

پیشگیری از آنتروکولیت نکروزان

* دکتر نسترن خسروی: فوق تخصص نوزادان، بیمارستان حضرت علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).

تاریخ دریافت: ۹۲/۸/۲۵ | تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۰/۷

چکیده

NEC (Necrotizing Enterocolitis) یک بیماری است که سبب تحمیل مشکلات زیادی به بیمار و خانواده و پزشک و تیم مراقبت نوزاد می گردد. تشخیص زودرس به میزان زیادی کمک کننده می باشد. عوامل خطر بیماری شامل نارس، تغذیه با فورمولا، ایسکمی روده ای و هیپوکسی و کولونیزاسیون باکتریال که همگی سبب استرس به مخاط روده و اختلال مکانیسم دفاعی میزبان می شوند و در بعضی موارد سبب التهاب غیر قابل کنترل جدار روده و نکروز روده می گردد. از طرفی کولونیزاسیون باکتریال روده ای، خود تنظیمی شبکه اسپلانکتیک جریان خون روده ای، مکانیسم های ایمنی، و شروع تغذیه خوراکی، در نوزادان نارس با نوزادان ترم متفاوت می باشد. اگرچه استراتژی های متعددی جهت پیشگیری از NEC آزمایش شده اند ولی اغلب آن ها موفقیت های محدودی داشته اند. اخیراً مطالعات متعددی نشان داده که استفاده از پروبیوتیک ها در پیشگیری از NEC نتایج بسیار خوبی داشته اند. به هر حال به نظر می رسد که پیشگیری از تولد نوزادان نارس مهم ترین عامل در پیشگیری از NEC می باشد.

کلیدواژه ها: آنتروکولیت نکروزان، نوزاد، دستگاه گوارش

مقدمه

آنتروکولیت نکروزان یا (NEC: Necrotizing Enterocolitis) شایع ترین اورژانس مخاطره انگیز دستگاه گوارش در دوران نوزادی می باشد که در بخش های مراقبت ویژه نوزادان بیشتر در نوزادان نارس دیده می شود. علی رغم پیشرفت های وسیعی که در مراقبت نوزادان و تحقیقات زیادی که در زمینه های تئوری و کلینیکی صورت گرفته، علت NEC به طور کامل شناخته نشده است و میزان مرگ و میر و عوارض بیماری زیاد می باشد.

اپیدمیولوژی

بروز NEC در مراکز مراقبت های ویژه متغیر و بین ۳ تا ۲۸٪ و به طور متوسط بین ۶ تا ۱۰٪ در نوزادان با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم می باشد. ارتباط معکوسی بین سن جنینی و وزن نوزاد با NEC وجود دارد. شیوع آن مختصری در پسرها

بیشتر است. همچنین در آفریقایی های آمریکایی تبار نسبت به سفید پوستان بیشتر دیده می شود. اگرچه NEC اغلب در نوزادان نارس دیده می شود ولی حدود ۵ تا ۱۰٪ موارد در نوزادان ۳۷ هفته و یا بالاتر ایجاد می شود. در این گروه از نوزادان، تقریباً همیشه با فاکتورهای خطر اختصاصی مانند آسفیکسی، محدودیت رشد داخل رحمی، پلی سیتی، هیپر ویسکوزیتی، تعویض خون، کاتتر نافی، گاستروشیزی، بیماری های مادر زادای قلبی و یا میلیومنگوسل همراه می باشد. در این موارد احتمالاً ایسکمی دستگاه گوارش در پاتوفیزیولوژی NEC دخالت داشته و با پاتوفیزیولوژی نوزادان نارس متفاوت می باشد.

پاتوفیزیولوژی

اگرچه اتیولوژی اختصاصی NEC هنوز مورد بحث می باشد ولی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که نارس، شروع تغذیه زودرس، ایسکمی

نوکلئوتیدها و عوامل آنتی اکسیدان همگی در نوزادان و به خصوص نوزادان نارس کم می باشد. بروز هرگونه استرس به مخاط روده و عدم وجود مکانیسم دفاعی کامل در نوزادان و به خصوص نارس ها سبب فعال شدن یک پروسه التهابی می شود و به دلیل عدم تعادل بین عوامل التهابی و ضدالتهابی آندوژن، نهایتاً مخاط روده دچار صدمه می گردند.

به طور مثال، آندوتوکسین لیپوپولی ساکارید که محصول دیواره سلولی باکتری های گرم منفی می باشد به رسپتورهای دیواره روده باند شده و سبب تولید سیتوکین ها مانند PAF، TNF، IL-1، IL-8، IL-6 و اسیدهای آراشیدونیک، ترومبوکسان، لکوترین ها، پروستاگلاندین ها، نیتریک اکسید، آندوتلین ها، و رادیکال های آزاد اکسیژن می شود. و به دلیل کمبود عوامل ضدالتهابی و آنتی اکسیدان در نوزادان این پروسه سبب تخریب و التهاب و نکروز روده می شود.

تغذیه خوراکی Enteral Feeding: بیش از ۹۰٪ موارد بروز NEC پس از شروع تغذیه ایجاد می شود و یک ریسک فاکتور بسیار مهمی در نوزادان نارس است که معمولاً چند روز پس از شروع تغذیه تشخیص داده می شود. مطالعات نشان داده که نوع تغذیه، شیر مادر یا فورمولا، حجم شیر و میزان سرعت افزایش شیر و اسمولاریتی از فاکتورهای مهم می باشد. به نظر می رسد شیر مادر میزان بروز NEC را در نوزادان کاهش می دهد. شیر مادر حاوی عناصر زنده و فعال و پیشگیری کننده مانند IgA ترشحی، لکوسیت ها، لاکتوفرین، لیزوزیم، موسین، سیتوکین ها، فاکتورهای رشد، آنزیم ها، الیگوساکارید ها و اسید های چرب غیر اشباع می باشد که بسیاری از این عوامل در شیر فورمولا وجود ندارند و به نظر می رسد این عوامل تا حدود ۵۰٪ میزان بروز NEC را در نوزادان کاهش داده است.

در روده صدمه دیده در نوزادان در معرض خطر، بعضی اجزا اختصاصی شیر سبب صدمه بیشتر به جداره روده و بروز NEC می گردد. مطالعات

روده ای در اثر آسفیکسی و کولونیزاسیون باکتریال مهمترین عوامل مستعد کننده NEC می باشند.

نارسی مهمترین فاکتور خطر برای NEC در نوزادان نارس است و در صورت بروز هرگونه استرس به اپی تلیوم دستگاه گوارش در غیاب مکانیسم دفاعی مناسب سبب فعال شدن پاسخ التهابی می شود که این امر موجب بروز صدمه به روده و ایجاد NEC می گردد.

سیستم دفاعی دستگاه گوارش شامل موارد زیر می باشد:

- ۱- سدهای فیزیکی مانند پوست و مخاط، اپیتلیوم و میکروویلی های روده، ارتباط محکم بین سلول های اپی تلیال و وجود موسین
- ۲- سلول های ایمنی مانند لوکوسیت های پولی مورفونوکلتر، ائوزینوفیل ها و لنفوسیت ها
- ۳- وجود فاکتورهای بیوشیمیایی متعدد که همگی در نوزادان نارس به طور مشخص تکامل نیافته اند.

نفوذپذیری روده به ماکرومولکول ها شامل ایمنوگلوبولین ها، پروتئین ها و کربوهیدرات ها در نوزادان و به خصوص نوزادان نارس بیشتر از بالغین می باشد. به علاوه ترشح پروتئین های باکتریو استاتیک از اپیتلیوم روده که سبب غیر فعال شدن ارگانیسم های مهاجم می شوند، در نوزادان نارس کم می باشد.

لنفوسیت های داخل اپی تلیال روده ای (سلول های B و T) در نوزادان کاهش دارد و تا زمان ۳ تا ۴ هفتهگی پس از تولد نیز به حد بالغین نمی رسد.

میزان IgA ترشحی به طور مشخص در نوزادان کم می باشد. در شیر مادر خواران این کمبودها جبران می شود ولی در شیر خشک خواران ایمنی روده ای مختل است و این کمبودها ممکن است سبب افزایش بروز عفونت و NEC در این نوزادان گردد.

همچنین چندین فاکتور بیوشیمیایی که نقش مهمی در نگه داشتن سلامت روده ای دارند مانند IGF، TGF، EGF1، اریتروپوئین، اسید معده، اولیگوساکاریدها، اسید های چرب غیر اشباع،

هیچ موردی از NEC در رحم گزارش نشده است. این مسئله اهمیت کولونیزاسیون باکتریال را در پاتوژنز NEC نشان می دهد.

کولونیزاسیون باکتریال روده ای در نوزادان سالم و شیرمادر خوار شامل بیفیدوباکتر و لاکتوباسیلوس می باشد که در نوزادان بستری و بسیار نارس این گونه ها بسیار کمتر دیده می شود.

این عدم تعادل سبب افزایش پرولیفراسیون باکتری های پاتوژن و همچنین تهاجم و چسبیدن باکتری های پاتوژن به روده و کاهش اثرات ضدالتهابی و دفاعی مخاط روده می گردند که برقراری این تعادل به اثرات پروبیوتیک نسبت داده می شود.

مطالعات نشان داده که تغذیه نوزادان نارس با شیر فورمولا از طریق لوله نازوگاستریک سبب آلودگی و کولونیزاسیون باکتریال شده و آن ها را مستعد به NEC می کند.

مشاهداتی وجود دارد که نشان می دهد کولونیزاسیون زودرس به وسیله پروبیوتیک ها مانند بیفیدوباکتر و لاکتوباسیلوس خطر ایجاد NEC را در گونه های حیوانی کاهش داده است.

به طور خلاصه ایسکمی دستگاه گوارش سبب صدمه به مخاط روده و ترشح واسطه های التهابی می گردد. از طرفی در نوزادان به خصوص نوزادان نارس، مکانیسم دفاعی ناقص و واسطه های ضدالتهابی و عوامل آنتی اکسیدان کم می باشد.

در این هنگام شروع تغذیه به خصوص با شیرفورمولا سبب تغییر کولونیزاسیون باکتری های روده ای و کاهش بیفیدوباکتر و لاکتوباسیلوس شده و زمینه برای پرولیفراسیون و کولونیزاسیون باکتر های مهاجم فراهم می شود که سبب تخریب و نکروز جدار روده می گردند.

علائم کلینیکی: در NEC طیف وسیعی از علائم شامل هماتوشنیا، استفراغ، تاخیر در تخلیه معده، دیستانسیون شکم، لتارژی، آپنه، - برادی کاردی و تاکی کاردی، - تندر نس شکمی، - تغییر رنگ شکم، نارسایی تنفسی و در موارد شدید شوک دیده می شود.

حیوانی نشان داده که اسید های چرب با زنجیره کوتاه مانند اسید پروپیونیک یا اسید بوتیریک باعث صدمه و اختلال تکامل روده می شود و و در مواردی که سوء جذب کربوهیدرات ها وجود دارد، تخمیر این مواد در کولون سبب تولید اسید ها و اختلال در تکامل روده می شوند. این مشکل به خصوص در نوزادان نارس که کمبود فعالیت لاکتاز دارند بیشتر دیده می شود.

مطالعات مختلفی نشان داده که افزایش سریع حجم شیر سبب دیستانسیون شدید معده شده و ممکن است اختلال در جریان خون شبکه اسپلانکنیک ایجاد کند و باعث ایسکمی روده و بروز NEC شود.

از طرفی شروع زودرس تغذیه با شیرهای کم کالری و حجم کم (تغذیه تروفیک) مناسب بوده و سبب بهبود عملکرد روده ای در نوزادان با وزن بسیار کم زمان تولد (Very Low Birth Weight-VLBW) می شود.

ایسکمی روده (آسفیکسی): در هنگام استرس و هیپوکسی، جریان خون شبکه اسپلانکنیک به طرف ارگان های حیاتی معکوس شده و سبب نکروز جدار روده می شود. در این هنگام عدم تعادل بین عوامل گشاد کننده عروق روده مانند نیتریک اکسید و عوامل منقبض کننده مانند آندوتلین و خود تنظیمی غیرطبیعی عروق دستگاه گوارش سبب ایسکمی و نکروز جدار روده می گردد.

کولونیزاسیون باکتریال: گزارش هایی مبنی بر همراهی NEC با باکتری های اختصاصی اشرشیاکولی، کلبسیلا، استافیلوکوک

اپی درمیدیس وجود دارد. اغلب موارد به صورت آندمیک بوده و طیفی از باکتری هایی که در کشت مدفوع به دست آمده مشابه نوزادانی بوده است که علائم روده ای نداشته اند. کشت خون در ۳۰-۲۰٪ نوزادان گرفتار مثبت می شود و احتمالاً به دلیل صدمه به مخاط روده ای و به دنبال آن، عبور باکتری ها از جدار روده می باشد.

در هنگام تولد، محیط روده استریل می باشد و

درمان: شروع سریع درمان در موارد مشکوک و تایید شده NEC ضرورت دارد. برای NEC درمان قطعی وجود ندارد. درمان های حمایتی شامل تنظیم آب و الکترولیت، قطع تغذیه خوراکی، دکمپرسیون معده، اصلاح اسیدوز، آنمی و ترومبوسیتوپنی و حمایت فشار خون و شروع آنتی بیوتیک مناسب جهت پوشش پاتوژن های روده ای می باشد. کشت خون تقریباً در ۳۰٪ موارد به دلیل شکنندگی مخاط روده و تهاجم باکتری های روده ای به خون مثبت می شود. شروع آنتی بیوتیک شامل آمپی سیلین و یک آمینو گلیکوزید یا سفالوسپورین های نسل سوم می باشد. اگرچه گاهی گونه های استاف در روده کولونیزه شده و Nafcillin یا Vancomycin باید در نظر گرفته شود.

در موارد مشکوک به پارگی روده و یا هنگامی که پارگی روده رخ داده است برای پوشش بی هوازی ها، کلیندامایسین اغلب اضافه می شود. در مراحل اولیه سیر بیماری باید مشاوره جراحی انجام شود. اندیکاسیون های جراحی شامل پارگی روده (پنوموپریتون) یا نتیجه مثبت پاراسنتز شکمی و مشاهده مدفوع یا اورگانیزم در رنگ آمیزی گرم مایع صفاقی می باشد.

شکست درمان طبی، وجود یک قوس روده ای منفرد و ثابت در نمای رادیوگرافی، اریتم جدار شکم و توده قابل لمس، بدتر شدن حال عمومی ترومبوسیتوپنی، اسیدوز و نارسایی تنفسی، اندیکاسیون های نسبی برای لاپاراتومی تجسسی می باشند.

در مواردی که نوزاد نارس مبتلا به NEC همراه با پارگی روده وضعیت ناپایداری داشته باشد، درناژ صفاقی می تواند یک جایگزین برای لاپاراتومی تجسسی باشد و اغلب موارد این نوزادان نیاز به لاپاراتومی ثانویه پیدا نمی کنند.

پیش آگهی: در موارد بدون عارضه NEC، پیش آگهی دراز مدت ممکن است مثل سایر نوزادان LBW باشد.

اگرچه در موارد Stage II و III انسیدنس بالایی از تاخیر رشد فیزیکی و رشد دور سر وجود

علائم آزمایشگاهی شامل نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی، اسیدوز متابولیک و اختلالات الکترولیتی ممکن است دیده شود. آزمون گایاک مثبت در ۷۵-۶۰٪ موارد در نوزادان نارس که لوله نازوگاستریک جهت تغذیه دارند دیده می شود و علامت مهمی جهت تشخیص NEC نمی باشد.

تشخیص: تشخیص بیماری بر اساس وجود هوا در مخاط جدار روده و پنوماتوز روده ای یا وجود هوا در ورید پورت در رادیوگرافی شکم می باشد. در نوزادانی که تغذیه شروع نشده است پنوماتوز ممکن است دیده نشود و تشخیص با جراحی و یا بر اساس پاتولوژی باشد.

در بعضی موارد سونوگرافی وجود هوای پورت را نشان می دهد. بر اساس معیار Bell، NEC به سه مرحله تقسیم می شود:

Suspected NEC: Stage I

در این مرحله علائم کلینیکی شامل دیستانسیون شکم، مدفوع خونی، عدم تحمل تغذیه، تاخیر در تخلیه معده، آپنه، لتارژی و علائم رادیولوژیک شامل ایلئوس و دیلاتاسیون روده می باشد.

Proven NEC: Stage II

علائم مرحله یک به همراه تندرینس شکمی، وجود یا عدم وجود اسیدوز متابولیک، ترومبوسیتوپنی. علائم رادیولوژیک شامل پنوماتوز روده ای و یا وجود هوا در ورید پورت.

Advanced NEC: Stage III

علائم مراحل قبل به همراه هیپوتانسیون، اسیدوز، ترومبوسیتوپنی و اختلال انعقادی داخل عروقی منتشر (Disseminated Intravascular Coagulation- DIC)، نوتروپنی.

علائم رادیولوژیک: علائم مراحل قبلی به همراه پنوموپریتون.

- بی‌هواری
- کاهش pH داخل روده ای
- رقابت با باکتری های پاتوژن برای چسبیدن به جداره روده
- فعال کردن سیستم دفاعی عمومی و روده‌ای
- افزایش IgA مخاط روده ای
- افزایش اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه که اثرات فیزیولوژیک روی سیستم ایمنی دارند
- افزایش فاکوسیتوز لکوسیت های خون محیطی
- افزایش تولید سیتوکین های ضدالتهابی توسط T سل ها و ماکروفاژها.

منابع

1. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Neonatal-perinatal medicine, diseases of the fetus and infant. 9th ed. 2010.p.1431-9.
2. Kliegman R, Stanton B, Behrman B. Nelson textbook of pediatrics: Expert Consult Premium Edition. 19th ed. 2011. p.601-3.
3. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. 10 April 2014.
4. Evidence-based guidelines for use of probiotics in preterm neonates. Girish C Deshpande, Shripada C Rao, Anthony D Keil and Sanjay K Patole.
5. Cloherty JP, Eichenwald E, Hansen AR, Stark AR. Manual of neonatal care. 7th ed. 2012. p.340-345.
6. Ganguli K, Meng D, Rautava S, Lu L, Walker WA, Nanthakumar N. Probiotics prevent necrotizing enterocolitis by modulating enterocyte genes that regulate innate immune-mediated inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013; 304(2):G132-G41.

دارد. مواردی که جراحی می گردند دچار عوارض زیادی مانند عفونت، نارسایی تنفسی و مشکلات بعدی مربوط به تغذیه وریدی، ریکتز و تاخیر تکامل می شوند.

عوارض: شامل تنگی، فیستول روده ای، سندرم روده کوتاه، سوء جذب و اسهال مزمن، سندرم dumping در ارتباط با کاهش ایلئوم ترمینال و دریچه ایلئوسکال، از دست دادن آب و الکترولیت و دهیدراتاسیون، هیپاتیت و یا کلستاز در ارتباط با تغذیه وریدی و در ۳۰-۲۵٪ بیماران با یا بدون عمل جراحی، تنگی روده بزرگ شایع است.

عوارض متابولیک شامل FTT، بیماری متابولیک استخوانی و مشکلات وابسته به عملکرد سیستم عصبی مرکزی به خصوص در نوزادان VLBW می باشند.

پیشگیری از NEC: مهم ترین مسئله پیشگیری از تولد نوزاد نارس می باشد. دیگر عوامل پیشگیری کننده شامل:

- تحریک رشد و تکامل دستگاه گوارش مانند تزریق استروئید پره ناتال
- تغییر وضعیت ایمنولوژیک روده مانند، ایمنوگلوبین های IgA و IgG خوراکی
- تغذیه با شیر مادر حاوی فاکتورهای ضدالتهابی و ایمنی
- افزایش تدریجی حجم شیر در نوزادان نارس
- استفاده از پروبیوتیک های خوراکی که به طبیعی شدن میکروفلورای روده کمک می کند.

اثر مفید پروبیوتیک ها

- نگهداری استحکام سد مخاطی روده
- کاهش نفوذپذیری مخاط روده
- افزایش تولید موکوس
- تقویت ارتباط سلول های اپی تلیال روده ای
- مهار ترانس لوکیشن باکتری ها
- تنظیم کولونیزاسیون باکتری های مناسب
- تنظیم رشد میکروفلوراهای طبیعی و چسبندگی آن ها به روده
- ایجاد مواد توکسیک برای باکتری های

Prevention of Necrotizing Enterocolitis

*Nastaran Khosravi, Neonatal Fellowship, Ali-Asghar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author).

Abstract

NEC (Necrotizing Enterocolitis) is an increasing clinical burden to patients, families, and the neonatology health care team. Although the diagnosis is straightforward, the morbidity and mortality associated with the disease are not improving. Risk factors of prematurity, formula feeding, intestinal ischemia/hypoxia, and bacterial colonization accentuate the imbalance toward mucosal stress with impaired host defense, in some cases leading to uncontrolled intestinal inflammation and necrosis. The premature infant differs from term infants and older patients in multiple ways, including enteral feeding characteristics, bacterial colonization patterns, autoregulation of splanchnic blood flow host defense, and the regulation of the inflammatory cascade. Although several strategies to prevent NEC have been tested in humans and animals, most have had limited success. Recent results from studies using probiotic supplementation have been exciting, and following additional investigation, this novel approach may significantly impact the incidence, morbidity, and mortality associated with neonatal NEC.

Keywords: Necrotizing Enterocolitis, Infant, Prevention.