

بررسی اثر تغذیه‌ی روده‌ای با دز کم لاکتولوز بر وقوع سپسیس نوزادی دیررس در نوزادان با وزن تولد بسیار پایین

امیرمحمد آرمانیان^۱، شمیم شفیع‌یون^۲، شقایق دهقانی^۳، الهه شیرانی^۴، نیما صالحی‌مهر^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر دز کم لاکتولوز به عنوان یک پره‌بیوتیک در وقوع سپسیس در نوزادان با وزن تولد بسیار پایین بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۵۲ نوزاد با وزن تولد بسیار پایین در دو گروه ۲۵ نفره توزیع شدند. گروه مورد، تحت تغذیه با دز کم لاکتولوز و گروه شاهد، تحت تغذیه با آب مقطر به عنوان دارونما قرار گرفتند و وقوع سپسیس نوزادی دیررس در دو گروه بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها: وقوع سپسیس نوزادی دیررس در گروه مورد ۱۴/۸ درصد و در گروه شاهد ۴۰/۰ درصد بود ($P = ۰/۰۴۰$). زمان رسیدن به تغذیه‌ی روده‌ای با دز کامل، به طور معنی‌داری در گروه مورد ($۱۲/۸۵ \pm ۳/۳۳$ روز) کمتر از گروه شاهد ($۱۵/۲ \pm ۵/۲۴$ روز) بود ($P = ۰/۰۳۰$).

نتیجه‌گیری: برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، مکمل روده‌ای لاکتولوز به عنوان یک پره‌بیوتیک، در کاهش بروز ابتلا به سپسیس در نوزادان بسیار نارس مؤثر می‌باشد، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی فعلی نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

واژگان کلیدی: سپسیس، نوزاد، لاکتولوز، پره‌بیوتیک

ارجاع: آرمانیان امیرمحمد، شفیع‌یون شمیم، دهقانی شقایق، شیرانی الهه، صالحی‌مهر نیما. بررسی اثر تغذیه‌ی روده‌ای با دز کم لاکتولوز بر وقوع

سپسیس نوزادی دیررس در نوزادان با وزن تولد بسیار پایین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۵۱۰): ۱۵۹۶-۱۵۹۱

مقدمه

سپسیس نوزادی، حالت بالینی با علائم و نشانه‌های عفونت سیستمیک با یا بدون همراهی با باکتری می‌باشد (۱) و به عنوان یکی از علل اصلی مرگ و میر و ناتوانی در نوزادان پره‌ترم محسوب می‌گردد (۲). این حالت، با اختلال تکامل عصبی و بستری طولانی مدت به خصوص در نوزادان با وزن تولد بسیار کم و بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان همراهی دارد (۳-۴). وقوع سپسیس به خصوص در نوزادان پره‌ترم بستری در واحد مراقبت‌های ویژه‌ی نوزادان (Neonatal intensive care unit) یا NICU از موضوعات شایان توجه است. عوامل مختلفی مانند مشکلات تغذیه‌ی ای در بروز سپسیس دخیل هستند و به همین منظور، تا کنون روش‌های مختلفی برای پیش‌گیری از آن ارائه شده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به ترکیبات پره‌بیوتیک اشاره نمود (۵-۷).

پره‌بیوتیک‌ها، ترکیبات غیر قابل هضمی هستند که بدون تغییر از قسمت فوقانی دستگاه گوارش عبور می‌کنند و تأثیر به‌سزایی در رشد فلور طبیعی روده‌ای دارند (۸). آن‌ها موجب تحریک رشد و یا از طریق عمل به عنوان سوبسترا برای آن‌ها، باعث افزایش فعالیت باکتری‌های مفید روده‌ی بزرگ می‌شوند. پره‌بیوتیک‌ها، همچنین باکتری‌های روده‌ای را که بالقوه پاتوژن می‌باشند، کاهش و باکتری‌های مفید را افزایش می‌دهند (۹-۱۱).

تا کنون، چند مطالعه با هدف یافتن راهبرد کاهش زمان رسیدن به دز کامل تغذیه‌ی روده‌ای و مدت بستری در بیمارستان انجام گرفته و نتایج امیدوارکننده‌ای از تأثیر پره‌بیوتیک‌ها به دنبال داشته است (۱۲-۱۴). همچنین، تأثیر اولیگوساکاریدها در کاهش زمان رسیدن به دز کامل تغذیه‌ی روده‌ای و مدت بستری گزارش شده است (۱۵)، اما تهیه و نگهداری این مواد ترکیبی پره‌بیوتیک دشوار می‌باشد. محققان به دنبال

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان و گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دستیار، مرکز تحقیقات رشد و نمو کودکان و گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- پزشک عمومی، گروه بهداشت، مرکز غیر انتفاعی المهدی (عج)، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: شمیم شفیع‌یون

Email: shshafieyoon@gmail.com

آب مقطر با رنگ، ظاهر و حجم یکسان به عنوان دارونما به رژیم غذایی گروه شاهد با شرایط یکسان با گروه مورد استفاده شد. محلول‌ها در سرنگ‌های مشابه که توسط فرد آموزش دیده شماره‌گذاری شده بود، آماده گردید.

نحوه‌ی کورسازی بدین صورت بود که والدین نوزادان از نوع مداخله آگاهی نداشتند و همچنین، فرد بررسی کننده‌ی نتایج، از نوع محلول مورد استفاده بی‌اطلاع بود.

پیامدهایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت، شامل نتایج اولیه و ثانویه بود که نتیجه‌ی اولیه‌ی این مطالعه، بررسی میزان بروز سپسیس نوزادی بعد از شروع مداخله تا زمان ترخیص از بیمارستان بود. نتایج ثانویه، عبارت از عدم تحمل تغذیه، زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای، طول مدت بستری در بیمارستان و میانگین وزن در ۳۰ روزگی، مدت زمان وابستگی به اکسیژن، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی، بروز کولیت نوزادی نکروز دهنده، خونریزی داخل بطنی و Patent ductus arteriosus (PDA) بودند.

عدم تحمل تغذیه به عنوان عدم توانایی برای هضم شیر و افزایش حجم باقی مانده‌ی معده به میزان بیش از ۲۰ درصد تعریف شد و تغذیه‌ی کامل روده‌ای به عنوان دریافت شیر به میزان ۱۵۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز تعریف شد. نتایج ابتدایی و همچنین، Necrotizing enterocolitis (NEC)، Herpes virus hominis (HVV) و PDA توسط یک متخصص نوزادان و نتایج ثانویه توسط پرستاران آموزش دیده مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج به صورت روزانه بررسی و در یک چک لیست ثبت شد.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و با آزمون‌های χ^2 و t ، تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۶۰ نوزاد در دو گروه ۳۰ نفره‌ی مورد (دریافت کننده‌ی لاکتولوز) و شاهد (دارونما) مورد مطالعه قرار گرفتند. از این دو گروه، به ترتیب ۳ و ۵ نوزاد به علت انتقال به سایر بخش‌ها از مطالعه خارج شدند و در نهایت، به ترتیب ۲۷ و ۲۵ نوزاد در گروه مورد و شاهد مطالعه را به اتمام رساندند (جدول ۱).

یافتن ترکیبی قابل دسترس و تهیه‌ی آسان با اثر پره‌بیوتیک هستند. لاکتولوز، یک دی‌ساکارید صناعی غیر قابل هضم است که در بیوست و انسفالوپاتی کبدی به کار می‌رود و اثرات پره‌بیوتیک دارد (۱۷-۱۶).

بنابراین، با توجه به اثرات پره‌بیوتیکی لاکتولوز و دسترسی آسان، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر تغذیه با دز کم لاکتولوز بر وقوع سپسیس نوزادی دیررس در نوزادان بسیار نارس انجام گرفت.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی بود که در سال ۱۳۹۶ در شهر اصفهان انجام شد. جامعه‌ی هدف مطالعه، نوزادان نارس بستری شده در این مرکز بودند.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل نوزاد نارس با سن حاملگی ۳۴ هفته و کمتر، وزن هنگام تولد ۱۵۰۰ گرم و کمتر، موافقت مادر برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به آنومالی مادرزادی ماژور، آسفیکسی، آنومالی دستگاه گوارش، سپسیس اثبات شده قبل از شروع مطالعه و تغذیه با فرمولا بود. همچنین، نوزادانی که به علل مختلف تا پایان مداخله در مطالعه حضور نداشتند، از مطالعه خارج شدند.

حجم نمونه بر اساس تفاوت در شیوع سپسیس دیررس بین گروه مورد و گروه شاهد که در مطالعات قبلی به ترتیب ۱۳ و ۳۱ درصد گزارش شده است (۵)، به تعداد ۲۵ نوزاد در هر گروه محاسبه شد.

روش کار بدین صورت بود که بعد از اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه، تمام نوزادان، تحت تغذیه با دز آغازین ۲۰-۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز شیر مادر قرار گرفتند. حجم تغذیه به میزان ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز تا رسیدن به حجم ۱۵۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز افزایش یافت. تغذیه‌ی وریدی به مرور با افزایش تغذیه‌ی روده‌ای کاهش یافت. نوزادان به طور تصادفی در دو گروه مورد (لاکتولوز) و شاهد (دارونما) قرار گرفتند.

نوزادان در گروه مورد، دز پایین لاکتولوز استریل (۱ گرم به ازای هر ۱۰۰ میلی‌لیتر تغذیه) را دریافت نمودند. تحت شرایط استریل، شربت لاکتولوز البرز دارو که حاوی ۶۶ درصد لاکتولوز بود، توسط پرستاری که اطلاعی از گروه بیماران نداشت، به محلول تغذیه‌ی نوزادان اضافه شد. تغذیه با محلول لاکتولوز تا زمان رسیدن به بیشینه‌ی دز شیر مادر (۱۵۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز) ادامه یافت. از

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک دو گروه

متغیر	گروه	مورد	شاهد	مقدار P
		میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
میانگین سن باروری (هفته)		۳۰/۵۷ \pm ۲/۸۴	۲۹/۸۶ \pm ۲/۰۹	۰/۳۱۰
وزن زمان تولد (گرم)		۱۱۶۶/۴ \pm ۲۵۰/۰۰	۱۱۹۰/۰۰ \pm ۱۹۲/۲۰	۰/۷۱۰
زمان اولین تغذیه (روز)		۴/۹۶ \pm ۲/۷۶	۳/۱۶ \pm ۱/۳۰	۰/۰۰۶

جدول ۲. نتایج اولیه و ثانویه در دو گروه

مقدار P	شاهد		گروه
	میانگین \pm انحراف معیار	مورد	
۰/۰۴۰	۱۰ (۴۰/۰)	۴ (۱۴/۸)	فراوانی بروز سپسیس دیرهنگام
۰/۱۵۰	۴ (۱۶/۰)	۱ (۳/۷)	NEC
۰/۰۹۰	۱۲ (۴۸/۰)	۷ (۲۵/۹)	IVH
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۰۳۰	۱۵/۲۰ \pm ۵/۲۴	۱۲/۸۵ \pm ۳/۳۳	زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای (روز)
۰/۱۳۰	۳/۹۹ \pm ۳/۲۵	۴/۹۵ \pm ۳/۹۶	میانگین نمره‌ی عدم تحمل تغذیه‌ی روده‌ای
۰/۳۶۰	۹۱/۲۸ \pm ۱۵/۱۲	۲۴/۷۷ \pm ۱۹/۱۵	میانگین مدت زمان بستری در بیمارستان
۰/۱۹۰	۱۴۸۳/۳۳ \pm ۲۳۲/۴۴	۱۶۰۹/۲۵ \pm ۴۰۹/۷۱	وزن نهایی
۰/۱۷۰	۹/۱۶ \pm ۷/۰۸	۱۷/۲۶ \pm ۱۲/۸۴	مدت زمان وابستگی به اکسیژن
۰/۶۲۰	۰/۶۰ \pm ۰/۱۲	۰/۸۴ \pm ۰/۲۲	مدت زمان تهویه‌ی مکانیکی

NEC: Necrotizing enterocolitis; IVH: Intraventricular hemorrhage

اما تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (۱۸). Westerbeek و همکاران در مطالعه‌ی خود، اثر ترکیب پره‌بیوتیک‌ها شامل الیگوساکاریدهای طبیعی مانند Short-chain galacto-oligosaccharides/Long-chain fructo-oligosaccharide (scGOS/LcFOS) و اسید الیگوساکارید بر روی سپسیس دیررس نوزادان را مورد مطالعه قرار دادند و مشخص شد که مکمل پره‌بیوتیک نمی‌تواند سپسیس دیررس را کاهش دهد (۶). در یک مطالعه‌ی مشابه دیگر، Modi و همکاران، اثرات زنجیره‌های کوتاه گالاکتوالیگوساکارید و زنجیره‌های بلند فروکتوالیگوساکارید بر روی تحمل تغذیه‌ی روده‌ای و عفونت خون ارزیابی کردند که اثر مکمل پره‌بیوتیکی در شیوع سپسیس دیررس معنی‌دار نبود (۱۹).

تضاد بین نتایج مطالعه‌ی حاضر و مطالعات قبلی، می‌تواند به تعاریف مختلف سپسیس نوزادان نسبت داده شود. در بیشتر مطالعات، مشابه که اثرات پره‌بیوتیک در بروز سپسیس را بررسی کرده بودند، سپسیس نوزادان به مثابه‌ی مثبت بودن کشت خون، بدون در نظر گرفتن علائم بالینی محسوب می‌شود (۱۸-۱۹)، اما با توجه به تجویز آنتی‌بیوتیک‌ها از زمان تولد نوزادان نارس و احتمال بالقوه‌ی سپسیس نوزادان همراه با کشت خون منفی در آن‌ها، سپسیس نوزادی به عنوان «سپسیس بالینی» در مطالعات جاری و برخی دیگر (۲۰) تعریف شده است. در مطالعه‌ی Westerbeek و همکاران، معیار کشت خون به عنوان سپسیس در نظر گرفته شده بود (۵).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز سپسیس بالینی و کشت خون در گروه مورد اختلاف قابل توجهی داشت؛ در حالی که در گروه شاهد، نتایج سپسیس بالینی و کشت خون به هم نزدیک بود. Dilli و همکاران، مشاهده کردند که وقتی سپسیس بالینی را همانند وجود

در خصوصیات اولیه بین دو گروه به جز زمان شروع اولین تغذیه، تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. میانگین زمان اولین تغذیه در گروه مورد (۲/۷۶ \pm ۴/۹۶ روز) و شاهد (۱/۳ \pm ۳/۱۶ روز) بین دو گروه تفاوت معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۰۶) (جدول ۱).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بروز سپسیس دیررس به طور معنی‌داری در گروه لاکتولوز کمتر بود؛ به طوری که ۴ نوزاد در گروه لاکتولوز و ۱۰ نوزاد در گروه دارونما دچار سپسیس شدند (P = ۰/۰۴۱) (جدول ۲).

میانگین مدت زمان تغذیه‌ی روده‌ای نیز در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود و تفاوت معنی‌داری داشت (P = ۰/۰۰۶). اما، مدت زمان بستری در بیمارستان در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت (P = ۰/۳۷۰).

میانگین وزن در روز ۳۰ پس از تولد، شیوع NEC، PDA و IVH و مدت زمان دریافت اکسیژن بین دو گروه متفاوت نبود. نتایج مربوط در جدول ۲ آمده است. قابل ذکر است در طی مدت مداخله، موردی از اسهال در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

بحث

مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی اثرات مکمل لاکتولوز بر روی سپسیس دیررس نوزادان (بروز سپسیس حداقل ۳ روز بعد از تولد) انجام شد. در این مطالعه، مشخص گردید که شیوع سپسیس دیررس در نوزادانی که مکمل لاکتولوز دریافت کردند، به طور قابل توجهی پایین‌تر بود که در مقایسه با نتایج مطالعات مشابه قبلی در تضاد بود. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، Riskin و همکاران، اثرات مکمل لاکتولوز و دارونما را بر روی نوزادان مقایسه کردند. با وجود این که شیوع سپسیس دیررس در گروه لاکتولوز کمتر از گروه دارونما بود،

مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری داشت که این یافته‌ها با نتایج مطالعات Westerbeek و همکاران (۵)، Riskin و همکاران (۱۸) و Modi و همکاران (۱۹) همسان بود. احتمال می‌رود خروج نوزادان تغذیه شده با فورمولا که می‌تواند به عنوان عامل مخدوشگر باشد، در مطالعه‌ی اخیر علت زمان کوتاه‌تر رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد بوده است.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، مدت زمان بستری در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت که این یافته‌ها، با نتایج مطالعات Westerbeek و همکاران (۵)، Modi و همکاران (۱۹)، Dilli و همکاران (۲۰) و Mihatsch و همکاران (۲۱) هم‌خوانی دارد.

نتیجه‌گیری نهایی این که مکمل روده‌ای لاکتولوز به عنوان یک پره‌بیوتیک، در کاهش بروز ابتلا به سپسیس در نوزادان بسیار نارس مؤثر می‌باشد، اما با توجه به محدودیت‌های مطالعه‌ی فعلی نظیر کمی حجم نمونه، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی است که با شماره‌ی ۳۹۶۱۱۴ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

علامه عفونت در نوزاد در نظر بگیرند، میزان بروز سپسیس به طور قابل توجهی در گروه پره‌بیوتیک کمتر از گروه شاهد خواهد بود. در حالی که اگر سپسیس به عنوان کشت خون مثبت در نظر گرفته شود، بروز دیررس سپسیس بین دو گروه تفاوتی نخواهد داشت (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین زمان اولین تغذیه‌ی روده‌ای در گروه مورد بالاتر از گروه شاهد بود، اما زمان متوسط زمان برای رسیدن به کامل شدن حجم تغذیه‌ی روده‌ای در گروه لاکتولوز به طور معنی‌داری کمتر بود. این یافته، نشان می‌دهد که مکمل لاکتولوز در نوزادان بسیار نارس، ممکن است خطر عدم تحمل تغذیه را کاهش دهد. این اثر، با قابلیت لاکتولوز در تسهیل دفع مدفوع نیز همراه بود. با این حال، هیچ مورد اسهال در نوزادان مورد بررسی مشاهده نشد.

زمان کوتاه‌تر برای رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای مطابق با نتایج مطالعه‌ی Dilli و همکاران (۲۰) بود که اثر انسولین بر روی کاهش زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای را نشان می‌داد. از سوی دیگر، Westerbeek و همکاران (۵)، Riskin و همکاران (۱۸) و Modi و همکاران (۱۹) تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نکردند. Westerbeek و همکاران، حجم کامل تغذیه‌ی کامل روده‌ای را به عنوان ۱۲۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز تعریف کرده بودند (۵). در حالی که در مطالعات Riskin و همکاران (۱۸) و Modi و همکاران (۱۹)، تغذیه‌ی کامل به عنوان ۱۵۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم در روز تعریف شده بود.

میانگین زمان برای رسیدن به تغذیه‌ی کامل روده‌ای در گروه

References

1. Verma P, Berwal PK, Nagaraj N, Swami S, Jivaji P, Narayan S. Neonatal sepsis: Epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2(3): 176-80.
2. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, Chello G, Giliberti P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. *Pediatr Res* 2017; 81(2): 329-34.
3. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD000361.
4. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2011; 128(2): e348-e357.
5. Westerbeek EA, van Elburg RM, van den Berg A, van den Berg J, Twisk JW, Fetter WP, et al. Design of a randomised controlled trial on immune effects of acidic and neutral oligosaccharides in the nutrition of preterm infants: Carrot study. *BMC Pediatr* 2008; 8: 46.
6. Westerbeek EA, van den Berg JP, Lafeber HN, Fetter WP, Boehm G, Twisk JW, et al. Neutral and acidic oligosaccharides in preterm infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91(3): 679-86.
7. Nair V, Soraisham AS. Probiotics and prebiotics: Role in prevention of nosocomial sepsis in preterm infants. *Int J Pediatr* 2013; 2013: 874726.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995; 125(6): 1401-12.
9. Marini A, Negretti F, Boehm G, Li DM, Clerici-Bagozzi D, Mosca F, et al. Pro- and pre-biotics administration in preterm infants: Colonization and influence on faecal flora. *Acta Paediatr Suppl* 2003; 91(441): 80-1.
10. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlahi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on fecal microbiota in premature infants fed exclusively with breast milk: A randomized clinical trial. *J Res Pharm Pract* 2016; 5(1): 27-34.
11. Srinivasjois R, Rao S, Patole S. Prebiotic supplementation in preterm neonates: updated

- systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr* 2013; 32(6): 958-65.
12. Armanian AM, Kazemipour S, Mirbod SM, Hassanzade A. Comparison of prolonged low volume milk and routine volume milk on incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *Pak J Med Sci* 2013; 29(1 Suppl): 312-6.
 13. Armanian AM, Barekatin B, Hoseinzadeh M, Salehimehr N. Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29(18): 3009-13.
 14. Armanian AM, Mohammadzadeh M, Soleimani R, Salehimehr N, Hasanzadeh A. The duration of hospitalization and readmission rate of low birth weight infants in a tertiary referral hospital in Isfahan, Iran. *Iran J neonatal* 2015; 6(3): 17-21.
 15. Armanian AM, Sadeghnia A, Hoseinzadeh M, Mirlohi M, Feizi A, Salehimehr N, et al. The effect of neutral oligosaccharides on reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A randomized clinical trial. *Int J Prev Med* 2014; 5(11): 1387-95.
 16. De Souza Oliveira RP, Rodrigues Florence AC, Prego P, De Oliveira MN, Converti A. Use of lactulose as prebiotic and its influence on the growth, acidification profile and viable counts of different probiotics in fermented skim milk. *Int J Food Microbiol* 2011; 145(1): 22-7.
 17. Macfarlane S, Macfarlane GT, Cummings JH. Review article: Prebiotics in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(5): 701-14.
 18. Riskin A, Hochwald O, Bader D, Srugo I, Naftali G, Kugelman A, et al. The effects of lactulose supplementation to enteral feedings in premature infants: A pilot study. *J Pediatr* 2010; 156(2): 209-14.
 19. Modi N, Uthaya S, Fell J, Kulinskaya E. A randomized, double-blind, controlled trial of the effect of prebiotic oligosaccharides on enteral tolerance in preterm infants (ISRCTN77444690). *Pediatr Res* 2010; 68(5): 440-5.
 20. Dilli D, Aydin B, Fettah ND, Ozyazici E, Beken S, Zenciroglu A, et al. The pro-pre-save study: Effects of probiotics and prebiotics alone or combined on necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2015; 166(3): 545-51.
 21. Mihatsch WA, Hoegel J, Pohlandt F. Prebiotic oligosaccharides reduce stool viscosity and accelerate gastrointestinal transport in preterm infants. *Acta Paediatr* 2006; 95(7): 843-8.

The Effect of Enteral Nutrition with Low-Dose Lactulose on the Occurrence of Late-Onset Neonatal Sepsis in Infants with Very Low Birth Weight

Amir Mohammad Armanian¹, Shamim Shafieyoon², Shaghayegh Dehghani²,
Elaheh Shirani³, Nima Salehimehr⁴

Original Article

Abstract

Background: This study aimed to investigate the effect of low-dose lactulose as a prebiotic on the prevention of sepsis in infants with very low birth weight.

Methods: In a clinical trial study, 50 infants with very low birth weight were selected, and randomly divided into two groups of 25. The first group received low-dose lactulose feeding, and the second group received distilled water feeding as placebo. The frequency of late-onset neonatal sepsis was determined and compared between the two groups.

Findings: Late onset neonatal sepsis was seen in 14.8% and 40.0% of infants in lactulose and placebo group, respectively ($P = 0.040$). Moreover, the time to reach full dose enteral nutrition was significantly shorter in the lactulose group (12.85 ± 3.33 days) compared to placebo group (15.20 ± 5.24 days) ($P = 0.030$).

Conclusion: As a prebiotic in infants with very low birth weight, lactulose feeding is beneficial and without side effects in late-onset neonatal sepsis. These findings show the possible beneficial effects of prebiotics, and requires further studies with larger sample sizes.

Keywords: Sepsis, Neonate, Lactulose, Prebiotics

Citation: Armanian AM, Shafieyoon S, Dehghani S, Shirani E, Salehimehr N. **The Effect of Enteral Nutrition with Low-Dose Lactulose on the Occurrence of Late-Onset Neonatal Sepsis in Infants with Very Low Birth Weight.** J Isfahan Med Sch 2019; 36(510): 1591-6.

1- Associate Professor, Child Growth and Development Research Center AND Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Child Growth and Development Research Center AND Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- General Practitioner, Department of Health, Almahdi Mehr Higher Education Institute, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shamim Shafieyoon, Email: shshafieyoon@gmail.com