

Yenidoğanlarda Parenteral Beslenme

PARENTERAL NUTRITION IN THE NEWBORN

Dr.Nurşen MISIRLI BELET*, Dr.Şükrü KÜÇÜKÖDÜK**

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Prof., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, SAMSUN

Özet

Perinatal tıpdaki ilerlemelerin sonucu olarak bugün çok düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşatılabilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların ana problemleri yeterli kaloriyi absorbe etmek ve almaktaki sınırlı yetenekleridir. Bu nedenle birçok Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi protokolünün ana parçasını total parenteral nutrisyon oluşturmaktadır. Bu makalede yeni bilgilerin ışığında yenidoğanda total parenteral beslenme ve ventilatördeki bebeğin beslenmesi gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Parenteral beslenme, Yenidoğan

T Klin Pediatri 2000, 9:61-72

Summary

Today very low birth weight infants can be survived as a result of advances in the perinatal medicine. The main problem of low birth weight newborns is their limited ability to absorb and take necessary calory. As a result total parenteral nutrition became a part of treatment protocol in most of the neonatal departments. We review total parenteral nutrition in the newborns and nutrition of the infant under ventilation therapy in the highlights of recent studies.

Key Words: Parenteral nutrition, Newborn

T Klin J Pediatr 2000, 9:61-72

Parenteral beslenmenin en çok uygulandığı yaş grubu yenidoğanlardır. Özellikle son zamanlarda ülkemizde küçük prematüre bebeklerin yaşatılması parenteral beslenmenin önemini gündeme getirmiştir. Tablo 1'de yenidoğan bebeklerde parenteral beslenme endikasyonları görülmektedir (1).

Enerji

Günlük Gereksinim

Enteral yoldan beslenen yenidoğanlarda günlük bazal enerji gereksinimi 50-60 kcal/kg, durumları stabil olan parenteral beslenenlerde ise 45-50 kcal/kg'dır. Bu kadar enerji bebeğin kilo kaybını önlemektedir. Bebeğin büyümesi için gerekli enerji

günde 110-120 kcal/kg'dır. Parenteral beslenen bebeklerde ise 80-90 kcal/kg'lık enerji aynı büyümeyi sağlamaktadır (1). Parenteral beslenen yenidoğanlarda parenteral yolla sağlanan besinlerin tamamı absorbe olduğu için gerek bazal, gerekse büyüme için gerekli enerji miktarı daha azdır.

Protein dışı kaynaklardan sağlanan enerji miktarı yeterli değilse, verilen aminoasitler bu gereksinimi karşılamak için yıkılırlar. Lipid ve karbonhidrat arasındaki protein dışı denge 60/40 ise besin ve protein retansiyonu maksimumdur (2).

Glukoz

Term bebekte glukoz üretimi dakikada yaklaşık 3-5 mg/kg, preterm çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW) bebeklerde ise 7.7-7.9 mg/kg'dır (3). Yenidoğan bebeklere intravenöz glukozu dakikada 6-7 mg/kg dozunda başlanmalı, tolere ettikçe 2 mg/kg/dk arttırmalar yapılmalıdır. Gerekirse kan glukozunun yakın izlemi ile dakikada 12-14

Geliş Tarihi: 06.02.1999

Yazışma Adresi: Nurşen MISIRLI BELET
Liman mah. Camgüzeli sok.
Damla apt. 18/20 55100
SAMSUN

Tablo 1. Yenidoğan bebeklerde parenteral beslenme endikasyonları

Prematür bebekler (oral beslenmeyi tolere edemeyenler)
Ağır hasta olan bebekler
Nekrotizan enterokolit
Durdurulamayan nonspesifik ishal
Cerrahi girişimler (trakeo-ösofageal fistül, omfalosel, gastroşizis, komplike anastomozlar, volvulus, kısa barsak sendromu gibi)

mg/kg'a kadar çıkılabilir. Bebeğe verilecek glukoz miktarını arttırırken kan glukoz düzeyinin izlenmesi gereklidir. Kan glukoz düzeyi 120 mg/dl'nin altında ise dekstroz yoğunluğu artırılabilir, 120-180 mg/dl arasında ise değiştirilmemeli, 180 mg/dl'nin üzerinde ise azaltılmalıdır (2).

Yenidoğan bebeklerin glukoz gereksinimleri gözönüne alındığında yaşamın ilk gününden itibaren %10'luk dekstroz içeren solüsyonların kullanımı uygundur. Ancak 1000 gramın altındaki infantlarda (VLBW) hiperglisemi sık görülen bir problemdir ve hayatın ilk birkaç gününde %20-86 kadar yüksek oranda görülür. Ayrıca respiratuar distres, hipoksi ve sepsis de hiperglisemiye katkıda bulunan faktörlerdir. Çok düşük ağırlıklı bebeklerdeki hipergliseminin, insülin salınımını uyarıcı amino asitlerin plazma konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden 1000 gramın altındaki bebeklere glukoz toleranslarının iyi olmaması ve %10'luk dekstroz solüsyonunun hiperosmolar olması ve hiperglisemi, glukozüri, dehidratasyon ve intrakraniyal kanamaya yol açması nedeniyle %5'lik; daha büyük bebeklere %10'luk dekstroz verilmesi önerilmektedir (4). Bazı merkezlerde VLBW infantlarda normoglisemiyi, enerji ihtiyaçlarını ve büyüme için yeterli kaloriyi sağlamak için insülin infüzyonları kullanılmaktadır. Binder ve ark. VLBW infantlarda insülin infüzyonunun glukoz toleransını düzelttiğini ve hiperglisemik bebeklerin yeterli kalori almasına izin verdiğini göstermiştir (5). Collins ve ark.'da sürekli insülin infüzyonu alan bebeklerin kilolarının arttığını belirtmiştir (6). Ancak insülinin; vücut kompozisyonu, protein ve lipid metabolizması ve uzun dönemde büyüme üzerine olan et-

kileri tam bilinmediğinden şu anda insülin kullanımını rutin olarak önerilmemektedir.

Lipid Emülsiyonları

Parenteral beslenen yenidoğanların gereksinim duyduğu enerjiyi sağlayanabilmesi için glukozu ek olarak lipid emülsiyonlarının kullanılması gerekir. Parenteral verilen lipidlerle bebeğin ek kalori gereksinimini sağlamanın yanısıra, esansiyel yağ asidi eksikliği de önlenir. Yağ depoları eksik olan prematüre bebeklerde esansiyel yağ asidi eksikliği 1-2 gün gibi kısa sürede oluşabilir.

Özellikleri, Klirensi ve Metabolizması

Çok düşük ağırlıklı bebeklerin yağ dokusu sınırlı olup lipoprotein lipaz aktivitesi düşük olup lipidlerin klirensi yavaştır. Gebelik haftası 27-28 olan bebeklerin lipoprotein lipaz aktivitesi değişken iken, 26 haftadan küçük bebeklerin lipoprotein lipaz aktivitesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Lesitin kolesterol açıltransferaz (LCAT); lipid emülsiyonlarının ana komponenti lesitin katabolizmasında ilk adımı katalize eder. LCAT aktivitesi özellikle VLBW infantlarda düşük olduğundan, infantın klirens yeteneğini aşan fosfolipid infüzyonlarının, endojen üretilen kolesterol da içeren, spesifik düşük dansiteli protein olan Lipoprotein-X (Lp-X) birikimine yol açtığı gösterilmiştir (3). Haumont ve ark. LBW prematüre bebeklerde (<1500 gram) %10'luk lipid emülsiyonlarının Lp-X üretimine neden olduklarını, %20'lik emülsiyonların ise buna neden olmadığını belirtmişlerdir (7). Bu farklılığın %10'luk emülsiyon içindeki yüksek fosfolipide bağlı olduğu düşünülmektedir.

İçerikleri

Yenidoğan ünitesinde kullanılan lipid emülsiyonları soya fasulyesi yağı kaynaklıdır. Yüzde 10 ve 20 trigliserit içeren şekilleri vardır; %20'lik emülsiyonların plasmadan temizlenmesi %10'luktan fazladır. Bir haftalık VLBW bebeklere günde 2 gr/kg %10 ya da %20'lik lipid emülsiyonu verildiğinde, %10'luk emülsiyon alan grupta plazma kolesterol ve fosfolipid düzeyleri %20'lik gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu farklılığın klinik öneminin olup olmadığı ve uzun dönem sonuçları bilinmemektedir. Lipid toleransı bozuk olan hastalara

ve LBW bebeklere %20'lik emülsiyonların kullanımını önerilmektedir (1,3).

Ne zaman başlanmalıdır?

İntravenöz lipid emülsiyonlarının en uygun başlama zamanı konusunda tartışmalar sürmektedir. Önceki çalışmalar hayatın ilk haftasında intravenöz lipid başlanan VLBW infantlarda kronik akciğer hastalığı insidansının ve şiddetinin arttığını belirtmiştir. Fakat son zamanlardaki çalışmalar hayatın ilk gününde 1 gr/kg lipid başlanan VLBW bebeklerde ne bronkopulmoner displazi ne de ventilatör gereksiniminde artış olmadığını göstermiştir (8). Sosenko ve ark. erken intravenöz lipid verilen VLBW infantlarda mortalitede ve kronik akciğer hastalığı insidansında önemli bir farklılık bulunmamışlardır (9). Yapılan çalışmalar lipidlerin hayatın ilk birkaç günü kadar erken başlanabileceğini, 0.5-1 gr/kg başlama dozuyla %20'lik emülsiyonun 24 saatlik infüzyonunun VLBW bebeklerde bile iyi tolere edildiğini göstermiştir. Pratikte kullanılan yaklaşım ise hayatın dördüncü beşinci günlerinde başlanması şeklindedir.

Ne kadar verilmelidir?

Yenidoğan bebeklere i.v. lipid emülsiyonlarına günde 0.5 gr/kg ile başlanmalı ve bebek tolere ettikçe günde 0.5 gr/kg'lık artışlarla toplam 2.5-3 gr/kg'a çıkılmalıdır. Birçok yenidoğan ünitesinde lipid ve amino asit solüsyonları için uygulanan bu yavaş, adım adım artışın mutlak gerekli olduğuna ait kesin bulgular yoktur (3). VLBW bebekler sınırlı yağ dokusu ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesine sahip olduklarından kullanılan lipid emülsiyonlarının klirensi yavaştır. Bu nedenle zamanında doğanlarda 3 gr/kg, VLBW bebeklerde 2 gr/kg/gün dozundan fazla verilmesi önerilmemektedir (10).

Lipid emülsiyonlarının dozu arttırıldıkça serum trigliserit düzeylerinin yakın izlenmesi gereklidir. Trigliserit düzeyleri 150 mg/dl'nin altında tutulmalıdır. Pratik bir uygulama olarak plasma trigliserit düzeyi 150 mg/dl'nin altında ise lipid emülsiyonlarına başlanabileceği veya başlanmışsa dozun arttırılabileceği, 150-200 mg/dl ise azaltılması, 200 mg/dl'nin üzerinde ise tamamen kesilmesi önerilmektedir. Araştırmalara göre plasma trigliserit düzeyine lipid dozunda 1 gr/kg'lık artış

yapıldığında bakılması, maksimum lipid dozuna ulaşıldıktan sonra haftada bir kontrolü önerilmektedir.

Lipid emülsiyonlarının günlük dozlarının yanısıra verilmiş hızları da önemlidir. Emülsiyon infüzyon hızı saate 0.08-0.12 gr/kg'ı (veya 2-3 gr/kg/gün) aşmadıkça plasma trigliserit ve serbest yağ asitleri düzeyleri normal kalır (1,3).

Heparin

Prematüre bebeklerin IV lipid emülsiyonların kullanımları yetersizdir ve trigliseridemi gestasyonel yaşla ters orantı gösterir. Heparin, lipoprotein lipaz ve hepatik lipazı dolaşıma salar. Lipolitik aktivite heparin enjeksiyonundan sonra dakikalar içinde oluşur ve post-heparin lipolitik aktivite (PHLA) olarak bilinir. Bir çalışmada başlangıçta heparin verilmeden ya da 10 U/kg heparinin bolus şeklinde verilmesini izleyerek 0.5 gr/kg lipidin dört saatlik infüzyonu sırasında PHLA düzeyleri farklı gestasyonel yaşlardaki infantlarda değerlendirildi. PHLA'nin 27 gestasyonel haftanın altındaki bebeklerde 27 haftadan büyük bebeklerden 1/3'ünden daha az olduğu ve 28-32 haftalık bebeklerde PHLA'nin term bebeklere benzediği fakat erişkinlerden daha düşük olduğu görüldü. Vücut ağırlığı, vücuttaki yağ depoları ve PHLA arasında ilişki olduğundan, belirli miktar yağ dokusunun dolaşan trigliseritlerin normal metabolizması için gerekli olduğu görülmektedir. Bu nedenle yağ depoları sınırlı olan VLBW ve SGA'lı bebeklere verilen lipid emülsiyonlarının klirensleri yavaştır (11). Heparin lipoprotein lipaz aktivitesini arttırmakla birlikte, ortaya çıkan serbest yağ asitleri aynı hızla kullanılmadığından plasmada birikecektir. Bu yüzden IV lipid alan bebeklere rutin olarak heparin verilmesi uygun değildir. Ancak santral ven kateteri takılan bebeklerde 0.5-1 U/ml heparin katılması hem kateterin ömrünü uzatacak hem de lipoprotein lipaz aktivitesini arttırarak lipidlerin klirensine yardımcı olacaktır.

Karnitin

Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri içine girmeleri için karnitin gereklidir. Karnitin sentezi ve depolanması özellikle preterm yenidoğanlarda yetersizdir. Ticari IV sıvılar karnitin içermez.

Plasma karnitin konsantrasyonu karnitinden yoksun parenteral beslenme sırasında azalır ve bu beslenme 10 günden uzun sürdüğünde doku karnitin düzeyleri de düşer (12). Yağ asit metabolizmasının prematüre bebeklerde bir hafta, daha büyük bebeklerde 4-40 hafta intravenöz beslenmeden sonra bozulduğu gösterilmiştir (13). Bir çalışmada gama-linolenik asit ve karnitin içeren Pediatrik Yağ Emülsiyonu 4501 olarak adlandırılan yeni lipid emülsiyonuyla İntralipid karşılaştırılmış, plasma karnitin konsantrasyonu yalnızca 5 gün karnitinden yoksun İntralipid alan grupta azalma göstermiş, Pediatrik Yağ Emülsiyonu 4501 alan grupta ise hem total hem de serbest plasma karnitin konsantrasyonunda iki kat artış saptanmıştır (14).

Plasma ve takiben doku karnitin düzeylerindeki azalmanın klinik sonucu tam olarak bilinmemektedir. Profilaktik karnitin ilavesinin yararı özellikle perinatal dönemde henüz çözümlenmemiş bir konudur. Düşük doku karnitin düzeylerine karşın infant asemptomatik olabilir. Fakat böyle düşük düzeyler uzamış açlık ve metabolik stres gibi enerji kaynağı olarak yağ asitlerine bağlı organizmalarda tehlikeli olabilir. Karnitin ilavesinin potansiyel yararını aydınlatmak ve yenidoğanlar için lipid emülsiyonunun optimal yağ asidi kompozisyonunu öğrenmek için uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır. Fakat dört haftadan uzun süre TPN alan bebeklere karnitin ilavesi önerilmektedir.

Amino Asitler

İntravenöz protein ve amino asit ihtiyaçları

Düşük doğum ağırlıklı bebekler hayatın ilk günlerinde yeterli protein veya amino asit alamazlarsa vücutlarındaki protein depolarını harcarlar. Bu bebeklere yaşamın ilk birkaç gününde yalnız glukoz verilse bile (30 kcal/kg) endojen protein katabolizması yaklaşık olarak %80 azalmaktadır (2). Preterm bebeklerin 2.5-3.5 gr/kg/gün, term bebeklerin 1.9-2.5 gr/kg/gün protein gereksinimi olduğu tahmin edilmektedir. Term ve doğum ağırlığı 1000 gramın üzerinde durumu stabil olan preterm bebeklerin protein gereksinimi iyi bilinmesine karşın hasta veya çok düşük doğum ağırlıklı infantların gereksinimleri hakkında az veya hiçbir şey bilinmemektedir. Parenteral yoldan azot dışı kaynaklardan günde 80 kcal/kg enerji sağlanırken,

günde 3 gr/kg amino asit verilmesinin intrauterin yaşamdaki kadar ağırlık artışına (15 gr/kg) yol açtığı gösterilmiştir (3).

Prematüre bebeğe ne kadar protein verilmesi gerektiği kan üre düzeylerinin (BUN) izlemi ile belirlenebilir. Kan üre düzeyi 10 mg/dl'nin altında ise protein miktarı arttırılmalı, 20 mg/dl'nin üzerinde ise azaltılmalıdır (15).

Ne zaman başlanmalı?

Parenteral amino asit solüsyonlarına yaşamın kaçınıcı günü başlanacağı tartışmalıdır. Önceden yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde genel uygulama, özellikle hasta VLBW bebeklerde IV amino asit solüsyonlarını birkaç gün geciktirmektir. Son zamanlardaki çalışmalar VLBW bebeklerde erken amino asit solüsyonu kullanımının etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir. Rivera ve ark. hayatın ilk gününde amino asit verilen VLBW bebeklerde plasma amino asitlerinde anormal yükselmeler saptamamışlardır (16). Ayrıca insülin sekresyonu arginin ve lösin gibi bazı amino asitlerin yeterli plasma konsantrasyonuna bağlı olduğundan, VLBW bebeklerde erken amino asit kullanımının hiperglisemi oranını azaltmaya yardımcı olacağına inanılmaktadır. Pratikte en çok uygulanan amino asit verim şekli yaşamın 2. veya 3. günü 0.5 gr/kg'dan başlanması, bebek tolere ettikçe 0.5 gr/kg'lık eklemeler yapılmasıdır. Çalışmalar VLBW bebeklerde 72 saate kadar 2 gr/kg/gün amino asit verilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir. Endojen protein katabolizmasını önlemek için günde en az 1 gr/kg parenteral amino asit verilmesi gerekmektedir.

İçerikleri

İntravenöz amino asit solüsyonları birinci, ikinci ve üçüncü kuşak olarak sınıflandırılır. Ülkemizde yenidoğan ünitelerinde en çok kullanılan solüsyon üçüncü kuşak solüsyonlardan %6'lık TrophAmine'dir; diğer preparatlardan farklı olarak bir tirozin türevi eklenmiştir. Ayrıca taurin içerir ve istendiğinde preparata sistein eklenebilir. Sistein HCl eklenmesinin VLBW bebeklere metabolik asidoza neden olduğu kaygısı vardır. Bu preparatın amino asit solüsyonu, anne sütü ile beslenen bir aylık sağlıklı term bebeğin beslendikten iki saat sonra ortaya çıkan amino asit düzeyle-

Tablo 2. Yenidoğan bebeklerde parenteral vitamin gereksinimi*

	Matür (/gün)	Prematüre (mg/kg)	&MVI- Ped@
A (ug)	700	500	
A (IU)	2300	1640	2300
E (mg)	7	2.8	7
K (mg)#	200	80	200
D (IU)	400	160	400
C (mg)	80	25	80
B1 (mg)	1.2	0.35	1.2
B2 (mg)	1.4	0.15	1.4
B6 (mg)	1.0	0.18	1.0
Niasin (mg)	17	6.8	17
Pantotenat (mg)	5	2	5
Biotin (mg)	20	6	20
Folat (mg)	140	56	140
B12 (mg)	1	0.3	1

* From the American for Clinical Nutrition, Subcommittee on Parenteral Nutrient Requirements, from the Committee on Clinical Practice Issues, 1988.

@ MVI-Pediatric vial (Armour, USA)

& Maksimum doz zamanında doğan bebeklerden fazla olmamalı

Doğumda yapılan 0.5-1.0 mg vitamin K dışında

rine göre ayarlanmıştır. Şu an en iyi nitrojen retansiyonunu TrophAmine solüsyonunun sağladığı gösterilmiştir (3).

Total Parenteral Beslenmede İntravenöz Vitaminler

Tablo 2'de term ve preterm bebeklerin vitamin gereksinimleri görülmektedir (1). Ülkemizde yenidoğan bebeklerin parenteral beslenmesinde kullanılabilir hazır vitamin preparatları yoktur. Parenteral A vitamini yokken B vitaminleri, C vitamini ve folik asit bulunmaktadır. Uzun süre antibiyotik alan, çeşitli nedenlerle ağızdan yeterli beslenemeyen bebeklere oral beslenme sağlanana kadar haftada bir 0.5-1 mg K vitamini verilmesi uygundur. VLBW bebeklere yeterli oral gıda alana kadar yaklaşık iki hafta kadar 20 mg/gün E vitamininin intramuskuler olarak verilmesi önerilmektedir (2).

Elektrolitler, Mineraller ve Eser Elementler Sodyum, Potasyum ve Klorür

Yenidoğan bebeklerin günlük sodyum (Na)

gereksinimi 3 mEq/kg'dır. Hayatın ilk haftasında 28 gebelik haftasından küçük bebekler Na'dan çok su kaybederler. Hiperosmolar hipernatremiyi önlemek için bazıları hayatın ilk haftasında günlük Na alımının 3 mEq/kg'ı geçmemesini, bazıları da VLBW bebeklere hayatın ilk haftasında Na verilmemesini önermektedirler. Hayatın ikinci haftasından itibaren Na ihtiyaçlarının 3-6 mEq/kg/gün olduğu tahmin edilmektedir (17). Günlük K gereksinimi 2 mEq/kg'dır, VLBW bebeklerde böbrek fonksiyonlarının immatür olması nedeniyle daha az K verilebilir. Klorür gereksinimi 2-3 mEq/kg/gün olarak önerilmektedir ve genelde sodyum klorür olarak verilir.

Mineraller

Parenteral nutrisyonla beslenen prematüre bebeklerde yetersiz kalsiyum ve fosfor alımı kemik mineralizasyonundaki azalma ile birliktedir. Gebeliğin son trimesterinde fetus günde 100-150 mg/kg Ca ve 60-80 mg/kg P depolar. Yenidoğanların beslenmesinde Ca ve P gereksinimi bu değerler olarak kabul edilir. Parenteral beslenen bebeklerde Ca ve P tuzlarının CaPO₄ kristalleri oluşturması nedeniyle, aynı solüsyon içinde gereken konsantrasyonda verilememekte ve önerilen dozun yarısı çoğu zaman üçte biri verilebilmektedir. Parenteral solüsyonlar içindeki Ca ve P'un solubilitesi solüsyonun ısısı, pH'sı, amino asit solüsyonunun konsantrasyonu ve tipi, dekstroz konsantrasyonu, Ca tuzunun çeşidi, Ca ve P'un solüsyona ilave sırası, Ca/P oranı ve lipid miktarına bağlıdır. American Society for Clinical Nutrition (ASCN)'ın önerileri term ve preterm bebekler için benzerdir (18); günde 120-150 ml/kg sıvı alan bir bebekte 50-60 mg/dl Ca, 40-45 mg/dl P ve Mg 5-7 mg/dl içeren içeren solüsyonların kullanımının uygun olduğunu bildirmiştir.

Eser elementler

Tablo 3'de term ve preterm bebekler için önerilen eser element miktarları görülmektedir (3). Hem 1993 konsensus hem de 1988 ASCN önerileri, çinkonun parenteral solüsyon içine ilk günden itibaren ilave edilmesini ve diğer eser elementlerin hayatın ilk iki haftasında gerekli olmadığını yönündedir. Bakır ve manganez kolestazlı bebek-

Tablo 3. Term ve preterm infantlar için önerilen parenteral eser element miktarları

Eser element	Preterm (mg/kg/gün)			
	Term (mg/kg/gün) ASCN (1988)	Konsensus Önerisi (1993)*		
		Transizyonal İlk 2 hafta	Stabil 2 haftadan sonra	ASCN§ (1988)
Krom	0.20	0-0.04	0.05-0.2	0.2
Bakır	20	0-20	20	20
Demir	-	0-0.2	0.1-0.2	-
Florür	-	-	-	-
İyod	1	1	1	1
Manganez	1	0-0.75	1	1
Molibdenum	0.25	0	0.25	0.25
Selenyum	2	0-1.3	1.5-2	2
Çinko	250	150	400	400

*Tsang RC, et al, editors: Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines, Baltimore, 1993, Williams&Wilkins.

§From the American for Clinical Nutrition, Subcommittee on Parenteral Nutrient Requirements, from the Committee on Clinical Practice Issues, 1988.

lerde kesilmelidir. Selenyum ve krom idrar çıkışı düşükse dikkatli kullanılmalıdır. Parenteral demir yalnızca hayatın ilk iki ayında demir eklenmiş enteral beslenme verilmemişse ya da demir eksikliği anemisi gelişmişse gereklidir. Ticari intravenöz solüsyonların içinde büyük miktarlarda alüminyum bulunur. Preterm bebeklerde alüminyum içeren solüsyonlarla uzun süre parenteral beslenme nörolojik gelişimde bozulma ve kemik ve beyinde alüminyum depolanmasıyla sonuçlanır (19).

Parenteral Beslenmenin İzlenmesi

Parenteral beslenen bebeklerin izlemleri konusunda çok sayıda tablo bulunmaktadır. Ancak ülkemiz koşullarında bebeğe en az zarar verebilecek yaklaşımlar önemlidir (Tablo 4). Özellikle lipid miktarı artırılırken ya da sepsis gibi lipidlerin hidrolizini bozan bir durum varsa, plasma lipid düzeyleri yakından izlenmelidir. Plasma trigliserit ve serbest yağ asitlerinin en yüksek düzeyleri, infüzyonun sonunda sağlandığından ve açlık düzeylerine 2-4 saat sonra indiklerinden, kontroller infüzyon tamamlandıktan dört saat sonrasına bırakılmalıdır.

Hiperbilirubinemi, sepsis, immün fonksiyon-

Tablo 4. Parenteral beslenen bebeklerde izlem

Değişken	Birinci hafta	Daha sonra
Antropometrik ölçümler		
Ağırlık	Hergün	Her gün
Boy	Haftada 1	Haftada 1
Baş çevresi	Haftada 1	Haftada 1
İdrar		
Glukoz	Her gün	Her gün
Dansite	Her gün	Gün aşırı
Tam kan sayımı	Haftada 1	Haftada 1
Serum		
Glukoz	Günde 1-2	Her gün
Elektrolitler	Her gün	Haftada 2
Kan gazları	Her gün	Haftada 2
Kalsiyum, fosfor	Haftada 2	Haftada 1
BUN, amonyak	Haftada 2	Haftada 1
Total protein	Haftada 2	Haftada 1
Total lipid, trigliserit	Her gün	Haftada 2
Bilirubin	Gerektiğinde	Haftada 1
ALT, AST, Alkalen fosfataz	Haftada 2	Haftada 1

larda bozukluk, koagülopati, karaciğer yetmezliği ve ağır akciğer hastalığı gibi durumlarda lipid miktarı azaltılmalıdır (0.5-1gr/kg/gün). Metabolik asidoz, böbrek veya karaciğer yetmezliği, aminoasidoz gibi durumlarda amino asit solüsyonları

azaltılmalı veya kesilmelidir.

Minimal Enteral Beslenme ve Parenteral Beslenmenin Kesilmesi

İntrauterin dönemde yutulan amniotik sıvının beslenmede ve gastrointestinal sistemin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlardaki çalışmalar barsak maturasyonunun uyarılması için erken enteral beslenmenin yararını göstermiştir. Preterm bebeklerde minimal enteral beslenmenin gastrointestinal sistemin maturasyonu ve barsak hormonları üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Lucas ve ark. gastrointestinal traktın büyüme ve fonksiyonunda önemli olduğu düşünülen enteroglukagon, gastrin, gastrik inhibitör peptid, motilin ve nörotensinin preterm bebeklerde ufak miktarda enteral beslenmeyle anlamlı miktarda arttığını göstermişlerdir (20). Ufak miktarda anne sütü veya sulandırılmış formula orogastrik yolla 1-2 ml/kg dozunda 2 saatte bir verilebilir. Minimal enteral beslenmeyle yapılan çalışmaların tümü birlikte değerlendirildiğinde, bu beslenme şeklinin nekrotizan enterokolit (NEK) riskini artırmaksızın bazı klinik yararlarının olduğunu göstermiştir. Minimal enteral beslenme enteral beslenmeye geçişi hızlandırır, daha iyi kilo artışı sağlar ve parenteral beslenme süresini kısaltır, gastrointestinal sistemin maturasyonunu sağlar, serum gastrin düzeylerini yükseltir, prematüre osteopenisini ve sepsis oranını azaltır ve daha az santral venöz kateter uygulanmasına neden olur. Çalışmalar böyle az miktarda enteral beslenmenin bu yüksek riskli grupta iyi tolere edildiğini ve intestinal atrofiyi önlediğini göstermiştir. Erken minimal enteral beslenme, bebeğe besin sağlama amacıyla çok GİS'in postnatal devam eden fonksiyonel maturasyonunu sürdürmek açısından barsaklara bir öncü besin kaynağı olarak işlev görür.

Parenteral beslenmeye ek olarak enteral beslenen bebeklerde enteral yoldan alınan miktar ve kalori kadar, parenteral olarak verilenden azaltma yapılmalıdır. Prematüre yenidoğanlarda tam enteral beslenmeye geçmek için en uygun yaklaşım sınırlı ve tamamlanmamış verilere dayanmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri eğer bebek 24 saat enteral beslenmeyi tolere etmişse günde 20 ml/kg artışlar-

Tablo 5. Parenteral beslenmenin olası komplikasyonları

Metabolik Komplikasyonlar
Kolestaz
Elektrolit İmbalansı
Esansiyel yağ asidi eksikliği
Hiperammonemi
Hipertrigliseridemi
Hipokalsemi/hiperkalsemi
Hipoglisemi/hiperglisemi
Metabolik asidoz
Metabolik kemik hastalığı
Prerenal azotemi
Vitamin, mineral ve eser element eksiklikleri
İnfeksiyöz komplikasyonlar
Bakteriyel
Fungal
Kataterle İlgili Komplikasyonlar
Vasküler perforasyon
Embolizm
Ekstravazasyon, pnömotoraks, hemoraji, plevral effüzyon veya perikardiyal tamponad ile sonuçlanan hatalı yerleştirme
Lokal irritasyon, infiltrasyon ve dökülme
Tromboz

la tam enteral beslenmeye yaklaşık 7-10 gün içinde geçmektir. Bu yavaş oranda artış NEK'le birlikte risk faktörlerini değerlendiren çeşitli retrospektif çalışmalara dayanmaktadır (21,22). Enteral beslenmede anne sütü tercih edilir. Anne sütü yoksa sulandırılmış mamalar kullanılır, fakat bunun gerekli olup olmadığı belli değildir. İntestinal motor aktiviteyi değerlendiren bir çalışmada 4ml/kg kadar ufak volümle intestinal aktivitenin sağlanabileceği ve sulandırılmış formülaların rutin kullanımının barsak motilitesi için optimal uyarı sağlamadığını göstermiştir. Sulandırılmış mamalar kullanılıyorsa önce hastanın aldığı miktar daha sonra mamanın konsantrasyonu artırılır (23).

Parenteral Beslenmenin Komplikasyonları

Kolestaz

Parenteral nutrisyon ve hepatik disfonksiyon arasındaki beraberlik uzun süredir bilinmektedir (24,25). Hepatik disfonksiyon primer olarak kolestatik sarılık olarak bulgu verir. Beale ve ark. iki hafta hiperalimentasyon alan 1000 gramın altındaki bebeklerin %50'sinde, doğum ağırlığı 1000-1499 gram arasında olanların %18'inde, 1500-2000 gram

arasında olanlarda ise %7 TPN'ye bağlı kolestaz oranı bildirmişlerdir (24). Doksan günden daha uzun süre TPN alanlarda ise doğum ağırlığına bakılmaksızın %90'ın üstünde kolestaz görülür.

Kolestazın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Kolestaz yönünden en riskli yenidoğanlar hasta prematürelere aittir. Kolestazlı infantlarda sepsis insidansının yüksek olduğu yayınlanmıştır (26). İntestinal floranın aşırı çoğalmasının, TPN solüsyonlarındaki amino asitlerin ve protein dışı kalorilerin çok olmasının ve açlığın kolestaz gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Erken enteral beslenmeye başlamak bu komplikasyonun insidansını azaltmaktadır. TPN'ye bağlı kolestazda karaciğerdeki histolojik değişiklikler klinik bulgulardan önce gelişir. En erken saptanabilen biyokimyasal değer serum safra asitlerindeki artıştır. Ancak serum safra asitleri rutin olarak ölçülmemektedir. Direkt hiperbilirubinemiye ek olarak GGT'nin yükselmesi de erken kolestatik değişikliklerin bir göstergesidir (27). Hepatik transaminazların yükselmesi geç bulgudur. TPN'ye bağlı kolestaz genellikle TPN'nin kesilmesi ve enteral beslenmeye başlanmasıyla kaybolur.

Parenteral beslenmeye devam etmesi gereken TPN'ye bağlı kolestazlı bebeklerde, protein infüzyonunu 2 gr/kg/günle sınırlandırmak amino asitlere bağlı hepatik toksisiteyi azaltabilir. Fenobarbital ve ursodeoksikolik asitin büyük çocuklar ve erişkinlerde yararlı olduğu gösterilmiştir, fakat yenidoğanlarda etkinliği hakkında bilgi yoktur.

Lipidlerin hiperbilirubinemi üzerindeki etkileri

İn vitro çalışmalar farklı serbest yağ asitleri ve albümin konsantrasyonunda albümin bilirubineminin salınımı hakkında bazı kuşkular oluşturmaya karşın, bunun klinik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir. İnfüze edilen lipid emülsiyonları yeterli miktarda metabolize edilseler bile, artan serbest yağ asitleri albümine bağlanmak için bilirubinle yarışır. İn vivo çalışmalar molar serbest yağ asitinin albümine oranı altıdan azsa, serbest bilirubin oluşmayacağını göstermiştir. Amerikan Pediatri Akademisi Nutrisyon Komitesi 8-10 mg/dl bilirubin ve 2.5-3 gr/dl albümin kon-

santrasyonlu infantlarda günde 0.5-1 gr/kg'dan fazla lipid verilmemesini önermektedir (28).

Lipidlerin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi

Lipid emülsiyonu alan bebeklerin postmortem incelemelerinde, küçük pulmoner kapillerlerde yağ depolanmaları ve diğer organlarda lipid embolileri görülmüştür. Ancak aynı bulgulara hiç intravenöz lipid almamış bebeklerde de rastlanmıştır ve bu değişikliklerin postmortem olarak oluştuğu düşünülmüştür. Fakat Shulman ve ark. pulmoner vasküler lipid depozitleri ve intravenöz yağ emülsiyonlarının dozu ve süresi arasında bir ilişki olduğunu göstermesi bu konudaki şüpheleri devam ettirmektedir (29). Yaşamın ilk saatlerinde yüksek dozda lipid emülsiyonu alanlarda PaO₂'de düşme olduğu gösterilmiştir. Yakın zamandaki çalışmalar oksijenasyondaki azalmanın pulmoner vasküler tonusda değişmeye neden olan prostaglandin üretimindeki değişikliklerin oluşturduğu ventilasyon-perfüzyon dengesizliğine bağlı olduğunu göstermiştir. Lloyl ve ark. ekokardiyografik olarak IV lipid infüzyonunun pulmoner vasküler rezistansı arttırdığını (30), Brans ve ark. ise VLBW bebeklerde 24 saat sürekli 4 gr/kg/gün lipid emülsiyonlarının asit-baz dengesini ve oksijen diffüzyon kapasitesini etkilemediğini göstermişlerdir (31).

Lipidlerin immün sistem üzerine etkileri

İntralipidin immün sistem üzerindeki etkisi tartışmalıdır. İn vitro ve hayvan çalışmaları lipid emülsiyonlarının polimorfonükleer hücre fonksiyonunu, monosit kemotaksisini ve T hücreli immunitiyi bozduğunu göstermiştir. Fakat Ota ve ark. TPN alan hastalarda önemli immünolojik değişiklikler bulmamışlardır (32). Buna karşılık Monson ve ark. dolaşan T helper lenfositlerin sayısında ve periferik kan mononükleer hücrelerin interlökin üretme kapasitesinde artış olduğunu yayınlamışlardır (33). Bir çalışmada preterm bebeklere intralipid verilmesinin, IL-2'nin lenfositler üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanmasını etkileyebileceği ve bunun sonucunda immün yanıtın baskılanmasına ve enfeksiyonlara duyarlılığın artmasına neden olabileceği belirtilmiştir (34).

Enfeksiyonlar ve travma lipoprotein lipaz

aktivitesini azalttığı için bu dönemde IV lipid emülsiyonları azaltılmalı ya da tamamen kesilmelidir.

Lipidlerin trombosit ve koagülasyon sistemi üzerine etkileri

Lipid emülsiyonlarının trombositopeniye yol açtığı görüşü birçok çalışmayla yalanlanmıştır. Lipson 37 gestasyonel haftalık bir bebekte lipid emülsiyonu aldıktan sonra tekrarlayan trombositopeni yayınlamıştır (35). Fakat bu yayımı izleyen yüzlerce IV lipid alan yenidoğan ve pediatrik hastayı içeren çalışmalarda trombositopeni tanımlanmamıştır. Dahlstrom ve ark. 3-101 ay parenteral nutrisyon alan 5-120 aylık 15 çocukta PT ve PTT çalışmışlar ve IV yağ miktarı ile PT ve PTT'nin ters ilişkili olduğunu göstermişlerdir (36). Herson ve ark. 28-40 haftalık 10 yenidoğanda kanama zamanı, trombosit sayısı ve agregasyonunu 16 saat 1 gr/kg intralipid alanlarda araştırmışlar ve olumsuz bir etki bulamamışlardır (37).

Metabolik kemik hastalığı

Uzun süre parenteral beslenen hastalarda osteopeni gelişmesi oldukça tipiktir. Vitamin D eksikliğinden çok Ca ve P eksikliğinin olayın esas nedeni olduğu düşünülmektedir.

Azotemi

Amino asit infüzyonu günde 2.5 gr/kg'ı aştığında özellikle düşük doğum ağırlıklı bebeklerde BUN ve amonyak üretimi artar. Total parenteral beslenmeye (TPN) bağlı azotemi genelde pre-realdır; verilen amino asit miktarıyla ilgilidir ve immatür böbreğin glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı yansıtır. İntravenöz protein alan VLBW infantlarda hiperoksalüri gelişebilir ve nefrokalsinosis gelişimine katkıda bulunabilir.

Enfeksiyon

Sepsis TPN alan bebeklerde sık görülen ciddi bir komplikasyondur, %20 ile %30 arasında septik komplikasyon insidansı yayınlanmıştır. En sık görülen iki bakteriyel ajan Stafilokokkus epidermidis ve aureusdur. Candida albicans ve Malasseia furfur ise en sık görülen iki fungal ajandır. Total parenteral beslenme süresince sepsis gelişimi multifaktöriyeldir. Bir çalışmada uzun TPN süresi,

yaşın üç aydan küçük olması, santral venöz kateter kullanımı, TPN endikasyonu olarak gastrointestinal hastalıklar, prematürelde düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyonel yaşın TPN boyunca sepsis gelişimi için risk faktörleri olduğu gösterilmiştir (38). Bos ve ark. ve Jacquemin ve ark. uzun süre TPN gereken hastalarda kolestazın gelişiminin sepsis oluşumu için predispozan bir faktör olabileceğini gösteren, TPN'yle birlikte olan kolestazda yüksek sepsis oranı belirtmişlerdir (39,40). Yakın zamandaki çalışmalar IV lipid kullanımı ve koagülaz (-) stafilokokkal bakteriyemi arasında bir birliktelik yayınlamış ve bu bakteriyemilerin %85'i lipid tedavisine bağlanmıştır (40). İntravenöz lipid kullanımı ve Malasseia furfur fungemisi arasında da bir birliktelik yayınlanmış, TPN solüsyonuna lipid eklendiğinde sepsis insidansı artmıştır. Başka bir çalışmada yenidoğanlarda parenteral nutrisyon sıvılarına vankomisin eklenmesinin (25mg/ml) <1000 gr yenidoğanlarda koagülaz (-) stafilokokkal bakteriyemi önlediği gösterilmiştir (41). Koagülaz (-) stafilokokkal bakteriyemi riski VLBW bebeklerde kateter enfeksiyonundan çok, primer olarak lipidlere bağlanmıştır (42).

Kateterle ilgili komplikasyonlar

Parenteral beslenme; periferik intravenöz, santral venöz ya da perkütan santral venöz kateterlerle uygulanmaktadır. Hangi yolun kullanılacağı hastaya ve infantın enteral beslenmeyi ne kadar sürede tolere edebileceği tahminine göre yapılmaktadır. Genelde periferik IV kateter kullanımı 1-2 hafta nutrisyonel depoları devam ettirmek için yeterlidir, iki haftadan çok parenteral nutrisyon gereken bebeklerde santral venöz kateter takılmalıdır. Yeung ve ark. özellikle 1000 gramdan küçük ve uzun süre TPN gereken yenidoğanlarda perkütan santral venöz kateterlerin güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabilmesini, santral venöz kateterlerle karşılaştırıldığında daha düşük sepsis oranı ve daha uzun ömürlü olduklarını bildirmişlerdir (38). Periferik venöz kateterler üç günden uzun bırakıldığında %30'un üzerinde bakterilerle kolonize olurlar. Ekstremitelere takılan periferik IV kateterler skalp venlerine takılanlardan iki kat daha fazla kolonize olurlar.

Pnömotoraks, kateter embolisi, plevral efüz-

yon, kalp tamponadı, santral ven trombozu parenteral beslenmede kateter uygulaması sonucu gelişebilecek komplikasyonlardır.

Ventilatördeki Bebeğin Beslenmesi

Aşırı küçük prematürelere yüksek protein devinim (turnover) hızı ve azalmış lipid ve protein depolarına sahip olduklarından; sıvı-elektrolit dengesine bir kez ulaşıldığında parenteral nutrisyona başlanmalıdır. Hayatın ilk birkaç gününde katabolizmayı önlemek için 60-70 kcal/kg'a ulaşmak arzu edilir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde genel uygulama hasta servise alındığında glukoz infüzyonuna başlamak, infant stabil değilse ilk gün ya da sıklıkla birkaç gün amino asit vermektten çekinmektir. Fakat VLBW infantlarda erken amino asit alımının hiperaminoasidemi veya azotemi bulgusu olmasızın plasma aminogramını düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca erken amino asit başlamak ufak prematürelere IV insülin infüzyon gereksinimini azaltacaktır.

Durumu kritik olan ventilatöre bağlı VLBW infantlarda IV lipid emülsiyonlarının rutin kullanımını, komplikasyonları nedeniyle tam bir kabul görmemiştir. Hiperlipideminin akciğerde gaz değişimi üzerindeki olumsuz etkilerinden çekinilmektedir. Ventilatöre bağlı VLBW bebeklere erken lipid başlanmasının kan gazı basınçlarında olumsuz bir etkisinin olmadığı ve respiratuar mortaliteyi arttırmadığı gösterilmiştir. Ancak bu konuda sonuçları farklı olan çalışmalar bulunmaktadır (4). Ventilatöre bağlı hastalarda yağ emülsiyonu kullanımı için önemli bir neden de verilen glukoz yükünü azaltmaktır. Aynı miktar O₂ tüketimi için yağ oksidasyonu karbonhidrat tüketiminden daha az CO₂ oluşturur ve CO₂ üretiminde azalma ve eliminasyon akciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda özellikle yararlıdır.

Ventilatöre bağlı invazif monitorizasyon gereken preterm bebeklere enteral beslenmeye başlamak da yeni tartışmalara yol açmıştır. Parenteral beslenme sağlandığında ve ilerlediğinde VLBW bebekler için erken minimal enteral beslenme önerilmektedir. Umbilikal arter kateteri olan hastaya enteral beslenme başlanması yenidoğan yoğun bakım ünitelerini bir çoğunda halen tartışmalıdır. Umbilikal arter kateteri NEK riskini artırır

ve bu nedenle genel uygulama kateter çıkartılana kadar beslenmenin geciktirilmesidir. Davey ve ark. umbilikal arter kateteri olan hastaları iki gruba ayırarak beslenme toleransını incelemişler; bir gruba enteral beslenme uygulanmış, diğer gruba umbilikal arter kateteri çıkartıldıktan 24 saat sonra enteral beslenme başlanmıştır. İki grup arasında NEK insidansı aynı bulunmuştur (43). Epidemiyolojik çalışmalar da düşük düzeyde yerleştirilen umbilikal arter kateteri ile NEK arasında neden-sonuç ilişkisini gösterememişlerdir.

Sonuç olarak 2 gr/kg amino asit, 5 gr/kg glukoz ve 0.5-1 gr/kg IV lipid emülsiyonunun bir çok düşük doğum ağırlıklı bebek tarafından tolere edilebileceği gösterilmiştir. Bu rejim pozitif nitrojen retansiyonunu destekler, esansiyel yağ asit eksikliğini önler, ancak pozitif enerji dengesi ve normal büyüme için gerekenden azdır.

KAYNAKLAR

1. Yurdakök M. Yenidoğan bebeklerde parenteral beslenme. In: Coşkun T, Yurdakök M, Özalp İ, eds. Çocuklarda enteral ve parenteral beslenme. Ankara: Sinem Ofset, 1997: 218-32.
2. Yurdakök M. Yenidoğanda parenteral beslenme. *Katki Pediatri Dergisi* 1996; 17: 248-84.
3. Denne SC, Clark SE, Poindexter BB, Leitch CA, Ernst JA, Lemons PK, et al. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. St Louis: Mosby-Year Book, 1997: 590-621.
4. Adamkin DH. Issues in the nutritional support of the ventilated baby. In: Goldsmith JP, Spitzer AR, eds. Clinics in Perinatology. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 79-96.
5. Binder ND, Raschko PK, Benda GI, Reynolds JW. Insulin infusion with parenteral nutrition in extremely low birth weight infants with hyperglycemia. *Pediatrics* 1989; 114: 273-80.
6. Collins JW, 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: 921-7.
7. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, Coussaret E, Carpentier YA. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infant receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992; 121: 759-63.
8. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, Crove 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: 615-23.

9. Sosenko IRS, Rodriquez-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: 975-82.
10. Heird WC, Kashyap S, Gomez MR. Parenteral alimentation of the neonate. *Semin Perinatol* 1991; 15: 493-502.
11. Zaidan H, Dhanireddy R, Hamosh M, Pramanik AK, Chowdhry P, Hamosh P. Effect of continuous heparin administration on Intralipid clearing in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1982; 101: 599-602.
12. Penn D, Schmidt-Sommerfeldt E, Pascu F. Decreased tissue carnitine concentration in newborn infants receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1981; 98: 976-8.
13. Christensen ML, Helms RA, Mauer EC, Storm MC. Plasma carnitine concentration and lipid metabolism in infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1989; 115: 794-8.
14. Magnusson G, Boberg M, Cederblad G, Meurling S. Plasma and tissue levels of lipids, fatty acids and plasma carnitine in neonates receiving a new fat emulsion. *Acta Paediatr* 1997; 86: 638-44.
15. Aydın A, Çam H, Fıçoğlu C, Mıkla Ş. Prematüre bebeğin beslenmesi II. *İst Çocuk Klin Derg* 1994; 29: 209-13.
16. Rivera A, Bell EF, Stegink LD, Ziegler EE. Plasma amino acid profiles during the first three days of life in infants with RDS: effect of parenteral amino acid supplementation. *J Pediatr* 1989; 115: 465-8.
17. Schanler RJ, Garza C. Improved mineral balance in very low birth weight infants fed fortified human milk. *J Pediatr* 1988; 112: 452-6.
18. 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* 1987; 48: 1324-42.
19. Bishop NJ, Morley R, Chir B, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med* 1997; 336: 1557-61.
20. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Gut hormones and minimal enteral feeding. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 719-23.
21. Goldman HI. Feeding and necrotizing enterocolitis. *Am J Dis Child* 1980; 134: 553-5.
22. McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ et al. Role of delayed feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992; 121: 764-70.
23. Koenig WJ, Amarnath RP, Hench V, Berseth CL. Manometrics for preterm and term infants: a new tool for old questions. *Pediatrics* 1995; 95: 203-6.
24. Beale EF, Nelson RM, Bucciarelli RL, Donnelly WH, Eitzman DV. Intrahepatic cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants. *Pediatrics* 1979; 64: 342-7.
25. Bernstein J, Chang CH, Brough AJ, Heidelberger KP. Conjugated hyperbilirubinemia in infancy associated with parenteral alimentation. *J Pediatr* 1977; 90: 361-7.
26. Pereira GR, Sherman MS, DiGiacomo J, Ziegler M, Roth K, Jacobowski D. Hyperalimentation-induced cholestasis. *Am J Dis Child* 1981; 135: 842-5.
27. Black DD, Suttle EA, Whittington PF, Whittington GL, Korones SD. The effect of short-term total parenteral nutrition on hepatic function in the human neonate: a prospective, randomized study demonstrating alteration of hepatic canalicular function. *J Pediatr* 1981; 99: 445-9.
28. 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 20% compared to 10% Intralipid. *J Pediatr* 1989; 115: 787-93.
29. Shulman RJ, Langston C, Schanler RJ. Pulmonary vascular lipid deposition after administration of intravenous fat to infants. *Pediatrics* 1987; 79: 99-102.
30. Lloyd T, Boucek MM. Effect of Intralipid on the neonatal pulmonary bed: an echographic study. *J Pediatr* 1986; 108: 130-3.
31. Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, Menchaca EM, West DL. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effects on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986; 78: 79-84.
32. Ota DM, Jessup JM, Babcock GF, Kirschbaum L, Mountain CF, McMurtrey MJ, et al. Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *J Parenter Enter Nutr* 1985; 9: 23-7.
33. Monson JRT, Ramsden CW, Giles GR, Brennan TG, Guillou PJ. Lymphokine activated killer (LAK) cells in patients with gastrointestinal cancer. *Gut* 1987; 28: 1420-5.
34. Sirota L, Straussberg R, Bessler H. Effect of lipid emulsion on IL-2 production by mononuclear cells of newborn infants and adults. *Acta Paediatr* 1997; 86: 410-3.
35. Lipson AH, Pritchard J, Thomas G. Thrombocytopenia after Intralipid infusion in a neonate. *Lancet* 1974; 2: 1462-3.
36. Dahlstrom KA, Goulet OJ, Roberts RL, Ricour C, Ament ME. Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: a biochemical and immunologic study. *J Pediatr* 1988; 113: 985-90.
37. Herson VC, Block C, Eisenfeld L. Effects of intravenous fat infusion on neonatal neutrophil and platelet function. *JPN* 1989; 13: 620-2.
38. Yeung CY, Lee HC, Huang FY, Wang CS. Sepsis during total parenteral nutrition: exploration of risk factors and determination of the effectiveness of peripherally inserted central venous catheters. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 135-42.
39. Bos AP, Tibboel D, Hazebroek FWJ, Bergmeijer JH,

- vanKalsbeek EJ, Molenaar JC. Total parenteral nutrition associated cholestasis: a predisposing factor for sepsis in surgical neonates? *Eur J Pediatr* 1990; 149: 351-3.
40. Jacquemin E, Maurage C, Borderon JC. Early cholestasis in premature infants receiving total parenteral nutrition: a possible consequence of shock and hypoxia. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 259-61.
41. Baier RJ, Bocchini JA, Brown EG. Selective use of vancomycin to prevent coagulase-negative staphylococcal nosocomial bacteremia in high risk very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 179-83.
42. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson D, Gray JE, Ferrari A, Freeman J. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 10-7.
43. Davey AM, Wagner CL, Cox C, Kendig JW. Feeding premature infants while low umbilical artery catheters are in place: a prospective, randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124: 795-9.