Research Paper

Comparing the Response to Pedilact in Term and Preterm Neonates under Phototherapy

Marjaneh Zarkesh[1], Seyyedeh Azade Hoseini Nouri[2*], Yalda Navidi Moghaddam[3], Manijeh Tabrizi[2], Ehsan Kazem Nejad Leili[1]

1. Associate professor, Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
2. Assistant professor, Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran
3. Medical student, Pediatric Diseases Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Received: 2022/04/24 **Accepted:** 2022/07/20

Abstract

Introduction: Hyperbilirubinemia is a common neonatal problem that occurs in about 60% of term and 80% of preterm infants during the first week of life. The increase of intestinal enteropathic cycle by intestinal beta-glucuronidase is one of the main mechanisms in the exacerbation of jaundice. Despite the relative lack of bacterial flora in the intestines of neonates during the first week of life and considering the differences in intestinal bacteria in term and preterm neonates, the present study evaluated the therapeutic response to pedilact in two groups of neonates.

Materials and Methods: This clinical trial study was performed on 97 term and preterm neonates aged 2 to 15 days after obtaining the approval of the Ethics Committee and parental consent. Inclusion criteria included age 3-14 days, serum bilirubin 15-22mg/dl, exclusive breastfeeding, and no risk factor for hemolysis. In addition to phototherapy, all infants received 5 drops of pedilact daily. Phototherapy conditions were the same in both groups. Serum bilirubin checked daily. The variables of sex, gestational age, and daily bilirubin level were recorded and compared.

Results: The minimum and the maximum gestational age of the neonates were 35 and 41 weeks, respectively. There was no difference between median, mean, and standard deviation of bilirubin reduction during hospitalization days between two groups (P= 0.451).

Conclusion: The results of this study indicate that the Micrococcus luteus SEHD031RS strain can be used as an effective microorganism in removing chromium from industrial wastewater or environmental bioremediation.

***Corresponding Author:** Seyyedeh Azade Hoseini Nouri
Address: 17 Hospital-Siadati-Namjoo-Rasht-Iran.
Tel: 09111436404
E-mail: dr.azadehoseini@gmail.com

Keywords:
Hyperbilirubinemia, Microbiota, Phototherapy, Premature birth, Synbiotics, Term birth

How to cite this article: Zarkesh M., Hoseini Nouri S.A., Navidi Moghaddam Y., Tabrizi M., Kazem Nejad Leili E. Comparing the Response to Pedilact in Term and Preterm Neonates under Phototherapy, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2022; 29(5):591-601.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

Introduction

Hyperbilirubinemia is a common and often benign neonatal problem that occurs in about 60% of term and 80% of preterm infants during the first week of life. Neonatal jaundice is a serious neonatal disease and is one of the most important causes of neonatal hospitalization worldwide, which is considered to be an increase in total bilirubin serum (TBS) levels above the 95th percentile for age in the first week of life. Bilirubin is one of the end products active in the catabolism of hemoglobin in the reticuloendothelial system and its clinical significance in infants is its tendency to deposit in the skin and mucous membranes that cause visible jaundice. One of the main mechanisms in the development and exacerbation of physiological jaundice is an increase in the intestinal enteropathic cycle. An important point in the mechanism of enteropathic circulation is beta-glucuronidase enzyme, which is present in term and preterm neonates at high concentrations. One of the causes of elevated bilirubin in neonates is the lack of conversion of conjugated bilirubin to stercobilin, which results in a lack of bacteria in the gut during the first week of life. Infants have relatively high concentrations of unconjugated bilirubin in their intestines, which is attributed to enterohepaticcirculation. Intestinal bilirubin results from increased production of bilirubin, excessive hydrolysis of bilirubin glucuronide, and high concentrations of bilirubin in meconium. Also, the relative lack of bacterial flora in the intestines of infants to reduce the conversion of bilirubin to urobilinogen increases the intestinal storage of bilirubin compared to older children and adults.

The relative lack of bacterial flora in the intestines of neonates increases the intestinal of bilirubin compared to older children. Hyperbilirubinemia is also attributed to excessive beta-glucuronidase activity in a sterile gut. Dysbiosis is one of the most important causes in the development or exacerbation of neonatal jaundice. The gut microbiome did not evolve at birth and is developing from prenatal to about three years of age.

Prebiotics are human indigestible foods that can be consumed by microorganisms in the gut and stimulate the selective growth of a limited number of beneficial intestinal bacteria and provide beneficial conditions for the host. Probiotics are living organisms that, when administered, bring health to the host. All probiotics are isolated from humans, which are administered orally, and increase the specific species of microbes in the gastrointestinal tract that are beneficial to humans. Synbiotics are a synergistic combination of probiotics (living organisms that, when prescribed, bring health to the host) and prebiotics (indigestible foods by humans that can be consumed by microorganisms) used to enhance modifying gastrointestinal bacterial colonies. The role of probiotics in the human body has been described by several pharmacological mechanisms.

Prebiotics and probiotics have been observed to have a beneficial effect on the enteropathic cycle, including better gastrointestinal motility and improved stool viscosity. Prophylactic or therapeutic effects of prebiotic or probiotics had been revealed in numerous previous studies.

Despite the different gut microbiota in full-term and pre term infants, the present study compares the process of bilirubin reduction with pedilact administration along with phototherapy.

Methodology

The study populations are term and pre-term neonates admitted due to jaundice. Inclusion criteria included Age 3-14 days, bilirubin between 22 and 15, exclusive breastfeeding, no risk factor for hemolysis. Exclusion criteria included Sepsis and underlying disease, hematoma, ABO, RH dissatisfaction,G6PDD, transfer to intensive care unit, diabetic mother, evidence of bleeding, polycythemia, phenobarbital treatment, Down syndrome, Family history of immunodeficiency, blood transfusions, antibiotic therapy, evidence of hemolysis and serum administration. 97 neonates were enrolled in the study after obtaining the approval of the Ethics and Parental Consent Committee. This study was approved with the code of ethics number IR.GUMS.REC.1397.196 and with the IRCT code number IRCT2018.228.38895N1 on clinical trials.

All infants were given 5 drops of pedilact once daily until the day of discharge before breastfeeding along with phototheray. Pedilact drops made by Iran Bio-fermentation Company and containing three types of probiotics (Lactobacillus ruteri, Lactobacillus romanus and Bifidobacterium infantis at 109 coloni count per ml and also the fructooligosaccharide as prebiotic. The pedilact drop was stored in the refrigerator and removed from the refrigerator ten minutes before

administration. Phototherapy conditions were the same in both groups. Infants with bilirubin above 18 received rotational phototherapy and those with bilirubin between 15 and 18 received four-lamp phototherapy. The standard of phototherapy treatment was according to the guidelines of the American Academy of Pediatrics. Neonates discharged with bilirubin below 11. Neonates were divided into two groups: full-term and pre-term, as well as three subgroups (under 37 weeks, between 37 to 39 weeks and above 39 weeks) and were compared in terms of serum bilirubin reduction during hospitalization .The variables of sex, gestational age, and daily bilirubin level until the day of discharge were recorded and Entered SPSS software. Bilirubin reduction process was compared in the two groups and also in three subgroups.

Results

21 neonates (21.6%) were pre-term and 77 neonates (78.3%) were full-term. 21.6% of infants were < 37 weeks, 65% between 37 and 39 weeks and 11% > 39 weeks. Of the total neonates, 51 were male and 46 were female, with no statistical difference in terms of gender (p = 0.41). The minimum and the maximum gestational age of the neonates were 35 and 41 weeks respectively.

Table 1. Comparison of bilirubin reduction during hospitalization between two groups

Term/preterm	Mean, median and standard deviation of bilirubin reduction from first day of admission until discharge		P
Term	Mean	7.91	P=0.451
	Standard deviation	1.24	
	Median	8:00	
Preterm	Mean	8.53	
	Standard deviation	2.30	
	Median	8:00	

Repeated ANOVA test method

According to Table 2, there was no difference between median, mean and standard deviation of bilirubin reduction during hospitalization days between 2 groups (P = 0.451).

Table 2. Comparison of bilirubin reduction during hospitalization according to gestational age status

Gestational age (week)	bilirubin reduction during hospitalization		P
<37 weeks	Mean	7.91	P=0.473
	Standard deviation	1.24	
	Median	8:00	
37-39 weeks	Mean	8.63	
	Standard deviation	2.30	
	Median	8.20	
>39 weeks	Mean	7.92	
	Standard deviation	2.31	
	Median	7.8	

Repeated ANOVA test method

According to the findings of Table 3 mean, median and standard deviation of bilirubin reduction during hospitalization days, did not show a statistically significant difference in different gestational ages (p = 0.473).

Discussion

The role of probiotics in the human body has been described by several pharmacological mechanisms.

Probiotics can improve the balance of intestinal microbiota, which will definitely affect the enteropathic cycle. On the other hand, by improving intestinal peristalsis, they cause better excretion of bilirubin. Microbiological preparations, including probiotics, can reduce enterohepaticcirculation by altering the normal intestinal flora and inhibiting beta-glucuronidase activity. So far, many studies have been performed to prove the effectiveness of probiotics or prebiotics on the development or treatment of

neonatal jaundice, most of them achieved positive results. Therefore, in this study, we did not consider a control group without receiving probiotics. Some bacteria, such as Bifidobacteria, can directly hydrolyze bilirubin. The human digestive system has 100 trillion organisms, which is about 10 times the total number of cells in the body. Of these, about 99% are anaerobic. Studies revealed that the diversity of digestive microbes varies from person to person.

Previous studies have shown that the mother's uterus is a sterile environment and that the first gastrointestinal microbiomes enter the neonatal gastrointestinal tract during the first minutes after birth. Recent studies have concluded that bacterial colonization begins through placenta from intrauterine life. The gastrointestinal microbiome is constantly developig and will look exactly like an adult by about 3 years of age.

In the first 48 hours after birth, aerobic microbes such as Enterobacteriaceae and then gradually anaerobes such as Clostridium and Bifidobacterium and Bactroid enter the digestive system and during the first 4 weeks Streptococcus lactobacilli are added. In full-term infants, the intestines of newborns are generally colonized within 10 days, but in pre-term infants this time is longer and even this time is considered up to 3 weeks longer. Lactobacillus, Bifidobacterium and bacteroids deficiency is present in pre-term infants. In full-term infants at 7 days of age, bifidobacterium colonization occurs, but in pre term infants it does not occur. On the other hand there is more Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in premature infant's gut.Prebiotics in pedilact drop themselves stimulate the growth of Lactobacillus and Bifidobacterium and increase intestinal motility. On the other hand, even consuming small amounts of a pre or probiotic containing formula along with breast milk might to microbial shift. Knowing the above, in the present study, infants who were fed formula or combined breastfeeding and formula were not enrolled in the present study. Considering the effect of antibiotics on the intestinal microbiome of infants, receiving any antibiotics was one of the exclusion criteria in this study. In 2015, Liu and et al studied the effects of probiotics in the treatment of jaundice in term infants, but did not include premature infants. Jamayaca and Bisglasi and et al investigated the prophylactic effect of Bacillus clausii on the development of jaundice in full-term and full-term infants, but did not compare the difference in response between term and pretarm neonates. Armanian and et al investigated prophylactic effect of prebiotics on premature infants and revealed positive results but term neonates excluded from study. Premature infants, even if not hospitalized and treated with antibiotics, have a different bacterial flora than full-term infants due to lack of bowel development and reduced bowel movements and higher risk of cesarean section. Alternatively, they are at risk of growing pathogenic bacteria.

The current study revealed no significant difference in bilirubin reduction rate during hospitalization in term infants compared to preterm and both groups experienced a similar decreasing trend. Also, in the present study, we did not find any difference in the rate of serum bilirubin reduction with pedilact administration in the subgroups of gestational age (under 37 weeks, between 37 to 39 weeks and above 39 weeks) and the decreasing trend of bilirubin was similar in sub groups.

In the present study, we expected that due to the poverty and differences of intestinal microbiota in all neonates and the fact that this issue is more pronounced in preterm infants, synbiotic administration reveal more beneficial effects in the preterm group compared to full-term infants along with beneficial adjuvant effects on both groups. Perhaps the reason for this result is the type and dose of prescribed synbiotic. The method of delivery affects the microbita in first months of life, which we did not consider and was the limitation of the present study. Neonates born by NVD are colonized with germs from the mother's vagina such as Lactobacillus and Provatella, but neonates born by cesarean section are more likely to be colonized by epithelial germs such as Clostridium, Staphylococcus, Propionobacterium, and Corynebacterium.

Breastfed neonates are more likely to be colonized by Enterobacteriaceae, Bifidobacterium, Lactobacillus, and Bacteroids. Due to difference in oligosaccharide added to formula from breast milk, the microbial flora of formula fed neonates are mostly Ecoli, Clostridium difficile and provatella.

On the other hand, due to serum therapy and antibiotic initiation, most of the preterm neonates excluded from the study, the minimum age of the neonates was 35 weeks. The lack of significant differences in terms of gestational age in the full-term and full-term neonates enrolled in the present study may be the reason for these results.

Conclusion

Despite the difference in gut microbiota, preterm neonates did not show a different therapeutic response to pedilact compared to full-term neonates, and the decreasing trend of bilirubin was similar in both groups.limitation:In our study, we did not consider the type of fecal basal microbes before and after synbiotic administration due to cost and laboratory limitations. On the other hand, we did not consider the type of delivery and receiving the mother's antibiotics.Recommendation: It is suggested that in similar studies, the larger sample size, the greater the difference in gestational age range, and the effects of type of delivery should be considered by researchers.

Acknowledgment

We would like to thank all the people who cooperated in this research.

Conflict of Interest: The authors declare that there are no conflict of interest regarding the publication of this manuscript.

مقاله پژوهشی

مقایسه پاسخ نوزادان ترم و پرترم ایکتریک تحت درمان با فتوتراپی به تجویز پدیلاکت

مرجانه زرکش[1]، سیده آزاده حسینی نوری[2*]، یلدا نویدی مقدم[3]، منیژه تبریزی[2]، احسان کاظم نژاد لیلی[1]

۱. دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۹

* نویسندهٔ مسئول: سیده آزاده حسینی نوری
نشانی: رشت. خ نامجو. کوچه سیادتی. بیمارستان ۱۷ شهریور رشت
تلفن: ۰۹۱۱۱۴۳۶۴۰۴
رایانامه: dr.azadehoseini@gmail.com
شناسه ORCID: 0000-0002-0256-1202
شناسه ORCID نویسنده اول: 0000-0002-3257-4215

چکیده

زمینه و هدف: هیپربیلی روبینمی مشکل شایع نوزادان طی هفته اول زندگی است. یکی از مکانیسم‌های اصلی در ایجاد و تشدید ایکتر، افزایش سیکل انتروهپاتیک توسط آنزیم بتاگلوکورونیداز روده‌ای است. با توجه به فقدان نسبی فلور باکتریایی در روده طی هفته اول زندگی، آمادگی میکروبیولوژیکی می‌تواند گردش انتروهپاتیک را به‌وسیله مهار فعالیت آنزیم بتاگلوکورونیداز کاهش دهد. با توجه به تفاوت‌های موجود در فلور باکتری‌های روده در نوزادان ترم با پرترم، مطالعه حاضر در کنار درمان با فتوتراپی به بررسی مقایسه درمانی پدیلاکت بر ایکتر نوزادان ترم و پرترم می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی در یک بازه زمانی ۶ ماهه است. مطالعه روی ۹۷ نوزاد ترم و پرترم ۲ تا ۱۵ روزه تحت تغذیه با شیر مادر انجام شد. به کلیه نوزادان علاوه بر فتوتراپی، ۵ قطره پدی‌لاکت داده شد. متغیرهای جنس و ترم یا پرترم بودن و سن دقیق حاملگی و میزان بیلی‌روبین روزانه تا روز ترخیص ثبت و وارد نرم‌افزار SPSS شد.

یافته‌ها: میانگین، میانه و انحراف‌معیار میزان کاهش بیلی‌روبین طی بستری، در نوزادان ترم با پرترم تفاوتی نداشت (p=0.451). در گروه‌های مختلف سن حاملگی، میانه، میانگین و انحراف معیار میزان بیلی‌روبین کاهش‌یافته طی روز بستری تا ترخیص، تفاوت آماری آشکاری نشان نداد و سن‌های مختلف حاملگی به یک میزان به درمان پاسخ دادند (P=0.473).

نتیجه‌گیری: نوزادان پرترم در مقایسه با نوزادان ترم، پاسخ درمانی متفاوتی به پدی‌لاکت نشان ندادند و روند کاهشی بیلی‌روبین در هر دو گروه مشابه بود.

کلیدواژه‌ها:
نوزاد ترم- سین بیوتیک- هیپربیلی روبینمی- پره‌ترم- فتوتراپی- میکروبیوم

۱. مقدمه

هیپربیلی‌روبینمی در ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد نوزادان پره‌ترم ایجاد می‌شود [۱]. یکی از مکانیسم‌های اصلی در ایجاد و تشدید ایکتر، افزایش سیکل انتروهپاتیک روده‌ای و آنزیم موکوسی بتا گلوکورونیداز است. یکی از علل افزایش بیلی‌روبین در نوزادان، تبدیل نشدن بیلی‌روبین کونژوگه به استرکوبیلین است که درنتیجه فقدان باکتری در روده طی هفته اول زندگی است [۳,۲]. هایپر بیلی‌روبینمی به فعالیت بیش‌ازحد آنزیم بتا گلوکورونیداز در یک روده استریل، دیس بیوزیس و PH نسبتاً قلیایی پروگزیمال روده نسبت داده می‌شود[۴,۳]. آمادگی میکروبیولوژیکی می‌توانند گردش انتروهپاتیک را به‌وسیله تغییر فلور نرمال روده و مهار فعالیت آنزیم بتاگلوکورونیداز کاهش دهند [۵].

پره‌بیوتیک‌ها، کربوهیدرات غیرقابل‌هضم توسط انسان هستند که می‌توانند توسط میکروارگانیسم‌های داخل بدن مصرف شوند و موجب تحریک رشد انتخابی تعداد محدودی از باکتری‌های مفید روده گردند. پروبیوتیک‌ها ارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در

صورت تجویز، سلامت میزبان را به ارمغان می‌آورند [۲]. پروبیوتیک‌ها و پره‌بیوتیک‌ها علاوه‌بر تعدیل کلونی باکتریال روده، تأثیر مطلوبی بر سیکل انتروهپاتیک از جمله حرکت بهتر گاستروانتستینال و بهبود تناوب و ویسکوزیته مدفوع دارند [۶].

پروبیوتیک‌ها حتی در پرترم‌ها داروهای بی‌خطری هستند و به‌جز تولید مختصری گاز، نفخ و گاهی تحمل نکردن شیر، فاقد عوارض می‌باشند. عوارض نادر مثل سپسیس، فونگمی و ایسکمی گوارشی بیشتر در نوزادان بدحال بستری در بخش‌های ویژه، دارای کتتر مرکزی، تحت تغذیه وریدی و نقص ایمنی دیده می‌شود [۱۳-۷].

طی ماه اول، نوع فلورباکتریال و محل کلونیزیشن گوارشی، در نوزادان ترم و پرترم تفاوت دارد [۴]. کلونیزیشن باکتریال گوارش از طریق جفت و از زندگی داخل رحمی شروع می‌شود و پس از تولد ادامه می‌یابد [۱۳-۱۱]. ۴۸ ساعت اول پس از تولد، ابتدا میکروب‌های هوازی مثل انتروباکتریاسه و سپس بی‌هوازی‌ها (کلستریدیوم وبیفیدو باکتریوم و باکترویید) و متعاقباً طی ۴ هفته اول استرپتوکک و لاکتوباسیل نیز به سیستم میکروبیومی روده نوزاد اضافه می‌شوند و تا پایان ماه اول این تکامل ادامه دارد [۱۲,۴]. در نوزادان ترم طی ۱۰ روز اول زندگی، روده توسط اکثر باکتری‌های روده‌ای کلونیزه می‌شود ولی در پرترم‌ها این زمان کلونیزه شدن طولانی‌تر است و حتی این زمان تا ۳ هفته بیشتر در نظر گرفته می‌شود [۱۲]. در نوزادان پرترم بیفیدیوباکتریوم و باکترویید کاهش می‌یابد و انتروباکتریاسه و استاف بیشتری وجود دارد [۱۳]. فقر لاکتوباسیلوس در نوزادان پرترم وجود دارد و نیز بی‌هوازی‌ها دیرتر در این گروه کلونیزه می‌شوند [۱۶-۱۱]. نوزادان پرترم حتی اگر بیمار و تحت درمان آنتی بیوتیک و داروهای بلاک‌کننده ترشح اسید معده یا مواجهه با میکروب‌های بخش مراقبت ویژه نباشند، باز هم به دلیل بلوغ نیافتن روده، کاهش حرکات روده‌ای و احتمال سزارین و پارگی کیسه آب بیشتر، فلور میکروبی متفاوتی با نوزادان ترم دارند و در خطر رشد میکروب‌های پاتوژن هم قرار دارند [۱۳]. با توجه به تفاوت‌های موجود در باکتری‌های روده در نوزادان ترم با پرترم مطالعه حاضر به بررسی مقایسه روند کاهش بیلی‌روبین با تجویز پدیلاکت در کنار فتوتراپی، بر ایکتر نوزادان ترم با پرترم می‌پردازد.

۲. مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی در یک بازه زمانی ۶ ماهه در سال ۱۳۹۸ بود. جمعیت موردمطالعه نوزادان ترم و پرترم بستری به دلیل ایکتر در بخش نوزادان بیمارستان هفده شهریور رشت بودند. معیارهای ورود بیماران شامل: سن ۳-۱۴ روز، بیلی‌روبین بین ۲۲ تا ۱۵، بیلی روبین دایرکت زیر ۱.۵، تغذیه انحصاری با شیر مادر، نبود ریسک‌فاکتور همولیز مثل فاویسم و ناسازگاری گروه خونی مادر و نوزاد، سالم و بدون بیماری خاص و نبود سپسیس و بیماری زمینه‌ای، سفالو هماتوم، رضایت نداشتن والدین، انتقال نیافتن یا بستری نشدن در بخش مراقبت ویژه طی بستری، نداشتن مادر دیابتی، نبود اختلالات و ناسازگاری‌ها اعم از خونریزی، ناسازگاری گروه خونی و RH، همولیز و پلی‌سایتمی و نقص آنزیمی گلوکز ۶ فسفات دهیدروژناز (G6PDD)، درمان نشدن با فنوباربیتال یا بیلی ناستر، نبود سندروم داون و شرح‌حال نقص ایمنی در خانواده، تعویض نشدن خون و آنتی‌بیوتیک‌تراپی یا دریافت سرم.

۹۷ نوزاد به‌طور تصادفی وارد مطالعه شدند. پس از اخذ تأییدیه کمیته اخلاق و رضایت والدین مبنی بر مداخله، به کلیه نوزادان علاوه بر فتوتراپی، از روز اول بستری تا روزی که بیلی‌روبین به حد ترخیص برسد، روزانه یک بار و هر نوبت ۵ قطره از داروی پدی‌لاکت داده شد [۲۰,۱۹]. زمان تجویز دارو قبل از شیردهی بود. شرایط فتوتراپی در هر دو گروه یکسان بود. نوزادان با بیلی‌روبین بالای ۱۸ تحت فتوتراپی ۸ لامپه یا بیشتر و درصورت بیلی‌روبین بین ۱۵ تا ۱۸ تحت فتوتراپی چهار لامپه قرار گرفتند. معیار درمان فتوتراپی برحسب نمودارهای گایدلاین آکادمی کودکان آمریکا بود [۱]. قطره خوراکی پدی‌لاکت ساخت شرکت زیست تخمیر ایران و حاوی سه نوع پروبیوتیک (لاکتوباسیلوس روتری، لاکتوباسیلوس رومانسوس و بیفیدوباکتریوم اینفانتیس به تعداد ۱۰۹ کلونی در هر میلی‌لیتر از محیط کشت) و همچنین حاوی کربوهیدرات فروکتواولیگوساکارید به‌عنوان پره‌بیوتیک بود [۲۱]. شرایط نگهداری پدی‌لاکت در یخچال بود و ده دقیقه قبل از تجویز از یخچال خارج می‌شد. زمان چک بیلی‌روبین سرم روزانه یک بار بود. روش چک بیلی‌روبین توسط دستگاه bt3500 ساخت ایتالیا بود. متغیرهای جنس، ترم یا پرترم بودن، سن دقیق حاملگی برحسب هفته و میزان بیلی‌روبین روزانه تا روز ترخیص یادداشت شد. ترخیص با بیلی‌روبین زیر ۱۱ انجام شد. نوزادان به دو گروه ترم و پرترم و نیز به سه زیر گروه (زیر ۳۷ هفته و بین ۳۷ تا ۳۹ هفته و بالای ۳۹ هفته) تقسیم شدند و از نظر میزان کاهش بیلی‌روبین سرم طی بستری تا ترخیص با هم مقایسه شدند.

ملاحظات اخلاقی

پس از توضیحات کافی در مورد طرح، از والدین نوزادان تحت مطالعه، رضایت‌نامه کتبی اخذ شد. طرح به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان با شماره IR.GUMS.REC.1397.196 مورخه ۱۳۹۷.۵.۲۷ و کد IRCT

مرکز کارآزمایی بالینی با شماره NI۲۰۱۸.۲۲۸.۳۸۸۹۵ مورخ ۲۰۱۸.۹.۲۶ رسید.

داده‌ها وارد نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۱ شدند و به‌وسیله آمارهای توصیفی تعداد، درصد، میانگین و انحراف‌معیار گزارش شدند. نرمالیتی داده‌ها به‌وسیله آزمون کولموگروف اسمیرنف بررسی شد. به‌منظور مقایسه میزان تغییرات بیلی‌روبین در زمان‌های موردبررسی از آزمون Independent T TEST استفاده شد. درصورت توزیع نشدن نرمال بیلی‌روبین از آزمون من‌ویتنی‌یو استفاده شد. به‌منظور مقایسه روند تغییرات بیلی‌روبین در دو گروه موردمطالعه از روش آماری repeated measure ANOVA استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون P<0.05 و معنی‌داری در متغیر اصلی تحقیق یعنی سطح بیلی‌روبین به میزان یک واحد اختلاف سنجیده شد.

۳. یافته‌ها

جدول ۱. توزیع سن حاملگی نوزادان موردمطالعه

	نوزادان موردمطالعه	تعداد	درصد
وضعیت سن حاملگی	زیر ۳۷ هفته	۲۱	۲۱.۶
	۳۷-۳۹ هفته	۶۵	۶۷
	بالای ۳۹ هفته	۱۱	۱۱.۳
وضعیت ترم یا پرترم بودن	پرترم	۲۱	۲۱.۶
	ترم	۷۶	۷۸.۳

از کل نوزادان موردمطالعه ۲۱ نوزاد (۲۱/۶ درصد) پرترم و تعداد ۷۷ نوزاد (۷۸/۳ درصد) ترم بودند. در بررسی وضعیت سن حاملگی ۲۱/۶ درصد از نوزادان زیر ۳۷ هفته، ۶۵ درصد بین ۳۷ تا ۳۹ هفته و ۱۱ درصد بالای ۳۹ هفته بودند. از کل نوزادان ۵۱ نوزاد پسر و ۴۶ نوزاد دختر بودند که اختلاف آماری برحسب جنسیت مشاهده نشد (p=0.41). حداقل سن حاملگی نوزادان وارد شده به مطالعه ۳۵ هفته و حداکثر ۴۱ هفته بود.

جدول ۲. مقایسه کاهش بیلی‌روبین تا روز ترخیص برحسب وضعیت ترم یا پرترم بودن

وضعیت سن حاملگی برحسب ترم یا پرترم	میانگین، انحراف‌معیار و میانه کاهش بیلی‌روبین سرم از روز بستری تا روز ترخیص		P
ترم	Mean	۷.۹۱	p=۰.۴۵۱
	Standard deviation	۱.۲۴	
	Median	۸.۰۰	
پرترم	Mean	۸.۵۳	
	Standard deviation	۲.۳۰	
	Median	۸:۰۰	

Repeated ANOVA test method

طبق جدول ۲ بین میانه و میانگین و انحراف‌معیار، میزان کاهش بیلی‌روبین طی روزهای بستری در گروه نوزادان پرترم و ترم دریافت‌کننده پدی‌لاکت به‌علاوه فتوتراپی، تفاوتی وجود نداشت (P=0.451)، یعنی به عبارتی در داخل گروه تحت درمان با سین بیوتیک درکنار فتوتراپی نیز از نظر ترم و پره ترم بودن، تفاوتی در پاسخ به پدیلاکت از نظر کاهش بیلی‌روبین حاصل نشد.

جدول ۳. مقایسه کاهش بیلی‌روبین تا روز ترخیص برحسب وضعیت سن دقیق حاملگی

وضعیت سن حاملگی	میزان کاهش بیلی‌روبین سرم از روز بستری تا روز ترخیص

برحسب هفته			P
زیر ۳۷ هفته	Mean	۷.۹۱	
	Standard deviation	۱.۲۴	
	Median	۸.۰۰	
۳۷-۳۹ هفته	Mean	۸.۶۳	
	Standard deviation	۲.۳۰	p=۰.۴۷۳
	Median	۸.۲۰	
بالای ۳۹ هفته	Mean	۷.۹۲	
	Standard deviation	۲.۳۱	
	Median	۷.۸	

طبق یافته‌های جدول ۳ در ارتباط با وضعیت سن‌های مختلف حاملگی، تغییرات کاهشی بیلی‌روبین شامل میانه، میانگین و انحراف‌معیار میزان بیلی‌روبین کاهش‌یافته طی روز بستری تا ترخیص، تفاوت آماری آشکاری نشان نداد و سن‌های مختلف بارداری به یک میزان به درمان پاسخ دادند (p=0.473

٤. بحث و نتیجه‌گیری

هدف مطالعه پیش‌رو، مقایسه تأثیر سین‌بیوتیک بر بهبود روند کاهشی درمانی بیلی‌روبین در کنار فتوتراپی، در نوزادان ترم با پرترم بود. مطالعه حاضر نشان داد تفاوت آماری معنی‌داری در روند کاهش بیلی‌روبین سرم از بستری تا ترخیص در نوزادان ترم نسبت به نوزادان پره‌ترم وجود نداشت و هردو گروه روند کاهشی مشابهی را تجربه کردند. نقش پروبیوتیک‌ها در روده انسان به‌وسیله مکانیسم‌های فارماکولوژیک متعددی توصیف شده است. پروبیوتیک‌ها می‌توانند تعداد کلونی باکتریال بی‌هوازی دستگاه گوارش را به سرعت افزایش و تعادل میکروفلور روده‌ای را ارتقا دهند[۱۷,۴] که خود روی بهبود سیکل انتروهپاتیک مؤثر است. از طرفی با بهبود حرکات پریستالسیم گوارشی، بر دفع بیشتر بیلی‌روبین مؤثر هستند [۱۸]. تاکنون مطالعات متعددی با تمرکز بر نقش پروفیلاکتیک ترکیبات پره یا پروبیوتیک بر بروز هایپربیلیروبینمی یا نقش درمانی آنها در کنار فتوتراپی، بر ایکتر نوزادی نوزادان ترم و پره‌ترم انجام شده است که بیشتر آنها به این نتیجه رسیده‌اند که تجویز ترکیبات فوق در کنار فتوتراپی روتین می‌تواند موجب تسریع روند کاهشی بیلی‌روبین و طول بستری نوزادان و متعاقباً کاهش عوارض فتوتراپی طولانی شود [۲۲-۲۶]. ارمنیان و همکاران در مطالعه‌ای نوزادان پرترم سالم را تحت درمان پروفیلاکتیک با پروبیوتیک قرار دادند و مشاهده کردند در گروه مداخله ایجاد زردی و بیلی‌روبین بالا نسبت به گروه مداخله، کمتر بود [۶]. وی برخلاف مطالعه حاضر، نوزادان پرترم سالم را که هنوز ایکتریک نشده‌اند وارد مطالعه کرد و تأثیرات پروفیلاکتیک مثبت را نشان داد. ترکمن و همکاران نیز ۹۲ نوزاد ترم را تحت درمان کمکی با پروبیوتیک قرار دادند و مطالعه آنها روند کاهش بیلی‌روبین بیشتر و سریع‌تری را نشان داد ولی در این مطالعه نیز نوزادان پرترم وارد مطالعه نشدند [۲۲].

لیو در سال ۲۰۱۵ اثرات پروبیوتیک را در درمان ایکتر نوزادان ترم بررسی کرد. وی ۶۸ نوزاد ترم ایکتریک را به دو گروه ۳۴ نفره تقسیم کرد و برای یک گروه پروبیوتیک به همراه فتوتراپی تجویز شد و گروه کنترل فقط تحت فتوتراپی قرار گرفتند. روز ۱،۴ و ۷ سطح بیلی‌روبین را موردسنجش قرار دادند. بیلی‌روبین قبل درمان در دو گروه مشابه بود و بیلی‌روبین گروه مداخله به‌طور آشکاری در روز ۴ و ۷ کاهش یافته بود. ولی برخلاف مطالعه حاضر نوزادان پرترم را وارد مطالعه خود نکرد [۵]. جاماياکا و بیس‌کلاسی تأثیر پروفیلاکتیک پروبیوتیک باسیلوس کلاسی را در نوزادان ترم و پرترم با محدوده سنی مشابه مطالعه حاضر پرداختند و نتایج معنی‌داری یافتند ولی مقایسه‌ای بین این نتایج مثبت در نوزادان ترم و پرترم انجام نشد [۲۴,۲۳].

طبق جستجویی که در پایگاه‌های اطلاعاتی انجام داده شد مطالعه‌ای که به مقایسه دو گروه نوزادان ترم و پرترم در پاسخ درمانی به محصولات پروبیوتیک بپردازد پیدا نکردیم.

دستگاه گوارش انسان ۱۰۰ تریلیون ارگانیسم دارد که خود ۱۰برابر کل سلول‌های بدن ماست و از این میزان ۹۹ درصد بی‌هوازی هستند و مطالعات نشان می‌دهد که در هر فرد تنوع میکروبیوم گوارشی با فرد دیگر متفاوت است [۲۷,۱۳]. هال در مطالعه خود نشان داد که فقر لاکتوباسیلوس در نوزادان پرترم وجود دارد ولی در نوزادان ترم لاکتوباسیلوس به میزان زیاد به‌خصوص طی ماه اول وجود دارد [۲۷]. شارما نشان داد گرم مثبت‌های بی‌هوازی مثل لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم در نوزادان پرترم بسیار کمتر از نوزادان ترم بود [۱۲]. برخلاف

مطالعه هال و شارما در مطالعه حاضر به دلیل محدودیت‌های آزمایشگاهی امکان تحلیل بررسی میکروب‌های گوارشی مدفوع قبل و بعد تجویز پدیلاکت وجود نداشت.

از آن‌جایی که برخلاف فقر بیفیدوباکتریوم در نوزادان پرترم، در ۷ روزگی نوزادان ترم کلونیزیشن با بیفیدوباکتریم اتفاق می‌افتد [۲۸]، در مطالعه حاضر پدیلاکت را برای بررسی انتخاب کردیم که حاوی بیفیدوباکتریوم است [۲۱]. پره‌بیوتیک موجود در پدیلاکت خود محرک رشد لاکتوباسیلوس و بیفیدوباکتریوم می‌باشد و موتیلیتی روده را افزایش می‌دهد [۳۰]. در مطالعه اخیر انتظار داشتیم با توجه به فقر و تفاوت‌های باکتری‌های فلورنرمال روده (به‌خصوص بیفیدوباکتیوم) در نوزادان و نیز پررنگ‌تر بودن این مسئله در نوزادان پرترم، تجویزپدیلاکت در کنار تأثیرات مفید کمکی بر هر دو گروه که در بسیاری از مطالعات گذشته نیز نشان داده شده، تأثیر بیشتری در گروه نوزادان پرترم در مقایسه با نوزادان ترم بگذارد. شاید علت کسب نتیجه درمانی مشابه در دو گروه مطالعه اخیر، نوع میکروب تجویزی درقطره پدیلاکت یا دوز تجویزی کم آن در مطالعه ما باشد.

از طرفی نوع تغذیه به‌خصوص در ۱۰روز اول زندگی و همچنین دریافت آنتی‌بیوتیک نوزاد نیز در ترکیب و تکامل فلورباکتریال روده نوزاد تأثیرگذار است [۳۰,۲۸-۳۴]. نوزادانی که از شیر مادر تغذیه می‌شوند بیشتر با انتروباکتریاسه و بیفیدوباتریوم و لاکتوباسیل و باکترویید کلونیزه می‌شوند. همچنین الیگوساکاریدی که به فرمولا اضافه می‌شود با شیر مادر متفاوت است؛ از این رو فلور میکروبی نوزادانی که با شیرخشک تغذیه می‌شوند به سمت ایکولای، کلستریدوم دیفیسیل، پرواتلا و لاکتوباسیل می‌رود و از نظر انتروباکتریاسه فقیر هستند [۳۲]. از طرفی حتی مصرف مقدار کم فرمولا در کنار شیر مادر منجر به شیفت میکروبی می‌شود [۳۳ , ۳۴]. از طرفی از آن‌جایی‌که برخی برندهای شیر خشک حاوی ترکیبات پره‌بیوتیک یا پروبیوتیک هستند و این قضیه می‌توانست تأثیر مخدوش‌کننده بر نتایج داشته باشد، مصرف شیر خشک جزو معیار خروج مطالعه بود. همچنین به دلیل تأثیر احتمالی آنتی‌بیوتیک بر فلور باکتریال روده، ما در مطالعه اخیر، نوزادانی که آنتی‌بیوتیک دریافت می‌کردند را وارد مطالعه نکردیم.

روش زایمان و مصرف آنتی‌بیوتیک مادر نیز بر فلور گوارشی نوزادان تا ماه‌ها- حتی سال‌های اول عمر مؤثر است [۳۴-۳۷]. نوزادانی که با زایمان طبیعی متولد می‌شوند با میکروب‌های واژن مادر مثل لاکتوباسیلوس و پرووا‌تلا کلونیزه می‌شوند ولی نوزادان متولد شده با روش سزارین بیشتر با میکروب‌های اپی‌تلیال مثل کلستریدیم، استافیلوکک، پروپیونوباکتریوم و کورینه باکتریوم کلونیزه می‌شوند [۱۳]. ما در مطالعه اخیر این موضوع را در نظر نگرفتیم و از محدودیت‌های مطالعه پیش رو است و شاید این مسئله موجب نتایج مطالعه اخیر شده باشد. در مطالعه حاضر از آن‌جایی‌که بیشتر نوزادان پرترم به دلیل مشکلات تنفسی همراه، منتقل به بخش مراقبت ویژه شده بودند و رگ‌گیری و دریافت آنتی‌بیوتیک داشتند که جزو معیارهای خروج مطالعه بود از مطالعه ما خارج شدند. از این رو کمترین سن نوزادان مطالعه حاضر ۳۵ هفته بود که مشابه مطالعه جاکایاما و بیس‌گلاسی بود. مسئله نداشتن تفاوت زیاد از نظر سن حاملگی در نوزادان ترم و پرترم موردمطالعه شاید دلیل نبودن تفاوت آماری آشکار در پاسخ به پدیلاکت در نوزادان دو گروه ترم و پرترم باشد. نوزادان پرترم در مقایسه با نوزادان ترم، پاسخ درمانی متفاوتی به پدیلاکت نشان ندادند و روند کاهشی بیلی‌روبین در هر دو گروه مشابه بود.

محدودیت‌های مطالعه

ما در مطالعه خود نوع میکروب‌های پایه مدفوع قبل و بعد از تجویز سین‌بیوتیک را به دلیل هزینه و محدودیت‌های آزمایشگاهی بررسی نکردیم. از طرفی نوع زایمان و سابقه دریافت آنتی‌بیوتیک مادر را نیز در نظر نگرفتیم. پیشنهاد می‌شود در مطالعات مشابه، حجم نمونه بیشتر، تفاوت محدوده سن حاملگی بیشتر و تأثیرات نوع زایمان و دریافت آنتی‌بیوتیک مادر مد نظر پژوهشگران باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گیلان بابت حمایت مالی این طرح تشکر می‌شود.

References

[1]. Ullah S, Rahman K, Hedayati M.Hyperbilirubinemia in neonates:Types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments:A narrative review article. Iran J Public Health 2016; 45: 558-568.

[2]. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC.Neonatal-perinatal medicine.10 th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015.p.1016.

[3]. Singh M.Jaundice.IN: Care of the newborn. 7th ed.New Dehli: Sagar publication: 2010:p.254-274.

[4]. CHEN, Kewei; YUAN, Tianming. The role of microbiota in neonatal hyperbilirubinemia. American Journal of Translational Research, 2020, 12.11: 7459.

[5]. Liu W, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. Pak J Med Sci 2015;31(5):1172-117.

[6]. 6Armanian AM, Barakatian B, Hoseinzade M, Salehimehr N.Probiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates.J maternal fetal neonatal field 2016;29(18):3009-3013.

[7]. Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of the safety of probiotics. Expert opinion on drug safety. 2014;13(2):227-39.

[8]. SANTOSA I, SHOJI H, ITOH S, SHIMIZU T. Roles of Probiotics in Reduction of Neonatal Jaundice in Term Newborns. Juntendo Medical Journal. 2022:JMJ21-0044.

[9]. Chi C, Buys N, Li C, Sun J, Yin C. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. European journal of clinical nutrition. 2019;73(5):657-70.

[10]. Chaudhari A, Bharti A, Dwivedi MK. Probiotics in the prevention and treatment of atopic skin diseases. InProbiotics in the Prevention and Management of Human Diseases 2022 (pp. 117-128). Academic Press.

[11]. Bafeta A, Koh M, Riveros C, Ravaud P. Harms reporting in randomized controlled trials of interventions aimed at modifying microbiota: a systematic review. Annals of Internal Medicine. 2018;169(4):240-7.

[12]. Sharma N, Chaudhary R, Panigrahi P. Quantitative and qualitative study of intestinal flora in neonates. Journal of global infectious diseases. 2012: 4:188.

[13]. GRITZ, Emily C.; BHANDARI, Vineet. The human neonatal gut microbiome: a brief review. Frontiers in pediatrics, 2015, 3: 17.

[14]. Yap PS, Chong CW, Ahmad Kamar A, Yap IK, Choo YM, Lai NM, Teh CS. Neonatal intensive care unit (NICU) exposures exert a sustained influence on the progression of gut microbiota and metabolome in the first year of life. Scientific reports. 2021; 11(1):1-4.

[15]. Ahearn-Ford S, Berrington JE, Stewart CJ. Development of the gut microbiome in early life. Experimental Physiology. 2022;107(5):415-21.

[16]. Linehan K, Dempsey EM, Ryan CA, Ross RP, Stanton C. First encounters of the microbial kind: perinatal factors direct infant gut microbiome establishment. Microbiome Research Reports. 2022;2(2):10.

[17]. Chen CH, Wu Q, Li MJ. [Management of Hyperbilirubinemia in Newborns and Related Issues]. Journal of Applied Clinical Pediatrics. 2011;14 (26):1132.

[18]. Jia HY. Effect of oral probiotics on treatment of neonates with hyperbilirubinemia and its influence on immune function. J Clin Med Pract. 2015; 19(7):104-106.

[19]. Zahed Pasha Y, Ahmadpour-Kacho M, Ahmadi Jazi A, Gholinia H. Effect of Probiotics on Serum Bilirubin Level in Term Neonates with Jaundice; A Randomized Clinical Trial. International Journal of Pediatrics. 2017; 5(10):5953-8.

[20]. Ahmadipour S, Fallahi A, Rahmani P. Probiotics for infantile colic. Clinical Nutrition Experimental. 2020 1;31:1-7.

[21]. Pedilact Zisttakhmir, Available at: http://zisttakhmir.com/product/Pedilact/lang/2. Accessed on Aug. 08, 2017.

[22]. Torkaman M, Mottaghizadeh F, KhosraviMH,2, Najafian B, Amirsalari S, Afsharpaiman S. TheEffectof ProbioticsonReducingHospitalization Duration inInfants With Hyperbilirubinemia.Iran J pediatr 2017;27(1):e5026.

[23]. Chandrasekhar J, Varghese TP, Gopi A, Raj M, Sudevan R, et al.Treatment Effect of Probiotic Bacillus Clausii on Neonatal Jaundice in Late Preterm and Term Newborn Babies: An Experimental Study. Pediatr Ther 2017; 7: 326.

[24]. Bisceglia M, Lndiro F, Riezzo G, Poerio V, Corapi U, Raimondi F. The effect of [28] probiotics in the management of neonatal hyperbilirubinemia. Acta Pediatri. 2009; 98(10):1579-81.

[25]. Suganthi V, Das AG. Role of Saccharomyces boulardii in reduction of neonatal hyperbilirubinemia. Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR. 2016;10(11):SC12.

[26]. CHEN, Zhe, et al. Probiotics supplementation therapy for pathological neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in pharmacology, 2017, 8: 432.

[27]. DALBY, Matthew J.; HALL, Lindsay J. Recent advances in understanding the neonatal microbiome. F1000Research, 2020, 9.

[28]. Butel MJ, Suau A, Campeotto F, Magne F, Aires J, Ferraris L, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr (2007) 44:577–82.10.1097/MPG.0b013e3180406b20.

[29]. Healy DB, Ryan CA, Ross RP, Stanton C, Dempsey EM. Clinical implications of preterm infant gut microbiome development. Nature microbiology. 2021:1-2.

[30]. Turroni F, Milani C, Ventura M, van Sinderen D. The human gut microbiota during the initial stages of life: Insights from bifidobacteria. Current Opinion in Biotechnology. 2022; 73:81-7.

[31]. Panigrahi P. Probiotics and prebiotics in neonatal necrotizing enterocolitis: new opportunities for translational research. Pathophysiology. 2014;21(1):35-46.

[32]. Jain N, Walker WA. Diet and host–microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2015;12(1):14-25.

[33]. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. Frontiers in cellular and infection microbiology. 2012;2:94.

[34]. Estorninos E, Lawenko RB, Palestroque E, Sprenger N, Benyacoub J, Kortman GA, Boekhorst J, Bettler J, Cercamondi CI, Berger B. Term infant formula supplemented with milk-derived oligosaccharides shifts the gut microbiota closer to that of human milk-fed infants and improves intestinal immune defense: a randomized controlled trial. The American journal of clinical nutrition. 2022;115(1):142-53.

[35]. Turta O, Selma-Royo M, Kumar H, Collado MC, Isolauri E, Salminen S, Rautava S. Maternal Intrapartum Antibiotic Treatment and Gut Microbiota Development in Healthy Term Infants. Neonatology. 2022;119(1):93-102.

[36]. Salminen S, Gibson GR, McCartney AL, Isolauri E. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. Gut. 2004;53(9):1388-9.