014.p.279-90.
19. Hardig JE, Cormack BE, Alexander T, Alsweiler JM, Bloomfield FH. Neonatal intensive care 3-Series. *Advances in nutrition of the newborn infant*. *Lancet* 2017; 389: 1660-8.
20. Osborn DA, Bolisetty S, Jones LJ, Sinn JKH. Systematic review of higher versus lower aminoacid intake in parenteral nutrition for newborn infants. *J Paediatr Child Health* 2016; 103: 1443-52.
21. Dell KM. Fluid, electrolytes, and acid-base homeostasis. In: Martin RJ , Fanaroff AA, Walsh MC, (eds). *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.613-9.
22. Te Braake FWJ, Van den Akker CHP, Wattimena DJL, Huijmans JGM, van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147: 457-61.
23. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24-32.
24. Ziegler EE. Protein requirements of very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:170-4.
25. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, et al. Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional Medicine. *Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition*, Chapter 13. *Ger Med Sci* 2009; 7: 1-23.
26. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MAB, Sandra Spronk S, van den Akker CHP, van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants—early

- introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 255-68.
27. Deshpande G, Maheshwari R. Intravenous lipids in neonates. In: Patole S. (editor). *Nutrition for the preterm neonate: A Clinical perspective*. Dordrecht: Springer; 2013. p. 215-31.
 28. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al: Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013; 163: 638-44.
 29. Boullata JI, Gilbert K, Sacks G. A.S.P.E.N. Clinical guidelines parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN* 2014; 38: 334-77.
 30. Raiten DJ, Steiber AL, Hand RK. Executive summary: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 599S-605.
 31. Raiten DJ, Steiber AL, Carlson SE, et al. Working group reports: evaluation of the evidence to support practice guidelines for nutritional care of preterm infants-the Pre-B Project. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 648S-78.
 32. Pittiri Pittiruti M, Hamilton H, Biffi R, MacFie J, Pertkiewicz M. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: central venous catheters (access, care, diagnosis and therapy of complications). *Clin Nutr* 2009; 28: 365-77.
 33. Rorke JM, Ramesethu J, Chahine AA. Central venous catheterization. In; Mac Donald MG, Ramasetu J, Rais-Bahrami K, (eds). *Atlas of procedures in neonatology*. 5th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. p.194-212.
 34. Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant, scientific basic and practical guidelines. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing Inc 2005. Available from: URL: <http://researchonline.lshtm.ac.uk/id/eprint/12598> (Erişim tarihi: 30 Aralık 2017).
 35. Soghier LM, Brion LP. Cysteine, cystine or N-acetylcysteine supplementation in parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4 :CD004869.
 36. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 1209-15.
 37. Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Amino Acids. In: Patole S, (editor). *Nutrition for the preterm neonate: A Clinical perspective*. Dordrecht: Springer; 2013.p. 233-52.
 38. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, et al: Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1873-84.
 39. Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD005256.
 40. Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macvan KS. Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 2008; 122: 743-51.
 41. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim, SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr* 2015; 145: 277-83.
 42. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12: CD009172
 43. Shawn J, American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Ped Surg* 2012; 47: 225-40.
 44. Hojsak I, Colomb V, Braegger C, et.al. Intravenous lipid emulsions and risk of hepatotoxicity in infants and children: a Systematic Review and Meta-analysis. ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2016; 62: 776-92.
 45. Jakobsen MS, Jorgensen MH, Husby S, Andersen L, Jepsen PB: Low-fat, high-carbohydrate parenteral nutrition (PN) may potentially reverse liver disease in long-term PN-dependent infants. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 252-9.
 46. Mimouni FB, Mandel D, Libetzky R, Senterre T. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant. In: Koletzko B, Poindexter B, Uauy R., (eds). *Nutritional care of preterm infants. Scientific basis and practical guidelines*. Basel: Karger; 2014. p.140-51.
 47. Vanek VW, Boren P, Buchman A, et al. A.S.P.E.N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 440-91.
 48. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. TND Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi 2014. Şuradan ulaşılabilir: URL: http://www.neonatology.org.tr/wpcontent/uploads/2016/12/premature_rehber.pdf. (Erişim tarihi: 30 Aralık 2017)
 49. Bolisetty S, Osbon D, Sinn J, Lui K, Australasian Neonatal Parenteral Nutrition Consensus Group. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations-an Australasian group consensus 2012. *BMC Pediatr* 2014; 14: 2-11.
 50. Lapillonne A, Berleur MP, Brasseur Y, Calvez S. Safety of parenteral nutrition in newborns: Results from a nationwide prospective cohort study. *Clinical Nutrition* In press 2017.