

총정맥영양 연관 담즙정체증

동아대학교 의과대학 소아과학교실

최진성 · 배윤진 · 이영아

Comparison of total parenteral nutrition-associated cholestasis according to amino acid mixtures in very low birth weight infants

Jin-Sung Choi, M.D., Yun-Jin Bae, M.D. and Young Ah Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Purpose : The purpose of this study was to evaluate the effect of amino acid mixtures on incidence and severity of total parenteral nutrition associated-cholestasis(PNAC) in very low birth weight infants.

Methods : Retrospective review of 63 very low birth weight infants(birth weight $\leq 1,500$ g) who received total parenteral nutrition(TPN) in our neonatal intensive care unit from January 2000 to December 2004 was performed. Patients were divided into 2 groups: Group I(n=32, Jan 2000-Jun 2002) and Group II(n=31, Jul 2002-Dec 2004), where infants in Group II received taurine and glutamic acid-rich amino acid mixtures. PNAC was defined as serum direct bilirubin(DB) level greater than 2.0 mg/dL. The incidence and severity of PNAC were compared between these groups.

Results : The incidence of PNAC was significantly lower in Group II than in Group I(21.9% vs 6.5%, $P < 0.148$). Maximum and mean DB levels were also significantly lower in Group II($P < 0.05$).

Conclusion : The incidence and severity of PNAC in very low birth weight infants may be reduced with different composition of amino acid mixtures in TPN. Further prospective randomized controlled studies are needed to determine an ideal composition of acid mixtures to prevent the development of PNAC. (Korean J Pediatr 2006;49:972-976)

Key Words : Total parenteral nutrition, Cholestasis, Amino acid, Very low birth weight infant

서론

담즙은 인체에서 지방의 흡수와 소화 그리고 독소, 약물 등의 제거에 관여하며, 콜레스테롤, 빌리루빈 및 호르몬과 같은 다양한 대사산물의 분비를 담당한다. 담즙정체는 정상적인 담즙의 흐름이 감소되어 발생하는 비정상적인 생리현상이며, 조직학적으로는 간 내 담도에 담즙이 축적되거나 정체되면서 임상증상이 나타나는 것을 이른다¹⁾.

총정맥영양에 관련된 담즙정체(total parenteral nutrition-associated cholestasis)란 담즙정체를 일으킬 수 있는 다른 유발 원인이 배제되면서, 정맥영양을 시행 받고 그것과 연관되어 발생하는 담즙정체를 이른다. 총정맥영양에 관련된 담즙정체는 담즙 분비 기능이 떨어져 있는 미숙아 및 극소 저출생 체중아에

게 있어서 특히 중요한 합병증으로 알려져 있고²⁻⁴⁾, 발생하는 빈도는 연구 대상 및 방법에 따라 7-57% 정도로 다양하다^{4, 5)}. 1971년에 Peden 등³⁾에 의하여 처음 보고된 이후로 총정맥영양에 관련된 담즙정체는 그 원인 및 위험인자에 대한 많은 연구결과가 보고되고 있다. 신생아에게 있어서 담즙정체를 유발시키는 위험인자로는 미숙아, 저출생 체중아 또는 극소 저출생 체중아, 오랫동안 총정맥영양을 시행 받은 경우, 너무 일찍 총정맥영양을 시행 받은 경우, 장관 영양시기가 늦어진 경우, 패혈증, 큰 수술을 시행 받은 경우 등이 있다⁴⁻⁷⁾. 또한 총정맥영양에 포함되는 개개의 구성물, 특히 아미노산의 성분도 담즙정체와 연관이 있다고 보고되나 정확한 발병기전은 알려져 있지 않다^{2, 8)}.

본 연구에서는 cysteine, tyrosine, taurine, glutamate 등의 성분에 차이가 있는 아미노산제제를 사용한 두 군을 비교하여 총정맥영양의 성분에 따라 담즙정체의 빈도나 임상적인 증상에 차이가 있는지를 알아보려고 하였다.

접수: 2006년 5월 11일, 승인: 2006년 7월 19일
 책임저자: 이영아, 동아대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence: Young Ah Lee, M.D.
 Tel: 051)240-5124, Fax: 051)242-2765
 E-mail: yalee@dau.ac.kr

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2004년 12월까지 동아대학교의료원 신생아 중환자실에 입원한 극소 저출생 체중아들 중에서 일주일 이상 총정맥영양을 시행 받은 환아 63명을 연구대상으로 포함하였다.

담즙정체에 영향을 미칠 수 있는 1) 다발성 기형을 동반한 경우, 2) 생명의 위협을 초래 하는 신장 또는 심장의 질환이 있는 경우, 3) 담도의 구조적 이상이 확인된 경우, 4) 다른 원인의 담즙정체를 일으킬 수 있는 원인이 밝혀진 경우는 연구대상에서 제외되었다.

연구 대상은 아미노산 제제의 종류와 그 사용기간에 따라 두 군으로 나누었다. 2000년 1월부터 2002년 6월까지의 연구 대상을 제1군(n=32)으로, 2002년 7월부터 2004년 12월까지의 연구대상은 제2군(n=31)으로 분류되었다. 제1군의 제제에는 proline, cysteine, tyrosine의 성분이 상대적으로 많이 포함되어 있었고, 제2군의 제제에는 leucine, arginine의 성분이 1군에 비하여 상대적으로 많이 포함되어 있었으며, glutamate, aspartate, taurine의 성분이 추가된 것을 특징으로 하는 시판되어 있는 각기 다른 회사의 제품이었다(Table 1).

Table 1. Differences of Composition of Amino Acids Mixtures between Total Parenteral Nutrition Group 1 and Group 2

Amino acids(mg/dL)	Group 1	Group 2
Isoleucine	3,840	4,900
Leucine	6,450	8,400
Lysine	4,250	4,900
Methionine	2,580	2,000
Phenylalanine	2,740	2,900
Threonine	3,090	2,500
Tryptophan	1,100	1,200
Valine	4,250	4,700
Arginine	3,840	7,300
Histidine	2,480	2,900
Alanine	4,300	3,200
Glycine	2,480	2,200
Glutamic acid	-	3,000
Aspartic acid	-	1,900
Proline	9,710	4,100
Cysteine	380	140
Serine	5,420	2,300
Tyrosine	3,290	1,400
Taurine	-	150
Total amino acids(g/L)	60	60
Osmolarity(mOsm/L)	520	525

Group 1 : AminoVen[®] Infant, Fresenius Kabi, Germany
 Group 2 : TrophAmine[®], Kendall-McGaw Laboratories, USA

2. 방법

담즙정체는 직접 빌리루빈 수치가 2 mg/dL 초과인 경우로 정의하였고, 총정맥영양과 관련된 담즙정체는 정맥영양을 시행 받은 극소 저출생 체중아 중에서 정맥영양과 연관되어 담즙정체가 발생한 경우로 진단하였으며, 패혈증, 담도의 구조적 이상 등 담즙정체를 유발할 수 있는 다른 질환이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

각각의 대상에 대하여 의무기록을 후향적으로 조사하여 임상양상 및 검사실 소견을 비교하였다. 두 군에 대한 인구학적 및 주산기적인 인자로 제태 연령, 출생체중, 아파가점수, 태아곤란증, 호흡곤란증후군 발생 등의 차이를 비교하였고, 정맥영양과 관련된 인자로 정맥영양 시작시기, 정맥영양 지속기간, 장관영양 시작시기, 완전장관영양 및 준완전장관영양 도달시기, 제공된 아미노산 및 지방산의 양을 비교하였다. 각각 다른 아미노산 제제를 사용한 두 군에서 담즙정체에 대한 빈도에 차이가 있는지를 비교하였고, 담즙정체의 정도에 관한 인자로 총 빌리루빈 수치 및 직접 빌리루빈 수치를 비교하였다. 이외에 aspartate aminotransferase(AST) 및 alanine aminotransferase(AST)의 수치도 비교하였다. 완전장관영양은 체중 당 150 mL 이상의 장관영양을 3일 이상 지속한 첫날을 기준으로 정의하였고, 준완전장관영양은 하루에 체중 당 100 mL 이상의 장관영양을 3일 이상 지속한 첫날을 기준으로 정의하였다.

모든 결과들은 SPSS version 11.0(SPSS inc., Chicago, IL, U.S.A.)를 사용하여 처리되었으며, 1군과 2군의 차이는 연속변수인 경우 T-test를 이용한 평균 비교 및 Mann-Whitney U test를 통하여 분석되었고, 이산변수는 Chi-square test 또는 Fisher's exact test로 분석하였다. P value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

1. 인구학적 및 주산기 인자

평균 제태 연령은 제1군 29.7±2.7주, 제2군 29.5±2.8주, 평균

Table 2. Demographic Characteristics between Group 1 and Group 2

	Group 1 (n=32)	Group 2 (n=31)	P value
Gestational age(wk)	29.7±2.7	29.5±2.8	0.795
Birth weight(g)	1,195.6±200.4	1,177.0±224.0	0.726
Apgar score at 1 minute	4.6±2.4	4.1±2.1	0.448
Apgar score at 5 minute	6.6±2.0	7.0±1.5	0.414
Fetal distress(%)	3(9.4)	4(12.9)	0.708
Male(%)	10(31.3)	15(48.4)	0.203
Respiratory distress syndrome(%)	4(75)	23(74.2)	1.000

출생체중은 제1군 1,195.6±200.4 g, 제2군 1,177.0±224.0 g 으
로 유의한 차이가 없었다. 두 군 간의 아프가점수, 태아곤란증의
비율, 성비 및 호흡곤란 증후군의 빈도에서도 의미 있는 차이는
없었다(Table 2).

2. 정맥 영양과 관련된 인자

총정맥영양의 시작 시기는 제1군에서 생후 16.1±8.5일, 제2군
에서 생후 14.8±7.7일로 유의한 차이가 없었으며, 총정맥영양의
지속기간은 제1군에서 25.7±13.5일, 제2군에서 25.4±12.1일로
역시 유의한 차이를 보이지 않았다. 제공된 아미노산의 양(1.45
±0.49 g/kg/일, 1.65±0.89 g/kg/일) 및 제공된 지방산의 양(1.24
±0.52 g/kg/일, 1.52±0.70 g), 준완전장관영양 도달시기(50.7±
18.3일, 48.9±14.1일), 완전장관영양 도달시기(59.8±23.2일, 61.0
±18.1일), 장관영양 시작 시기로부터 준완전장관영양까지의 기
간(29.3±17.5일, 32.0±15.3일) 및 완전 장관영양까지의 기간
(38.6±21.6일, 41.8±18.2일)에도 유의한 차이가 없었다(Table 3).

3. 총정맥영양과 관련된 담즙정체의 빈도

제1군은 7례, 제2군은 2례로 제2군에서 감소되는 경향을 보였
으나 통계학적 의미는 없었다(Fig. 1).

4. 두 군에서 간 기능과 관련된 인자들

최고 AST(76.19±76.07 IU/L, 76.32±87.07 IU/L, P=0.995) 및
최고 ALT(33.00±25.50 IU/L, 54.43±68.74 IU/L, P=0.111)는
통계학적인 차이가 없었다. 평균 AST(35.01±17.14 IU/L, 33.86
±21.10 IU/L, P=0.815) 및 평균 ALT(16.39±8.00 IU/L, 23.00±
8.02 IU/L, P=0.412)도 역시 유의한 차이를 보이지 않았다.

두 군 간의 최고 총 빌리루빈(2.63±1.76 mg/dL, 2.32±1.50,
P=0.465) 및 평균 총 빌리루빈(2.14±1.29 mg/dL, 2.64±1.28,
P=0.124)에는 유의한 차이가 없었으나 최고 직접 빌리루빈(1.62
±1.18 mg/dL, 1.04±1.05 mg/dL, P=0.046)과 평균 직접 빌리
루빈(0.78±0.46 mg/dL, 0.52±0.29 mg/dL, P=0.012)는 제2군

Table 3. The Factors Associated with Nutrition between Group 1 and Group 2

	Group 1 (n=32)	Group 2 (n=31)	P value
TPN start day(postnatal day)	16.2±8.5	14.8±7.7	0.512
TPN duration(d)	25.7±13.5	25.4±12.1	0.927
Mean Supplied AA(g/kg/d)	1.45±.49	1.65±0.89	0.266
Mean Supplied FA(g/kg/d)	1.24±0.52	1.52±0.70	0.071
EF start day(postnatal day)	20.8±7.7	17.0±7.2	0.051
Near full EF day(Postnatal day)	50.7±18.3	48.9±14.1	0.694
Full EF day(postnatal day)	59.9±23.2	61.0±18.0	0.834
Time to near full EF(day)	29.3±17.5	32.0±15.3	0.549
Time to full EF(day)	38.6±21.6	41.8±18.2	0.449

Abbreviations : TPN, total parenteral nutrition; AA, amino acid;
FA, fatty acid; EF, enteral feeding

에서 의미 있게 낮았다.

고 찰

신생아는 성인과 비교할 때 성장을 위하여 단위 체중 당 요
구되는 단백질의 양이 더 많고 필수 아미노산의 요구량도 더 높
은 편이다. 성인에서는 비 필수 아미노산인 cystein, tyrosine,
arginine 등이 신생아에게는 효소계의 미숙으로 인하여 필수
아미노산으로 작용하는데, 과잉량이 공급되면 고질소혈증, 고암
모니아혈증, 담즙정체 등의 합병증이 쉽게 발생할 수도 있다⁹⁻¹¹.

신생아에게 제공되어야 하는 적절한 아미노산의 양은 정상적
인 성장과 질소 평형을 이룰 수 있는 양으로 정의되며, 저출생
체중아의 경우에는 정상적인 혈중 아미노산 패턴을 유지할 수 있
는 양으로 정의된다¹¹. 이러한 정의에 따라 저체중 출생아에게 1
일당 제공되어야 하는 최소 단백질요구량은 2.8 g/kg/day이며,
2.5-3.6 g/100 kcal 정도의 양이 제공되어야 한다. 극소 저출생
체중아에게는 좀 더 많은 양인 3.5-4.0 g/kg/day 정도의 아미노
산의 제공이 추천된다¹². 충분한 단백질 공급을 위하여 수유가
충분히 되지 않는 미숙아와 극소 저출생 체중아에서는 총정맥영
양을 하게되는데, 이들은 담즙 분비 기능이 감소되어 있어 총정
맥영양과 관련된 담즙정체를 잘 일으키는 것으로 알려져 있다²⁻⁴.

총정맥영양과 관련된 담즙정체를 일으키는 기전에 대하여 정
확한 원인은 밝혀지지 않았지만 크게 두 가지 이론, 즉 신생아
에게 장관영양의 부족으로 장관에서 분비되는 호르몬의 감소 및
장자간순환(enenterohepatic circulation)이 파괴되어 생긴다는
이론과 총정맥영양 자체의 특정 물질이 인체에서 독성 작용을
함으로서 생긴다는 이론이다¹³.

총정맥영양의 구성물 중 인체에서 독성물질로 작용할 수 있다
고 보고되는 것들에는 여러 가지가 있다. 주성분 중에서 당과

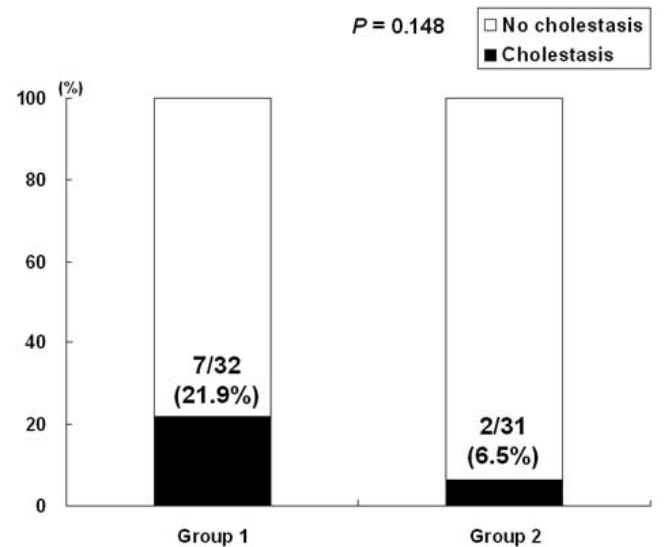


Fig. 1. Incidence of cholestasis between group 1 and group 2.

지방은 고용량으로 제공되었을 경우 주로 간 비대와 쿠퍼세포 내 지방의 축적을 야기한다. 이와는 달리 단백질의 경우는 담즙정체를 유발할 수 있다고 보고되어 진다. 이밖에 지질 속에 포함 되어 있는 식물 스테롤(plant sterol), 미량원소에 첨가되는 망간 등이 독성 작용을 할 수 있는 것으로 알려져 있다^{2, 13, 14}.

본 연구에서는 주성분 중에서 아미노산 조성의 차이가 담즙정체에 어떠한 영향을 미치는지를 살펴보고자 하였다. 본 연구에서 사용된 두 가지 총정맥영양의 조성을 살펴보면 기존의 제1군에는 proline, cystein, tylosine의 성분이 상대적으로 많이 포함되어 있었었고, 제2군의 경우에는 leucine, arginine 성분이 제1군에 비하여 상대적으로 많이 포함되어 있었으며, glutamate, aspartate, taurine의 성분이 추가된 것을 특징으로 하였다. 2군의 아미노산 제제에 포함된 taurine은 망막과 뇌 발달에 중요할 뿐 아니라, 담즙의 포함에 필수적인 성분으로 담즙의 정체를 예방할 수 있다고 보고되고 있으며^{15, 16}, glutamine은 소장점막의 위축을 예방하는 역할을 하며 몇몇 연구에 따르면 정맥영양과 연관된 담즙정체를 감소시키는 것으로 알려져 있다^{17, 18}. Arginine은 신생아에게 arginine 합성효소가 부족하기 때문에 결핍시 고압모니아혈증을 일으킬 수 있다. 이 밖에 methionine은 sulfur를 함유한 필수 아미노산으로 cysteine과 taurine으로 대사되는데 신생아에게서는 대사 능력의 감소로 고메티오닌혈증이 일어날 수 있고, phenylalanine은 단백질성에 필수아미노산이나 과량으로 공급되면 뇌 독성의 위험이 있으며, glycine은 고글리신혈증, 고압모니아혈증 및 담즙정체를 일으킬 수 있다. 신생아에게 성인과 같은 일반적인 아미노산조성의 정맥영양 제제를 사용하면 tyrosine, cysteine, 분지형 아미노산의 결핍과 methionine, phenylalanine, glycine의 높은 농도로 합병증을 야기할 위험이 있다. 그러므로 신생아에게 투여되는 아미노산 제제는 총 단백질 이외에도 각 아미노산의 구성이 중요하다¹⁰⁻¹².

다양한 정맥영양용 아미노산 복합물들이 신생아 및 소아환자들을 위하여 개발이 되고 있으며, 이 중 성인용으로 개발된 총정맥영양을 변형한 성분이 주가 되던 이전과는 달리 최근에 신생아에서 사용되는 총정맥영양은 크게 두 가지 패턴을 따르고 있다. 한 가지는 모유의 조성을 분석하여 그 성분과 비슷한 구성을 가진 아미노산 복합제제들(Neopham[®], Kabi-Vitrum, Sweden; AminoVen[®] Infant, Fresenius Kabi, Germany)이고 다른 한 가지 분류는 모유를 먹는 30 일된 만삭아의 혈중 아미노산 조성을 토대로 만든 아미노산 제제들(TrophAmine[®], Kendall-McGaw Laboratories, USA; Aminosin PF[®], Abbott Laboratories, USA)^{11, 19}이다.

이번 연구에서는 모유의 조성을 따른 아미노산 제제를 사용한 제1군과 신생아의 혈중 아미노산 조성에 따른 아미노산 제제를 사용한 제2군을 비교하여 연구하였다. 제 2군의 아미노산제제는 cysteine, tyrosine의 성분은 상대적으로 적게 포함이 되면서 담즙정체를 감소시키는 효과가 있다고 알려진 taurine, glutamate가 포함된 것이 특징인데, 본 연구에서 담즙정체의 빈도의 감소

및 직접 빌리루빈 수치의 감소를 확인할 수 있었다. 따라서 본 연구에서는 taurine과 glutamate의 조성이 추가된 특징을 가지며, 영아의 혈중 아미노산조성에 근거한 아미노산 제제를 극소 저출생 체중아에게 공급하는 것이 담즙정체를 감소시킬 수 있을 것이라고 추정된다. 영아의 혈중 아미노산 조성에 근거한 아미노산 제제를 극소 저출생 출생아에게 제공하는 것이 담즙정체를 예방할 수 있다는 결과는 다른 연구에서도 보고되고 있다²⁰.

총정맥영양과 관련된 담즙정체는 대부분 총정맥영양을 중단 후 호전되는 것으로 알려져 있고 때로는 담즙정체증이 급격히 진행하면서, 간비대, 간경화, 섬유화증 등으로 악화되어 말기 간질환이 발생하는 경우도 있다. 미숙아 또는 극소 저출생 체중아는 총정맥영양에 관련된 담즙정체의 발생율이 높고, 간경화 등으로의 악화 가능성도 상대적으로 높다. 총정맥영양과 관련된 담즙정체가 발생하면 총정맥영양을 중단해야 하므로 영양과 성장을 저해시킬 수 있으며, 이를 예방하거나 조기에 치료하기 위해서 위험인자 및 동반질환을 제거하는 것이 우선적으로 고려되어야 하고, 총정맥영양의 기간을 단축하기 위한 노력과 함께 장관 영양이 조기에 잘 이루어지도록 노력하는 것이 필요하다^{21, 22}.

극소 저출생 체중아에서 생기는 총정맥영양과 관련된 담즙정체를 비교한 본 연구에서 아미노산 조성의 차이에 따라 담즙정체의 발생 빈도는 차이가 있는 경향을 보였고, 직접 빌리루빈 수치의 의미 있는 감소를 확인할 수 있었다. 그러나 아미노산 조성이 담즙정체에 영향을 미치는 것에 대하여 좀 더 적절한 효과를 판단하기 위해서는 더 많은 수의 환아를 대상으로 한 포괄적 연구가 필요하며, 개개의 아미노산 조성의 성분이 어떠한 영향을 미치는지에 대한 세밀화 된 연구가 요구된다.

요 약

목적 : 극소 저출생 체중아에서 총정맥영양에 의한 담즙정체는 중요한 합병증 중 하나이다. 총정맥영양에 의한 담즙정체에 영향을 미치는 인자들은 여러 가지가 있으며, 그중 아미노산의 조성이 총정맥영양을 시행 받은 극소 저출생 체중아의 담즙정체 발생에 영향을 주는지 알아보려고 하였다.

방법 : 2000년 1월부터 2004년 12월까지 동아대학교의료원 신생아 중환자실에 입원한 극소 저출생 체중아 중에서 일주일 이상 총정맥영양을 시행 받은 환아 63명을 연구대상으로 하였다. 2000년 1월부터 2002년 6월까지의 연구 대상을 제1군으로, 2002년 7월부터 2004년 12월까지의 연구대상은 제1군과는 cysteine, tyrosine, taurine, glutamate 등의 성분이 차이가 있는 아미노산 제제를 사용하여 제2군으로 분류하였다. 제1군과 제2군의 임상적 특징과 총정맥영양에 의한 담즙정체의 빈도를 비교하였다.

결과 : 제1군(n=32)과 제2군(n=31)의 체태연령(29.7±2.7주, 29.5±2.8주), 출생체중(1,195.6±200.4 g, 1,177.0±224.0 g) 및 총정맥영양 시작시기(16.1±8.5일, 14.8±7.7일), 총정맥영양의 기간(25.7±13.5일, 25.4±12.1일), 제공된 아미노산의 양(1.45±0.49

g/kg/일, 1.65 ± 0.89 g/kg/일), 완전장관영양 도달시기(59.9 ± 23.2 일, 61.0 ± 18.0 일)에는 유의한 차이가 없었다. 총정맥영양과 관련된 담즙정체의 빈도는 제1군은 7례(21.9%), 제2군은 2례(6.5%)로 제2군에서 감소되는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다($P=0.148$). 두 군 간의 최고 직접 빌리루빈 수치(1.62 ± 1.18 mg/dL, 1.04 ± 1.05 mg/dL, $P=0.046$)와 평균 직접 빌리루빈 수치(0.78 ± 0.46 mg/dL, 0.52 ± 0.29 mg/dL, $P=0.012$)는 각각 제2군에서 의미 있게 낮았다.

결론: 총정맥영양을 시행 받은 극소 저출생 체중아에서 생기는 총정맥영양에 관련된 담즙정체를 비교한 결과, 아미노산 조성의 차이에 따라 담즙정체의 발생 빈도에 차이가 있었으나 통계학적 유의성은 없었고, 직접 빌리루빈 수치는 의미 있게 감소하였다. 그러나 좀 더 많은 연구 대상을 통한 연구가 필요하리라 생각한다.

References

- 1) Hutchins GF, Gollan JL. Recent developments in the pathophysiology of cholestasis. *Clin Liver Dis* 2004;8:1-26.
- 2) Whittington PF. Cholestasis associated with total parenteral nutrition in infants. *Hepatology* 1985;5:693-6.
- 3) Peden VH, Witzleben CL, Skelton MA. Total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1971;78:180-1.
- 4) Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979;64:342-7.
- 5) Bell RL, Ferry GD, Smith EO, Shulman RJ, Christensen BL, Labarthe DR, et al. Total parenteral nutrition-related cholestasis in infants. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:356-9.
- 6) Schwimmer J, Balistreri WF. Liver disease associated with systemic disorders. in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1333-5.
- 7) An HS. *Pediatrics*. 8th ed. Seoul: Daehan printing & publishing Co, 2004:102-5.
- 8) Georgieff MK. Nutrition. in: MacDonald MG, Seshia MM, Mullett MD. *Avery's neonatology pathophysiology & management of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:380-411.
- 9) Heird WC. Nutritional requirements. in: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:153-7.
- 10) An HS. *Pediatrics*. 8th ed. Seoul: Daehan printing & publishing Co, 2004:77-82.
- 11) Heird WC, Kashyap S. Protein and amino acid metabolism and requirements. in: Polin RA, Fox WW, Abmann SH. *Fetal and neonatal physiology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co, 2004:527-39.
- 12) Poindexter BB, Denne SC. Parenteral nutrition. in: Tausch HW, Ballard RA, Gleason CA. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004:1061-85.
- 13) Moss RL, Amii LA. New approaches to understanding the etiology and treatment of total parenteral nutrition-associated cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 1999;8:140-7.
- 14) Dickerson RN, Karwoski CB. Endotoxin-mediated hepatic lipid accumulation during parenteral nutrition in Rats. *J Am Coll Nutr* 2002; 21:351-6.
- 15) Dorvil NP, Yousef IM, Tuchweber B, Roy CC. Taurine prevents cholestasis induced by lithocholic acid sulfate in guinea pigs. *Am J Clin Nutr* 1983;37:221-32.
- 16) Moran JM, Salas J, Botello F, Macia E, Climent V. Taurine and cholestasis associated to TPN. Experimental study in rabbit model. *Pediatr Surg Int* 2005;10:786-92.
- 17) Shaw AA, Hall SD, Franklin MR, Galinsky RE. The influence of L-glutamine on the depression of hepatic cytochrome P450 activity in male rats caused by total parenteral nutrition. *Drug Metab Dispos* 2002;2:177-82.
- 18) Boelens PG, Houdijk AP, de Thouars HN. Teerlink T, van Engeland MI, Haarman HJ, et al. Plasma taurine concentrations increase after enteral glutamine supplementation in trauma patients and stressed rats. *Am J Clin Nutr* 2003;77:250-6.
- 19) Forchielli ML, Gura KM, Sandler R, Lo C. Aminosyn PF or Trophamine: which provides more protection from cholestasis associated with total parenteral nutrition? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:374-82.
- 20) Heird WC, Dell RB, Heims RA, Greene HL, Ament ME, Karna P, et al. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987;80:401-8.
- 21) Genzel-Boroviczny O, Gobel Y, Koletzko B. Effect of early enteral feeding on apolipoprotein AI levels and high-density lipoprotein heterogeneity in preterm infants. *Ann Nutr Metab* 2002;46:121-7.
- 22) Strodtbeck F. The role of early enteral nutrition in protecting premature infants from sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15:79-87.