

### Review

## *The role of exclusive human milk diet on the feeding of premature infants using human milk-derived fortifiers: a narrative review study*

Roya Farhadi<sup>1\*</sup>, Shahrokh Mehrpishah<sup>1</sup>, Seyedeh Mahsa Salehpour<sup>2</sup>

1. Neonatologist, Pediatric Infectious Diseases Reserch Center. Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

2. Pediatric Resident, Pediatric Depatment, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

\*.Corresponding Author: E-mail: dr.royafarhadi@gmail.com

(Received 18 October 2022; Accepted 29 December 2022)

---

### **Abstract**

The exclusive human milk diet refers to the feeding with breast milk or donated human milk along with human milk-derived fortifiers. This article is a narrative review about feeding of premature infants, especially very low birth weight babies with this type of diet. By searching the articles published in English in the Scopus, PubMed, Science Direct and Google Scholar databases, finally the 15 articles was reviewed in terms of different neonatal outcomes and the information was collected and reported based on the year of publication, the outcomes investigated and the impact. The results of the present study showed that the effect of this nutrition in the limited studies that have been conducted so far, despite its economic efficiency and clinical benefits, has had different results on many important neonatal outcomes. Reducing the incidence of necrotizing enterocolitis, retinopathy of prematurity, reducing intraventricular bleeding,improving nutrition tolerance and growth parameters have been among the benefits of this diet in some studies, while in other studies, some of these morbidities have not changed. Therefore, due to the novelty of the fortifiers derived from human milk, more studies are needed to investigate its short-term and long-term effects by conducting more clinical trials.

**Keywords:** Exclusive Human Milk Diet, Human Milk-Derived Fortifier, Human, Milk, premature.

**ClinExc 2022;12(1-9) (Persian).**

## رژیم انحصاری با شیر انسان در تغذیه نوزادان نارس با استفاده از غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان: یک مطالعه مروری روایتی

رویا فرهادی<sup>۱\*</sup>، شاهرخ مهرپیشه<sup>۱</sup>، مهسا صالح‌پور<sup>۲</sup>

### چکیده

رژیم انحصاری با شیر انسان به مصرف شیر مادر و یا شیر اهدایی انسان به همراه غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان اطلاق می‌شود. مقاله حاضر، مروری روایتی بر تغذیه نوزادان نارس بویژه نوزادان خیلی کم‌وزن با این نوع از رژیم تغذیه‌ای می‌باشد. با جستجو در مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی در پایگاه‌های اطلاعاتی؛ PubMed، Scopus، Science Direct و Google Scholar در نهایت ۱۵ مقاله از جهت پیامدهای مختلف مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات براساس سال انتشار، پیامدهای مورد بررسی و تاثیر جمع‌آوری و گزارش شد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که اثر این تغذیه در مطالعات محدودی که تا به حال انجام شده است علی‌رغم صرفه اقتصادی و فواید بالینی بر روی بسیاری از پیامدهای مهم نوزادی، نتایج مختلف و متفاوتی داشته است. کاهش بروز انتروکولیت نکروزان، رتینوپاتی نارس، بهبود تحمل تغذیه، بهبود پارامترهای رشدی و کاهش خونریزی داخل بطنی از فواید این رژیم در برخی از مطالعات بوده است در حالی که در چندین مطالعه برخی از این عوارض تغییری نکرده است. لذا با توجه به جدید بودن محصولات غنی‌کننده مشتق از شیر انسان، مطالعات بیشتر برای بررسی اثرات کوتاه‌مدت و درازمدت آن با انجام کارآزمایی‌های بالینی قوی‌تر لازم است.

**واژه‌های کلیدی:** رژیم انحصاری با شیر انسان، شیر، انسان، غنی‌کننده مشتق از شیر انسان، نوزاد نارس.

۱. فوق تخصص نوزادان، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.  
۲. دستیار تخصصی کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.  
\* نویسنده مسئول: مازندران، مرکز آموزشی و درمانی بوعلی سینا، گروه بیماری‌های کودکان  
تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۹/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۸

## مقدمه

پیشرفت در ارائه خدمات پری‌ناتال<sup>۱</sup>، بهبود تجهیزات و امکانات درمانی و مراقبت‌ویژه منجر به افزایش بقای نوزادان خیلی نارس (کمتر از ۳۲ هفته) شده است (۴-۱). براساس گزارش سازمان جهانی بهداشت<sup>۲</sup> تولد کمتر از ۳۷ هفته بارداری (نارس) ۱۰/۶ درصد تولدهای زنده در دنیا را شامل می‌شود که در کشورهای با درآمد متوسط و بالا به مرور در حال افزایش است (۵-۶). از سوی دیگر این امر می‌تواند منجر به افزایش مرگ و میر و عوارض در این نوزادان گردد (۷). شواهد اخیر نشان می‌دهد که زایمان زودرس علاوه بر اینکه در ایجاد عوارض در نوزادی نقش دارد، در آینده فرد نیز تاثیرگذار بوده و باعث عوارض در بزرگسالی نیز می‌شود (۸). چندین مطالعه ارتباط بین زایمان زودرس و خطرات قلبی-عروقی نظیر افزایش فشارخون، دیابت تیپ یک و دورا در بزرگسالی نشان داده‌اند (۵، ۹-۱۲). یکی از مسائل مهم مرتبط با ایجاد عوارض در این نوزادان محدودیت رشد خارج رحمی می‌باشد که منجر به تشدید مشکلات این گروه از نوزادان میگردد. لذا توجه به تغذیه این نوزادان و بهبود شرایط تغذیه‌ای این گروه از نوزادان در معرض خطر اهمیت ویژه‌ای دارد (۱۳، ۱).

تغذیه با شیر انسان نه تنها برای نوزادان ترم بلکه برای نوزادان نارس نیز بهترین شکل از تغذیه می‌باشد که فواید آن بر روی سلامتی کوتاه‌مدت و درازمدت شیرخوار ثابت شده است (۱۴-۱۶). شیر مادر هر نوزاد روش تغذیه انتخابی برای نوزادان نارس است که دارای فواید ایمنونولوژیک، گوارشی بوده و تاثیر مثبت بر عملکرد عصبی-تکاملی کودک دارد (۱۷-۱۸). براساس دستورالعمل‌های جدید تغذیه نوزادان نارس در مواردی که شیر مادر هر نوزاد برای تغذیه وی کافی نمی‌باشد استفاده از شیر اهدایی غربالگری شده از جهت بیماری‌ها و پاستوریزه‌شده موجود در بانک شیر و در غیر این صورت فرمول (شیرخشک) مخصوص نوزاد نارس، به

ترتیب اولویت‌های رژیم تغذیه‌ای در این نوزادان است (۱۷). با این حال شیر مادر به‌تنهایی حتی در مقادیر ۱۵۰ سی‌سی به ازاء هر کیلو وزن در روز برای پاسخگویی به تمام نیازهای بالای تغذیه‌ای یک نوزاد بسیار نارس کافی نیست. چون نوزادان بسیار نارس و خیلی کم وزن نیاز به محتوای بالاتری از پروتئین، کلسیم، فسفات و انرژی دارند و در صورت عدم رشد و وزن‌گیری مناسب خطر عوارضی نظیر دیسپلازی برونکوپولمونر، رتینوپاتی نارسی و عوارض عصبی-شناختی بیشتر می‌شود (۱۹، ۱). بنابراین غنی‌سازی (فورتیفیکاسیون) شیر مادر در حال حاضر روش استاندارد تغذیه نوزادان نارس با وزن تولد خیلی کم<sup>۳</sup> در بسیاری از مراکز مراقبت از نوزادان نارس در دنیا می‌باشد (۱۷). مطالعات بسیار محدودی گزارش کرده‌اند که غنی‌کننده‌های شیر مادر روی رشد و تکامل پس از شیرخوارگی تاثیر ندارند (۲۰، ۱). بیشتر مطالعات انجام‌شده در مورد فورتیفیکاسیون (غنی‌سازی) شیر مادر مربوط به محصولات و فرآورده‌های حاصل از شیر گاو<sup>۴</sup> می‌باشد که غنی از پروتئین بوده و مقادیر متفاوتی از سایر مواد مغذی برای پاسخ‌دهی به نیاز نوزادان بسیار نارس در آن طراحی شده است (۱).

در سال‌های اخیر غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان<sup>۵</sup> طراحی و به بازار ارائه شده است که با افزودن آن به شیر انسان اصطلاح تغذیه انحصاری با شیر انسان Exclusive Human Milk Diet را برای تغذیه نوزادان نارس ایجاد نموده است که در واقع شامل تغذیه با شیر مادر و یا شیر اهدایی به اضافه غنی‌کننده مشتق از شیر انسان است و هیچ اثری از شیر گاو حتی بصورت غنی‌کننده دیگر در آن دیده نمی‌شود. مطالعات مربوط به اثرات این نوع از تغذیه در نوزادان نارس در کشورهای نظیر آمریکا، اتریش، آلمان، انگلیس و ژاپن انجام شده است (۷). پس از آن طراحی مطالعات جهت بررسی فواید بالقوه رژیم انحصاری با شیر انسان و تاثیر آن بر پیامدهایی نظیر

<sup>3</sup>. Very Low Birth Weight

<sup>4</sup>. Bovine Milk-Derived Fortifier

<sup>5</sup>. Human Milk-Derived Fortifier

<sup>1</sup>. Prenatal

<sup>2</sup>. WHO

کاهنده هزینه کلی درمان برای این نوزادان در سیستم NHS دانسته است (۳۵).

### مطالعات مربوط به ترکیبات غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان

دو مطالعه نیز به بررسی ترکیبات غنی‌کننده مشتق از شیر انسان در مقایسه با ترکیبات مشتق از شیر گاو پرداختند که یک مطالعه نشان داد که اندازه گلبول چربی در غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان تغییرات کمتری را تحمل می‌کند و باعث تحمل بهتر تغذیه می‌شود (۳۶) و در مطالعه بعدی با اشاره به نوع بسیار جدیدی از غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان نتیجه‌گیری شد که هم‌وزنیزه کردن شیر اهدایی انسان با تغییر در گلبول چربی شیر می‌تواند باعث هضم بهتر چربی‌ها شده و منجر به پیشگیری از عوارض گردد ولی هنوز تاثیر آن دقیقاً مشخص نیست و مطالعات کارآزمایی و تجربی بیشتری را به این منظور ضروری دانسته است (۳۷).

### مطالعات مربوط به پیامدهای طولانی‌مدت و قلبی عروقی

ارتباط بین نارسی و افزایش عواقب قلبی-عروقی در سال‌های بعدی زندگی ثابت شده است در بررسی حاضر تنها یک مطالعه به بررسی رژیم انحصاری با شیر انسان و تاثیر آن بر عواقب قلبی-عروقی بلند مدت پرداخته است که با توجه به اینکه فراورده‌های حاصل از شیر انسان اخیراً در دسترس قرار گرفته است این مطالعه پروتکل یک کارآزمایی بالینی چند مرکزی را در کشور اتریش معرفی نموده و پیامدهای مورد بررسی قندخون، سطح فشارخون و قابلیت اتساع آئورت نزولی در سن ۵ سالگی است که نتایج آن پس از تکمیل منتشر می‌گردد (۵).

### بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که بدلیل اینکه غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان که در سال‌های اخیر به بازار معرفی شده است محصول جدیدی است تعداد

بروز اتروکولیت نکرروزان، طول مدت تغذیه ویریدی، سپسیس دیررس و مقایسه آن با محصولات گاوی پیشنهاد شد (۲۴، ۲۵-۲۱).

با این حال دسترسی به غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر عمومیت ندارد و در کلیه کشورهای دنیا موجود نمی‌باشد و از طرفی بسیار گران‌قیمت است و ممکن است فواید و تاثیرات آن را تحت‌الشعاع قرار دهد که منجر به استفاده بیشتر از غنی‌کننده‌های مشتق از شیر گاو و یا عدم غنی‌سازی شیر مادر در بسیاری از مراکز مراقبت نوزادان می‌شود (۷). لذا مطالعات کمی بصورت مشاهده‌ای و کارآزمایی بالینی برای مقایسه غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان با شیر گاو وجود دارد (۵). در واقع اگر مطالعات به‌صورت کلی به این نتیجه دست یابند که غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر نسبت به غنی‌کننده‌های مشتق از شیر گاو در نوزاد نارس نقش ویژه‌ای در کاهش عوارض دارند استفاده از این رژیم تغذیه‌ای علیرغم هزینه بالا، صرفه اقتصادی خواهد داشت. به‌همین جهت بر آن شدیم با بررسی مطالعات موجود، پیامدهای مختلف حاصل از تغذیه انحصاری با شیر انسان را در نوزادان نارس مورد مرور قرار دهیم.

### مطالعات مربوط به صرفه اقتصادی

سه مطالعه در پژوهش حاضر به وضعیت هزینه‌فایده رژیم انحصاری با شیر انسان پرداخته است. در مطالعه‌ای که در امریکا انجام شده است با مدل آنالیز اقتصادی مشخص شد که رژیم انحصاری با شیر انسان در مقایسه با سایر روش‌های معمول تغذیه نوزادان نارس مقرون به صرفه‌تر بوده و منجر به صرفه‌جویی در هزینه‌ها می‌شود (۳۳). مطالعه‌ای با نتایج مشابه در آلمان در نوزادان نارس با وزن تولد زیر ۱۵۰۰ گرم انجام شده است (۳۴) و مطالعه‌ای در انگلستان نیز انجام گردیده است که نتایج این مطالعه نشان داد که با توجه به اینکه تغذیه با هر رژیمی که دارای شیر گاو باشد منجر به عواقب و عوارضی در نوزادان نارس می‌شود لذا این رژیم را

مقاله‌ای که به بررسی پیامدهای بالینی و اقتصادی این شکل از رژیم تغذیه‌ای در نوزادان نارس پردازد نسبتاً اندک است. به هر حال آنچه که مشخص است این است که بهبود مراقبت‌های تغذیه‌ای نوزادان نارس نقش کلیدی در بهبود شرایط عصبی تکاملی این شیرخواران داشته و یک اولویت در مراقبت از این گروه از نوزادان است (۱۴).

اهمیت تغذیه با شیر مادر در پیشگیری از ایجاد عوارض نارس نسبت به شیر خشک‌های نوزادان نارس قبلاً ثابت شده است ولی بدلیل عدم تکافوی شیر مادر و یا شیر انسان برای تامین نیاز نوزادان نارس بویژه نوزادان خیلی کم وزن غنی‌کننده‌هایی به شیر مادر اضافه می‌شود که از شیر گاو به دست می‌آید ولی استفاده از شیر گاو در رژیم نوزادان نارس مرتبط با عواقب ناگواری می‌تواند باشد که با معرفی محصولات غنی‌کننده مشتق از شیر انسان این مشکل تا حدی مرتفع ممکن است بشود (۳۶،۳۱). ولی هنوز کارآزمایی‌هایی با طراحی قوی برای بررسی قطعی تاثیرات غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان روی نوزادان نارس بویژه در نوزادان بسیار کم وزن و زیر ۱۰۰۰ گرم کم است (۲۶).

انتروکولیت نکرروزان هنوز یکی از مشکلات جدی با بروز بین ۱۵-۴ درصد در نوزادان خیلی کم وزن می‌باشد که مطالعات پیشنهاد داده است که تغذیه با رژیم انحصاری با شیر انسان ممکن است نقشی در پیشگیری از آن داشته باشد (۲۶). در حالیکه برخی از مطالعات تاثیر رژیم انحصاری با شیر انسان را بر کاهش بروز انتروکولیت نکرروزان به‌ویژه موارد پیشرفته آن گزارش کرده‌اند (۳۱،۲۸،۲۶) برخی از مطالعات تاثیر آن را بر روی کاهش بروز انتروکولیت نکرروزان ثابت نکرده‌اند (۳۰،۲۷) و در مطالعات پیشنهاد شده است که مطالعات با طراحی قویتر بصورت کارآزمایی‌های بالینی تصادفی کنترل شده برای بررسی تاثیرات آن روی انتروکولیت نکرروزان و تاثیرات کوتاه‌مدت و درازمدت آن هنوز لازم است (۳۸).

در مورد اثرات رژیم انحصاری با شیر انسان بر روی سپسیس نوزادی نیز مطالعات ضد و نقیض وجود دارد ولی دو مطالعه‌ای که اختصاصاً بر روی اثر غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان بر کاهش سپسیس دیررس انجام شده است تاثیر را نشان نداد (۲۸-۲۷). یک مطالعه به بررسی اثر غنی‌کننده‌های مشتق از شیر انسان بر روی معیارهای رشدی قد و وزن و دور سر پرداخت که تفاوت معناداری در مقایسه با سایر فرآورده‌ها و یا حتی شیرخشک نوزاد نارس نداشت (۲۷).

مطالعات اولیه نشان داده است که تغذیه با استفاده از غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر منجر به تحمل بهتر تغذیه در نوزادان می‌شود (۲۵). Fadeel-El و همکاران نشان دادند که رژیم انحصاری با شیر انسان باعث تحمل تغذیه خوراکی بهتر و رسیدن به تغذیه روده‌ای کامل در مدت زمان کوتاه‌تری می‌شود و البته این مطالعه هم بصورت گذشته‌نگر بوده است (۲۷) ولی مطالعه O'Connor و همکاران نشان داد که این رژیم نقشی در بهبود وضعیت تغذیه خوراکی نداشت (۳۰). مطالعه Assad و همکاران نیز بهبود وضعیت تحمل خوراکی را نشان داد (۳۱).

تنها یک مطالعه به بررسی اختصاصی و مقایسه از شیر انسان با غنی‌کننده مشتق از شیر گاو از جهت ابتلا نوزادان نارس به و رتینوپاتی نارسا پرداخت که هیچ تفاوتی بین دو گروه مطالعه از جهت دیسپلازی برونکوپولموناری نبود ولی به صورت معنادار رتینوپاتی نارسا بویژه مراحل شدید آن در نوزادان تحت تغذیه با رژیم انحصاری با شیر انسان کمتر بوده است (۳۰). این امر می‌تواند بدلیل استرس‌های اکسیداتیو ناشی از مشتقات شیر گاو موجود در غنی‌کننده‌های گاوی باشد که منجر به افزایش بروز رتینوپاتی نارسا می‌شود (۷).

Carome و همکاران در یک مطالعه مشاهده‌ای گذشته‌نگر در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که میزان خونریزی داخل بطنی درجه ۳ و ۴ و لکومالاسی اطراف بطنی در نوزادان نارسا که رژیم غذایی انحصاری با شیر انسان داشتند کمتر بوده و آن را احتمالاً مرتبط با نقش

محافظتی از عصب (نوروپروتکتیو) شیر انسان دانستند ولی شواهد کارآزمایی بالینی برای اثبات دقیق اثرات غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر را لازم دانستند (۲۸). تنها یک کارآزمایی بالینی بر روی پیامد مرگ در نوزادان تحت تغذیه با رژیم انحصاری با شیر انسان کار کرده است که اختلافی با سایر روش‌های تغذیه از این بابت گزارش نموده است (۳۰) و یک کارآزمایی نیز در حال انجام و نمونه‌گیری است که گزارش میزان مرگ و میر هنوز منتشر نشده است (۲۶).

از آنجا که غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر محصولات گران‌قیمتی می‌باشند اخیراً مطالعات با مدل بررسی اقتصادی در کشورهای مختلف انجام شده است. این محصولات با کاهش زمان بستری و هزینه بستری کمتر به‌عنوان فرآورده‌های مقرون‌به‌صرفه گزارش شده است (۳۱). در آمریکا مطالعه‌ای فقط به بررسی صرفه اقتصادی و فواید کوتاه‌مدت آن اشاره کرده است و نویسندگان معتقد بودند که اگر در مطالعات بعدی پیامدهای طولانی‌مدت بیشتری مورد بررسی قرار گیرد ممکن است این صرفه اقتصادی افزایش بیشتری داشته باشد (۳۳). از سوی دیگر محققین آلمانی با اینکه مقرون‌به‌صرفه بودن این محصول را در آلمان گزارش کردند ولی تعمیم آن به سایر کشورها بدلیل تفاوت در میزان بروز عوارض نارس با محدودیت همراه است (۳۴).

مسئله دیگری که تا بحال در مطالعات مربوط به غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر بررسی شده است مربوط به ترکیبات این محصولات می‌باشد که به نظر می‌رسد هضم بهتر چربی‌ها با مصرف این نوع از غنی-

کننده‌ها اتفاق می‌افتد. اولین گزارش از مصرف غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر در ژاپن در نوزادان خیلی نارس با ایلئوس مکنونیوم شدید که جراحی شده بودند اتفاق افتاد و تحمل تغذیه در این نوزادان بدون هیچ مشکل گوارشی صورت گرفت که یک دلیل احتمالی تغییر گلبول چربی شیر است که چه در شکل و چه در اندازه‌ای توسط شرکت‌های سازنده این محصول انجام می‌شود (۳۹). شکل هموزنیزه از غنی‌کننده‌های مشتق از شیر مادر که به‌تازگی در حال عرضه به بازار است با تغییر در ماکرومولکول‌های چربی شیر مادر ممکن است نقش مهمتری در سلامت نوزادان نارس داشته باشد (۳۷). با توجه به جدید بودن محصول، هنوز اثرات طولانی-مدت رژیم انحصاری با شیر انسان بر روی وضعیت عصبی-تکاملی دراز مدت نوزادان نارس ناشناخته است و نیاز به مطالعات کوهورت وسیع با پیگیری این نوزادان در سال‌های بعدی زندگی با تست‌های نمره‌دهی تکاملی شیرخواران و کودکان دارد (۷).

### نتیجه گیری

علیرغم فواید شناخته‌شده رژیم انحصاری با شیر انسان، هنوز شواهد علمی برای تعیین اثرات دقیق این رژیم بر روی پیامدهای مختلف نوزادان نارس کافی نیست و طراحی کارآزمایی‌های بالینی تصادفی با طراحی مناسب برای ارزیابی پیامدهای کوتاه‌مدت و درازمدت در نوزادان نارس تحت تغذیه با این رژیم ضروری است.

جدول شماره ۱: مشخصات مطالعات مربوط به بررسی پیامدهای نارسایی با رژیم انحصاری با شیر انسان				
نویسنده مطالعه	سال انتشار	پیامدهای مورد بررسی	نوع مطالعه	نتیجه
Bharadwaj و همکاران (۱۴)	۲۰۲۲	سرعت رشد، تحمل تغذیه	توصیفی گذشته‌نگر	<ul style="list-style-type: none"> <li>بهبود پارامترهای رشدی</li> <li>تحمل بهتر تغذیه</li> </ul>
Sullivan و همکاران (۲۵)	۲۰۱۰	انتروکولیت نکرروزان، تحمل تغذیه	کارآزمایی بالینی	<ul style="list-style-type: none"> <li>کاهش بروز انتروکولیت نکرروزان</li> <li>تحمل بهتر تغذیه</li> </ul>
Jensen و همکاران (۲۶)	۲۰۲۱	انتروکولیت نکرروزان، سپسیس، مرگ	پروتکل کارآزمایی بالینی	<ul style="list-style-type: none"> <li>در حال نمونه‌گیری و بررسی</li> </ul>
El-Fadeel و همکاران (۲۷)	۲۰۲۲	سرعت رشد، تحمل تغذیه، طول مدت بستری و موربیدیتی‌های نارسایی	توصیفی گذشته‌نگر	<ul style="list-style-type: none"> <li>بدون تاثیر در سرعت رشد</li> <li>تحمل بهتر تغذیه</li> <li>عدم تغییر در طول مدت بستری</li> <li>موربیدیتی‌های نارسایی</li> </ul>
Carome و همکاران (۲۸)	۲۰۲۱	خونریزی داخل بطنی، لکومالاسی اطراف بطنی	توصیفی گذشته‌نگر	<ul style="list-style-type: none"> <li>کاهش بروز خونریزی داخل بطنی</li> <li>کاهش بروز لکومالاسی اطراف بطنی</li> </ul>
Hair و همکاران (۲۹)	۲۰۱۶	انتروکولیت نکرروزان	کوهورت گذشته‌نگر	<ul style="list-style-type: none"> <li>کاهش بروز انتروکولیت نکرروزان</li> </ul>
O'Connor و همکاران (۳۰)	۲۰۱۸	تحمل تغذیه، انتروکولیت نکرروزان، سپسیس، دیسپلازی برونکوپولمونر، آسیب مغزی شدید، میزان مرگ و میر، رتینوپاتی نارسایی	کارآزمایی بالینی	<ul style="list-style-type: none"> <li>عدم تفاوت در تحمل تغذیه</li> <li>عدم تاثیر در بروز انتروکولیت نکرروزان، سپسیس، دیسپلازی برونکوپولمونر، آسیب مغزی شدید</li> <li>عدم تاثیر در میزان مرگ و میر</li> <li>کاهش رتینوپاتی نارسایی</li> </ul>
Assad و همکاران (۳۱)	۲۰۱۶	انتروکولیت نکرروزان، تحمل تغذیه، مدت بستری، هزینه بستری	توصیفی گذشته‌نگر	<ul style="list-style-type: none"> <li>کاهش بروز انتروکولیت نکرروزان</li> <li>تحمل بهتر تغذیه</li> <li>کاهش طول مدت بستری</li> <li>هزینه بستری کمتر</li> </ul>
Gates و همکاران (۳۲)	۲۰۲۱	سرعت رشد، تحمل تغذیه	کوهورت پروسپکتیو	<ul style="list-style-type: none"> <li>افزایش سرعت رشد</li> <li>بهبود تحمل تغذیه</li> </ul>

## References

- Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Human Milk-Derived Fortifiers Compared with Bovine Milk-Derived Fortifiers in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 2020 1;11(5):1325-1333.
- Raju TNK, Buist AS, Blaisdell CJ, Moxey-Mims M, Saigal S. Adults born preterm: a review of general health and system-specific outcomes. *ActaPaediatr*. 2017;106(9):1409-1437.
- Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. Gestational age at birth and mortality in young adulthood. *JAMA*. 2011;306(11):1233-1240.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Gestational age at birth and mortality from infancy into mid-adulthood: a national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(6):408-417.
- Mitterer W, Binder C, Blassnig-Ezeh A, Auer-Hackenberg L, Berger A, Simma B, Wald M, Lee M, Kiechl-Kohlendorfer U. Effects of an exclusive human-milk diet in preterm neonates on early vascular aging risk factors (NEOVASC): study protocol for a multicentric, prospective, randomized, controlled, open, and parallel group clinical trial. *Trials*. 2021;22(1):509.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7(1):e37-e46.
- Taylor SN. Solely human milk diets for preterm infants. *SeminPerinatol*. 2019;43(7):151158.
- Crump C, Winkleby MA, Sundquist J, Sundquist K. Prevalence of survival without major comorbidities among adults born prematurely. *JAMA*. 2019;322(16):1580-1588.
- Skudder-Hill L, Ahlsson F, Lundgren M, Cutfield WS, Derraik JGB. Preterm birth is associated with increased blood pressure in young adult women. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12):e012274.



10. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm birth as a risk factor for metabolic syndrome and cardiovascular disease in adult life: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019;210:69–80.
11. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Risk of hypertension into adulthood in persons born prematurely: a national cohort study. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1542–1550.
12. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm birth and risk of type 1 and type 2 diabetes: a national cohort study. *Diabetologia*. 2020;63(3):508–518.
13. Griffin IJ, Tancredi DJ, Bertino E, Lee HC, Profit J. Postnatal growth failure in very low birthweight infants born between 2005 and 2012. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(1):F50–55.
14. Bharadwaj N, Panigrahy N, Bagga N, Chirila DK. Human Milk-Derived Fortifier as Rescue Therapy in Very Preterm Infants Intolerant to Cow's Milk-Derived Fortifier. *Indian J Pediatr*. 2022: 29.
15. Farhadi R. Spiritual Aspects of Breastfeeding: A Narrative Review. *J. Pediatr. Rev*. 2020; 8 (4) :229-236.
16. Nasehi MM, Farhadi R, Ghaffari V, Ghaffari-Charati M. The effect of early breastfeeding after cesarean section on the success of exclusive breastfeeding. *Healthmed*. 2012; 6(11):3597-3601.
17. Sukanuma M, Rumbold AR, Miller J, Chong YF, Collins CT. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Short-Term Growth in Preterm and Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients*. 2021 Jun 18;13(6):2089.
18. Farhadi R, Philip RK. Induction of lactation in the biological mother after gestational surrogacy of twins: A novel approach and review of literature. *Breastfeeding Medicine*. 2017; 12(6):373-376.
19. Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, Bertino E, Gaya A, Gebauer C, Grovslie A et al... Fortification of human milk for preterm infants: update and recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Front Pediatr*. 2019;7:76.
20. Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000343.
21. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, Franca GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475–490.
22. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco DL, Sullivan S, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *J Pediatr*. 2013;163(6):1592–1595.
23. Abrams SA, Schanler RJ, Lee ML, Rechtman DJ. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med*. 2014;9(6):281–285.
24. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost-effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med*. 2012;7:29–37.
25. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010;156(4):562–567.
26. Jensen GB, Ahlsson F, Domellöf M, et al. Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial—the N-forte trial *BMJ Open* 2021;11:e053400.
27. El-Fadeel H, Velumula P, Lulic-Botica M, Natarajan G, Thomas R, Botica G, Bajaj M. Effect of an exclusive human milk diet on feeding tolerance in preterm infants. *J Perinatol*. 2022;42(8):1070-1075.
28. Carome K, Rahman A, Parvez B. Exclusive human milk diet reduces incidence of severe intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2021;41(3):535-543.
29. Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al. Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet. *Breastfeed Med*. 2016;11(2):70–74.



30. O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, Daneman A, Francis J, Kotsopoulos K, Shah PS, Vaz S, Williams B, Unger S; OptiMoM Feeding Group. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2018;108(1):108-116.
31. Assad M, Elliott MJ, Abraham JH. Decreased cost and improved feeding tolerance in VLBW infants fed an exclusive human milk diet. *J Perinatol*. 2016;36(3):216-220.
32. Gates A, Thompson AB, Marin T, Waller JL, Patel J, Stansfield BK. Novel multinutrient human milk-based human milk fortifier promotes growth and tolerance in premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022;46(4):817-827.
33. Hampson G, Roberts SLE, Lucas A, Parkin D. An economic analysis of human milk supplementation for very low birth weight babies in the USA. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):337.
34. Scholz SM, Greiner W. An exclusive human milk diet for very low birth weight newborns-A cost-effectiveness and EVPI study for Germany. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226496.
35. Sampson C, Zhang K, Parkin D and Hampson G. Exclusive human milk diet for very preterm babies in England: protocol for a cost-effectiveness and budget impact analysis [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2021, 10:21
36. Yoshida Y, Azuma M, Kuwabara H, Miyazawa T, Nakano Y, Furukawa K, Hawthorne KM, Izumizaki M, Takaki T, Sakaue M, Mizuno K. Human milk-based fortifier is associated with less alteration of milk fat globule size than cow milk-based fortifier. *PLoS One*. 2021;16(12):e0257491.