

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی و ارستگان
گروه علوم تغذیه
سمینار دوره کارشناسی

اثر غنی سازی شیر مادر با پروتئین اضافی بر رشد نوزادان نارس بستری در بیمارستان



ارائه دهنده :
علی ابراهیمی دباغ



استاد راهنما :
سرکار خانم دکتر دهري



زمان :

۲ دی ماه سال ۱۳۹۹
ساعت ۱۲-۱۴

Preterm Infants



Varastegan Institute for Medical Sciences
Department of Nutrition Sciences
Undergraduate Seminar

Human Milk Fortification by Extra Protein to Improve the Growth of Hospitalized Preterm Infants



Presented By:
Ali Ebrahimi Dabagh



Supervisor:
Dr. Dahri



Date and Time:
December, 22, 2020
12-14

Preterm Infants



فهرست مطالب

عنوان	شماره اسلاید
فهرست جداول و شکل ها	۵-۶
فهرست اختصارات	۷
مقدمه	۸
مرور متون	۲۸
بحث	۵۲
نتیجه	۵۶
منابع	۵۸
ضمیمه	۶۳



فهرست جداول

عنوان	شماره اسلايد
جدول شماره ۱	۱۶
جدول شماره ۲	۱۷
جدول شماره ۳	۱۸
جدول شماره ۴	۲۶



فهرست شکل ها

عنوان	شماره اسلاید
شکل شماره ۱	۱۹
شکل شماره ۲	۲۰
شکل شماره ۳	۲۳
شکل شماره ۴	۲۴
شکل شماره ۵	۲۵
شکل شماره ۶	۵۳
شکل شماره ۷	۵۷



فهرست اختصارات

علامت اختصاری	معادل انگلیسی	معادل فارسی
HM	Human Milk	شیر انسانی
HMF	Human Milk Fortifier	غنی کننده شیر انسانی
LP	Liquid Protein	پروتئین مایع
DM	Donor Milk	شیر اهدا شده
MOM	Mother's Own Milk	شیر مادر
LBW	Low Birth Weight	وزن تولد کم
VLBW	Very Low Birth Weight	وزن تولد خیلی کم
ELBW	Extremely Low Birth Weight	وزن تولد به شدت کم
GA	Gestational Age	سن بارداری
EBM	Expressed Breast Milk	شیر دوشیده شده از سینه مادر
PN	Parenteral Nutrition	تغذیه وریدی
EN	Enteral Nutrition	تغذیه با لوله



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی و ارستگان

مقدمه



نوزاد نارس

- نارس بودن (Preterm)، به معنای تولد نوزاد زنده، قبل از کامل شدن هفته ۳۷ بارداری می باشد.
- طبقه بندی نوزادان نارس:

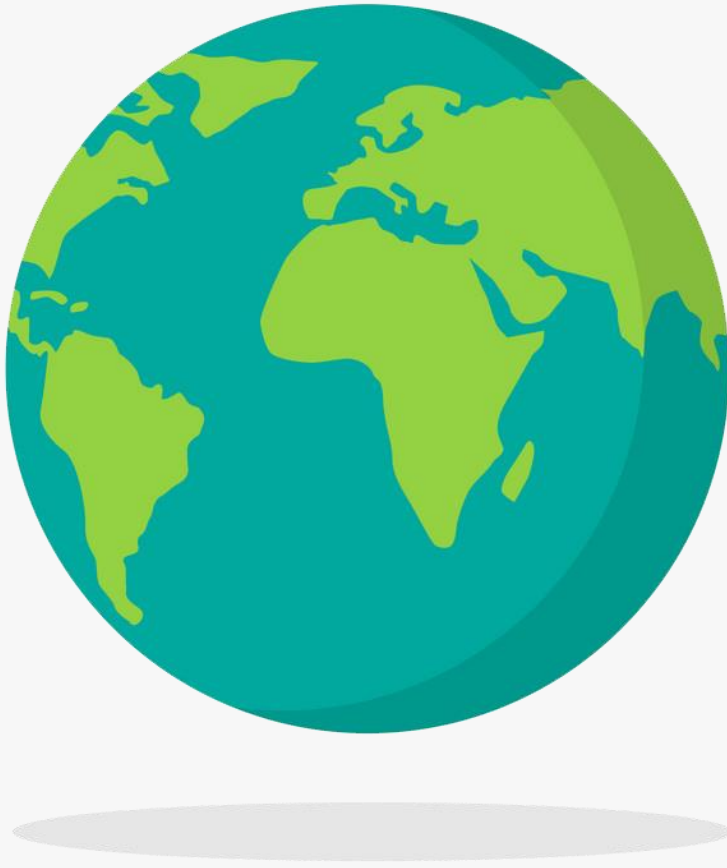
• نارس خیلی شدید (extremely preterm)
 10 زودتر از هفته ۲۸ بارداری

• نارس شدید (very preterm)
 10 بین هفته های ۲۸ تا ۳۲ بارداری

• نارس متوسط (moderate to late)
 10 بین هفته های ۳۲ تا ۳۷ بارداری



شیوع تولد نوزاد نارس در دنیا



هر ساله تقریباً ۱۵ میلیون نوزاد به صورت نارس به دنیا می آیند و این آمار هر روز در حال افزایش است.

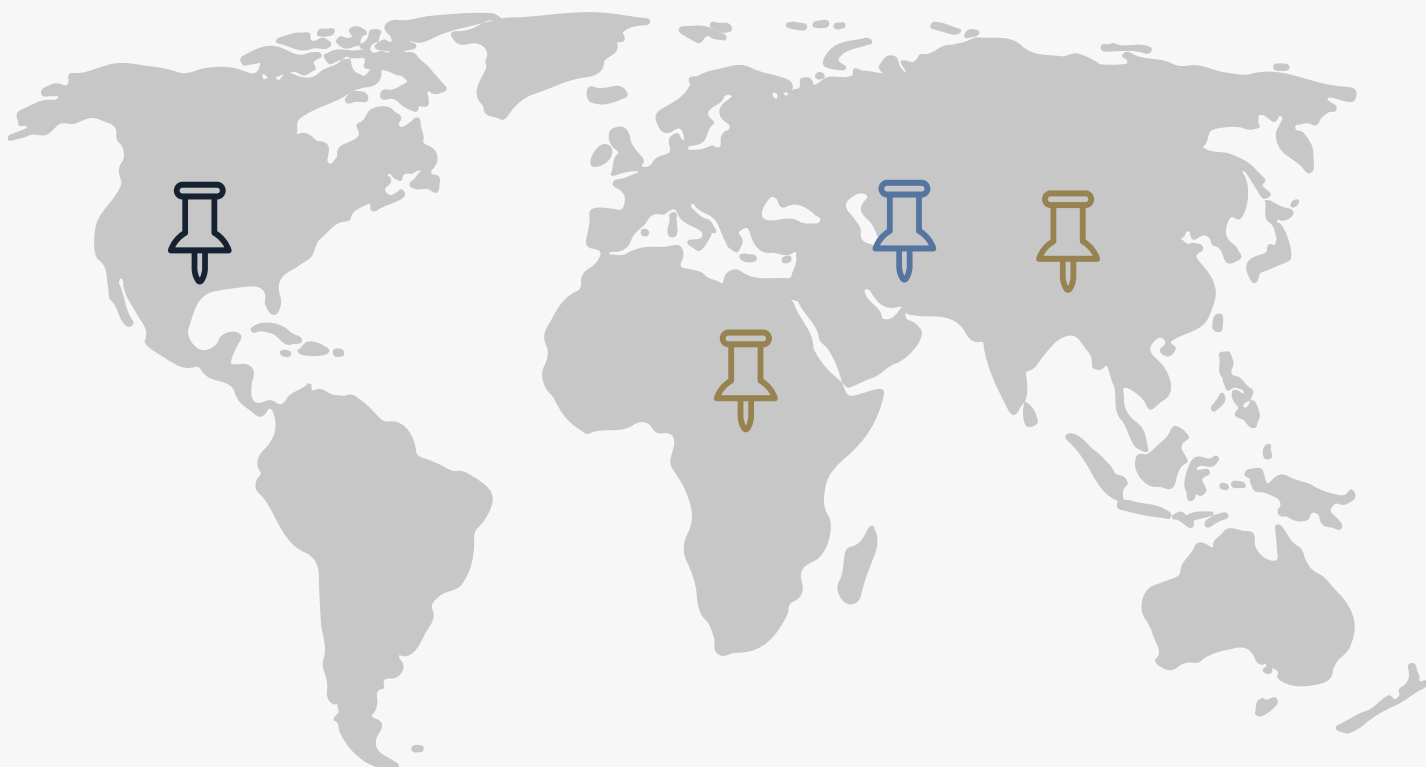


در ۱۸۴ کشور، نرخ تولد نوزاد نارس بین ۵ تا ۱۸ درصد از کل تولد ها است.





شیوع تولد نوزاد نارس در کشورهای مختلف



بیش از ۶۰ درصد تولد نوزاد نارس در
آفریقا و آسیای جنوبی رخ می دهد.



ایالات متحده آمریکا: ۱۰ درصد



ایران: ۹/۲ درصد



<http://www.cdc.gov>, 2020, Accessed: 21 Dec 2020

<http://www.who.int>, 2018, Accessed: 21 Dec 2020

Vakilian k. *et al*, Int J Reprod BioMed, 2015



خطرات تهدید کننده نوزادان نارس

■ در سال ۲۰۱۸، تولد نوزاد نارس و کم وزن، عامل ۱۷ درصد مرگ و میر نوزادان قبل از ۱ سالگی بوده است. نوزادانی که از مرگ نجات پیدا کنند در صورت عدم درمان مناسب ممکن است دچار مشکلات زیر شوند:



تأخیر در تکامل و رشد



مشکلات خوردن



مشکلات تنفسی



مشکلات بینایی



مشکلات شنوایی



فلج مغزی



رایج ترین خطرات تهدید کننده نوزادان نارس

مشکلات متابولیسمی
مثل: هیپوگلاسمی



سپسیس

انتروکولیت نكروزان
(NEC)





تکامل جنین در هفته های انتهایی بارداری



هفته ۳۹ بارداری

اگر مادر، بارداری سالمی داشته باشد، به شدت توصیه می شود که حداقل تا هفته ۳۹ زایمان انجام ندهد.



هفته ۳۷ بارداری

مغز، شش ها و کبد جنین هنوز در حال تکامل می باشند.



هفته ۳۵ بارداری

مغز جنین هنوز نیاز به رشد و تکامل دارد.



تفاوت نوزادان نارس با نوزادان عادی

- ظاهر و بدن با زاویه های تیزتر نسبت به نوزاد طبیعی به دلیل ذخایر چربی کمتر
- اختلال رفلکس در مکیدن و بلع که منجر به اختلالات خوردن در نوزاد می شوند.
- دمای بدن پایین به خصوص هنگام تولد به دلیل ذخایر چربی کمتر
- سایز کوچک بدن با سر بزرگ نامتناسب
- موهای لانگو (کرک مانند) بیشتر
- سختی تنفس



اطلاعات تن سنجی (میانه) بر اساس سن بارداری در نوزادان پسر فارس

سن بارداری (Gestational Age)	وزن	قد خوابیده	دور سر
۴۰ هفته	۳/۶ کیلوگرم	۵۱ سانتی متر	۳۵ سانتی متر
۳۵ هفته	۲/۵ کیلوگرم	۴۶ سانتی متر	۳۲ سانتی متر
۳۲ هفته	۱/۸ کیلوگرم	۴۲ سانتی متر	۲۹/۵ سانتی متر
۲۸ هفته	۱/۱ کیلوگرم	۳۶/۵ سانتی متر	۲۶ سانتی متر
۲۴ هفته	۰/۶۵ کیلوگرم	۳۱ سانتی متر	۲۲ سانتی متر



اطلاعات تن سنجی (میانه) بر اساس سن بارداری در نوزادان دختر فارس

سن بارداری (Gestational Age)	وزن	قد خوابیده	دور سر
۴۰ هفته	۳/۴ کیلوگرم	۵۱ سانتی متر	۳۵ سانتی متر
۳۵ هفته	۲/۴ کیلوگرم	۴۵ سانتی متر	۳۱/۵ سانتی متر
۳۲ هفته	۱/۷ کیلوگرم	۴۲ سانتی متر	۲۹ سانتی متر
۲۸ هفته	۱ کیلوگرم	۳۶ سانتی متر	۲۵ سانتی متر
۲۴ هفته	۰/۶۰ کیلوگرم	۳۲ سانتی متر	۲۱ سانتی متر



مقدمه (ادامه)



طبقه بندی وزن تولد نوزاد

وزن

طبقه بندی

> ۲۵۰۰ گرم

وزن تولد کم
(LBW)

> ۱۵۰۰ گرم

وزن تولد خیلی کم
(VLBW)

> ۱۰۰۰ گرم

وزن تولد به شدت کم
(ELBW)



ریسک فاکتور های تولد نوزاد نارس

بارداری از طریق لقاح
آزمایشگاهی

مشکلاتی در رحم،
دهانه رحم و جفت

مصرف سیگار یا مواد
مخدر



سابقه تولد نوزاد نارس

چند قلو زایی

فاصله زمانی کمتر از ۶
ماه بین دو بارداری

ریسک فاکتور های تولد نوزاد نارس

زندگی پر استرس

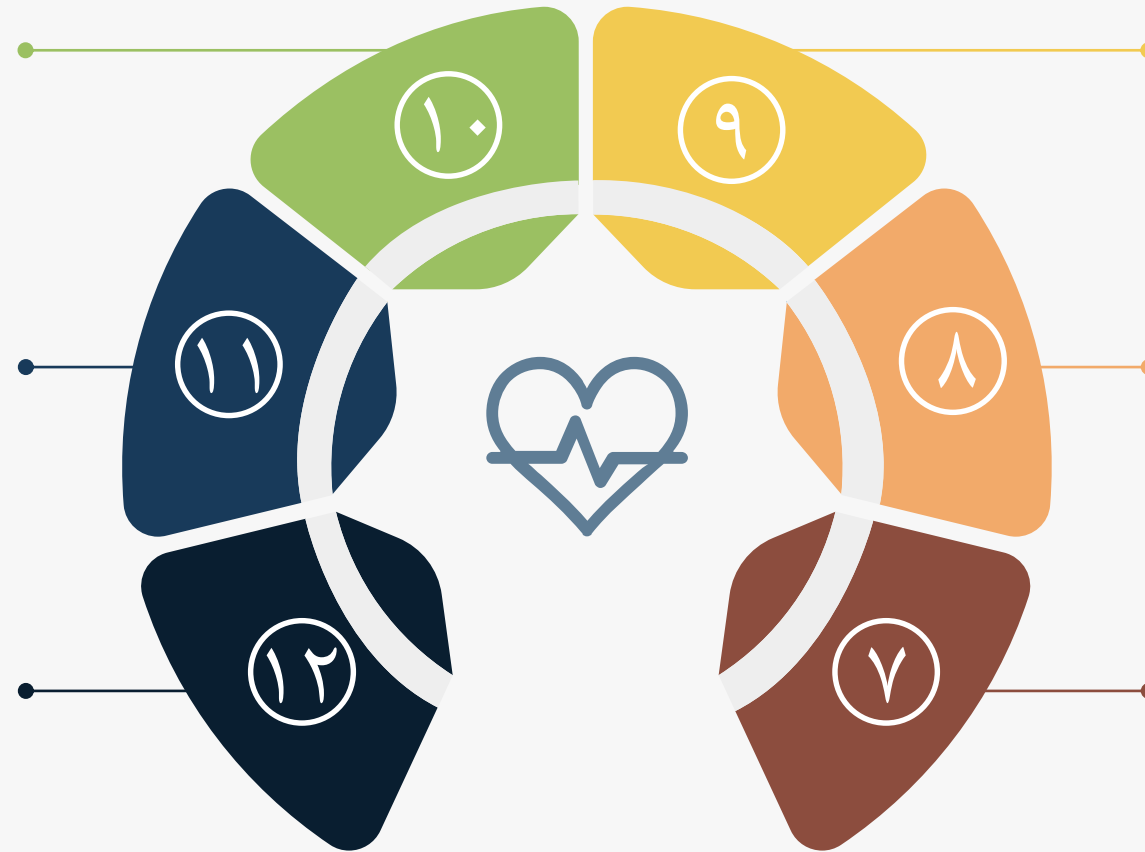
سابقه سقط جنین

تروما یا صدمات
جسمی

بعضی عفونت ها؛ به خصوص
عفونت مایع آمنیوتیک

بعضی از بیماری های مزمن؛
مثل دیابت یا پرفشاری خون

کم وزنی یا اضافه وزن
قبل از بارداری





پیشگیری از تولد نوزاد نارس در مادران پر ریسک



سرکلاژ دهانه رحم

عمل جراحی که در طول بارداری در مادران دارای دهانه رحم کوچک یا سابقه دهانه رحم کوچکی که به تولد نوزاد نارس منجر شده باشد، انجام می شود.



مکمل یاری با پروژسترون

توصیه شده برای مادران دارای سابقه تولد نوزاد نارس، دهانه رحم کوچک یا هر دو موارد

درمان و مراقبت ها در نوزادان نارس

تغذیه از طریق لوله غذا

پایش علائم حیاتی

قرار دادن در انکوباتور

مراقبت های درمانی

دریافت خون

قرار دادن زیر نور بلی روبین

پرکردن ذخایر مایعات بدن

تغذیه زودهنگام در نوزادان نارس

تغذیه زودهنگام، به خصوص در نوزادان نارس تأثیرات مهمی بر سلامت طولانی مدت نوزاد دارد؛ از جمله:



انواع تغذیه در نوزادان نارس



انواع تغذیه انتقال در نوزادان نارس





مقایسه نیاز های درشت مغذی بین نوزادان نارس و کامل

طبق آخرین گایدلاین اروپایی برای تغذیه نوزادان، میزان درشت مغذی های مورد نیاز این نوزادان به صورت زیر است:

میزان مورد نیاز در نوزاد کامل		میزان مورد نیاز در نوزاد نارس		درشت مغذی
محاسبه توسط فرمول، بر اساس وزن نوزاد		۱۱۰-۱۳۵ کیلوکالری/کیلوگرم/روز		انرژی
۱/۵۲ گرم/کیلوگرم/روز	بدو تولد تا ۶ ماهگی	۴-۴/۵ گرم/کیلوگرم/روز	وزن نوزاد نارس > ۱ کیلوگرم	پروتئین
۱/۲ گرم/کیلوگرم/روز	۶ ماهگی تا ۱۲ ماهگی	۳/۵-۴ گرم/کیلوگرم/روز	وزن نوزاد نارس ≤ ۱ کیلوگرم	
۳۱-۳۰ گرم/روز		۶/۶-۴/۸ گرم/کیلوگرم/روز		چربی
۶۰ گرم/روز	بدو تولد تا ۶ ماهگی	۱۲-۱۰/۵ گرم/۱۰۰ کیلوکالری		کربوهیدرات
۹۵ گرم/روز	۶ ماهگی تا ۱۲ ماهگی			



هدف سمینار

بررسی اثر افزایش میزان پروتئین رژیم
دریافتی نوزادان نارس نسبت به میزان
توصیه شده بر رشد و شاخص های تن-
سنجی این نوزادان





مرور متون



مطالعه اول



نوع مطالعه

- توسط Quan *et al*
- در سال ۲۰۱۹ در چین
- کارآزمایی بالینی تصادفی شده تک مرکزی



هدف

بررسی اثر تنظیم میزان HMF و افزایش پروتئین دریافتی بر افزایش و بهبود رشد نوزادان نارس



روش کار

- مطالعه بر اساس ۳ شاخص: (۱) آنالیز دوره ای پروتئین HM (۲) وزن نوزاد نارس (۳) BUN ، نوزادان در ۳ سطح (Level) مختلف قرار گرفتند.
- سنجش محتوای درشت مغذی HM، ۲ بار در هفته از زمانی که نوزادان در مطالعه شرکت کردند انجام می شد.
- غنی سازی ۲۴ ساعت پس از رسیدن میزان دریافتی HM، به ۶۰ ml/kg/d انجام شد.
- در ۲ گروه (۵۱ نفر: ۱) IF (۲۴ نفر): براساس ۳ شاخص، شیر غنی سازی می شد.
- پودر پروتئین استفاده شده از شرکت Nestle بود که در سطح ۲ و ۳ استفاده شد.
- SF (۲۷ نفر): ۴ پک HMF تجاری (Enfamil) با ۱۰۰ میلی لیتر HM مخلوط شدند. (Level 0)





مطالعه اول

Table 1. Individualized Fortification Strategy.

Weight, g	PCHM, g/100 mL	BUN, mmol/L	Fortification Level
<1500	≥ 1.5	> 5.0	Level 0
<1500	≥ 1.5	3.2–5.0	Level 1
<1500	≥ 1.5	< 3.2	Level 2
<1500	≤ 1.4	> 5.0	Level 1
<1500	≤ 1.4	3.2–5.0	Level 2
<1500	≤ 1.4	< 3.2	Level 3
≥ 1500	≥ 1.5	> 5.0	Level –1
≥ 1500	≥ 1.5	3.2–5.0	Level 0
≥ 1500	≥ 1.5	< 3.2	Level 1
≥ 1500	≤ 1.4	> 5.0	Level 0
≥ 1500	≤ 1.4	3.2–5.0	Level 1
≥ 1500	≤ 1.4	< 3.2	Level 2

BUN, blood urea nitrogen; PCHM, protein concentration in human milk.



مطالعه اول

Table 2. HMF and Protein Demand in Different Fortification Levels.

Fortification Level	HMF (Packs/ 100 mL HM)	Protein Powder (g/100 mL HM)	Supplemented Protein by HMF and Protein Powder (g/100 mL HM)
Level –1	3	0	0.8
Level 0	4	0	1.1
Level 1	5	0	1.4
Level 2	5	0.4	1.8
Level 3	5	0.6	2.0

HM, human milk; HMF, human milk fortifier.

مطالعه اول

Table 5. Growth Indices of Infants in IF or SF Group.

Growth Indices	IF Group (n = 24)	SF Group (n = 27)	Statistics	P
Weight when enrolled, g ^a	1502.7 ± 284.8	1526.5 ± 247.5	0.319	0.751
Length when enrolled, cm ^a	40.3 ± 2.8	40.0 ± 2.0	0.345	0.731
HC when enrolled, cm ^a	27.9 ± 2.1	28.1 ± 1.4	-0.338	0.732
z-Score of weight when enrolled ^b	-1.0 (-1.3, 0.7)	-0.3 (-1.4, 0.4)	-0.198	0.843
z-Score of length when enrolled ^b	-0.5 (-1.5, 1.0)	-0.5 (-1.5, 0.7)	-0.026	0.979
z-Score of head circumference when enrolled ^b	-0.7 (-1.7, 1.1)	-0.1 (-2.1, 0.8)	-0.379	0.704
Discharge weight, g ^a	2236.5 ± 184.6	2204.3 ± 250.4	-0.517	0.607
Discharge length, cm ^a	44.8 ± 1.7	44.1 ± 1.5	-1.573	0.122
Discharge HC, cm ^a	31.5 ± 1.1	31.2 ± 1.1	-1.127	0.265
z-Score of weight when discharged ^b	-0.5 (-1.3, -0.1)	-0.7 (-1.1, -0.4)	-0.491	0.623
z-Score of length when discharged ^b	-0.6 (-0.8, 0.0)	-0.8 (-1.1, -0.3)	-1.342	0.180
z-Score of HC when discharged ^b	-0.6 (-0.8, 0.2)	-0.5 (-1.1, -0.3)	-1.399	0.162
WGV during study, g/kg/d ^b	16.7 (15.3, 18.6)	15.4 (14.5, 18.9)	-0.614	0.540
WGV of first week after enrolled, g/kg/d ^a	20.6 ± 5.9	18.3 ± 5.2	-1.449	0.154
WGV of second week after enrolled, g/kg/d ^a	18.0 ± 4.8	18.9 ± 4.6	0.56	0.579
WGV of third week after enrolled, g/kg/d ^a	20.8 ± 7.9	14.9 ± 4.5	-2.444	0.022
WGV of fourth week after enrolled, g/kg/d ^a	16.4 ± 6.1	15.6 ± 6.0	-0.249	0.807
Hospitalization duration, d ^b	33.0 (24.8, 45.0)	32.0 (27.8, 43.5)	-0.176	0.860
Time to reach 1800 g ^b	22.0 (13.0, 32.5)	21.0 (16.0, 32.0)	-0.690	0.490
Time to reach 2000 g ^b	27.0 (18.0, 40.0)	28.0 (23.8, 37.0)	-0.843	0.399

HC, head circumference; IF, individualized fortification; SF, standard fortification; WGV, weight gain velocity.

^a $\bar{x} \pm s$ and t value. s, standard deviation.

^bM (Q1, Q3) and z value. M, median; Q1, percentile 25; Q3, percentile 75.



مطالعه اول



➤ سرعت رشد نوزادان نارس در گروه IF به طور معناداری بیشتر از گروه SF در هفته سوم مطالعه بود.

نتیجه گیری

مطالعه دوم



نوع مطالعه

- توسط Shakeel *et al*
- در سال ۲۰۱۹ در بیمارستان جانز هاپکینز آمریکا
- کوهورت آینده نگر



هدف

بررسی میزان تحمل اضافه کردن LP (پروتئین مایع هیدرولیز شده) به HM غنی شده به منظور بهبود میزان پروتئین دریافتی و اثر آن بر فاکتور های رشد در نوزادان نارس



روش کار

- حجم نمونه: به طور کل ۶۲ نفر (در هر گروه ۳۱ نفر)
- گروه مطالعه: نوزادان نرسی که در مطالعه آینده نگر مشاهده ای که در NICU در سال ۲۰۱۴-۲۰۱۵ انجام شد شرکت کرده بودند و VLBW و $GA \leq 32$ بودند.
- در گروه مطالعه، آنالیز HM برای محتوای درشت مغذی ها در ابتدا انجام شد. (سپس ۲ بار در هفته تا تجویز LP متوقف شود)
- LP استفاده شده، یک پروتئین مایع گاوی تجاری است که هیدرولیز شده و ۱۰۰٪ کازئین دارد و ۱ گرم پروتئین در هر ۶ میلی لیتر تأمین می کند.
- گروه کنترل: از بین نوزادان VLBW که در همان NICU در سال های ۲۰۱۳-۲۰۱۱ بستری شده بودند و در دیتابیس ثبت شده بودند انتخاب شدند.
- در هر دو گروه از HMF گاوی که ۲۴ kcal/oz تأمین می کرد، استفاده شد.



مطالعه دوم

Table 3. Anthropometric Measurements at Discharge.

Measure	LP Fortification (n = 31) Mean $\pm$ SD	Controls (n = 30) Mean $\pm$ SD	Mean Difference (95% CI)	P-Value
Weight (g)	2800 $\pm$ 420	2699 $\pm$ 588	−101 (−361, 158)	.44
%tile Fenton ^a	12.01 $\pm$ 9.85	13.32 $\pm$ 16.54	−1.31 (−5.61, 8.22)	.71
z-score	−1.30 $\pm$ 0.47	−1.48 $\pm$ 0.90	−0.18 (−0.54, 0.18)	.33
HC (cm)	33.27 $\pm$ 1.97	33.04 $\pm$ 2.06	0.23 (−1.25, 0.80)	.66
%tile Fenton ^b	36.07 $\pm$ 19.50	36.96 $\pm$ 27.52	−0.89 (−11.25, 13.04)	.88
z-score	−0.42 $\pm$ 0.61	−0.56 $\pm$ 1.11	−0.14 (−0.60, 0.32)	.55
Growth outcomes				
Growth (g/d)	28.62 $\pm$ 2.52	27.61 $\pm$ 6.19	1.01 (−1.41, 3.44)	.40
Growth velocity (g/kg/d)	14.31 $\pm$ 1.67	14.97 $\pm$ 2.78	−0.65 (−1.82, 0.51)	.27
HC (cm/wk)	0.82 $\pm$ 0.11	0.89 $\pm$ 0.23	−0.08 (−0.17, 0.01)	.09

CI, confidence interval; HC, head circumference; LP, liquid protein; %tile, percentile.

^aWeight: 13/31 (42%) cases discharged above 10th percentile Fenton; 12/31 (39%) controls discharged above 10th percentile Fenton.

^bHead circumference: 30/31 (97%) cases discharged above 10th percentile Fenton; 26/31 (84%) controls discharged above 10th percentile Fenton.

مطالعه دوم

Table 6. Comparison of Comorbidities.

Comorbidities	Cases (LP added)		Controls		P-Value
	n	%	n	%	
Bronchopulmonary dysplasia	0	0	3	9.7	.24
Hypotension requiring pressors	1	3.2	2	6.5	.99
Infection/sepsis	0	0	5	16.1	.053
IVH grade 1	4	12.9	3	9.7	.99
IVH grade 2	2	6.5	1	3.2	.99
IVH grade 3	1	3.2	0	0	.99
IVH grade 4	0	0	1	3.2	.99
PDA	6	19.4	7	22.6	.99
PDA-treated with NeoProfen or Indocin	4	12.9	3	9.7	.99
Prenatal steroids	13	41.9	12	38.7	.99
Postnatal steroids	4	12.9	2	6.5	.67
PVLM	1	3.2	0	0	.99
ROP	19	61.3	0	0	.99
Respiratory distress syndrome	18	58.1	12	38.7	.2
Transfusions	10	32.3	8	25.8	.78
NEC	0	0	0	0	.99

IVH, intraventricular hemorrhage; LP, liquid protein; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; PVLM, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity.



مطالعه دوم



- افزایش پروتئین دریافتی توسط LP به خوبی در نوزادان نارس VLBW تحمل شد.
- با اینکه تفاوت معنی داری در دو گروه برای میزان رشد و شاخص های تن سنجی مشاهده نشد، اما وزن و دور سر در زمان ترخیص، در گروه LP بیشتر بود.
- عوارض و بیماری های مشاهده شده بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری

مطالعه سوم



نوع مطالعه

- توسط Reid *et al*
- در سال ۲۰۱۸ در استرالیا
- کارآزمایی بالینی تصادفی شده، موازی، تک مرکزی، دو سو کور



هدف

بررسی اثر استفاده از HMF پر پروتئین در نوزادان نارس بر میزان رشد این نوزادان



روش کار

- این مطالعه روی ۶۰ نوزادان نارس که $28 \leq GA \leq 32$ داشتند و مادرشان تمایل و توانایی شیردهی به نوزادش را داشتند انجام شد.
- HMF پایه در هر دو گروه، FM-85 بود که ۱ گرم پروتئین زمانی که ۵ گرم آن به ۱۰۰ میلی لیتر EBM اضافه شود، تأمین می کند.
- (۱) گروه پرپروتئین (۳۱ نفر): اضافه کردن مکمل Protifar به FM-85 که در نهایت باعث می شود ۱/۸ گرم پروتئین و ۲۱ کیلوکالری انرژی وقتی که به ۱۰۰ میلی لیتر EBM اضافه شود، تأمین کند.
- (۲) گروه پروتئین استاندارد (۲۹ نفر): اضافه کردن مکمل Polyjoule (پلیمر گلوکز) به FM-85 به منظور یکسان کردن کالری دریافتی انجام شد. (۱ گرم پروتئین)



Table 2. Anthropometric changes over the study.

	Intention to Treat Analyses				Per Protocol Analyses ¹			
	High Protein (n = 31)	Standard Protein (n = 29)	Adjusted Mean Difference ²	p ²	High Protein (n = 21)	Standard Protein (n = 23)	Adjusted Mean Difference ²	p ²
Weight gain (g/week)	245 (230, 260)	258 (244, 272)	-14 (-32, 4)	0.12	245 (228, 262)	262 (247, 277)	-15 (-36, 5)	0.14
Length gain (cm/week)	1.1 (1.1, 1.2)	1.1 (1.1, 1.2)	-0.01 (-0.06, 0.03)	0.45	1.1 (1.1, 1.2)	1.2 (1.1, 1.2)	-0.01 (-0.06, 0.04)	0.62
Head circumference gain (cm/week)	1.1 (1.0, 1.1)	1.1 (1.0, 1.1)	0.007 (-0.05, 0.06)	0.79	1.1 (1.1, 1.1)	1.1 (1.1, 1.1)	-0.004 (-0.06, 0.05)	0.88
Weight at study end (g) ³	2658 (2544, 2771)	2757 (2632, 2883)	-100 (-251, 50)	0.19	2646 (2489, 2805)	2815 (2675, 2955)	-157 (-341, 28)	0.1
Length at study end (cm)	45.2 (44.5, 45.9)	45.8 (45.0, 46.6)	-0.5 (-1.3, 0.3)	0.19	45.2 (44.4, 46.0)	46.3 (45.6, 47)	-0.86 (-1.85, 0.12)	0.09
Head circumference at study end (cm)	33.1 (32.5, 33.6)	33.0 (32.4, 33.7)	0.03 (-0.6, 0.7)	0.92	33.3 (32.7, 33.9)	33.6 (33.0, 34.1)	-0.16 (-0.90, 0.57)	0.66

Data are presented as mean, (95% CI); ¹ For inclusion in 'per protocol' analysis, infants must have consumed 70% or more of their trial group HMF; ² adjusted for sex and gestational age; ³ study end defined as removal of naso-gastric tube or term equivalent, whichever came first.

مطالعه سوم

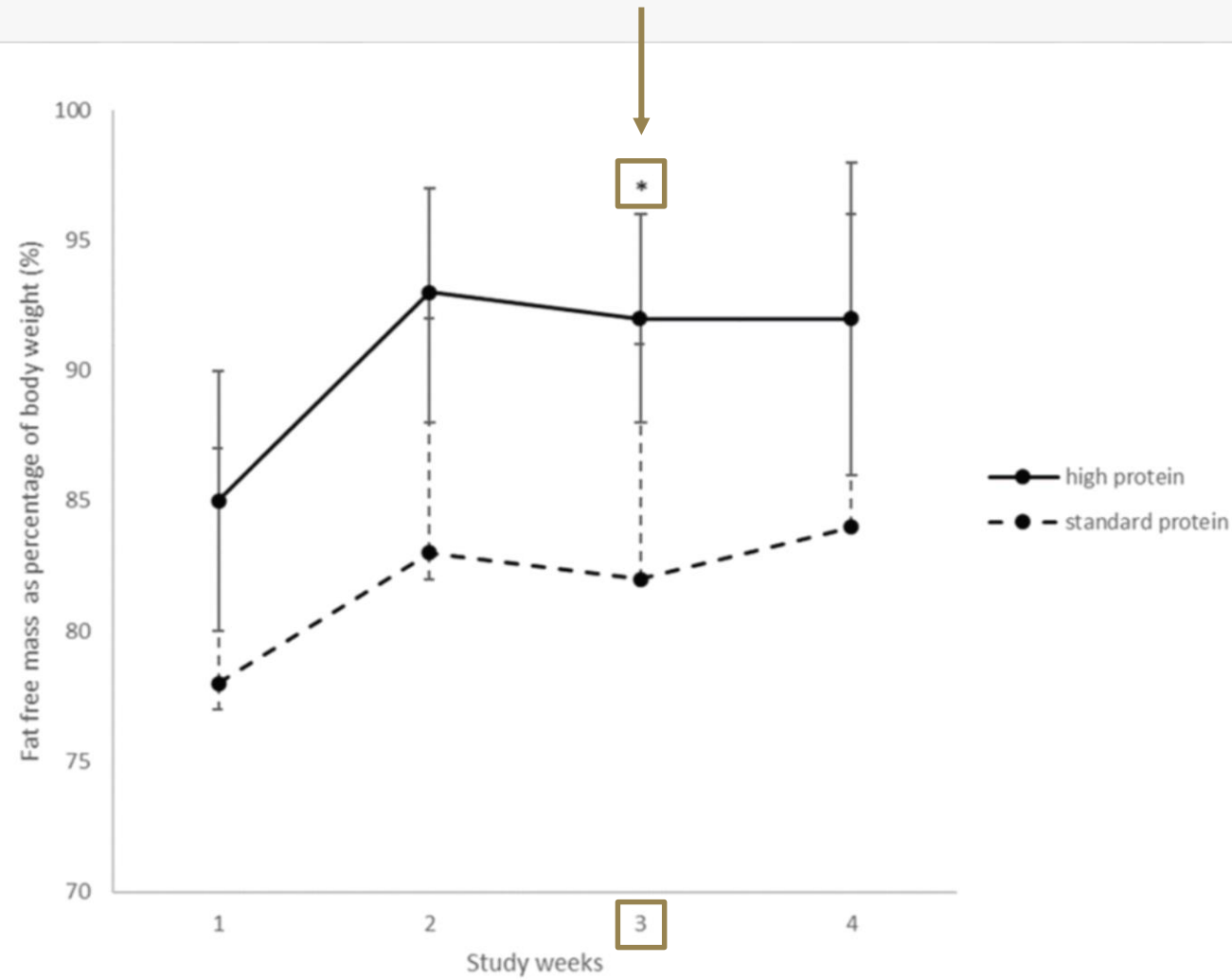


Figure 2. Fat free mass as a proportion of body weight for the first four weeks of the trial. Values are means, error bars are 95% CI. High protein $n = 30, 30, 27, 26$ and standard protein 29, 27, 26, 23 in weeks 1, 2, 3, 4 respectively. Adjusted for sex and gestational age, group interaction $p = 0.03$, time interaction, $p = 0.01$ group $\times$ time interaction $p = 0.84$; * $p = 0.04$.



مطالعه سوم



- افزایش پروتئین دریافتی از ۱ به ۱/۸ گرم در هر ۱۰۰ میلی لیتر شیر، باعث بهبود رشد در نوزادان متولد شده بین هفته های ۲۸-۳۲ بارداری، نشد.
- با افزایش پروتئین دریافتی، توده بدون چربی در این نوزادان نارس، نسبت به گروه کنترل بهبود داشته است.

نتیجه گیری

مطالعه چهارم



نوع مطالعه

- توسط *Maas et al*
- در سال ۲۰۱۷ در آلمان
- کارآزمایی بالینی تصادفی شده، یک سو کور، تک مرکزی



هدف

بررسی سطوح مختلف دریافت پروتئین از طریق تغذیه انترال در نوزادان نارس
که با HM تغذیه می شوند



روش کار

- گروه کم پروتئین (۳۰ نفر): اضافه کردن FM-85 به HM که ۱/۳ گرم پروتئین در ۱۰۰ میلی لیتر شیر تأمین می کند.
 - گروه پرپروتئین (۳۰ نفر): به ۲ زیر گروه تقسیم می شوند:
 - (۱) گروه پرپروتئین استاندارد شده: اضافه کردن غنی کننده 10.01.DE.INF به HM که حاوی ۱/۸ گرم پروتئین در هر ۵ گرم غنی کننده می باشد.
 - (۲) گروه پرپروتئین شخصی سازی شده: اضافه کردن Eiweiß Plus بر اساس محتوای شیر تا میزان پروتئین در هر گروه به هدف مورد نظر برسد:
- ۲-الف) وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم: ۴/۵ gr/kg/d پروتئین
۲-ب) وزن تولد ۱۵۰۰ گرم یا بیشتر: ۴ gr/kg/d پروتئین





مطالعه چهارم

Table 2. Neonatal Morbidities and Respiratory Support

Characteristic	Protein Supplementation		P Value
	Lower	Higher	
Necrotizing enterocolitis (any stage), No.	0	0	NA
Focal intestinal perforation, No.	0	0	NA
Retinopathy of prematurity (maximum disease stage), No.	0	1 (1)	>.99 ^a
Bronchopulmonary dysplasia, No. (%) ^b	0	2 (7)	.49 ^a
Intraventricular hemorrhage (maximum grade), No.	3 (1)	0	.24 ^a
Periventricular leukomalacia	0	0	NA
Mechanical ventilation via endotracheal tube, median (IQR), d	0 (0-2)	1 (0-2)	.54 ^c
Nasal CPAP, median (IQR), d	8 (3-32)	23 (4-41)	.16 ^c
Supplemental oxygen, median (IQR), d	0 (0-4)	1 (0-24)	.33 ^c

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; IQR, interquartile range; NA, not applicable.

^a Fisher exact test, 2 tailed.

^b Defined as need for supplementary oxygen or positive airway pressure at a postmenstrual age of 36 weeks.

^c Wilcoxon test.

مطالعه چهارم

Table 3. Growth Outcomes and Macronutrient Supply

Characteristic	Protein Supplementation		Mean Difference (95% CI)	P Value
	Lower (n = 30)	Higher (n = 30)		
Weight gain, mean (SD), g/kg/d				
From birth to end of intervention ^a	16.3 (2.2)	16.0 (2.5)	-0.2 (-1.5 to 1.0) ^b	.70 ^c
During intervention period	18.3 (2.7)	18.3 (2.3)	0.0 (-1.3 to 1.3)	.97 ^c
Lower leg longitudinal growth from birth to end of intervention, mean (SD), mm/wk ^d	4.1 (0.9)	3.9 (0.8)	-0.2 (-0.6 to 0.3)	.42 ^c
Discharge data, mean (SD)				
Weight, g	2611 (420)	2669 (445)	58 (-166 to 282)	.60 ^c
Head circumference, cm	32.9 (1.3)	32.9 (1.4)	0.0 (-0.7 to 0.7)	.98 ^c
Length, cm	45.9 (2.7)	46.9 (2.5)	1.0 (-0.4 to 2.3)	.17 ^c
Below 10th percentile, No. (%)				
Weight	7 (23)	4 (13)		.50 ^e
Head circumference	3 (11)	2 (7)		.67 ^e
Length	13 (46)	8 (38)		.27 ^e
Actual protein intake, mean (SD), g/kg/d ^d				
Total, from birth to end of intervention	3.8 (0.24)	4.3 (0.27)	0.6 (0.4 to 0.7) ^b	<.001 ^c
Enteral, randomization to day 28	3.5 (0.35)	4.1 (0.39)	0.6 (0.4 to 0.7)	<.001 ^c
Actual energy intake, mean (SD), kcal/kg/d				
Total, birth to end of intervention	137 (9.2)	138 (6.4)	1 (-3 to 5)	.56 ^c
Enteral, randomization to day 28	129 (11.3)	130 (9.2)	1 (-4 to 7)	.66 ^c

^a Primary outcome.

^b The apparent discrepancy is due to rounding: more precise weight gain, 16.25 g/kg/d in the lower-protein group and 16.02 g/kg/d in the higher-protein group; mean difference, -0.23 g/kg/d. Total protein intake, 3.76 g/kg/d in the lower-protein group and 4.33 g/kg/d in the higher-protein group; mean difference, 0.57 g/kg/d.

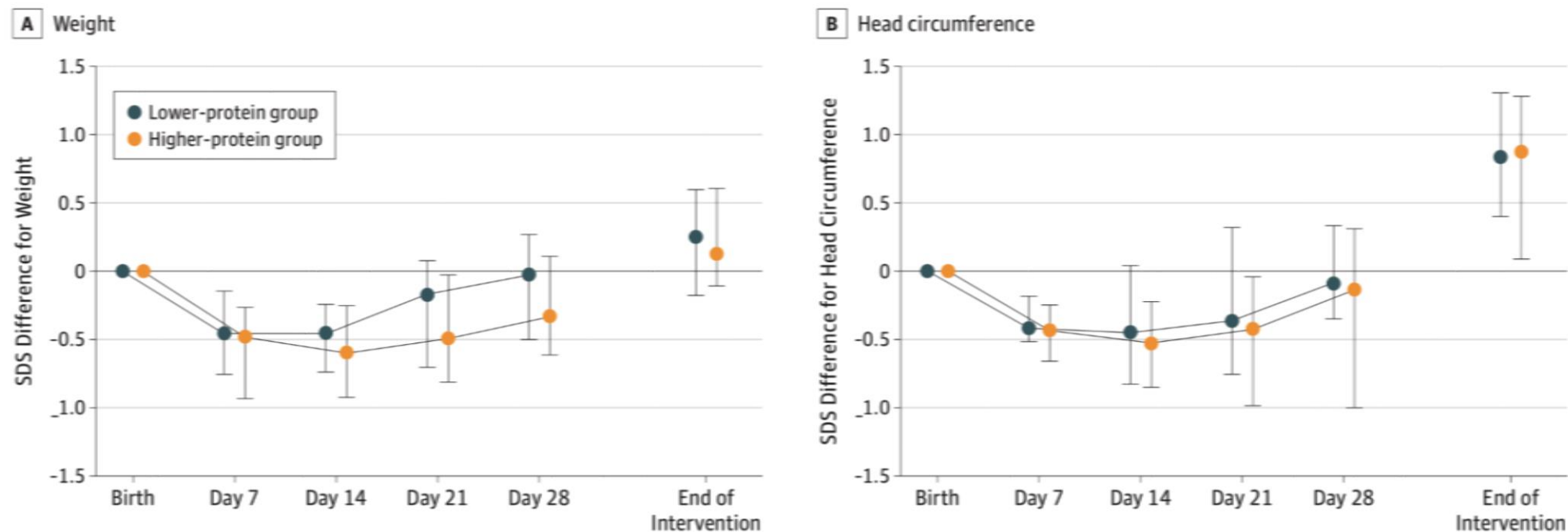
^c t Test, 2-tailed.

^d Mean (SD) of individual means.

^e Fisher exact test, 2 tailed.

مطالعه چهارم

Figure 2. Standard Deviation Score (SDS) Difference for Weight and Head Circumference During Intervention



Plots for data points in time are separated only to enhance clarity of data presentation. Each data point represents the median value; error bars, interquartile range. Study interventions were continued for a median (interquartile range) of 41 (30-57) days and until definite discharge planning.



مطالعه چهارم



- به طور متوسط افزایش 0.6 gr/kg/d پروتئین دریافتی در نوزادان VLBW تأثیر معناداری در افزایش رشد این نوزادان نداشت.
- قد خوابیده در گروه پرپروتئین نسبت به گروه کم پروتئین بیشتر بود؛ اما تفاوت معنادار نبود.
- تعداد نوزادان گروه پرپروتئین با وزن، قد خوابیده و دور سر کمتر از صدک ۱۰، به هنگام ترخیص، کمتر از گروه کم پروتئین بودند؛ اما تفاوت معنادار نبود.

نتیجه گیری

مطالعه پنجم



نوع مطالعه

- توسط Bellagamba *et al*
- در سال ۲۰۱۶ در ایتالیا
- کارآزمایی بالینی تصادفی شده، یک سو کور



هدف

بررسی اثر ۱ گرم افزایش میزان آمینواسید دریافتی از طریق PN و پروتئین دریافتی از EN بر رشد و بهبود سیستم عصبی در نوزادان ELBW



روش کار

- گروه پروتئین استاندارد (۸۲ نفر): الف) آمینواسید دریافتی از PN از ۱/۵ gr/kg/d شروع شد و تا ۲/۵ gr/kg/d در سن ۳ روز رسیدند.
- ب) وقتی میزان EN به ۱۶۰ ml/kg/d رسید، میزان پروتئین ۳/۶ gr/kg/d بود.
- گروه پرپروتئین (۸۲ نفر): الف) آمینواسید دریافتی از PN از ۱/۵ gr/kg/d شروع شد و تا ۳/۵ gr/kg/d در سن ۵ روز رسیدند.
- ب) وقتی میزان EN به ۱۶۰ ml/kg/d رسید، میزان پروتئین ۴/۶ gr/kg/d بود.
- HM به میزان ۴٪ با FM-85 غنی شده بودند.
- در گروه پر پروتئین برای اطمینان از تأمین ۱ گرم اضافه در تغذیه EN، از یک مکمل حاوی پروتئین وی (Beneprotein) استفاده شد.



مطالعه پنجم

TABLE 2. Growth data during hospital stay and at 2 years corrected age

	StP (N = 82)	HiP (N = 82)	P
Maximum weight loss, %	12.3 ± 5.5	13.6 ± 6.2	0.15
Age at regained BW, day	12.2 ± 5.1	12.7 ± 5.	0.59
Age at 1800 g, day	54 ± 12	54 ± 11	0.84
Weight gain from birth to 1800 g, g · kg ⁻¹ · day ⁻¹	12.3 ± 1.6	12.6 ± 1.7	0.29
Weight gain from regained BW to 1800 g, g · kg ⁻¹ · day ⁻¹	16.8 ± 2.3	17.5 ± 2.4	0.10
Weight 36 wks PMA, g	1958 ± 345	1936 ± 299	0.66
Weight SDS	-1.68 ± 0.85	-1.73 ± 0.73	0.73
Length 36 wk PMA, cm	42.8 ± 2.0	42.7 ± 2.3	0.69
Length SDS	-1.70 ± 0.80	-1.74 ± 0.88	0.74
Head circumference 36 wks PMA, cm	30.8 ± 1.6	30.6 ± 1.2	0.38
Head circumference SDS	-1.39 ± 1.14	-1.49 ± 0.83	0.47
Knee-heel length 36 wks PMA, cm	10.1 ± 0.6	10.2 ± 0.7	0.28
Number of SGA at 36 wks	34 (41.5)	27 (32.9)	0.26
Weight 2 y	11722 ± 1786	11613 ± 1366	0.68
Weight SDS	-0.10 ± 1.31	-0.09 ± 0.96	0.96
Length 2 y	87.4 ± 4.4	86.8 ± 3.4	0.38
Length SDS	0.79 ± 1.34	0.66 ± 1.02	0.53
Head circumference 2 y	47.9 ± 1.77	47.6 ± 1.94	0.39
Head circumference SDS	-0.94 ± -1.39	-1.01 ± 1.42	0.77

BW = birth weight; HiP = high protein; PMA = postmenstrual age; SGA = small for gestational age; SDS = standard deviation score; StP = standard protein. Data are expressed as mean ± SD.

* *t* test or χ^2 square test as appropriate.



مطالعہ پنجم

TABLE 3. Clinical outcomes

	StP (N = 82)	HiP (N = 82)	P
Patent ductus arteriosus	47 (57.3)	52 (63.4)	0.42
Intraventricular haemorrhage (3°-4°)	3 (3.7)	8 (9.8)	0.11
Early onset sepsis	3 (3.7)	5 (6.1)	0.46
Late onset sepsis	17 (20.7)	18 (22)	0.84
Periventricular leucomalacia	3 (3.7)	1 (1.2)	0.31
Retinopathy of prematurity (3°-4°-5°)	1 (1.2)	0	0.31
Respiratory distress syndrome	75 (91.5)	74 (90.2)	0.78
Bronchopulmonary dysplasia	22 (26.8)	15 (18.3)	0.19
Postnatal steroids	9 (10.9)	3 (3.7)	0.13
Diuretic therapy	9 (10.9)	5 (6.1)	0.40

HiP = high protein; StP = standard protein. Data are expressed as n (%).
The χ^2 test was used for all variables.



مطالعه پنجم



- افزایش پروتئین دریافتی در تغذیه EN و PN بر رشد نوزادان نارس بین ۵۰۰ تا ۱۲۴۹ گرم تأثیر معناداری نداشت.
- عوارض و بیماری‌های مشاهده شده بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت.

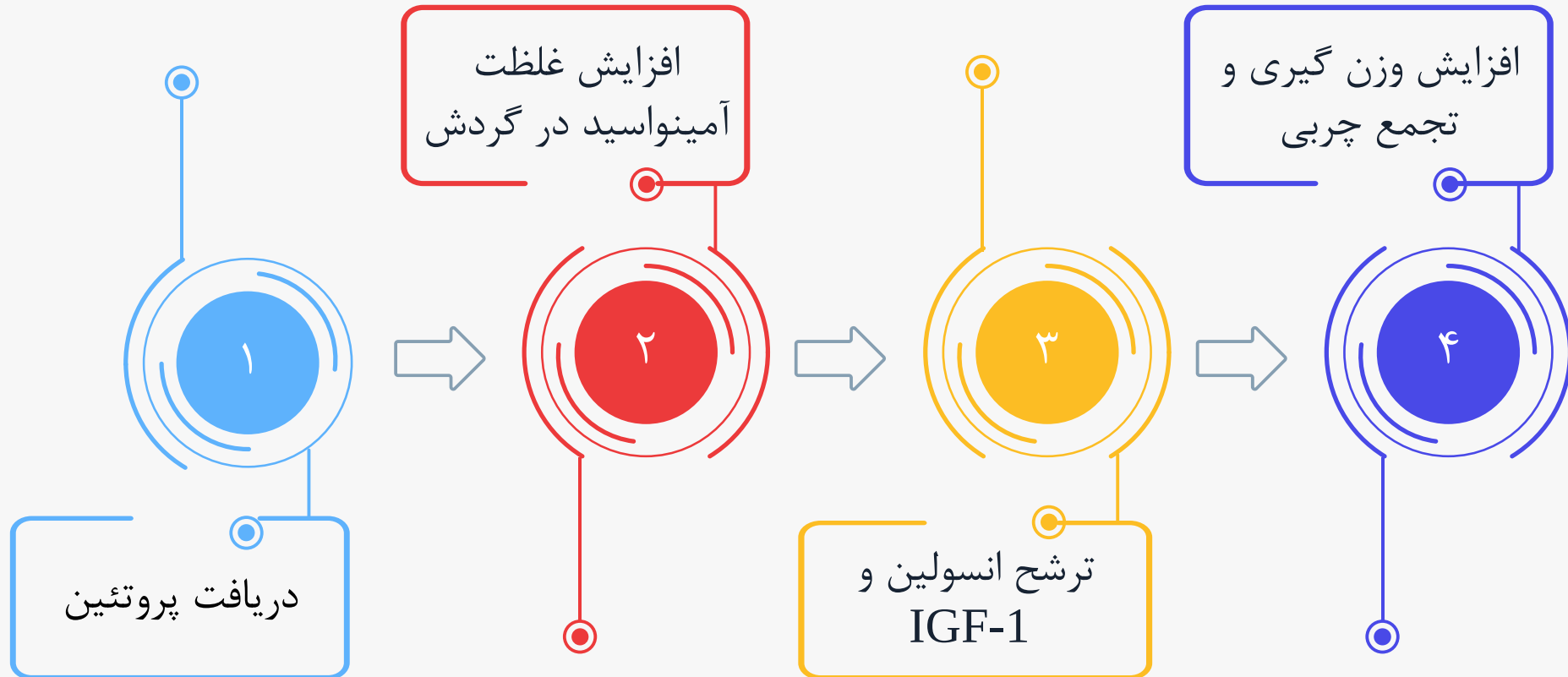
نتیجه گیری



بحث

پروتئین دریافتی و اثر آن بر رشد نوزاد نارس

مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارستانگان

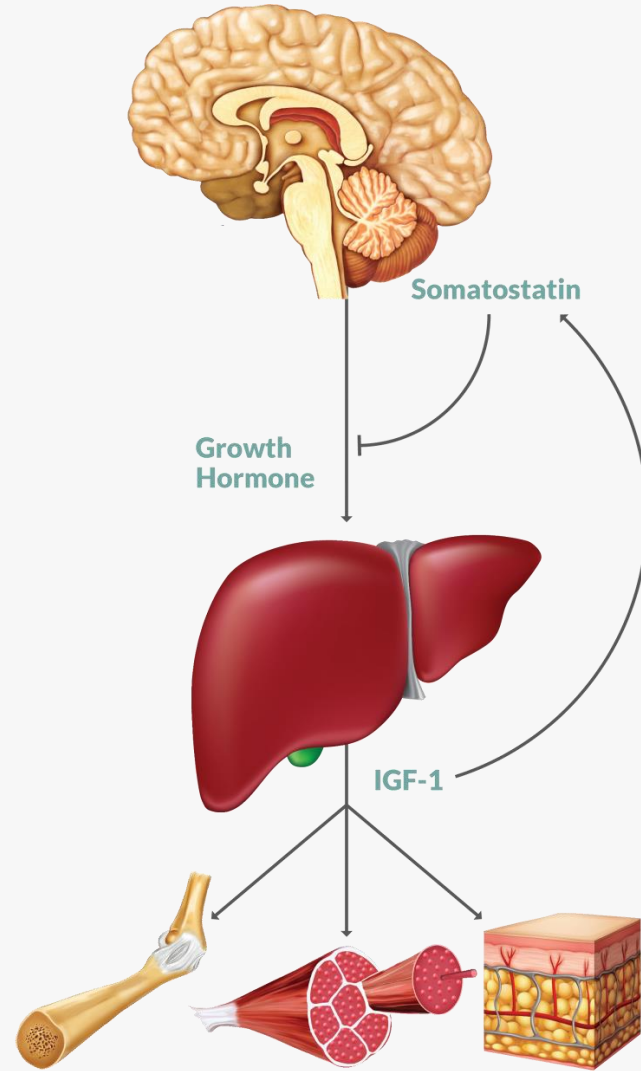


فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و ارتباط آن با رشد

IGF-1 یک هورمون پروتئینی است که از لحاظ ساختار مولکولی شبیه به انسولین است و توسط کبد ساخته می شود. این هورمون دارای خصوصیات زیر است:

- میزان کل IGF-1، با افزایش رشد رابطه معناداری دارد.
- IGF-1 یکی از فاکتورهای بسیار مهم در ساخت استخوان در انسان می باشد و روی رشد خطی اثرات مثبتی دارد.
- IGF-1 در دوران نوزادی و سالمندی در کمترین سطح خود قرار دارد.
- دریافت پروتئین، سطح IGF-1 را افزایش می دهد (مستقل از میزان انرژی دریافتی).

فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) و ارتباط آن با رشد



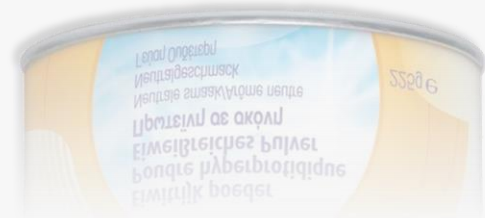
نظریه هایی از سرنوشت پروتئین دریافتی در نوزادان نارس

۱. بعضی از پروتئین های HM مثل لاکتوفرین و ایمونوگلوبولین A، به مقادیر زیادی در مدفوع دفع می شوند.
این پروتئین ها در روده گلیکوزیده می شوند و در نتیجه، غیرقابل هضم می شوند.
۲. دریافت پروتئین اضافی به صورت کلی، منعکس کننده دریافت آمینواسید های نیتروژن دار (مثل آرژنین) نمی تواند باشد؛ که این آمینواسید ها برای رشد، اهمیت زیادی دارند.
۳. میزان پروتئین اضافی جذب می شود، اما نمی تواند برای پروتئین سازی مصرف شود و به جای آن، به اوره متابولیزه می شود و در نهایت دفع می شود.

نتیجه گیری

- با توجه به این که هیچ کدام از شواهد موجود، هنوز به قطعیت نمی توانند مکانیسم بی اثر بودن یا اثر بخش بودن دریافت پروتئین اضافه تر از مقدار توصیه شده را به اثبات برسانند، می توان نتیجه گرفت:
- افزایش پروتئین دریافتی، بیشتر از میزان توصیه شده در نوزادان نارس، نتوانست بر افزایش و بهبود رشد نوزادان نارس تأثیر داشته باشد.
 - در مطالعاتی دیده شده است که دریافت پروتئین اضافی می تواند در افزایش توده بدون چربی نوزادان نارس نقش مثبت داشته باشد.
 - میزان پروتئین دریافتی نوزادان نارس، بهتر است به میزان گایدلاین های موجود تنظیم شوند و بیشتر از آن مقادیر، دریافت نداشته باشند.
 - به مطالعات چندمرکزی بزرگتر و بیشتری در زمینه افزایش پروتئین دریافتی نوزادان نارس نیاز است.

نمونه هایی از محصولات غنی کننده شیر انسانی





- Vakilian, K., Ranjbaran, M., Khorsandi, M., Sharafkhani, N. and Khodadost, M., 2015. Prevalence of preterm labor in Iran: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 13(12), p.743.
- Boyle, A.K., Rinaldi, S.F., Norman, J.E. and Stock, S.J., 2017. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *Journal of Reproductive Immunology*, 119, pp.62-66.
- Riskin, A., 2017. Meeting the nutritional needs of premature babies: their future is in our hands. *British Journal of Hospital Medicine*, 78(12), pp.690-694.
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V.P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M., Embleton, N.D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O. and Goulet, O., 2010. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 50(1), pp.85-91.



- Quan, M., Wang, D., Gou, L., Sun, Z., Ma, J., Zhang, L., Wang, C., Schibler, K. and Li, Z., 2019. Individualized human milk fortification to improve the growth of hospitalized preterm infants. *Nutrition in clinical practice*, 35(4), pp.680-688.
- Reid, J., Makrides, M., McPhee, A.J., Stark, M.J., Miller, J. and Collins, C.T., 2018. The effect of increasing the protein content of human milk fortifier to 1.8 g/100 mL on growth in preterm infants: a randomised controlled trial. *Nutrients*, 10(5), p.634.
- Shakeel, F., Newkirk, M., Altoubah, T., Martinez, D. and Amankwah, E.K., 2019. Tolerance of Hydrolyzed Liquid Protein Fortified Human Milk and Effect on Growth in Premature Infants. *Nutrition in Clinical Practice*, 34(3), pp.450-458.
- Maas, C., Mathes, M., Bleeker, C., Vek, J., Bernhard, W., Wiechers, C., Peter, A., Poets, C.F. and Franz, A.R., 2017. Effect of increased enteral protein intake on growth in human milk-fed preterm infants: A randomized clinical trial. *Jama Pediatrics*, 171(1), pp.16-22.



- Bellagamba, M.P., Carmenati, E., D'Ascenzo, R., Malatesta, M., Spagnoli, C., Biagetti, C., Burattini, I. and Carnielli, V.P., 2016. One extra gram of protein to preterm infants from birth to 1800 g: a single-blinded randomized clinical trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 62(6), pp.879-884.
- Tang, M., 2018. Protein intake during the first two years of life and its association with growth and risk of overweight. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), p.1742.
- Koletzko, B., Demmelmair, H., Grote, V., Prell, C. and Weber, M., 2016. High protein intake in young children and increased weight gain and obesity risk.
- Socha, P.; Grote, V.; Gruszfeld, D.; Janas, R.; Demmelmair, H.; Closa-Monasterolo, R.; Subias, J.E.; Scaglioni, S.; Verduci, E.; Dain, E.; et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: Data from a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 1776S–1784S.



- Langdahl, B.L., Kassem, M., Møller, M.K. and Eriksen, E.F., 1998. The effects of IGF-I and IGF-II on proliferation and differentiation of human osteoblasts and interactions with growth hormone. *European journal of clinical investigation*, 28(3), pp.176-183.
- www.cdc.gov
- www.who.int
- www.mayoclinic.org
- Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. , 2016
- Mahan, L Kathleen, Krause's Food & the Nutrition Care Process, 2021



مرکز آموزش عالی علوم پزشکی وارتگان

سپاس از توجه شما

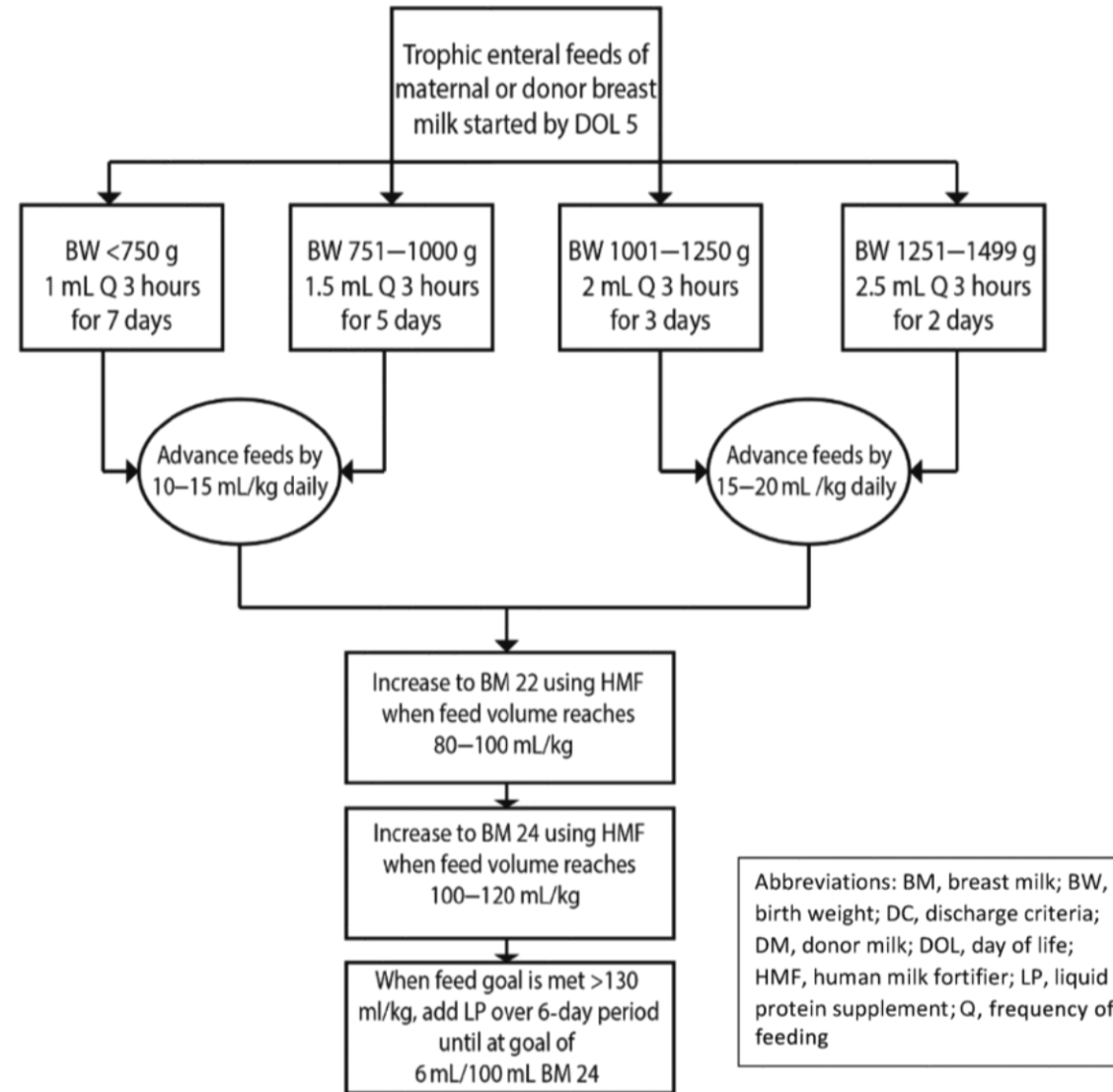




ضمیمه



Figure 1. Flow of study participants.



مطالعه سوم

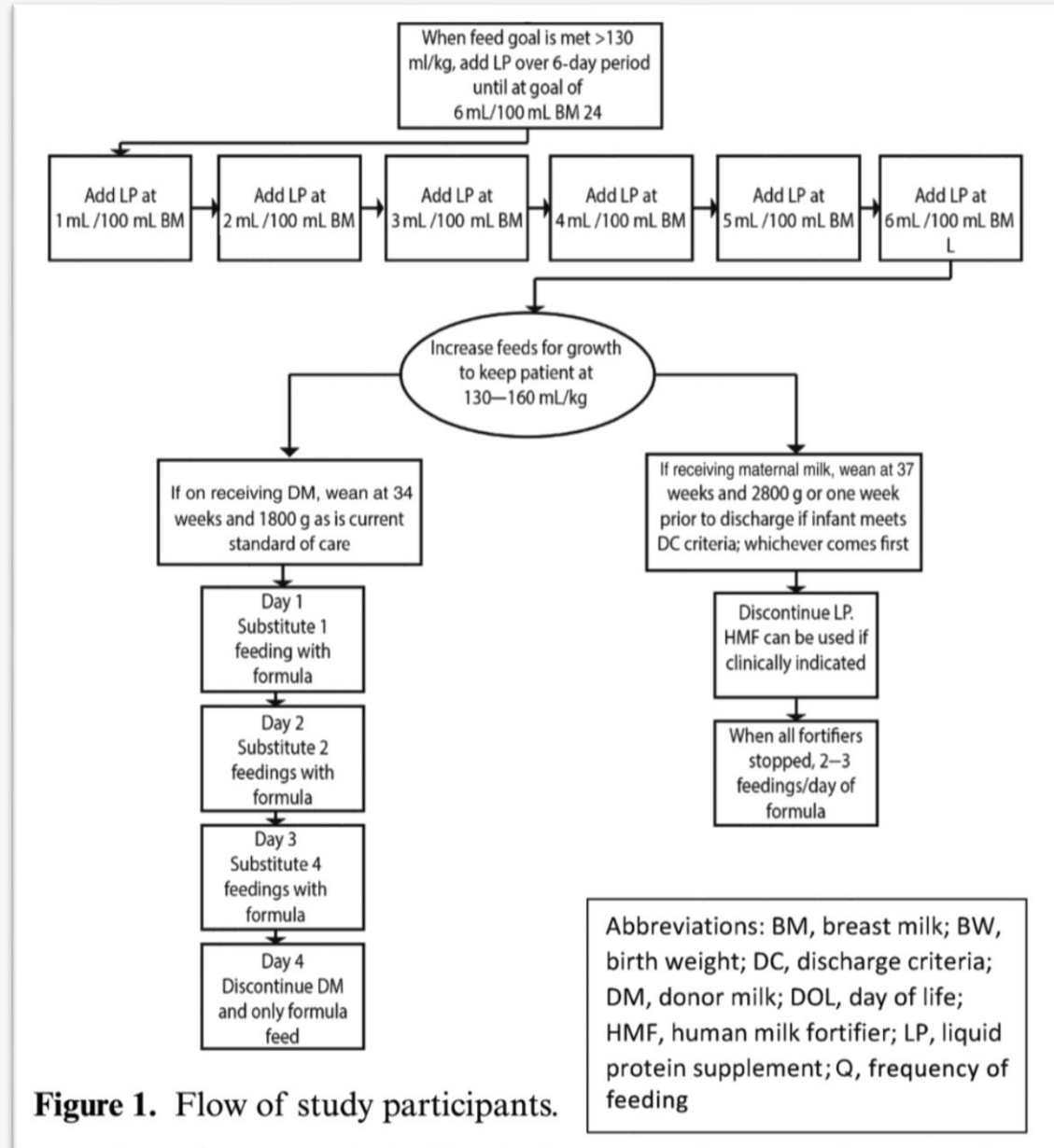
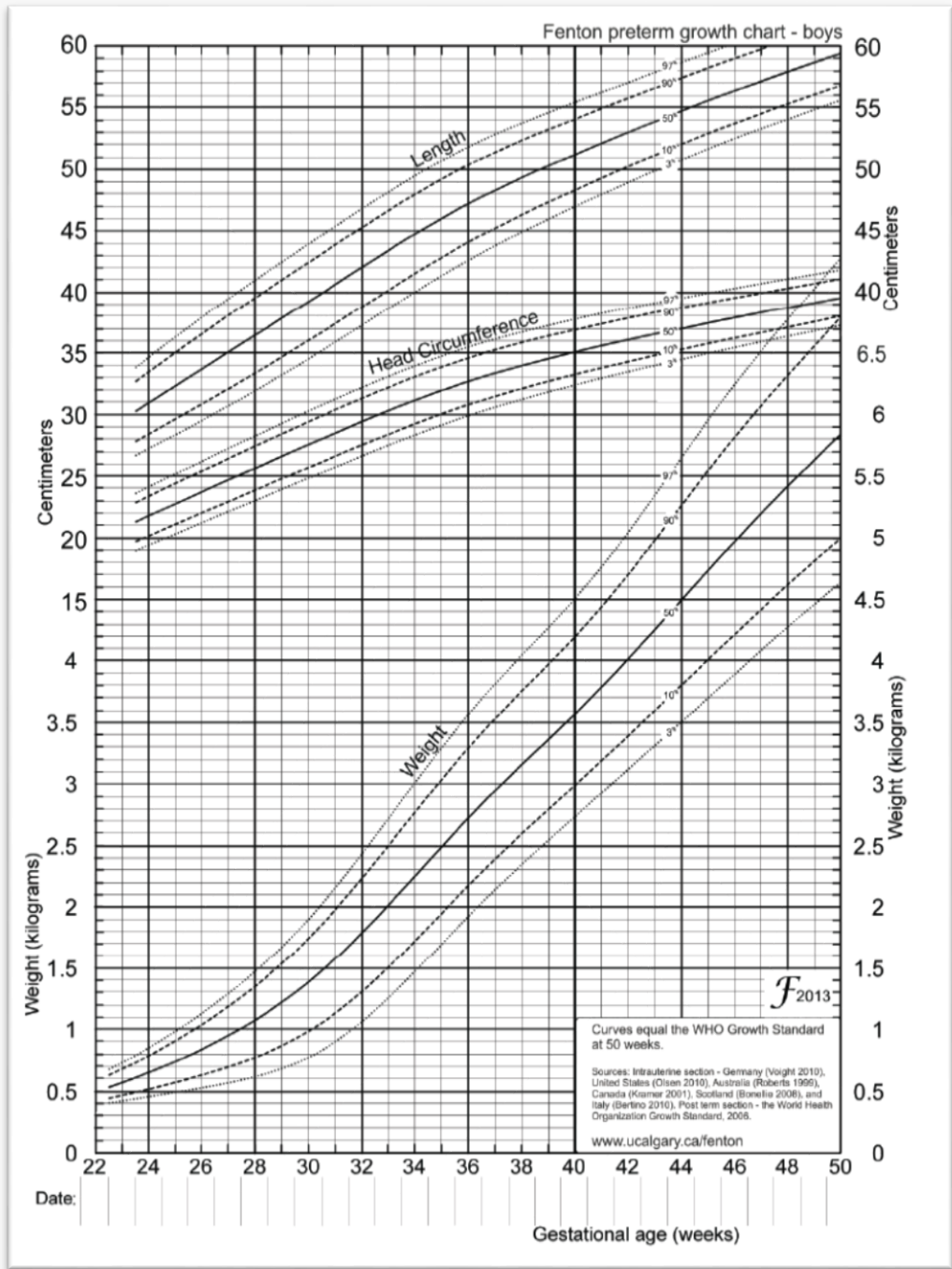


Figure 1. Flow of study participants.



نمودار رشد Fenton





نمودار رشد Fenton

