



Semnan University of Medical Sciences

KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

Volume 21, Issue 1 (Winter 2019), 1-204

ISSN: 1608-7046

Full text of all articles indexed in:

Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase

اثر اریترومايسين خوراکی در درمان عدم تحمل شیر در نوزادان پره ترم

امیر محمد آرمانیان^{۱*} (M.D.)، اشرف السادات موسوی^۱ (M.D.)، نیما صالحی مهر^۲ (M.D.)

۱- گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- گروه بهداشت، دانشگاه غیرانتفاعی المهدی (عج)، سپاهان شهر، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۶/۱۴

armanian@med.mui.ac.ir

• نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱۳۶۲۱۰۰۰۸

چکیده

هدف: عدم تحمل شیریک مشکل شایع در نوزادان پره ترم با وزن پایین است که منجر به نیاز به تغذیه از طریق رگ با عوارض بسیار آن می‌شود. اریترومايسين یک آنتی‌بیوتیک با خواص پروکینتیک است که می‌تواند تأثیرات مطلوب در درمان این اختلال داشته باشد. این مطالعه به منظور بررسی اثر اریترومايسين با دوز متوسط در درمان عدم تحمل تغذیه در نوزادان نارس انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی، نوزادان به صورت تصادفی به دو گروه دریافت اریترومايسين (۲۰ mg/kg/day) یا پلاسبو تقسیم شدند و تعداد موارد عدم تحمل شیر (لاواژ)، مدت زمان کامل شدن حجم شیر، بروز انتروکولیت نکرروزان، مدت زمان بستری، بروز عوارض احتمالی اریترومايسين مانند استنوز هایپر تروفیک پیلور و موارد دیگر در دو گروه بررسی و مقایسه شد.

یافته‌ها: در این مطالعه نهایتاً ۶۴ نوزاد نارس با میانگین سن حاملگی ۳۰/۱±۲/۴۹ هفته بررسی شدند. تعداد موارد عدم تحمل شیر و میانگین مدت زمان کامل شدن حجم شیر (۱۵۰ cc/kg/day) به صورت معناداری در گروه اریترومايسين کم‌تر از گروه کنترل بود ($P < 0.05$). دیگر متغیرها بین دو گروه اریترومايسين و پلاسبو تفاوت معناداری نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: اریترومايسين با دوز متوسط در کاهش دفعات موارد عدم تحمل شیر و بهبود میانگین زمان رسیدن به حجم کامل شیر در نوزادان نارس با وزن پایین تأثیر مطلوبی داشت و بعلاوه به نظر می‌رسد داروی بی‌خطری برای این نوزادان بود.

واژه‌های کلیدی: اریترومايسين، نوزاد تا ۴ هفته، نوزاد نارس

مقدمه

شده است که این شرایط بالینی به علت حرکات روده‌ای غیر موثر، کم‌تواتر و ناهم‌انگ نوزاد و ثانویه به نارسی سیستم عصبی دستگاه گوارش (GI) نوزاد پره مجور یا نارس می‌باشد. گرچه GI dysmotility در نوزادان نارس معمولاً بی‌عارضه و خوش‌خیم می‌باشد اما ترس از انتروکولیت نکرروزان و یا وجود انسداد گوارشی معمولاً منجر به توقف شیردهی شده و به دنبال آن موجب طولانی‌تر شدن مدت زمان تغذیه از طریق رگ (Total Parenteral Nutrition (TPN)) می‌شود [۱]. قطع مکرر شیر و طولانی شدن مدت TPN می‌تواند با عوارضی مانند کلستاز ثانویه به TPN عفونت نوزادی همراه کاتتر، کمبودهای تغذیه‌ای و حتی نرم استخوانی همراه شود. بنابراین مواد پروکینتیک اگر بتوانند حرکات GI را بهبود بخشند می‌توانند در نوزاد نارس مفید واقع گردند، به خصوص در نوزادانی که به علت عدم تحمل‌های مکرر پس از مدت‌های طولانی حجم شیر در آن‌ها کامل نمی‌شود [۶-۸].

بروز موارد عدم تحمل شیر در نوزادان پره ترم خصوصاً در نوزادان با وزن پایین تولد شایع است که معمولاً به علت سوء هاضمه عملکردی غیر انسدادی گوارشی (Gastrointestinal (GI) Dysmotility) می‌باشد [۱-۴]. این عدم تحمل معمولاً خود را به صورت باقی ماندن شیر در معده (Gastric Residue)، استفراغ، رگورژیتاسیون متناوب و یا در موارد نادر و شدید خود را به صورت اتساع شکمی نشان می‌دهد. برخلاف انتروکولیت نکرروزان و پارگی روده‌ها معمولاً مدفوع خونی یا تغییر رنگ شکمی یا علائم مطرح‌کننده پریتونیت وجود ندارد [۵]. در صورتی که از نوزادان گرافی ساده شکمی گرفته شود، این گرافی معمولاً اتساع روده‌ها را نشان می‌دهد ولی هوا در جدار روده‌ها و یا در حفره شکمی وجود ندارد [۵]. اتساع شکمی معمولاً در طی ۲۴-۴۸ ساعت پس از قطع شیر بهبود می‌یابد اما گاهی با شروع مجدد شیر علائم عدم تحمل می‌تواند دوباره خود را نشان دهد [۵]. بیان

دوز متوسط (Intermediate) اریترومایسین هیچ موردی از عوارض نگران‌کننده مانند استنوز هایپرتروفیک پیلور و موارد دیگر را از خود نشان نداده است و در مطالعات مروری نیز ذکر شده است که تجویز اریترومایسین با دوز متوسط-بالا عارضه چندانی نداشته است [۲۶، ۱۹].

با توجه به نتایج مختلف مطالعات قبلی در خصوص تجویز اریترومایسین در نوزادان نارس و هم‌چنین تفاوت دوزهای تجویز شده در این مطالعات و محدود بودن مطالعات در زمینه تجویز اریترومایسین با دوز متوسط، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر اریترومایسین خوراکی با دوز متوسط در درمان عدم تحمل تغذیه در نوزادان پره ترم با وزن کم‌تر از ۱۸۰۰ گرم در شهر اصفهان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و شرکت‌کنندگان. این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical Trial) بود که بر روی نوزادان نارس بستری در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان و بخش داخلی نوزادان بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهرا دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۶ بستری بوده‌اند انجام گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: (۱) نوزاد نارس (۲) وزن کم‌تر از ۱۸۰۰ گرم، (۳) دو بار باقی‌ماندن مساویا بیش‌تر از ۵۰٪ از حجم شیر داده شده (لاواژ) و یا حجم شیر کم‌تر از ۷۵ cc/kg/day در روز ۱۴ تولد، (۴) نداشتن آنومالی مادرزادی مازور و (۵) رضایت والدین به شرکت نوزاد در این مطالعه. هم‌چنین در صورت وجود سپسیس قبل از ورود به مطالعه، آنومالی گوارشی، بیماری قلبی سیانوتیک، سابقه جراحی بر روی دستگاه گوارش در ۱۴ روز اول تولد، مصرف هم‌زمان داروی موثر در متابولیسم اریترومایسین، بروز آریتمی و یا طولانی شدن QT Interval و هم‌چنین در صورت عدم رضایت والدین برای ادامه این مطالعه، نوزادان از مطالعه خارج می‌شدند. متدولوژی این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و این مطالعه در سایت مربوط به ثبت کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT20120614010026N10 نیز ثبت شد.

مداخله. در مطالعه ما کلیه نوزادان در هر دو گروه پس از ورود به مطالعه تحت تغذیه با شیر به میزان ۲۰ cc/kg/day قرار گرفتند و در صورت تحمل شیر روزانه ۲۰ cc/kg/day به میزان روزهای قبل افزوده شد تا نهایتاً به ۱۵۰ cc/kg/day برسد. نوزادان شرکت‌کننده در این مطالعه توسط فردی که در این مطالعه نقشی نداشت و به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. در گروه اریترومایسین

اریترومایسین آنتی‌بیوتیکی است که بیان شده است دارای خاصیت پروکینتیک می‌باشد و برای درمان گاستروپارزی ناشی از دیابت، اسکلرودرما، ازوفازکتومی و واگوتومی در بالغین مورد استفاده قرار گرفته است [۹]. این خصوصیت عملکردی هم‌چنین درموارد بالینی دیگر بیماری‌ها شامل بیماری‌های دیس موتیلیتی دستگاه گوارش شامل رفلاکس گاستروازوفازیال، انسداد کاذب عملکردی مزمن و ایلیئوس پس از عمل جراحی کاربرد مثبت داشته است [۹]. به علاوه اخیراً نقش اریترومایسین به عنوان یک ماده پروکینتیک در نوزادان پره ترم و نوزادان Very Low Birth Weight (VLBW) در چندین مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی بررسی شده است. البته هم‌چنان اختلاف نظرهای فراوانی در مورد اثرات اریترومایسین بر تغذیه خوراکی نوزادان وجود دارد [۸، ۱۰-۱۹].

مطالعات انجام شده بر روی اریترومایسین و عدم تحمل تغذیه نوزادان به دو دسته پروفیلاکتیک (شروع دارو قبل از شروع علائم عدم تحمل شیر برای نوزاد) و درمانی (شروع دارو پس از شروع علائم عدم تحمل شیر برای نوزاد) تقسیم می‌شوند [۵]. مطالعاتی در این زمینه صورت گرفته است که از دوزهای مختلفی از این دارو استفاده کرده‌اند و هم‌چنین روش‌های اجرای متفاوتی داشته‌اند [۲۰]. اریترومایسین به عنوان یک پروکینتیک در بزرگسالان در ۲۰ سال گذشته بررسی و مورد استفاده قرار گرفته است و آگونیست رسپتورهای موتیلین بوده که بر روی کیسه صفرا و روده اثر می‌گذارد و موجب تحریک اعصاب روده و عضلات صاف روده می‌شود و موتیلیتی را افزایش می‌دهد و موجب انقباض قوی‌تر معده نیز می‌شود و مهاجرت کمپلکس‌های حرکتی روده را بهبود می‌بخشد [۲۱-۲۴].

مطالعه‌ای بر روی نوزادان پره مچور یا نارس با سن کم‌تر از ۳۲ هفته انجام شده است و این نوزادان اریترومایسین را به صورت High Dose دریافت کرده‌اند که این دارو موجب بهبودی در GI Dysmotility شده و عدم تحمل شیر توسط نوزادان را به صورت قابل توجهی بهبود بخشیده است [۱۶-۱۸]. مطالعات دیگری نیز وجود دارد که اریترومایسین را به صورت Low Dose برای نوزادان نارس تجویز کرده است و گزارش کرده است که این دوز از اریترومایسین موجب تسهیل تغذیه روده‌ای در نوزادان شده است و زمان دستیابی به تغذیه کامل روده‌ای را کوتاه‌تر کرده است [۱۱، ۲۵]. در بیش‌تر مطالعات صورت گرفته که از دوزهای High و Low این دارو استفاده کرده است اثرات سو جدی دیده نشده است [۸، ۱۰، ۱۱]. مطالعه‌ای بر روی نوزادان نارس بیان کرده است که استفاده از

نتایج

در این مطالعه ۱۵۹ نوزاد نارس برای ورود در مطالعه بررسی شدند و نهایتاً ۸۴ نوزاد وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۱۵ نوزاد به دلیل عدم تمایل والدین به تداوم شرکت در مطالعه، آنومالی مادرزادی مازور، آسفیکسی و وجود بیماری سیانوتیک مادرزادی قلبی از مطالعه خارج شدند. از ۶۹ نوزادی که پس تصادفی سازی وارد دو گروه اریترومایسین و پلاسیبو شدند ۳ نوزاد از گروه اریترومایسین و ۱ نوزاد از گروه پلاسیبو اطلاعاتشان یافت نگردید و نهایتاً ۶۴ نوزاد در دو گروه اریترومایسین (۲۶ نوزاد) و گروه پلاسیبو (۳۸ نوزاد) مطالعه را کامل کردند و مورد آنالیز قرار گرفتند (شکل ۱).

آزمون *t* مستقل نشان داد که بین دو گروه اختلاف معنی داری براساس سن و وزن وجود ندارد. میانگین سن حاملگی در گروه اریترومایسین و پلاسیبو به ترتیب $29/83 \pm 2/12$ و $30/30 \pm 2/75$ هفته بود ($P \text{ value} = 0/85$) و میانگین وزن تولد در گروه اریترومایسین $1198/65 \pm 297/78$ گرم و در گروه پلاسیبو $1236/32 \pm 305/84$ گرم بود ($P \text{ value} = 0/50$). هم چنین در این مطالعه ۵۰٪ (۱۳ نفر) در گروه اریترومایسین و ۳٪ (۲۱ نفر) افراد در گروه پلاسیبو جنسیت مذکر داشتند که طبق آزمون کای مجذور توزیع فراوانی جنسیت در دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشت ($P \text{ value} = 0/8$). (جدول ۱) سن شروع شیر در گروه اریترومایسین $2/88 \pm 2/95$ روز و در گروه پلاسیبو $2/63 \pm 1/46$ روز بود که بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت ($P \text{ value} = 0/24$) (جدول ۱).

طبق آزمون *t* مستقل، میانگین مدت زمانی که طول کشید تا حجم شیر نوزادان در دو گروه به 75 cc/kg/day ، ۱۱۰ و ۱۵۰ برسد در گروه پلاسیبو به طور معناداری بیش تر از گروه اریترومایسین بود (به ترتیب برای حجم های 75 cc/kg/day ، ۱۱۰ و ۱۵۰ در گروه اریترومایسین و پلاسیبو: $4/19$ و $6/84$ روز، $P \text{ value} < 0/001$)، ($9/08$ و $6/35$ روز، $P \text{ value} < 0/001$) (جدول ۲). هم چنین طبق آزمون من ویتنی میانگین تعداد موارد بروز عدم تحمل شیر و لاواژ در گروه اریترومایسین به طور معنی داری کم تر ($0/25 \pm 0/56$) از گروه پلاسیبو ($3/03 \pm 3/08$) بود ($P \text{ value} < 0/001$) (جدول ۲).

از طرفی گرچه بروز سپسیس بالینی پس از شروع مداخله در گروه اریترومایسین ۱۵/۴٪ و در گروه پلاسیبو ۲۴/۳٪ بود ولی طبق آزمون کای مجذور از نظر آماری معنادار نبود ($P \text{ value} = 0/45$) (جدول ۲). هم چنین طبق آزمون کای مجذور از نظر بروز NEC, CLD و IVH از نظر آماری تفاوت

علاوه بر شیر، شربت اریترومایسین (ساخت شرکت دارویی کیمیدارو (تهران، ایران) با دوز 20 mg/kg/day با تواتر هر ۶ ساعت (5 mg/kg/dose) نیز آغاز شد و برای ۸ روز ادامه یافت. در گروه پلاسیبو به میزان حجم معادل شربت اریترومایسین آب مقطر افزوده شد. سرنگ حاوی اریترومایسین و آب مقطر از نظر ظاهر، رنگ و کاور پوشاننده کاملاً با یکدیگر تشابه داشت. یک پرستار آموزش دیده که در این مطالعه نقشی نداشت سرنگ ها را شماره گذاری کرد و در اختیار همکاران این مطالعه قرار داد. همکار شرکت کننده در این مطالعه بدون اطلاع از محتویات داخل سرنگ این سرنگ ها را بین نوزادان تقسیم کرد. قبل از شروع مطالعه، مداخله به طور کامل برای والدین نوزادان توضیح داده و سپس فرم رضایت آگاهانه از آن ها دریافت شد.

نتایج اولیه و ثانویه. تعداد موارد بروز لاواژ پس از شروع مداخله و مدت زمان هایی که حجم شیر به 75 cc/kg/day ، ۱۱۰ و ۱۵۰ رسید، به عنوان برون داده های اولیه در نظر گرفته شد و موارد زیر به عنوان برون داده های ثانویه، تعداد روزهای وابستگی به اکسیژن، مدت زمان بستری در بیمارستان، بروز انتروکولیت نکروزان (Necrotizing enterocolitis (NEC))، بروز Intra ventricular Hemorrhage (IVH)، Patent Ductus Arteriosus (PDA)، Chronic Lung Disease (CLD)، بروز زردی کلاستاتیک QT interval، قبل و پس از مداخله، بروز سپسیس و مرگ. هم چنین استنوز هایپرتروفیک پیلوربا انجام سونوگرافی پیلور در ۴ هفتهگی مورد بررسی قرار گرفت.

حجم نمونه و آنالیز. حجم نمونه این مطالعه با ضریب اطمینان ۹۵٪، ۱/۹۶، ضریب توان آزمون ۸۰٪، ۰/۸۴ و حداقل تفاوت معناداری میانگین بین دو گروه ۰/۸ برابر با ۳۸ نفر در هر گروه محاسبه شد. نمونه گیری در این مطالعه به روش در دسترس انجام شد و نمونه ها جمع آوری گردید تا زمانی که کل نمونه ها تکمیل شد.

اطلاعات وارد نرم افزار Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ورژن ۱۸ (Chicago, IL, USA) شده و مورد آنالیز قرار گرفت. برای گزارش داده های کمی از میانگین و انحراف معیار و برای مقایسه متغیرهای کمی نرمال از آزمون های *t* مستقل و متغیرهای کمی غیرنرمال از آزمون من ویتنی و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای مجذور بین دو گروه استفاده شد. در این مطالعه $P \text{ value}$ کم تر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

زردی کلستاتیک از خود نشان نداند (P-value=۰/۴۱، آزمون کای مجذور).

جهت بررسی عوارض احتمالی اریترومایسین ارزیابی QT Interval در نوار قلب نوزادان دو گروه نشان داد که طبق آزمون t مستقل میانگین آن قبل از شروع مطالعه و هم‌چنین پس از پایان مداخله در دو گروه تفاوت چندانی با یکدیگر نداشته است (به ترتیب در گروه اریترومایسین و پلاسبو: ۰/۳۷ و ۰/۳۹، (P-value=۰/۱۳، ۰/۳۹ و (P-value=۰/۲۰، ۰/۳۹ (جدول ۲). هم‌چنین در هیچ‌یک از نوزادان شرکت‌کننده در مطالعه استنوز هیپرتروفیک پیلور مشاهده نشد و کشت‌های مدفوع انجام شده در ابتدا و در انتهای مطالعه در دو گروه تفاوتی با هم نداشتند و در هر دو گروه در همه موارد نرمال فلورا رشد نمود. میزان مرگ در گروه مورد ۳/۸٪ (۱ نفر) و در گروه کنترل ۷/۹٪ (۳ نفر) مشاهده شد (P-value=۰/۶۴، آزمون کای اسکوار) (جدول ۲).

معناداری در بین دو گروه نداشت (به ترتیب در گروه اریترومایسین و پلاسبو: (NEC: ۳/۸٪ و ۱۶/۲٪، P=۰/۲۲، (value)، (CLD: ۲۳/۱٪ و ۱۸،۷۵/۹٪، (P-value=۰/۳/۸) و ۲۱/۶٪، (P-value=۰/۰۶). اما طبق آزمون کای مجذور، بروز CLD و IVH در گروه اریترومایسین بیش‌تر از گروه پلاسبو بوده است اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبوده است (P-values=۰/۷۵، ۰/۰۶۹) (جدول ۲).

طبق آزمون من‌ویتنی، میانگین تعداد روزهای وابستگی نوزاد به اکسیژن و هم‌چنین طبق آزمون t مستقل میانگین مدت زمان بستری نوزادان در بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت [روزهای وابستگی به اکسیژن: (اریترومایسین: ۱۶/۶۹±۳۲/۸۵ روز، پلاسبو: ۱۷/۷۸±۱۷/۵۹ روز، P=۰/۸۳ value) و مدت زمان بستری: (اریترومایسین: ۳۱/۱۲±۱۷/۵۰ روز، پلاسبو: ۲۹/۷۳±۱۵/۲۲ روز، (P-value=۰/۳۹) (جدول ۲). بروز زردی نوع مستقیم تنها در یک نفر از نوزادان در گروه مورد رویت شده و هیچ‌یک از نوزادان در گروه شاهد



شکل ۱. دیاگرام CONSORT به منظور نشان دادن پیگیری بیماران در هر مرحله از مطالعه

جدول ۱. خصوصیات پایه ای نوزادان مورد مطالعه

متغیر	گروه اریترومایسین	گروه پلاسبو	P-value
سن تولد (هفته) b	۳۰/۳۰ ± ۲/۷۵	۲۹/۸۳ ± ۲/۱۲	۰/۸۵
وزن تولد (گرم) b	۱۱۹۸/۶۵ ± ۲۹۷/۷۸	۱۲۳۶/۳۲ ± ۳۰۵/۸۴	۰/۵
سن شروع شیر (روز) b	۳/۸۸ ± ۲/۹۵	۲/۶۳ ± ۱/۴۶	۰/۲۴
RDS a	۲۰ (۷۶/۹)	۳۴ (۸۹/۵)	۰/۲۹
NCPAP a	۱۸ (۶۹/۲)	۳۴ (۸۹/۵)	۰/۰۶

NCPAP: Nasal continuous positive airway pressure, RDS: respiratory distress syndrome

a یافته ها به صورت عدد و درصد ارائه شده است. b یافته ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

جدول ۲. پیامدهای اولیه و ثانویه نوزادی در دو گروه مورد مطالعه

پیامد	گروه اریترومایسین	گروه پلاسبو	P-value
مدت زمان طول کشیده برای رسیدن به حجم شیر ۷۵cc/kg/day (روز) b	۴/۱۹ ± ۰/۶۳	۶/۱۸ ± ۳/۸۳	* < ۰/۰۰۱
مدت زمان طول کشیده برای رسیدن به حجم شیر ۱۱۰ cc/kg/day (روز) b	۶/۳۵ ± ۰/۷۹	۹/۰۸ ± ۴/۰۳	* < ۰/۰۰۱
مدت زمان طول کشیده برای رسیدن به حجم شیر ۱۵۰ cc/kg/day (روز) b	۹ ± ۲/۸۱	۱۱/۴۶ ± ۴/۱۴	* < ۰/۰۰۱
بروز عدم تحمل شیر و لاواژ a	۰/۳۵ ± ۰/۵۶	۳/۰۳ ± ۳/۰۸	* < ۰/۰۰۱
سپسیس a	۴ (۱۵/۴)	۱۰ (۲۷)	۰/۴۵
NEC a	۱ (۳/۸)	۶ (۱۶/۳)	۰/۲۲
IVH a	۱ (۳/۸)	۸ (۲۱/۶)	۰/۰۶
PDA a	۵ (۱۹/۲)	۴ (۱۰/۸)	۰/۴۶
وابستگی به اکسیژن (روز) b	۱۶/۶۹ ± ۲۳/۱	۱۷/۷۸ ± ۱۷/۵۹	۰/۱۲
CLD a	۶ (۲۳/۱)	۷ (۱۸/۹)	۰/۷۵
QT Interval ابتدای مطالعه (ثانیه) b	۰/۳۷ ± ۰/۰۴	۰/۳۹ ± ۰/۰۴	۰/۴۹
QT Interval روز آخر مداخله (ثانیه) b	۰/۳۷ ± ۰/۰۵	۰/۳۹ ± ۰/۰۳	۰/۵
زردی کلساتییک a	۱ (۳/۸)	۰ (۰)	۰/۴۱
مدت زمان بستری (روز) b	۳۱/۱۲ ± ۱۷/۵	۲۹/۷۳ ± ۱۵/۲۲	۰/۷۵
مرگ a	۱ (۳/۸)	۳ (۷/۹)	۰/۶۴

NEC: Necrotizing enterocolitis, IVH: Intra ventricular Hemorrhage, PDA: Patent Ductus Arteriosus, CLD: Chronic Lung Disease

a یافته ها به صورت عدد و درصد ارائه شده است. b یافته ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. * P value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار است.

اریترومایسین در نوزادان کم تر از ۳۲ هفته استفاده کردند شاهد نتیجه موثر اریترومایسین در درمان عدم تحمل شیر در نوزادان نارس نسبت به گروه پلاسبو بودند. در مطالعه آن ها مدت زمان رسیدن به حجم تغذیه کامل در نوزادان تحت درمان با اریترومایسین خوراکی به طور متوسط ۷ روز (۶-۹ روز) و در نوزادان تحت درمان با پلاسبو ۱۳ روز (۵-۱۹ روز) بوده است و تعداد دفعات قطع شیر خوردن نوزادان در گروه تحت درمان با اریترومایسین ۱ بار (۰-۲ بار) و در گروه تحت درمان با پلاسبو ۹ بار (۲-۱۳ بار) بوده است و استفاده از اریترومایسین در درمان این بیماران بسیار موثر بود [۱۶].

ولی در چند مطالعه غیر همسو دیگر مدت زمانی که نوزاد به حجم کامل تغذیه می رسد در دو گروه دریافت کننده اریترومایسین و پلاسبو تفاوتی وجود نداشته است. در مطالعه Stenson و همکاران که غیر همسو با نتایج مطالعه ما بود، از انفوزیون ۱۵ mg/kg اریترومایسین سه بار در روز استفاده کردند، مدت زمانی که نوزاد به حجم کامل تغذیه می رسد در گروه تحت درمان با اریترومایسین ۸ روز و در گروه تحت درمان های روتین ۹ روز بود که تفاوت آماری در استفاده از

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه ما اثر دوز متوسط اریترومایسین بر روی درمان عدم تحمل تغذیه در نوزادان پره ترم تحت بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مدت زمان رسیدن به حجم شیر ۷۵ cc/kg/day، ۱۱۰ و ۱۵۰ در دو گروه تحت درمان با اریترومایسین و پلاسبو اندازه گیری شد که مدت زمان رسیدن به این حجم از شیر در گروه اریترومایسین به طور قابل توجه و معناداری کم تر از گروه پلاسبو بود که می تواند مطرح کننده تاثیر پروکینتیک این دوز از اریترومایسین بر روی عدم تحمل تغذیه در نوزادان پره ترم باشد. هم چنین استفاده از اریترومایسین داروی مطمئن بود که عوارض جانبی خاصی به همراه نداشت.

Cairns و همکاران نیز در یک مطالعه همسو مشاهده کردند نوزادانی که تحت درمان با اریترومایسین وریدی با دوز پایین قرار گرفتند در مقایسه با افرادی که تحت درمان با پلاسبو قرار گرفته اند مدت زمان کم تری طول کشیده است تا به حجم کامل تغذیه روده ای برسند [۱۴].

هم چنین در یک مطالعه همسو دیگر که توسط Nuntnarumit و همکارانش که از دوز بالای خوراکی

این مطالعه نیز مانند سایر مطالعات نقاط ضعف و قوتی داشته است. از نقاط قوت این مطالعه این است که در مطالعه ما با توجه به شیوع نسبتاً بالای عدم تحمل شیر در نوزادان نارس ما تا ۳ بار نوزادان دچار عدم تحمل شیر نمی‌شدند وارد مطالعه ما نمی‌کردیم. بعلاوه نوزادان دارای سپسیس نوزادی - به عنوان یکی از علل بروز عدم تحمل شیر - از مطالعه خارج می‌شدند. همچنین در این مطالعه اثر دوز متوسط اریترومایسین را در درمان بهبود تحمل تغذیه نوزادان بررسی شد که در مطالعات گذشته کم‌تر به آن پرداخته شده است و بیش‌تر دوزهای پایین و بالای ایندارو تحت بررسی قرار گرفته است. از محدودیت‌های این مطالعه حجم نمونه کوچک آن است که این حجم نمونه به قدری نیست که بتوان نتایج حاصل از این مطالعه را به کل جامعه تعمیم داد و برای تعمیم این نتایج مطالعات بیش‌تر با حجم نمونه بزرگ‌تری نیاز است. در این مطالعه تعداد روزهای NPO قبل از شروع شیر به طور معناداری در گروه مورد بیش‌تر از گروه شاهد بود و شاید نتیجه کسب شده در این مطالعه تحت تاثیر این شرایط نیز بوده است و شاید چون نوزادان در گروه دریافت‌کننده اریترومایسین تعداد روزهای NPO بیش‌تری داشته‌اند، بهبودی بهتری نیز در تحمل شیر پیدا کرده‌اند. در بیش‌تر مطالعات صورت گرفته تا کنون دوزهای مختلف اریترومایسین با پلاسبو مقایسه شده است و شاید بهتر است در آینده مطالعاتی نیز طراحی گردد که دوزهای مختلف این دارو را بر روی درمان عدم تحمل تغذیه بررسی و با یکدیگر مقایسه کند.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند خصوصاً والدین نوزادان نارس سپاسگزاریم.

منابع

- [1] Moreno Villares JM. Parenteral nutrition-associated liver disease. *NutrHosp* 2008; 23: 25-33.
- [2] Tazuke Y, Teitelbaum DH. Alteration of canalicular transporters in a mouse model of total parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 193-202.
- [3] Partovi S, Kianifar HR, GholamiRobatsangi M, Ghorbani Z, Saeidi R. Evaluation of massage with oil containing medium chain triglyceride on weight gaining in preterm. *Koomesh* 2009; 11: 1-6. (Persian).
- [4] Keshavarz M, Kiani A, Nasani L, Agha Hossaini F. Effect of touch therapy by mothers on weight gaining of preterm newborns. *Koomesh* 2012; 13: 240-246. (Persian).
- [5] Ng PC. Use of oral erythromycin for the treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Neonatology* 2009; 95: 97-104.
- [6] Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition—epidemiology. *Nutrition* 1998; 14: 153-157.
- [7] Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, Dicanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001; 139: 27-33.

اریترومایسین وجود نداشت [۸]. در یک مطالعه غیر همسو دیگر که توسط Patole و همکاران که بر روی ۷۳ نوزاد از اریترومایسین اورال استفاده شد مدت زمان رسیدن به حجم کامل تغذیه در گروه تحت درمان با اریترومایسین ۹۳/۵ ساعت و در گروه پلاسبو ۱۰۴ ساعت بود که تفاوت آماری از این نظر وجود نداشت [۱۰].

هم‌چنین در یک مطالعه غیر همسو، از دوز پایین اریترومایسین به مدت ۸ روز در نوزادان ۲۹-۳۶ هفته استفاده شد و بین زمان دستیابی به تغذیه کامل روده‌ای بین این نوزادان و گروه کنترل تفاوتی مشاهده نشد [۱۲].

استفاده از دوز متوسط اریترومایسین توسط محققین محدود بوده ولی با این وجود بعضی مطالعات مانند Yan-Yan Ng و همکاران با تجویز دوز متوسط اریترومایسین بر روی نوزادان پره ترم شاهد کاهش شدید مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل روده‌ای در مقایسه با پلاسبو بودند. در مطالعه آن‌ها که بر روی ۴۵ نوزاد انجام شده است از ۵ mg/kg/dose اریترومایسین اورال هر ۶ ساعت برای ۱۴ روز استفاده شد و مدت زمان رسیدن به تغذیه کامل در گروه تحت درمان با اریترومایسین ۳۶/۵±۷/۴ روز و در گروه کنترل ۵۴/۷±۲۳/۳ روز بود که نتایج این مطالعه با مطالعه ما همسو بود [۱۹].

علاوه بر این در مطالعه ما بروز عوارض احتمالی دارو مانند افزایش QT interval، زردی کلساتیکی، استنوز هایپرتروفیک پیلور و هم‌چنین تغییر در فلور نرمال مدفوعی در هیچ‌یک از نوزادان هر دو گروه و خصوصاً گروه اریترومایسین رخ نداد و این بیانگر بی‌خطر بودن اریترومایسین در نوزادان نارس می‌باشد. بر اساس آنچه ما بررسی کردیم در مطالعات دیگری که بر روی اریترومایسین به‌صورت پروفیلاکسی انجام شده است هیچ مورد از بروز استنوز هایپرتروفیک پیلور و یا تغییر در فلور نرمال مدفوعی و هم‌چنین دیگر عوارض دارو مشاهده نشده است [۲۸، ۲۷].

اریترومایسین با دوز متوسط می‌تواند در کاهش دفعات موارد عدم تحمل شیر و بهبود میانگین زمان رسیدن به حجم کامل شیر در نوزادان نارس تاثیر مطلوبی داشته باشد بعلاوه به نظر می‌رسد داروی بی‌خطری برای این نوزادان باشد.

با توجه به آن‌که مطالعاتی وجود دارد که از دوزهای بالا و پایین این دارو استفاده شده است و گاهی نتایج مطلوبی دریافت نکرده‌اند مطرح‌کننده این موضوع باشد که دوزهای بسیار پایین و یا بسیار بالای دارو اثرات پروکینتیک مطلوبی نداشته است و شاید بهتر باشد مطالعات بیش‌تری بر روی دوز متوسط این دارو انجام شود.

- [18] Ng PC, Lee CH, Wong SP, Lam HS, Liu FY, So KW, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology* 2007; 132: 1726-1739.
- [19] Ng YY, Su PH, Chen JY, Quek YW, Hu JM, Lee IC, et al., Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance. *PediatrNeonatal* 2012; 53: 34-40.
- [20] Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001815.
- [21] Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 347-358.
- [22] Peeters TL. Erythromycin and other macrolides as prokinetic agents. *Gastroenterology* 1993; 105: 1886-1899.
- [23] Di Lorenzo C, Flores AF, Tomomasa T, Hyman PE. Effect of erythromycin on antroduodenal motility in children with chronic functional gastrointestinal symptoms. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1399-1404.
- [24] Jadcherla SR, Klee G, Berseth CL. Regulation of migrating motor complexes by motilin and pancreatic polypeptide in human infants. *Pediatr Res* 1997; 42: 365-369.
- [25] Mohammadzadeh M, Ghazinour M, Iranpour R. Efficacy of prophylactic oral erythromycin to improve enteral feeding tolerance in preterm infants: a randomised controlled study. *Singapore Med J* 2010; 51: 952-956.
- [26] So KW, Ng PC. Erythromycin and gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Eastern J Med* 2010; 15: 146-150.
- [27] Su BH, Lin HC. Erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr* 2007; 150: e30.
- [28] Patole S, Rao S, Doherty D. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F301-F306.
- [8] Stenson BJ, Middlemist L, Lyon AJ. Influence of erythromycin on establishment of feeding in preterm infants: observations from a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F212-F214.
- [9] Ng PC, Fok TF, Lee CH, Wong W, Cheung KL. Erythromycin treatment for gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 148-150.
- [10] Patole SK, Almonte R, Kadalraja R, Tuladhar R, Muller R, Whitehall JS. Can prophylactic oral erythromycin reduce time to full enteral feeds in preterm neonates? *Int J Clin Pract* 2000; 54: 504-508.
- [11] Oei J, Lui K. A placebo-controlled trial of low-dose erythromycin to promote feed tolerance in preterm infants. *Acta Paediatr* 2001; 90: 904-908.
- [12] ElHennawy AA, Sparks JW, Armentrout D, Huseby V, Berseth CL. Erythromycin fails to improve feeding outcome in feeding-intolerant preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 281-286.
- [13] Ng SC, Gomez JM, Rajadurai VS, Saw SM, Quak SH. Establishing enteral feeding in preterm infants with feeding intolerance: a randomized controlled study of low-dose erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 554-558.
- [14] Cairns P, et al. Randomised controlled trial of low-dose erythromycin in preterm infants with feed intolerance. in *Pediatric Research*. 2002. Int Pediatric Research Foundation, Inc 351 West Camden ST, Baltimore MD 21201-2436 USA.
- [15] Aly H, Abdel-Hady H, Khashaba M, El-Badry N. Erythromycin and feeding intolerance in premature infants: a randomized trial. *J Perinatol* 2007; 27: 39-43.
- [16] Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr* 2006; 148: 600-605.
- [17] Ng PC1, So KW, Fung KS, Lee CH, Fok TF, Wong E, et al. Randomised controlled study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F177-F182.

Oral erythromycin and feeding intolerance in preterm infants

Amir Mohammad Armanian (M.D)^{*1}, Ashraf Sadat Mousavi (M.D)¹, Nima Salehimehr (M.D)²

1- Dept. of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Dept. of Health, Al-Mahdi University of Medical Sciences, Sepahan Shahr, Isfahan, Iran

* Corresponding author. +98 3136210008 armanian@med.mui.ac.ir

Received: 30 Jan 2018; Accepted: 5 Sep 2018

Introduction: Milk intolerance is a common problem in a preterm neonate with low birth weight, which results in the need to feed through the vessel with its many complications. Erythromycin is an antibiotic with prokinetic properties that can have beneficial effects in the treatment of this disorder. This study was performed to evaluate the effect of moderate dose erythromycin on the treatment of intolerance to nutrition in preterm infants.

Materials and Methods: In this randomized clinical trial, the neonates were randomly divided into two groups receiving erythromycin (20 mg/kg/day) or placebo, and the number of cases of milk intolerance (milk lavage), milk filling time, necrotizing enterocolitis, duration of hospitalization, probable complications of erythromycin, such as hypertrophic pyloric stenosis, and other cases were compared in both groups.

Results: 64 preterm infants with the mean gestational age of 30.1 ± 2.49 weeks were studied. The number of milk intolerance and the mean milk filling time (150 cc/kg/day) were significantly lower in the erythromycin group than in the control group ($P < 0.05$). Other variables were not significantly different between the two groups of erythromycin and placebo ($P > 0.05$).

Conclusion: Erythromycin with a moderate dose was effective in reducing the incidence of milk intolerance and improving the mean time to reach the full volume of milk in premature neonates with low birth weight, and it appeared to be a safe drug for these neonates.

Keywords: Erythromycin, Newborn Infant, Premature Infant.