



## تأثیر پروبیوتیک خوراکی در پیشگیری از انتروکولیت نکروزان در نوزادان نارس

محمود نوری شادکام<sup>۱</sup>، فاطمه نقیبی فرد<sup>۲</sup>، مهرداد مستغاثی<sup>۳\*</sup>

### چکیده

مقدمه: انتروکولیت نکروزان (NEC) از علل شایع مرگ و میر نوزادان پره ماچور است. پره ماچوریتی و کلونیزاسیون غیرطبیعی باکتری‌ها نقش اصلی را در ایجاد NEC بازی می‌کند. مطالعات نشان داده است که تجویز پروبیوتیک‌ها خطر NEC و مرگ و میر را در نوزادان نارس کاهش می‌دهد. این مطالعه برای تعیین تأثیر پروبیوتیک در پیشگیری از انتروکولیت نکروزان نارس با وزن ۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم با یک داروی ایرانی که مطالعه مشابهی بر روی آن صورت نگرفته است، انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بود که به صورت تصادفی ساده و دوسوکور انجام شد. ۴۹ نوزاد نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۶ هفته و وزن هنگام تولد ۱۰۰۰-۲۵۰۰ گرم بررسی شدند. نوزادان به صورت تصادفی در یکی از گروه‌های درمان یا کنترل وارد شدند. در گروه درمان، پروبیوتیک خوراکی تجویز گردید و در گروه کنترل، محلول نرمال سالین تجویز شد. در پایان مطالعه، زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی، مدت زمان بستری، وزن زمان ترخیص، بروز و شدت NEC و میزان مرگ و میر بررسی شد.

نتایج: تفاوت آماری معنی‌داری از نظر علت بستری بین ۲ گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک و پلاسبو وجود نداشت. میانگین زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از گروه دریافت‌کننده پلاسبو بود که این اختلاف معنی‌دار بود. میانگین زمان بستری در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کمتر از گروه دریافت‌کننده پلاسبو بود که اختلاف معنی‌دار بود. در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک، ۲۰٪ به NEC مبتلا شدند و در گروه دریافت‌کننده پلاسبو، ۶۶/۷٪ به NEC مبتلا شدند که این اختلاف نیز معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: پروبیوتیک‌ها در نوزادان نارس از ابتلا به انتروکولیت نکروزان پیشگیری کرده و زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی و زمان بستری را هم کوتاه می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: انتروکولیت نکروزان، پروبیوتیک، نوزادان نارس

- ۱- دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
  - ۲- دستیار تخصصی گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
  - ۳- استادیار گروه طب کار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران
- \* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۳۱۱۴۷۱۴۱، پست الکترونیکی: mehrdadmostaghaci@gmail.com

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT: 2014022716574N3

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۰/۱۲

## مقدمه

انتروکولیت نکروزان (NEC: Necrotizing Enterocolitis) از علل شایع مرگ و میر در نوزادان پره ماچور است (۱). این بیماری با درجات متفاوتی از نکروز مخاطی تا کل دیواره روده مشخص می‌شود (۲). انتروکولیت نکروزان در ۵-۱ درصد نوزادان بخش مراقبت‌های ویژه نوزادی بروز می‌کند، این بیماری می‌تواند سبب نکروز قسمتی از روده، تجمع گاز در زیر مخاط دیواره روده و در صورت عدم درمان به موقع باعث پیشرفت نکروز به سمت پارگی، پریتونیت، سپسیس و مرگ نوزاد شود. به طور شایع ناحیه دیستال ایلئوم و قطعه پروگزیمال کولون درگیر هستند (۳). اگرچه پاتوژن NEC هنوز نامشخص است ولی کلونیزاسیون غیرطبیعی باکتری‌ها و پره‌ماچوریتی نقش اصلی را در ایجاد NEC بازی می‌کند (۴). در مقایسه با شیرخواران، الگوی کلونیزاسیون باکتری در نوزادان پره ماچور به طور قابل توجه‌ای متفاوت است و این نوزادان تمایل قابل ملاحظه‌ای برای کلونیزاسیون با باکتری‌های پاتوژن دارند (۵).

شواهد نشان می‌دهد که نوزادان پره ماچور به دلیل عبور سریع از کانال زایمان یا به دلیل C/S زودرس، بلع ناکافی فلور کولونی و واژن مادری دارند، بنابراین کلونیزاسیون اولیه ناکافی با تنوع کم از باکتری‌ها وجود دارد. همچنین نوزادان پره ماچور ایمنی دفاعی روده ای نابالغی دارند که نتیجه آن افزایش پاسخ‌های التهابی در پاسخ به التهاب داخل لومن روده است (۶). نوزادان مبتلا به NEC علائم و نشانه‌های متعددی دارند و ممکن است آغاز بیماری در آنها تدریجی، ناگهانی و حتی مرگبار باشد (۷). NEC معمولاً در هفته دوم یا سوم تولد شروع می‌شود اما می‌تواند در نوزادان (VLBW: Very Low Birth Weight) تا ۳ ماه به تعویق افتد. سن شروع بیماری با سن حاملگی با وزن خیلی کم نسبت معکوس دارد (۸). اولین نشانه‌های شروع بیماری ممکن است غیراختصاصی بوده و شامل لتارژی، ناپایداری درجه حرارت، اتساع شکم، احتباس محتویات معده و مدفوع خونی باشد. طیف علائم بیماری وسیع بوده و از بیماری خفیف با تست گایاک مثبت مدفوع تا بیماری شدید با پارگی

روده، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، شوک و مرگ متغیر می‌باشد (۹).

تعیین شدت NEC به این صورت می‌باشد: Stage I (شک به NEC): آپنه، لتارژی، دفع خون مخفی، دیستانسیون شکم، عدم تحمل تغذیه، ناپایداری درجه حرارت، باقی مانده معده، پر هوایی روده‌ها در رادیولوژی شکم، Stage II (NEC ثابت شده): نشانه‌های stage I + ترومبوسایتوپنی ± اسیدوز متابولیک خفیف، تندرns شکم و وجود پنوماتوزیس یا گاز در ورید پورت، Stage III (NEC پیشرفته): علائم stage II + هایپوتنشن، برادی کاردی، آپنه شدید، اسیدوز متابولیک و تنفسی، DIC، تندرns واضح شکمی، نوتروپنی، نوموپریتون (۱۰).

در مطالعه Hunter و همکاران، اثر تجویز پروبیوتیک خوراکی (*Lactobacillus ruteri*) در کاهش بروز NEC در نوزادان با وزن کمتر از ۱۰۰۰ گرم مورد بررسی قرار گرفت که به طور چشمگیری میزان NEC در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو کاهش داشت (۱۱). در مطالعه Bonsante و همکاران، اثر پروبیوتیک در کاهش عوارض نوزادان پره ترم مورد بررسی قرار گرفت. در نوزادان دریافت‌کننده پروبیوتیک، کاهش چشمگیری در میزان بروز NEC، مورتالیتی و زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی و مدت زمان بستری وجود داشت (۱۲).

در مطالعه Samenta و همکاران، تجویز پروبیوتیک نقش چشمگیری در کاهش میزان NEC و کاهش زمان بستری و همچنین کاهش زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی دیده شد (۱۳). در تحقیقی که توسط Sari و همکاران انجام شد، پروبیوتیک‌ها مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را کاهش دادند (۱۴). Huxy و همکاران اثر تجویز پروبیوتیک خوراکی را در تحمل تغذیه در نوزادان (LBW: Low Birth Weight) بررسی کردند که در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک میزان عدم تحمل تغذیه پایین‌تر بود و وزن‌گیری در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک بالاتر بود. همچنین زمان دستیابی به تغذیه کامل

خوراکی نیز در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کوتاه‌تر بود (۱۵). در یک کارآزمایی، اثر پروبیوتیک *Lactobacillus ruteri* در کاهش بروز NEC بررسی گردید که در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کاهش چشمگیری در بروز NEC grade I و همچنین NEC grad II وجود داشت، ولی میزان NEC grad III در ۲ گروه تفاوتی نداشت. همچنین در این مطالعه تجویز پروبیوتیک‌ها مدت زمان بستری را هم کاهش داد (۱۶).

یک Systematic review نشان داد که تجویز پروبیوتیک خوراکی به طور چشمگیری میزان severe NEC (stage II و بیشتر) را کاهش داده ولی کاهش چشمگیری در میزان Nosocomial infection نداشته است (۱۷).

اکثر مطالعات اثر پروبیوتیک‌ها در پیشگیری از NEC در نوزادان VLBW مورد بررسی قرار داده‌اند (۱۹). ولی در این مطالعه، کلیه نوزادان نارس شامل LBW و VLBW مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه از پروبیوتیک ساخت کشور ایران که حاوی سه سویه باکتری سودمند *Lactobacillus Ruteri*، *Bifidobacterium Infantis*، *Lactobacillus Rhamnosus* می‌باشد، استفاده شده است. در صورتی که در اکثر مطالعات انجام شده از یک سویه باکتری که عمدتاً *Lactobacillus Ruteri* می‌باشد، استفاده شده است.

مطالعات تجربی روی حیوانات و انسان‌ها از این موضوع حمایت می‌کند که تجویز پروبیوتیک‌ها، خطر NEC شدید (Stage II و بالاتر) و مرگ و میر در نوزادان نارس را کاهش می‌دهد ولی نتایج متفاوتی گزارش شده است. تجویز پروبیوتیک با دستکاری محیط باکتری‌های روده‌ای، محیط را برای رشد باکتری‌های همسفره فراهم می‌کند (۱۰). این مطالعه برای بررسی تأثیر پروبیوتیک در پیشگیری از انتروکولیت نوزادان نارس طراحی شد.

### روش بررسی

این مطالعه کارآزمایی بالینی به صورت تصادفی ساده و دوسوکور انجام شد. روش نمونه‌گیری تصادفی بود و حجم نمونه براساس مطالعات قبلی و با در نظر گرفتن  $d=0.1$ ،  $\alpha=0.05$ ،  $p=0.07$  در هر گروه ۲۵ نفر برآورد شد.

نوزادان مبتلا به انسداد دستگاه گوارش، بیماری‌های مادرزادی قلب، امفالوسل، گاستروشنژی، آسفیکسی گرید II و III از مطالعه کنار گذاشته شدند. همچنین به دلیل اینکه یکی از مشکلات نوزادان مادران معتاد، مشکلات گوارشی مثل عدم تحمل تغذیه و دیستانسیون شکم و اسهال می‌باشد که می‌تواند با علائم NEC همپوشانی داشته باشد، این نوزادان نیز از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۵۰ نوزاد نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۶ هفته و وزن هنگام تولد ۲۵۰۰-۱۰۰۰ گرم که نیاز به مراقبت در بخش ویژه نوزادان را داشتند، وارد مطالعه شدند. به منظور ملاحظات اخلاقی، در ابتدا با والدین نوزاد مصاحبه و در مورد اجرای این طرح به آنها توضیح داده شد، در صورت رضایت کتبی والدین، نوزاد وارد طرح گردید. تأییدیه کمیته اخلاق نیز از دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد اخذ گردید.

نوزادانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، بر اساس جدول اعداد تصادفی در یکی از گروه‌های درمان یا کنترل وارد شدند. در گروه درمان بعد از رسیدن حجم تغذیه نوزاد به  $5\text{cc/kg/day}$ ، پروبیوتیک خوراکی با میزان یک قطره به ازای هر کیلو گرم که با محلول نرمال سالین تا حجم  $0.5$  سی‌سی رقیق شد، هر ۱۲ ساعت تجویز گردید. در گروه کنترل معادل  $0.5$  سی‌سی از محلول نرمال سالین هر ۱۲ ساعت تجویز شد. دارو و محلول پلاسبو در سرنگ‌هایی که از قبل تهیه و آماده شده بود، توسط پرستاری که از قبل آموزش دیده بود برای نوزادان تجویز گردید و ارزیابی نوزاد توسط دستیار مجری طرح صورت گرفت که از نوع داروی داده شده مطلع نبود. پروبیوتیک خوراکی مورد استفاده در این مطالعه قطره *PediLact* تولید شده توسط شرکت زیست تخمیر ساخت ایران بود که هر ۵ قطره آن حاوی  $1 \times 10^{10}$  CFU *Lactobacillus Ruteri* و  $1/5 \times 10^9$  CFU *Lactobacillus Rhamnosus* می‌باشد. پروبیوتیک استفاده شده در این مطالعه یک داروی ایرانی بود که مطالعه مشابهی بر روی آن صورت نگرفته است. زمان رسیدن به Full enteral feeding موقعی بود که حجم تغذیه نوزاد به حداقل  $120\text{cc/kg/day}$

داد که داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار هستند. مقایسه میانگین وزن هنگام تولد، سن حاملگی و زمان شروع تغذیه در دو گروه نشان می‌دهد که بین دو گروه تفاوتی از این نظر وجود ندارد. فراوانی علت بستری در دو گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد که تفاوتی از نظر علت بستری بین دو گروه وجود ندارد. میانگین مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی در دو گروه نشان می‌دهد که تجویز پروبیوتیک، زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را کوتاه می‌کند. میانگین وزن هنگام ترخیص در دو گروه نشان می‌دهد که تفاوتی از این نظر بین دو گروه وجود ندارد. میانگین مدت زمان بستری در دو گروه نشان می‌دهد که تجویز پروبیوتیک مدت زمان بستری را کاهش می‌دهد. فراوانی ابتلا به NEC برحسب وزن موقع تولد نشان می‌دهد که NEC بیشتر در وزن زیر ۱۵۰۰ گرم ایجاد می‌شود. فراوانی ابتلا به NEC در دو گروه مورد مطالعه نشان می‌دهد که تجویز پروبیوتیک در پیشگیری از NEC مؤثر بوده است. مرگ و میر در هیچکدام از ۲ گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک و پلاسبو وجود نداشت (جداول ۱ و ۲).

می‌رسید. وزن نوزاد توسط وزن سنج (Seca مدل 3341321008 – آلمان) اندازه‌گیری شد و بر حسب گرم بیان گردید. اطلاعات مربوط به متغیرهای مستقل شامل سن حاملگی، جنس، وزن هنگام تولد، زمان شروع تغذیه، علت بستری و روش زایمان و اطلاعات مربوط به متغیرهای وابسته شامل زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی، مدت زمان بستری، وزن زمان ترخیص، مرگ و میر، بروز NEC و شدت NEC در پرسشنامه وارد شد و سپس توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ و با استفاده از آزمون‌های آماری Chi square و Student T test تجزیه و تحلیل گردید. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### نتایج

این مطالعه بر روی ۵۰ نوزاد نارس انجام شد. یک نوزاد از گروه کنترل به دلیل عدم رضایت والدین قبل از تکمیل مطالعه ترخیص شد و از مطالعه خارج شد. در مجموع این مطالعه بر روی ۴۹ نوزاد انجام شد. مقایسه متغیرهای جنس و نحوه زایمان در دو گروه نشان می‌دهد که بین دو گروه تفاوتی از نظر این متغیرها وجود ندارد. تجزیه و تحلیل آماری اولیه نشان

جدول ۱: متغیرهای جمعیت‌شناختی در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	آزمون آماری	پلاسبو (N=24)	پروبیوتیک (N=25)		
		۱۱ (۴۵/۸٪)	۱۳ (۵۲٪)	دختر	جنس
۰/۴۴۲	Chi square	۱۳ (۵۴/۲٪)	۱۲ (۴۸٪)	پسر	
		۱۱ (۴۵/۸٪)	۱۲ (۴۸٪)	واژینال	نوع زایمان
۰/۵۵۳	Chi square	۱۳ (۵۴/۲٪)	۱۳ (۵۲٪)	سزارین	
۰/۲۲۰	T-test	۱۶۳۱±۴۷۶	۱۷۹۹±۴۶۶	وزن هنگام تولد (گرم)	وزن تولد
۰/۲۱۲	T-test	۳۱/۴±۲/۳	۳۲/۲±۲/۲	سن حاملگی (هفته)	سن حاملگی
۰/۵۴	T-test	۲/۳۷±۰/۶۴	۲/۰۴	زمان شروع تغذیه (روز)	زمان شروع تغذیه
		۵ (۲۰/۸٪)	۶ (۲۴٪)	پره ماچوریتی	علت بستری
		۱۰ (۴۱/۷٪)	۹ (۳۶٪)	RDS + پره ماچوریتی	
۰/۶۷۷	T-test	۳ (۱۲/۵٪)	۶ (۲۴٪)	مشکوک به سپسیس	
		۶ (۲۵٪)	۴ (۱۶٪)	آسفیکسی گرید I	

جدول ۲: متغیرهای وابسته در دو گروه مورد مطالعه

P-Value	آزمون آماری	پلاسبو (N=24)	پروبیوتیک (N=25)	
		۸ (۳۳/۳٪)	۲۰ (۸۰٪)	انواع NEC ندارد
<۰/۰۰۱	T-test	۱۱ (۴۵/۸٪)	۴ (۱۶٪)	گرید I
		۴ (۱۶/۷٪)	۱ (۴٪)	گرید II
		۱ (۴/۲٪)	۰ (۰٪)	گرید III
<۰/۰۰۱	T-test	۱۱/۸±۳/۲	۷/۷±۲/۷	زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی (روز)
۰/۴۱۹	T-test	۱۸۳۰±۳۹۸	۱۹۲۰±۳۷۱	وزن هنگام ترخیص (گرم)
<۰/۰۰۱	T-test	۱۸/۴±۷/۵	۱۲/۱±۵/۱	مدت زمان بستری (روز)

### بحث

بروز NEC در بین نوزادان ۱ تا ۵ درصد است (۱۹). ولی مطالعات متعدد نشان می‌دهد که بروز NEC در نوزادان به خصوص نوزادان VLBW از ۲ تا ۵۵ درصد متغیر است. تجزیه و تحلیل اطلاعات این مطالعه نیز نشان می‌دهد که اکثر موارد NEC در این مطالعه در نوزادان VLBW اتفاق افتاده است (۲۸/۶ در مقابل ۱۴/۳).

مطالعه Hunter و همکاران نشان داد که به طور چشمگیری میزان NEC در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پلاسبو کاهش دارد (۱۱) که مشابه نتایج مطالعه حاضر است.

در مطالعه Bonsante و همکاران، به نوزادان VLBW در گروه مورد در اولین روز تولد تا زمان رسیدن به سن حاملگی ۳۶ هفته پروبیوتیک تجویز شد که در پایان در نوزادان دریافت‌کننده پروبیوتیک کاهش چشمگیری در میزان بروز NEC وجود داشت (۱۲). نتایج این مطالعه تا حدود زیادی شبیه مطالعه حاضر بود. Samenta و همکاران تجویز پروبیوتیک نقش چشمگیری در کاهش میزان NEC داشت (۱۳) که نتایج این مطالعه نیز با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.

در یک کارآزمایی بالینی روی نوزادان VLBW اثر پروبیوتیک *Lactobacillus ruteri* در کاهش بروز NEC بررسی شد که در پایان در گروه دریافت‌کننده پروبیوتیک کاهش

اگر چه پاتوژن NEC هنوز نامشخص است ولی پرمجاوریتی و کلونیزاسیون غیرطبیعی باکتری‌ها نقش اصلی را در ایجاد NEC بازی می‌کنند (۴). پروبیوتیک‌ها باعث جایگزینی باکتری‌های سودمند با باکتری‌های پاتوژن می‌شوند و مانع کلونیزاسیون غیرطبیعی روده می‌شوند.

در این کارآزمایی بالینی تصادفی اثر پروبیوتیک خوراکی در پیشگیری از انتروکولیت نکروزان در نوزادان نارس بررسی شد. مطالعات مختلفی در این زمینه تاکنون انجام شده است، اکثر مطالعات اثر پروبیوتیک را در نوزادان VLBW بررسی کردند ولی در مطالعه حاضر نوزادان با وزن ۱۰۰۰ تا ۲۵۰۰ گرم بررسی شدند.

در این مطالعه از پروبیوتیک ساخت کشور ایران که حاوی سه سویه باکتری سودمند *Lactobacillus Ruteri*، *Bifidobacterium Infantis*، *Lactobacillus Rhamnosus* می‌باشد استفاده شد. در صورتی که در اکثر مطالعات انجام شده از یک سویه باکتری که عمدتاً *Lactobacillus Ruteri* می‌باشد، استفاده شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروبیوتیک از ابتلا به NEC در نوزادان نارس پیشگیری می‌کند (۲۰٪ در مقابل ۶۶/۷٪) ولی بیشترین تأثیر آن در کاهش NEC I بوده است (۱۶٪ در مقابل ۴۵/۸٪) و کمتر بر روی کاهش NEC II تأثیر داشته است (۰٪ در مقابل ۴/۲٪).

خوراکی شدند (۱۴). در مطالعه Huxy و همکاران، تجویز پروبیوتیک زمان دستیابی به تغذیه کامل خوراکی را کوتاه کرد (۱۵). در مطالعه Samenta، تجویز پروبیوتیک مدت زمان بستری را در نوزادان VLBW کاهش داد (۱۳). در یک مطالعه نیز تجویز پروبیوتیک مدت زمان بستری را در نوزادان VLBW کاهش داد (۱۶، ۱۸). همچنین در مطالعه‌ای تجویز پروبیوتیک مدت زمان بستری را کوتاه کرد (۱۲). به نظر می‌رسد که پروبیوتیک‌ها با کاهش بروز NEC و به دنبال آن افزایش عدم تحمل تغذیه، در نهایت مدت زمان بستری را کوتاه می‌کنند. به نظر می‌رسد پروبیوتیک‌ها با تغییر فلور میکروبی دستگاه گوارش تحمل تغذیه را در نوزادان نارس بهبود بخشیده و در نتیجه زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را کوتاه می‌کند. مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروبیوتیک‌ها مدت زمان بستری را نیز کوتاه می‌کند (۱۲/۱±۵/۱ روز در مقابل ۱۸/۴±۷/۵ روز).

#### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، استفاده از پروبیوتیک‌ها در نوزادان نارس از ابتدا به انتروکولیت نکروران پیشگیری می‌کند، همچنین پروبیوتیک‌ها مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی و مدت زمان بستری را هم کوتاه می‌کنند.

چشمگیری در بروز NEC grade I و همچنین NEC grade II وجود داشت ولی میزان NEC grade III در ۲ گروه تفاوتی نداشت (۱۶). یک مطالعه Systematic review نشان داد که تجویز پروبیوتیک خوراکی به طور چشمگیری میزان Severe NEC (stage II و بیشتر) را کاهش می‌دهد (۱۷) که این نتیجه مغایر با نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر است.

به نظر می‌رسد که پروبیوتیک‌ها با تغییر فلور میکروبی دستگاه گوارش نوزادان نارس و جلوگیری از کلونیزاسیون آن با باکتری‌های پاتوژن از بروز NEC پیشگیری می‌کنند. همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروبیوتیک‌ها مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را در نوزادان نارس کوتاه می‌کند (۷/۷±۲/۷ روز در مقابل ۱۱/۸±۳/۲ روز). در مطالعه Bonsante و همکاران نیز تجویز پروبیوتیک در نوزادان VLBW زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را کاهش داده است (۹/۱ روز در مقابل ۱۹/۳ روز) (۱۲). در مطالعه Samenta و همکاران نیز تجویز پروبیوتیک زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی را کاهش داده است (۸/۲ روز در مقابل ۱۵ روز) که نتیجه آن مشابه مطالعه فعلی می‌باشد (۱۳).

در مطالعه Sari و همکاران، تجویز پروبیوتیک‌ها باعث کاهش چشمگیری در مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل

#### References:

- 1- Kosloske Am. *Epidemiology of necrotizing enterocolitis*. Acta Pediatr Suppl 2012; 396: 2-7.
- 2- Sharma R, Hudak Ml, Tepas JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. *Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis*. J Perinatol 2006; 26(6): 342-6.
- 3- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, Lacorte M, et al. *Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999*. Pediatrics 2002; 110(1 Pt 1): 143-51.
- 4- Sankaran K, Puckett B, Lees DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z, et al. *Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39(4): 366-72.
- 5- Lees SK, Mcmilian DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. *Variation in practice and outcomes in Canadian NICU network*. Pediatrics 2000; 106(5): 1070-8.

- 6- Rees Cm, Eaton S, Pierro A. *National prospective surveillance study of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care units*. J Pediatr Surg 2010; 45(7): 1391-7.
- 7- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK, et al. *Incidence and timing of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Pediatrics 2012; 129(2): e298-304.
- 8- Kliegman RM, Hack M, Jones P, Fanaroff AA. *Epidemiologic study of necrotizing enterocolitis among low birth-weight infants*. J Pediatr 2009; 100: 440-6
- 9- Lamber DK, Christensen RD, Henry E, Besner GE, Baer VL, Wiedmeier SE, et al. *Necrotizing in preterm neonates*. J Perinatal 2007; 27: 437-9
- 10- Bloom BT, Kamper J, Delmore P, Glass RI. *Necrotizing enterocolitis in preterm neonates*. J Perinatal 2008; 33:532-7
- 11- Hunter C, Dimaguila MA, Gal P, Wimmer JE, Ransom JL, Carlos RQ, et al. *Effect of routine probiotic lactobacillus ruteri DSM 17938, use on rate of necrotizing enterocolitis in neonates with birth weight<1000 grams: asequential analysis* . BMC Pediatr 2012; 12(8): 142.
- 12- Bonsante F, Lacobelli S, Gouyon JB. *Routine probiotic use in very preterm infants: retrospective comparison of two cohorts*. AMJ Perinatal 2013; 30(1): 41-6.
- 13- Samanta M, Sarkar M, Ghosh P, Ghosh JK, Sinha MK, Chatterjee S, et al. *Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns*. J Trop Pediatr 2009; 55(2): 128-31.
- 14- Sari FN, Eras Z, Dizdar EA, Erdevi O, Oquz SS, Uraz SS, et al. *Do oral probiotics affect growth and neurodevelopmental outcomes in very low birth weight preterm*. Am J Perinatal 2012; 29(8): 579-86.
- 15- Hu XY, Zhou YX, Xu SZ, Lin YY. *Effect of probiotics on feeding intolerance in low birth weight premature infants*. Zhongguo Dang Dai Erkeza Zhi 2010; 12(9): 693-5.
- 16- Alfaleh K, Anabress J, Bassler D, Al-Kharfi T, et al. *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Cochrane Database Syst Rev 2011; (3): 235-8.
- 17- Reiniger A, Khalak R, Kending JW. *Prophylactic probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in very low birth weight newborns: a randomized controlled trial*. J Perinatal 2012; 25(11): 703-8.
- 18- AlFaleh K, Anabrees J. *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants*. Cochrane Data Base Syst Rev 2014; (4): CD005496.
- 19- Akhil M, Waldemar A. *Neonatal necrotizing enterocolitis*, In: Robert M, Kliegman S. Nelson Text Book of Pediatrics. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011.p. 601-3.

## *The Effect of Oral Probiotics in Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Premature Neonates*

Norishadkam M(MD)<sup>1</sup>, Naghibifard F(MD)<sup>2</sup>, Mostaghaci M(PhD)<sup>\*3</sup>

<sup>1,2</sup>Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>3</sup>Department of Occupational Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

*Received:* 2 Jan 2015

*Accepted:* 5 Mar 2015

### **Abstract**

**Introduction:** Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the common causes of mortality and morbidity in premature neonates. Prematurity and abnormal bacterial colonization are regarded as the most prevalent causes of NEC. Some studies have supported the fact that administration of probiotics decreases NEC and mortality in premature neonates. Therefore, this study aimed to investigate the effect of probiotics on prevention of NEC in premature neonates.

**Methods:** In this double blind randomized clinical trial, 49 premature neonates were evaluated aged less than 36 weeks and weighed 1000-2500. Neonates were randomly distributed into two groups of experimental and control. The former group received oral probiotics, whereas the latter group had normal saline. At the end of study, time of full enteral feeding, duration of hospital admission, discharge weight, incidence and severity of NEC as well as death rate were examined.

**Results:** No significant differences were observed between the two groups in regard with cause of admission, whereas there was a significant difference in time of achieving full enteral feeding between the two groups. Moreover, a significant difference was reported in duration of hospital admission between the two groups. The prevalence of NEC in probiotics group and placebo group was 67% and 20% respectively, which was reported to be a significant difference.

**Conclusion:** The study findings revealed that Probiotics could prevent NEC in premature neonates. Furthermore, probiotics could decrease time of achieving full enteral feeding and duration of admission.

**Keywords:** Necrotizing enterocolitis; Premature neonates; Probiotics

**This paper should be cited as:**

Norishadkam M, Naghibifard F, Mostaghaci M. *The effect of oral probiotics in prevention of necrotizing enterocolitis in premature neonates*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2015; 23(3): 2032-39.

**\*Corresponding author: Tel: +98 9131147141, Email: mehrdadmostaghaci@gmail.com**