



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM BEBEKLER İÇİN HAZIRLANAN
PARENTERAL BESLENME ÜRÜNLERİNDE VE PARENTERAL OLARAK
SIK UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİLERDE ALÜMİNYUM
KONTAMİNASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Emre AŞUT

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERM BEBEKLER İÇİN HAZIRLANAN
PARENTERAL BESLENME ÜRÜNLERİNDE VE PARENTERAL OLARAK
SIK UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİLERDE ALÜMİNYUM
KONTAMİNASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Emre AŞUT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA – 2016

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	4
Gereç ve Yöntem	28
Bulgular	35
Tartışma ve Sonuç	45
Kaynaklar	56
Teşekkür	67
Özgeçmiş	68

ÖZET

Hızlı büyüme seyri gösteren prematüre bebekler beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubunu oluşturmaktadır. Prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artması, enteral beslenmenin erken ve yeterli düzeyde başlanamaması, total parenteral nutrisyonun (TPN) önemini arttırmıştır. Bu bebeklerin TPN solüsyonlarının hazırlanmasında alüminyum ile kontamine ürünler kullanılabilir. Alüminyum toksisitesine bağlı olarak uzun dönem, başta nörolojik sorunlar olmak üzere çeşitli morbiditeler ortaya çıktığı bilinmektedir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) alüminyum maruziyetinin <5µg/kg/gün miktarı ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir.

Bu çalışmada 32 gestasyon haftası altındaki düşük doğum ağırlıklı hipotetik 4 hasta modeli için TPN hazırlanırken kullanılan ilk ürünlerdeki, camda ve etilen-vinil asetatta (EVA) olmak üzere son ürün olan TPN'lerdeki ve parenteral olarak en sık kullanılan ilaçlardaki alüminyum miktarı endüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmamızda alüminyum maruziyetine dikkat çekmeyi ve maruziyetin azaltılması konusunda gerekli önlemlerin alınmasına dair önerilerde bulunmayı hedefledik.

Bakılan ilk ürünlerde Cernevit Flakon, Tracutil Ampul, %20 dekstroz, kalsiyum glukonat ve sodyum fosfatta alüminyum kontaminasyonunu yüksek saptadık. Kalsiyum tuzlarından kalsiyum kloritte; fosfat tuzlarından potasyum fosfatta kontaminasyonu düşük saptadık. EVA'ya hazırlanan TPN son ürünlerinde alüminyum kontaminasyonu cama oranla 7 farklı ürünün 6'sında yüksek saptadık. Değerlendirilen 18 ilacın 9 tanesinde kontaminasyona rastladık. Klasik amfoterisin B, kafein sitrat ve vitamin K'da en yüksek değerleri ölçtük.

Sonuç olarak prematürelere alüminyum toksisitesini azaltmak için, parenteral beslenmeden tolere edilen en kısa süre içerisinde enteral beslenmeye geçilmeli, TPN hazırlanırken kullanılan ürünlerin ve parenteral ilaç tedavilerinin en düşük alüminyum içeriğine sahip olmasına özen

gösterilmeli, parenteral beslenme solüsyonlarının hazırlandıkları cihazlardan, kondukları saklama kaplarından ve uygulandıkları malzemelerden kaynaklanabilecek alüminyum kontaminasyonu değerlendirilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Prematüre, Alüminyum, Total Parenteral Nutrisyon



ABSTRACT

INVESTIGATING ALUMINUM CONTAMINATION IN PARENTERAL NUTRITION PRODUCTS AND PARENTERAL MEDICATIONS COMMONLY ADMINISTERED FOR PRETERM BABIES WITH LOW BIRTH WEIGHT

Nutrition is of vital importance especially for premature babies that show rapid growth. Significance of total parenteral nutrition (TPN) has increased due to elevated survival rate of premature babies and failure to introduce early enteral nutrition at a sufficient rate. However, aluminum-contaminated materials may be used for preparation of TPN solutions. It is long known that aluminum toxicity may induce various long-term morbidities, particularly neurological problems. The Food and Drug Association (FDA) recommends a maximum daily aluminum dose of $<5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$.

In the present study, aluminum content of drugs, which are most frequently used for TPN preparation, was investigated in the first- products, such as glass and ethylene-vinyl acetate (EVA), as well as in the end products, namely TPN and parenterals, through the ICP-MS method for 4 hypothetical patient models with low birth weight at <32 weeks' gestation. This study aimed to draw attention to aluminum exposure and make suggestions for reduction of the exposure.

Aluminum contamination was found to be high in cernevit vial, tracutil bulb, 20% dextrose solution, calcium gluconate and sodium phosphate which were examined in the first products. Nevertheless, calcium chloride-a calcium salt- and potassium phosphate-a phosphate salt- were found to have low aluminum content. It was also determined that aluminum contamination was higher in 6 of 7 products in TPN end products prepared in EVA as compared to those prepared in glass. Aluminum contamination was detected in 9 of 18

drugs analyzed within the scope of the study. Conventional amphotericin B, caffeine citrate and vitamin K showed the highest contamination rates.

In conclusion, we recommend to initiate enteral nutrition as soon as possible; pay attention to the fact that products to be used for TPN preparation and parenteral drug therapies have minimum aluminum content; evaluate aluminum contamination risk resulting from preparation devices, store containers and application tools used for TPN solutions and take necessary precautions in order to minimize aluminum toxicity.

Keywords: Premature, Aluminum, Total Parenteral Nutrition



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastalarda beslenme ve hastalığın seyrine etkilerine değinen ve öneminden bahseden ilk olarak Hipokrates olmuş ve ayrıca iyi beslenmenin hastalarda iyileşmeyi kolaylaştırdığını belirtmiştir (1). Günümüzde nutrisyonun hastanede yatan hastalarda iyileşme üzerine önemli katkıları olduğu bilinmektedir.

Parenteral beslenme, enteral beslenmeye engel bir sorunu olan hastaların beslenmesini mümkün kılan önemli bir tedavi yöntemidir. Temel olarak belirli bir süre enteral yoldan yeterli miktarda beslenemeyecek veya tolere edemeyecek hastalarda parenteral beslenme endikedir. İlk olarak 1964 yılında bir köpek yavrusunun tüm besin ihtiyaçlarının intravenöz olarak karşılanması ve yeterli büyümesinin sağlanması ile parenteral beslenme gündeme gelmiştir. Intravenöz lipid solüsyonlarının keşfedilmesiyle 1960'lı yıllardan sonra klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır (2, 3).

Aradan geçen sürede daha sağlam ve güvenilir santral venöz yolların elde edilmesi, kristalize aminoasit solüsyonlarının hazırlanması, güvenilir intravenöz lipid solüsyonlarının geliştirilmesi, ihtiyaç duyulan mineral ve vitaminlerin intravenöz formlarının sağlanması, solüsyonların hazırlanmasında, paketlenmesinde ve hastaya infuzyon süresince asepsi ve antisepsinin sağlanması, solüsyon içindeki maddelerin presipite olmadan infuzyonunun sağlanabilmesi ile parenteral beslenmenin etkinliği artmış ve kliniklerde yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (4).

Sağlıklı term bebeklerde olduğu gibi prematüre ve hasta term bebeklerde de ideal besin anne sütüdür (5). Mümkün olduğunca doğumdan sonraki en kısa sürede anne sütünün verilmesi amaçlanmalı, ancak tam enteral beslenemeyecek bebeklere ilk saatten itibaren enerji ve protein ihtiyacını karşılayacak, intraüterin yaşamdaki büyümeyi yakalayacak şekilde kalori ihtiyacı karşılanarak total parenteral beslenme hemen başlatılmalıdır (6). Zamanla bebek tolere ettikçe enteral beslenme artırılırken parenteral beslenme desteği azaltılır ve kesilir.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde total parenteral nutrisyon (TPN) çeşitli endikasyonlar ile hayati bir tedavi olarak kullanılmaktadır. En sık kullanım alanını prematüre bebekler oluşturmaktadır ve bu bebeklerde genellikle iki hafta ve üzerinde kullanım gerekmektedir (7). TPN kullanımına bağlı çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. TPN kullanımına bağlı olarak prematüre bebeklerin alüminyum toksisitesine maruz kaldığı ve buna bağlı olarak uzun dönem başta nörolojik sorunlar olmak üzere çeşitli morbiditelere ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca artmış alüminyum alımı metabolik kemik hastalığı, anemi, kolestaz gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklere doğumu takiben ilk saatlerde TPN başlanmakta ve sıklıkla uzun süreler kullanılmak zorunda kalınmaktadır. TPN solüsyonları içerisinde hastanın ağırlığına göre değişen oranlarda protein, lipit ve dekstroz bulunmakta ve kalsiyum, potasyum, magnezyum, fosfor ve yağda ve suda eriyen vitaminler de bu solüsyonlara eklenmektedir. Ayrıca bu bebeklerde başta antibiyotikler ve metilksantin grubu ilaçlar olmak üzere pek çok ilaç tedavisi de uygulanmaktadır. Çok fazla sayıda tedaviye uzun süreler maruz kalan prematüre bebeklerde alüminyum toksisitesi riski de yüksektir. Ancak ülkemizde bulunan ve sık kullanılan TPN solüsyonları ilaçların üzerinde içerdiği alüminyum miktarı yazmamaktadır. Bu ürünlerde alüminyum bulunduğu bilinmekte ve yurt dışında bulunan aynı ürünlerde alüminyum içeriği belirtilmektedir. Kullanılan ürünlerin ambalaj şekli (cam veya plastik) de alüminyum maruziyetini arttırmaktadır (8).

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) parenteral katkı kontaminasyonundan kaynaklanan alüminyum maruziyetinin $<5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ miktarı ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir (9). Ancak klinik uygulamadaki miktar muhtemelen bunun üzerinde bulunmaktadır. Prematüre bebeklerde alüminyum toksisitesini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8). Ülkemizdeki ürünlerin alüminyum içeriğini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır.

Bu çalışmada,

- Total parenteral nutrisyon hazırlanırken kullanılan tüm ürünlerin ayrı ayrı alüminyum miktarını belirlemek,

- Son ürün olarak hazırlanmış ürünün toplam alüminyum içeriğini belirlemek,
- Ambalaj şekline göre EVA (Etil Vinil Asetat) veya cam olması durumuna göre alüminyum miktarının değişip değişmediğini araştırmak,
- Sık kullanılan ilaçların tek tek alüminyum içeriklerini belirlemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmanın sonunda prematüre bebekler başta olmak üzere yenidoğanlarda sık kullanılan TPN solüsyonları ve içerdiği elektrolit ve vitaminlerin, antibiyotikler ve diğer medikal ürünlerin ne kadar alüminyum içerdiği saptanmış olacak ve bir hastanın yatışı süresince ne kadar alüminyuma maruz kaldığı hesaplanabilecektir. Alüminyum maruziyetine dikkat çekilmiş ve azaltılması konusunda gerekli önlemlerin alınması konusunda önerilerde bulunulabilecektir.

Total parenteral nutrisyon ürünleri hazırlanırken kullanılan kalsiyum ve fosfat tuzları, sistein ve eser elementler alüminyum kontaminasyonunun başlıca kaynaklarıdır. FDA tarafından alüminyum toksisitesinin önlenmesi için belirlenmiş olan güvenlik eşikleri ülkemizde mevcut bulunan preparatların kullanımıyla kolayca aşılabilmektedir. TPN ürünlerinin hazırlanmasında kullanılan bileşenlerinde, son ürünlerinde ayrıca parenteral medikal tedavilerde alüminyum konsantrasyonlarının izlenmesi ve kontrol edilmesi özellikle yüksek risk gruplarında (örneğin, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde) alüminyum toksisitesinin önlenmesi ve muhtemel yan etkilerden kaçınılması için etkili stratejilerin uygulanmasına imkân verecektir. Alüminyum alımını azaltmak için etkili bir yol olarak plastik veya cam kaplara doldurulmuş mineral tuzlar ve IV bileşenlerinin incelenmesi yararlı olacaktır. Alüminyum içeriği yüksek olan ilaç ve ürünlerin belirlenmesi ve ambalajlamada yüksek alüminyum içerdiğini gösteren bir ibarenin yer alması için Sağlık Bakanlığı'na ayrıca konu ile ilgili olarak bilgi verilecek ve önerilerde bulunulacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prematürite

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 20-37 gestasyonel hafta arasındaki doğumlar erken doğum (prematüre doğum); doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan yenidoğanları düşük doğum ağırlıklı (DDA); 1000-1499 gram arasında olanları çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA); 1000 gramın altında olanları ise aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak tanımlanmaktadır (10).

Neonatoloji bilim alanındaki gelişmeler ve tedavi politikalarındaki değişikliklere bağlı olarak perinatal mortalite özellikle gelişmiş ülkelerde dramatik olarak azalmış, ÇDDA bebeklerin yaşam oranları %50'den %85'e yükselmiştir (11, 12). Yüksek gelirli ülkelerde düşük doğum ağırlığı oranı %7.0, orta gelirli ülkelerde %16.5, düşük gelirli ülkelerde ise %18.6 olarak bildirilmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nden son yayınlanan istatistiklere göre 2007 yılında prematüre doğum oranı %12.7, düşük doğum ağırlıklı (DDA) doğum oranı %8.2 ve ÇDDA ile doğan bebeklerin oranının %1.4 olarak bildirilmiştir (14). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre, Türkiye'de DDA bebeklerin oranı ise %11'dir (15).

Perinatal bakım alanındaki gelişmeler ÇDDA ve ADDA preterm bebeklerde sağkalım oranlarını arttırmıştır. Günümüzde artık yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin temel sorunu bu bebekleri yaşatmak değil, morbiditeyi azaltmak haline gelmiştir. NICHD'nin, doğum ağırlığı 501-1500 g arasında olan prematürelerin 1995-1996 yılları ile 1997-2002 yıllarındaki mortalite ve morbiditesini karşılaştırdığı çalışmasında sağkalımın 1 puan artarak %84'den %85'e çıktığı, önemli neonatal morbiditeler (Bronkopulmoner Displazi, Intraventriküler Hemoraji, Nekrotizan Enterokolit gibi) olmaksızın sağkalım oranının değişmeyerek %70 olduğu saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre değerlendirildiğinde sağkalım oranları 501-750 g için %55, 751-1000 g için %88, 1001-1250 g için %94, 1251-1500 g için %96 olarak bulunmuştur (16).

Preterm bebeklerde azalan mortaliteyle birlikte pulmoner ve nörogelişimsel morbiditeler giderek artmaktadır (17, 18). Nütrisyonel koşulların iyileştirilmesine yönelik önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen neonatal morbiditeler önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir.

2.2. Prematüre Bebeğin Beslenmesi

Prematüre bebeklerin beslenmesinde temel amaç inutero büyüme ve gelişme hızına benzer büyüme-gelişmeyi sürdürecektir şekilde besin gereksinimlerinin karşılanmasıdır. Amerikan Pediatri Akademisi önerileri bu standarda nasıl ulaşılacağına dair bir protokol içermemektedir. Literatürde bu önerileri destekleyen veya reddeden kanıta dair veri bulunmamaktadır. Bu nedenle fetal beslenme göz önüne alınarak preterm bebeklerde optimal beslenme belirlenmeye çalışılmaktadır.

2.2.1. Aminoasitler

Prematüre bebeklerde protein ihtiyacı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (19). Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça büyüme hızı ve protein kaybı artar. Yaşamın ilk günlerinde yalnızca intravenöz glukoz alan prematüreler günde protein rezervlerinin %1'ini kaybeder (20). Bu süre ne kadar uzarsa sonradan kapatılması o kadar zor olan protein açığı oluşacaktır. Oysa bu dönem normalde vücutta en fazla protein birikiminin olduğu dönemdir.

Prematüre bebeklerde doğumla birlikte plasental beslenmenin kesilmesi ile zaten düşük olan enerji depoları nedeniyle metabolik şok gelişir, eğer hemen yeterli enerji ve protein verilmeye başlanmazsa protein katabolizması ortaya çıkar (19, 21). Bu nedenle proteine erken başlanması pozitif nitrojen dengesini elde etmek için çok önemlidir. Erken aminoasit infüzyonu protein yıkımının engellenmesini sağlar. Bu yönde yapılan çalışmalar aşırı preterm bebeğe doğum sonrası saatler içinde (2 saat) en az 1.5 g/kg/gün ancak tercihen 3 g/kg/gün parenteral protein başlanmasını ve 4 g/kg/gün miktarına arttırılmasını önermektedir (22-25). Çalışmalar erken ve hızlı aminoasit uygulanmasının iyi tolere edildiğini, pozitif nitrojen balansının desteklendiğini ve metabolik asidoz, plazma BUN, amonyak ve aminoasit düzeylerinde klinik olarak önemli değişikliklere yol açmadan glukoz toleransında iyileşme ve

insülin tedavisi gerektiren hiperglisemi sıklığında azalma sağladığını göstermektedir (26-28). Uzun dönem nörolojik gelişimin üzerine olan olumlu etkileri bilinmektedir. Genellikle yaşamın ilk günlerindeki sıvı kısıtlamaları nedeniyle istenilen düzeyde protein verilemeyebilir; ancak mümkün olan en yüksek düzeyde verilmeye çalışılmalıdır. Bununla birlikte bu öneri hakkında dikkatli olunması gerektiğini vurgulayan çalışmalar da vardır (29, 30). İlk çalışmada (30) gestasyon yaşı 30 haftanın altındaki hastalardan 58'ine maksimum 2.5 g/kg/gün'den ve 64'üne maksimum 3.5 g/kg/gün'den aminoasit uygulanarak randomize edilmiş ve birinci haftada kan aminoasitleri düzeyleri değerlendirildiğinde ikinci grupta birinci gruba göre kan aminoasit düzeylerinin daha yüksek olduğu, postnatal 28. günde büyüme hızlarında fark olmadığı gösterilmiştir. Blanco ve arkadaşlarının (29) yaptığı diğer bir çalışmada erken ve daha yüksek parenteral aminoasit stratejisinin (doğumdan kısa bir süre sonra 2 g/kg/gün olarak başlanarak 1 g/kg/gün artışlar ile 4 g/kg/gün miktarına ulaşılmış) çalışma hastalarının %20'sinde (6/30 hasta) tepe plazma BUN düzeyinin >60 mg/dl olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda (postnatal 24-36. saat arasında 0.5 g/kg/gün aminoasit başlanmış ve 0.5 g/kg/gün miktarında artışlar ile 3 g/kg/gün miktarına ulaşılmış) hiçbir hastada bu düzeyde yükseklikler gözlenmediği rapor edilmiştir.

Protein dışı kaynaklardan gelen enerji yeterli olmazsa aminoasitler enerji elde etmek için yıkılır. Bu nedenle nitrojen ile protein dışı enerji kaynakları arasındaki dengenin uygun (protein/enerji oranı: 3-4 g/100 kcal) olması önerilmektedir (21). Proteine bağlı büyüme için 1-1.5 g/kg/gün ve üzeri protein alımı olmalıdır. Artan protein alımı, beraberinde yaklaşık 30-50 kcal/kg/gün üzeri miktarlarındaki enerji alımı ile protein birikiminde yani büyümede artış ile sonuçlanır (31). Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde 2-2.5 g/kg/gün protein ile ve 35-50 kcal/kg/gün enerji ile pozitif nitrojen dengesi sağlandığı gösterilmiştir. Vücut düşük enerji alımında da proteinleri kullanabilmektedir. Ancak 30-60 kcal/kg/gün nonprotein enerji sağlandığında proteinin kullanımı ve vücutta birikimi daha iyi olmaktadır. Aşırı yağ depolanmasını ve aşırı CO₂ üretimini önlemek için karbonhidratlar ile

yağlar arasında da bir denge olmalıdır. Kalorinin %50-55'inin karbonhidratlardan, %10-15'inin proteinlerden ve %30-35'inin de yağlardan gelmesi idealdir (32). Protein alımıyla birlikte kan üre (BUN) düzeylerinin yükselmesi bu solüsyonların erken dönemde ve yüksek miktarlarda kullanımını engelleyebilmektedir. Ancak bu bebeklerin fetal hayatta proteinleri enerji kaynağı olarak da kullandıkları düşünülecek olursa yükselen üre düzeylerinin buna bağlı olduğu anlaşılabilir. Ayrıca BUN enteral beslenen stabil preterm bebeklerde yeterli protein desteğininin bir göstergesi olarak belirtilmiştir (33). Normal böbrek fonksiyonlarına sahip ve hidrasyonu yeterli olan pretermde 5 mg/dl'nin altında BUN düzeyleri yetersiz intravenöz protein alımını gösterir (20). BUN düzeyi için normal aralık net olarak belirlenmemiştir. Arslanoğlu ve ark. ideal aralığı 9-14 mg/dl olarak, 20 mg/dl üzeri değerleri yüksek olarak belirtmişlerdir (33). Postnatal dönemde aminoasit infüzyonunun başlanması ayrıca endojen insülin salınımını uyarak aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde sık görülen glukoz intoleransını da azaltmakta ve uygulanan glukoz infüzyon hızının artırılabilmesine olanak sağlamaktadır.

2.2.2. Glukoz

Glukoz anneden bebeğe fetal enerji tüketimine uygun bir hızda transfer edilir. Glukoz yenidoğanın ana enerji kaynağıdır. Glikojen olarak depolanır; ancak glikojen esas olarak üçüncü trimesterde depolandığı için prematüre bebeklerde miktarı çok sınırlıdır. Doğum ağırlığı < 1000 g olan bebekler yaklaşık 4-5 gün yetecek enerji rezervleriyle doğarlar. Diğer enerji kaynaklarından ketonlar yağ depolarının yetersizliği nedeni ile az miktarda bulunur. Bu nedenle prematüre bebekler enerji metabolizması için yüksek oranda ve devamlı glukoz infüzyonuna ihtiyaç duyarlar (34). Yaşamın ilk gününden itibaren prematüre bebeklere 6 mg/kg/dakika olacak şekilde glukoz infüzyonu başlanmalıdır. Glukoz intoleransı bazı yazarlara göre 6, bazı yazarlara göre de 4-5 mg/kg/dakika glukoz giderken kan şekerinin 150 mg/dl'yi aşması olarak tanımlanır. Doğum, ortam sıcaklığının değişmesi, hipovolemi, kan basıncı düşüklüğü, sepsis gibi durumlarda salgılanan adrenalin, noradrenalin gibi stres hormonları (ve sıklıkla kullanılan dopamin,

dobutamin) insülinin salınımını ve doku düzeyindeki etkisini azaltıp glikojen yıkımını artırarak hiperglisemiye neden olur (35). Diğer stres hormonlarından glukagon glikojen yıkımını artırır, kortizol protein yıkımını ve glukoneogenezi artırır. IV lipid infüzyonu glukozun oksidasyonunu azaltıp, glukoneogenezi artırarak hiperglisemiye katkıda bulunur (36). Bu durumda glukoz infüzyon hızı düşürülmek zorunda kalabilir. Glukoz infüzyon hızının azaltılması öte yandan metabolik gereksinimin karşılanamaması anlamına gelecektir. Bu nedenle glukoz infüzyonunu 4-6 mg/kg/dakika'nın altına düşmeyi gerektiren hiperglisemi durumlarında insülin 0.05-0.1 ü/kg/saat dozunda uygulanabilir. Aminoasitler insülin yapımını uyarır, glukoz kullanımını artırır, karaciğerde glukoz yapımını azaltarak, sonuçta plazma glukoz konsantrasyonunu azaltır (35). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glukozun maksimal oksidatif kapasitesini aşmayan glukoz infüzyon hızı 11-12 mg/kg/dakika'dır (37, 38). Aşırı glukoz verildiğinde enerji ve glikojen depolanması için gerekli miktar aşılar, bunun sonucunda bazal metabolik hız artar, yağ depolanması ve kolestaz gelişir (39, 40).

2.2.3. Lipid

Preterm bebek kısıtlı endojen lipid depolarına sahiptir (41). Son trimestera kadar fetal yağ alımı minimaldir ve fetal enerji metabolizması yağlara değil glukoz ve aminoasitlere bağlıdır. Lipidler ise ancak gebeliğin son dönemlerinde enerji kaynağı olarak ağırlıklı rol oynamaya başlarlar. Postnatal dönemde fetal dönemden farklı olarak ağırlıklı enerji kaynağının lipidlerden oluşması bu bebeklerin fizyolojik gereksinimlerine uymamaktadır. Prematüre bebekte yaşamın ilk günlerinde lipid verilmesi esansiyel yağ asidi eksikliğinin önlenmesi açısından çok önemlidir. Özellikle postnatal beyin gelişiminde önemli olan linoleik ve linolenik asidin eksikliği önlenmelidir. Hem linoleik hem de linolenik asit eksikliği 0.5-1 g/kg/gün kadar lipid verilmesiyle önlenir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde özellikle düşük enerji alımı durumlarında yağlar enerjiye dönüştürülmek üzere okside olur, eğer dışarıdan yeterli yağ verilmezse 72 saat içinde esansiyel yağ asidi eksikliği gelişebilir (42). Prematüre bir bebekte IV lipid solüsyonunun yaşamın ilk gününde 0.5-1 g/kg/gün olacak şekilde başlanması, aşamalı olarak artırılarak

3 g/kg/gün düzeyine kadar çıkılması ve plazma trigliserid konsantrasyonunun 150 mg/dL ile 200 mg/dl aralığında tutulması önerilir (43-45).

Esansiyel yağ asitleri postnatal beyin gelişiminde kritik bir öneme sahiptir. Trolli ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışmada erken lipid desteğinin aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde birinci yaşta nörolojik gelişim düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (46). Bu sonuç erken başlanan lipid ve poliansatüre yağ asitlerinin nörogelişimsel sonuçlara olumlu etkisini vurgulamaktadır. Başka bir çalışma nöronal gelişme ve nörogelişimsel sonuçlar bakımından omega-3 esansiyel yağ asitlerinin omega-6 esansiyel yağ asitlerinden daha önemli olduğunu göstermiştir (47). Gelişmekte olan beyinde bu yağ asitleri, özellikle dokozaheksaenoik asit ve araşidonik asit, önemli miktarda birikir (48, 49). Ayrıca zeytin yağı bazlı intravenöz lipid emülsiyonlarının daha antioksidan ve tolere edilebilir olması nedeni ile soya bazlı lipid emülsiyonlarına göre daha fazla tercih edilmesi önerilmektedir (50). Yakın zamanda yapılan bir metaanaliz ile erken başlangıçlı (postnatal ilk 2 gün) parenteral lipid uygulamasının VLBW pretermelerde güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği ancak büyüme üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir (51).

Mevcut olan lipid solüsyonlarından %20'lik olanların metabolize edilmesi daha kolay olduğundan %10'luk solüsyonlara göre daha fazla tercih edilirler. Hiperbilirubinemide lipid solüsyonundaki yağ asitleri albüminle bilirubin bağlanması yönünden yarışacaklarından verilen lipid dozu eya eksikliği gelişimini engelleyecek düzeye çekilebilir. Ciddi asidoz, orta- yüksek bilirubin düzeyi, düşük serum albumin konsantrasyonu olan VLBW bebeklerde lipid infüzyon hızı dikkatli artırılmalıdır (52). Lipidler pulmoner disfonksiyona neden olabilir. Ancak beraberinde sepsis veya asidoz varlığının kronik akciğer gelişmesinde daha fazla etkisi bulunmaktadır (53). Yaşarken intravenöz lipid tedavisi uygulanan bazı bebeklerin postmortem incelemelerinde saptanan pulmoner lipid embolilerinin intravenöz lipid tedavisi ile ilişkisinin olmadığı, bu hastalarda sıklıkla görülen asidoz veya sepsis nedeniyle bozulan lipid metabolizmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (53). Çünkü yaşarken hiç intravenöz lipid almamış hastalarda bile benzer bulgular saptanmıştır.

Linoleik asit ve α -linoleik asidin uzun, doymamış türevleri çeşitli eikozanoid serilerinin öncülleridir, çalışmalarda vazoaaktif prostanoid sistem öncüllerinin yapımındaki artışın pulmoner vasküler tonus ve kan akımı değişikliklerinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (54-57). Bu etkiler bugün kullanılmayan çok yüksek lipid infüzyon hızlarında (>5-6 g/kg/gün) belirgin olsa da lipidlerin pulmoner hipertansiyonu olan bebeklerde dikkatli kullanılması önerilmektedir (52).

Nütrisyonel pratikler oldukça farklı olup prematüre bebeğin uygun büyüme ve gelişmesini güvenle sağlayacak, kesin olarak kabul görmüş bir beslenme rejimi henüz sağlanamamıştır. Ancak birçok merkezde yapılan çalışmaların ortak özelliği erken postnatal dönemde daha yüksek miktarda protein ve enerji sağlamanın nörogelişimi iyileştirme üzerine etkisinin ortaya konmasıdır (58). Tablo 1.'de farklı kaynaklarda doğum ağırlıklarına göre beslenme hedefleri sunulmuştur (59-61)

Tablo-1: Prematürelerin doğum ağırlıklarına ve postnatal yaşa göre sıvı gereksinimleri

Doğum Ağırlığı (g)	1-2. gün	3-7. gün	8-30. gün
<750	100-200	120-200	120-180
750-1000	80-150	100-150	120-180
1001-1500	60-100	80-150	120-180
>1500	60-80	100-150	120-180

Tablo-2: Stabil büyümekte olan prematüre bebeğin parenteral ve enteral alması gereken sıvı, enerji ve besinsel gereksinimleri

KOMPONENT	GÜNDE KİLOGRAM BAŞINA	
	PARENTERAL	ENTERAL
Su, ml	120 - 160	135 - 190
Enerji, Kcal	90 - 100	110 -130
Protein, g	3.2 -3.8	3.4 - 4.2
Yağ, g	3 - 4	5.3 - 7.2
Karbonhidrat, g	9.7 - 15	7 -17
Linoleik asit, mg	340 - 800	600 -1440
VİTAMİNLER		
Vitamin A, IU	700 - 1500	700 - 1500
Vitamin D, IU	40 - 160	150 - 400
Vitamin E, IU	2.8 - 3.5	6 - 12
Vitamin K, µg	10	8 – 10
Tiamin (Vitamin B1), µg	200 - 350	180 - 240
Riboflavin (Vitamin B2), µg	150 - 200	250 - 360
Pridoksin (Vitamin B6), µg	150 - 200	150 - 210
Vitamin B12, µg	0.3	0.3
Niasin, mg	4 -6.8	3.6 -4.8
Folik Asit, µg	56	25 - 50
ELEKTROLİTLER		
Sodyum, mg	69 -115	69 - 115
Potasyum, mg	78 - 117	78 - 117
Klor, mg	107 - 249	107 - 249
MİNERALLER		
Kalsiyum, mg	60 - 80	100 - 220
Fosfor, mg	45 - 60	60 - 140
Magnezyum, mg	4.3 -7.2	7.9 - 15
ESER ELEMANLER		
Demir, mg	100 - 200	2000 - 4000
Çinko, µg	400	1000 - 3000
Bakır, µg	20	120 - 150
Krom, µg	0.05 -0.3	0.1 - 2.25
Manganez, µg	1	0.7 -7.5
Selenyum, µg	1.5 - 4.5	1.3 -4.5
Karnitin, mg	~3	~3

2.2.4. 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. Sodyum ve potasyum kan düzeylerine göre genellikle 3. günden sonra eklenmelidir. (Potasyum diürez başlayana kadar eklenmemelidir.) Sodyum ve potasyum klorür, laktat veya fosfat tuzları şeklinde kullanılmalıdır. Elektrolitler sadece klorür tuzu şeklinde verildiğinde hiperkloremik metabolik asidoz gelişebilir. Klor genellikle sodyum klorür şeklinde verilir. Magnezyum 3-7.2 mg/kg/gün dozda verilmelidir. Kalsiyum ve fosfor ilk günden itibaren eklenmelidir. Önerilen doz: 60-80 mg/kg/gün elemental kalsiyum; Kalsiyum glukonat %10, 1 ml = 9.3 mg elementer kalsiyum içerir. Kalsiyum glukonat (%10) 7-8 ml verilince 60-70 mg kalsiyum verilmiş olur. Fosfor: Önerilen doz: 40-60 mg/kg/gün (1 mmol P = 31 mg), Potasyum fosfat (1cc): 0.6 mmol P, 1 mmol K içerir. Glycophos (1 cc): 1 mmol P, 2 mmol Na içerir. Potasyum fosfat solüsyonundan 2-3 cc/kg/gün (1.5-2 mmol/kg/gün) dozunda kullanılır. Bu doz aynı zamanda günlük potasyum gereksinimini (2-3 mEq/kg/gün) de karşılamış olur. Total parenteral beslenmede hedeflenen Ca/P oranı (mg olarak): 1.7/1'dir. Kalsiyum ve fosforun çözünürlüğü ısıya, aminoasit solüsyonunun türüne ve konsantrasyonuna, glukoz konsantrasyonuna, pH'ya, kalsiyum tuzunun türüne, kalsiyum ve fosforun eklenme sırasına, kalsiyum/fosfor oranına ve lipid varlığına göre değişir.

Vitaminler: Total Parenteral Nutrisyon alan tüm bebeklere ikinci günden itibaren yağda ve suda eriyen vitaminleri içeren yenidoğana özel solüsyonlar verilmelidir

2.3. Alüminyum

Periyodik sistemin 3A grubunda yer alan alüminyumun atom numarası 13'tür. Yerkabuğunun yaklaşık %8'ini oluşturan son derece önemli bir metaldir (62). Yumuşak ve hafif, amfoter ve aktif olması, yüksek elektrik ve ısı iletkenliği, ömrünün uzunluğu, dış etkenlere (korozyon vb.) ve değişik iklim şartlarına karşı dayanıklılığı, kolay şekillendirilebilmesi, düşük bakım maliyetleri, renklendirilebilmesi ve teknolojik açıdan ürün çeşitliliği

alüminyumun alternatif özellikleridir (63). Bu nedenle alüminyum; yeni teknolojilerin de etkisiyle kullanımı giderek artan bir ürün olarak 21. yüzyıl metali olarak görülmektedir.

Biyosferde oldukça yüksek oranlarda bulunan Al+3'ün bilinen fizyolojik rolü olmayıp insanlar için oldukça toksik olan esansiyel bir elementtir. Buna rağmen alüminyumun uzun yıllar boyunca insan sağlığı için zararsız bir element olduğu sanılıyordu. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarla alüminyumun toksisitesi tespit edilmiş ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde ve amiyotropik lateral sklerozis, osteodistrofi ve demir eksikliği mikrositik anemi gibi diğer hastalıklara neden olduğu bilinmektedir (64, 65). Ayrıca Al+3 hemodiyalizli hastalarda ensefalopatiye neden olan major bir ajandır (66). Alüminyum bitkilerde de sitotoksik bir metaldir ve dünyada ekilebilir toprakların %30-40'ı asit karakterli olup dünyada üretilen tarım ürünlerine önemli zararlar verir (67). Bitkilerde Al+3 ün toksisitesini gösteren çalışmalar sonunda hücre ölümü, hücre bölünmesinin inhibisyonu, hücre uzaması, besleyici boru, kök uzaması, hücre duvarında yapısal değişim, fotosentez, fotosentetik elektron transportu, fosfor metabolizması ve ATPaz aktiviteleri gibi muhtemel mekanizmaları olumsuz etkilediği gösterilmiştir (68, 69).

İnsanlar alüminyumu başlıca su, ilaçlar, beslenme ürünlerinden sıklıkla alırlar (70). Ayrıca alüminyum, çimento, tuğla vb. gibi inşaat malzemelerinin yapısında da bulunmaktadır. Bununla beraber biyolojik sistemler bu elementi katalizde kullanmaz (71, 72). Alüminyum gastrointestinal sistem (GİS) ile (su, içecekler, ilaçlar, kozmetik ürünleri, yiyecekler) ya da solunum yolu ile beyine intranazal yoldan absorpsiyon ile insan organizmasına girer (73). Metallerin bir çoğu gastrointestinal sistemden ve renal yol ile dışarı atılır. Bununla birlikte alüminyum başta beyin olmak üzere, kalp kası, kemikler ve akciğerler dahil tüm vücutta birikerek toksik etkiler oluşturabilir. Sağlıklı insanlarda absorbe edilen alüminyum miktarı idrardan çıkan miktara bağlı olup bu şekilde bu elementin normal seviyeleri korunur (74).

Alüminyum A-tipi bir metal yani sert asittir ve bu nedenle alüminyumun en uygun bağlanma yerleri özellikle biyomoleküllerin oksijen donörleri ise bu

donörler negatif olarak düşünülür (74, 75). Alüminyumun en önemli bağlanma yerleri fosfat, karboksilat, katekolat, aminler, tiyolatlar, aminoasitler, nükleik asitler ve nükleotidlerdir. Yüksek miktarda alüminyum maruziyeti santral sinir sisteminde; özellikle serebrum ve medulla spinaliste alüminyum konsantrasyonunu artırır (76). Alüminyum, eser elementler olan manganez ve demirin santral sinir sistemindeki konsantrasyonunu değiştirir ve orada lipid peroksidasyonunun oluşmasına neden olur. Ayrıca alüminyum tuzları DNA ve RNA'ya bağlanarak hekzokinaz, asit ve alkalin fosfataz, fosfodiesteraz ve fosfooksidaz gibi enzimleri inhibe eder (77). Alüminyum glukozun kullanımındaki bozukluklarda, inositol trifosfatın birikimini sitomule etmede, serbest radikallerin sitotoksitesinde ve lipid peroksidasyon oluşumunda, protein oksidasyonunda rol oynamaktadır (78). Ayrıca alüminyum reaktif oksijen türlerini üreterek lipid, protein ve DNA oksidasyonuna neden olmaktadır (72). Vitamin E insan vücudunda meydana gelen serbest radikalleri nötralize eden doğal bir antioksidandır. Vitamin E antioksidan etkisini immün hücrelerin bütünlüğünü ve fonksiyonunu sürdürmesini sağlayarak bağışıklığı arttırmaktadır (79). Yapılan çalışmalarda lipid peroksidasyonu, biyokimyasal parametreler ve enzim aktiviteleri üzerinde toksik etkili olan alüminyum kloridin vitamin E'nin antagonisti olduğu görülmüştür. Aynı şekilde esansiyel vitamin olan vitamin C'nin de alüminyumdan toksik olarak etkilendiği gözlenmiştir (80).

2.3.1. Alüminyum Kaynakları

2.3.1.1. Çevresel Kaynaklar

Doğal alüminyum toprakta meydana gelir ve dünyanın %83'ünde bulunur. Alüminyum madenciliği ve eritilmesi sonucu çevredeki atık sıvılarla birlikte yüksek konsantrasyonlarda bulunur (81). Alüminyumun en büyük kaynağı maden cevherleri ve kaya materyalleridir (82). Alüminyum atmosferde daha çok alüminyum silisilat şeklinde ve ortalama 0.005 ile 0.18mg/m³ miktarında bulunur (83). Alüminyum konsantrasyonları normal olarak doğal sularda azdır fakat kentlerde daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Alüminyum miktarı asit yağmurları ile sürekli olarak artmaktadır (84).

2.3.1.2. Besinsel Kaynaklar

Alüminyumlu topraklarda büyüyen yiyecekler alüminyum içerir. Toprak pH'sı 4.5–5 den daha düşük olduğu zaman alüminyum çözünür ve sulu topraklarda bitkiler kökleri ile alüminyumunu absorbe eder (85). Diyetle alüminyumun önemli bir miktarı yiyeceklerle vücuda katılır. Alüminyum birçok yiyeceklerin yapımında ve içme sularında önemlidir (86). Bunun yanısıra bebeklerde emme ile 2.1mg/gün alınan süt ürünleride alüminyumun başka bir kaynağıdır (87). Meşrubat türü içeceklerde de ortalama alüminyum miktarı 0,1mg/g dır (88). Kuru çayda 555–1009 µg/g alüminyum içerirken tipik demlenmiş bir çay 4.5- 6 µ/ml alüminyuma sahiptir. Demlenmiş kahve 0.04-0.30 µm /ml alüminyum konsantrasyonuna sahiptir (89). Günlük yiyeceklerin pişirildiği tava, tencere, kavanoz, çaydanlık, tepsi vb. gibi alüminyumdan yapılmış kaplarda da günlük yaklaşık %20 alüminyum emilimi olmaktadır (90). Yapılan çalışmalarda yetişkin bir erkekte günde 10 mg/gün alüminyum emilimi gerçekleşirken kadında bu miktarın 7 mg/gün 'e düştüğü gözlenmiştir (91). Bebeklerde alüminyumun az bir miktarı anne sütünden geçmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda gebe ratlara ve emziren ratlara deri altından Al +26 enjekte edildiğinde transplasental yol veya anne sütü aracılığıyla alüminyumun fetuslara veya süt çocuklarına geçtiği görülmüştür (92).

2.3.1.3. İyatrojenik Kaynaklar

İnsanda kanda en sık alüminyum kontaminasyonuna sebep olan durumlar alüminyum içeriği yüksek diyalizat sıvıları, alüminyum içeren yüksek fosfat tuzları, total parenteral nutrisyon sıvıları ve oral olarak kullanılan antiasit preparatlardır (93). Alüminyum intoksikasyonunun bu tipleri klinik pratikte çok sık görülmemekle beraber klinik olarak gözlenmesi durumunda mortal olabilir (94). Alüminyum toksisitesi diyaliz hastalarında son yıllarda alınan kontaminasyon önlemleri ve şelatör tedaviler sayesinde hemen hemen ortadan kalkmıştır. Bununla birlikte diyalizat sıvılarına olan alüminyum kontaminasyonu ile seyrek toksik etkiler meydana gelebilir (95). Bunlara ilaveten alüminyum içeren bazı antiasitler, efervesan aspirin tabletler, antidiyare ilaçlar ve antihemoroidal ilaçlar önemli alüminyum kaynaklarıdır. Alüminyum içeren antiasit preparatların tek bir dozu bile serum alüminyum

seviyelerini artırabilir (96). Yapılan çalışmalarda alüminyum içeren antiasitlerin kronik kullanımının demansa neden olabileceği ve renal bozulmalara sebebiyet verebileceği bildirilmiştir. Ayrıca antiasitler ve tamponize ilaç formları ile hastalar günlük olarak 5 mg'dan daha fazla alüminyum alabilmektedir (97). Alüminyum içeren diğer adjuvanlar; son yıllarda kullanılan rekombinant gen teknoloji ile üretilmiş protein, virüs kapsid, konjugat polisakkarit içeren aşılardır (78). Yaygın olarak kullanılan difteri, tetanoz, hepatit, kuduz ve şarbon hastalığı aşılarının tümünde alüminyum mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde alüminyum seviyeleri aşının her bir dozu için 0,85 mg ile Gıda ve İlaç İdaresi tarafından sınırlandırılmıştır (98).

Parenteral nutrisyon ürünlerinin bildirilen tehlikelerinden biri vücuda istenmeden ve aşırı miktarda alüminyumun verilmesidir ki bu özellikle düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ve böbrek yetmezliği olan hastalarda gözlenen bir durumdur. Alüminyum kontaminasyonu esas olarak parenteral nutrisyon ile katkı maddelerinin formülasyonu için gerekli olan bileşenlerin cam kaplarından kaynaklanır. Sistein, kalsiyum ve fosfatın ticari preparasyonları kirletici olan alüminyumun ana kaynakları olduğu bildirilmiştir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) parenteral katkı kontaminasyonundan kaynaklanan alüminyum maruziyetinin <5mg/kg/gün miktarı ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir. Ancak klinik uygulamadaki miktar hep bunun üzerinde bulunmaktadır (8).

2.3.2. Alüminyumun Vücuda Girmesi

Alüminyumun vücuttaki absorpsiyonu çok düşük olarak bilinmektedir. Alüminyumun absorpsiyonunun önemli bozulmalarından biri bağırsak içindedir (99). Alüminyumun kendiliğinden intestinal absorpsiyonu %1'den düşüktür; fakat birçok organik diyet bileşenleri alüminyumun potansiyel şelatörleridir ve absorpsiyonunu arttırabilirler (100). Alüminyumun intestinal absorpsiyonunun artması aynı zamanda patolojik durumları da artırır. Alzheimer hastalarında gastrointestinal sistemden alüminyumun atılmasında anormallik vardır. Bağırsaklardan alüminyumun absorpsiyonu ile ilgili mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Feinroth ve arkadaşlarına (82) göre alüminyum aktif olarak bağırsakların dışına taşınırken öte yandan

Cochran ve arkadaşlarına (101) göre bağırsak mukozası ve alüminyum absorpsiyonunu regüle eden alüminyum bağlayan iki tane alüminyum spesifik proteinin varlığına bağlanmıştır. Günümüzde alüminyumun intestinal absorpsiyonunun iki yolla gerçekleştiği kabul edilmektedir. Bunlar; parasellüler pasaj doğrultusunda enterositler boyunca sıkı bağlantılar ile pasif olarak taşınma ve transsellüler pasaj doğrultusunda enterositlerin içerdiği pasif taşınmanın da dahil olduğu bir aktif transport sürecidir. Bunlardan birinci yol saturedir ve sadece ekstrasellüler kalsiyum ile değişen yüksek alüminyum konsantrasyonu için kullanılırken ikinci yol saturedir (102). Gastrointestinal sistemde alüminyumun net absorpsiyonunda bu oluşumların katkısı kişilerin sağlığı ve bağırsak lümeninin kimyası dahil birkaç faktöre bağlıdır. İn vivo deneysel çalışmalarda alüminyum absorpsiyonunun genellikle çok düşük olduğu (%1) görülmüş ve alınan alüminyum miktarı ile orantılı olarak artış gösterdiği tespit edilmiştir (103). Alüminyum vücuda girdikten sonra epitel dokuya geçer. Gastrointestinal, olfaktöryel, pulmoner ve dermal epitelin alüminyum ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte intravenöz, intramusküler ve parenteral alüminyum bileşiklerinin alınması bu bariyerleri geçerek olur (102).

2.3.3. Vücutta Alüminyumun Dağılımı

İnsan vücudundaki total alüminyum farklı sistemik kompartmanlarda değişiklik gösterir (104). Alüminyuma maruz kalmış insanlarda ve alüminyum tedavisi görmüş deney hayvanlarında alüminyumun çeşitli dokularda eşit olmayan dağılımı rapor edilmiştir (104). Genelde insanlarda vücudun total alüminyum miktarının yarısı iskelette dörtte biri akciğerlerde bulunur. Ancak vücutta alüminyumun biriktiği önemli bir yer de beyindir. Beyaz ve gri cevher yaklaşık olarak iki kat konsantrasyonda alüminyum içerir. Alüminyum, iskelet sistemi, gastrointestinal sistemdeki lenf nodüllerinde, adrenal ve paratiroid glandlarında beyine göre daha düşük miktarda birikmektedir (105). Yol, doz ve kaynağın süresine bağlı olarak farklı hedef organlarda alüminyumun dağılımı çeşitlilik gösterir. Akciğerler, hilar lenf nodülleri, karaciğer ve dalak inhalasyon kaynaklı alüminyumun biriktiği ana organlardır (106). Alüminyumu tutan oral kaynaklar beyinde özellikle hipokampusta, kemikte, böbreklerde,

kas ve kalpte izlenmiştir. Kemikte alüminyumun en yüksek seviyelerine rastlanmıştır. Beyinde diğer birçok organlardan daha fazla alüminyum konsantrasyonlarına sahiptir. Deneysel hayvanlarında yapılan çalışmada kemikten sonra artmış alüminyum seviyelerinin farklı organlarda ki sırası korteks > böbrek medullası > karaciğer > testis > iskelet kası > kalp > beyindir. Kemik ve böbreklerde alüminyumun hareketi genellikle doza bağımlı değildir (107). Zamanla akciğerler, böbrekler ve beyinde alüminyum konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir (108). Alüminyumun dağılımında paratiroid hormon ve 1,25-dihidroksi vitamin D etkilidir. Paratiroid hormon karaciğerde alüminyum konsantrasyonunu artırır. 1,25 dihidroksi vitamin D kalpte ve kaslarda alüminyumunu artırır. Fakat kemik, karaciğer ve beyinde alüminyum içeriği eş zamanlı olarak azalır. Birkaç diyetle beyin alüminyum seviyeleri laktik, glukonik, malik, sitrik ve oksalik asitlerin emilmesi ile yükselirken kemikte alüminyum seviyeleri anlamlı olarak artar. Dalakta alüminyum seviyeleri glukonik ve askorbik asit ile anlamlı olarak artarken böbreklerde de glukonik ve oksalik asitler alüminyum seviyelerini artırır (109).

2.3.4. Alüminyumun Hücrelere Katılımı

Hedef organlarda birikmiş alüminyum hücre içerisinde düzgün bir şekilde dağılmamıştır. Alüminyum lizozom, hücre çekirdeği ve kromatinde birikir. Çekirdek içerisindeki intranükleer alüminyum ve nörofibriler yumağının oluşumu (alüminyum nörotoksitesinin bir işaretidir) arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (110). Lizozomlardaki alüminyumun demans ile birleşmiş olabileceği rapor edilmiştir. Alüminyum sitozolik, mitokondriyal, lizozomal ve çekirdek bileşenlerinde bulunmaktadır. Nöronal hücrelerde alüminyumun çekirdekte biriktiği gözlenmiştir. Alüminyumun veziküler perinükleer dağılımı lizozomal bir marker olan kateşin ile kısmen astrositlerde bulunmuştur (111).

2.3.5. Patofizyolojik Değişikliklerin Oluşumunda Alüminyumun Rolü

Alüminyumun toksisitesi tam olarak ortaya çıkarılmasına rağmen işlevsel mekanizması yeterince anlaşılmamıştır. Alüminyumun beyin, karaciğer, kas, kemik ve kemik iliği üzerindeki toksik etkileri ortaya çıkarılmıştır. Böbreklerde alüminyumun birikimi intralizozomal olarak olur ve diğer ağır metallerin emilimini azaltır. Fakat diğer dokularda bazı spesifik toksik etkileri mevcuttur.

Eksternal dokularda alüminyumun yavaş yavaş birikmesi büyük çökeltilerin oluşumuna neden olarak hücrelerin işlevini bozabilir veya öldürebilir (112).

2.3.6. Alüminyumun Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Alüminyum maruziyeti ile nörogelişimsel bozukluk arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. Her ne kadar alüminyumun moleküler sitotoksitesi ile ilgili az bilgi olduğu görülse de alüminyumun nörotoksik olduğu açıktır. Alüminyum oldukça toksik olup insanlarda ve deney hayvanlarında beynin prenatal ve postnatal dönemlerde gelişimini yüksek oranda inhibe eder. Yaşamın ilk yıllarında beyin alüminyum için en hassas hedef organlardan biridir (113).

Alüminyumun intoksikasyonu insanlarda klinik olarak amnezi, miyoklonik kasılma, tremor, ataksi, derin proprioseptif duyu kaybı, algı ve bilinç kaybı ve kusma ile kendini gösterir (114). Son yapılan epidemiyolojik, nöropatolojik ve biyokimyasal çalışmalar Alzheimer hastalığının patogenezi ile alüminyumun nörotoksitesi arasında önemli bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Bu hastaların postmortem yapılan otopsi çalışmalarında makroskopik incelemelerde korpus kallozum ve periventriküler alanda beyaz cevherde dejeneratif değişimlerin olduğu ayrıca mikroskopik olarak hücrelerde vakuolizasyon, kromatin kondensasyonun olduğu gösterilmiştir (92). Mikroskopik olarak demyelinizasyon olduğu saptanmış ve alüminyumun ve fosfor bileşenlerinin varlığını tespit edilmiştir (115). Ratlarda alüminyumun intraserebral uygulanması nörofilamentlerin perikordiyal akümülyasyonuna bağlı olarak nörofibriler yumak oluşumu azalır. Beyin ve spinal kordtaki nöronların dendritlerinde ve perikardiyada nörofilamentlerin birikimi normal olarak değerlendirilmiştir (116). Alüminyum intoksikasyonu aksonlarda inflamasyona ve dejenerasyona, purkinje hücrelerinde destrüksiyona sebep olarak serebral atrofiye neden olur. İleri yaştaki insanların beyninden yapılan biyopsilerde serebellar purkinje hücrelerinde alüminyumun neden olduğu benzer durumlar gözlenmiştir (116).

Nöral hastalıklara yol açan alüminyumun etkisi, farklı yollarla sinir sistemi ile ilişkili olabilir. Bu farklı yollar:

1) Glukoz metabolizması ile interfere olarak asetilkolinin prekürsörünü indirgenmiş forma dönüştürür ve katekolaminin katekol kısmı ile bağlanmasını sağlar.

2) Na⁺-K⁺ATPaz ve Ca²⁺-Mg²⁺-ATPaz'ın presneptik nöronal membran ile nörotransmitterlerin salınmasındaki değişikliklerden etkilenmesi ile.

3) Kanalların üzerine veya içine kompetitif inhibitör faktör olarak bağlanıp intrasellüler homeostazisi düzenlemesini sağlaması ile.

4) cAMP'nin artması ile

5) Fosforilasyonun değişimi, proteolizis, transport ve sentezin sitoskeletal proteinlerde değişimlerin etkisi ile

6) Genomik yapıların genel olarak etkilenmesi ile

7) Oksidatif hasar dahil beyin fosfolipitlerinin lipit peroksidasyonu ile hücresel nükleik asit mekanizmasında beyin alüminyuma bağlı toksisitesinde önemli rol oynamaktadır (117). In vitro bir çalışmada alüminyum asetilasetatin hücre membranlarında bulunan lipitlerin moleküler yapılarını ve fizyolojik yapısını değiştirdiği görülmektedir (118). β -amiloidin oluşumu ve birikmesi alüminyum tarafından etkilenmektedir. Alüminyum tuzları amiloid fibril oluşumunu tersine döndürmektedir. Alüminyum aynı zamanda tau proteinlerinin ve diğer nörofibriler proteinlerin agregasyonunu tetikler. Kalsiyum kalmodülin proteininin immünoreaktivite kaybı ve çok miktardaki alüminyum artışı Alzheimer hastalarında kalmodulinin aktif konformasyonunda değişikliklere neden olmaktadır (119). Aminojik nörotransmitterlerde meydana gelen lokal hasarlar alüminyuma bağlı nörotoksitenin oluşumunda önemli katkı sağlamaktadır (120).

Serum alüminyum seviyesi daha yüksek olarak bilinen hemodiyalizli hastalarda görsel bellek kapasitesinde bir azalma gözlenmiştir. Yetişkinlerde alüminyumun akut intoksikasyonu sonucunda klinik tablo; konfobulasyon, miyoklonik jerk, konvülsiyon ve grand mal epilepsi, koma ve ölüm bulguları ile prezente olabileceği rapor edilmiştir. Çocuklarda ise alüminyum akut toksisitesi sözlü ve motor becerinin gerilemesi ile ortaya çıkmaktadır (121). Alüminyum 65 yaşından sonra, bilişsel azalma ile karakterize edilen senil demans için bir faktördür. Hemodiyaliz demansı konuşma yeteneğindeki

anormalliklerin yanında anormal EEG trasesi ve hafıza fonksiyonlarında gerileme ile karakterizedir. Böylece bu bulgular nörobilişsel gerilemenin alüminyuma bağlı nörotoksisiteye bağlı olduğunu göstermiştir (122).

2.3.7. Alüminyumun Ekstranöronal Sistem Üzerinde Etkileri

Alüminyum zehirlenmesinde asıl hedef daha çok iskelettir. Alüminyum en yüksek konsantrasyona iskelet sisteminde ulaşır. Ayrıca karaciğer, böbrek, kas ve kalp gibi organlarda da alüminyum birikir. Yapılan çalışmalarda alüminyumun ilk önce kemikte depo edildiğini fakat yaşlılıkta osteoporoz ile beraber kemiklerin demineralizasyonu ile alüminyumun beyin dahil diğer organlara transfer olduğu rapor edilmiştir. Alüminyumun neden olduğu kas iskelet sistemi toksisitesinin genel özelliği D vitamini tedavisine yanıtız osteomalazi, kemik ağrısı, patolojik mikrofraktürler ve proksimal miyopatidir. Kemikte alüminyum birikimi osteodistrofi ve kırılmalarla sonuçlanarak ayrıca demans sendromundan daha önce klinik olarak ortaya çıkabilir. Kemikte aşırı alüminyum birikimi düşük kemik oluşumları ile ilişkilidir ve kırılmaları artırabilir. Deneysel hayvanlarla yapılan çalışmada verilen alüminyumun kemiksi birikme ve mineralizasyon azalması ile karakterize olan osteomalaziye neden olduğu izlenmiştir. Alüminyumun osteoblast yüzeyinde azalma, osteoid birikiminin artması ve kemik oluşumuna ara verme gibi durumlara neden olacağı rapor edilmiştir. Yapılan deneylerde kemiklerde alüminyumun çok düşük seviyelerinin bile mitojenik olabileceğini göstermiştir. Klinik ve deneysel olarak yüksek dozdaki alüminyuma maruz kaldıkları tespit edilen hayvanlarda osteoblast ve osteoklastların gelişimini inhibe ederek osteomalazi adenomik kemik hastalıklarını oluşturduğu gözlenmiştir (123). Kemiklerde alüminyumun etkileri bifaziktir. Osteoblast hücrelerinin kollajen sentezi, DNA replikasyonu, ornitin dekarboksilaz ve alkalın fosfataz (tartarat resistant) aktiviteleri yüksek alüminyum konsantrasyonlarında inhibe edilirken, alüminyumun daha düşük seviyeleri bunların aktivitelerini stimüle eder (124).

Alüminyumun insan vücudundaki bir diğer etkisi inhale edilmek üzere respiratuvar sistemde görülmektedir. Alüminyum endüstrisinde çalışanlarda astım, öksürük, akciğer fibrozisi ya da pulmoner fonksiyon bozukluğu

artmıştır. Fakat bu etkilerin sadece alüminyuma bağlı olduğu kesin değildir. Deneysel hayvanlarında yapılan çalışmalarda alüminyumun bronko alveolar lavaj sıvılarında ve granüloz reaksiyonlarında makrofajların proliferasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir. Granüloz reaksiyonlar bazı durumlarda pnömoni ile birlikte olan dev vakuollü makrofajlarla karakterize edilir (125).

Alüminyumun birikimine kalpte de rastlanmıştır. Hemodiyalizli hastaların yapılan takiplerinde kardiyak hipertrofi gözlenmiştir. Bu durum miyokardiyal hücrelerin lizozomlarında alüminyum birikimine bağlı olabilir ve hemodiyaliz hastalarında ani ölüm ve yaygın aritmi ile kardiyomyopati ve miyokardiyumda alüminyum birikmesi arasında bilinen bir birliktelik vardır (126).

Alüminyumun karaciğer üzerindeki yan etkileri iyi bilinmektedir. Karaciğerde alüminyum hidroksit granülom oluşumunu indükler. Alüminyum makrofajlarda ve dev hücrelerde Morin floresans ile ölçülür. X ışınları ile mikroanalizde elektron probu ile alüminyum, makrofajlar ve kupffer hücrelerinin lizozomlarında dominant olarak gösterilmiştir. Alüminyumun yüksek birikimine rağmen karaciğer fonksiyonu biliyer eksresiyonundan dolayı nadiren etkilenir. Bazı durumlarda intrasellüler depolar çok büyük miktarlar içerirler ki bu hepatositleri yok eder. Total parenteral beslenen hastalarda kolestazis, periportal inflamasyon, safra kanalı proliferasyonu ve hepatositlerin dejenerasyonu ile karakterize edilmiş karaciğer rahatsızlıklarının başladığı kabul edilir. Daha düşük dozlarda alüminyum portal inflamasyon ile karakterize edilmiş hepatobiliyer disfonksiyona neden olabilir. Alüminyumun karaciğerdeki etkileri serum safra asit konsantrasyonunun artması, glukonil transferaz aktivitesi artması, oksidaz seviyelerinin ve safra sekresyonunun artmasıdır. Ayrıca kolestaz ile ilgili olan safra asitleri ile taurin konjugasyonunun arttığı rapor edilmiştir (127). Sitokrom P-450'nin kaybı ile birlikte hemoksijenaz aktivitesi artar. Bununla birlikte redükte glutatyonun tüketimi azaldığı için parenteral alüminyum hepatik hasara neden olduğu rapor edilmiştir (127). Ratlarda oral ve parenteral olarak alınan alüminyumun karaciğerde ve α - aminolevulinik asit dehidrataz (ALA) aktivitesinde azalmaya ve paralel olarak üründe α - aminolevulinik asitin artmasına neden

olduğu gözlenmiştir. Alüminyum klorid karaciğerde ALA-sentetaz ve hem oksijenaz azalmasına neden olur. Spesifik alüminyum tuzlarına maruziyetin ikinci haftasında bazı morfolojik ve biyokimyasal değişimler gözlenmiştir. Morfolojik değişimlere midzonal koagülasyon nekrozu dahildir. Glutamat oksaloasetat transaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, laktat dehidrogenaz, ̳-glutamil transferaz ve alkalın fosfataz alüminyum maruziyetinin dördüncü haftasında daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Ratlarda alüminyum kloride maruziyetle süksinat dehidrogenaz ve adozin trifosfatazın aktivitesi ilk başta yükselirken sonraları asit fosfatazla azaldığı gözlenmiştir. Protein sentezi esnasında alüminyumun karaciğere zararlı etkileri gözlenmiştir. (85).

Ensefalopati vakaları ile ilişkili hemodiyaliz olan olguların postmortem otopsilerinde, endokrin sistem organlarından yapılan biyopsilerin ışık mikroskopi ile değerlendirmelerinde gümüş boyalı parafin bloklarda çok sayıda intrastoplazmik siyah inklüzyon cisimcikleri şeklinde granüller tespit edilmektedir. Hücresel yapıda değişim olmaksızın paratiroid bezlerin lizozom gibi kısımlarında alüminyumun biriktiği rapor edilmiştir (128). Paratiroid hormonun yüksek seviyeleri beyinde, kemikte ve paratiroid bezlerde alüminyumun birikmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda paratiroid hormon seviyeleri alüminyum ile bozulur. Alüminyum kronik renal yetmezlik durumunu, sekonder hiperparatiroidizmi ve paratiroid fonksiyonun gelişimini etkilediği gösterilmiştir (107). Alüminyumun direk olarak paratiroid sekresyonunu inhibe eder. Bunun yanında, alüminyumun hafif sekonder hiperparatiroidizmde ve yeni hemodiyaliz hastalarında paratiroid hormon seviyelerindeki değişiklik ile ilgili olmadığı gösterilmiştir (83). Alüminyum depolarının hücresel bozulma ya da büyük hücre nekrozları ile veya paratiroid hormon ürünlerindeki değişiklik ile ilgili olmadığı saptanmıştır (129). Alüminyum metabolizmasının etkilenmesi ile ortaya çıkan paratiroid hormon toksisitesi birçok hemodiyaliz hastalarında indirekt olarak alüminyumun indüklediği nörolojik hastalıklar, kemik hastalıkları ve anemi gibi rahatsızlıklara neden olabilir (84). Paratiroid bezlerinin etkin çalışmaması konusunda alüminyumun rolü belli değildir. Ancak paratiroid hipertrofi

alüminyum zehirlenmesi ile ilişkilidir. Farklı bir invitro çalışmada alüminyumun adenilsiklaz aktivitesinin inhibisyonu aracılığıyla paratiroid hormon salgısının inhibisyonuna neden olduğu gösterilmiştir (130). Paratiroid bezlerde alüminyumun çifte etkileri olabilir: Paratiroid hormonun hiperparatiroidizmde ilk aşamada ve sonraki aşamada hormonun serbest bırakılmasının engellenmesi ile doku seviyeleri artar (129).

Alüminyum önceden beri nefrotoksik olarak bilinmektedir. Böbreklerde alüminyum hızla birikir ancak aynı zamanda bu elementin birikimini azaltan mekanizmalar da mevcuttur. Ratlarda yapılan bir çalışmada alüminyum maruziyeti sonucu anlamlı lizozomal hasarlanma gözlenmiştir. Alüminyumun indüklediği nefrotoksisite, alüminyum enjeksiyonuna ara verdikten sonra reversibl olarak kreatinin klirensinin azalmasını sağladığı gözlenmiştir (131). Alüminyum özellikle böbreklerin tubulo interstisiyal kısımlarında ve proksimal tübul etrafında atrofi ve interstisiyal fibrozise sebep olur. Glomerüllerin bazılarında fokal segmental sklerozis ve mezanjiyal hipersellüeriteye uğradığı rapor edilmiştir. Ayrıca ratlarda yapılan bazı çalışmalarda alüminyum nitritotriasetat intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde böbreklerde akut proksimal tübül nekrosise neden olduğu gözlenmiştir (132). İçme sularındaki alüminyum sülfat böbreklerde ALA-dehidrataz aktivitesini inhibe eder (85). Alüminyum klorid böbrek tübulünden hidrojen iyonunun salınmasını arttırarak idrarın pH'nin asidikleşmesine neden olur.

Alüminyumun hematopoetik sistem üzerinde yapmış olduğu ilk etki eritrositler üzerindedir. Hipokrom mikrositer anemi yapar. Ratlara alüminyum klorür verilmesinden üç hafta sonra hemoglobin, hematokrit, ortalama korpusküler hemoglobin kütlesi ve ortalama korpusküler hemoglobin konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Ayrıca eritrositlerde, kan damarlarında ve dalakta da demir konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. Kanda artmış eritrosit protoporfirin değerleri alüminyuma maruz kalmanın en hassas indükatörüdür (109). Alüminyuma maruz kalan insanlarda, demirden zengin diyetle beslenmeye rağmen hipokromik mikrositer aneminin yaygın olduğuna dikkat çekilmiştir (91). Alüminyumun neden olduğu aneminin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir ve ancak alüminyumun α -

aminolevülük asit dehidrataz aktivitesi üzerinden etkinlik gösterdiği bilinmektedir. ALA-D hem sentezinden sorumlu enzim olup invitro ortamlarda yapılan çalışmalarda düşük alüminyum konsantrasyonu ile ilişkili olarak ALA-D'nin aktive edildiği ve yüksek konsantrasyonlarda ise inhibe edildiği gözlenmiştir. Alüminyum demir ile birleşmeye de engel olabilir. Bu tip anemi genellikle kemik hastalıkları ya da ensefalopati gibi diğer alüminyum toksisitesinde oluşur. Hemodiyaliz hastalarında alüminyum toksisitesi semptomları olmaksızın hemoglobin sentezinin inhibisyonu gözlenmiştir (68).

Alüminyum bir diğer etkisi genitoüriner sistem üzerinedir. Erkek ratlarla yapılan çalışmalarda testislerinde yüksek miktarda alüminyum bulunmuştur. Işık mikroskobunda gümüş kaplı parafin bloklarda testislerin Leydig hücrelerinde çok sayıda intrastoplazmik siyah ince granüller görülmüştür. Erkek ratların testislerine uygulanan alüminyum klorid enjeksiyonu sonrası iki gün içinde fokal nekrozis ve yedi gün içinde de tüm spermatozoaların yıkımı görülmüştür. Ayrıca alüminyum enjeksiyonundan sonra testis ağırlığı ve seminifer tübüllerde hacim kaybı gözlenmiştir. Farelerde alüminyum sülfatın kronik olarak bulunması testislerde ağırlığın azalmasının yanısıra tübüllerin atrofi olmasına ve spermatojenik aktivite azalmalara neden olur. Erkek ratlarda gonadotoksik etkiler ve gebe ratlarda fetal ölüm ile ilişkili maternal ölümün alüminyum kloridten kaynaklandığı rapor edilmiştir (72).

2.3.8. Yenidoğanda Alüminyum Toksisitesinin Etkileri

Parenteral beslenme solüsyonlarından kaynaklanan alüminyum maruziyeti için en riskli hasta gurubunu, böbrek immatüritesine ek olarak, artmış kalsiyum ve fosfor gereksinimlerini karşılamak için parenteral beslenme solüsyonlarına konulan ürünler nedeniyle prematüre bebekler oluşturmaktadır. Parenteral beslenme desteği alan prematüre bebeklerde alüminyum toksitesi tanımlanmıştır (133). Premature bebeklerde alüminyum toksite, gebelik haftası ile ters korelasyon gösterir (134). Yenidoğanlar üzerindeki ilk araştırma 1985 yılında yapılmıştır (133). Parenteral beslenme desteği alan gebelik haftaları 32-36 hafta arasında olan 18 prematüre bebeğin ve parenteral beslenme almayan 8 term bebeğin plazma ve idrar alüminyum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Parenteral beslenme alan prematüre

bebeklerde plazma alüminyum düzeyi $36.78 \pm 45.30 \mu\text{g/L}$, parenteral beslenme almayan term bebeklerde plazma alüminyum düzeyi $5.17 \pm 3.1 \mu\text{g/L}$ bulunmuştur ($p < 0.0001$). Parenteral beslenme alan prematüre bebeklerde idrar alüminyum/kreatinin 5.4 ± 4.6 ve parenteral beslenme almayan term bebeklerde ise bu oran 0.64 ± 0.75 saptanmıştır. İki grubun alüminyum/kreatinin oranları birbirinden farklı bulunmuştur ($p < 0.01$). Aynı çalışmada kaybedilen 23 bebeğin otopsilerinde kemik alüminyum düzeylerine bakılmış ve en az 3 hafta süreyle parenteral beslenme alan 6 hastanın diğer 17 hastaya göre doku alüminyum düzeyleri 10 kat daha yüksek saptanmıştır. Koo ve arkadaşları (135) gebelik haftaları 29-41 hafta, doğum ağırlıkları 880-3630 g arasında olan, 5-175 gün parenteral beslenme desteği alan 20 bebeği değerlendirmeye almıştır. On hastaya yüksek alüminyum içerikli ($306 \pm 26 \mu\text{g/L}$) parenteral beslenme, 10 hastaya ise düşük alüminyum içerikli ($144 \pm 16 \mu\text{g/L}$) parenteral beslenme vermiştir. Serum alüminyum düzeyleri 6-318 $\mu\text{g/L}$ arasında (ortalama $37 \mu\text{g/L}$) değişirken, çalışma esnasında ve gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. İdrar alüminyum /kreatinin oranı ise parenteral beslenme alımıyla artmış ve yüksek alüminyum içerikli parenteral beslenme alan grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak term ve preterm bebekler arasında fark saptanmamıştır. Postmortem otopsi yapılan iki yenidoğanın vertebral kemik örneklemelerinde alüminyum birikimi gösterilmiştir. Dokuda alüminyum depolanması, yüksek serum alüminyum düzeyleri ve alüminyum yüküne rağmen idrarda düşük alüminyum atılımı, bebeklerde alüminyumun renal atılım mekanizmasının gelişimini tamamlamadığını göstermektedir. Bishop ve arkadaşlarının (136) 1997 yılında yaptığı bir çalışmada; gebelik haftası 34 haftanın, doğum ağırlığı 1850 gramın altında parenteral beslenme gereksinimi olan 277 prematüre bebeğe, 5-16 gün süreyle, standart veya alüminyum azaltılmış parenteral beslenme solüsyonları verilmiştir. Standart parenteral beslenme solüsyonlarının ortalama alüminyum içeriği $45 \mu\text{g/kg/gün}$ iken, alüminyum azaltılmış parenteral beslenme solüsyonlarının ortalama alüminyum içeriği $4-5 \mu\text{g/kg/gün}$ olarak belirtmiştir. Takipte kalan 182 vaka onsekizinci aylarında Bayley Bebekler İçin Gelişimi Değerlendirme Ölçeği'ne tabi tutulmuştur.

Standart parenteral beslenme desteği alan yenidoğanlarda Bayley Bilişsel Gelişim Ölçek Puanı, her parenteral beslenme günü için 1 puan düşük bulunmuştur. Aynı hasta grubundan 59 vakanın 15 yıl sonra kemik mineralizasyonları, DEXA ile değerlendirilmiştir. Standart parenteral beslenme desteği alan adolesanlarda diğer gruba göre düşük mineral içeriği ve kemik alanı bulunmuştur. Düşük lomber vertebra ve kalça kemik kütlesi, bu hastalar için daha sonra osteoporoz ve kalça kırığı için bir risk faktörü olarak bildirmiştir (137). Bu bulgular, uzamış parenteral beslenme desteği alan prematürelde alüminyum maruziyetinin, nörolojik gelişimde ve kemik gelişiminde olumsuz bir faktör olduğunu göstermektedir. Kalsiyum glukonat, parenteral beslenme solüsyonlarındaki alüminyum kontaminasyonunun en önemli kaynağı olarak tanımlanmıştır. Kalsiyum glukonat içeren parenteral beslenme desteği alan preterm yenidoğanlarda yüksek serum, idrar alüminyum düzeyleri ve kemiklerinde alüminyum depolanması gösterilmiştir (138, 139).

Sonuç olarak parenteral beslenen bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır. Özellikle nörolojik gelişimde bozulmaya sebep olan bu durum, ileride çocukların biyolojik yapılarını, düşünme yetilerini, hareketlerini, duyularını, aileleri ve toplum ile ilişkilerini etkileyebilecek bir tehlikedir. Ayrıca yenidoğanda alüminyum toksisitesinin kaydedilmiş diğer önemli belirtileri osteomalazi, spontan oluşan kemik fraktürleri, düşük kemik mineralizasyonu, ensefalopati, mikrositik hipokromik anemi, kolestazis olarak sayılabilir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışmamız için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22 Aralık 2015 tarih ve 2015-22/8 sayılı onay alındı.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören 32 gestasyon haftası ve altında doğan prematur bebekler için hazırlanan total parenteral nutrisyonda yer alan her bir üründeki alüminyum miktarı, son ürün olarak camda ve EVA'de olmak üzere hazırlanan total parenteral nutrisyon solüsyonlarında alüminyum miktarı ve medikal tedavi amacı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan ilaçlardaki alüminyum miktarı endüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometresi (ICP-MS) yöntemi ile çalışılmıştır.

Bu çalışmada,

- Yenidoğan TPN'lerinin hazırlanmasında kullanılan aşağıdaki tüm ürünlerin Alüminyum içeriği ayrı ayrı ölçüldü.
 - %5 Dekstroz, %10 Dekstroz, %20 Dekstroz, %30 Dekstroz, %50 Dekstroz Solusyon, Primene %10 Solusyon, Omegaven %20 Solusyon, %20 Clinoleik Asit Solusyon, Kalsiyum Glukonat Ampul, Serum Sale Solusyon, Kalsiyum Klorid %5,5 Ampul, Potasyum Klorur %7,5 Ampul, Potasyum Klorur %22,5 Ampul, Potasyum Fosfat Solusyon, Magnezyum Sulfat Ampul, Sodyum Fosfat (Natriumgliserofosfat) Ampul, Soluvit N Flakon, Vitalipid Flakon, Cernevit Flakon, Tracutil Ampul.
- Hipotetik olarak oluşturulmuş 750 g, 1000 g, 1250 g ve 1500 g hasta modelleri üzerinden aşağıdaki formül üzerinden hesaplanarak order edildi ve alüminyum içeriği ayrı ayrı ölçüldü.
 - Hacim 125cc/kg/gün, Dekstroz %20 Solusyon 8mg/kg/dk, Primene %10 Solusyon 4 g/kg/gün, Omegaven – Clineoleik Asit Lipid %20 Solusyon 3,5 g/kg/gün, Sodyum 4 meq/kg/gün,

Potasyum 2 meq/kg/gün, Fosfor 2mmol/kg/gün, Kalsiyum 2 cc/kg/gün, Magnezyum Sülfat 0,6 cc/kg/gün, Eser Elementler 1 cc/kg/gün, Soluble Vitaminler 2 cc/kg/gün, Yağda Çözünen Vitaminler 4 cc/kg/gün.

- Hipotetik olarak 750 g, 1000 g, 1250 g ve 1500 g hasta modelleri üzerinden hazırlanan tüm TPN modelleri hem EVA hem de Cam içine hazırlanmıştır.
- 750 g, 1250 g ve 1500 gamlık hipotetik hasta modellerinde merkezimizde de hazırlandığı şekilde kalsiyum kaynağı olarak kalsiyum glukonat; fosfor kaynağı olarak potasyum fosfat kullanılmıştır.
- Hipotetik olarak hazırlanmış 1000 gramlık hasta modeli için kalsiyum glukonat ve sodyum fosfat, kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat, kalsiyum klorid ve sodyum fosfat, kalsiyum klorid ve potasyum fosfattan oluşan 4 farklı TPN order edildi, her bir kombinasyon diğer hasta modellerinde olduğu gibi EVA ve cama hazırlandı. Tüm bu son ürünlerden alınan 1-5 cc'lik numulardan alüminyum miktarı ölçüldü.
- Yenidoğan hastaların yoğun bakım ünitesine yatışlarından itibaren parenteral medikal tedavi olarak sık uygulanan aşağıdaki ilaçlardan alınacak olan 1-5 cc'lik örneklerden alüminyum içeriği ayrı ayrı ölçüldü.
 - Ampisilin 500 Mg Flakon, Gentamisin 80mg Ampul, Sefotaksim 500 Mg Flakon, Amikasin 100mg Ampul, Sefepim 500 Mg Flakon, Meropenem 500 Mg Flakon, Vankomisin 500 Mg Flakon, Kolistin 150 Mg Flakon, Linezolid 2 Mg/MI Flakon, Siprofloksasin 2mg/MI Flakon, Flukonazol 2mg/MI Flakon, Klasik Amfoterisin B 50mg/10ml Flakon, Lipozomal Amfoterisin B 50mg/12ml Flakon, Kaspofungin 50mg/10ml Flakon, Kafein 60mg/3ml Flakon, Pentoksifilin 100mg/5ml Ampul, Furosemid 20mg/2ml Ampul, Vitamin K 2mg/0,2 MI Ampul.

- TPN hazırlanmasında yenidoğan pratiğinde rutin olarak kullanılan 20 adet üründen, bu ürünlerden hazırlanmış son ürün olan 14 adet TPN'den ve rutinde kullanılan 18 adet farklı parenteral form ilaçtan alınan 1-5 cc'lik numulardan gerekli ölçümler yapıldı. Toplam 52 adet numunede alüminyum miktarına ICP-MS yöntemi ile ODTÜ AR-GE Eğitim ve Ölçme Merkezi'nde bakılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Cihaz ve Solusyonlar

Tüm çözeltiler Millipore Elix 10 UV, Milli-Q Syntesis (Millipore, Tokyo, Japonya) marka saf su sistemi kullanılarak elde edilen reaktifleri saflaştırılmış su (18.2 MΩ cm) ile hazırlanmıştır. Standart alüminyum çözeltisi olarak (1000 mg/l) Merck şirketinden satın alınan çözelti kullanılmıştır. DRC-ICP-MS cihazının optimizasyonu için kullanılan standart çözelti Perkin Elmer (Concord, Ontario, Kanada)'den satın alınmıştır. Utra saf nitrik asit (HNO₃) kullanılmıştır. Eser analizi için gereken 2-Propanol, Argon (Ar) gazı (%99.999 saflık) ve Oksijen (O₂) gazı (%99.999 saflık) kullanılmıştır.

3.2.2. Enstrümantasyon

Çalışmamızda dinamik reaksiyon hücresi ile teçhiz edilmiş bir ELAN DRC II ICP-MS cihazı (Perkin Elmer, Concord, Ontario, Kanada) kullanılmıştır. Cihazımız bir platin koni, bir kuvars enjektör (2.0 mm delikli), bir PC3 püskürtme bölmesi ve bir PFA nebulizatör aleti ile teçhiz edilmiştir. Numune çözeltiler bir peristaltik pompa ile püskürtme bölmesine pompalanmıştır. Polipropilen (PP) otomatik numune tutucu ile çevrilmiş bir AS-39+ oto örnekleyici sürekli analiz için kullanılmıştır. Politetrafloroetilen (PTFE) kaplar ile donatılmış Multiwave 3000 mikrodalga sistemi (Anton Paar, Graz, Avusturya) enjeksiyon torbasından alınan örneklerin ayrıştırılması için kullanılmıştır. Kullanılan HPLC sistemi, bir LC-10AD pompası, bir RF-10AXL floresans detektörü, bir SIL-10A otomatik örnekleyici, bir C-R7A plus integratör ve bir SCL-10A sistem denetleyicisinden oluşmaktaydı. Ayırma işlemi, bir Develosil Shinal-Neo ve 1.0 ml/dk'lık bir akış oranında Neo R3

Eluent mobil fazı ile gerçekleştirilmiştir. Kolon sıcaklığı, oda sıcaklığı seviyesinde tutulmuştur. Her çözelti örneğinden elli mikrolitre ile birlikte standart çözelti enjekte edilmiştir. Alüminyum şelat 370 nm'de (emisyon dalga boyu) ve 504 nm'de (emisyon dalga boyu) tespit edilmiştir. Al tespiti Shino-test prosedürlerine göre gerçekleştirilmiştir.

DRC-ICP-MS cihazı günlük optimizasyon öncesi plazma ile en az 30 dakika süreyle çalıştırılmıştır. Bu prosedür numune giriş sisteminin optimizasyonu hedef almaktadır. Optimizasyon Standart Mod'da hücre gazı (NH₃) boşaltılmak suretiyle %0.5 HNO₃ sulu çözeltisinde 1 µg/l Be, Co, In, U, Mg, Rh, Pb, Na, Fe, Ca, K, Ba ve Ce ihtiva eden standart bir çözelti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Semi-kantitatif yöntem, bir örnek çözeltisi içinde yaklaşık 81 elementin konsantrasyonunun otomatik olarak belirlenmesine imkan sağlar. Bu yöntem, bilinmeyen çözeltilerin özelliklerinin belirlenmesini sağlayan bir yaklaşım ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, örnek Çözeltilerin Alüminyum içerikleri kantitatif analizden önce yarı-kantitatif yöntemle belirlenmiştir. Yarı kantitatif analiz ICP-OES cihazında 'DRC-ICP-MS Cihazı Optimizasyonu' için kullanılanla aynı standart çözelti ile gerçekleştirilmiştir. Ardından, yarı kantitatif analiz sonuçlarına göre standart ekleme çözeltilerinin Alüminyum konsantrasyonları belirlenmiştir.

3.2.3. Numune Hazırlama ve Numunenin İşleme Alınması

TPN son ürünü ilk ürün ve parenteral ilaç ürünlerindeki tüm Alüminyum içeriği miktarı standart ekleme yöntemi kullanılarak belirlenmiştir: 50 ml'lik bir konik tüpe beş mililitre numune eklendi. Daha sonra, tüp işaretli yere kadar %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile dolduruldu ve numune çözelti olarak işleminden geçirildi. Bir %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi kör çözelti olarak değerlendirildi. Üç adet 50 ml'lik konik tüplerin her birine beş mililitre numune ilave edildi. Ardından, %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile seyreltilen standart Alüminyum solüsyonu artan volümlerde eklendi. Standart Alüminyum çözeltisinin konsantrasyonu ve volümü semi-kantitatif analize uygun olarak seçilmişti. Konik tüplere eklenen Alüminyum volümleri numune içerisinde semi-kantitatif analiz ile belirlenen Alüminyum miktarına eşit, iki katı ve üç katı olarak ayarlandı. Son olarak, her bir konik tüp işaretli kısımlarına kadar

%1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile dolduruldu ve iyice karıştırıldı. Elde edilen çözeltiler sırasıyla işlendi.

Etilen Vinil Asetata ve cama hazırlanmış TPN son ürünleri ile cam ve PVC'de yer alan ilk ürünlerle ilaçlardaki Alüminyum içeriği standart ekleme yöntemi ile belirlenmiştir. Numunenin 0.1 gramı politetrafloroetilen (PTFE) tüpe konulmuş ve 6 ml HNO₃ ilave edilmiştir. Numune mikrodalga sistemi ile ısıtılmış ve ayrıştırılmıştır. Mikrodalga 10 dakika süreyle 500 W'de çalıştırılmış, daha sonra 1000 W'a yükseltilmiş ve 25 dakika boyunca bu düzeyde tutulmuştur. PTFE kabı ile teçhiz edilmiş bir Multiwave 3000 mikrodalga sistemi enjeksiyon torbası numunelerinin öğütülmesi için kullanılmıştır. PTFE dudaklı tip keçe ile donatılan PTFE kapları seramik kap kılıfına konulmuş ve koruyucu kaplama içine yerleştirilmiştir. Ardından mikrodalga haznesine yerleştirilmişlerdir. PTFE kaplarına uygulanacak maksimum basınç ve sıcaklık sırasıyla 60 bar ve 240 °C'yi geçmeyecek şekilde ayarlanmıştır. Soğutmanın ardından, öğütülen kısımlar 20 ml saf suda çözdürülmüş ve elde edilen çözelti öğütülmüş numune çözeltisi olarak kullanılmıştır. Elli mikrolite öğütülmüş numune çözeltisi 50 ml'lik konik tüpe konulmuştur. Sonrasında tüp 1% (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile işaretli kısma kadar doldurulmuş ve numune çözeltisi olarak işlenmiştir. %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi kör çözelti olarak değerlendirilmiştir. Üç adet 50 ml'lik konik tüplerin her birine beş mililitre 50 mikrolitre öğütülmüş numune çözeltisi ilave edilmiştir. Ardından, %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile seyreltilen bir dizi standart Alüminyum çözeltisi artan volümlerde eklenmiştir. Standart Alüminyum çözeltisinin konsantrasyonu ve volümü semi-kantitatif analize uygun olarak seçilmiştir. Konik tüplere eklenen Alüminyum volümleri numune çözelti içinde semi-kantitatif analiz ile belirlenen Alüminyum içeriğine eşit, iki katı ve üç katıdır. Son olarak, her bir konik tüp işaretli kısma kadar %1 (h/h) HNO₃ sulu çözeltisi ile doldurulmuş ve iyice karıştırılmıştır.

3.2.4. ICP-MS Koşullarının Optimizasyonu

RF gücü, nebulizatör gaz (Ar) akımı ve hücre gazı (NH₃) akımı örnek çözeltilerde daha geniş Alüminyum iyon yoğunluğu ve daha düşük arka plan eşdeğer konsantrasyon (BEC) sağlamak için optimize edilmiştir. Buna ek

olarak, arayüz konilerilerde karbon birikmesini önlemek ve Alüminyum iyon yoğunluğunu stabil tutmak amacıyla numune besleme gazı (O₂) siklonik piskürtme bölgesindeki nebülizör gaz akımına ilave edilmiştir.

DRC-ICP-MS koşulları Tablo 3'de verildiği şekilde ayarlanmıştır. Ayrıca Alüminyum tayin sınırı ICP-MS için 0,02 mg/l, semi-kantitatif yöntemde kullanılan ICP-OES için 0,3 mg/l olarak değerlendirilmiştir. Tüm ölçümler aynı partiden bir örnek üzerinden gerçekleştirilmiş ve test edilmiştir. Bildirilen sonuçlar ortalama değer hesaplanarak ifade edilmiştir.

Tablo-3: Kantitatif Yöntem için DRC-ICP-MS Koşulları

Parametre	Değer
RF power	1500 W
Plazma gazı (Ar) akım hızı	17 l/dak
Yardımcı gaz (Ar) akım hızı	1.2 l/dak
Nebulizer gas (Ar) akım hızı	0.92 l/dak
İyon lens	Oto-lens (V)
Bekleme süresi	500 ms/amu
Tarama/ okuma	20
Okumalar/ Tekrarlar	1
Tekrarlar	5
Tarama Modu	Tepe sıçramalı
Numune kullanım oranı	1.0 ml/dak
Numune besleme gazı (O ₂) akım hızı	30 ml/dak
Kütle/* analit	²⁷ Al
Hücre gazı (NH ₃) akım hızı	0.50 ml/dak
RPa (Resource Protection Area)	0
RPq (Rejection Parameter q)	0.6

3.2.5. Laboratuvar Ortamı

Numunelerin çalışıldığı laboratuvar Türk Akreditasyon Kurumu (TÜRKAK) tarafından yapılan denetim sonucunda TS EN ISO/IEC 17025:2010 Standardına göre farklı alanlarda akredite bir laboratuvardır.

Numuneler temiz tezgâh üzerinde hazırlanmıştır. Temiz tezgâh ve otomatik numune toplayıcıda 0.5 mm filtrelenmiş hava ile laminer akım daima

korunmuştur. Ayrıca su, solventler, reaktifler, kaplar ve diğer araçlarda Al kontaminasyonu olmaması için çalışma kapsamındaki deneyler boyunca ekstra özen gösterilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 53 numune alındı. Bu numunelerin 21'i total parenteral nutrisyon son ürünleri hazırlanırken kullanılan ilk ürünlerinden oluşmakta idi. Bu ürünlerin üretici firmalar tarafından uygulanan ambalajlama şekilleri, 5 tanesi PVC'de, 16 tanesi camda idi (Tablo 4). Bu ilk ürünlerle hazırlanan 7 tane farklı TPN modeli ile son ürünler hem etilen vinil asetata (plastik türevi ve kopolimeri) hem de cam şişelere hazırlandı ve toplam 14 adet son ürün olan TPN ürünü değerlendirmeye alındı (Tablo 6-12). Ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan 18 adet ilaçtaki alüminyum kontaminasyonu araştırıldı (Tablo13).

Tablo-4: TPN hazırlanırken kullanılan ilk ürünlerin paket içerikleri

Değerlendirilen Bileşenler	İçerik	Paket
%5 Dekstroz Sol.	Glukoz	PVC
%10 Dekstroz Sol.	Glukoz	PVC
%20 Dekstroz Sol.	Glukoz	PVC
%30 Dekstroz Sol.	Glukoz	PVC
%50 Dekstroz Sol.	Glukoz	CAM
Primene %10 Sol.	Protein	CAM
SMOF Lipid %20 Sol.	Lipid	PVC
Omegaven %10 Sol.	Lipid	CAM
Clinoleik Asit %20 Sol.	Lipid	CAM
Kalsiyum Glukonat %10	Kalsiyum Glukonat	CAM
Serum Sale	Sodyum Klorür	CAM
Kalsiyum Klorid %5,5	Kalsiyum Klorid	CAM
Potasyum Klorür %7,5	Potasyum Klorür	CAM
Potasyum Klorür %22,5	Potasyum Klorür	CAM
Potasyum Fosfat	Potasyum Fosfat	PVC
Magnezyum Sulfat %20	Magnezyum Sülfat	CAM
Sodyum Fosfat (Natriumgliserofosfat)	Sodyum Fosfat	CAM
Soluvit N	Multivitamin	CAM
Vitalipid	Multivitamin	CAM
Cernevit Flakon	Multivitamin	CAM
Tracutil Ampul	Eser Element	CAM

Değerlendirmeye alınan toplam 21 adet ilk ürünün 19'ünde alüminyum kontaminasyonu saptandı. Alüminyum kontaminasyonu saptanmayan 2 adet ürün camda ambalajlanmış olan Omegaven ile %50 Dekstroz Solusyonları

idi. Kontaminasyon oranı en yüksek olarak 7.26 mg/l saptanan ürün, liyofilize multivitamin olarak kullanılan Cernevit Flakon idi. İkinci en yüksek saptanan ürün; eser element kaynağı olarak kullanılan Tracutil Ampul 5.59 mg/l idi. Kalsiyum Glukonat Ampulde ise bakılan numuneler arasında üçüncü en yüksek değer elde edildi ve 3.35 mg/l ölçüldü (Tablo 5).

Tablo-5: Parenteral Beslenme Bileşenlerinin Alüminyum Konsantrasyonu	
Değerlendirilen Bileşenler: Cins	Alüminyum Konsantrasyonu (mg/l) (Ortalama)
%5 Dekstroz Sol.	1.42
%10 Dekstroz Sol.	0.45
%20 Dekstroz Sol.	2.35
%30 Dekstroz Sol.	1.68
%50 Dekstroz Sol.	(-)
Primene %10 Sol.	1.64
SMOF Lipid %20 Sol.	2.20
Omegaven %10 Sol.	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	1.31
Kalsiyum Glukonat %10	3.35
Serum Sale	2.09
Kalsiyum Klorid %5,5	0.93
Potasyum Klorur %7,5	0.65
Potasyum Klorur %22,5	0.54
Potasyum Fosfat	0.41
Magnezyum Sulfat %20	0.39
Sodyum Fosfat	2.01
Soluvit N	2.82
Vitalipid	0.86
Cernevit Flakon	7.26
Tracutil Ampul	5.59

Son ürün olarak 7 tane cama hazırlanmış, 7 tane etilen vinil asetat (EVA) hazırlanmış TPN modellerinden alınan numunelerde alüminyum kontaminasyonu değerlendirildi. Hipotetik 750 gram ağırlığındaki yenidoğan için hazırlanmış, kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat kullanılarak order edilen ve cama hazırlanan TPN modelinde alüminyum içeriği, her bir üründen kaynaklanan alüminyum içeriği toplanarak öngörülen alüminyum miktarı toplam 178.04 µg iken; toplam ölçülen 242.27 µg olarak tespit edildi. Aynı yenidoğanın EVA'ya hazırlanan TPN'sinde toplam ölçülen katkı saptanabilir aralığın altında idi (Tablo 6)

Tablo-6: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum glukonat ve potasyum fosfor** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 750 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al alımı (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 750 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	43.2	101.52	135.36
Primene %10 Sol.	30	49.2	65.60
Omegaven %10 Sol.	6.6	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	6.6	8.64	11.52
Serum Sale	0.9	1.88	2.50
Potasyum Fosfat	1.5	0.61	0.81
Kalsiyum Glukonat %10	1.5	5.02	6.69
Magnezyum Sulfat %20	0.45	0.17	0.22
Tracutil	0.75	4.19	5.58
Solvit	1.5	4.23	5.64
Vitalipid	3.0	2.58	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		178.04	237.38
Toplam Ölçülen Katkı		242.27	323.02
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 750 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	43.2	101.52	135.26
Primene %10 Sol.	30	49.20	65.60
Omegaven %10 Sol.	6.6	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	6.6	8.64	11.52
Serum Sale	0.9	1.88	2.50
Potasyum Fosfat	1.5	0.61	0.81
Kalsiyum Glukonat %10	1.5	5.02	6.69
Magnezyum Sulfat %20	0.45	0.17	0.22
Tracutil	0.75	4.19	5.58
Solvit	1.5	4.23	5.64
Vitalipid	3	2.58	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		178.04	237.38
Toplam Ölçülen Katkı		(-)	(-)

Çalışmamızda 1000 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modelleri toplamda 4 tane farklı içerik ile order edildi ve yine her biri hem cama hem EVA'ya hazırlandı. Toplamda 1000 gramlık hasta modeli için 8 adet TPN son ürünündeki alüminyum içeriğine bakıldı.

Kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat ile order edilmiş TPN son ürünlerinden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 237.34 µg iken toplam ölçülen katkı değer saptanabilir değerinin altında idi. Aynı ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum kontaminasyonu 44.76 µg olarak saptandı (Tablo 7).

Tablo-7: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum glukonat ve potasyum fosfor** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1000 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	1.2	2.50	2.50
Potasyum Fosfat	2	0.82	0.82
Kalsiyum Glukonat %10	2	6.70	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Solvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		237.34	237.34
Toplam Ölçülen Katkı		(-)	(-)
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	1.2	2.50	2.50
Potasyum Fosfat	2	0.82	0.82
Kalsiyum Glukonat %10	2	6.70	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Solvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		237.34	237.34
Toplam Ölçülen Katkı		44.76	44.76

Çalışmamızda 1000 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modellerinden kalsiyum glukonat ve sodyum fosfat ile order edilmiş son ürünlerden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 239.61 µg iken toplam ölçülen alüminyum içeriği 61.82 µg olarak saptandı. Bu ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum içeriği 901.60 µg olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo-8: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum glukonat ve sodyum fosfor** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1000 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	0.9	1.88	1.88
Potasyum Klorür %7,5	2	1.30	1.30
Sodyum Fosfat	1.2	2.41	2.41
Kalsiyum Glukonat %10	2	6.70	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Soluvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		239.61	239.61
Toplam Ölçülen Katkı		61.82	61.82
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.6
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	0.9	1.88	1.88
Potasyum Klorür %7,5	2	1.30	1.30
Sodyum Fosfat	1.2	2.41	2.41
Kalsiyum Glukonat %10	2	6.70	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Soluvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		239.61	239.61
Toplam Ölçülen Katkı		901.60	901.60

Çalışmamızda 1000 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modellerinden kalsiyum klorür ve sodyum fosfat ile order edilmiş son ürünlerden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 233.84 µg iken toplam ölçülen alüminyum içeriği 158.47 µg olarak saptandı. Bu ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum içeriği 508.64 µg olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo-9: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum klorür ve sodyum fosfor** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1000 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.6	65.6
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	0.9	1.88	1.88
Potasyum Klorür %7.5	2	1.30	1.30
Sodyum Fosfat	1.2	2.41	2.41
Kalsiyum Klorür %5.5	1	0.93	0.93
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Soluvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		233.84	233.84
Toplam Ölçülen Katkı		158.47	158.4
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.6	65.6
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	0.9	1.88	1.88
Potasyum Klorür %7.5	2	1.30	1.30
Sodyum Fosfat	1.2	2.41	2.41
Kalsiyum Klorür %5.5	1	0.93	0.93
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Soluvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		233.84	233.84
Toplam Ölçülen Katkı		508.64	508.64

Çalışmamızda 1000 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modellerinden kalsiyum klorür ve potasyum fosfat ile order edilmiş son ürünlerden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 231.57 µg iken toplam ölçülen alüminyum içeriği 366.74 µg olarak saptandı. Bu ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum içeriği 440.34 µg olarak saptandı (Tablo 10).

Tablo-10: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum klorür ve potasyum fosfat** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1000 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	1.2	2.50	2.50
Potasyum Fosfat	2	0.82	0.82
Kalsiyum Klorür %5.5	1	0.93	0.93
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Solvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		231.57	231.57
Toplam Ölçülen Katkı		366.74	366.74
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1000 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	57.6	135.36	135.36
Primene %10 Sol.	40	65.60	65.60
Omegaven %10 Sol.	8.75	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	8.75	11.46	11.46
Serum Sale	1.2	2.50	2.50
Potasyum Fosfat	2	0.82	0.82
Kalsiyum Klorür %5.5	1	0.93	0.93
Magnezyum Sulfat %20	0.6	0.23	0.23
Tracutil	1	5.59	5.59
Solvit	2	5.64	5.64
Vitalipid	4	3.44	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		231.57	231.57
Toplam Ölçülen Katkı		440.34	440.34

Çalışmamızda 1250 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modellerinden kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat ile order edilmiş son ürünlerden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 297.63 µg iken toplam ölçülen alüminyum içeriği 93.43 µg olarak saptandı. Bu ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum içeriği 563.85 µg olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo-11: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1250 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1250 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	72	169.2	135.36
Primene %10 Sol.	50	82	65.6
Omegaven %10 Sol.	11.5	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	11.5	15.06	12.04
Serum Sale	1.5	3.13	2.50
Potasyum Fosfat	2.5	1.02	0.81
Kalsiyum Glukonat %10	2.5	8.3	6.64
Magnezyum Sulfat %20	0.8	0.31	0.24
Tracutil	1.3	7.26	5.80
Solvit	2.5	7.05	5.64
Vitalipid	5	4.3	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		297.63	238.10
Toplam Ölçülen Katkı		93.43	74.74
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1250 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	72	169.2	135.36
Primene %10 Sol.	50	82	65.6
Omegaven %10 Sol.	11.5	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	11.5	15.06	12.04
Serum Sale	1.5	3.13	2.50
Potasyum Fosfat	2.5	1.02	0.81
Kalsiyum Glukonat %10	2.5	8.3	6.64
Magnezyum Sulfat %20	0.8	0.31	0.24
Tracutil	1.2	7.26	5.80
Solvit	2.5	7.05	5.64
Vitalipid	5	4.3	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		297.63	238.10
Toplam Ölçülen Katkı		563.85	450.40

Çalışmamızda 1500 gramlık hipotetik yenidoğan TPN modellerinden kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat ile order edilmiş son ürünlerden cama hazırlanan numunede toplam öngörülen alüminyum kontaminasyonu 356.51 µg iken toplam ölçülen alüminyum içeriği 115.56 µg olarak saptandı. Bu ürünün EVA'ya hazırlanan örneğinde toplam ölçülen alüminyum içeriği 101.76 µg olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo-12: Cam ve EVA'ya hazırlanan **kalsiyum glukonat ve potasyum fosfat** içeren her bir parenteral beslenme bileşeninde tespit edilen alüminyum miktarlarına göre 1500 gramlık hipotetik yenidoğanın günlük alüminyum alımı.

Değerlendirilen Bileşenler	Hacim (ml)	Al içeriği (µg)	Al içeriği (µg/kg/gün)
Katkı 1 (Hipotetik Ağırlık 1500 g) (Cam)			
%20 Dekstroz Sol.	86.4	203.04	135.36
Primene %10 Sol.	60	98.4	65.60
Omegaven %10 Sol.	13.5	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	13.5	17.68	11.78
Serum Sale	1.8	3.76	2.50
Potasyum Fosfat	3	1.23	0.82
Kalsiyum Glukonat %10	3	10.05	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.9	0.35	0.23
Tracutil	1.5	8.38	5.58
Solvit	3	8.46	5.64
Vitalipid	6	5.16	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		356.51	237.67
Toplam Ölçülen Katkı		115.56	77.04
Katkı 2 (Hipotetik Ağırlık 1500 g) (EVA)			
%20 Dekstroz Sol.	86.4	203.04	135.36
Primene %10 Sol.	60	98.4	65.60
Omegaven %10 Sol.	13.5	(-)	(-)
Clinoleik Asit %20 Sol.	13.5	17.68	11.78
Serum Sale	1.8	3.76	2.50
Potasyum Fosfat	3	1.23	0.82
Kalsiyum Glukonat %10	3	10.05	6.70
Magnezyum Sulfat %20	0.9	0.35	0.23
Tracutil	1.5	8.38	5.58
Solvit	3	8.46	5.64
Vitalipid	6	5.16	3.44
Toplam Öngörülen Katkı		356.51	237.67
Toplam Ölçülen Katkı		121.76	81.17

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde dolayısı ile prematüre yenidoğanlarda yatışlarından sonra sıklıkla kullanılan parenteral ilaç formlarında bakılan alüminyum kontaminasyonu en yüksek 5.67 mg/l olarak klasik amfoterisin b flakonda saptandı. İkinci en yüksek değer kafein flakonda 5.59 mg/l olarak ölçüldü. Bakılan 18 adet ilacın 9 tanesinde alüminyum kontaminasyonu ölçülebilir değer in altında idi (Tablo 13).

Tablo-13: Parenteral İlaç Bileşenlerinin Alüminyum Konsantrasyonu

Değerlendirilen Bileşenler: Cins	Paket	Alüminyum Konsantrasyonu Ortalama mg/L
Ampisilin 500 mg Flakon	CAM	1.83
Gentamisin 80 mg Ampul	CAM	1.79
Sefotaksim 500 mg Flakon	CAM	(-)
Amikasin 100 mg Ampul	CAM	1.70
Sefepim 500 mg Flakon	CAM	0.38
Meropenem 500 mg Flakon	CAM	(-)
Vankomisin 500 mg Flakon	CAM	(-)
Kolistin 150 mg Flakon	CAM	(-)
Linezolid 2 mg/ml Flakon	NON-PVC	(-)
Siprofloksasin 2 mg/ml Solusyon	PVC	(-)
Flukonazol 2 mg/ml Flakon	CAM	(-)
Klasik Amfoterisin B 50 mg/10ml Flakon	CAM	5.67
Lipozomal Amfoterisin B 50 mg/12ml Flakon	CAM	0.13
Kaspofungin 50 mg/10ml Flakon	CAM	(-)
Kafein Sitrat 60 mg/3ml Flakon	CAM	5.59
Pentoksifilin 100 mg/5ml Ampul	CAM	(-)
Furosemid 20 mg/2ml Ampul	CAM	0.58
Vitamin K 2 mg/0,2ml Ampul	CAM	3.54

Tüm bu sonuçlar ışığında; hipotetik olarak 1000 gramlık bir prematüre yenidoğanın, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışından itibaren TPN başlandığı, erken neonatal sepsis tanısı ile ikili antibiyoterapisi başlandığı ve kafein sitrat tedavisi aldığı düşünülürse günlük en düşük total Alüminyum maruziyeti 48.52 µg/kg/gün ile en yüksek 905.36 µg/kg/gün arasında olabileceğini öngörebiliriz. Yatış süresi ve parenteral tedavilere maruziyeti göz önünde bulundurulduğunda 14 gün yatışı olan bir prematürenin kümülatif Alüminyum maruziyeti 679.28 µg/kg ile 12675.04 µg/kg gibi çok yüksek değerlere ulaşabilir.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hızlı büyüme seyri gösteren yenidoğanlar, özellikle prematüre bebekler beslenmenin en çok önem taşıdığı yaş grubunu oluşturmaktadır. Yenidoğanlarda yetersiz beslenmenin birçok kısa ve uzun dönem olumsuz sonuçları bilinmektedir. İnfeksiyonlara yatkınlık, serbest radikal ilişkili hasar ve ventilatör gereksiniminde artış yetersiz beslenmenin kısa dönem sonuçları arasında yer alırken, büyüme yetersizliği, nörolojik gelişimde yavaşlama, kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık, kalp, böbrek ve pankreasta hücrel büyümede yetersizlik uzun dönem sonuçları olarak görülebilmektedir (24). Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin sağkalım oranlarının artması, gastrointestinal sistemin immatüritesi ve/veya eşlik eden hastalıklar nedeniyle bu bebeklere enteral beslenmenin erken ve yeterli düzeyde başlanamaması, total parenteral beslenmenin önemini arttırmıştır. Prematüre bebeklerin besin desteğinin ayrılmaz parçası olan TPN solüsyonlarının hazırlanmasında alüminyum ile kontamine ürünler kullanılabilir (140). Böbrek fonksiyonlarının immatür olması, artan kalsiyum ve fosfor ihtiyacı, solüsyonlardaki mevcut alüminyum miktarı ile karşılaştırıldığında dağılım hacminin küçük olması ve beslenme gereksinimlerini karşılamak için total parenteral beslenme gerekliliği sebebiyle preterm bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır (141). Oluşacak olan alüminyum toksisitesine bağlı olarak uzun dönem başta nörolojik sorunlar olmak üzere çeşitli morbiditeler ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ayrıca artmış alüminyum alımı metabolik kemik hastalığı, anemi, kolestaz gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır (137).

Ülkemizde bulunan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sık kullanılan TPN solüsyonları ile ilaçların üzerinde içerdiği alüminyum miktarı yazmamaktadır. Bu ürünlerin birçoğunda alüminyum bulunduğu bilinmekte ve aynı ürünlerin yurt dışındaki formlarında alüminyum içeriği belirtilmektedir. Kullanılan ürünlerin ambalaj şekli (cam veya plastik) de alüminyum maruziyetini arttırmaktadır (8).

Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) parenteral katkı kontaminasyonundan kaynaklanan alüminyum maruziyetinin $<5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gün}$ miktarı ile sınırlandırılmasını tavsiye etmiştir (9). Ancak klinik uygulamadaki miktar muhtemelen bunun üzerinde bulunmaktadır. Prematüre bebeklerde alüminyum toksisitesini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8). Ülkemizdeki ürünlerin alüminyum içeriğini araştıran çalışma ise bulunmamaktadır. Bu anlamda çalışmamız yapılmış ilk çalışmadır.

Bu çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatarak tedavi gören 32 gestasyon haftası ve altında doğan prematüre bebekler için hazırlanan total parenteral nutrisyonda yer alan her bir üründeki alüminyum miktarı, son ürün olarak hipotetik 4 hasta modeli için camda ve EVA'de olmak üzere hazırlanan total parenteral nutrisyon solüsyonlarında alüminyum miktarı ve medikal tedavi amacı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde en sık kullanılan ilaçlardaki alüminyum miktarı ICP-MS yöntemi ile çalışılmıştır. Çalışmamızda alüminyum maruziyetine dikkat çekmeyi ve maruziyetin azaltılması konusunda gerekli önlemlerin alınmasına dair önerilerde bulunmayı hedefledik.

Merkezimizde gerçekleştirilen bu çalışmadan elde edilen sonuçlara ve daha önce yayımlanan uluslararası raporlara göre, kalsiyum ve fosfat tuzları, levocarnitine, sistein ve eser elementleri alüminyum kontaminasyonunun temel kaynaklarıdır (8, 9, 142). Çalışmamızda literatürden farklı olarak PVC'de ambalajlanmış olan dekstroz solüsyonları alüminyum ile kontamine olarak saptanmıştır. Kontaminasyon oranı kalsiyum ve fosfat tuzlarına göre yüksek olmasa da prematüre bir yenidoğanın günlük TPN'sindeki kümülatif hacmin yaklaşık olarak %40-50'si glukoz olduğu göz önünde bulundurulursa alüminyum kontaminasyonunda önemli bir etkiye sahip olduğu söylenebilir. PVC'ye ambalajlanmış olan %20 dekstroz solüsyonda alüminyum kontaminasyonu 2.35 mg/l saptanırken cama ambalajlanmış olan %50 dekstroz solüsyonunda alüminyum kontaminasyonu saptanabilir değerin altında olduğu görüldü. PVC'ye ambalajlanan dekstroz solüsyonları arasında en düşük değer %10 Dekstroz Solüsyonda saptandı ve 0.45 mg/l olarak ölçüldü. 1000 gramlık hipotetik yenidoğan için %20 dekstroz ile hazırlanan

TPN solüsyonunda alüminyum kontaminasyonu, %50 dekstroz ile hazırlanacak olan solusyona göre 135.36 µg/kg/gün daha fazla olacağı söylenebilir. FDA tarafından Alüminyum maruziyetinin 5µg/kg/gün ile sınırlandırılması önerisi göz önünde bulundurulursa bu sonuç alüminyum kontaminasyonunu ciddi oranda arttırmaktadır. Bu sonuçlar ışığında TPN son üründe yüksek oranda hacime sahip olan dekstroz solüsyonlarından kaynaklanan alüminyum kontaminasyonunun azaltılması için çalışmamızda alüminyum kontaminasyonu saptanmayan camda ambalajlanmış olan %50 dekstroz solüsyonlarının kullanılması ek bir öneri olabilir.

TPN orderında en yüksek ikinci hacime sahip olan protein solüsyonunda 1.64 mg/l, üçüncü en yüksek hacime sahip olan lipid solüsyonunda 1.31 mg/l alüminyum kontaminasyonu saptadık. Bu durumun kümülatif alüminyum maruziyetine ciddi bir katkısının olduğu ortadadır. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur (8, 9, 142). Alüminyum kontaminasyonu lipid solüsyonlarından clinoleik asit (1.31 mg/l) ve SMOF lipitte (2.20 mg/l) saptarken, omegaven solüsyonunda saptamadık.

Çalışmamızda fosfat tuzları da alüminyum kontaminasyonu açısından değerlendirildi ve sodyum fosfat tuzları potasyum fosfat tuzlarına oranla 5 kat daha yüksek oranda alüminyum ile kontamine olarak saptandı. Sodyum fosfatta 2.01 mg/l değer elde edilirken potasyum fosfatta 0.41 mg/l değer elde edildi. Konu ile ilgili olarak literatürde farklı sonuçlar elde edilmiş çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızla fosfat tuzları açısından benzer sonuçlar elde eden Rabinow ve arkadaşlarının (143) yapmış olduğu bir çalışmada sodyum fosfat tuzlarından kontaminasyon potasyum fosfat tuzlarına oranla yüksek saptanmıştır. Yine 1989 yılında Koo ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada sodyum fosfat tuzlarında Alüminyum kontaminasyonu potasyum fosfat tuzlarına oranla 69 mg/l daha yüksek saptanmıştır (135). Poole ve arkadaşlarının (9) yapmış olduğu çalışmada ise Alüminyum kontaminasyonu sodyum fosfat tuzlarında potasyum fosfat tuzlarına oranla daha düşük oranda saptanmıştır. Driscoll ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu başka bir çalışmada fosfat tuzu olarak potasyum fosfat yerine sodyum fosfat tuzlarının kullanılması TPN'ye olan alüminyum kontaminasyonu katkısını azaltacağını

belirtilmiştir (41). Çalışmamızda 1000 gramlık hipotetik yenidoğan için sodyum fosfat ile hazırlanan TPN solüsyonunda alüminyum kontaminasyonu, potasyum fosfat ile hazırlanan solüsyona göre 1,60 µg/kg/gün daha fazla hesaplanmıştır. FDA tarafından Alüminyum maruziyetinin 5µg/kg/gün ile sınırlandırılması önerisi göz önünde bulundurulursa bu oran alüminyum kontaminasyonuna ciddi bir katkıdır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar ışığında ülkemizde TPN hazırlanırken alüminyum yükünü azaltmak için potasyum fosfat preparatlarının kullanımı öneriyoruz. .

Çalışmamızda kalsiyum tuzları da ayrıca değerlendirilmiştir. Kalsiyum glukonatta ölçülen alüminyum kontaminasyonu 3.35 mg/l olarak saptanırken; kalsiyum kloridde ise alüminyum kontaminasyonu 0.93 mg/l olarak ölçüldü. 1000 gramlık hipotetik yenidoğan için kalsiyum glukonat ile hazırlanan TPN solüsyonunda alüminyum kontaminasyonu, kalsiyum klorid ile hazırlanan solüsyona göre 2,49 µg/kg/gün daha fazla hesaplanmıştır. FDA tarafından Alüminyum maruziyetinin 5 µg/kg/gün ile sınırlandırılması önerisi göz önünde bulundurulursa bu oranın alüminyum kontaminasyonuna ciddi bir katkısı olacağı söylenebilir. Klinik uygulamada, TPN katkılarından alüminyum alımını azaltmak için çeşitli stratejiler belirlenmiştir. Çeşitli yazarlar, parenteral beslenme karışımlarda kullanılan kalsiyum tuzu sunumlarının değiştirilmesi; kalsiyum glukonat yerine kalsiyum klorid formun tercih edilmesini desteklemektedir (138, 144, 145). Kalsiyum klorid tuzlarının kirletici olarak alüminyum içeriği daha düşüktür ve nihai alüminyum içeriğinin %27'e kadar azaltılmasına yardımcı olabileceğini çalışmamızda saptadığımız değerlerle öngördük. Bu oran konu ile ilgili yapılmış farklı iki çalışmada %34 olarak saptanmıştır (138, 146). Diğer yazarlar ise, aşırı klorürün metabolik kemik hastalıklarının gelişiminde de rol oynayan metabolik asidoz gelişimi için risk teşkil edebileceği gerekçesi ile bu müdahalenin yararlığından konusunda şüphe duymaktadır. Ayrıca kalsiyum klorid, kalsiyum kullanılabilirliğini ve fosfat ile etkileşimini de etkileyebileceği belirtilmektedir (138, 147). Çalışmamızda protein ve %20 dekstroz solüsyonundan sonra alüminyum kontaminasyonunun başlıca kaynaklarından biri olarak kalsiyum glukonatu tespit ettik. Ülkemizde kalsiyum tuzları tarafımızca tespit edilen yüksek

alüminyum içeriğine sahip olan kalsiyum glukonat biçiminde bulunmaktadır. Bulgularımıza dayanarak şöyle bir varsayımda bulunabiliriz; kalsiyum klorid tuzlarının kullanımı özellikle düşük doğum ağırlıklı prematüre yenidoğanlarda parenteral alüminyum alımının azaltılması için ek bir yol olarak incelenebilecek ilgi çekici bir araştırma konusu olabilir. Çalışmamızdaki bu sonuçlar ışığında ülkemizde TPN hazırlanırken alüminyum yükünü azaltmak için kalsiyum klorid preparatlarının kullanımı öneriyoruz.

Compounder sistem ile hazırlanan TPN son ürünlerinin paketlenildiği poşetlerle ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar EVA veya çok tabakalı yüksek gaz bariyerli kopolimer (S71) ambalajlar önermektedir (148).

TPN ürünleri hazırlanırken kullanılan elektrolit, ve eser elementlerin cam büretler ve şırıngaların plastik (polietilen) olan ürünlerle değiştirilmesinin alüminyum kontaminasyonunu azaltacağına dair literatürde üç adet çalışma mevcuttur (149-155). Bohrer ve arkadaşlarının 2001 yılında yapmış olduğu bir çalışmada aminoasit solüsyonlarının cama paketlenen numunelerinde alüminyum kontaminasyonu yüksek olarak saptanmıştır (151). Bohrer ve arkadaşlarının (152) yapmış olduğu diğer bir çalışmada tuz, glukoz ve albümin solüsyonları üzerine yapmış olduğu bir çalışmada glukoz solüsyonlarının cama paketlenen numunelerinde alüminyum kontaminasyonu, plastikte olan numunelere oranla 10 kat daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada camdaki tuz solüsyonlarında alüminyum kontaminasyonu plastikte olan numunelere göre %10 daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızda hipotetik olarak hazırlanmış 7 tane farklı TPN modelinin hem camda hem EVA'da bakılan örneklerinde literatürün aksine camdaki numunelerde alüminyum kontaminasyonu 6 tane örnekte düşük saptanmıştır. Bu durum kullanılan camların kimyasal madde dirençli olmasından kaynaklanabileceği yorumu yapılabilir. Çalışmamızda EVA'ya hazırlanan son ürünlerde alüminyum kontaminasyonunun yüksek saptanmış olup literatürde bu durum ile ilgili yapılmış bir çalışma ya da veri bulunmamaktadır. Etilen vinil asetat ile ilgili literatürde TPN ürünlerine alüminyum kontaminasyonu konusunda çalışma yoktur. Çalışmamız bu

anlamda alüminyum kontaminasyonunun plastik türevi olan etilen vinil asetata hazırlanan TPN son ürünlerinde yüksek saptandığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda total parenteral nutrisyona alüminyum kontaminasyonu 4 hipotetik düşük doğum ağırlıklı bebek göz önünde bulundurularak yapılmış olmasına rağmen, vücut ağırlığı ile dekstroz, protein, kalsiyum ve fosfat ihtiyacındaki değişikliklere göre alüminyum oranı değişiklik göstermiştir. Çünkü ihtiyaçlara ve vücut ağırlığına göre kullanılan katkı maddelerinin miktarlarında farklılık olmaktadır. FDA onaylı güvenli alüminyum eşiğinin aşılması konusunda en büyük riski düşük doğum ağırlıklı bebekler için tasarlanan TPN son ürünleri taşımaktadır. Her ne kadar 7 adet farklı TPN son ürünü camda ve EVA'da değerlendirilse de bu konuda yapılmış çalışma sayısının az olması göz önünde bulundurulursa çalışmamız bu konuda alüminyum kontaminasyonunun son ürünlerde camda ve plastik türevlerinde karşılaştırılması konusunda ilk çalışma niteliği taşımaktadır ve bu konu hakkında bir başlangıç yaklaşımı sunmaktadır.

Klein tarafından yapılan bir çalışmada (156) parenteral nutrisyon sıvıları dışında hemodiyalizat sıvılarında, albümin solüsyonlarından ve heparinde alüminyum kontaminasyonu saptanmış ve özellikle hemodiyaliz ve albümin ile plazmaferez işlemi uygulanan bebeklerde oluşabilecek komplikasyonlara dikkat çekilmiştir. Tsou ve arkadaşları ile Krischbaum ve arkadaşlarının yaptığı iki farklı çalışmada ise antiasit tedavisi alan böbrek fonksiyonları normal bebeklerde plazma alüminyum konsantrasyonunun arttığı ve alüminyum toksisitesine bağlı klinik tabloların ortaya çıkabileceği vurgulanmış ve antiasitlerin alüminyum içeriğine dikkat çekilmiştir (157, 158). Lione'nin yapmış olduğu başka bir çalışmada (159) renal fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda alüminyum tuzlarının kullanımına bağlı oluşabilecek toksisite vurgulanmıştır. Von Stockhausen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (160) ise yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gören prematüre bebeklerin tedavileri süresince öncelikle parenteral nutrisyon kaynaklı olmak üzere, intravenöz uygulanan diğer sıvılar, albümin, kalsiyum glukonat ve diğer enteral mamalara bağlı alüminyuma maruz kaldığı vurgulanmıştır.

Çalışmamızda prematüre hastalarda sıklıkla kullanılan ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine kabullerinden kısa süre sonra günler içinde parenteral olarak alma ihtimalleri olan ilaçlarda alüminyum kontaminasyonunu ayrıca araştırdık. Bakılan 18 ürünün 9 tanesinde alüminyum kontaminasyonu saptandı. Alüminyum içeriği sırası ile en yüksek klasik amfoterisin b, kafein sitrat ve vitamin K'da saptandı. Klasik amfoterisin B'de alüminyum içeriği 5.67 mg/l olarak saptandı. Prematürelere renal immaturite göz önünde bulundurulacak olursa, klasik amfoterisin b'nin antifungal olarak kullanılması alüminyum yükünü daha da arttıracak ve toksisitenin oluşmasını hızlandıracaktır. Bu anlamda alüminyum kontaminasyonu 0.13 mg/l gibi çok düşük saptanan lipozomal amfoterisin b'nin yenidoğanlarda antifungal olarak tercih edilmesi önem kazanmaktadır. Kafein sitrat (5.59 mg/l) klasik amfoterisin b'den sonra en yüksek alüminyum kontaminasyonu saptanan ikinci preparattı. Vitamin K'da ise 3.54 mg/l değerinde alüminyum kontaminasyonu saptandı. Ayrıca ampisilin (1.83 mg/l), gentamisin (1.79 mg/l), amikasin (1.70 mg/l), sefepim (0.38 mg/l) ve furosemid (0.58 mg/l) ampulde alüminyum kontaminasyonu saptandı. Sefotaksim, meropenem, vankomisin, kolistin, linezolid, siprofloksasin, flukonazol, kaspofungin ve pentoksifilin de alüminyum kontaminasyonu saptanabilir değerler altında idi. Bu sonuçlar doğrultusunda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan parenteral form ilaçlarda alüminyum kontaminasyonunu değerlendiren başka bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Çalışmamız bu açıdan da yenidoğanlarda kullanılan tüm parenteral ürünlerde alüminyum kontaminasyonu konusu hakkında yapılacak yeni ve daha geniş çalışmalara başlangıç yaklaşımı sunmaktadır.

Tüm bu bulgular doğrultusunda; hipotetik olarak 1000 gramlık bir prematürenin, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışından itibaren TPN başladığı, erken neonatal sepsis tanısı ile ampisilin ve gentamisin ikili antibiyoterapi başlandığı ve kafein sitrat tedavisi aldığı düşünülürse günlük en düşük total Alüminyum maruziyeti 48.52 µg/kg/gün ile en yüksek 905.36 µg/kg/gün arasında olabileceğini öngörebiliriz. Bu sonuca TPN solusyonlarının katkısı 44.76 µg/kg/gün ile 901.60 µg/kg/gün, ampisilinin

katkısı 0.74 µg/kg/gün, gentamisin katkısı 0.22 µg/kg/gün, kafein sitratın katkısı ise 2.80 µg/kg/gündür. Yatış süresi ve parenteral tedavilere maruziyeti göz önünde bulundurulduğunda 14 gün yatışı olan bir prematürenin kümülatif Alüminyum maruziyeti 679.28 µg/kg ile 12675.04 µg/kg gibi çok yüksek değerlere ulaşabilir. Bu anlamda prematüre bebeklere order edilecek TPN ve tüm parenteral ilaç tedavileri alüminyum içeriği açısından en düşük ürünlerle hazırlanmalı ve bu konuya dikkat edilmemesi durumunda Alüminyum maruziyetinin uzun süreli yatışı olan olgularda çok yüksek değerlere ulaşabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Yenidoğanlarda alüminyum maruziyeti ülkemizde bilinmeyen ve dikkat edilmeyen bir sorundur. Bu çalışmayı, bu konuya dikkat çekmek amacı ile yaptık.

Çalışmamızda;

- TPN hazırlanırken kullanılan %20 dekstroz solüsyonunda alüminyum kontaminasyonunu 2.35 mg/l gibi yüksek bir değer saptadık. TPN orderında dekstroz solüsyonlarının yüksek hacime sahip olduğu göz önünde bulundurulursa alüminyum kontaminasyonu bu anlamda dikkate alınmalıdır. %20 dekstroz yerine çok daha düşük oranda alüminyum ile kontamine saptanan %10 dekstroz veya saptanabilir değerlerin altında alüminyum ile kontamine olan %50 dekstroz solüsyonu TPN'lerde kullanılabilir.
- TPN orderında en yüksek ikinci hacime sahip olan protein solüsyonunda 1.64 mg/l, üçüncü en yüksek hacime sahip olan lipid solüsyonlarından SMOF lipitte 2.20 mg/l, Clinoleik Asitte 1.31 mg/l alüminyum kontaminasyonu saptadık. Bu durumun kümülatif alüminyum maruziyetine ciddi bir katkısının olduğu sonucuna vardık.
- TPN hazırlanırken kullanılan sodyum fosfat (2.01 mg/l) tuzlarında alüminyum kontaminasyonunu potasyum fosfat (0.41 mg/l) tuzlarına göre 1,60 mg/l daha yüksek saptadık. Bu sonucun FDA tarafından önerilen alüminyum maruziyeti için 5 µg/kg/gün'lük sınırının aşılması konusunda ciddi bir katkı olabileceği söylenebilir.

- Alüminyum kontaminasyonuna önemli derecede katkısı olan kalsiyum tuzlarından kalsiyum glukonatın (3.35 mg/l) yerine kalsiyum kloridin (0.93 mg/l) tercih edilmesi kümülatif alüminyum maruziyetini 2.42 mg/l'e kadar azaltılabileceği vurgusu yapılmıştır.
- Son ürün olarak hazırlanmış TPN solüsyonlarında toplam alüminyum içeriği öngörülenin de üzerinde olabileceği, bu durum kullanılan paketlenme türüne göre farklılık gösterebileceği ve kontaminasyonu ayrıca kullanılan serum setlerinin, şırıngaların ve bütretlerin de artabileceği sonucuna varılmıştır.
- Literatürde TPN solüsyonlarını paketlenmede kullanılan EVA'nın alüminyum kontaminasyonuna katkısı açısından yapılmış bir çalışma olmaması nedeni ile çalışmamız bu anlamda bir başlangıç noktası niteliğindedir ve cama göre alüminyum kontaminasyonunu arttırması literatüre olan ilk katkıdır.
- Bugüne kadar bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar arasında parenteral ilaçlarda alüminyum kontaminasyonunu araştıran başka bir çalışma yoktur.
- Parenteral ilaçlarda baktığımız alüminyum kontaminasyonu 18 ürünün 9 tanesinde saptandı. Alüminyum içeriği en yüksek 5.67 mg/l olarak klasik amfoterisin b'de saptadık. Prematürelde renal immaturite göz önünde bulundurulacak olursa, klasik amfoterisin b'nin antifungal olarak kullanılması alüminyum yükünü daha da arttıracak ve toksisitenin oluşmasını hızlandıracaktır. Bu anlamda alüminyum kontaminasyonu 0.13 mg/l gibi çok düşük saptanan lipozomal amfoterisin b'nin yenidoğanlarda antifungal olarak tercih edilmesi önem kazanmaktadır. Ayrıca kafein sitrat (5.59 mg/l), vitamin K (3.54 mg/l), ampisilin (1.83 mg/l), gentamisin (1.79 mg/l), amikasin (1.70 mg/l), sefepim (0.38 mg/l) ve furosemid ampulde (0.58 mg/l) alüminyum kontaminasyonu saptadık. Bu anlamda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan parenteral form ilaçlarda alüminyum kontaminasyonunu değerlendiren başka bir çalışma literatürde yer almamaktadır. Çalışmamız bu açıdan da

yenidoğanlarda alüminyum kontaminasyonu konusu hakkında yapılacak yeni ve daha geniş çalışmalara başlangıç yaklaşımı sunmaktadır.

- Perinatal bakım alanındaki gelişmelerle preterm bebeklerde sağkalım oranlarını arttırması nedeni ile artık prematürelerin temel sorunu mortaliteleri değil, morbiditeleri olmuştur. Önemli neonatal morbiditeleri; bronkopulmoner displazi, intraventricüler hemoraji, nekrotizan enterokolit olarak sayılacak olursa bu klinik tablolara uzun dönem komplikasyonu olarak hali hazırdaki nörolojik problemlerine ilaveten alüminyum toksisitesine bağlı oluşacak nörobilişsel ve kognitif problemler önem kazanmaktadır. Bu anlamda 1000 gramlık bir hipotetik hasta modelinde hastanede yatışının devam ettiği süre boyunca kalabileceği alüminyum maruziyeti hesaplanabilmiş ve öngörülebilmıştır. Bu konunun klinik anlamda göz ardı ediliyor olması uzun dönemde oluşabilecek olan komplikasyonların ciddiyetini daha da arttırmaktadır.
- Yenidoğanlarda kullanılan tüm parenteral ürünlerin alüminyum içeriği belirlenmeli ve alüminyum miktarı etiket kısmına belirtilmesi zorunlu olmalıdır.
- Yenidoğanlara TPN hazırlanırken alüminyum içeriği en düşük ürünler tercih edilmeli ve kümülatif doz TPN order etiketine yazılmalıdır.
- TPN kaynaklı alüminyum kontaminasyonu ve ayrıca kullanılan diğer tüm parenteral ürünlerdeki öngörülen kümülatif alüminyum maruziyeti dikkate alınarak yenidoğan bebeklerin günlük orderları ve tedavileri düzenlenmeli, ayrıca FDA tarafından önerilen 5 µg/kg/gün'lük değer üzerine çıkmamasına dikkat edilmelidir.
- Çalışmamızın raporu Sağlık Bakanlığı'na gönderilecek, Sağlık Bakanlığı'nın bu konu hakkında bilgilendirilmesi sağlanacak; yenidoğanlarda kullanılan ürünlerin üzerine alüminyum içeriğini gösteren etiketlerin bulunması önerilecektir.

Sonuç olarak parenteral olarak beslenen ve tedavi gören preterm bebekler alüminyum toksisitesi riski ile karşı karşıyadır. Nörolojik gelişimde bozulmaya sebep olan bu durum, ileride çocukların biyolojik yapılarını, düşünme yetilerini, hareketlerini, duyularını, duygularını, aileleri ve toplum ile ilişkilerini etkileyebilecek bir tehlikedir. Alüminyumun organizmaya girmesine kısmen engel olmak ve paranteral solüsyonlarının daha sağlıklı kullanımlarını sağlamak için, parenteral beslenmeden tolere edilen en kısa süre içerisinde enteral beslenmeye geçilmeli ve devam ettirilmeli, TPN hazırlanırken kullanılan ürünlerin en düşük alüminyum içeriğine sahip olmasına zen göstermeli, parenteral beslenme solüsyonlarının hazırlandıkları cihazlardan, kondukları saklama kaplarından ve uygulandıkları malzemelerden kaynaklanabilecek alüminyum kontaminasyonu değerlendirilmelidir ve uygun önlemler alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Frederick A, Moore DVF, Richard J, et al. Compared with parenteral reduces postoperative septic complications. *Ann Surg* 1992;190:172-82.
2. Dudrick SJ WD, Vars HM, Rhoads JE, Long-term total parenteral nutrition with growth, development and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
3. Vinnars E WD. History of parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:225.
4. Johnson T, Sexton E, Managing children and adolescents on parenteral nutrition: challenges for the nutritional support team. *Proceedings of the Nutrition Society* 2007;65:217-21.
5. AL S. *Nutritional Care for High-Risk Newborns*. Chicago. Precept Press; 2000.
6. Hay WW, Jr. Aggressive Nutrition of the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* 2013;21:32-5.
7. Margaret A. Berry HC, Robert H. Usher A. Growth of Very Premature Infants Fed Intravenous Hyperalimentation and Calcium-supplemented Formula. *Pediatrics* 1997;100:647-53.
8. Lima-Rogel V, Romano-Moreno S, de Jesús López et al. Aluminum Contamination in Parenteral Nutrition Admixtures for Low-Birth-Weight Preterm Infants in Mexico. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014;100:112-21.
9. Poole RL, Pieroni KP, Gaskari S, Dixon T, Kerner JA. Aluminum exposure in neonatal patients using the least contaminated parenteral nutrition solution products. *Nutrients* 2012;4:1566-74.
10. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:429-35.
11. J Sizon BW, the ESF Network Coordination Committee. Early developmental care for preterm neonates: a call for more research. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2004;89:F384-F9.
12. Ward R. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003;110:8-16.
13. Fund UN. *A world fit for children statistical review*. UNICEF. 2007;6.
14. Heron M, Sutton PD, Xu J, et al. Guyer B. Annual summary of vital statistics: 2007. *Pediatrics* 2010;125:4-15.
15. Sabahat Tezcan. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması*. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği 2009:159-60.
16. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:147 -8.

17. Radmacher PG, Looney SW, Rafail ST, Adamkin DH. Prediction of extrauterine growth retardation (EUGR) in VVLBW infants. *J Perinatol* 2003;23:392-5.
18. PJ T. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants – what are optimal growth rates. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2007;45:152-4.
19. Heird WC. Amino acid and energy needs of pediatric patients receiving parenteral nutrition. *Pediatric clinics of North America* 1995;42:765-89.
20. Brine E, Ernst JA. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004;4:133-55.
21. Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clinics in Perinatology* 2001;29:225-44.
22. Denne SC, Poindexter BB. Evidence Supporting Early Nutritional Support with Parenteral Amino Acid Infusion. *Seminars in Perinatology* 2007;31:56-60.
23. 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.
24. Te Braake FW, van den Akker CH, Riedijk MA, van Goudoever JB. Parenteral amino acid and energy administration to premature infants in early life. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:11-8.
25. Uhing MR, Das UG. Optimizing Growth in the Preterm Infant. *Clinics in Perinatology* 2009;36:165-76.
26. Bulbul A, Okan F, Bulbul L, Nuhoglu A. Effect of low versus high early parenteral nutrition on plasma amino acid profiles in very low birth-weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:770-6.
27. Kotsopoulos K, Benadiba-Torch A, Cuddy A, Shah PS. Safety and efficacy of early amino acids in preterm <28 weeks gestation: prospective observational comparison. *J Perinatol* 2006;26:749-54.
28. Mahaveer A, Grime C, Morgan C. Increasing early protein intake is associated with a reduction in insulin-treated hyperglycemia in very preterm infants. *Nutr Clin Pract* 2012;27:399-405.
29. Blanco CL, Falck A, Green BK, Cornell JE, Gong AK. Metabolic Responses to Early and High Protein Supplementation in a Randomized Trial Evaluating the Prevention of Hyperkalemia in Extremely Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics* 2008;153:535-40.
30. Clark RH, Chace DH, Spitzer AR. Effects of Two Different Doses of Amino Acid Supplementation on Growth and Blood Amino Acid Levels in Premature Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* 2007;120:1286-96.
31. Tsang RC. Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines. 2nd edition. New York: Williams & Wilkins; 1993.
32. Chawla D, Thukral A, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Parenteral nutrition. *The Indian Journal of Pediatrics* 2008;75:377-83.

33. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-21.
34. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, Reeds PJ, Bier DM. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791-800.
35. Hay WW. Strategies for Feeding the Preterm Infant. *Neonatology* 2008;94:245-54.
36. Sunehag AL. The Role of Parenteral Lipids in Supporting Gluconeogenesis in Very Premature Infants. *Pediatr Res* 2003;54:480-6.
37. Bresson JL, Narcy P, Putet G, et al. Energy Substrate Utilization in Infants Receiving Total Parenteral Nutrition with Different Glucose to Fat Ratios. *Pediatr Res* 1989;25:645-8.
38. Fitzgerald MJ, Goto M Fau, Myers TF, et al. Early metabolic effects of sepsis in the preterm infant: lactic acidosis and increased glucose requirement. *The Journal of pediatrics* 1992;121:351-5.
39. Kanarek KS, Santeiro MI Fau, Malone JI. Continuous infusion of insulin in hyperglycemic low-birth weight infants receiving parenteral nutrition with and without lipid emulsion. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1991;29: 417-20.
40. Shulman RJ. New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:253-8.
41. Koletzko B. Parenteral lipid infusion in infancy: physiological basis and clinical relevance. *Clinical nutrition* 2002;21:53-65.
42. Cooke RJ, Yeh Y, Gibson D, Debo D, Bell GL. Soybean oil emulsion administration during parenteral nutrition in the preterm infant: effect on essential fatty acid, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of pediatrics* 1987;111:767-73.
43. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *American Journal of Diseases of Children* 1988;142:145-52.
44. Dene SC PB, Leitch CA. Parenteral nutrition. In: Fanaroff AA MR, editor. *Neonatal-perinatal medicine* St. Louis: Mosby; 2002. p. 598-617.
45. Smart J. Vulnerability of developing brain to undernutrition. *Upsala journal of medical sciences Supplement* 1989;48:21-41.
46. Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, et al. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early human development* 2012;88:25-9.
47. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Seminars in Neonatology* 2001;6:437-449.
48. Clandinin M, Chappell J, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early human development* 1980;4:121-9.
49. Martinez M, Ballabriga A. Effects of parenteral nutrition with high doses of linoleate on the developing human liver and brain. *Lipids* 1987;22:133-8.

50. Koksall N, Kavurt AV, Cetinkaya M, Ozarda Y, Ozkan H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatr Int* 2011;53:562-6.
51. Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, et al. 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. *The American journal of clinical nutrition* 2012; 40:96-9.
52. Hay WW. Intravenous nutrition of the very preterm neonate. *Acta Paediatrica* 2005;94:47-56.
53. Gürsoy T, Yurdakök M. Prematüre bebeklerin beslenmesi. Ankara Abbott Yayınları; 2002.
54. Hageman JR, Mcculloch K, Gora P, et al. Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Critical care medicine* 1983;11:794-8.
55. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993;91:83-7.
56. Lloyd TR, Boucek MM. Effect of intralipid on the neonatal pulmonary bed: an echographic study. *The Journal of pediatrics* 1986;108:130-3.
57. Pitkanen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991;29:56-9.
58. 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.
59. Taeusch W, Ballard RA, Avery ME, Schaffer AJ. Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn Saunders; 1991.
60. Lorenz JM, Kleinman LI, Ahmed G, Markarian K. Phases of fluid and electrolyte homeostasis in the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1995;96:484-9.
61. JC V. AGA infants in a thermoneutral environment during the first week of life. *Clin Perinatol* 1988;15:863.
62. Bakar Coşkun BA. Metaller ve İnsan Sağlığı: Yirminci Yüzyıldan Bugüne ve Geleceğe Miras Kalan Çevre Sağlığı Sorunu. (Doktora Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1999.
63. Alan S. Alüminyum Raporu. Orta Anadolu İhracatçı Birlikleri Genel Sekreterliği, 2008.
64. Alfrey AC. Role of iron and oxygen radicals in the progression of chronic renal failure. *American journal of kidney diseases* 1994;23:183-7.
65. Anthony J, Fadl S, Mason C, Davison A, Berry J. Absorption, deposition and distribution of dietary aluminium in immature rats: Effects of dietary vitamin D3 and food-borne chelating agent. *Journal of Environmental Science & Health Part B* 1986;21:191-205.
66. Arbour P. Molten aluminium inhalation in the nose and ethmoid sinus. Report of an unusual case. *Rhinology* 1991;29:239-41.
67. Arieff AI, Cooper JD, Armstrong D, Lazarowitz VC. Dementia, renal failure, and brain aluminum. *Annals of internal medicine* 1979;90:741-7.

68. Bakir A, Hryhorczuk DO, Berman E, Dunea G. Acute fatal hyperaluminemic encephalopathy in undialyzed and recently dialyzed uremic patients. *ASAIO transactions/American Society for Artificial Internal Organs* 1986;32:171.
69. The United States Department of Health and Human Services. *Toxicological Profile For Aluminum* Atlanta, Georgia, USA; 2008.
70. Bast-Pettersen R, Drabløs PA, Goffeng LO, Thomassen Y, Torres CG. Neuropsychological deficit among elderly workers in aluminum production. *American journal of industrial medicine* 1994;25:649-62.
71. Alfrey AC. Aluminum intoxication. *New England Journal of Medicine* 1984;310:1113-5.
72. Bataineh H, Al-Hamood M, Elbetieha A. Assessment of aggression, sexual behavior and fertility in adult male rat following long-term ingestion of four industrial metals salts. *Human & experimental toxicology* 1998;17:570-6.
73. Bayder T, Aydin A, Duru S, İşimer A, Şahin G. Aluminum in enteral nutrition formulas and parenteral solutions. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 1997;35:277-81.
74. Bishop N, Robinson M, Lendon M, et al. Increased concentration of aluminium in the brain of a parenterally fed preterm infant. *Archives of disease in childhood* 1989;64:1316-7.
75. Bittar EE, Huang YP. The behavior of the ouabain-insensitive sodium efflux in single barnacle muscle fibers toward the microinjection of aluminum. *Toxicology and applied pharmacology* 1990;106:71-9.
76. Blundell G, Henderson W, Price E. Soil particles in the tissues of the foot in endemic elephantiasis of the lower legs. *Annals of tropical medicine and parasitology* 1989;83:381-5.
77. Bolla KI, Briefel G, Spector D, et al. Neurocognitive effects of aluminum. *Archives of neurology* 1992;49:1021-6.
78. Nayak P. Aluminum: impacts and disease. *Environmental research*. 2002;89:101-15.
79. Burnatowska-Hledin M, Kaiser L, Mayor G. Aluminum, parathyroid hormone, and osteomalacia. *Special topics in endocrinology and metabolism* 1982;5:201-26.
80. Anane R, Creppy E. Lipid peroxidation as pathway of aluminium cytotoxicity in human skin fibroblast cultures: prevention by superoxide dismutase, catalase and vitamins E and C. *Human & experimental toxicology* 2001;20:477-81.
81. Exley C, Burgess E, Day JP, Jeffery EH, Yokel RA. Aluminum toxicokinetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 1996;48:569-84.
82. Feinroth M, Berlyne G. Aluminum absorption in the rat everted gut sac. *Mineral and electrolyte metabolism* 1982;8:29-35.
83. Fernandez E, Amoedo M, Montoliu J. Level-dependent inhibitory effect of hyperaluminemia on parathyroid hormone secretion in patients with end-stage renal failure. *The European journal of medicine* 1992;1:482-4.

84. Fernandez-Martin JL, Canteros A, Alles A, Massari P, Cannataia J. Aluminum exposure in chronic renal failure in iberoamerica at the end of the 1990s: overview and perspectives. *The American journal of the medical sciences* 2000;320:96-9.
85. Fiejka M, Fiejka E, Diugaszek M. Effect of aluminium hydroxide administration on normal mice: tissue distribution and ultrastructural localization of aluminium in liver. *Pharmacology & toxicology* 1996;78:123-8.
86. Filipek LH, Nordstrom DK, Ficklin WH. Interaction of acid mine drainage with waters and sediments of West Squaw Creek in the West Shasta Mining District, California. *Environmental science & technology* 1987;21:388-96.
87. Kawahara M, Kato-Negishi M. Link between aluminum and the pathogenesis of Alzheimer's disease: the integration of the aluminum and amyloid cascade hypotheses. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2011;24:51-5.
88. Flarend R, Bin T, Elmore D, Hem S. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium. *Food and Chemical Toxicology* 2001;39:163-8.
89. Flaten TP. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain research bulletin* 2001;55:187-96.
90. Flora S, Dhawan M, Tandon S. Effects of combined exposure to aluminium and ethanol on aluminium body burden and some neuronal, hepatic and haematopoietic biochemical variables in the rat. *Human & experimental toxicology* 1991;10:45-8.
91. Fulton B, Jeffery EH. Heme oxygenase induction. *Biological trace element research* 1994;40:9-19.
92. Fulton B, Jeffery EH. The temporal relationship between hepatic GSH loss, heme oxygenase induction, and cytochrome P450 loss following intraperitoneal aluminum administration to mice. *Toxicology and applied Pharmacology* 1994;127:291-7.
93. Galle P. The toxicity of aluminum. *Recherche* 1986;17:766-75.
94. Ganrot P. Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environmental health perspectives* 1986;65:363.
95. Garay G, Grosso S, Douthat W, et al. Influence of aluminium overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1996;11:65-8.
96. Garbossa G, Gutnisky A, Nesse A. Depressed erythroid progenitor cell activity in aluminum overloaded mice. *Mineral and electrolyte metabolism* 1995;22:214-8.
97. Ghetti B, Musicco M, Norton J, Bugiani O. Nerve cell loss in the progressive encephalopathy induced by aluminum powder. A morphologic and semiquantitative study of the Purkinje cells. *Neuropathology and applied neurobiology* 1985;11:31-53.
98. Golub MS, Germann SL. Aluminum effects on operant performance and food motivation of mice. *Neurotoxicology and teratology* 1998;20:421-7.

99. Gómez M, Sánchez DJ, Llobet JM, Corbella J, Domingo J. The effect of age on aluminum retention in rats. *Toxicology* 1997;116:1-8.
100. Gomez-Alonso C, Menendez-Rodriguez P, Virgos-Soriano M, et al. Aluminum-induced osteogenesis in osteopenic rats with normal renal function. *Calcified tissue international* 1999;64:534-41.
101. Cochran M, Goddard G, Ramm G, et al. Absorbed aluminium is found with two cytosolic protein fractions, other than ferritin, in the rat duodenum. *Gut* 1993;34:643-6.
102. Greger J. Aluminum metabolism. *Annual review of nutrition* 1993;13:43-63.
103. Han J, Dunn MA. Effect of dietary aluminum on tissue nonheme iron and ferritin levels in the chick. *Toxicology* 1999;142:97-109.
104. Hantson P, Mahieu P, Gersdorff M, Sindic C, Lauwerys R. Encephalopathy with seizures after use of aluminium-containing bone cement. *The Lancet* 1994;344:1647.
105. Hirschberg R, Von Herrath D, Voss R, et al. Organ distribution of aluminium in uremic rats: influence of parathyroid hormone and 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *Mineral and electrolyte metabolism* 1984;11:106-10.
106. Hosovski E, Mastelica Z, Sunderić D, Radulović D. Mental abilities of workers exposed to aluminium. *La Medicina del lavoro* 1989;81:119-23.
107. Indridason OS, Pieper CF, Quarles LD. Predictors of Short-Term Changes in Serum Intact Parathyroid Hormone Levels in Hemodialysis Patients: Role of Phosphorus, Calcium, and Gender 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998;83:3860-6.
108. Ittel T. Determinants of gastrointestinal absorption and distribution of aluminium in health and uraemia. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1993;8:17-24.
109. Jeffery E, Abreo K, Burgess E, et al. Aluminum effects on bone formation and remodeling, hematopoiesis and renal function. *J Toxicol Environ Health* 1996;48:649-65.
110. Jeffery E, Jansen H, Dellinger J. In vivo interactions of aluminum with hepatic cytochrome P-450 and metallothionein. *Fundamental and Applied Toxicology* 1987;8:541-8.
111. Jones K, Bennett B. Exposure of man to environmental aluminium an exposure commitment assessment. *Science of the total environment* 1986;52:65-82.
112. Jorgetti V, López BD, Caorsi H, et al. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *The American journal of the medical sciences* 2000;320:76-80.
113. Julka D, Vasishta R, Gill K. Distribution of aluminum in different brain regions and body organs of rat. *Biological trace element research* 1996;52:181-92.
114. Kamboj V, Kar AB. Antitesticular effect of metallic and rare earth salts. *Journal of reproduction and fertility* 1964;7:21-9.

115. Kausz AT, Antonsen JE, Hercz G, et al. Screening plasma aluminum levels in relation to aluminum bone disease among asymptomatic dialysis patients. *American journal of kidney diseases* 1999;34:688-93.
116. Kavoussi L, Gelstein L, Andriole G. Encephalopathy and an elevated serum aluminum level in a patient receiving intravesical alum irrigation for severe urinary hemorrhage. *The Journal of urology* 1986;136:665-7.
117. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Elsevier Health Sciences 2012.
118. Klein GL. The possible adverse effect of the use of aluminum hydroxide in chronic diarrhea. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 1984;3:647.
119. Klein GL, Coburn JW, Lipkin EW. Total parenteral nutrition and its effects on bone metabolism. *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 1994;31:135-67.
120. Klein GL, Herndon DN, Rutan TC, et al. Risk of aluminum accumulation in patients with burns and ways to reduce it. *Journal of Burn Care & Research* 1994;15:354-8.
121. Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992;6:383-93.
122. Exley C. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? *Expert Review of Neurotherapeutics* 2014;14:589-91.
123. Klein G, Ott SM, Alfrey A, et al. Aluminum as a factor in the bone disease of long-term parenteral nutrition. *Transactions of the Association of American Physicians* 1982;95:155-64.
124. Minocha R, Minocha SC, Long SL, Shortle WC. Effects of aluminum on DNA synthesis, cellular polyamines, polyamine biosynthetic enzymes and inorganic ions in cell suspension cultures of a woody plant, *Catharanthus roseus*. *Physiologia Plantarum* 1992;85:417-24.
125. Pauluhn J. Pulmonary Toxicity and Fate of Agglomerated 10 nm and 40 nm Aluminum Oxyhydroxides (AlOOH) following 4-week Inhalation Exposure of Rats: Toxic Effects are determined by agglomerated, not primary Particle Size. *Toxicological Sciences* 2009;35:46-52.
126. Lazarus JM, Lowrie EG, Hampers CL, Merrill JP. Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. *Kidney international Supplement* 1975;2:167-75.
127. Krasovskii G, Vasukovich L, Chariev O. Experimental study of biological effects of leads and aluminum following oral administration. *Environmental health perspectives* 1979;30:47.
128. Cournot-Witmer G, Plachot J. Parathyroid glands in chronic aluminum intoxication. *Ultrastructural pathology* 1990;14:211-9.
129. Cann CE, Prussin, Stanley G, Gordan, Gilbert S. Aluminum uptake by the parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1979;49:543-5.
130. Bellorin-Font EW, Mark E, Stokes Jr, et al. Effects of Aluminum on Bovine Parathyroid Adenylate Cyclase. *Endocrinology* 1985;117:1456-61.

131. Kerr DN, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, Parkinson I. Aluminium intoxication in renal disease. *Aluminium in biology and medicine* 1992;39:123-41.
132. Ebina Y, Okada S, Hamazaki S, Midorikawa O. Liver, kidney, and central nervous system toxicity of aluminum given intraperitoneally to rats: a multiple-dose subchronic study using aluminum nitrilotriacetate. *Toxicology and applied pharmacology* 1984;75:211-8.
133. Sedman AB, Klein GL, Merritt RJ, et al. Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy. *N Engl J Med* 1985;312:1337-43.
134. Advenier E, Landry C, Colomb V, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition and aluminum loading in children on long-term parenteral nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003;36:448-53.
135. Koo WW, Kaplan LA, Bendon R, et al. Response to aluminum in parenteral nutrition during infancy. *The Journal of pediatrics* 1986;109:877-83.
136. Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *New England Journal of Medicine* 1997;336:1557-62.
137. Fewtrell MS, Bishop NJ, Edmonds CJ, Isaacs EB, Lucas A. Aluminum exposure from parenteral nutrition in preterm infants: bone health at 15-year follow-up. *Pediatrics* 2009;124:1372-9.
138. Driscoll M, Driscoll DF. Calculating aluminum content in total parenteral nutrition admixtures. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:312-5.
139. Fausel CA, Newton DW, Driscoll DF, Allen Jr LV. Effect of fat emulsion and supersaturation on calcium phosphate solubility in parenteral nutrient admixtures. *International journal of pharmaceutical compounding* 1996;1:54-9.
140. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics* 1996;97:413-6.
141. Smith BS, Kothari H, Hayes BD, et al. Effect of additive selection on calculated aluminum content of parenteral nutrient solutions. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2007;64:730-9.
142. Poole RL, Schiff L, Hintz SR, et al. Aluminum content of parenteral nutrition in neonates: measured versus calculated levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:208-11.
143. Rabinow BE, Ericson S, Shelborne T. Aluminum in parenteral products: analysis, reduction, and implications for pediatric TPN. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1989;43:132-9.
144. Gura KM, Puder M. Recent developments in aluminium contamination of products used in parenteral nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2006;9:239-46.
145. Migaki EA, Melhart BJ, Dewar CJ, Huston RK. Calcium chloride and sodium phosphate in neonatal parenteral nutrition containing Trophamine: precipitation studies and aluminum content. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:470-5.

146. Leung FY, Grace DM, Alfieri MA, Bradley C. Abnormal trace elements in a patient on total parenteral nutrition with normal renal function. *Clinical biochemistry* 1995;28:297-302.
147. Kruger PC, Parsons PJ, Galusha AL, et al. Excessive Aluminum Accumulation in the Bones of Patients on Long-Term Parenteral Nutrition Postmortem Analysis by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014;38:728-35.
148. Allwood MC. Pharmaceutical aspects of parenteral nutrition: from now to the future. *Nutrition* 2000;16:615-8.
149. Bohrer D, Do Nascimento PC, Becker E, et al. Critical evaluation of the standard hydrolytic resistance test for glasses used for containers for blood and parenteral formulations. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 2004;58:96-105.
150. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Becker E. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part III: Interaction container-chemicals during the heating for sterilisation. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2003;17:107-15.
151. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Carlesso R. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminium. Part II: Amino acids for parenteral nutrition. *Journal of trace elements in medicine and biology* 2001;15:103-8.
152. Bohrer D, do Nascimento PC, Binotto R, Pomblum SC. Influence of the glass packing on the contamination of pharmaceutical products by aluminum. Part I: Salts, glucose, heparin and albumin *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2001;15:95-101.
153. Frey OR, Maier L. Polyethylene vials of calcium gluconate reduce aluminum contamination of TPN. *Annals of Pharmacotherapy* 2000;34:811-2.
154. Gura KM. Aluminum contamination in products used in parenteral nutrition: has anything changed? *Nutrition* 2010;26:585-94.
155. Yokel RA, Unrine JM. Aluminum and Phthalates in Calcium Gluconate; Contribution from Glass and Plastic Packaging. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2016;4:171-201.
156. Klein GL. The aluminum content of parenteral solutions: current status. *Nutrition reviews* 1991;49:74-9.
157. Tsou VM, Young RM, Hart MH, Vanderhoof JA. Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics* 1991;87:148-51.
158. Kirschbaum BB, Schoolwerth AC. Acute aluminum toxicity associated with oral citrate and aluminum-containing antacids. *The American journal of the medical sciences* 1989;297:9-11.
159. Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. *Pharmacology & Therapeutics* 1985;29:255-85.
160. Von Stockhausen H, Schrod L, Brätter P, Rösick U. Aluminium loading in premature infants during intensive care as related to clinical

aspects. Journal of trace elements and electrolytes in health and disease 1990;4:209-13.



TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; uzmanlık eğitim sürecimde, bana bir doktorun her açıdan bilgili olması için özendirmeye ve etik davranışın "Ben bunu bir başkasına yapmam" söyleminin içselleştirildiği zaman gerçekleşeceğini anlatmaya çalışan, ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı tez danışmanım saygı değer hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a; bana insan olma değerlerini öğreten, çalışma disiplini ile örnek olan, tıbbi bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydandığım, yetişmemde emeği geçen, yardım ve desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül Berrin Sevinir'e ve anabilim dalımızdaki diğer tüm saygıdeğer hocalarıma, ayrıca eğitim hayatım boyunca üzerimde emekleri olan tüm öğretmenlerime, tüm yan dal ve tıpta uzmanlık öğrencisi çalışma arkadaşlarıma, tüm çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı klinik ve polikliniklerinde görevli yardımcı sağlık personeli ve çalışanlarımıza, beni var eden, büyüten, yetiştiren, sevgi ve emeklerini bir an bile olsa eksik etmeyen aileme, son olarak sevgi, saygı ve desteğini bir an olsun eksik etmeyen, aile kurumuna olan eşsiz saygı ve özveri dolu tutumu ile uzmanlık eğitim sürecimin ve tezimin her aşamasında bana destek olan hayat arkadaşım Dr. Çiğdem Aşut'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre Aşut

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Bursa Demirtaş Paşa İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Bursa Akıncıtürk İhsan Dikmen Ortaokulu'nda tamamladıktan sonra dört yıllık lise eğitim ve öğrenimimi Bursa Ahmet Hamdi Gökbayrak Anadolu Öğretmen Lisesi'nde Devlet Parasız Yatılı ve Burslu olarak tamamladım. 2001 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp Eğitimi'ne başladım. 10. Yarıyıl ve 11. Yarıyıl ERASMUS programı ile tam burslu olarak Julius-Maximilians-Universität Würzburg'ta Genel Cerrahi, Çocuk Cerrahisi, Çocuk Ürolojisi ve Kardiyoloji Anabilim Dallarında pratik yıl kapsamında intörn olarak eğitim aldım ve aktif olarak çalıştım. Yurda döndükten sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 02.07.2007 yılında tıp doktoru ünvanı ile mezun oldum. 15. Devlet Hizmet Yükümlülüğü Kurası ile atandığım Çankırı Atkaracalar İlçesi'nde zorunlu hizmetimi tamamladım. 2012 yılı İlkbahar dönemi Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi alma hakkı kazandım. Buradaki görevime 23.07.2012 tarihinde tıpta uzmanlık öğrencisi olarak başladım. Tıpta uzmanlık eğitimim devam ettiği dönemde Almanya Federal Cumhuriyeti Kuzey Ren-Vestfalya eyaleti Tıpta Denklik Bürosu'na başvurum sonucunda 23.11.2015 tarihinde tıpta denklik ve eğitimde eşdeğerliliğimi aldım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.