

## 극소 저체중출생아에서 강화된 모유와 미숙아 전용분유가 성장 및 임상에 미치는 효과

동아대학교 의과대학 소아과학교실, 개구쟁이소아과의원\*

최희원 · 김묘징 · 이영아\* · 정진아

= Abstract =

### Growth and clinical efficacy of fortified human milk and premature formula on very low birth weight infants

Heewon Chueh, M.D., Myo Jing Kim, M.D., Young-A Lee, M.D.\*, and Jin-A Jung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine Dong-A University, Busan, Korea  
Tom Kid Pediatrics\*, Ulsan, Korea

**Purpose :** A prospective, controlled trial was conducted to evaluate growth, efficacy, safety and nutritional status for very low birth weight infants fed with human milk fortified with Maeil human milk fortifier (Maeil HMF<sup>®</sup>; Maeil Dairies Co., Ltd.).

**Methods :** We enrolled 45 premature infants with a birth weight <1,500 g and gestational age <33 weeks, who were born at Dong-A University Hospital from October, 2006 through December, 2007. They were divided into 2 groups: infants in one group were fed with human milk fortified with HMF<sup>®</sup>, and the second were fed with preterm formula. Growth, biochemical indices, feeding tolerance, and other adverse events in each group were assessed serially and compared relatively. Follow-up data were also collected after discharge at 1, 3, and 6 months corrected age.

**Results :** Characteristics of the 2 groups including average gestational age, birth weight, sex, respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus, and other adverse events (sepsis, retinopathy of prematurity, and intraventricular hemorrhage) showed no significant difference. Average feeding start day ( $8.00 \pm 3.27$  d vs.  $8.86 \pm 5.37$  d) ( $P=0.99$ ) and the number of days required to reach full feeding after start feeding ( $41.78 \pm 20.47$  d vs.  $36.86 \pm 20.63$  d) ( $P=0.55$ ) were not significantly different in the group fed human milk fortified with HMF<sup>®</sup> when compared with the group that was fed preterm formula. The duration of total parenteral nutrition and the incidence of feeding intolerance also showed no differences between the 2 groups. Although infants fed with human milk fortified with HMF<sup>®</sup> showed faster weight gain than those fed with preterm formula at the end stage of the admission period, other growth indices of the two groups showed no significant difference. No significant correlations were found between the 2 groups with regard to weight gain velocity, height gain velocity, head circumference velocity, and post-discharge follow up growth indices.

**Conclusion :** Premature infants fed human milk fortified with HMF<sup>®</sup> showed no significant difference compared with those fed preterm formula in growth, biochemical indices, and adverse events. Using human milk fortifier can be an alternative choice for very low birth weight infants, who need high levels nutritional support even after discharge from NICU. (**Korean J Pediatr 2008;51:704-712**)

**Key Words :** Very low birth weight infants, Preterm formula, Breast milk, Human milk fortifier, Human milk fortification

## 서론

모유의 여러 가지 장점에도 불구하고, 과거에는 모유가 미숙아 전용분유에 비해 열량을 포함한 영양소들이 미숙아들의 적절한 성장을 유도하기엔 적당하지 않은 것으로 알려져 왔다<sup>1)</sup>. 그러나, 미숙아를 대상으로 한 여러 연구에서 모유수유가 미숙아의 괴사성 대장염, 미숙아 망막증, 패혈증과 같은 합병증이나 수유

Received : 16 March 2008, Accepted : 21 May 2008

Address for correspondence : Jin-A Jung, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine Dong-A University

So-gu Dongdaeshin-dong 3 ga 1, Busan 602-715, Korea

Tel : +82.51-240-5617, Fax : +82.51-242-2765

E-mail : jina1477@dau.ac.kr

This study was supported by research funds from Dong-A University

곤란증을 예방하는데 효과가 있다고 하였다<sup>2-4</sup>). 미숙아를 출산한 산모를 대상으로 실시한 최근의 연구에서 이들의 모유에는 만삭아를 출산한 수유부의 모유에 상응하는 양의 면역 물질들이 함유되어 있음이 밝혀졌으며<sup>5</sup>), 또한 이러한 면역물질의 양이 실제 항균 효과와 관련이 있다는 것도 증명되었다<sup>6</sup>). 따라서, 미숙아 역시 모유수유를 하는 것이 이로운 점이 있다는 주장이 제기되어 왔으나, 미숙아 전용분유가 미숙아를 출산한 산모의 강화하지 않은 모유보다 영양학적인 면에서 성장에 더 유리하다는 의견이 지배적이었다<sup>7-9</sup>). 이를 극복하기 위해 외국에서는 1990년대 초반부터 모유강화제가 개발되어 사용되고 있으며, 여러 연구에 의하면 이러한 모유강화제를 첨가한 모유는 미숙아 전용분유와 동등한 성장 및 발달을 유도할 수 있고 합병증의 발생을 낮출 수 있는 것으로 나타났다<sup>10-13</sup>).

국내에서도 2005년부터 모유강화제가 시판되었으나 국내에서 모유강화제의 효과 및 안정성에 관하여 미숙아를 대상으로 한 연구는 단 2편 밖에 없었으며<sup>14, 15</sup>), 특히 1,500 g 미만 극소저체중 출생아를 대상으로 하는 연구는 없었다. 따라서 저자들은 극소저체중출생아를 대상으로 국내에서 개발된 모유강화제를 첨가한 모유를 수유한 경우와 미숙아 전용분유를 수유한 경우를 비교하여 모유수유가 극소저체중출생아의 성장에 어떠한 효과를 미치는지, 그리고 다른 합병증 발생에 있어 예방효과가 있는지 여부를 알고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2005년 10월부터 2006년 12월까지 동아대학교의료원에서 출생 후 신생아집중치료실에 입원한 출생체중 1,500 g 이하, 제태 주령 33주 미만인 미숙아 45례를 대상으로 전향적으로 연구하였다. 연구 기간 중 입원한 극소저체중출생아는 총 68명이었으며, 그 중에서 염색체 이상, 선천성 기형, 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA)을 제외한 선천성 심질환, 신장 및 위장관계 질환이 있는 환자들은 연구대상에서 제외하였으며, 타병원으로 전원되었거나 타병원에서 출생하여 수유를 시작한 뒤 전원된 환자, 그리고 연구기간 중 모유수유에서 분유수유로, 혹은 분유수유에서 모유수유로 전환된 환자들은 대상에서 제외하였다.

환자가 입원할 당시부터 보호자가 모유수유를 원하는 23명은 강화한 모유수유군으로, 모유의 양이 부족하거나 모유수유를 원하지 않는 22명의 경우는 보호자의 동의를 얻어 미숙아 전용분유 수유군으로 분류하였다. 강화한 모유수유군의 경우에는 국내에서 시판되었던 모유강화제(매일 HMF<sup>®</sup>, 매일유업)를 첨가하였다. 강화된 모유수유군에서 1명, 미숙아 전용분유 수유군에서 1명이 초기 패혈증에 의해 단백가수분해물 분유(protein hydrolysate formula) (매일 베이비웰 HA<sup>®</sup>, 매일유업)로 수유를 시작하여 완전수유에 도달하기 전에 각각 모유와 미숙아 전용분유로 바

꾸었다.

## 2. 방법

### 1) 모유강화제를 첨가한 모유의 준비

모든 산모들에게 모유수유를 권하였고, 이들 중 모유수유를 원하는 산모들을 대상으로 교육을 실시한 뒤 집에서 손이나 유축기를 이용하여 모유를 짜내도록 하였다. 모유는 일정량으로 나누어 시판되는 모유 전용 비닐팩에 담아 -20℃ 이하로 냉동시킨 후 아이스박스에 담아 운반하였으며, 본원 모유 보관 전용냉동고에서 보관하였다. 8시간 내에 먹일 양의 모유만 짜낸 순서대로 중탕하여 수유하였고, 해동 후 8시간이 지나거나 보관된 지 1달이 넘은 모유는 폐기하였다. 가족력 상 알레르기가 있는 경우에는 모유수유 시 제한해야할 음식 목록을 교육하여 식품 알레르기에 의한 수유곤란증이 최소화되도록 하였다.

모유강화제는 회당 10 mL 이상 수유한 환자에게 모유 100 mL당 4포의 농도로 섞어 수유하였으며, 대상 환자의 체중이 3 kg이 될 때까지 지속적으로 첨가하였다.

### 2) 미숙아 전용분유의 수유

모유의 양이 부족하거나 보호자가 모유수유를 원하지 않는 경우 미숙아 전용분유 수유군으로 분류하여 미숙아 전용분유(Babywell Premie<sup>®</sup>, 매일유업)로 수유하였다. 신생아실을 퇴원하는 미숙아 중 미숙아 전용분유를 수유했던 환자들은 퇴원 후에도 체중이 3 kg에 도달할 때까지 미숙아 전용분유를 수유한 후 일반 분유로 바꾸었다.

### 3) 경구 영양 및 비경구 영양

모든 미숙아들은 수유가 100 mL/kg/d까지 증가될 때까지 정맥영양을 시행하였다. 정맥영양은 지질, 아미노산을 포함한 가능한 모든 영양을 포함하였으며 각각의 칼로리를 계산하여 기재하였다. 정맥영양은 출생 후 7일째부터 시작하였고, 아미노산은 1 g/kg/day, 지질은 1 g/kg/day로 시작하여 5일 간격으로 증가시켜 3 g/kg/day 까지 보충하였으며, 정맥영양을 최대한 올려 전체 하루 칼로리가 120 kcal/kg/day 이상 유지되도록 하였다. 간효소 수치나 직접 빌리루빈 수치가 많이 증가한 경우에는 일정 기간 동안 아미노산의 투여를 제한하였다.

수유는 환자가 출생 후 수유가 가능할 정도로 안정되면 곧바로 시작하였고 출생 시 체중과 환자 상태에 따라 수유 양을 증량하였다. 완전수유(full feeding)란 경구로는 경관으로는 150 mL/kg/day로 수유하는 것으로 정의하였다. 미숙아들의 상태 및 발달 정도에 따라 경관수유에서 경구수유로 전환하였다. 각 수유군의 칼로리 계산 및 영양조성은 매일유업에서 제공한 자료를 의거했다(Table 1).

### 4) 수유곤란증과 괴사성 대장염, 패혈증

수유곤란증(feeding intolerance)의 정의는 다양하나, 본 연구에서는 Moody 등<sup>16</sup>)이 제시한 지표인 복부 팽만증, 위잔유물이 2 mL/kg 이상, 또는 3시간 간격 수유 시 위잔유물이 수유량의 50% 이상 남는 경우, 담즙이 섞인 위잔유물이 나오는 경우, 구토, 혈변,

**Table 1.** Comparison of Approximate Nutrient Composition of Human Milk (Korean Full Term), Maeil Human Milk Fortifier<sup>®</sup>, and Maeil Babywell Preemie<sup>®</sup>

	Maeil Preemie <sup>®</sup>	Korean breast milk	HMF <sup>®</sup> supplement (3 pack/100 mL, 4%)	Breast milk+HMF <sup>®</sup>
Calorie (kcal/100 mL)	70-80	62.9	14.4	77.3
Protein (g/100 mL)	2.9	2.1	1.27	3.37
Lipid (g/100 mL)	5.2	4.9	0.48	5.38
Carbohydrate (g/100 mL)	10.5	11.8	3.31	15.11
Vitamin A (μgRE)	210	95.8	62.32	158.12
Vitamin D (μg)	3.8	0.075	5.91	5.985
Vitamin E (mg α-TE)	2.8	0.296	3.43	3.726
Vitamin K (μg)	8	0.3	12.27	12.57
Vitamin C (mg/100 kcal)	20	6	22.26	28.26
Vitamin B1 (μg/100 kcal)	200	30	270	300
Vitamin B2 (μg/100 kcal)	280	50	370	420
Vitamin B6 (μg/100 kcal)	200	133	110	243
Niacin (mg/100 kcal)	3.2	0.21	4.77	4.98
Folic acid (μg/100 kcal)	36	12	38.16	50.16
Calcium (mg/100 kcal)	160	48	178.06	226.06
Phosphorus (mg/100 kcal)	80	21	93.80	114.8
Iron (mg/100 kcal)	0.42	0.04	0.60	0.64
Magnesium (mg/100 kcal)	11	5.7	5.25	10.95
Zinc (μg/100 kcal)	1400	394	1110	1504
Copper (μg/100 kcal)	120	43	120	163

\*Source from Maeil HMF<sup>®</sup> (<http://www.maeil.com>)  
Abbreviation : HMF, human milk fortifier

X-선상의 이상소견, 무호흡 또는 서맥 등의 임상 소견이 있는 경우로 하였다. 연구 기간 중 수유곤란증으로 수유를 중단해야 했던 경우는 수유 중단 기간 및 횟수를 기록하였고, 그 사유에 대해서도 조사하였다.

괴사성 대장염(necrotizing enterocolitis, NEC)은 임상 증상을 동반하면서 X-선 사진에서 창자벽 공기음영(pneumatosis intestinalis)소견이 보이면 NEC 확진, 임상 양상만 부합되는 경우는 NEC 의증으로 정의하였고 이환된 횟수도 기록하였다.

패혈증은 혈액배양검사서 균이 동정되면서 혈액검사서 호중구 증가증, C-반응 단백질 및 적혈구침강속도 등이 상승하고 임상 양상이 패혈증에 부합되는 상태로 정의하였다.

**5) 빈혈 및 수혈**

모든 미숙아들은 수유가 가능한 때부터 철분이 함유된 복합 비타민제(Polyvita<sup>®</sup>, Hi-Tech Pharmacal Co. INC., Amityville, N.Y. 11701, USA)를 복용하였으며 수유 시작 후 1-2개월 간격으로 혈중 철 농도, 총 철 결합능, ferritin 수치를 검사하였다. 만성적인 미숙아 빈혈이 있는 경우 erythropoietin (Recormon<sup>®</sup>, 중외제약, 250 U/kg/dose, 주 3회, 정주)을 투여하였으며<sup>17)</sup>, 인공호흡기 치료를 하고 있는 경우 혈색소 수치가 10 mg/dL 미만, 인공호흡기 치료를 하지 않는 경우는 혈색소 수치 7 mg/dL 미만일 경우 농축적혈구(10 mL/kg, 2회)를 수혈하였다. 각 환자들의 수혈 횟수, 수혈과 관련된 부작용 유무 및 그 종류 등을 조사하였다.

**6) 검사실 검사**

모든 미숙아들은 기본 혈액검사, 동맥혈 가스 농도 검사, 혈중 요소, 크레아티닌, 혈중 총단백질, 알부민, 전해질, 칼슘, 마그네슘, 인, 알칼리 인산화효소 수치 검사를 최소 2주일에 1번씩 시행하였고 혈중 철분, 총 철 결합능, ferritin, 중성지질은 1-2개월 간격으로 시행하였다. 그 외 뇌 초음파, 미숙아 망막증 안저 검사, 심장 초음파, 단순 흉부 X-선 검사를 주기적으로 시행하였다.

**7) 성장에 대한 평가**

입원 시 모든 미숙아들은 체중, 신장, 두위를 측정하였으며, 이후 퇴원시기까지 1주일 간격으로 지속적으로 측정하였다. 퇴원 후에는 외래에서 교정주령 40주, 교정월령 1개월, 3개월, 6개월이 될 때까지 추적하였다. 결과는 각 시점별로 평균을 내어 비교하는 방법 외에도 두 군의 체중, 두위, 신장 변화를 속도로 계산하여 비교하여 보았다. 미숙아의 체중이 감소하였다가 다시 출생체중까지 회복되는데 걸리는 시간을 구하였고, 이후 시점부터 퇴원 시점까지의 체중 증가 속도를 g/day로 계산하여 비교하였다. 두 위와 신장은 각각 cm/week로 계산하여 비교하였다.

**8) 기타 합병증**

모든 미숙아들은 입원 기간 동안 생길 수 있는 신생아 호흡곤란증후군(respiratory distress syndrome, RDS), 동맥관 개존증(patent ductus arteriosus, PDA), 패혈증, 뇌실 내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH) 및 뇌 내 출혈(intracerebral

hemorrhage, ICH), 신생아 무호흡, 미숙아 빈혈, 미숙아 망막증 (retinopathy of prematurity, ROP) 등에 대한 검사를 시행하고 그 횟수를 기록하였다. 신생아 호흡곤란증후군의 경우에는 RDS grade<sup>18)</sup>를, 동맥관 개존증의 경우에는 indomethacin 치료 횟수를 기록하였다.

### 3. 통계

본 연구에서는 두 군 간의 입원 기간, 합병증 유무, 수유곤란증 횟수, TPN 기간, 수유 시작 시점 및 완전 수유에 도달하는데 걸린 기간, 혈액 검사 결과 등에서의 차이를 알기 위해 Pearson chi-square test 및 Fisher's exact test를 시행하였다. 각 군의 성장 지표에 따른 성장 추이의 비교 및 각 군의 평균 성장 속도 비교는 비모수 Mann-Whitney 검정, independent sample t-test 로 시행하였고 유의수준은  $P$ 값이 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 정의하였다. 각 통계법은 SPSS 12.0을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 임상 지표

강화된 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군에서 평균 체재 주령은 각각  $30^{+1} \pm 2^{+1}$ 주와  $29^{+4} \pm 2^{+1}$ 주( $P=0.26$ ), 출생체중은  $1,281.30 \pm 178.69$  g과  $1,234.32 \pm 193.04$  g ( $P=0.38$ )이었고, 평균 제원 기간은  $71 \pm 23.94$ 일과  $72.73 \pm 18.76$ 일( $P=0.32$ )로 두 군간에 통계학적 차이가 없었다. 또한, 성비 및 신생아 호흡곤란증후군, 동맥관 개존증, 폐혈증, 괴사성 대장염, 뇌실 내 출혈 등의 합병증 발생률에서도 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Characteristics of Study Infants

	Human milk+ HMF® (N=23)	Premature formula (N=22)	<i>P</i> value
Gestational age (weeks)	30.03±2.13	29.52±2.18	0.26
Birth weight (g)	1281.30±178.69	1234.32±193.03	0.38
Male (%)	56	36	0.32
RDS (grade)	2.65±1.41	2.18±1.56	0.31
Sepsis (times)	0.83±0.65	1.09±0.97	0.48
NEC (times)	0.30	0.27	0.32
PDA (times)	0.39±0.66	0.68±0.95	0.48
IVH (grade)	0.91±1.16	0.50±0.01	0.15
Total admission days	71.00±23.94	72.73±18.76	0.32
Feeding start days	8.00±3.27	8.86±5.37	0.99
Time to full feeding, days	41.78±20.47	36.86±20.63	0.55
Feeding intolerance (NPO times)	1.35±0.94	1.41±1.14	0.98
Packed RBC transfusion (times)	2.22±1.75	2.91±2.11	0.25

Abbreviations: RDS, respiratory distress syndrome; NEC, necrotizing enterocolitis; PDA, patent ductus arteriosus; IVH, intraventricular hemorrhage

### 2. 수유곤란증 및 NEC

두 군의 수유 시작 시기는 강화된 모유수유군이 생후  $8.00 \pm 3.27$ 일 및 미숙아 전용분유수유군이  $8.86 \pm 5.37$ 일로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.99$ ). 수유 시작 후 완전 수유에 도달한 시기는 강화된 모유수유군은  $41.78 \pm 20.47$ 일, 미숙아 전용분유 수유군은  $36.86 \pm 20.63$ 일로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며( $P=0.55$ ), 총정맥영양 기간 역시 각각  $19.61 \pm 15.61$ 일 및  $17.5 \pm 15.65$ 일로 차이가 없었다( $P=0.39$ ). 수유곤란증 횟수도  $1.35 \pm 0.93$ 회 및  $1.41 \pm 1.14$ 회로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $P=0.98$ ).

NEC 발생과 관련하여, NEC로 확진된 경우는 두 군 모두 없었으며, NEC 의증은 강화된 모유수유군에서 7례(0.30%), 미숙아 전용분유 수유군에서 6례(0.27%)로 통계학적인 차이는 없었다( $P=0.32$ ).

### 3. 수혈 횟수 및 체내 철 저장량, 헤모글로빈, 헤마토크리트

적혈구 수혈 횟수는 강화된 모유수유군에서  $2.22 \pm 1.75$ 회, 미숙아 전용분유 수유군에서는  $2.91 \pm 2.11$ 회로 통계학적인 차이는 없었다( $P=0.25$ ). 혈중 철 농도는 모유수유군 및 분유수유군에서 수유 1개월째 각각  $54.2 \pm 32.6$   $\mu\text{g/dL}$ 과  $59.0 \pm 10.0$   $\mu\text{g/dL}$  ( $P=0.13$ ), 2개월째  $43.75 \pm 17.79$   $\mu\text{g/dL}$  및  $53.88 \pm 17.4$   $\mu\text{g/dL}$  ( $P=0.27$ )로 통계학적인 차이는 없었다. 혈중 총 철 결합능 수치는 수유 1개월째에 강화된 모유수유군  $159.5 \pm 52.96$   $\mu\text{g/dL}$  및 미숙아 전용분유 수유군  $148.43 \pm 41.94$   $\mu\text{g/dL}$  ( $P=0.20$ ), 2개월째에 각각  $176.38 \pm 35.85$   $\mu\text{g/dL}$  및  $156.75 \pm 61.99$   $\mu\text{g/dL}$  ( $P=0.12$ )로 통계학적인 유의성은 없었다. 혈중 ferritin 농도는 1개월째에 강화된 모유수유군  $270.75 \pm 158.85$  ng/dL 및 미숙아 전용분유 수유군  $575.68 \pm 183.37$  ng/dL ( $P=0.01$ )로 미숙아 전용분유 수유군이 유의하게 높게 측정되었으나, 2개월째에는 각각  $157.43 \pm 114.41$  ng/dL 및  $346.93 \pm 192.04$  ng/dL로 통계학적인 차이가 없어졌다( $P=0.06$ ). 그러나, 두 군의 혈중 ferritin 평균치는 정상 범위에 해당하였다.

두 군의 빈혈 정도를 보기 위하여 1주일 간격으로 측정된 헤모글로빈 수치와 헤마토크리트 수치는 통계학적인 차이는 없었다(Table 3).

### 4. 단백질 및 미량 원소 저장량

두 군의 혈중 BUN, 단백질, 알부민, 칼슘, 인, 중성지방 수치에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

### 5. 성장 지표

체중은 수유 시작 후 6주째에 강화된 모유수유군은  $1,747.83 \pm 245.52$  g, 미숙아 전용분유 수유군  $1,576.36 \pm 262.12$  g ( $P=0.03$ ), 7주째는 각각  $1,836.19 \pm 241.05$  g 및  $1,630.53 \pm 231.16$  g ( $P=0.01$ )으로 통계학적으로 유의하게 강화된 모유수유군에서 체중 증가가 빨리 이루어졌다(Table 4, Fig. 1A). 신장에서도 체중 증

**Table 3.** Results of Laboratory Tests of Both Human Milk Feeding Group Fortified with HMF<sup>®</sup> and Premature Formula Feeding Group

		Human milk +HMF <sup>®</sup> (N=23)	Premature Formula (N=22)	P value
BUN (mg/dL)	FSD	9.17±2.77	10.77±5.30	0.53
	1 month	3.00±1.00	3.09±1.54	0.71
	2 months	3.33±1.23	3.94±2.79	0.93
Total protein (g/dL)	FSD	4.26±0.63	4.26±0.55	0.90
	1 month	4.57±0.65	4.56±0.72	0.85
	2 months	4.31±0.57	4.61±0.46	0.23
Albumin (g/dL)	FSD	2.89±0.37	2.84±0.34	0.68
	1 month	2.74±0.41	2.58±0.42	0.22
	2 months	2.62±0.26	2.80±0.35	0.16
Iron (µg/dL)	1 month	54.20±32.62	59.0±10.02	0.13
	2 months	43.75±17.79	53.88±17.41	0.27
TIBC (µg/dL)	1 month	159.50±52.96	148.43±41.94	0.20
	2 months	176.38±35.85	156.75±61.99	0.12
Ferritin (ng/dL)	1 month*	270.75±158.85	575.68±183.37	0.01
	2 months	157.43±114.42	346.93±192.04	0.06
Hb (g/dL)	FSD	16.69±2.20	16.14±1.97	0.48
	1 month	9.64±2.33	10.47±2.04	0.10
	2 months	10.82±2.10	9.80±1.62	0.15
Hct (%)	FSD	48.98±6.84	47.67±6.19	0.55
	1 month	27.54±6.57	27.87±6.10	0.16
	2 months	31.34±6.46	28.20±4.13	0.17
Calcium (mg/dL)	FSD	8.58±0.59	8.30±0.83	0.21
	1 month	9.10±0.60	8.99±0.72	0.11
	2 months	8.77±0.37	9.03±0.47	0.20
Phosphorus (mg/dL)	FSD	4.50±1.30	4.76±1.44	0.59
	1 month	6.02±1.25	6.12±1.24	0.61
	2 months	5.48±1.17	6.23±0.78	0.20

Abbreviations : BUN, blood urea nitrogen; TIBC, total iron binding capacity; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; FSD, feeding start day.  
P value<0.05

가와 비슷하게 5주째 강화된 모유수유군이 42.20±2.02 cm, 미숙아 전용분유 수유군이 40.83±2.51 cm로 통계학적으로 유의하게 모유수유군의 신장이 더 크게 나타났다가(P=0.03), 이후 6주째는 다시 비슷한 수준으로 차이가 좁혀졌다 7주째는 43.98±3.32 cm 및 41.83±2.41 cm로 다시 강화된 모유수유군에서 신장의 평균치가 더 커졌다(P=0.03, Table 4, Fig. 1B). 두위는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 4, Fig. 1C).

출생 후 초기체중감소가 일어나고 다시 출생체중을 회복하는데 걸린 시간은 강화된 모유수유군이 22.30±6.92일 및 미숙아 전용분유 수유군 24.32±10.68일로 통계학적인 차이는 보이지 않았으며(P=0.41), 체중 증가 속도, 두위 증가 속도, 신장 증가 속도에서도 유의한 차이는 없었다(Table 5).

**Table 4.** Results of Growth of Both Human Milk Feeding Group Fortified with HMF<sup>®</sup> and Premature Formula Feeding Group During the Admission Period

	Human milk +HMF <sup>®</sup> (N=23)	Premature Formula (N=22)	P value
Body Weight			
At birth (g)	1281.30±178.69	1237.05±191.47	0.40
1 week*	1159.13±202.57	1130.91±196.42	0.60
2 week	1220.87±307.69	1193.64±218.60	0.53
3 week	1368.70±216.74	1266.36±221.89	0.14
4 week	1479.13±244.02	1366.36±240.74	0.11
5 week	1599.13±253.20	1598.18±601.14	0.22
6 week <sup>†</sup>	1747.83±245.52	1576.36±262.13	0.03
7 week <sup>†</sup>			
Height (cm)			
At birth	1836.19±241.05	1630.53±231.17	0.01
1 week	38.75±2.28	39.01±1.91	0.67
2 weeks	39.73±2.27	39.03±2.60	0.59
3 weeks	40.22±2.06	39.17±2.70	0.37
4 weeks	40.14±1.88	40.06±1.95	0.81
5 weeks <sup>†</sup>	41.11±1.59	40.60±2.54	0.57
6 weeks	42.20±2.02	40.83±2.54	0.03
7 weeks <sup>†</sup>	40.61±7.57	40.61±3.45	0.31
7 weeks <sup>†</sup>	43.98±3.32	41.83±2.41	0.03
Head (cm)			
Circumference			
At birth	27.11±1.35	27.00±1.60	0.87
1 week	26.74±1.32	26.68±1.84	0.98
2 weeks	27.27±1.03	27.26±1.84	0.63
3 weeks	27.87±1.50	27.59±1.88	0.49
4 weeks	28.67±1.29	28.14±1.95	0.26
5 weeks	29.49±1.58	28.86±1.78	0.26
6 weeks	29.89±1.36	28.94±1.40	0.08
7 weeks	30.46±1.44	29.36±1.40	0.06

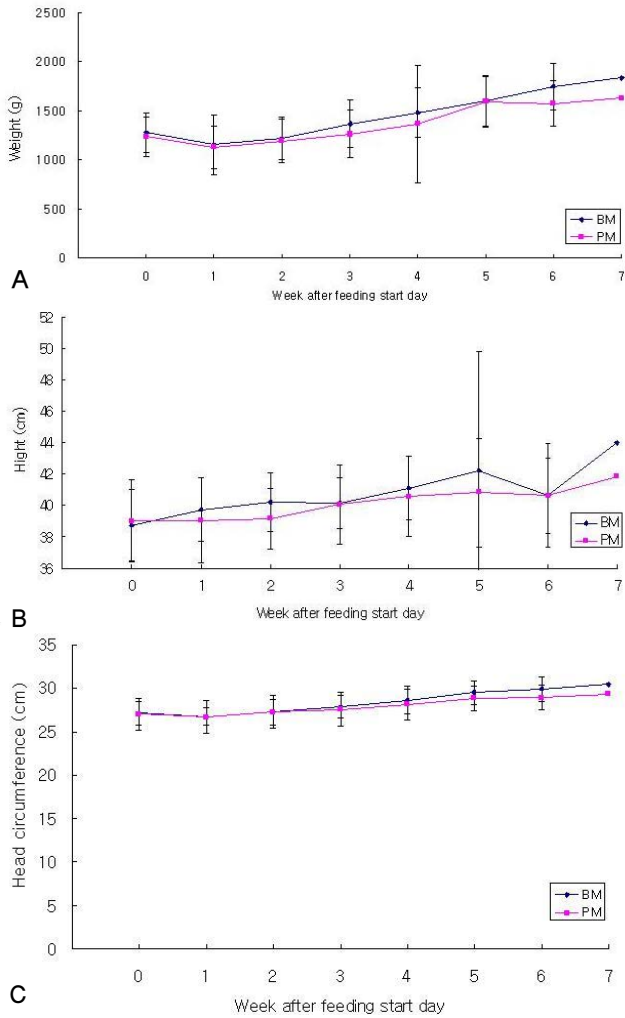
\*weeks from the feeding start day

<sup>†</sup>P value<0.05

퇴원 후 외래 추적이 가능했던 19명 중 강화된 모유수유군이 10명, 미숙아 전용분유 수유군이 9명이었고, 퇴원 후 교정주령 40주, 교정월령 1개월, 3개월 및 6개월에 평가한 체중, 두위, 신장치에서 두 군간 통계학적인 차이가 없었다(Table 6, Fig. 2).

## 고 찰

모유는 아기에게 필요한 풍부한 영양분을 고루 갖춘 우수한 영양 공급원이며 이는 미숙아에 있어서도 마찬가지이다. 한 연구에 따르면 미숙아를 출산한 산모의 모유를 만삭아를 출산한 산모의 모유와 비교했을 때 그 성분에서 차이가 있다고 하였고<sup>19)</sup>, 미숙아를 출산한 산모의 모유는 만삭아 산모의 모유보다 열량과 영양분이 더 풍부하며 시간이 지날수록 점점 줄어들어 미숙아가 교정연령 40주가 되면 만삭아의 모유와 같아진다고 하였다<sup>20)</sup>. 그러나, 이러한 성분은 개인차가 있으며 미숙아의 따라잡기 성장(catch-up growth)을 유도하기에는 부족하다는 연구결과가 많



**Fig. 1.** Mean achieved weights (A), heights (B), and head circumferences (C) of both human milk feeding group fortified with HMF<sup>®</sup> and premature formula feeding group during the admission period. Abbreviations: BM, human breast milk; PM, premature formula.

**Table 5.** Velocity of Weight Gain, Height Gain, and Head Circumference Gain of Both Human Milk Feeding Group Fortified with HMF<sup>®</sup> and Premature Formula During the Admission Period

	Human milk + HMF <sup>®</sup> (N=23)	Premature formula (N=22)	P value
Weight regain period (days)	22.30±6.92	24.32±10.68	0.41
Weight gain velocity (g/day)	18.22±4.21	17.52±5.47	0.53
Height gain velocity (mm/wk)	6.48±2.36	5.74±2.11	0.19
HC gain velocity (mm/wk)	5.31*	5.31*	0.51

Abbreviation: HC, head circumference

\*Too small amount to statistically calculate standard deviation

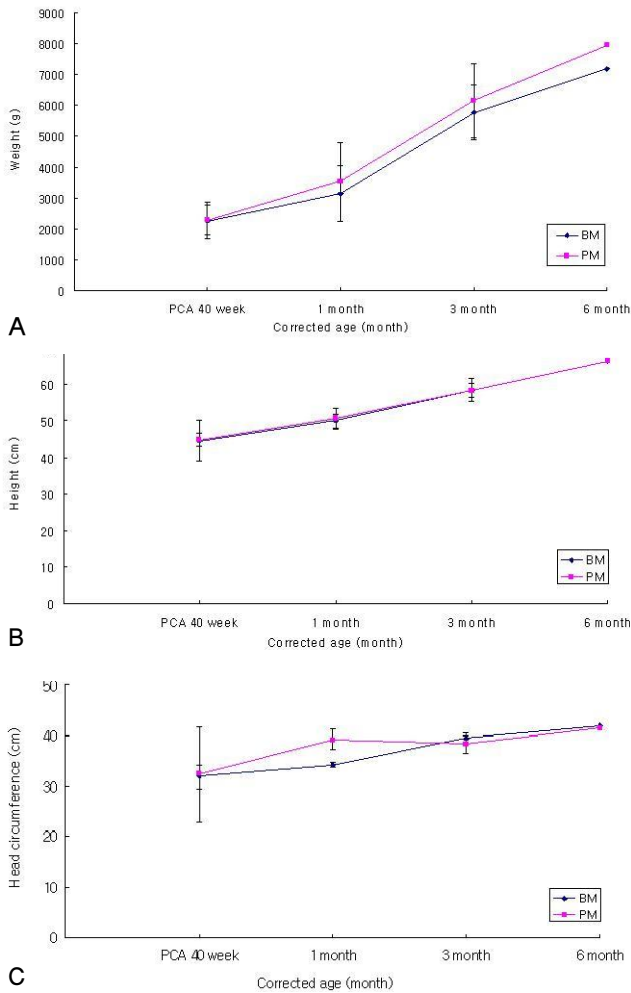
**Table 6.** Results of Growth of Both Human Milk Feeding Group Fortified with HMF<sup>®</sup> and Premature Formula Feeding Group After Discharge

	Human milk + HMF <sup>®</sup> (N=10)	Premature formula (N=9)	P value
Body Weight (g)			
PCA 40 week	2262.00±288.67	2288.89±214.73	0.82
1 month	3140.00±589.46	3533.33±484.77	0.13
3 months	5770.00±891.01	6155.56±1267.10	0.45
6 months	7200.00±890.69	7944.44±1198.03	0.14
Height (cm)			
PCA 40 week	44.50±3.50	44.86±1.07	0.83
1 month	50.00±5.57	50.70±1.64	0.79
3 months	58.40±1.97	58.30±2.86	0.96
6 months	66.33±3.06	66.40±1.95	0.97
Head Circumference (cm)			
PCA 40 week	31.83±1.26	32.32±1.02	0.57
1 month	34.17±2.36	39.20±9.42	0.41
3 months	39.50±0.50	38.30±2.11	0.38
6 months	42.00±1.00	41.50±1.72	0.67

Abbreviation: PCA, post natal age

았다<sup>21-23)</sup>. 2001년 발표된 연구들에 따르면 이전 20년간 시행되었던 모유와 미숙아 전용분유의 비교 연구들을 분석한 결과 만삭아의 모유<sup>24)</sup>와 모유강화를 하지 않은 미숙아 출산 산모의 모유<sup>9)</sup>는 미숙아 전용분유에 비해 성장을 도모하기 위한 열량 및 단백질이 부족하다고 보고하였다. 그러나, Henderson 등<sup>9)</sup>은 모유강화제를 첨가한 모유와 미숙아 전용분유를 비교했을 때 미숙아 전용분유 수유군에서 따라잡기 성장이 더 빨랐으나 수유곤란증은 모유강화제를 첨가한 모유수유군에서 더 적은 것으로 나타나는 등 정확한 무작위 임상실험이 없어 어느 쪽이 더 우수한지 결론을 내리기 힘들다고 하였다.

본 연구에서도 전체적인 성장이나 입원 기간, 합병증 등의 발생률은 강화된 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다. 그러나, 퇴원 전까지의 성장을 비교해보면 강화된 모유수유군에서 체중, 신장, 두위의 평균치가 더 높은 것으로 나타났고, 체중의 경우는 퇴원 직전에 통계학적으로 유의하게 강화된 모유수유군에서 더 빠른 성장을 보였다. 퇴원 후 외래 추적이 가능했던 환자 수가 적었다는 한계가 있지만, 퇴원 후 환자들의 성장추이를 비교해보면 강화된 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군 사이에 통계학적인 차이가 없었다. 이는 다음과 같이 해석할 수 있겠다. 첫째, 외래 추적을 한 환자들에 있어 선택적 바이어스가 작용했을 가능성이 있다. 외래 추적을 본원에서 하지 못한 환자들 이 성장 속도가 더 빠르고 건강했을 가능성이 있고, 3차 의료기관인 본원에서 외래 추적을 한 환자들 이 상대적으로 성장 속도가 더디고 더 자주 아픈 아이들이 많았을 가능성이 높다. 둘째, 본 결과는 강화된 모유만을 수유한 환자들만 대상으로 포함시키고 모유수유에서 분유수유로 전환한 환자들을 제외하였으므로 이 역시 결과에 영향



**Fig. 2.** A) Mean achieved weights, B) heights, and C) head circumferences of both human milk feeding group fortified with HMF<sup>®</sup> and premature formula feeding group after discharge. Abbreviations : PCA, postnatal age; BM, breast milk; PM; premature formula

을 끼쳤을 가능성이 있다. 현재까지 발표된 외국 연구를 보면 강화된 모유만을 먹여 연구를 진행한 예는 별로 없고 대부분 모유와 분유를 혼합수유를 하되 모유가 전체 수유량의 일정 범위를 넘어서면 모유수유를 한 것으로 정의한 경우가 많다. 그러나 본 연구에서는 모유양이 적거나 하여 모유수유를 중단하고 분유수유를 겸하거나 분유수유로 전환해야 하는 환자를 제외했기 때문에, 연구기간 중간에 모유양이 줄어 모유와 분유를 병행 수유하는 것이 어떤 변수로 작용하는지 알기가 어렵다. 셋째 모유강화제의 효과도 생각할 수 있다. 본원에서 사용한 모유강화제에는 어느 정도의 열량, 단백질, 무기질과 같은 성분들이 함유되어 있으므로 모유수유군 환자들이 체중 3 kg를 넘으면서 모유강화제를 첨가하지 않아 상대적으로 그 전보다 열량 및 단백질의 공급이 줄어들게 되어 성장 속도가 떨어지게 되었을 가능성도 있다. 그러나 분유수유군도 비슷한 시기에 미숙아 전용분유에서 일반

분유로 바꾸었고, 미숙아 전용분유와 일반분유를 비교했을 때 그 성분 차이가 모유강화제보다 더 많다고 보기는 어렵다. 따라서, 이러한 결과는 좀 더 많은 대상군을 포함하는 다기관 연구를 통해 조사하여야 할 것으로 생각된다.

극소저출생체중아에서 모유강화제 또는 미숙아 전용분유를 어느 시점까지 사용해야 하는지 대한 정설은 없다. 따라서 여러 센터에서 임의로 시기를 정해 모유강화제를 중단하거나 일반분유로 바꾸고 있다. 본 연구에서 모유강화제를 체중이 3 kg에 도달할 때까지만 첨가한 것은 미숙아를 출산한 산모의 모유도 만삭 시기가 되면 만삭아의 모유와 그 성분이 비슷해진다는 연구 결과를 토대로 한 것이다<sup>20)</sup>. 그러나, 극소저출생체중아들이 언제까지 만삭아들보다 강화된 영양을 공급받아야 하는지에 대해서는 논란이 있고, 따라잡기 성장에 중요한 시기인 퇴원 후 6개월 정도까지는 모유강화제를 계속 첨가하는 것이 좋다는 의견들이 많다<sup>25, 26)</sup>. 그러므로, 본 연구도 모유강화제 수유 시점을 퇴원 후 6개월 이후로 늘려서 비교한다면 또 다른 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

성장 외에 입원기간, 합병증, 수유곤란증에 있어서 두 군 간의 차이가 없는 것은 외국의 기존 연구 결과와 다르지 않다<sup>10, 11, 25, 26)</sup>. 저장철의 지표로 생각했던 수혈 횟수나 혈중 총 철 결합능, ferritin, 철 수치도 두 군 간에 차이가 없었고, 이는 빈혈을 교정하기 위해 필요한 수혈 횟수가 두 군에서 차이가 없음을 뜻한다. 즉 모유강화제를 첨가한 모유는 미숙아 전용분유와 비교했을 때 철분의 흡수 및 효율 면에서, 그리고 미숙아 빈혈을 예방하는데 큰 차이가 없음을 의미한다고 볼 수 있다.

본 연구에서 특이한 점은 외국 논문과는 다르게 강화된 모유수유군의 수유곤란증 빈도가 미숙아 전용분유 수유군과 비교하여 통계학적인 차이가 없다는 것이다<sup>13, 27, 28)</sup>. 그러나 수유곤란증에 대해서는 여러 가지 개입 변수가 많아 결론을 내리기 힘들며 어떤 저자들은 모유강화제의 성분 보강이 강화될수록 첨가 성분 때문에 수유곤란증이 더 심해질 수 있다고 하였다<sup>29-31)</sup>. 개입변수를 좀 더 효율적으로 통제하고 더 큰 대상군을 포함하는 연구를 통해 통계적 검증을 거쳐야 할 것으로 생각된다.

외국에서는 1990년대부터 개발되어 임상에서 미숙아들을 대상으로 사용되었던 모유강화제가 현재는 우리나라에서 생산이 중단되어, 본원을 포함한 대부분의 병원에서는 모유와 미숙아 전용분유를 섞어 먹이거나 미숙아 전용분유를 퇴원시점까지 수유하다 모유로 바꾸는 등의 방법을 취하고 있다. 전자는 영양학적으로 미숙아 전용분유만을 수유하거나 모유강화제를 첨가한 모유를 수유하는 것보다 성장 유도 효과가 떨어지며<sup>32)</sup>, 후자는 환자 보호자에게 있어 모유수유의 기회를 박탈하는 것이 된다. 또한 외국산 모유강화제를 찾는 수요도 늘고 있으나 외국산 유명 모유강화제들은 매우 고가라 전체적인 육아비 및 의료비 상승을 야기할 수 있다. 이는 의료비 절감의 일환이라는 취지로 시작된 외국의 미숙아 모유수유 움직임과는 사뭇 다른 것이라 볼 수 있다. 따라서, 우리나라의 실정에 맞는 모유강화제의 개발이 시급

하다고 하겠다<sup>33)</sup>.

결론적으로 극소저체중출생아에서 모유강화제를 첨가한 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군 간의 비교에서 전반적인 건강상태 및 합병증 발생에는 특별한 차이가 없었다. 성장 지표에 있어서도 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나 퇴원 전까지의 추이를 볼 때 모유강화제를 첨가한 모유수유군의 성장이 미숙아 전용분유 수유군과 비슷하거나 조금 더 빠르다고 볼 수 있었다. 이번 연구는 대상군도 적고 추적 관찰기간이 짧아 한계가 있었다. 따라서 앞으로 장기간에 걸친 대규모 연구가 더 필요할 것으로 생각되며, 극소저체중출생아의 적절한 성장과 발달을 유도하기 위해서 모유강화제의 국내 개발 및 수유 전략 및 방침에 대한 관심과 지원이 필요하겠다.

## 요 약

**목적 :** 최근 모유수유의 장점이 부각되고 있으나 모유가 미숙아 전용분유에 비해 열량을 포함한 영양소들이 미숙아들의 적절한 성장을 유도하기에는 낮아 이를 극복하기 위한 모유강화제가 개발되었다. 본원에서는 극소저체중출생아들을 대상으로 모유강화제를 첨가한 모유를 수유한 경우와 미숙아 전용분유를 수유한 경우를 비교하여 성장에 어떠한 효과를 미치는지 알아보기로 했다.

**방법 :** 2005년 10월부터 2006년 12월까지 동아대학교의료원에서 출생하여 신생아 집중치료실에 입원한 출생체중 1,500 g 이하, 재태주령 33주 미만인 극소저체중출생아들을 대상으로 강화된 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군으로 나누어 전반적인 특징, 영양상태, 성장 추이 및 합병증의 발생 등을 전향적으로 비교 조사하였다. 대상 환자들 중 본원에서 추적관찰이 가능했던 환자들의 경우 외래에서 1, 3, 6개월에 걸쳐 체중, 신장, 두위를 측정하여 비교하였다.

**결과 :** 두 군의 평균 재태주령 및 출생체중은 각각  $30^{+1}\pm 2^{+1}$  주와  $29^{+4}\pm 2^{+1}$  주,  $1,281.30\pm 178$  g과  $1,234.32\pm 193$  g으로 통계학적으로 차이가 없었으며( $P=0.26$ ,  $P=0.38$ ), 성비, 괴사성 대장염, 패혈증, 신생아호흡곤란증후군, 동맥관개존증, 뇌 내출혈 및 뇌실 내 출혈 등의 합병증의 비율, 평균 재원 기간에서도 유의한 차이는 없었다. 수유 시작 시기는 강화된 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군에서 각각 생후  $8.00\pm 3.27$ 일 및  $8.86\pm 5.37$ 일( $P=0.99$ ), 완전수유 도달 시기는 각각 수유시작 후  $41.78\pm 20.47$ 일 및  $36.86\pm 20.63$ 일로( $P=0.55$ ) 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 총정맥영양 기간 및 수유 곤란증상 횟수에도 유의한 차이는 없었다. 수유시작 시점부터의 체중, 신장, 두위의 성장 속도 및 절대치도 두 군 간에 유의한 차이가 없었으나 각 시점의 평균치를 비교하였을 때 수유 시작 후 7주째 체중은 강화된 모유수유군에서 더 빨리 증가하였다( $P=0.03$ ). 환자들의 초기 체중 감소 후 출생체중까지 회복되는데 걸리는 기간도 각각  $22.3\pm 6.92$ 일

및  $24.32\pm 10.68$ 일로 통계학적 차이는 없었으며( $P=0.41$ ), 체중 회복 후부터 퇴원까지의 체중 및 두위, 신장의 증가속도는 두 군에서 유의한 차이는 없었다. 퇴원 후 외래 추적 관찰을 한 각 군의 환자들의 체중, 신장, 두위의 평균치에도 유의한 차이는 없었다.

**결론 :** 극소저체중출생아에서 모유강화제를 포함한 모유수유군과 미숙아 전용분유 수유군 간의 전반적인 성장 상태, 생화학적 검사 수치 및 합병증 발생에는 유의한 차이가 없어 모유 강화제는 고열량 수유를 필요로 하는 극소저체중출생아에서 부가적인 선택 사항이라고 하겠다.

## References

- 1) Lucas A, Hudson GJ. Preterm milk as a source of protein for low birth weight infants. Arch Dis Child 1984;59:831-6.
- 2) Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. Pediatrics 1999;103:1150-7.
- 3) Tarcan A, Gürakan B, Tiker F, Özbek N. Influence of feeding formula and breast milk fortifier on lymphocyte subsets in very low birth weight premature newborns. Biol Neonate 2004;86:22-8.
- 4) Heller CD, O'Shea M, Yao Q, Langer J, Ehrenkranz RA, Phelps DL, et al. Human milk intake and retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants. Pediatrics 2007;120:1-9.
- 5) Morales Y, Schanler RJ. Human milk and clinical outcomes in VLBW infants: how compelling is the evidence of benefit? Semin Perinatol 2007;31:83-8.
- 6) Ovali F, Çiftçi I, Çetinkaya Z, Bükülmez A. Effects of human milk fortifier on the antimicrobial properties of human milk. J Perinatol 2006;26:761-3.
- 7) Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. Am J Clin Nutr 1990;52:254-62.
- 8) Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. N Engl J Med 1983;308:237-41.
- 9) Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus preterm human milk for feeding preterm or low birth weight infants. The Cochrane Database of Systemic Review 2001;3:1-48.
- 10) Berseth CL, Van Aerde JE, Gross S, Stolz SI, Harris CL, Hansen JW. Growth, efficacy, and safety of feeding an iron-fortified human milk fortifier. Pediatrics 2004;114:e699-706.
- 11) Porcelli P, Schanler R, Greer F, Chan G, Gross S, Mehta N, et al. Growth in human milk-fed very low birth weight infants receiving a new human milk fortifier. Ann Nutr Metab 2000;44:2-10.
- 12) Hawthorne KM, Abrams SA. Safety and efficacy of human milk fortification for very-low-birthweight infants. Nutr Rev 2004;62:482-5.



- 13) Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614-21.
- 14) Yu JE, Pai KS, Ham JY, Park MS, Yun SS. Effects of Maeil human milk fortifier on growth and bone mineralization in preterm infants. *J Korean Soc Neonatol* 2005;12:32-41.
- 15) Ju HS, Jeong EY, Jeon SS, Seo SS. Bone mineral metabolism and rickets compared between fortified human milk and preterm formula feeding in prematurity, *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:1476-83.
- 16) Moody GJ, Schanler RJ, Lau C, Shulman RJ. Feeding tolerance in premature infants fed fortified human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:408-12.
- 17) Korean society of neonatology. Neonatal intensive care manual. 2004 pp. 285-90.
- 18) Lim BY, Bae CW, Choi YM, Ahn CI. A clinical study on the idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn: comparison of radiographic and clinical findings. *J Korean Pediatr Soc* 1991;34:16-23.
- 19) Butte NF, Garza C, Johnson CA, Smith EO, Nichols BL. Longitudinal changes in milk composition of mothers delivering preterm and term infants. *Early Hum Dev* 1984; 9:153-62.
- 20) Schanler RJ, Oh W. Composition of breast milk obtained from mothers of premature infants as compared to breast milk obtained from donors. *J Pediatr* 1980;96:679-81.
- 21) Rigo J, Senterre J. Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006;149:S80-8.
- 22) Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107: 270-3.
- 23) Schanler RJ. The use of human milk for premature infants. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:207-19.
- 24) Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus term human milk for feeding preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systemic Review* 2001;3:1-27.
- 25) Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* 2001;108:703-11.
- 26) Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol* 2001;6:365-75.
- 27) Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Lucas PJ, Baker BA, Lister G, et al. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996;64:142-51.
- 28) Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116:400-6.
- 29) Jocson MA, Mason EO, Schanler RJ. The effects of nutrient fortification and varying storage conditions on host defense properties of human milk. *Pediatrics* 1997;100:240-3.
- 30) Agarwal R, Singal A, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Effect of fortification with human milk fortifier (HMF) and other fortifying agents on the osmolality of preterm breast milk. *Indian Pediatr* 2004;41:63-7.
- 31) O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, et al. Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37: 437-46.
- 32) Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. *Am J Clin Nutr* 2007;85:625S-628S.
- 33) Schanler RJ. Suitability of human milk for the low-birth-weight infant. *Clin Perinatol* 1995;22:207-22.