

הזנת-על בפגים:

Total Parenteral Nutrition for Preterm Infants

נייר עמדה זה מוקדש לזכרו של ד"ר יורם (רומי) בנטל,
שבתפקידו כיו"ר האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה יזם
את הקמת הוועדה הזו והגדיר את מטרותיה ויעדיה,
יהי זכרו ברוך

חברי הועדה:

מהאיגוד הישראלי לניאונטולוגיה:

פרופ' אריה ריסקין, פגיה, המרכז הרפואי בני-ציון, חיפה (יו"ר)

ד"ר קובי שיף, פגיה, בית חולים לניאדו, המרכז הרפואי צאנז, נתניה

פרופ' דרור מנדל, פגיה, בית חולים ליס, המרכז הרפואי סוראסקי, תל-אביב

ד"ר קיילה מרקס, פגיה, המרכז הרפואי סורוקה, באר-שבע

ד"ר צופיה באואר, פגיה, בית חולים מאיר, המרכז הרפואי ספיר, כפר-סבא

יועצים מומחים בגסטרואנטרולוגיה ותזונה:

פרופ' רענן שמיר, המכון לגסטרואנטרולוגיה, תזונה ומחלות כבד, מרכז שניידר

לרפואת ילדים, פתח-תקווה

ד"ר קורינה הרטמן, המכון לגסטרואנטרולוגיה, תזונה ומחלות כבד, מרכז

שניידר לרפואת ילדים, פתח-תקווה

מפורום דיאטניות פגים וילודים:

גבי שחר שליט, תזונאית קלינית, פגיה, המרכז הרפואי מאיר, כפר סבא

גבי לילך חופי, תזונאית קלינית, פגיה, המרכז הרפואי קפלן, רחובות

גבי לורן בן-יהודה, פגיה, מרכז שניידר לרפואת ילדים, פתח-תקווה

ייעוץ רוקחי – פרמצבטי:

מגר' מרסלו גולזמן, רוקח קליני, פגיה, המרכז הרפואי כרמל, חיפה

חברי הועדה מודים לפרופ' גיל קלינגר מהפגייה בבי"ח שניידר לילדים על תרומתו וסיועו לעבודת

הועדה בעצות טובות ובהתאמת ההמלצות למצב הקיים בפגיות.

מטרת נייר העמדה: פירוט הקווים המנחים להזנת על בקרב פגים ויילודים והצעה

לתמיסות הזנת על סטנדרטיות מומלצות לשימוש.

תוכן העניינים:

עמודים

3-4	1. תקציר
5-9	2. ההמלצות
10	נספחים:
11-12	א. טבלאות עזר לשימוש בקווים המנחים להזנת-על
13-28	ב. נוסחאות הזנת-על סטנדרטיות מומלצות לשימוש בפגים ויילודים
29	ג. הצעה למודל ניטור ובקרה
30-55	ד. רקע תיאורטי מקיף
56-64	ה. מקורות

תקציר:

תזונה מספקת בשלבים המוקדמים של חיי התינוק משמעותית לא רק לגדילתו אלא גם להתפתחותו ובריאותו בהמשך חייו. ילודים בכלל ופגים בפרט נולדים עם מאגרים תזונתיים מוגבלים. עקב חוסר בשלות של מערכת העיכול ו/או מצבי תחלואה שונים, היכולת להזינם בצורה הולמת בהזנה אנטרלית סמוך ללידה עשויה להיות מוגבלת. הזנת על מהווה פתרון זמין ויחסית בטוח המאפשר מתן מענה לצרכיהם התזונתיים כמו גם לצרכי הגדילה וההתפתחות שלהם. בקרב אוכלוסיית הפגים הצעירים ביותר ובקרב ילודים הסובלים ממומים במערכת העיכול או ממצבי דחק אקוטיים סביב הלידה, הזנת על מהווה טיפול מציל חיים.

הזנת על הולמת מכילה את כלל רכיבי התזונה הנחוצים לתינוק: נוזלים, חלבון, חומצות שומן חיוניות, קלוריות, אלקטרוליטים, ויטמינים, מינרלים ויסודות קורט. על הצוות המטפל בתינוק מונחת האחריות לכך שאופן השימוש בהזנת על ייתן מענה קרוב ככל הניתן לצרכיו התזונתיים. ככלל, יש לשאוף לכך שמשך הטיפול בהזנת על יהיה קצר ככל הניתן. בפרק הזמן בו התינוק מוזן בהזנת על יש לעקוב אחר מצבו ולצמצם ככל הניתן סיבוכים אפשריים הנובעים מסוג הזנה זה, ובמקביל לדאוג לכך שצרכיו התזונתיים יסופקו והוא יגדל כמצופה.

השימוש בנוסחאות הזנת-על סטנדרטיות בפגים וילודים עונה על הדרישות התזונתיות של רוב הפגים בצורה מיטבית והינו בטוח יותר לשימוש על פני הזנת על מותאמת אישית. מאחר ורוב הפגים נזקקים להזנת-על לתקופה מוגבלת עד לביסוס ההזנה האנטרלית, אין צורך במרבית המקרים בהכנות מותאמות אישית של הזנת-על. יש להבטיח מעקב מטבולי ותזונתי רציף ומקצועי על פגים המקבלים הזנת-על מבוססת נוסחאות סטנדרטיות, ולקבוע לפחות מדי יום מהי נוסחת הזנת-העל המתאימה ביותר למצבו של הפג. את השימוש בהכנות מותאמות אישית של הזנת-על יש לייחד למצבים בהם הדרישות התזונתיות של התינוק הן כה גדולות ומורכבות, שהנוסחאות הסטנדרטיות לא יכולות לתת להן מענה (כגון, הזנת-על ממושכת כמו זו הנדרשת בתינוקות הסובלים ממעי קצר).

מטרות הזנת-על מוקדמת בפגים הן :

- א. אספקת חלבון מספקת על-מנת לעודד אצירת חנקן (nitrogen retention) והגעה למאזן חנקן חיובי, החיוניים לגדילה ולהתפתחות המוח.
- ב. אספקת קלוריות מספקת על-מנת לענות על דרישות צריכת האנרגיה, סינתזת חלבונים וגדילה.
- ג. אספקת פחמימות על-מנת למנוע היפוגליקמיה ולספק אנרגיה.
- ד. אספקת שומנים כמקור אנרגיה וכמקור מתן חומצות שומן חיוניות.
- ה. אספקת מרכיבים תזונתיים חיוניים אחרים, כולל מלחים (אלקטרוליטים), מינרלים, במיוחד סידן וזרחן, יסודות קורט וויטמינים.

המלצות למתן הזנת-על לפגים :

בסוף ההמלצה מופיעה בסוגריים דרוג ההמלצה על פי חוזקה (Grade of Recommendation) [GOR]. דירוג זה מתבסס על דירוג עוצמת הראיות (Level of Evidence [LOE]) על פי הספרות העדכנית. לצורך זה, השתמשנו בהגדרות של ה- US Preventive Services Task Force, US Department of Health and Human Services' Agency for Healthcare Research and Quality שאומצו לאחרונה על-ידי האיגוד הניאונטולוגי לשימוש בניירות העמדה שלו.

Sawaya GF, Guirguis-Blake J, LeFevre M, Harris R, Petitti D, U.S. Preventive Services Task Force. Update on the methods of the U.S. Preventive Services Task Force: estimating certainty and magnitude of net benefit. Ann Intern Med 2007;147:871-5.

דרגות ההוכחה (LOE):

Ia	מטה-אנליזה או מחקרים קליניים אקראיים מבוקרים
Ib	לפחות מחקר קליני אקראי מבוקר אחד
IIa	לפחות מחקר קליני מבוקר אחד ללא אקראיות
IIb	לפחות מחקר אחד מעין ניסויי
III	מחקר תיאורי, למשל השוואתי, מחקרי קורלציה או case control
IV	דו"ח וועדת מומחים או דעות, וואו נסיון קליני או רשויות מוערכות

דירוג ההמלצה על פי חוזקה (GOR) נקבע על פי החלוקה הבאה :

עוצמת ההמלצה :

A	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה I
B	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה II או אקסטרפולציה מקטגוריה I
C	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה III או אקסטרפולציה מקטגוריות I או II
D	מבוססת ישירות על הוכחה מקטגוריה IV או אקסטרפולציה מקטגוריות I, II או III

כאמור ההמלצות מבוססות ברובן על דעות מומחים ורק חלקן מבוססות ראיות כמפורט, ולכן משמשות כהמלצות בלבד. בהתעורר צורך רפואי ניתן לסטות מהנחיות אלה על פי שיקול דעת הרופא המטפל, עם תיעוד ההנמקה בגיליון החולה.

המלצות למתן הזנת-על לפגים :

1. חלבון הוא הכוח המניע העיקרי לגדילה והתפתחות. מומלץ לתת לפגים מיד לאחר הלידה הזנת-על הכוללת לפחות 2.5-3.0 גרם/ק"ג/יום של חלבון בצורת תערובת חומצות אמיניות (LOE IIa, GOR B). הדבר מחייב הימצאות מאגר תמיסות הזנת-על סטנדרטיות מוכנות בפגייה (LOE IV, GOR D).
2. מומלץ להעלות בכמות החלבון היומית עד ליעד של 3.5-4.0 גרם/ק"ג/יום (אפילו עד 4.5 גרם/ק"ג/יום בפגים קטנים מ-1000 גרם) עד ליום ה-4-5 לחיים לכל המאוחר (LOE IIa, GOR B). אין לעלות מעל מינון חלבון מקסימאלי של 4.5 ג"ק/ג"יום. יש לעקוב אחרי ערכי BUN או שינן הדם (אוריאה) (ערכים תקינים: BUN עד 30, שווה ערך ל-64 אוריאה בדם, אך כנראה שאפילו עלייה קצרה וחולפת עד 55 ב-BUN או 110 באוריאה איננה בעייתית) (LOE IV, GOR D).
3. קצב עירווי ראשוני של גלוקוזה 4-7 מ"ג/ק"ג/דקה מתאים לרוב היילודים, אם כי ייתכן שתינוקות ELBW (> 1000 גרם) יצטרכו קצב עירווי גבוה יותר של 8-10 מ"ג/ק"ג/דקה (LOE IIb, GOR C).
4. רבים מהפגים הקטנים מאוד ELBW (מתחת ל-1000 גרם משקל לידה) מפתחים היפרגליקמיה משמעותית בימים הראשונים לחיים. לכן, מומלץ להתחיל בפגים אלו במתן קצבי עירווי גלוקוזה נמוכים של 4-5 מ"ג/ק"ג/דקה (6 ג"ק/ג"יום). מומלץ לא לרדת מתחת למינון מינימאלי של 3.5 מ"ג/ק"ג/דקה (LOE III, GOR C).
5. אין המלצה לשימוש שגרתי באינסולין בפגים קטנים ELBW על הזנת-על, אלא אם כן פגים אלה נשארים היפרגליקמיים למרות הזלפת קצב עירווי נמוך מאוד של גלוקוזה בימים הראשונים לחיים (LOE III, GOR D).
6. מומלץ להעלות את קצב עירווי הגלוקוזה בהזנת-על בהדרגה ל-8, 10, 12 ועד ל-16-18 ג"ק/ג"יום במהלך השבוע הראשון לחיים. קצב עירווי גלוקוזה מעל 18 ג"ק/ג"יום איננו רצוי (LOE IIb, GOR C).
7. מומלץ לתת לפחות 1 גרם/ק"ג/יום של תרחיף שומן כבר ביום הראשון לחיים, כדי לספק אנרגיה וחומצות שומן חיוניות (LOE IIa, GOR B).

8. מומלץ להגדיל את מינון תרחיף השומנים בהדרגה (ב-1.0-0.5 גרם/ק"ג/יום) עד למינון מרבי של 3.0-3.5 גרם/ק"ג/יום לקראת סוף השבוע הראשון לחיים. אפשר לעלות במינון אפילו עד 4 גרם/ק"ג/יום בתינוקות חולים כרוניים שיש להם דרישות אנרגטיות גבוהות (LOE IIb, GOR C).
9. יש הצדקה להקטין את מינון תרחיף השומנים עד 3 גרם/ק"ג/יום בפגים עם היפרבילירובינמיה קיצונית (LOE III, GOR C).
10. בפגים יש לתת תרחיפי שומנים לווריד באופן רציף לאורך 24 שעות ביממה (LOE IIa, GOR B), ולהעריך את הסבילות באמצעות ניטור רמות הטריגליצרידים בסרום תוך כדי המתן (עד 250 מ"ג/ד"ל) (LOE IV, GOR D).
11. מומלץ לא להשתמש בתרחיף שומנים המבוסס על שמן סויה בלבד (אינטראליפיד). מתרחיפי השומן המעורבים יש להשתמש רק בתרחיפים שריכוזם 20% (LOE Ia, GOR A).
12. יש לשאוף להגיע ליעד של 90-100 קק"ל/ק"ג/יום מהזנת-על לקראת סוף השבוע הראשון לחיים. בפגים הנמצאים על הזנת-על ממושכת יש צורך במתן יותר אנרגיה, 110-120 קק"ל/ק"ג/יום (LOE IIb, GOR C).
13. היחס המומלץ של אנרגיה לחלבון בהזנת-על הוא במוצע 3.3 גרם חלבון / 100 קק"ל (טווח: 2.7-3.9, כאשר נדרש יחס גבוה יותר ככל שגיל ההיריון ומשקל הלידה קטנים יותר) (LOE IIa, GOR B).
14. ביום הראשון מומלץ לתת 60-100 סמ"ק/ק"ג/יום נוזלים (תינוקות שנולדו במלני"ם VLBW יצטרכו בדרך-כלל את הנפחים הגבוהים יותר בטווח עקב האיבודים הגדולים שלהם) (LOE III, GOR C). מומלץ להקפיד להימנע ממתן עודף נוזלים בתקופת מעבר קריטית זאת, משום שזה מפחית תחלואה נשימתית, PDA ותחלואה ריאתית כרונית BPD (LOE IIa, GOR B). השיטה: הגבלת מתן נוזלים ונתרון, תוך ניטור צמוד של המשקל, מאזן הנוזלים, תפוקת השתן והאלקטרוליטים בסרום.
15. בשלב הבא ניתן להעלות את כמות הנוזלים שנותנים בהדרגה עד ל-150 סמ"ק/ק"ג/יום (טווח: 140-160 סמ"ק/ק"ג/יום) (LOE III, GOR D).

16. אין צורך בתוספת נתון ואשלגן כחלק מהזנת-על מוקדמת הניתנת לפגים ביממה הראשונה לחייהם (LOE IV, GOR D).
17. דרישות האלקטרוליטים בפגים הן בטווחים של: 2-3 מא"ק/ק"ג/יום של נתרן, 1-3 מא"ק/ק"ג/יום אשלגן ו-2-3 מא"ק/ק"ג/יום כלוריד (LOE III, GOR C).
18. מומלץ לתת 1-2 מא"ק/ק"ג/יום אצטט כמלח נתרן או אשלגן על-מנת לתקן חמצת מטבולית (LOE IV, GOR D).
19. יש לתת סידן לפגים מהיום הראשון לחיים. המינונים המומלצים של מינרלים לפגים על הזנת-על הם בטווחים הבאים: 60-100 מ"ג/ק"ג/יום (1.5-2.5 מילימול/ק"ג/יום); 3.0-5.0 מא"ק/ק"ג/יום) סידן, 50-80 מ"ג/ק"ג/יום (1.5-2.5 מילימול/ק"ג/יום) זרחן ו-6.5-10.5 מ"ג/ק"ג/יום (0.25-0.4 מילימול/ק"ג/יום); 0.5-0.8 מא"ק/ק"ג/יום) מגנזיום (LOE IIb, GOR C).
20. יש חשיבות לשמירת היחס האופטימאלי בין סידן לזרחן. היחס הרצוי בהזנת-על הוא 1.3-1.7:1 Ca:P (משקל:משקל / מ"ג/מ"ג) וקרוב ל-1:1 ביחס מולרי (LOE IIb, GOR C).
21. ניתן ורצוי להוסיף אבץ וסלניום כבר מהיום הראשון. אספקה של שאר יסודות הקורט קרוב לוודאי איננה הכרחית עד גיל שבועיים (LOE III, GOR C).
22. אבץ – מומלץ לתת בהזנת-על לפגים עד 0.5 מ"ג/ק"ג/יום ולילודים עד גיל 3 חודשים מספיקים 0.25 מ"ג/ק"ג/יום. אספקה נוספת של אבץ דרושה בפגים עם NEC, במיוחד אחרי כריתת מעי עם איליאוסטומיה (LOE III, GOR C).
23. סלניום – יש לתת לפחות 2-3 מק"ג/ק"ג/יום. בפגים במשקל לידה נמוך מאוד (מלני"ם) רצוי אף מינון גבוה יותר - 5-7 מק"ג/ק"ג/יום (LOE III, GOR C).
24. יש לתת לתינוק על הזנת-על את כל הויטמינים הנדרשים, ויטמינים מסיסים בשומן ומסיסים במים (LOE IV, GOR D). את הויטמינים יש בדרך כלל להוסיף לתמיסת הזנת-העל עד 24 שעות מהמתן (אלא אם כן צוין אחרת על-ידי היצרן).

25. השימוש בנוסחאות הזנת-על סטנדרטיות בפגים ויילודים הוא בטוח ויכול לענות על הדרישות התזונתיות של מרבית הפגים בצורה מיטבית, במיוחד כשמדובר בתקופות לא ארוכות (למשך 2-3 שבועות) (LOE IIb, GOR B).

26. להערכתנו, את השימוש בהכנות מותאמות אישית של הזנת-על יש לייחד למצבים בהם הדרישות התזונתיות של התינוק הן כה גדולות ומורכבות, שהנוסחאות הסטנדרטיות אינן יכולות לתת להן מענה, כפי שניתן לראות בתינוקות חולים מאוד שאינם יציבים מטבולית, וכן לתינוקות הזקוקים להזנת-על לתקופות ארוכות (LOE IIb, GOR B).

27. לאחרונה, הוכנסו לשימוש שקיות הזנת-על סטנדרטיות המבוססות על שקית הזנת-על רב-מדורית מוכנה לשימוש (ready-to-use multi-chamber parenteral bag systems), המכילות מדורים שונים לאבות המזון (חומצות אמיניות, גלוקוזה ושומן), כמו גם מדורים המאפשרים להוסיף מלחים ומרכיבים אחרים לפי הצורך. השימוש במערכות כאלה אפשרי ובטוח גם בפגים, ומאפשר יותר גמישות בשילוב המרכיבים התזונתיים השונים בהתאם לצרכי הפג (LOE IIb, GOR B).

28. נושא ערבוב כל מרכיבי תמיסת הזנת-העל (תמיסת הדקסטרזו והחומצות האמיניות) ביחד עם תרחיף השומנים, הידוע בכינוי All-in-one מצוי בשימוש רב בהזנת-על ביתית, ואפשרי גם בפגייה תוך התאמת הפילטרים (LOE IIb, GOR C).

29. יש חשיבות רבה לשיקול הדעת המקצועי של הצוותים בפגיות השונות בבחירת שיטת הטיפול המיטבית בהתאם למצבם של הפגים ולאמצעים העומדים לרשותם (LOE IV, GOR D).

30. גישת טיפול בצוות רב מקצועי מגבירה את היכולת להעריך נכונה את צרכיו התזונתיים של המטופל, לתכנן טיפול תזונתי העונה על צרכים אלו ולהפחית את הסיכון לסיבוכים מטבוליים (LOE IIb, GOR B).

נספחים:

עמודים

- 11-12 א. טבלאות עזר לשימוש בקווים המנחים להזנת-על
- 13-28 ב. נוסחאות הזנת-על סטנדרטיות מומלצות לשימוש בפגים ויילודים
- 29 ג. הצעה למודל ניטור ובקרה
- 30-55 ד. רקע תיאורטי מקיף
- 56-64 ה. מקורות

הערה כללית חשובה לגבי השימוש בנספחים ומעמדם ביחס לפרק ההמלצות (לעיל) שבנייר העמדה: פרקי הנספחים באים להציע לצוותי הפגיות רקע מדעי והרחבה על הנושאים שהוצגו בהמלצות. נדונים בהם גם נושאים שעדיין לא ניתן לנסחם כהמלצות, מאחר ואין עדיין מספיק מחקרים עליהם (לדוגמא תרחיפי השומן השונים, ובמיוחד אלו מבוססי שמן דגים כמו ה-SMOFLipid). כמו-כן, מוצעים בנספחים פרוטוקולים להתקדמות בהזנת-על, פרוטוקולים למעקב מעבדתי אחר פגים על הזנת-על ונוסחאות סטנדרטיות, שיש כמותם רבים וטובים אחרים, שאינם נופלים מהם. לכן, השימוש המומלץ בנספחים אלו הוא כחומר עזר בלתי מחייב. השימוש בהמלצות המופיעות בנספחים אלו איננו מהווה אישור או אסמכתה לכך שמדובר בהמלצות של האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה, או של מי מחברי הועדה או מהפגיות החברות באיגוד, והדבר אמור במיוחד בכל האמור בשימוש בתכשירים מסחריים המוזכרים בנספחים.

נספח א': טבלאות עזר לשימוש בקווים המנחים להזנת-על:

משקל לידה	> 1000 גר'	1000-1500 גר'	1500-1750 גר'	≤ 1750 גר' ותינוקות במועד
מועד התחלת TPN	סמוך ככל הניתן למועד הלידה ביממה הראשונה (עדיף תוך שעתיים)	תוך 24 שעות מהלידה	לא יאוחר מ 48 שעות ללא הזנה אנטרלית	
Total Fluid Intake (TFI) – ml/kg/day				
יממה 1	80-100	80	80	60-80
יממה 2	100-110	100	100	80-100
יממה 3	110-130	120	120	120
יממה 4 ואילך	130-150	130-150	130-150	130-150
חלבון (גרם/ק"ג/יום)				
יממה 1	3	3	2.5-3	2-3
יעד החל מהיום ה-2-3 לחיים	4-4.5	4	3-3.5	2.5-3.3
הערות	מינון החלבון מתייחס לצריכת החלבון היומית הכוללת (מהזנת על והזנה אנטרלית). יש לנהוג במשנה זהירות ולא לעבור את טווח ההמלצה העליון.			
תמיסת שומן (גרם/ק"ג/יום)				
יממה 1	1-2	1-2	1-2	1-2 (עם התחלת PN)
קצב התקדמות יומי	0.5-1	0.5-1	0.5-1	0.5-1
מינון מקסימאלי	3.5-4.0 גרם/ק"ג/יום (בנוכחות היפרבילירובינמיה קיצונית – 3 גרם/ק"ג/יום)			
הערות	מומלץ להשתמש בתמיסת שומן בריכוז 20% מומלץ מתן רציף במשך 24 שעות יש להתייחס למגבלות המצוינות בעלון היצרן			
גלוקוזה – גרם/ק"ג/יום (מ"ג/ק"ג/דקה)				
מינון התחלתי	6 (4-7) (מינימום 3.5 מ"ג/ק"ג/דקה)			
מינון מקסימאלי	18			
הערות	בהופעת היפרגליקמיה, מומלץ להפחית את קצב עירוי הגלוקוז ובמידה ולא ניתן להשיג נורמוגליקמיה בקצב עירוי גלוקוז של 3.5 מ"ג/ק"ג/דקה, לשקול טיפול באינסולין.			
צריכה קלורית (קק"ל/ק"ג/יום)				
יממה 1	60-80	60-80	60-80	40-60
יממות 2-3	80-100	80-100	80-100	70-90
יממה 4 ואילך	100-120	100-120	90-110	90-100

ניטור מדדים במהלך הזנת-על:

7-14 ימים בדיקות כל	בדיקות יומיות (*)	פרמטר	
+	+	סוכר (Dextro)	פלסמה
+	+	ביקרבונט / BE (גזים)	
+	+	Na	
+	+	K	
+	+	Cl	
+	+	BUN / אוריאה	
+	+	קריאטינין	
+	+	סידן (Ca)	
+		זרחן (P)	
+		מגנזיום (Mg)	
+		פוספטזה בסיסית (ALP)	
+		בילירובין (T/D)	
+	+	טריגליצרידים (TG)	
+		כולסטרול	
+		Total Protein	
+		Albumin	
+		[Pre-albumin]	
+		GOT (AST)	
+		GPT (ALT)	
+		GGT	
+		[Na]	שתן
+		[K]	
+	+	גלוקוז	
+	(**) +	משקל	אחר
+		היקף ראש	

טבלה זו היא בגדר הצעה כוללת ומקיפה מאוד, שבפירושה איננה מחייבת או מחויבת בכל הפגים. אין להסיק ממנה שיש חובה לקחת את כל הבדיקות הרשומות או לבצען בתדירות שצוינה בטבלה. בחירת בדיקות המעקב ותדירותן ייעשה בהתאם למצבו של הפג ולפי שיקול דעתו של הרופא המטפל בפגיה.

[] – בדיקות נוספות אפשריות במידת הצורך

(*) לקיחת דגימות יומיות מומלצת עד שמודגמת התייצבות בערכי הבדיקות, ובהמשך ניתן לרדת בתדירות הבדיקות.

(**) שקילה יומית מומלצת למעט בפגים הנמצאים תחת פרוטוקול minimal handling בימי חייהם הראשונים.

נספח ב': הנוסחאות המומלצות המוצעות להזנת-על בפגים ויילודים בשלבים

השונים של הטיפול בפגייה

15 נוסחאות אלה מייצגות למיטב ידיעתנו את מרב ומיטב הידע התזונתי הקיים כיום. בניסוחן נעזרו חברי הוועדה גם בדוגמאות מהספרות [1-4], וכן מנתונים מפגיות בארץ. המטרה הייתה להציע שילוב תזונתי מיטבי עם מגוון רחב מספיק של תמיסות למצבים השונים ולגישות הטיפול השונות הנהוגות בפגיות בארץ.

מודגש בזה, שנוסחאות הסטנדרטיות הללו אֵינן מחייבות, ויש חשיבות רבה לשיקול הדעת המקצועי של הצוותים בפגיות השונות בבחירת שיטת הטיפול המיטבית בהתאם למצבם של הפגים ולאמצעים העומדים לרשותם.

קודים: לכל תמיסה ניתן קוד זיהוי, לפי המרכיבים הבאים:

D – ריכוז הגלוקוז (הדקסטרוז) בתמיסה,

P – ריכוז החלבון,

WO – ללא אלקטרוליטים (ללא Na וללא K),

EL – עם אלקטרוליטים.

Na – תוספת נתרן מוגדלת.

הערות כלליות:

א. בנוסחאות לפגים הוספנו יותר סידן לפי המומלץ בספרות. דליפת עירווי (אקסטרוזוציה) בעת מתן סידן לווריד בריכוזים גבוהים עלול לגרם לנזק מקומי לעור, לוורידים ולרקמות הרכות. לכן, יש חשיבות למעקב על עירוויים במיוחד פריפריים כולל PICC. הסידן האורגני המצוי בשימוש ברוב תמיסות הזנת-העל כיום בארץ אמור להפחית סיכון זה.

ב. כלוריד הוא מרכיב משני שלא תמיד ניתן לשלוט במדויק בכמות שיש ממנו בתמיסה. למשל, לפעמים בשל ענייני זמינות מלחים בייצור נעשה שימוש בכמויות משתנות של מלחי נתרן-אצטט או אשלגן-אצטט, וזה עשוי להשפיע על כמות הכלוריד הסופית. ערכי הכלוריד המופיעים בנוסחאות הם לכן בגדר הערכה או ערכי יעד, אך ייתכנו סטיות קלות מערכים אלה.

הערה כללית על תוספת תכשירי מולטי-ויטמינים: לאחר הוספת תכשירי מולטי-ויטמינים תמיסות הזנת-על יציבות ומותרות לשימוש למשך זמן קצר וקצוב. לרוב, יש להשלים את השימוש בתמיסה תוך יממה מהוספת התכשיר, אלא אם כן צוין אחרת. לכן, ברבים מבתי החולים הוספת תכשיר המולטי-ויטמינים נעשית בצורה סטרילית (תחת מנדף) בבית המרקחת של בית החולים, או בפגייה עצמה (במידה ויש בה מנדף להכנות), סמוך לחיבור התמיסה ותחילת הזלפתה לתינוק. שני סוגי התכשירים המצויים בשימוש לפגים בארץ:

א. MVI Pediatric (Multi-12/K₁ Pediatric) או Infuvit Pediatric (שני התכשירים זהים):

התכשיר מורכב מתערובת ויטמינים בשני בקבוקונים: בקבוקון 1 מכיל 4 סמ"ק ובקבוקון 2 מכיל 1 סמ"ק. חלק מהויטמינים מסיסים בשומן וחלק במים. יש להוסיף את הויטמינים משני הבקבוקונים לתמיסת הדקסטרוז וחומצות האמינו שמקבל התינוק. תוספת MVI לפגים קטנים מומלצת החל מ-100 סמ"ק תמיסה ליום, אך יש לשקול מתן שלה אף בנפחים קטנים יותר בפגים במשקל לידה נמוך מאוד (> 1000 גרם). יש לעקוב אחרי שקיפות התמיסה, היעדר משקעים ו-א/או שינוי בצבע התמיסה.

המינון היומי:

פרוטוקול 1 - פגים הקטנים מ-1500 גרם (30%):

1.2 סמ"ק מבקבוקון 1

0.3 סמ"ק מבקבוקון 2

סה"כ 1.5 סמ"ק

פרוטוקול 2 - פגים במשקל 1500 גרם עד 3000 גרם (65%):

2.6 סמ"ק מבקבוקון 1

0.6 סמ"ק מבקבוקון 2

סה"כ 3.2 סמ"ק

פרוטוקול 3 - תינוקות מעל 3000 גרם (100%):

בקבוקון 1 מלא (4 סמ"ק)

בקבוקון 2 מלא (1 סמ"ק)

סה"כ 5 סמ"ק

כאמור: ברך-כלל, המיהול הרצוי הוא בתוך לא פחות מ-100 סמ"ק TPN (למעט במקרים של פג קטן מאוד, לפי החלטת ניאונטולוג). לאחר הוספת התכשיר – התמיסה טובה ל-24 שעות בלבד.

ב. Soluivit N (ויטמינים מסיסים במים) ו-Vitalipid N Infant (ויטמינים מסיסים בשומן):

אף שמדובר בשני תכשירים שונים, יש לתת את שניהם לפגים על-מנת למנוע חסר בסוג מסוים של ויטמינים.

המינון היומי:

:Soluivit N

1 סמ"ק/ק"ג מומסים בתוך 10 סמ"ק לפחות של תמיסת הדקסטרוז עם חומצות האמינו (התמיסה המומלצת).

יש מחלקות המקבלות מהיצרן את תמיסות הסטנדרט שלהם כבר עם Soluivit N, ואז אין צורך להוסיף התכשיר בבית החולים. במקרה זה יש לנהוג בהתאם להוראות היצרן (שנותן לתמיסה זו עמידות של עד 3 ימים).

:Vitalipid Infant

1 סמ"ק / ק"ג (עד מינון מקסימאלי של 10 סמ"ק) המוספים לתוך תרחיף השומנים (התמיסה המומלצת בפגים).

יש לזכור שכל 1 סמ"ק/ק"ג מהתכשיר מוסיף גם 100 מ"ג/ק"ג (0.1 גרם/ק"ג) של שומן על-בסיס שמן סויה (שרובו LCT), ויש לכלול זאת בחישוב כמות השומן היומית הכוללת שמקבל הפג. תכשיר זה מוסף רק בבית החולים (ולא על-ידי היצרן) ואז תרחיף השומנים טוב ל-24 שעות בלבד.

א.1. נוסחת הזנת-על לשימוש ביום הראשון לחיים בפגים קטנים:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 200 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 30 יום.

קוד תמיסה: D10P4WO

אזהרה: ריכוז חלבון גבוה. מתאים לשימוש ביום הראשון לחיים בלבד ובנפחים קטנים יחסית. אין לעבור 4.5 גרם חלבון/ק"ג/יום.

הערות: א. תמיסה זו אינה רצויה ביילוד בשל ריכוז החלבון הגבוה.

ב. יש המשתמשים בתמיסה זו גם לשמירת וריד בשלב גמילה מעירווי של פג קטן עם וריד מרכזי (PICC).

Component	Quantity	Intake
	Per 100 ml	Based on 70-100 ml/Kg/day
Amino acids (g)	4.0	2.8-4.0 g/Kg/day
Dextrose (g)	10	7-10 g/Kg/day (4.9-6.9 mg/Kg/min)
Calcium (mEq) (mmol / mg)	2.6 (1.3 / 52)	0.9-1.3 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol / mg)	0	
Magnesium (mEq / mmol)	0	
Sodium (mEq)	0	
Potassium (mEq)	0	
Trace elements	0	
Osmolarity	854.45	
Multi-vitamins	**	
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	1-2	1-2 g/Kg/day [5-10 ml/Kg/day]

** תוספת תכשירי מולטי-ויטמינים לתמיסות הזנת-על סטנדרטיות צריכה להיעשות סמוך להתחלת המתן (תחת מנדף ובתנאים סטריליים בבית המרקחת של בית החולים או בפגיות הערוכות לכך). אחרי הוספת תכשיר המולטי-ויטמינים - התמיסה טובה לשימוש עד 24 שעות. ניתן לשקול לוותר על הוספת תכשיר מולטי-ויטמינים לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית הראשונית שניתנת לפג מיד לאחר הלידה, אך יש להתחיל במתן תוספת מולטי-ויטמינים בהוראות בביקור הבוקר שלמחרת.

א.2. שלוש נוסחאות הזנת-על לשימוש בימים הראשונים לחיים:

ניתנות לשימוש בטווח הימים 1-3 לחיים בהתאם למצבו של הפג תוך ניטור ומעקב צמודים:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 200 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 30 יום.

קודי התמיסות: D5P3.5WO; D7.5P3.5WO; D10P3.5WO

אזהרה: ריכוז חלבון גבוה. מתאים לשימוש בימים הראשונים לחיים בלבד ובנפחים קטנים יחסית. אין לעבור 4.5 גרם חלבון/ק"ג/יום.

Component	Quantity			Intake
	Per 100 ml			Based on 80-120 ml/Kg/day
Amino acids (g)	3.5			2.8-4.2 g/Kg/day
Dextrose (g)	5	7.5	10	5-12 g/Kg/day (3.5-8.3 mg/Kg/min)*
Calcium (mEq) (mmol / mg)	2.6 (1.3 / 52)			1.0-1.6 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol / mg)	0			
Magnesium (mEq / mmol)	0			
Sodium (mEq)	0			
Potassium (mEq)	0			
Trace elements	0			
Osmolarity	5g dextrose - 563.45			
	7.5g dextrose - 689.45			
	10g dextrose - 815.45			
Multi-vitamins	**			
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	1-2			1-2 g/Kg/day [5-10 ml/Kg/day]

* בדרך-כלל מומלץ להתחיל במתן עירווי גלוקוז בקצב של 4.5-6.0 מ"ג/ק"ג/דקה. מומלץ להתחיל בריכוז של 5% או 7.5% דקסטרוז בתמיסות הזנת-על לפגים קטנים מאוד ELBW (>1000 גרם). בשאר הפגים ניתן בדרך כלל להתחיל בתמיסת הזנת-על עם 10% דקסטרוז. יש להימנע מלתת פחות מ-3.5 מ"ג/ק"ג/דקה גלוקוז בעירווי אפילו בפגים קטנים ELBW עם היפרגליקמיה (מקביל ל-100 סמ"ק/ק"ג/יום של תמיסה על-בסיס 5% דקסטרוז או 70 סמ"ק/ק"ג/יום של תמיסה על בסיס 7.5% דקסטרוז).

** תוספת תכשירי מולטי-ויטמינים לתמיסות הזנת-על סטנדרטיות צריכה להיעשות סמוך להתחלת המתן (תחת מנדף ובתנאים סטריליים בבית המרקחת של בית החולים או בפגיות הערוכות לכך). אחרי הוספת תכשיר המולטי-ויטמינים - התמיסה טובה לשימוש עד 24 שעות. ניתן לשקול לוותר על הוספת תכשיר מולטי-ויטמינים לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית הראשונית שניתנת לפג מיד לאחר הלידה, אך יש להתחיל במתן תוספת מולטי-ויטמינים בהוראות בביקור הבוקר שלמחרת.

הערה: ליילוד בשל יש לתת נפחים קטנים יותר מהתמיסה הראשונית הזו 60-70 סמ"ק/ק"ג/יום (כדי לתת פחות נפח נוזלים ופחות חלבון 2.1-2.4 גרם/ק"ג/יום) ולהשתמש בנוסחה עם 10% דקסטרוז.

א.3. נוסחת הזנת-על נוספת לשימוש בימים הראשונים לחיים לפגים קטנים מאוד (ELBW שנולדו במשקל > 1000 גרם) ומתייצגים עם אי-סבילות לריכוזי גלוקוז או חלבון גבוהים ו/או צורך במתן נפחים גדולים יותר בשל דהידרציה: ניתנת לשימוש בטווח הימים 1-3 לחיים בהתאם למצבו של הפג תוך ניטור ומעקב צמודים:

ככלל, חברי הוועדה אינם ממליצים על נוסחה זו, אלא במצבים חריגים ולפי שיקול דעתו של ניאונטולוג בכיר, מאחר והיא עלולה להיות כרוכה במתן נפחים גדולים יחסית ו/או מעט חלבון ו/או מעט גלוקוז, בהשוואה למומלץ בספרות.

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 200 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 30 יום.

קוד התמיסה: D5P2.8WO

Component	Quantity	Intake
	Per 100 ml	Based on 100-150 ml/Kg/day
Amino acids (g)	2.8	2.8-4.2 g/Kg/day
Dextrose (g)	5	5-7.5 g/Kg/day (3.5-5.2 mg/Kg/min)*
Calcium (mEq) (mmol / mg)	2.6 (1.3 / 52)	1.0-1.6 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol / mg)	0	
Magnesium (mEq / mmol)	0	
Sodium (mEq)	0	
Potassium (mEq)	0	
Trace elements	0	
Osmolarity	508.85	
Multi-vitamins	**	
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	1-2	1-2 g/Kg/day [5-10 ml/Kg/day]

**** תוספת תכשירי מולטי-ויטמינים לתמיסות הזנת-על סטנדרטיות צריכה להיעשות סמוך להתחלת המתן (תחת מנדף ובתנאים סטריליים בבית המרקחת של בית החולים או בפגיות הערוכות לכך). אחרי הוספת תכשיר המולטי-ויטמינים - התמיסה טובה לשימוש עד 24 שעות. ניתן לשקול לוותר על הוספת תכשיר מולטי-ויטמינים לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית הראשונית שניתנת לפג מיד לאחר הלידה, אך יש להתחיל במתן תוספת מולטי-ויטמינים בהוראות בביקור הבוקר שלמחרת.**

ב. נוסחאות הזנת-על לפגים לאחר תקופת המעבר הראשונית:

לשימוש שגרתי החל מהיום ה-2-3 לחיים בהתאם למצבו של הפג.

ב.1. שתי נוסחאות עם חלבון גבוה (לפגים קטנים מ-1500 גרם) אופטימאליות:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 300 סמ"ק.

אזהרה: ריכוז חלבון גבוה. מתאים לשימוש בפגים קטנים. אין לעבור 4.5 גרם חלבון/ק"ג/יום.

יציבות התמיסה: 9 ימים. תמיסה זו מייצגת את התמיסה האופטימאלית מבחינת חלבון, יסודות קורט ותוספת אבץ וסלניום – הבעיה משך יציבות התמיסה ולכן אורך חיי המדף קצרים. מתאים רק לפגיות גדולות עם הרבה פגים קטנים הנזקקים לתמיסות אלו בו-זמנית.

קודי התמיסות: D7.5P3.3EL; D10P3.3EL

Component	Quantity		Intake
	Per 100 ml		Based on 120-135 ml/Kg/day
Amino acids (g)	3.3		4.0-4.5 g/Kg/day*
Dextrose (g)	7.5	10	9.0-13.5 g/Kg/day
Calcium (mEq) (mmol / mg)	3.0 (1.5 / 60)		1.8-2.0 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol) (mg)	1.5 (47)		1.8-2.0 mmol/Kg/day
Magnesium (mEq) (mmol / mg)	0.5 (0.25 / 6)		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Sodium (mEq)	3.0		3.6-4.0 mEq/Kg/day
Potassium (mEq)	2.0		2.4-2.7 mEq/Kg/day
Chloride (mEq)	1.1		1.3-1.5 mEq/Kg/day

Acetate (mEq)	1.5	1.8-2.0 mEq/Kg/day
Trace elements	Peditrace – 1 ml + Se – 0.3 mcg + Zn – 65 mcg	
Osmolarity	7.5g dextrose -740.33	
	10g dextrose - 866.33	
Multi-vitamins	**	
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	3.0-3.5	3.0-3.5 g/Kg/day [15-17.5 ml/Kg/day]
Total Fluids		135-150 ml/Kg/day

* אין לעבור 4.5 גרם/ק"ג/חלבון ליום.

** יש להוסיף את תכשיר המולטי-ויטמין לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית סמוך לפני המתן (תחת מנדף בתנאים סטריליים בבית המרקחת או בפגייה). אחרי הוספת מולטי-ויטמינים יש להשתמש בתמיסה תוך 24 שעות.

ב.2. שתי נוסחאות עם חלבון גבוה (לפגים קטנים מ-1500 גרם) - שימושיות:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 300 סמ"ק.

אזהרה: ריכוז חלבון גבוה. מתאים לשימוש בפגים קטנים. אין לעבור 4.5 גרם חלבון/ק"ג/יום.

יציבות התמיסה: 30 ימים. תמיסה זו מייצגת פשרה מסוימת מבחינת חלבון, יסודות קורט ותוספת אבץ וסלניום על-מנת להקנות לתמיסה יציבות גדולה יותר, ולכן אורך חיי המדף סביר, שמתאים גם לפגיות קטנות ובינוניות עם מעט פגים קטנים הנוקקים לתמיסות אלו.

קודי התמיסות: D7.5P3EL; D10P3EL

Component	Quantity		Intake
	Per 100 ml		Based on 130-145 ml/Kg/day
Amino acids (g)	3.0		3.9-4.4 g/Kg/day*
Dextrose (g)	7.5	10	9.8-14.5 g/Kg/day
Calcium (mEq) (mmol / mg)	3.0 (1.5 / 60)		2.0-2.2 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol) (mg)	1.5 (47)		2.0-2.2 mmol/Kg/day
Magnesium (mEq) (mmol / mg)	0.5 (0.25 / 6)		0.6 -0.7 mEq/Kg/day
Sodium (mEq)	3.0		3.9-4.3 mEq/Kg/day
Potassium (mEq)	2.0		2.6 -2.9 mEq/Kg/day
Chloride (mEq)	1.1		1.4-1.6 mEq/Kg/day
Acetate (mEq)	1.5		2.0-2.2 mEq/Kg/day
Trace elements	Peditrace – 1 ml + Se – 0.3 mcg + Zn – 65 mcg		
Osmolarity	7.5g dextrose -716.93		
	10g dextrose - 842.93		

Multi-vitamins	**	
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	3.0-3.5	3.0-3.5 g/Kg/day [15-17.5 ml/Kg/day]
Total Fluids		145-160 ml/Kg/day

* אין לעבור 4.5 גרם/ק"ג/חלבון ליום.

** יש להוסיף את תכשיר המולטי-ויטמין לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית סמוך לפני המתן (תחת מנדף בתנאים סטריליים בבית המרקחת או בפגייה). אחרי הוספת מולטי-ויטמינים יש להשתמש בתמיסה תוך 24 שעות.

ב.3. שתי נוסחאות שגרה לפגים: לשימוש ממושך יותר (מעבר ל-10-7 ימים).

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 300 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 30 יום.

קודי התמיסות: D10P2.8EL; D12.5P2.8EL

Component	Quantity		Intake
	Per 100 ml		Based on 130-140 ml/Kg/day
Amino acids (g)	2.8		3.6-3.9 g/Kg/day
Dextrose (g)	10	12.5	13.0-17.5 g/Kg/day
Calcium (mEq) (mmol / mg)	3.0 (1.5 / 60)		1.9-2.1 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol) (mg)	1.5 (47)		1.9-2.1 mmol/Kg/day
Magnesium (mEq) (mmol / mg)	0.5 (0.25 / 6)		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Sodium (mEq)	3.0		3.9-4.2 mEq/Kg/day
Potassium (mEq)	2.0		2.6-2.8 mEq/Kg/day
Chloride (mEq)	2.0		2.6-2.8 mEq/Kg/day
Acetate (mEq)	0.5		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Trace elements	Peditrace – 1 ml + Se – 0.3 mcg + Zn – 65 mcg		
Osmolarity	10g dextrose - 827.33		
	12.5g dextrose - 953.37		
Multi-vitamins	**		
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	3.0-3.5		3.0-3.5 g/Kg/day [15-17.5 ml/Kg/day]
Total Fluids			145-160 ml/Kg/day

** יש להוסיף את תכשיר המולטי-ויטמין לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית סמוך לפני המתן (תחת מנדף בתנאים סטריליים בבית המרקחת או בפגייה). אחרי הוספת מולטי-ויטמינים יש להשתמש בתמיסה תוך 24 שעות.

ב.4. נוסחאות שגרה לפגים עם איבוד נתרן מוגבר בכליות ו/או טיפול דיורטי:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 300 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 30 יום.

קוד התמיסה: D10P2.8ELNa; D12.5P2.8ELNa

אזהרה: ריכוז נתרן גבוה. יש לנטר רמות אלקטרוליטים בדם.

Component	Quantity		Intake
	Per 100 ml		Based on 130-140 ml/Kg/day
Amino acids (g)	2.8		3.6-3.9 g/Kg/day
Dextrose (g)	10	12.5	13.0-17.5 g/Kg/day
Calcium (mEq) (mmol / mg)	3.6* (1.8 / 72)		1.9-2.1 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol) (mg)	1.8* (56)		1.9-2.1 mmol/Kg/day
Magnesium (mEq) (mmol / mg)	0.5 (0.25 / 6)		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Sodium (mEq)	6.0*		7.8-8.4 mEq/Kg/day
Potassium (mEq)	2.0		2.6-2.8 mEq/Kg/day
Chloride (mEq)	3.9*		5.1-5.5 mEq/Kg/day
Acetate (mEq)	1.0*		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Trace elements	Peditrace – 1 ml + Se – 0.3 mcg + Zn – 65 mcg		
Osmolarity	10g dextrose - 866.4 12.5g dextrose - 992.43		
Multi-vitamins	**		
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	3.0-3.5		3.0-3.5 g/Kg/day [15-17.5 ml/Kg/day]
Total Fluids			145-160 ml/Kg/day

* כמות הנתרן המוגדלת מאפשרת לתת בתמיסה זו יותר זרחן אורגני ולכן גם יותר סידן (כפי שמומלץ בפגים) וכן יותר אצטט, ועדיין לתת גם כמות מוגדלת של כלוריד הדרושה לפגים אלה. יש לנטר צמוד פרופיל ביוכימי בדמם של פגים בימים הראשונים לאחר המעבר לתמיסה זו.

** יש להוסיף את תכשיר המולטי-ויטמין לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית סמוך לפני המתן (תחת מנדף בתנאים סטריליים בבית המרקחת או בפגייה). אחרי הוספת מולטי-ויטמינים יש להשתמש בתמיסה תוך 24 שעות.

ב.5. נוסחת שגרה ליילודים בשלים:

נפח ייצור מומלץ: שקיות של 500 סמ"ק.

יציבות התמיסה: 90 יום.

קודי התמיסות: D10P2.3EL; D12.5P2.3EL

Component	Quantity		Intake
	Per 100 ml		Based on 120-140 ml/Kg/day
Amino acids (g)	2.3		2.8-3.2 g/Kg/day
Dextrose (g)	10	12.5	12.0-17.5 g/Kg/day (8.3-12.1 mg/Kg/min)
Calcium (mEq) (mmol / mg)	2.6 (1.3 / 52)		1.7 -2.0 mmol/Kg/day
Phosphorus (mmol / mg)	1.3 (40)		1.6-1.8 mmol/Kg/day
Magnesium (mEq / mmol / mg)	0.5 (0.25 / 6)		0.6-0.7 mEq/Kg/day
Sodium (mEq)	3.0		3.6-4.2 mEq/Kg/day
Potassium (mEq)	2.0		2.6-3.0 mEq/Kg/day
Chloride (mEq)	2.8		3.4-3.9 mEq/Kg/day
Acetate (mEq)	0		0
Trace elements	Peditrace – 0.8 ml		
Osmolarity	10g dextrose - 791.17		
	12.5g dextrose- 917.17		
Multi-vitamins	**		
Lipid (g) [by separate infusion of 20% IV lipid emulsion]	3.0-3.5		3.0-3.5 g/Kg/day [15-17.5 ml/Kg/day]
Total Fluids			135-155 ml/Kg/day

** יש להוסיף את תכשיר המולטי-ויטמין לתמיסת הזנת-העל הסטנדרטית סמוך לפני המתן (תחת מנדף בתנאים סטריליים בבית המרקחת או בפגייה). אחרי הוספת מולטי-ויטמינים יש להשתמש בתמיסה תוך 24 שעות.

נספח ג': הצעה למודל ניטור ובקרה:

מוצע שלאחר אישור מסמך זה של המלצות, תהפוך הועדה לוועדת מעקב, ניטור ובקרה

על-מנת לבדוק:

- יישום ההמלצות בשטח,
 - מידת השימוש בנוסחאות השונות שהוצעו כסטנדרטים להזנת-על,
 - בטיחות השימוש בתכשירים שהוצעו,
 - ניטור השפעתם על תינוקות ופגים המטופלים ביחידות לטיפול נמרץ יילודים ופגים בארץ.
- כל פגייה תתבקש לאסוף את הנתונים הבאים (כולם או חלקם לפי החלטת מנהל המחלקה) ולהעבירם לוועדה פעם ברבעון על-מנת שזו תוכל לעקוב על יישום ההמלצות והשפעתן, תוך ניטור נושאי בטיחות (מדובר בהעברת מידע וולונטרית אנונימית ובלתי מחייבת):

1. כמות ההזמנות של כל תמיסה סטנדרטית.
2. כמות השימוש בכל תמיסה סטנדרטית.
3. נתונים על כל פג שמקבל הזנת-על לווריד, המהווה מעל 50% מסך התזונה שלו:
 - א. משקל לידה ושבוע היריון בלידה.
 - ב. גיל בשעות בו הותחל במתן הזנת-על.
 - ג. התמיסות שקיבל הפג בהזנת-על לפי ימים.
 - ד. משקל בגיל 3, 7, 14, 21 ... ימים,
 - ה. בדיקות המעבדה הבאות בדם בגיל 3, 7, 14, 21 ... ימים:

- גלוקוז,
- אוריאה / BUN,
- קריאטינין,
- pH (ומדד חומציות מטבולית – ביקרבונט או BE),
- אלקטרוליטים (Cl, K, Na),
- סידן וזרחן,
- טריגליצרידים

כל אירוע חריג (רפואי, מטבולי או טכני) הקשור בשימוש בנוסחאות הסטנדרטיות החדשות שהומלצו במסמך זה ידווח מיידית לחברי הועדה (מעבר לכל הדיווחים האחרים המתחייבים במצב כזה לפי נהלי משרד הבריאות ובית החולים המדובר).

בכל פגייה ימונה אחראי לדיווחים הרבעוניים והמיוחדים לוועדה. בפגיות בהן יש דיאטניות הן ירכזו את הנושא. בפגיות בהן אין דיאטניות, יבחר מנהל המחלקה רופא, אחות או רוקח שירכז את הנושא ויעביר הדיווחים לוועדה.

נספח ד': רקע תיאורטי:

א. מבוא: יעדיה וחשיבותה של התזונה בפגים בכלל והזנת-על בפרט:

שיעורי ההישרדות של פגים עלו מאוד בעשורים האחרונים, במיוחד בפגים שנולדו במשקל לידה נמוך מאוד (מלני"ם, VLBW = Very-Low-Birth-Weight) (קטן מ-1500 גרם). לתזונה חלק מרכזי וחשוב בטיפול בפגים אלה, כמו גם בקביעת עתידם. מטרת התזונה בפגים היא להשיג גדילה חוץ-רחמית בקצב הדומה לזה של העובר ברחם באותו גיל הריון, כולל צבירת אבני הבניין ומרכיבי התזונה הנדרשים [5]. כמו כן, מטרה חשובה לא פחות היא להשיג תוצאה תפקודית (בעיקר נוירו-התפתחותית) כשל יילוד שנולד במועד [6-8].

גדילת האדם היא ייחודית, משום שמבחינה התפתחותית יש חשיבות להזנה שתוביל להתפתחות מיטבית של המוח. יש לזכור שהמוח גדל בצורה מהירה ומתפתח מאוד בתקופה הקריטית שבין שבוע 20-32 [9], ולמעשה הרבה מעבר לכך עד לשבועות 34-36 המוגדרים היום כפגות מאוחרת (late prematurity) [10]. כל פגיעה בהתפתחות המוח בתקופה קריטית זו, כולל מחלות, זיהומים או תת-תזונה עלולה להיות בעלת השלכות נוירו-התפתחותיות לעתיד [8, 9]. המושג "תכנות" (programming) המתייחס לפגיעה שקורית בתקופה קריטית, אך יש לה השלכות ארוכות טווח מטיב להגדיר את הבעיה הזו. לפיכך, המוקד של הגישה התזונתית כיום השתנה משאיפה לספק צרכים תזונתיים בלבד, לגישה כוללת המנסה להעריך את ההשפעות הביולוגיות של איכות התזונה שאנו נותנים על בריאותו והתפתחותו המיידית, אך גם ארוכת הטווח של הפג. ישנן עדויות רבות לכך שלתזונה בחיים המוקדמים יש השלכות בריאותיות והתפתחותיות ארוכות טווח, במיוחד על הגדילה, ההתפתחות הקוגניטיבית, מינרליזציה העצמות, וגם על סיבוכי התסמונת המטבולית והבריאות הקרדיווסקולארית בעתיד הרחוק, בגיל המבוגר [8, 11, 12]. לתזונת הפג בשלבים המוקדמים של חייו השלכות ארוכות טווח על התפתחותו ובריאותו של הפג בהמשך חייו [13]. בראש וראשונה אנו מעוניינים למנוע תת-תזונה של הפג שתפגע בגדילתו ובהתפתחותו המוחית, אך מצד שני איננו רוצים בהזנת יתר לא מאוזנת ובצבירת שומן על כל השלכותיהם המטבוליות ארוכות הטווח. התחלואות הנלוות של הפג מגבירות את צרכיו האנרגטיים והתזונתיים, והופכות את האתגר התזונתי למורכב עוד יותר. אמנם גדילה מעט איטית יכולה להיטיב אולי עם המערכת הקרדיווסקולארית בעתיד, אך ההשלכות של תת-תזונה ועיכוב בגדילה על התפתחות המוח בתקופה קריטית זו, במיוחד בתקופה

מיד לאחר הלידה, הן כה הרסניות, שהמסר העיקרי לכן הוא של גישה נמרצת למתן תזונה מוקדמת ומיטבית לפגים, על מנת להשיג גדילה מרבית והתפתחות מיטבית [6, 8, 11, 13-17].

הבעיה העיקרית היא שבמקרים רבים, במיוחד בפגים מלני"ם קטנים וחולים מאוד, לא ניתן למרות כל המאמצים למלא את צרכיהם התזונתיים והתוצאה היא עלייה בלתי מספקת במשקל, שלאורך זמן עלולה להוביל לפגיעה גם בהיקף הראש ובגדילה הליניארית [18, 19]. למצב זה שהוגדר כעיכוב בגדילה החוץ-רחמית (extra-uterine growth restriction) יש השלכות נורו-התפתחותיות קשות מעבר לעיכוב בגדילה [6, 16, 20, 21], ולכן יש צורך למזער תופעה זו בכל דרך אפשרית ע"י גישה תזונתית אינטנסיבית מוקדמת מייד עם קבלת הפג לאחר הלידה. בהתאם לגישה זו שכונתה "תזונה מוקדמת אגרסיבית" יש לתת לפגים תמיכה תזונתית מלאה, כולל כל אבות המזון ומרכיבי התזונה, כמה שיותר מוקדם לאחר הלידה על-מנת להימנע מהמצב הקטבולי הנובע מניתוקו של הפג מהאספקה השוטפת של אבות המזון ברחם ומהתחלואה המוקדמת, נשימתית בעיקרה, מיד לאחר הלידה [7, 14, 22, 23]. אספקה שוטפת של אבות המזון בכמויות הנדרשות לפגים היא אתגר לא פשוט, מאחר ומערכת העיכול הבלתי בשלה של הפג איננה יכולה להתמודד עם כלכלה כזו. המשמעות היא צורך במתן הזנת-על (parenteral nutrition) מלאה מוקדמת במיוחד לפגים שנולדו במלני"ם [6, 19, 24]. זו הסיבה שיילודים, ובמיוחד פגים, מהווים את קבוצת החולים הגדולה ביותר המקבלת הזנת-על [25].

יש להתחיל במן הזנת-על לפגים קטנים בהקדם האפשרי לאחר הלידה, כבר בשעות הראשונות לחיים, ולכל המאוחר במהלך היממה הראשונה לחייהם [6, 7], וזאת על-מנת למזער איבוד משקל, לתקן עיכוב תוך-רחמי בגדילה ובתזונה, ולענות על הצריכה המטבולית הגבוהה של הפג, במיוחד אם הוא חולה [26]. הודגם כי מתן הזנת-על מוקדמת משפר את מצבו של הפג מבחינת תחלואה [26] ומביא לשיפור בתוצאות לטווח רחוק הן מבחינת הגדילה והן מבחינת התפתחותו הנורולוגית [8, 13, 27, 28].

מטרות הזנת-על מוקדמת בפגים הן :

- א. אספקת חלבון מספקת על-מנת לעודד אצירת חנקן (nitrogen retention) והגעה למאזן חנקן חיובי, החיוניים לגדילה ולהתפתחות המוח.
- ב. אספקת קלוריות מספקת על-מנת לענות על דרישות צריכת האנרגיה, סינתזת חלבונים וגדילה.
- ג. אספקת פחמימות על-מנת למנוע היפוגליקמיה ולספק אנרגיה.

ד. אספקת שומנים כמקור אנרגיה וכמקור מתן חומצות שומן חיוניות.
ה. אספקת מרכיבים תזונתיים חיוניים אחרים, כולל מלחים (אלקטרוליטים), מינרלים (במיוחד סידן וזרחן, יסודות קורט וויטמינים [1]).

ב. חלבון:

חלבון הוא הכוח המניע העיקרי לגדילה ולהתפתחות המוח בפגים, במיוחד פגים שנולדו במלנ"ם. חסר חלבוני נוצר כבר מהימים הראשונים לחיים [29, 30]. הקשר בין כמות החלבון הנצרכת (protein intake) לבין אצירת החנקן בימים הראשונים לחיים מוכח היטב [29, 31, 32]. כיום ההמלצה היא מתן מוקדם של חומצות אמיניות בכמות מספקת על מנת למנוע או להקטין את איבוד החלבון ולהביא לשיפור בעליית המשקל, עובדה שעשויה להפחית את הסיכון לעיכוב בגדילה החוץ-רחמית ולשיפור תוצאים קליניים (כגון פחות תחלואה ריאתית כרונית (BPD, broncho-pulmonary dysplasia) [31, 33, 34]. מתן מוקדם של חומצות אמיניות לפגים משפר תוצאים על-ידי אספקת אבני הבניין לרקמות (במיוחד המוח) ולחלבונים בעלי תפקידי הגנה (כמו נוגדי חמצון) [32, 35]. מתן מוקדם של חומצות אמיניות מקטין גם את השכיחות והחומרה של היפוגליקמיה ע"י עידוד גלוקוניאוגניזה וגם של היפרגליקמיה בתינוקות שנולדו במלנ"ם, כנראה על-ידי גירוי הפרשה עצמית של אינסולין ופקטורי גדילה דמויי אינסולין (insulin-like growth factors) המעודדים גדילה [7, 36]. מתן חלבון מוקדם, שנעשה ע"י מתן הזנת-על מוקדמת, הכוללת תערובת חומצות אמיניות, לפגים שנולדו במלנ"ם החל מהלידה, עונה על צרכי החלבון הגבוהים שלהם ומונע מאזן חנקן שלילי. פגים קטנים יכולים לסבול צריכה של 3.5-4.0 גרם/ק"ג/יום חלבון תוך שהם מראים שיפור בעלייה במשקל במחיר של עלייה חולפת, קלה יחסית, בשינון הדם (serum urea nitrogen) (או BUN) בשל חמצון החומצות האמיניות, שאיננה קשורה בחמצת משמעותית [32, 33]. מתן זה של חלבון בכמות גבוהה אינו גורם בד"כ לעלייה באמוניה, קרוב לוודאי בשל החמצון המהיר של החומצות האמיניות, ייצור אוריאה והטמעתן בתוך חלבונים [37]. נראה שמתן מינונים גבוהים של חלבון הן בטוחים, אם כי עדיין חסר מידע לגבי הרכב החומצות האמיניות המיטבי שיש לתת לפגים, והאם ייתכנו השלכות נזיר-התפתחותיות עתידיות [38, 39]. מאחר וצריכת החלבון המינימאלית הדרושה למניעת פירוק רקמות היא 2.0-2.5 גרם/ק"ג/יום [31], מומלץ להתחיל במתן תערובת חומצות אמיניות בכמות של 2.0-3.0 גרם/ק"ג/יום מיד לאחר הלידה ולשאוף לעלות בהדרגה עד לצריכה מליאה של חלבון

בכמות של 3.5-4.0 גרם/ק"ג/יום תוך 3-4 ימים [40]. הודגם כי אספקת חלבון בכמות כזו לפגים תורמת לעלייה במשקל ולגדילה ומשפרת את ההתפתחות הנוירולוגית לטווח הרחוק יותר [17], [28, 34]. בפגים קטנים מאוד, שמשקלם קטן מ-1000 גרם (ELBW = Extremely Low Birth-Weight) מומלץ לשקול מתן חלבון אפילו עד 4.0-4.5 גרם/ק"ג/יום, מינון שנסבל על ידם לרוב היטב, וקשור בעלייה טובה יותר במשקל ופחות תחלואה ריאתית כרונית (BPD) [33]. הרכב תערובות חומצות האמיניות הניתנות בהזנת-על לפגים ויילודים תוכנן במיוחד כך שיהיה קרוב עד כמה שניתן לפרופיל החומצות האמיניות כפי שנמדד בדמם של עוברים ודם טבורי של יילודים, או לחילופין בדמם של תינוקות יונקים בני חודש הניזונים מחלב אם בלבד. תערובות חומצות אמיניות אלו מכילות לא רק את החומצות האמיניות החיוניות (essential amino acids), אלא גם חומצות אמיניות שלפגים יכולת מוגבלת לייצרן (conditionally essential amino acids), כולל ציסטאין, גלוטמין, גליצין, היסטידין, טאורין וטירוזין. בטבלה 1 מוצגים הרכביהן של שלוש תערובות חומצות אמיניות המיועדות לשימוש בפגים ויילודים.

טבלה 1: הרכב תערובות חומצות אמיניות המיועדות לשימוש בהזנת-על בפגים

(mg/ml)	TrophAmine (B.Braun)	Primene (Baxter)	Aminovent Infant (Fresenius Kabi)	Human Milk
Essential and conditionally essential amino acids				
Isoleucine	820	670	800	550
Leucine	1400	990	1300	1050
Lysine	820	1090	851	940
Methionine	340	240	312	160
Phenylalanine	480	420	375	510
Threonine	420	370	445	470
Tryptophan	200	200	201	190
Valine	< 16	760	900	550
Cysteine	780	190	520	240
Histidine	480	380	476	240
Tyrosine	240	45	420	590
Non-essential amino acids				
Alanine	540	800	930	390
Arginine	1200	840	750	490
Proline	680	300	971	960
Serine	380	400	767	480
Glycine	360	400	415	250
Aspartate	320	600	?	990
Glutamate	500	990	?	1690
Taurine	25	60	40	30
Ornithine		249		-

Total amino acids (g/l)	100	100	100	
pH, average (range)	5.5 (5.0-6.0)	5.5	(5.5-6.0)	
Osmolarity (mOsm/l)	875	840	885	

ג. פחמימות:

גלוקוזה היא מקור האנרגיה העיקרי והפחמימה היחידה שניתנת בהזנת-על ביילודים בשל זמינותו הגבוהה למוח [7]. בעובר עיקר האנרגיה מגיעה מהאם באמצעות גלוקוזה המועברת דרך השליה. קצב ההעברה הולך וגובר ככל שמתקדם ההיריון על-מנת לאפשר צבירת גליקוגן ומאגרי שומן בטרימסטר השלישי ולקראת הלידה במועד. ביילוד הבשל והבריא התגובה ההורמונאלית והמטבולית בתקופה הפרינטאלית מייד סמוך לאחר הלידה עוברת התאמה כך שהמוח ואיברי הגוף החיוניים יקבלו מספיק דלק לתפקודם התקין. הבעיה בקרב פגים היא שההומיאוסטזה של גלוקוזה עדיין בלתי בשלה בימים הראשונים לחיים, ולכן שכיחות בעיות באיזון הסוכרים – היפוגליקמיה וגם היפרגליקמיה. ההיפוגליקמיה הראשונית נגרמת כתוצאה ממאגרי הגליקוגן והשומן המוגבלים של הפג. בפגים שנולדו במלני"ם לעיתים קרובות מופיעה בהמשך היפרגליקמיה כתוצאה מהמשך ייצור אנדוגני של גלוקוזה על-ידי תאי הכבד, רגישות מופחתת לאינסולין וחסר יחסי של אינסולין [7, 41]. היפרגליקמיה זו קשורה בתחלואה גבוהה ואף בתמותה. מקובל שערכי הגלוקוזה בדם צריכים להישמר בטווחים הרצויים הבאים: מעל 40-45 מ"ג/דצ"ל ביממה הראשונה לחיים [42] ומעל 50 מ"ג/דצ"ל אח"כ; ומתחת 200 מ"ג/דצ"ל, רצוי מתחת ל-180-150 מ"ג/דצ"ל [7, 41, 43-45]. קצב ההעברה של גלוקוזה דרך השלייה בטרימסטר השלישי להריון הוא בסביבות 4 מ"ג/ק"ג/דקה (7 ג"ק"ג/יום). קצב ייצור הגלוקוזה נע בין 5.5 מ"ג/ק"ג/דקה (8 ג"ק"ג/יום) ביילוד בשל בריא ועד ל-8 מ"ג/ק"ג/דקה (11.5 ג"ק"ג/יום) בפגים שנולדו במלני"ם [46-48]. לפי נתונים אלה, נראה שקצב עירוני ראשוני 4-7 מ"ג/ק"ג/דקה של גלוקוזה הוא מתאים לרוב היילודים, אם כי ייתכן שתינוקות ELBW (> 1000 גרם) יצטרכו קצב עירוני גבוה יותר של 8-10 מ"ג/ק"ג/דקה על-מנת להתאים לקצב ייצור הגלוקוזה האנדוגני בכבד ועל-מנת להצליח ולשמור על מאגרי הפחמימות המוגבלים שלהם [48, 49]. רבים מהפגים הקטנים מאוד האלה (ELBW) אינם מצליחים לסבול קצבי עירוני גלוקוזה גבוהים כאלה בימים הראשונים לחיים ללא התפתחות היפרגליקמיה משמעותית. לכן, הגישה כיום היא להתחיל בפגים קטנים (ELBW), מתחת ל-1000 גרם משקל לידה) במתן קצבי עירוני גלוקוזה נמוכים של 4-5 מ"ג/ק"ג/דקה (6 ג"ק"ג/יום). לרוב באמצעות שימוש בתמיסות הזנת-על המכילות 5% דקסטרז

[7, 43]. לעיתים צריך להפחית את קצב עירווי הגלוקוזה בפגים כאלה אפילו עד 3.5 מ"ג/ק"ג/דקה, שמקבילים למתן 100 סמ"ק/ק"ג/יום של תמיסת הזנת-על עם 5% דקסטרוז [36]. יש חשיבות רבה לכך שתינתן לפגים אלה הזנת-על מלאה ומאוזנת, כולל חומצות אמיניות ושומנים, מיד לאחר הלידה, שמאפשרת שמירת ערכי גלוקוזה תקינים בדם בעיקר מגלוקוניאוגניזה שבה הסובסטרט העיקרי הוא גליצרול, כאשר מפחיתים את קצב עירווי הגלוקוזה לווריד [36]. מתן כמות גבוהה יחסית של חומצות אמיניות (2-3 ג"ק"ג/יום) כבר מהיום הראשון לחיים תורם לסבילות טובה יותר לגלוקוזה בפגים קטנים ELBW [32]. נראה שהגישה הנוכחית של מתן קצב עירווי גלוקוזה נמוך יותר כחלק מהזנת-על מליאה היא יותר מוצלחת מהגישה שתמכה במתן מוקדם של אינסולין בנוכחות קצב עירווי גלוקוזה גדולים יותר [43], כנראה בשל תנגודת יחסית לאינסולין שיש לפגים במלנ"ם בשבוע הראשון לחיים [7], אם כי עדיין אין מספיק מידע ארוך טווח על התוצאים של גישה זו בהשוואה להיפרגליקמיה לא מתוקנת או למתן אינסולין [43]. כאשר קצב עירווי נמוך יחסית של גלוקוזה (4-5 מ"ג/ק"ג/דקה, שהם 6 ג"ק"ג/יום) נסבל על-ידי הפג, יש להגדיל את קצב עירווי הגלוקוזה בהזנת-על בהדרגה ל-8, 10, 12 ועד ל-12-16 ג"ק"ג/יום במהלך השבוע הראשון לחיים [7]. הגדלת כמות הגלוקוז ניתנת לביצוע על-ידי מעבר לתמיסות הזנת-על עם 10-12.5% דקסטרוז. קצב עירווי גלוקוזה מעל 18 ג"ק"ג/יום איננו רצוי [7] משום שהוא עובר את יכולת החמצון של גלוקוזה בגוף [50, 51]. אם לא ניתן להעלות בכמות הגלוקוזה, יש לעצור בהתקדמות ולהפחית את מתן הגלוקוזה בהזנת-העל. יש לשקול אז, בהתאם למצב הקליני והתזונתי של התינוק, אפשרות מתן אינסולין במינון התחלתי של 0.05 יחידות/ק"ג/שעה. מתן אינסולין עשוי לסייע בשליטה טובה יותר על רמות הגלוקוזה בדם, לשפר את אספקת האנרגיה ולהגביר את אצירת החנקן וקצב הגדילה. עם זאת, יש להדגיש שנושא מתן אינסולין להפחתת היפרגליקמיה במיוחד בפגים קטנים ELBW שנוי במחלוקת, ולבטח אין עדויות המצדיקות מתן אינסולין בשימוש שגרתי למניעת היפרגליקמיה. לא הוכח שמתן אינסולין מוקדם הוביל להפחתת היפרגליקמיה, הפחתת תמותה, ספסיס, דימום תוך-מוחי, אנטרוקוליטיס נמקית או תחלואה ריאתית כרונית, וגם לא הוביל לשפור בגדילה בפועל [45, 52], בנוסף הועלו חששות כי ייתכן והתמותה הייתה מעט יותר גבוהה בגיל 28 ימים בקבוצת האינסולין המוקדם. למרות שאינסולין הביא לשיעור מופחת של היפרגליקמיות, הוא היה קשור באירועים רבים יותר של היפרגליקמיות, וכן בעלייה מוגברת במשקל שיוחסה להצטברות מסת שומן [43, 52, 53]. נמצא שהאינסולין לא הוביל לשיפור מאזן החלבון, ואף גרם לחמצת לקטית בלתי צפויה [54]. לכן, יש צורך ביותר עדויות על תוצאים ארוכי טווח לגבי השימוש באינסולין, בעיקר בכל הנוגע לגדילה

ולהתפתחות, גם בהשוואה לתוצאים ארוכי טווח של היפרגליקמיה [52]. ניתן לסכם ולומר שהעדויות הנוכחיות אינן תומכות בשימוש שגרתי באינסולין בפגים קטנים ELBW המוזנים בהזנת-על, אפילו לא לתקופות קצרות, אלא אם כן פגים אלה נשארים היפרגליקמיים למרות קצב עירוני נמוך מאוד של גלוקוזה ביממה הראשונה לחיים, ואז מוצדק לנסות ולתקן את ערכי הגלוקוזה בדם, תוך ניטור צמוד על-מנת למנוע היפרגליקמיה, ותוך ניסיון לתת את ההזנה המאוזנת ביותר שניתן בהזנת-על.

ד. שומנים:

בפגים דרישות האנרגיה צריכות לענות גם על הוצאות האנרגיה (energy expenditure) השוטפות וגם על צרכי האנרגיה למטרת גדילה. על-מנת למנוע עיכוב בגדילה לאחר הלידה יש לתת לפגים שנולדו במלני"ם הזנת-על מלאה מיד לאחר לידתם. אמנם חלבונים הם כאמור הכוח המניע לגדילה, אך הסינתזה שלהם היא תהליך דורש אנרגיה, ולכן יש לתת מספיק אנרגיה על-מנת להביא לניצול מרבי ומיטבי של החלבון הניתן בהזנת-העל [28, 29, 31, 55]. שומנים הם מקור טוב מאוד לאנרגיה בשל צפיפות האנרגיה הגבוהה שלהם (יותר קלוריות לכל גרם ליפידים בהשוואה לחלבונים או לפחמימות). לכן, עם מתן החלבון יש לוודא שנותנים בנוסף לפחמימות גם מספיק אנרגיה, דבר המחייב מתן מוקדם של תרחיף שומנים כחלק מהזנת-העל המוקדמת. פגים מסוגלים להתמודד עם מתן התחלתי של 2.4 גרם/ק"ג/יום ואפילו עד 3.6 גרם/ק"ג/יום חלבון בתנאי שמספקים להם מספיק אנרגיה [31]. מחקרים הראו שכמות האנרגיה הניתנת לפגים מלני"ם בימים הראשונים לחייהם היא לרוב הרבה מתחת לצריכה שלהם [29, 56], ורק תוספת של תרחיף שומנים לתערובת החומצות האמיניות והפחמימות שבהזנת העל, קרוב לוודאי כבר מהיום הראשון לחיים, יכולה למנוע זאת [56]. מתן תרחיף שומנים מספק לא רק אנרגיה, אלא גם חומצות שומן חיוניות (essential fatty acids), שמאגריהן בגופו של הפג קטנים, וחומצות שומן ארוכות שרשרת רב בלתי רוויות (LC-PUFA, long chain polyunsaturated fatty acids), במיוחד חומצה דוקוסהקסנואית (DHA, docosahexanoic acid), החשובה להתפתחות המוח והרשתית [57]. חסר בחומצות שומן חיוניות עשוי להתבטא מעבדתית בפגים תוך 3 ימים וקלינית תוך שבוע [58]. מתן מוקדם של 0.5-1.0 גרם/ק"ג/יום תרחיף שומנים (שנותן 0.25 גרם/ק"ג/יום חומצה לינולאית) מהיום ה-1-2 לחיים יכול למנוע מצבי חסר כאלה [40, 58, 59].

בניגוד לדאגה שהייתה בעבר ממתן, במיוחד מוקדם, של תרחיף שומנים לפגים (בשל חשש מסיכון מוגבר לספסיס [60], החמרת היפרבילירובינמיה על רקע הפרעה לקישור בילירובין לאלבומין [61], או הפרעה בחמצון והגברת הסיכון למחלת ריאות כרונית (BPD) [62-64]), היום ההמלצה היא להתחיל במתן מוקדם של תרחיפי שומן, כבר מהיום הראשון (ולא יאוחר מהיום השני) לחיים, על מנת לספק מספיק אנרגיה עם החלבון ולספק חומצות שומן חיוניות, כפי שפורט לעיל. מחקרים חדשים, כולל מטה-אנליזות, הראו שהתחלת מתן מוקדם של תרחיפי שומן לפגים ביומיים הראשונים לחיים, רצוי מייד לאחר הלידה ביום הראשון לחיים, הוא בטוח וגם נסבל היטב. לא נמצא קשר בין מתן מוקדם של תרחיפי שומן לתמותה, תחלואה או סיבוכים משמעותיים מוקדמים או מאוחרים בפגים [55, 65-67], ואף הייתה עדות לשיפור בתוצאים נוירו-התפתחותיים ארוכי טווח [68].

ההמלצה כיום היא לתת לפגים שנולדו במלנ"ם לפחות 1 גרם/ק"ג/יום של תרחיף שומן כבר ביום הראשון לחיים. יש הנוהגים אפילו להתחיל במינון של 2-3 גרם/ק"ג/יום כבר ביום הראשון לחיים [69]. יש להגדיל את המינון בהדרגה (ב-1.0-0.5 גרם/ק"ג/יום), אם יש סבילות טובה ללא היפר-טריגליצרידמיה, עד למינון מרבי של 3.0-3.5 גרם/ק"ג/יום תרחיף שומן לקראת סוף השבוע הראשון לחיים [40, 70]. לעיתים אפשר לעלות במינון תרחיף השומנים אפילו עד 4 גרם/ק"ג/יום בתינוקות חולים כרוניים שיש להם דרישות אנרגטיות גבוהות. לעומת זאת, יש הצדקה להקטין את מינון תרחיף השומנים עד 3 גרם/ק"ג/יום בפגים עם היפרבילירובינמיה ניאונטלית קיצונית, בשל הדאגה שחומצות השומן יכולות לדחוק את הבילירובין מאתרי הקישור על האלבומין בדם.

בפגים קטנים הסבילות לתרחיפי שומנים הטובה ביותר במתן רציף לאורך 24 שעות ביממה [40, 71-73]. כמו-כן, הסבילות טובה יותר בשימוש בתרחיפי שומן בריכוז 20% (לעומת 10%), שהשימוש בהם קשור בפינוי טוב יותר של הטריגליצרידים מהדם ובפחות הצטברות של ליפופרוטאין X (בשל היחס הנמוך יותר של פוספוליפידים לטריגליצרידים בתמיסת 20% לעומת 10%) [74, 75]. כדי להעריך את הסבילות לתרחיפי שומן ביילודים ובפגים יש לנטר את רמות הטריגליצרידים בסרום או בפלסמה, במיוחד במצבים בהם יש סיכון מוגבר לאי-סבילות (מינון גבוה של ליפידים, מצבי קטבוליזם, ספסיס ובפגים קטנים מאוד). במידה ורמות הטריגליצרידים מעל 250 מ"ג/ד"ל, יש לשקול הקטנת המינון היומי [40].

סוגי תרחיפי השומנים (ראה טבלה 2, להלן): **א. תרחיפי שומנים על-בסיס שמן סויה (Intralipid 20%)** הם הוותיקים והמוכרים ביותר ונמצאים בשימוש מזה שנים רבות. שמן הסויה

מורחף בתוך פוספוליפידים ממקור חלמון ביצה, שמוסיפים לו גליצרול על-מנת להפוך את התרחיף לאיזוטוני. הם עשירים בחומצות שומן ω -6 וכן בחומצות שומן רב-בלתי רוויות (PUFA poly unsaturated fatty acids) (= כ-60% מכלל חומצות השומן) [76]. תרחיפי שומן בריכוז 20% מכילים פחות פוספוליפידים ביחס לטריגליצרידים (בהשוואה לתרחיפי שומן 10%), ולכן הם המומלצים בשימוש, כי כך מתאפשרת ספיגה יותר טובה של השומנים ויש פחות היפרטריגליצרידמיה [74, 75]. ב. הדור השני של **תרחיפי שומן מכיל תערובת פיזיקאלית ביחס 1:1 של שמן סויה וטריגליצרידים בעלי שרשרות שומן בינוניות (MCT = medium chain triglycerides) משמן קוקוס (Lipofundin)**. אמנם תכשיר זה מכיל 50% פחות PUFA ω -6, אך עדיין מספיק על-מנת לענות על הצריכה של התינוקות. בהשוואה לטריגליצרידים ארוכי שרשרת (LCT = long chain triglycerides), תרחיפי שומן המבוססים על MCT מסיסים יותר, הפינוי שלהם מהיר יותר, הם עוברים אוקסידציה מהירה יותר, ועמידים יותר לפראוקסידציה [77]. ג. הדור השלישי של **תרחיפי השומן מכיל שמן זית ושמן סויה ביחס של 4:1 (Clinoleic 20%)**. בתרחיפי שומן אלה יש ריכוזים גבוהים של חומצת השומן החד-בלתי רוויה, חומצה אולאית (oleic acid) ושל ויטמין E בצורתו הפעילה ביולוגית (α -tocopherol). בתינוקות הסבילות לתרחיפי השומן האלו על בסיס שמן זית והבטיחות שבשימוש בהם הייתה דומה לאלו של תרחיפי השומן על בסיס סויה, אך רמות חומצות השומן וויטמין E בסרום היו טובות יותר, וגם הייתה ירידה בסמנים לפראוקסידציה [78-80]. ד. **תרחיפי שומן המכילים שמן דגים מהווים את ההתפתחות האחרונה בתחום**. שמן דגים נמצא כיום בצורת תרחיף המכיל שמן דגים בלבד (Omegaven) [81] או כחלק מתערובת המכילה: 30% שמן סויה, 30% MCT, 25% שמן זית ו-15% שמן דגים (SMOFlipid 20%) [82]. שמן דגים עשיר ב-PUFA ω -3, במיוחד EPA (eicosapentaenoic acid) ו-DHA (docosahexaenoic acid). בהשוואה ל-MCT ושמן זית, חומצות שומן ω -3 הן תרכובות ביולוגיות פעילות מאוד בעלות תכונות נוגדות דלקת, שיש להן יתרונות פרמקולוגיים חשובים. תוספת של שמן דגים להזנת-על הביאה להשפעות חיסוניות, כולל הפחתה בכמות חומצות השומן ω -6 ברקמות, והגדלת כמות חומצות השומן ω -3 שנכנסות לתוך הפוספוליפידים של הפלסמה, הטסיות, הכדוריות האדומות והלויקוציטים, וגם לרקמת הריאה, תאי הכבד ורירית המעי. חומצות שומן מטיפוס PUFA ω -3 מעכבות את ייצור הציטוקינים הפרו-אינפלמטוריים (α -TNF, IL-6 ו- β -IL-1) ומשפיעים על ייצור הציטוקינים האנטי-

אינפלמטוריים (IL-10). לחומצות שומן ω -3 PUFA גם השפעות מטבוליות טובות, כולל הפחתה ברמות הטריגליצרידים בפלסמה והגברת חמצון השומנים בכבד ובשרירי השלד. השימוש בתרחיפי שומן על-בסיס שמן דגים הוכח כיעיל במיוחד בטיפול במחלת כבד כולסטטית הקשורה בהזנת-על [81]. הפרוטוקול הטיפולי בצהבת כולסטטית משנית להזנת-על כולל הפסקת כל תרחיפי השומן האחרים ושימוש בתרחיף שומן על-בסיס שמן דגים בלבד (Omegaven) במינון של 1 גרם/ק"ג/יום [81]. הדאגה העיקרית בשימוש בשמן דגים טהור כמקור השומן היא התפתחות חסר בחומצות שומן חיוניות או דימומים, אך עד כה לא דווח על סיבוכים כאלה כתוצאה מטיפול זה [81]. דאגות אלו יכולות להיחסך אולי בשימוש בתערובת תרחיפי השומן, המכילה גם שמן סויה, גם MCT, גם שמן זית וגם שמן דגים (SMOFlipid). תכשיר זה נותן פרופיל חומצות שומן טוב יותר, שקרוב יותר לחלב אם, ומכיל יותר חומצות שומן רב-בלתי רוויות ארוכות שרשרת (LC-PUFA), יש לו אפקט חיובי על תפקוד תאי הכבד בגלל התוספת של חומצות שומן ω -3 משמן הדגים, הוא משפר את התפקודים האנטי-חמצוניים בזכות ה- α -tocopherol [83] וכנראה גם מפחית סיכון לתחלואה ריאתית כרונית (BPD), ושומר על רמות טריגליצרידים ופרופיל ליפו-פרוטאינים טובים יותר, בזכות ההרכב המעורב של מקורות השומן [84]. השימוש בו נמצא בטוח גם באוכלוסיית פגים [82], אם כי המחקר והניסיון בשימוש רוטיני בו בפגים עדיין אינם עשירים מספיק על-מנת להמליץ שימוש כזה בכל הפגים. מטה-אנליזה שנעשתה על השימוש בתכשירי תרחיפי שומן שונים בפגים שנולדו במלנ"ם לא מצאה הבדלים ביו כאלה המבוססים על שמן סויה בלבד וכאלה המכילים תערובת של שמן סויה עם שמנים ממקורות אחרים בכל הנוגע לעליה במשקל, תחלואה ריאתית, היפרטריגליצרידמיה, היפוגליקמיה או תמותה במהלך האשפוז בפגייה. עם זאת, נמצא שהשימוש בתרחיפי שומן מעורבים, שאינם על בסיס שמן סויה בלבד, היה קשור בצורה מובהקת סטטיסטית, אם כי די חלשה, לשיעור מופחת של ספסיס [55, 85]. ממצא זה בצירוף לרגישות הגדולה של פגים שנולדו במלנ"ם למחלת כבד כולסטטית הקשורה במתן הזנת-על, והקשר בין נוכחות מעט שמן דגים בתערובת השומנים בתרחיף לבין הפחתה בשיעור ההיפרבילירובינמיה והכולסטזיס, מעלה שוב את שאלת ההצדקה בשימוש רוטיני בתכשיר כזה (המכיל ייצוג של כל השמנים השונים על יתרונותיהם) בפגים בעתיד [85], דבר שמחייב עוד תמיכה מחקרית ניסיון מצטבר באוכלוסיית הפגים.

טבלה 2: סוגים שונים של תרחיפי שומנים בשימוש בהזנת-על בפגים:

	Intralipid 20% Fresenius Kabi	Lipofundin 20% B. Braun	Clinoleic 20% Baxter	Omegaven 10% Fresenius Kabi	SMOFLipid 20% Fresenius Kabi
OIL SOURCE					
Soybean oil, g/l	200	100	40	-	60
MCT, g/l	-	100	-	-	60
Olive oil, g/l	-	-	160	-	50
Fish oil, g/l	-	-	-	100	30
MAIN FATTY ACIDS (% by weight)					
Linoleic acid (18:2 ω -6)	44-62	27	18.5	4.4	21.4
Arachidonic acid (20:4 ω -6)	0.2	0.2	0.3	2.4	0.5
Total ω -6 fatty acids	53.2	29.3	9.1	5.6	19.2
α -Linolenic acid (18:3 ω -3)	4-11	4	2	1.8	2.5
Eicosapentaenoic acid (20:5 ω -3)	-	-	-	19.2	3.0
Docosahexaenoic acid (22:6 ω -3)	-	-	-	12.1	2.0
Total ω -3 fatty acids	8	4.5	1	45.8	7.7
ADDITIVES and CHARACTERISTICS					
α -tocopherol, mg/l	38	85 \pm 20	30	150-296	200
Egg phospholipids, g/l	12	12	12	12	12
Glycerol, g/l	22	25	22.5	25	25
Phytosterols, mg/l	348 \pm 33	NA	327 \pm 8	0	47.6
Energy, kcal/l	2000	1908	2000	1120	2000
pH value	7-8	6.5-8.5	7.0-8.0	7.5-8.7	7.5-8.8
Osmolarity, mOsmol/l	350	380	270	273	380

קרניטין מזרז העברה של חומצות שומן ארוכות שרשרת דרך ממברנת המיטוכונדריה, וכך הופך אותן זמינות לבטא-אוקסידציה [86]. לפגים הנמצאים על הזנת-על יש רמות נמוכות של קרניטין, אך המשמעות הקלינית של ממצא זה איננה ברורה. מטה-אנליזה שנעשתה על מחקרים בהם נבדקה תוספת קרניטין להזנת-על בתינוקות לא הראתה כל השפעה על עלייה במשקל, קטוגניזה או ניצול השומן [87]. לכן, נראה שאין תועלת בתוספת רוטינית של קרניטין להזנת-על ביילודים ופגים. יש לשקול תוספת קרניטין במקרים נבחרים, בהם תינוקות נמצאים על הזנת-על בלבד למשך תקופות ארוכות, מעבר ל-4 שבועות.

ה. אנרגיה:

הערכת דרישות האנרגיה תלויות בכמות החלבון הניתנת, שכן האנרגיה משמשת לא רק למטבוליזם החלבון ומניעת פירוק חלבונים, אלא גם ליצירה של חלבונים ושימוש בהם כאבני בניין [6, 7]. על-מנת להשיג גדילה אופטימאלית בפגים על הזנת-על יש לספק להם לפחות 90-100 קק"ל/ק"ג/יום, שהם מינימום צריכת האנרגיה שמאפשרת צמיחה לא מוגבלת של מסת הגוף (lean body mass accretion). מתן אנרגיה בכמות הגדולה מזו תביא לאגירתה כרקמת שומן [6]. מתוך סך הקלוריות הזה, 50 קק"ל/ק"ג/יום בממוצע (טווח: 40-60 קק"ל/ק"ג/יום) מהוות את צריכת האנרגיה הבסיסית במנוחה (REE = Resting Energy Expenditure) [88], שהיא כמות האנרגיה המינימאלית הדרושה על-מנת לצמצם פירוק חלבון בפגים ל-1.5 גרם/ק"ג/יום, שהיא כמות החלבון המינימאלית שיש לתת לפגים מלנ"ם מיד לאחר הלידה על-מנת למנוע מאזן חנקן שלילי ולהביא למאזן חנקן חיובי מהיום הראשון לחיים [31]. אם נותנים יותר חומצות אמיניות ומספקים גם אנרגיה נוספת מעל ה-REE, ניתן להשיג גם עלייה במשקל. יש טווח רחב בצריכת האנרגטית של פגים (30-70 קק"ל/ק"ג/יום), כאשר פגים במשקל לידה נמוך יותר וחולים יותר צריכים יותר אנרגיה. גם כשפגים גדלים ועולים במשקלם יש עלייה בצריכת האנרגיה [88-90]. לצורך גדילה דרושה אנרגיה נוספת בשיעור של 20-25 קק"ל/ק"ג/יום בנוסף לצריכת האנרגיה היומית שתוארה לעיל [91], כך שסה"כ צריך לתת לפחות 90-100 קק"ל/ק"ג/יום אנרגיה לפגים המוזנים בהזנת-על בימים הראשונים לחייהם, כמות נמוכה מהנדרש בהזנה אנטרלית (120-130 קק"ל/ק"ג/יום), משום שיש פחות איבודי אנרגיה בצואה, ודרושה פחות אנרגיה לשמירת חום הגוף (מאחר ופגים אלה נמצאים בדרך-כלל בשלב זה בחייהם באינקובטורים השומרים על סביבת חום ניטראלית). בהמשך, גם בפגים המוזנים בהזנת-על יש צורך במתן יותר אנרגיה, -110 קק"ל/ק"ג/יום, על-מנת להבטיח עלייה במשקל וגדילה אופטימאלית. מאחר ומקורות האנרגיה העיקריים הם שומן ופחמימות (גלוקוזה) ניתן להגיע לאספקת כמות האנרגיה הנדרשת רק כעבור מספר ימים מהלידה בשל בעיית אי-סבילות לגלוקוזה (סכנת היפרגליקמיה) [6] או למינון שומן גבוה ואפשרות החמרה נשימתית [92]. היעד מבחינת אספקת אנרגיה הוא לתת לפחות 40 קק"ל/ק"ג/יום ביממה הראשונה (**שונה מהמצוין בטבלת העזר), 60-80 קק"ל/ק"ג/יום בימים הראשונים, כשהמטרה להגיע ליעד של 90-100 קק"ל/ק"ג/יום מהזנת-על לקראת סוף השבוע הראשון לחיים [40].

יש חשיבות רבה לחלוקה מאוזנת של הקלוריות שבאות מפחמימות ושומנים. חלוקה מאוזנת מסייעת לייצור וצבירת חלבון [93] ומונעת חמצון חלבונים שעלול להתרחש כשנותנים הרבה גלוקוזה לווריד ללא שומנים או בתוספת כמות קטנה מדי של שומנים [94]. למרות שיעדי התזונה מבוססים על חלב אם (שנותן 40-45% מהקלוריות גם מפחמימות וגם משומנים), יעד ריאלי לחלוקת מקורות האנרגיה בפגים על הזנת-על הוא 45-55% מהקלוריות מפחמימות, 35-40% משומנים ו-10-15% מחלבון (חומצות אמיניות).

יש חשיבות בטיחותית גדולה לשמירת היחס הנכון בין אנרגיה לחלבון בהזנת-על מוקדמת מלאה של פגים, במיוחד בימים הראשונים לחיים [31]. היחס המומלץ של אנרגיה לחלבון בהזנת-על הוא בממוצע 3.3 גרם חלבון / 100 קק"ל (טווח: 2.7-3.9), כאשר היחס צריך להישמר בטווח הגבוה יותר ככל שגיל ההיריון ומשקל הלידה קטנים יותר [6]. שמירת היחס המיטבי הזה יכולה לשפר הסבילות לשומנים, כפי שנמדדת על-ידי ערכי טריגליצרידים נמוכים יותר בדם, ואת הסבילות לכמות הגדולה של חומצות אמיניות, כפי שמתבטאת בערכי שינון הדם נמוכים יותר ומניעת חמצת מטבולית [7].

1. נוזלים:

תכולת המים בגוף (TBW = total body water) היא תלויה גיל ופוחתת מ-90% בפג שנולד אחרי 24 שבועות הריון ועד ל-75% ביילוד בשל. בתינוק בן שנה היא מהווה פחות מ-70% וממשיכה לרדת בהדרגה עד ל-50% במבוגר [40, 70, 95]. צריכת הנוזלים של יילודים ביחס למשקל הגוף (בק"ג) גבוהה בהשוואה לילדים גדולים יותר. הסיבה לכך היא איבוד מוגבר בשתן (בשל חוסר בשלות כלייתית ויכולת מופחתת לרכז שתן) ואיבודים מוגברים (insensible losses) (בשל שטח גוף גדול וחוסר בשלות של העור) [96].

מיד לאחר הלידה יש תקופת מעבר (transition period), שמשכה יכול להיות פחות מ-12 שעות, אך לעיתים עשוי להימשך אפילו עד 3-5 ימים. במהלך תקופת מעבר זו ייתכנו הפרעות קשות במאזן הנוזלים והאלקטרוליטים כתוצאה מהפסקת השחלוף דרך השלייה, עלייה ניכרת באיבוד הנוזלים (insensible losses) (כתוצאה משימוש ב-radiant warmers וטיפול בפרטותרפיה אינטנסיבית), ודרישות מוגברות מאוד לצורך וויסות חום הגוף (thermoregulation) במיוחד בפגים קטנים מאוד (ELBW) (פחות מ-1000 גרם בלידתם). התקופה המיידית הזו לאחר הלידה מתאפיינת תחילה באוליגוריה יחסית, שבעקבותיה בא שלב דיורטי, שיכול להיות קריטי עבור

פגים ELBW בלתי יציבים [97]. בשלב זה של השעות הראשונות לחיים הנפח החוץ-תאי (ECF = extracellular fluid) צריך להתכווץ, אך באותו זמן הגוף צריך לשמור על נפח נוזלים תוך-כלי (intravascular) תקין, כמו-גם על תפקוד קרדיוסקולארי תקין, תפוקת שתן תקינה ורמות אלקטרוליטים תקינות בסרום עד כמה שניתן. יש חשיבות רבה להימנע ממתן עודף נוזלים בתקופת מעבר קריטית זאת, מאחר ונמצא שגישה זו קשורה בהפחתת תחלואה נשימתית, צינור עורקני פתוח (PDA = patent ductus arteriosus) ותחלואה ריאתית כרונית (BPD = bronchopulmonary dysplasia) בטווח הרחוק יותר [98-100]. הדרך לעשות זאת היא על-ידי הגבלת מתן נוזלים ונתרן, אפילו בנוכחות תפוקת שתן והפרשה מוגברת של נתרן גבוהות מאוד עם מאזן נתרן שלילי. לכן, יש להתחיל בתקופת המעבר הראשונית במתן נפחי נוזלים של 60-100 סמ"ק/ק"ג/יום (כאשר תינוקות שנולדו במלני"ם VLBW יצטרכו בדרך-כלל את הנפחים הגבוהים יותר בטווח זה בשל האיבודים הגדולים שלהם), ורק אחר-כך יש להגדיל בהדרגה את נפח הנוזלים במהלך הימים הבאים [40]. יש לצפות לירידה במשקל במהלך תקופת מעבר זאת, אך יש לעקוב אחריה באופן צמוד ולנטר את מאזן הנוזלים, תפוקת השתן והאלקטרוליטים בסרום, במיוחד בפגים שנולדו במלני"ם. השלב הבא של ההסתגלות (אדפטציה) לחיים החוץ-רחמיים בא לידי ביטוי בהתחלת פעילותם של מנגנוני הבקרה האוטונומית של הכליה על מאזן הנוזלים והאלקטרוליטים. בשלב זה בדרך כלל תרד תפוקת השתן ואוסמולריות השתן תעלה מעל אוסמולריות הסרום. בסוף תקופה זו, שיכולה לארוך 5-15 ימים בפגים שנולדו במלני"ם, התינוקות בדרך-כלל יחזרו למשקל לידתם. בתקופת ההסתגלות זו ניתן כבר להעלות את כמות הנוזלים שנותנים עד ל-150 סמ"ק/ק"ג/יום (טווח: 140-160 סמ"ק/ק"ג/יום) [40], אם כי ייתכן שפגים קטנים מאוד ELBW עדיין יצטרכו מעט יותר נוזלים מזה. הגישה המומלצת להימנע ממתן עודף נוזלים עדיין תקפה וחשובה מאוד גם לתקופת ההסתגלות הזו. בתקופה הבאה, המוגדרת כתקופת הגדילה, ההסתכלות על הנוזלים הניתנים לווריד היא בעיקר ככלי נשיאה לאבות המזון ומרכיבי התזונה בהזנת-העל, ולכן נקבעים בעיקר לפיהם. נפח נוזלים של 150 סמ"ק/ק"ג/יום (טווח: 140-160 סמ"ק/ק"ג/יום) לילודים בשלים ולפגים הוא מתאים בשלב הגדילה הזה [40].

ז. אלקטרוליטים:

אין צורך בתוספת נתרן ואשלגן כחלק מהזנת-על מוקדמת הניתנת לפגים. הסיבה לכך היא שהנפח החוץ-תאי (ECF) שלהם גבוה מאוד וצריך להתכווץ על-ידי דיורזה של נתרן המתרחשת במהלך היום-יומיים הראשונים לחיים. יש לזכור, שרוב הפגים הקטנים (מתחת 28 שבועות) מקבלים בדרך-כלל נתרן בשלב זה גם ממקורות אחרים (כגון עירווי דם, תמיסות סליין לשטיפת צנטרים עורקיים, שטיפות שונות ותרופות). הסכנה בשלב זה בפגים, במיוחד קטנים מאוד ELBW, היא שהם יאבדו יותר מים מנתרן דבר שעלול לגרום להיפרנטרמיה היפראוסמולרית, או שהם יפתחו היפרקלמיה לא-אוליגורית כתוצאה מתפקוד לא בשל של הטובולים הדיסטאליים בכליה [7]. לכן, יש חובה לנטר בצורה צמודה את רמות האלקטרוליטים בסרום בימים הראשונים לחיים, אפילו כשנמנעים ממתן נתרן ואשלגן במהלך 1-3 הימים הראשונים לחיים. התחלת תוספת נתרן ואשלגן לעירווי הזנת-העל מתאפשרת כשרואים שרמותיהם בסרום יורדות. שלב זה בדרך-כלל מקביל להפסקת הירידה הראשונית במשקל, אם כי לעיתים יש צורך במתן התוספת קודם לכן.

דרישות האלקטרוליטים בפגים המוזנים בהזנת-על הן בטווחים של:

- 2-3 מא"ק/ק"ג/יום ועד 5 מא"ק/ק"ג/יום של נתרן (הצריכה של נתרן יכולה להיות גבוהה בפגים כתוצאה מחוסר בשלות כלייתית עם הפרשה מוגברת של נתרן בשתן).
- 1-3 מא"ק/ק"ג/יום אשלגן.
- 2-3 מא"ק/ק"ג/יום כלוריד.

בפגים המקבלים הזנת-על שכיחה חמצת מטאבולית, הסיבה לכך, היא החומציות יחסית של תערובת החומצות האמיניות [101], במיוחד כאשר מוסיפים להן גם ציסטאין [102], ולחוסר הבשלות הכלייתית עם ספיגה (רה-אבסורפציה) מופחתת של ביקרבונט. ניתן לתקן חמצת זו על-ידי הוספת אצטט 1-2 מא"ק/ק"ג/יום כמלח נתרן או אשלגן. תוספת זו של אצטט מפחיתה את החומציות ולא מפריעה משמעותית למסיסות המינרלים [102].

ח. מינרלים:

פגים הם בסיכון מוגבר להיפוקלצמיה ולהיפופוספטמיה, מאחר ורוב המעבר והאגירה של סידן וזרחן מתרחשים בטרימסטר השלישי להריון שרובם הפסידו, ומאחר ומערכות הבקרה ההורמונאליות (PTH וויטמין D) אינן בשלות. מתן של כמויות בלתי מספיקות של סידן וזרחן עלול לגרום למינרליזציה לא תקינה של העצמות ולסימנים של אוסטיאופניה של פגות (osteopenia of prematurity) שבמקרים קיצוניים עשויה להתבטא ברככת או בשברים [103, 104]. הקושי באספקת כמויות מספיקות של סידן וזרחן בהזנת-על קשור במסיסותם בתמיסה. השימוש בתכשירים אורגניים של סידן וזרחן מאפשר מתן כמויות גדולות יותר של סידן וזרחן בהזנת-על [7].

יש לתת סידן לפגים מהיום הראשון לחיים בשל סכנת היפוקלצמיה מוקדמת. ניתן לעיתים לדחות את מתן תוספת הזרחן ליום-יומיים, מאחר ופילטרציה נמוכה בגלומרולים בכליה, והפרשה כלייתית מופחתת של זרחן בהתחלה מביאים לרמות תקינות ואפילו מעט גבוהות של זרחן בסרום מיד לאחר הלידה. יש חובה להוסיף זרחן לאחר מכן, כעבור יום-יומיים, כדי למנוע היפופוספטמיה. יש להגדיל את מינון הסידן והזרחן באופן פרופורציונאלי עד למתן של 80-100 מ"ג/ק"ג/יום סידן ועד למתן של 60-80 מ"ג/ק"ג/יום של זרחן, שכן רק במינונים אלה תתאפשר אצירה נטו של המינרלים בפגים ותעלה תכולתם בעצמות במהלך ולאחר הזנת-על [105, 106]. לרוב אין צורך בהתאמת מינון המגנזיום, אלא אם כן לתינוק יש רמות גבוהות משנית לטיפול במגנזיום שניתן לאם לפני הלידה, או היפוקלצמיה עקשנית משנית להיפומגנזמיה.

המינונים המומלצים של מינרלים שיש לתת לפגים על הזנת-על הם בטווחים

הבאים:

- 60-100 מ"ג/ק"ג/יום (1.5-2.5 מילימול/ק"ג/יום; 3-5 מא"ק/ק"ג/יום) סידן.
- 50-80 מ"ג/ק"ג/יום (1.5-2.5 מילימול/ק"ג/יום) זרחן.
- 6.5-10.5 מ"ג/ק"ג/יום (0.25-0.4 מילימול/ק"ג/יום; 0.5-0.8 מא"ק/ק"ג/יום)

מגנזיום [7, 40, 70].

כמות הסידן שניתן לתת בהזנת-על היא בערך 60-80% מהכמות שמועברת אל הפג במהלך הטרימסטר השלישי להריון (100-120 מ"ג/ק"ג/יום), אך די דומה לכמות שניתנת כיום בהזנה אנטרלית עם רוב התמליים הקיימים בשוק.

יש חשיבות רבה לשמירת היחס האופטימאלי בין סידן לזרחן. יחס זה תלוי בצורת המתן (פראנטרלית, העוקפת את מערכת העיכול, לעומת אנטרלית), מינרליזציית העצמות ואצירת החנקן (nitrogen retention). יחס סידן : זרחן הרצוי בהזנת-על הוא Ca:P 1.3-1.7:1 (משקל:משקל / מ"ג/מ"ג) וקרוב ל-1:1 ביחס מולרי [7, 107]. יחס זה של סידן לזרחן מביא לאצירה הגבוהה ביותר של שני מינרלים אלו ולצבירתם המרבית בעצמות העובר ברחם. יחס נמוך מזה מביא לעלייה ברמות הזרחן בשתן ובסרום, עובדה המעידה על ניצול לא מספיק של הזרחן כתוצאה ממתן לא מספיק של סידן [105].

ט. יסודות קורט (Trace Elements):

יסודות הקורט דרושים לצורך תפקודים מטבוליים חיוניים לגוף. צבירתם של יסודות הקורט מתרחשת בעיקר במהלך הטרימסטר השלישי להריון, ולכן פגים נמצאים בסיכון מוגבר למצבי חסר ביסודות קורט אלה, משום שהמאגרים בגופם קטנים והדרישה גבוהה בשל צמיחתם המהירה. קרוב לוודאי שיסודות הקורט היחידים שיש לתת לפגים שנולדו במלני"ם כבר מהיום הראשון לחייהם הינם אבץ וסלניום [108-111]. אספקה של שאר יסודות הקורט קרוב לוודאי איננה הכרחית עד גיל שבועיים, אם כי לרוב מוסיפים אותם קודם כחלק מתכשירי יסודות הקורט המצויים בשימוש.

אבץ – יש לתת בהזנת-על לפגים עד 0.5 מ"ג/ק"ג/יום, לילודים עד 3 חודשים מספיקים 0.25 מ"ג/ק"ג/יום, והדרישה יורדת ל-0.1 מ"ג/ק"ג/יום בילדים עד גיל שנה. אספקה נוספת של אבץ דרושה בפגים עם אנטרוקוליטיס נמקית (NEC = necrotizing enterocolitis) [112], במיוחד אם עברו כריתת מעי ונשארו עם איליאוסטומיה [113, 114].

סלניום – יש לתת 2-3 מק"ג/ק"ג/יום בפגים, ילודים וילדים. בשנים האחרונות מצטברות יותר ויותר עדויות על חשיבותו של סלניום במיוחד בפגים שנולדו במלני"ם, מאחר והסלניום הוא מרכיב של הגלוטטיון פראוקסידאז. יש לתת מוקדם תוספת סלניום לפגים שנולדו במלני"ם ומוזנים בהזנת-על, כאמור כבר מהיום הראשון לחייהם, ורצוי כנראה במינונים הגבוהים מאלה הנהוגים בשימוש היום - 5-7 מק"ג/ק"ג/יום [115]. תוספת סלניום נמצאה קשורה באופן מובהק

לירידה משמעותית באפיזודות ספסיס, אך לא נמצאה קשורה לשיפור בחיות, הפחתה בתחלואה ריאתית כרונית או ברטינופטיה של פגות [109]. סלניום מופרש בכליות ויש להקטין את מינונו בתינוקות עם הפרעה בתפקודי הכליות.

נחושת - יש לתת 20 מק"ג/ק"ג/יום בפגים, ילודים וילדים. שאר המינונים המומלצים של יסודות קורט לפגים על הזנת-על מופיעים בטבלה 5. תכשירי יסודות קורט המצויים בשימוש בהזנת-על בפגים מוצגים בטבלה 6.

טבלה 5: המינונים המומלצים של יסודות קורט לפגים על הזנת-על

	Preterm	Term newborn	Infants
Zinc, mg/kg/day	0.4	0.25	0.25 < 3 months 0.1 > 3 months
Selenium, µg/kg/day	5-7	2	1-3
Manganese, µg/kg/day	1	1	1
Copper*, µg/kg/day	20	20	20
Chromium**, µg/kg/day	0.05-0.2	0.2	0.2
Molybdenum, µg/kg/day	0.25	0.25	0.25 (max 5 µg/d)
Iron [†] , mg/kg/day for PN > 2 months	0.1-0.2	0.25-0.67	0.05-0.1
Iodine	1 µg/kg/day	0-1 µg/kg/day	0-1 µg/day

* Serum copper and ceruloplasmin should be checked in infants with cholestasis in order to decide whether copper should be reduced or removed from PN. The data for PN supplementation in premature infants is insufficient.

** ESPGHAN, ESPEN and ASPEN position papers states that chromium contamination of PN ingredients makes additional supplementation unnecessary and suggests regular monitoring rather than addition.

[†] Not usually added to PN solutions.

טבלה 6: תכשירי יסודות קורט המצויים בשימוש בהזנת-על בפגים

Content/ 1 ml	Multitrace-4 Neonatal*	Peditrace**
Zinc, mg	1.5	0.25
Copper, µg	100	20
Selenium, µg	-	2
Chromium, µg	0.85	-
Molybdenum, µg	-	-
Manganese, µg	25	1
Iron, mg	-	-

Iodide, μg		1
Fluoride, μg		57
Cobalt, μg		-

* Multitrace-4 Neonatal (American Regent), supplied as 2 ml vial. Does not contain Selenium and Iodine. Usual dose is 0.2 ml/Kg/day [1].

** Peditrace (Fresenius Kabi), supplied as 10 ml ampoule. Dosage 1 ml/kg/day up to 10 kg.

יש לנטר רמות נחושת בילדים עם כולסטזיס, ובהתאם לתוצאה לשקול האם להקטין את המינון או להסירו בכלל מתמיסת הזנת-העל שהם מקבלים. כמו-כן, יש להפסיק תוספת מנגניז בהזנת-על בתינוקות עם כולסטזיס [4, 40, 116].

קרוב לוודאי שאין צורך במתן ברזל לפגים בשבועות הראשונים לחייהם, במיוחד אם הם קיבלו עירווי דם [117]. בנוסף, קיימת דאגה לגבי תרומת עקה חמצונית (oxidative stress) כתוצאה ממתן ברזל מוקדם לפגים [118]. לכן, אין צורך להוסיף כשגרה ברזל להזנת-על מוקדמת לפגים שנולדו במלני"ם. עם זאת, בהמשך, יש להוסיף ברזל, לפחות מנת אחזקה (אנטרלית: 2-4 מ"ג/ק"ג/יום), שהיא חשובה וקשורה בעלייה בכל המדדים ההמטולוגיים של ברזל ובהפחתת שכיחות חסר ברזל. אין מספיק עדויות שמאפשרות לקבוע המלצה חד-משמעית בנושא בכל הנוגע להשפעות מתן תוספת ברזל על הגדילה וההתפתחות. לא נמצאו תופעות לוואי הקשורות בעקה חמצונית כתוצאה ממתן תוספת ברזל, לא הייתה הפרעה בספיגת מרכיבי המזון, לא הייתה עלייה בתחלואה ולא נצפה צורך במתן עירווי דם [119]. מתן ברזל עדיף דרך מערכת העיכול, ובשלב בו נדרשת התוספת, רוב הפגים כבר מקבלים הזנה אנטרלית. פגים המקבלים אריתרופואיטין לטיפול באנמיה של פגות זקוקים למנות גבוהות יותר של ברזל (לפחות 5-6 מ"ג/ק"ג/יום – מינון אנטרלי), על מנת לענות על אספקת אבני הבניין לייצור המוגבר בהשפעת אריתרופואיטין.

י. ויטמינים:

ויטמינים הם חומרים אורגניים החיוניים לתפקודו, גדילתו ובריאותו של הגוף, אך גוף האדם אינו יודע לייצרם. הויטמינים דרושים לתפקודים מטבוליים שונים בגוף. לשם-כך יש לספקם ממקורות חיצוניים על מנת למנוע חסרים שלהם. נוהגים לחלק את הויטמינים למסיסי שומן (A, D, E ו-K), שניתנים לאגירה, ולכן יש גם סכנת רעילות במינון עודף שלהם, ולויטמינים מסיסי מים (הויטמינים מקומפלקס B וחומצה אסקורבית, היא ויטמין C), שנחשבים בלתי רעילים, משום שהם מופרשים בשתן במידה וניתנו בעודף. יש לספק לתינוק על הזנת-על את כל

הויטמינים הנדרשים, גם ויטמינים מסיסים בשומן וגם ויטמינים מסיסים במים. פגים זקוקים לכמויות גדולות יותר של כל הויטמינים בהשוואה ליילודים בשלים, בשל צרכי הגדילה המוגברים והאיבודים המוגברים שלהם [108]. טבלה 3 מציגה את המינונים המומלצים של הויטמינים בהזנת-על לפגים, יילודים ותינוקות [40, 108]. תכשירי מולטי-ויטמינים הנמצאים בשימוש בהזנת-על לפגים ותינוקות מוצגים בטבלה 4. את הויטמינים יש להוסיף לתמיסת הזנת-העל עד 24 שעות לפני המתן, מעבר לכך הם אינם יציבים.

טבלה 3: מינונים מומלצים של ויטמינים בהזנת-על לפגים, יילודים ותינוקות

	Preterm Dose/kg/day	Term newborn Dose/day	Infants Dose/kg/day
FAT-SOLUBLE VITAMINS			
Vitamin A [*] , IU	700-1500	2300	500-1000
Vitamin D ^{**} , IU	40-160	400	32
Vitamin E, IU	2.8-3.5	7	2.8-3.5
Vitamin K, µg	10	200	10
WATER-SOLUBLE VITAMINS			
Vitamin B1 (thiamine), mg	0.20-0.35	1.2	0.35-0.50
Vitamin B2 (riboflavin), mg	0.15-0.20	1.5	0.15-0.20
Vitamin B3 (niacin), mg	4.0-6.8	17	4.0-6.8
Vitamin B5 (panthotenic acid), mg	1-2	5	1-2
Vitamin B6 (pyridoxine), mg	0.15-0.20	1	0.15-0.20
Vitamin B12 (cyanocobalamin), µg	0.3	1	0.3
Vitamin C, mg	15-25	80	15-25
Folate, µg	56	140	56
Biotin, µg	5-8	20	5-8

* 1 µg RE (retinol equivalent) = 3.33 IU vitamin A

** 1 µg vitamin D = 40 IU vitamin D

טבלה 4: תכשירי מולטי-ויטמינים לשימוש בהזנת-על בפגים ותינוקות:

Content per vial	M.V.I. Pediatric [*] Vial 5 ml	Influvite PEDiatric ^{**} Vials 1ml+4 ml	Vitalipid N Infant [†] Vial 10 ml	Soluvit N ^{††} Vial 10 ml
FAT-SOLUBLE VITAMINS				
Vitamin A, IU	2300	2300	2300	-
Vitamin D, Ergocalciferol (D2), IU	400	400	400	-
Vitamin E, dl-α tocopherol acetate, IU	7	7	7	-
Vitamin K, phylloquinone (K1), µg	200	200	200	-
WATER-SOLUBLE VITAMINS				
Vitamin B1 (thiamine), mg	1.2	1.2	-	2.5
Vitamin B2 (riboflavin), mg	1.4	1.4	-	3.6
Vitamin B3 (niacinamide), mg	17	17	-	40
Vitamin B5 (panthotenic acid), mg	5	5	-	15

Vitamin B6 (pyridoxine), mg	1	1	-	4
Vitamin B12 (cyanocobalamin) µg	1	1	-	5
Vitamin C, mg	80	80	-	100
Folic acid, µg	140	140	-	400
Biotin, µg	20	20	-	60

* M.V.I. Pediatric (Hospira) - The full 5 ml is the dosage for infants and children from 3 kg to 11 years. For infants weighing 1-3 kg the daily dosage is 65% (3 ml) of the 5 ml vial, and for infants weighing less than 1 kg the daily dosage is 30% (1.5ml) of the 5 ml vial. Alternative dosing for premature infants 2 ml/Kg/day [1].

** Influvite PEDIatric (Baxter) - Is supplied in 2 single-dose vials, vial 2 (1 ml) contains folic acid, biotin, and vitamin B12, and vial 1 (4 ml) contains all the other vitamins. The 5 ml is the daily dose for infants and children from 3 kg up to age 11 years. For infants weighing 1-3 kg the daily dosage is 65% (2.6 ml vial 1 and 0.65 ml vial 2), and for infants weighing less than 1 kg the daily dosage is 30% (1.2 ml vial 1 and 0.3 mL vial 2).

¶ Vitalipid N Infant (Fresenius Kabi) - Supplements the fat-soluble vitamins. The dosage is 1 ml of Vitalipid N Infant per kg body-weight per day up to a maximum of 10 mL. For premature infants the Vitalipid should best be dissolved in the lipid emulsion component of their parenteral nutrition. It must be taken into account that each 1 ml of Vitalipid also provides another 100 mg (0.1 g) of soy-been based lipid (mostly LCT) that needs to be taken into account.

¶¶ Soluvit N (Fresenius Kabi) - Supplements the water-soluble vitamins. Soluvit N can be used in children under 11 years only after its contents is dissolved in 10 ml of the amino acids dextrose solution of the parenteral nutrition (preferred) or in 10 ml of water for injection or dextrose solution. The dose is 1 ml per kg body-weight.

י"א. השימוש בנוסחאות הזנת-על סטנדרטיות:

ניתן לתת הזנת-על כתמיסה סטנדרטית, לרוב מסחרית, שתוכננה והוכנה כך שתתאים לדרישות התזונתיות של תינוקות באותו גיל ועם תחלואה דומה. לחילופין, ניתן לרשום ולהכין תמיסת הזנת-על אישית, המותאמת לצרכים האינדיבידואליים של תינוק מסוים, לרוב על בסיס יומי ובבית המרקחת של בית החולים. לכל אחד מסוגי ההכנות יתרונות וחסרונות. היתרון העיקרי של תמיסות הזנת-על אישיות הוא שהן מותאמות לצרכיו של חולה מסוים, כך שיענו בצורה המיטבית על צרכיו התזונתיים וישיגו את האיזון המטבולי הנדרש אצלו. המרשם משתנה לרוב על-בסיס יומי, ומשקף לכן את מצבו הרפואי העדכני ופרופיל המעבדה האחרון של החולה [25]. סטנדרטיזציה מטבע הדברים תמיד טומנת בחובה את הסכנה של "רפואה אחידה לכולם", שאיננה משקפת את השיפוט הקליני והמעקב התזונתי המתמשך על צרכיו של החולה [120]. סיכון זה גדל לכאורה כשמדובר בפג קטן ובלתי יציב שנולד במלניס, ולו דרישות תזונתיות גדולות מאוד, המצריכות מתן מספיק חלבון, אנרגיה ומרכיבי תזונה אחרים

על-מנת להתמודד עם התחלואות הקשורות בפגות מחד, ולנסות למנוע חסרים תזונתיים משמעותיים שיפריעו בגדילה מאידך [33, 121, 122]. מצבו של הפג הקטן הוא עוד יותר מורכב בשל נטייתו לחוסר יציבות מטבולית והסיכון המוגבר למצבים מטבוליים מסכני חיים (כגון היפוגליקמיה, היפרגליקמיה, היפונטרמיה, היפונטרמיה, היפרנטרמיה, היפוקלמיה, היפרקלמיה והיפוקלצמיה). מספר מחקרים בפגים [123, 124] ובילדים [125] הראו, שבהשוואה לתינוקות על הזנת-על סטנדרטית, תינוקות שקיבלו הזנת-על מותאמת אישית קיבלו תזונה אופטימלית יותר, השיגו גדילה טובה יותר, סבלו פחות מסיבוכים קליניים או מטבוליים, דרשו פחות תיקונים אלקטרוליטיים, ובסך הכול היו פחות זמן על הזנת-על בלעדית. אחד המחקרים אף טען שעל-מנת לענות על הדרישות הגדולות של התזונה "האגרסיבית" המומלצת כיום בפגים, הכנות אישיות של הזנת-על מתאימות יותר [124]. יש להדגיש שרוב המחקרים שצוינו בהקשר זה הם יחסית מלפני שנים רבות, כאשר האפשרויות להזנת-על סטנדרטית היו מוגבלות, ולא יכלו לתת תזונה מספקת לפגים ולכן גרמו לעיכוב בגדילה אם נעשה בהם שימוש מעבר לתקופות קצרות [126]. כמו-כן, במחקר החדש יחסית יותר העידו המחברים עצמם שכיום נוסחאות הזנת-העל הסטנדרטיות המשופרות המצויות בשוק הן אלטרנטיבה הולמת לנוסחאות הזנת-העל המותאמות אישית לכל תינוק [124].

הזנת-על היא תרופה הניתנת לתוך-הווריד עם מרכיבים ותוספים מרובים, ולכן יש בה סיכון גבוה לטעויות, במיוחד באוכלוסיית תינוקות וילדים, שבה כל המינונים מחושבים ביחס למשקל הגוף [120]. המורכבות של מתן המענה התזונתי לילדים, יילודים ופגים הופכת את משימת הכנת המרשם להזנת-על למשימה קשה מאוד עבור הקלינאי שאיננו מומחה בנושאי תזונה. פיתוחן של מערכות תמיכה לרישום הזנת-על אופטימאלית, שמוטמע בהן מידע על צרכים תזונתיים מותאמי גיל ומשקל, ויש בהן קווים מנחים כיצד להתקדם במתן הסובסטרטים השונים, יכולות לסייע לקלינאים, לשפר את איכות מרשמי הזנת-העל ולהפחית טעויות רישום בהוראות [127, 128].

היציבות וההתאמה בין מרכיבי הזנת-העל הם עוד נושא בעל חשיבות על לבטיחות. מבחינת רוקחות הנושאים המורכבים ביותר בהכנות להזנת-על הם: יציבותם של תרחיפי שומן הניתנים בהזרקה, וההתאמה של מלחי סידן וזרחן על-מנת למנוע משקעים. קיומו של צוות תמיכה תזונתית בבית החולים, קיום קשר רציף ושוטף בין הקלינאי המזמין את המרשם לבין צוות בית המרקחת האחראי על הכנת תמיסת-העל, כמו גם שימוש בעזרים לחישוב והתאמת

המרכיבים בהזנת-העל, יכולים להפחית, אם כי לא למנוע לחלוטין בעיות בטיחות קשות אלה [57],
[129-132].

בהקשר זה, השימוש במערכות הכנת מרשמים ממוחשבות, המבוססות על קווים-מנחים מקצועיים המוטמעים בתוך התוכנה הינו בעל ערך רב [133]. תוכנות תזונתיות כאלה מאפשרות בצורה קלה לשימוש ובעלות נמוכה זמינות למינונים של מרכיבי התזונה המחושבים בצורה נכונה. כשדואגים שהמידע במערכות כאלה יהיה זמין ומעודכן ניתן להשיג גדילה טובה ואיזון מטבולי טוב יותר, כפי שהראו במחקר על הזנת-על ביילודים [134]. מערכות ממוחשבות כאלה עדיין מאפשרות מידה של התאמה אישית ברישום התכנית להזנת-על, ובכך יכולות לסייע באיזון מטבולי טוב יותר ובמניעת בזבוז. יש לזכור שתוכנות כאלה הן גם כלי לימודי חשוב בהכשרתם של רופאים צעירים, שאין להם ניסיון וידע מספיק בתזונה. מערכות ממוחשבות משפרות גם את התקשורת בין הצוות שרושם את המרשם לבין בית המרקחת האחראי על הכנתו [25]. באחד המחקרים הראו שאוטומציה של תהליך הכנת המרשם והעברת ההוראה להכנת הזנת-העל, לא רק חסכה זמן, אלא גם שיפרה את ההרכב התזונתי של תמיסות הזנת-העל. בעזרת מערכות כאלה הצליחו להשיג קודם את יעדי התזונה מבחינת חלבון ואנרגיה, ולשפר את המינרליזציה בפגים, כפי שהתבטאה בערכי פוספטזה בסיסית נמוכים יותר אצל הפגים מאז שהוכנסה השיטה [135]. עם זאת, לא כל היתרונות שיוחסו למערכות מרשמים תזונתיים ממוחשבות ניתנו בפועל להוכחה בפגים. אחת הבעיות שיכולה להתעורר כתוצאה משימוש בתוכנת מחשב למרשמי הזנת-על היא נטייה לערוך שינויים טריוויאליים בהרכב הזנת-העל על-בסיס שינויים זניחים בערכי בדיקות המעבדה, כאשר בפועל אין לדברים כל משמעות קלינית [25]. זה היה הבסיס לטענה ששיעור גבוה יותר של הכנות הזנת-על ניתנות לסטנדרטיזציה, במידה ונעשים בהן השינויים הנדרשים כדי לעדכן את הידע והטיפול המעודכנים ביותר [25].

סטנדרטיזציה מפחיתה מאוד את הסיכוי לטעויות פוטנציאליות בכל שלבי התהליך מהמרשם ועד להכנה ומקטינה את הסיכוי למרשמים שבהכנתם יגרמו למשקעים בשל חוסר התאמה של כמויות המרכיבים בתערובת [24]. אף שהדבר לא נבדק עד כה ההערכה היא שסטנדרטיזציה מפחיתה גם בזבוז והופכת את כל הטיפול התזונתי לצפוי יותר וניתן לשליטה [120]. במחקר שנערך בטיפול נמרץ בילדים הראו ששימוש בנוסחת הזנת-על סטנדרטית התאים לרוב המטופלים ביחידה [136]. הודגם גם שהתמיסות הסטנדרטיות היו מספקות מבחינה תזונתית ואספקת אבות המזון והאלקטרוליטים במידה זהה לזו שבמרשמים שהותאמו אישית. למעשה, מצאו אפילו שאספקת הסיידן והזרחן הייתה טובה יותר בנוסחאות הסטנדרטיות, ושנצפו

פחות הפרעות אלקטרוליטיות כשניתנו תמיסות סטנדרטיות. בעבודה שבדקה רטרוספקטיבית את אספקת מרכיבי המזון והתגובה הביוכימית בפגים שקיבלו הזנת-על סטנדרטית בימים 2-7 לחיים לעומת פגים שקיבלו באותם ימים הכנות שהותאמו אישית [137], לא הצליחו להראות כל יתרון קליני או שיפור באיזון הביוכימי כתוצאה מהשימוש בהכנות של הזנת-על שהותאמו על בסיס אישי. הם מצאו שבהכנות הסטנדרטיות הייתה התאמה בקצב העלייה היחסי בכמויות שניתנו בין חלבון וגלוקוז, אלקטרוליטים ואצטט. התוצאה הייתה שהחסר המצטבר של חלבון בסוף השבוע הראשון לחיים בפגים שקיבלו הזנת-על סטנדרטית היה נמוך ב-35% מזה שנמצא בפגים שקיבלו הזנת-על מותאמת אישית. גם כמות הסידן והזרחן שהפגים על הנוסחאות הסטנדרטיות קיבלו הייתה מעט יותר גבוהה, עובדה שהובילה להפחתת החסר המצטבר במינרלים ושיפור במינרליזציה העצמות [137]. בעבודה אחרת הודגם שפגים שקיבלו הזנת-על על בסיס נוסחאות סטנדרטיות קיבלו יותר חומצות אמיניות וגלוקוז וכן סידן וזרחן ביחס משופר בשבוע הראשון לחייהם, בעוד שמבחינה ביוכימית לא הראו כל שינוי במדדים עקב כך [138]. לאחרונה אף הובעה הדעה שהשימוש בנוסחאות הזנת-על סטנדרטיות שעברו אופטימיזציה לפי כל ההמלצות לא רק שאיננו נופל מהכנות מותאמות אישית, אלא אפילו יכול לשפר את מצבם התזונתי של פגים שנולדו במלני"ם על-ידי כך שהוא מפחית את החסרים התזונתיים המצטברים של פגים כאלה בשבוע הראשון לחיים עד כדי כך שניתן לקבוע שהוא ממש מונע את העיכוב בגדילה לאחר הלידה [26]. בנוסף, האסטרטגיה של סטנדרטיזציה צריכה להיחשב כחלק מהגישה לשיפור איכות והקניית הרגלים מקצועיים טובים בכל הנוגע להכנת תמיסות הזנת-על [138]. ייצור עוצבות של שקיות הזנת-על סטנדרטיות מאפשר להחזיק מאגר קטן מהן ביחידות הטיפול נמרץ בפגים, דבר שמאפשר התחלת הזנת-על מוקדמת מיד לאחר הלידה בפגים, לפי ההמלצות התזונתיות שפורטו לעיל. זוהי השיטה הטובה ביותר על-מנת להשיג את היעד של תזונה אינטנסיבית ("אגרסיבית") מוקדמת לפגים שמובילה לגדילה טובה יותר [29, 139]. הכנה תעשייתית מסחרית של עוצבות שקיות הזנת-על סטנדרטיות לפי מבחר נוסחאות שנמצאו מתאימות ביותר מבחינה תזונתית מאפשר הפחתה ניכרת בהוצאות הכרוכות בהכנת תמיסות הזנת-על מותאמות אישית [24, 140, 141]. ההכנה התעשייתית של שקיות הזנת-על סטנדרטיות מפחיתה את הסיכון לטעויות במרשמים, כמו גם טעויות בהכנה עצמה שעשויות להתרחש בבית המרקחת של הבית חולים [24], הנדרש להתעסק עם הכנות רבות ושונות של שקיות הזנת-על מותאמות אישית על בסיס יומי. ייצורן של שקיות הזנת-על סטנדרטיות בכמויות מסחריות גדולות מאפשר בנוסף הכנסתן של טכנולוגיות אוטומטיות להוספת וערבוב המרכיבים, תהליך

המאפשר בקרה פרמצבטית טובה יותר של היציבות הפיזיקו-כימית והתאמת המרכיבים השונים בתערובת זה לזה ומבחינת מסיסות בתמיסה. שיטת עבודה זו עשויה להפחית בצורה משמעותית את הסיכון לתופעות לוואי כתוצאה מעירוי של מרכיבים תזונתיים בלתי מתאימים, כגון משקעי סידן וזרחן [129, 130, 132]. גם מבחינה זיהומית תהליך ייצור תעשייתי בקנה מידה גדול של שקיות הזנת-על עשוי להבטיח הקפדה על תנאי ייצור אספטיים, שלא ניתן להשיגם בבית מרקחת ממוצע של בית חולים, עובדה שיכולה לתרום להפחתת שיעור הזיהומים הקשורים בהזנת-על [24, 126].

הצורך להוסיף את תכשירי המולטי-ויטמינים לשקיות הזנת-העל הסטנדרטיות סמוך לפני מועד המתן שלהם מהווה עדיין מגבלה, המחייבת היערכות מתאימה מבחינת טיפול על-מנת להבטיח שמירה על תנאים אספטיים ומניעת טעויות.

לאור כל האמור לעיל, ניתן לקבוע שהשימוש בנוסחאות הזנת-על סטנדרטיות בפגים ויילודים אינו רק בטוח, אלא עונה גם על הדרישות התזונתיות של מרבית הפגים בצורה מיטבית [24, 40, 142]. מאחר ורוב הפגים נזקקים להזנת-על לתקופות לא ממושכות (לרוב 2-3 שבועות, עד שניתן להשיג אצלם הזנה אנטרלית מליאה), אין צורך במרבית המקרים בהכנות מותאמות אישית של הזנת-על. יש לעשות מאמץ על-מנת לרכז את מיטב הידע והניסיון העדכניים בתחום לניסוח מגוון מצומצם של נוסחאות-על להזנת פגים שיתנו מענה לרוב הפגים במגוון המצבים השכיחים בפגיות. כך ניתן יהיה להחזיק בכל פגייה שקיות הזנת-על סטנדרטיות לשימוש מיידי על-מנת לתת את המענה התזונתי הטוב ביותר לפגים. יש להבטיח מעקב מטבולי ותזונתי רציף ומקצועי על פגים המקבלים הזנת-על מבוססת נוסחאות סטנדרטיות, ולקבוע לפחות מדי יום מהי נוסחת הזנת-העל המתאימה ביותר למצבו של הפג.

את השימוש בהכנות מותאמות אישית של הזנת-על יש לייחד למצבים בהם הדרישות התזונתיות של התינוק הן כה גדולות ומורכבות, שהנוסחאות הסטנדרטיות אינן יכולות לתת להן מענה, כפי שניתן לראות בתינוקות חולים מאוד שאינם יציבים מטבולית עם איבודים גדולים של נוזלים ומלחים, וכן לתינוקות הזקוקים להזנת-על ממושכת לתקופות ארוכות, כגון אלה הסובלים ממעי קצר. במקרים אלה ניתן להסתייע בתוכנות מחשב תזונתיות על-מנת להתאים את ההרכב האופטימאלי לכל תינוק.

החידושים האחרונים בתחום שקיות הזנת-על סטנדרטיות מבוסס על שקית הזנת-על רב-מדורית מוכנה לשימוש (industrially manufactured ready-to-use multi-chamber parenteral bag system), המכילה מדורים שונים לאבות המזון (חומצות אמיניות, גלוקוז

ושומן), כמו גם מדורים המאפשרים להוסיף מלחים ומרכיבים אחרים לפי הצורך [143]. השימוש במערכת כזו גם בפגים הוא קל לשימוש ומאפשר הרבה יותר גמישות בשילוב המרכיבים התזונתיים השונים בהתאם לצרכי הפג. המערכת נותנת אפשרות לתמיכה תזונתית מאוזנת היטב ובטוחה לשימוש במגוון מצבים. מערכת כזו גם מאפשרת שמירת סטריליות גבוהה עוד יותר ואורך חיי מדף ארוך יותר. יש כמובן לשקול את נושא ערבוב תרחיף השומנים בתערובת שאר מרכיבי תמיסת הזנת-העל (תמיסת הדקסטרוז והחומצות האמיניות), הידוע בכינוי All-in-one ומצוי בשימוש רב בהזנת-על ביתית, אך בפגייה יחייב שימוש רק בפילטרים הרחבים יותר של תמיסות השומן, ויימנע מהפגים את ההגנה הנוספת של הפילטרים הדקים והצפופים בהם נעשה שימוש למתן תערובת הדקסטרוז והחומצות האמיניות.

י"ב. צוות רב מקצועי העוסק בהזנת על בפגייה:

גישת טיפול בצוות רב מקצועי מגבירה את היכולת להעריך נכונה את צרכיו התזונתיים של המטופל, לתכנן טיפול תזונתי העונה על צרכים אלו ולהפחית את הסיכון לסיבוכים מטבוליים [144].

מחקרים בהם נבחנה מעורבות של אנשי צוות רב מקצועי (רוקח, דיאטנית) בהכנת תכניות להזנת על וביצוע בקרה על מתן הזנת על נמצא כי שיטת עבודה זו הובילה לירידה בטעויות מרשם והכנה, קיצור משך הצורך בהזנת על, שיפור באספקת כלל רכיבי התזונה, שיפור במדדי גדילה וחיסכון בעלויות [145-148].

- .1 Schanler RJ. Parenteral nutrition in premature infants. In: *UpToDate*. Edited by Abrams SA: Wolters Kluwer; 2013.
- .2 Rigo J, Senterre T. Parenteral Nutrition. In: *Neonatology - A Practical Approach to Neonatal Diseases*. Edited by Buonocore G, Bracci R, Weindling M. 1 ed. Italy: Springer-Verlag; 2012. pp. 311-319.
- .3 Anderson DM, Abassi S, Abrams SA, Carter A, Cox M, Cabrera-Meza G, *et al*. Nutrition support. In: *Guidelines for acute care of the neonate*. Edited by Adams JM, Fernandes CJ. 21 ed. Houston, Texas, USA: Section of Neonatology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine; 2013-2014. pp. 115-129.
- .4 Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, Lui K. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - an Australasian group consensus 2012. *BMC Pediatr* 2014,**14**:48.
- .5 American Academy of Pediatrics Committee on N. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985,**75**:976-986.
- .6 Ziegler EE. Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann.Nutr.Metab* 2011,**58 Suppl 1**:8-18.
- .7 DeCurtis M, Rigo J. The nutrition of preterm infants. *Early Hum.Dev.* 2012,**88 Suppl 1**:S5-S7.
- .8 Ramel SE, Demerath EW, Gray HL, Younge N, Boys C, Georgieff MK. The relationship of poor linear growth velocity with neonatal illness and two-year neurodevelopment in preterm infants. *Neonatology* 2012,**102**:19-24.
- .9 Colvin M, McGuire W, Fowlie PW. Neurodevelopmental outcomes after preterm birth. *BMJ* 2004,**329**:1390-1393.
- .10 Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 2013,**132**:741-751.
- .11 Lapillonne A, Griffin IJ. Feeding preterm infants today for later metabolic and cardiovascular outcomes. *J Pediatr.* 2013,**162**:S7-16.
- .12 Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breastfeeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 1997,**86**:564-569.
- .13 Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, *et al*. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatr.Res* 2011,**69**:522-529.
- .14 Ehrenkranz RA. Early, aggressive nutritional management for very low birth weight infants: what is the evidence? *Semin.Perinatol.* 2007,**31**:48-55.
- .15 Bhatia J. Post-discharge nutrition of preterm infants. *J Perinatol.* 2005,**25 Suppl 2**:S15-S16.
- .16 Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001,**107**:270-273.
- .17 Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, McKinley L, Mance M, *et al*. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009,**123**:1337-1343.
- .18 Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics* 1997,**100**:647-653.

- .19 Maas C, Poets CF, Franz AR. Avoiding postnatal undernutrition of VLBW infants during neonatal intensive care: evidence and personal view in the absence of evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014.
- .20 DeCurtis M, Rigo J. Extrauterine growth restriction in very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004,**93**:1563-1568.
- .21 Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, *et al.* Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999,**104**:280-289.
- .22 Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed* 1997,**77**:F4-11.
- .23 Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin.Perinatol.* 2002,**29**:225-244.
- .24 Uthaya S, Modi N. Practical preterm parenteral nutrition: Systematic literature review and recommendations for practice. *Early Hum Dev* 2014.
- .25 Beecroft C, Martin H, Puntis JW. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin.Nutr.* 1999,**18**:83-85.
- .26 Senterre T, Rigo J. Reduction in postnatal cumulative nutritional deficit and improvement of growth in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012,**101**:e64-e70.
- .27 Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, *et al.* Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009,**124**:649-657.
- .28 Vlaardingerbroek H, Van Goudoever JB, van den Akker CH. Initial nutritional management of the preterm infant. *Early Hum.Dev.* 2009,**85**:691-695.:
- .29 Te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, Huijmans JG, Van Goudoever JB. Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr.* 2005,**147**:457-461.
- .30 Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, Huijmans JG, Carnielli VP, Sauer PJ. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr.* 1995,**127**:458-465.
- .31 Embleton ND. Optimal protein and energy intakes in preterm infants. *Early Hum.Dev.* 2007,**83**:831-837.
- .32 Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW, Jr. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr.Res* 2003,**53**:24-32.
- .33 Porcelli Jr PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2002,**34**:174-179.
- .34 Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, Gulati P, Hayes J, Lore P, *et al.* Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol.* 2009,**29**:428-432.
- .35 Te Braake FW, Schierbeek H, de GK, Vermes A, Longini M, Buonocore G, *et al.* Glutathione synthesis rates after amino acid administration directly after birth in preterm infants. *Am.J Clin.Nutr.* 2008,**88**:333-339.
- .36 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.

- .37 Poindexter BB ,Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Koch MA, Wright LL, Oh W, *et al.* Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. *Am.J Clin.Nutr.* 2003,**77**:737-743.
- .38 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**:1286-1296.
- .39 Blanco CL, Gong AK, Green BK, Falck A, Schoolfield J, Liechty EA. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2011,**158**:543-548.
- .40 Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2005,**41 Suppl 2**:S1-87.
- .41 Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed* 2010,**95**:F126-F131.
- .42 Cornblath M, Hawdon JM, Williams AF, ynsley-Green A, Ward-Platt MP, Schwartz R, *et al.* Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000,**105**:1141-1145.
- .43 Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Interventions for prevention of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2011:CD007615.
- .44 Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, *et al.* Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010,**157**:715-719.
- .45 Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, van WM, *et al.* Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *N.Engl.J Med* 2008,**359**:1873-1884.
- .46 Kalhan SC ,Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur.J Clin.Nutr.* 1999,**53 Suppl 1**:S94-100.
- .47 Denne SC, Karn CA, Wang J, Liechty EA. Effect of intravenous glucose and lipid on proteolysis and glucose production in normal newborns. *Am.J Physiol* 1995,**269**:E361-E367.
- .48 Lafeber HN, Sulkers EJ, Chapman TE, Sauer PJ. Glucose production and oxidation in preterm infants during total parenteral nutrition. *Pediatr.Res* 1990,**28**:153-157.
- .49 Hertz DE, Karn CA, Liu YM, Liechty EA ,Denne SC. Intravenous glucose suppresses glucose production but not proteolysis in extremely premature newborns. *J Clin.Invest* 1993,**92**:1752-1758.
- .50 Jones MO, Pierro A, Hammond P, Nunn A, Lloyd DA. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr.Surg.* 1993,**28**:1121-1125.
- .51 Chessex P, Belanger S, Piedboeuf B, Pineault M. Influence of energy substrates on respiratory gas exchange during conventional mechanical ventilation of preterm infants. *J Pediatr*1995,**126**:619-624. .

- .52 Bottino M, Cowett RM, Sinclair JC. Interventions for treatment of neonatal hyperglycemia in very low birth weight infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2011;CD007453.
- .53 Collins JW, Jr., Hoppe M, Brown K, Edidin DV, Padbury J, Ogata ES. A controlled trial of insulin infusion and parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with glucose intolerance. *J Pediatr.* 1991,**118**:921-927.
- .54 Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 1998,**132**:948-953.
- .55 Vlaardingerbroek H, Veldhorst MA, Spronk S, van den Akker CH, Van Goudoever JB. Parenteral lipid administration to very-low-birth-weight infants--early introduction of lipids and use of new lipid emulsions: a systematic review and meta-analysis. *Am.J Clin.Nutr.* 2012,**96**:255-268.
- .56 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**:11-18.
- .57 Driscoll DF, Bistrrian BR, Demmelmair H, Koletzko B. Pharmaceutical and clinical aspects of parenteral lipid emulsions in neonatology. *Clin.Nutr.* 2008,**27**:497-503.
- .58 Farrell PM, Gutcher GR, Palta M, DeMets D. Essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am.J Clin.Nutr.* 1988,**48**:220-229.
- .59 Gutcher GR, Farrell PM. Intravenous infusion of lipid for the prevention of essential fatty acid deficiency in premature infants. *Am.J Clin.Nutr.* 1991,**54**:1024-1028.
- .60 Park W, Paust H, Schroder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr.* 1984,**8**:290-292.
- .61 Rubin M, Naor N, Sirota L, Moser A, Pakula R, Harell D, *et al.* Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1995,**21**:25-30.
- .62 Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr.* 1988,**113**:1083-1088.
- .63 Hammerman C, Aramburo MJ, Hill V. Intravenous lipids in newborn lungs: thromboxane-mediated effects. *Crit Care Med* 1989,**17**:430-436.
- .64 Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr.* 1993,**123**:975-982.
- .65 Simmer K, Rao SC. Early introduction of lipids to parenterally-fed preterm infants. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2005:CD005256.
- .66 Drenckpohl D, McConnell C, Gaffney S, Niehaus M, Macwan KS . Randomized trial of very low birth weight infants receiving higher rates of infusion of intravenous fat emulsions during the first week of life. *Pediatrics* 2008,**122**:743-751.
- .67 Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crowe L, Palmer NT. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr.* 1991,**119**:615-623.
- .68 dit Trolli SE, Kermorvant-Duchemin E, Huon C, Bremond-Gignac D, Lapillonne A. Early lipid supply and neurological development at one year in very low birth weight (VLBW) preterm infants. *Early Hum.Dev.* 2012,**88** Suppl 1:S25-S29.

- .69 ElHassan NO, Kaiser JR. Parenteral nutrition in the neonatal intensive care unit. *NeoReviews* 2011,**12**:e130-e140.
- .70 Fusch C, Bauer K, Bohles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, *et al.* Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci.* 2009,**7**:Doc15.
- .71 Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, Dutton EP, Menchaca EM, Puleo-Schepke BA. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988,**142**:145-152.
- .72 Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984,**104**:429-435.
- .73 Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, Menchaca EM, West DL. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986,**78**:79-84.
- .74 Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, Dahlan W, Coussaert E, Bihain BE, *et al.* Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989,**115**:787-793.
- .75 Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussaert E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr.* 1992,**121**:759-763.
- .76 Koletzko B. Lipid supply and metabolism in infancy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998,**1**:171-177.
- .77 Goulet O, Postaire M, De Potter S, Boya I, Jouniaux AM, Bereziat G, *et al.* Medium-chain triglycerides and long-term parenteral nutrition in children. *Nutrition* 1992,**8**:333-337.
- .78 Goulet O, de Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, *et al.* Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999,**70**:338-345.
- .79 Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, *et al.* Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003,**37**:161-167.
- .80 Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in pediatrics: time for a change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003,**37**:112-114.
- .81 Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, *et al.* Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics* 2008,**121**:e678-e686.
- .82 Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010,**51**:514-521.
- .83 Skouroliahou M, Konstantinou D, Koutri K, Kakavelaki C, Stathopoulou M, Antoniadis M, *et al.* A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr* 2010,**64**:940-947.

- .84 Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadis M, *et al.* Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/omega-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract* 2012,**27**:817-824.
- .85 Koletzko B. Intravenous lipid emulsions for infants: when and which? *Am.J Clin.Nutr.* 2012,**96**:225-226.
- .86 Borum PR. Carnitine and lipid metabolism. *Bol.Asoc.Med P.R* 1991,**83**:134-135.
- .87 Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2:000CD000950.
- .88 Weintraub V, Mimouni FB, Dollberg S. Effect of birth weight and postnatal age upon resting energy expenditure in preterm infants. *Am.J Perinatol.* 2009,**26**:173-177.
- .89 Bauer J, Maier K, Hellstern G, Linderkamp O. Longitudinal evaluation of energy expenditure in preterm infants with birth weight less than 1000 g. *Br.J Nutr.* 2003,**89**:533-537.
- .90 Torine IJ, Denne SC, Wright-Coltart S, Leitch C. Effect of late-onset sepsis on energy expenditure in extremely premature infants. *Pediatr.Res* 2007**61**:600-, 603.
- .91 Denne SC. Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin.Neonatol.* 2001,**6**:377-382.
- .92 Piedboeuf B, Chessex P, Hazan J, Pineault M, Lavoie JC. Total parenteral nutrition in the newborn infant: energy substrates and respiratory gas exchange. *J Pediatr.* 1991,**118**:97-102.
- .93 Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, Mariotti A, Ricour C, Sachs C, *et al.* Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am.J Clin.Nutr.* 1991,**54**:370-376.
- .94 Salas-Salvado J, Molina J, Figueras J, Masso J, Marti-Henneberg C, Jimenez R. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr.Res* 1993,**33**:112117.-
- .95 Fusch C, Slotboom J, Fuehrer U, Schumacher R, Keisker A, Zimmermann W, *et al.* Neonatal body composition: dual-energy X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging, and three-dimensional chemical shift imaging versus chemical analysis in piglets. *Pediatr.Res* 1999,**46**:465-473.
- .96 Fusch C, Hungerland E, Scharrer B, Moeller H. Water turnover of healthy children measured by deuterated water elimination. *Eur.J Pediatr.* 1993,**152**:110-114.
- .97 Modi N. Development of renal function. *Br.Med Bull.* 1988,**44**:935-956.:
- .98 Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr.Pulmonol.* 2011,**46**:1153-1165.
- .99 Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S. Hemodynamically significant PDA: an echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr.Cardiol.* 1985,**6**:17-23.
- .100 Tammela OK. Appropriate fluid regimens to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Eur.J Pediatr.* 1995,**154**:S15-S18.
- .101 Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1994,**18**:25-31.

- .102 Laine L, Shulman RJ, Pitre D, Lifschitz CH, Adams J. Cysteine usage increases the need for acetate in neonates who receive total parenteral nutrition. *Am.J Clin.Nutr.* 1991,**54**:565-567.
- .103 Koo WW. Parenteral nutrition-related bone disease. *JPEN J Parenter. Enteral Nutr.* 1992,**16**:386-394.
- .104 MacMahon P, Blair ME, Treweeke P, Kovar IZ. Association of mineral composition of neonatal intravenous feeding solutions and metabolic bone disease of prematurity. *Arch.Dis.Child* 1989,**64**:489-493.
- .105 Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, Burns PA, Laine LL. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1993,**122**:761-768.
- .106 Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, LaBarre DJ, Raye JR, Edgren KW, *et al.* Simultaneous infusion of calcium and phosphorus in parenteral nutrition for premature infants: use of physiologic calcium/phosphorus ratio. *J Pediatr.* 1989,**114**:115-119.
- .107 Pelegano JF, Rowe JC, Carey DE, LaBarre DJ, Edgren KW, Lazar AM, *et al.* Effect of calcium/phosphorus ratio on mineral retention in parenterally fed premature infants. *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 1991,**12**:351-355.
- .108 Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am.J Clin.Nutr.* 1988,**48**:1324-1342.
- .109 Darlow BA, Austin NC. Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane.Database.Syst.Rev* 2003:CD003312.
- .110 Zlotkin SH, Atkinson S, Lockitch G. Trace elements in nutrition for premature infants. *Clin.Perinatol.* 1995,**22**:223-240.
- .111 Zlotkin SH, Buchanan BE. Meeting zinc and copper intake requirements in the parenterally fed preterm and full-term infant. *J Pediatr.* 1983,**103**:441-446.
- .112 Harper JJ, Thompson D, Kovar IZ, Copeman PW, Barltrop D. Zinc deficiency in a preterm neonate with necrotizing enterocolitis. *J R Soc.Med* 1984,**77 Suppl 4**:40-41.
- .113 Schwarz K, Peden VH, Craddock T. Zinc deficiency in a premature infant with severe short bowel syndrome. *Nutr.Rev* 1982,**40**:81-83.
- .114 Herson VC, Phillipps AF, Zimmerman A. Acute zinc deficiency in a premature infant after bowel resection and intravenous alimentation. *Am.J Dis.Child* 1981,**135**:968-969.
- .115 Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, Shohat I, Tamir A, Shamir R. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24-42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clin.Nutr.* 2004,**23**:373-381.
- .116 Burjonrappa SC, Miller M. Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *J Pediatr Surg* 2012,**47**:760-771.
- .117 Dani C, Martelli E, Bertini G, Pezzati M, Rossetti M, Buonocore G, *et al.* Effect of blood transfusions on oxidative stress in preterm infants. *Arch.Dis.Child Fetal Neonatal Ed* 2004,**89**:F408-F411.
- .118 Perrone S, Negro S, Tataranno ML, Buonocore G. Oxidative stress and antioxidant strategies in newborns. *J Matern.Fetal Neonatal Med* 2010,**23 Suppl 3**:63-65.

- .119 Long H, Yi JM, Hu PL, Li ZB, Qiu WY, Wang F, *et al.* Benefits of iron supplementation for low birth weight infants: a systematic review. *BMC.Pediatr.* 2012,12:99.
- .120 Lehmann CU, Miller MR. Standardization and the practice of medicine. *J Perinatol* 2004,24:135-136.
- .121 Heird WC. The importance of early nutritional management of low-birthweight infants. *Pediatr Rev* 1999,20:e43-44.
- .122 Thureen P, Heird WC .Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr.Res* 2005,57:95R-98R.
- .123 Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, Helms RA. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm* 1981,38:1487-1489.
- .124 Smolkin T, Diab G, Shohat I, Jubran H, Blazer S, Rozen GS, *et al.* Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology* 2010,98:170-178.
- .125 Mutchie KD, Smith KA, MacKay MW, Marsh C, Juluson D. Pharmacist monitoring of parenteral nutrition: clinical and cost effectiveness. *Am J Hosp Pharm* 1979,36:785-787.
- .126 Bethune K. The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective *Nutrition* 2001,17:357-359.
- .127 Porcelli P. A survey of neonatal parenteral nutrition design practices in North Carolina. *J Perinatol* 2004,24:137-142.
- .128 Storm HM, Young SL, Sandler RH. Development of pediatric and neonatal parenteral nutrition order forms. *Nutr Clin Pract* 1995,10:54-59.
- .129 Driscoll DF. Clinical delivery of nutritional therapy: automated compounders and patient-specific feeding. *Nutrition* 1996,12:461-462.
- .130 Driscoll DF. Physicochemical assessment of total nutrient admixture stability and safety: quantifying the risk. *Nutrition* 1997,13:166-167.
- .131 Driscoll DF. Compounding TPN admixtures: then and now. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003,27:433-438; quiz 439.
- .132 Driscoll DF. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005,8:297-303.
- .133 Ochoa-Sangrador C, Brezmes-Valdivieso MF, Gil-Valino C. Pediatric parenteral nutrition mixtures design program: validity and stability study. *Comput Biomed Res* 1995,28:271-281.
- .134 Migliori C, Verdura C, Belloni C. [Experience with the use of a computerized data processing program on solutions for parenteral nutrition of neonates]. *Minerva Pediatr* 1997,49:229-234.:
- .135 Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc* 1997,97:258-261.
- .136 Krohn K, Babl J, Reiter K, Koletzko B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clin Nutr* 2005,24:274-280.
- .137 Yeung MY, Smyth JP, Maheshwari R, Shah S. Evaluation of standardized versus individualized total parenteral nutrition regime for neonates less than 33 weeks gestation. *J Paediatr Child Health* 2003,39:613-617.
- .138 Lenclen R, Crauste-Manciet S, Narcy P, Boukhouna S, Geffray A, Guerrault MN, *et al.* Assessment of implementation of a standardized parenteral

- formulation for early nutritional support of very preterm infants. *Eur.J Pediatr.* 2006,**165**:512-518.
- .139 Poindexter BB. Early amino acid administration for premature neonates. *J Pediatr* 2005,**147**:420-421.
- .140 Richardson DK, Zupancic JA, Escobar GJ, Ogino M, Pursley DM, Mugford M. A critical review of cost reduction in neonatal intensive care. II. Strategies for reduction. *J Perinatol* 2001,**21**:121-127.
- .141 Richardson DK, Zupancic JA, Escobar GJ, Ogino M, Pursley DM, Mugford M. A critical review of cost reduction in neonatal intensive care. I. The structure of costs. *J Perinatol* 2001,**21**:107-115.
- .142 Riskin A, Shiff Y, Shamir R. Parenteral nutrition in neonatology--to standardize or individualize? *Isr.Med Assoc.J* 2006,**8**:641-645.
- .143 Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, Senterre T, Lapillonne A, Kermorvant-Duchemin E, *et al.* Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr.Gastroenterol.Nutr.* 2012,**54**:210-217.
- .144 Agostoni C, Axelson I, Colomb V, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, *et al.* The need for nutrition support teams in pediatric units: a commentary by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005,**41**:8-11.
- .145 Fenton TR, Geggie JH, Warners JN, Tough SC. Nutrition Services in Canadian Neonatal Intensive Care: The Role of the Dietitian. *Can J Diet Pract Res* 2000,**61**:172-175.
- .146 Olsen IE, Richardson DK, Schmid CH, Ausman LM, Dwyer JT. Dietitian involvement in the neonatal intensive care unit: more is better. *J Am Diet Assoc* 2005,**105**:1224-1230.
- .147 Sneve J, Kattelman K, Ren C, Stevens DC. Implementation of a multidisciplinary team that includes a registered dietitian in a neonatal intensive care unit improved nutrition outcomes. *Nutr Clin Pract* 2008,**23**:630-634.
- .148 Kuzma-O'Reilly B, Duenas ML, Greecher C, Kimberlin L, Mujsce D, Miller D, *et al.* Evaluation, development, and implementation of potentially better practices in neonatal intensive care nutrition. *Pediatrics* 2003,**111**:e461-470.