

بررسی تاثیر اریترومايسين خوراکی بر روی میزان تحمل شیر در نوزادان نارس

دکتر هما بابائی^۱، دکتر سجاد جلیلیان^۲، دکتر منصور رضایی^۳

نویسنده‌ی مسوول: کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، گروه کودکان Homa_babaei@kums.ac.ir

دریافت: ۹۱/۱۱/۲۳ پذیرش: ۹۲/۶/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: عدم تحمل شیر به علت دیس‌موتیلیتی دستگاه گوارش یک مشکل شایع در نوزادان نارس می‌باشد. اریترومايسين اثرات پروکینیتیک بر روی حرکت معده و روده دارد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر اریترومايسين خوراکی بر روی میزان تحمل شیر در نوزادان نارس بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی بر روی ۷۰ نوزاد نارس، با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۴ هفته، که در بخش مراقبت‌های ویژه نوزادان بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه بستری بودند، انجام گرفت. ۳۵ نوزاد در گروه کنترل تنها شیر مادر دریافت کردند و ۳۵ نوزاد در گروه درمان علاوه بر شیر مادر، اریترومايسين خوراکی ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت به مدت ۱۰ روز دریافت نمودند. زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی، مدت زمان بستری در بیمارستان، دفعات استفراغ روزانه و حجم باقیمانده لاواژ معده در دو گروه با استفاده از آزمون‌های t و مجذور کای مقایسه شدند.

یافته‌ها: تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر توزیع جنسی، وزن تولد، سن حاملگی و سن شروع تغذیه وجود نداشت. همچنین زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی نیز در دو گروه اختلاف چشم‌گیری نداشت ($P=0/058$). دفعات حجم باقیمانده‌ی معده در گروه کنترل به‌طور چشم‌گیری بیشتر از گروه درمان بود ($5/11 \pm 2/92$ در مقابل $2/23 \pm 1/88$) ($P=0/003$). هیچ یک از نوزادان در دو گروه دچار انتروکولیت نکروزان، آریتمی قلبی و استنوز هیپرتروفیک پیلور نشدند.

نتیجه‌گیری: استفاده پروفیلاکتیک از اریترومايسين خوراکی با دز پیشنهادی در نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته باعث کاهش حجم باقیمانده معده می‌شود؛ اما زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی را کاهش نمی‌دهد.

واژگان کلیدی: اریترومايسين، تحمل شیر، نوزاد نارس، استفراغ

مقدمه

در نوزادان نارس در مقایسه با نوزادان رسیده به کندی صورت می‌گیرد، علت این مساله نیز عملکرد حرکتی ضعیف دئودنوم و عدم هماهنگی بین آنتر معده و دئودنوم می‌باشد (۲). نارس بودن سیستم حرکتی روده سبب تاخیر در زمان تخلیه‌ی معده و کند شدن حرکت روده در نوزادان نارس می‌شود،

عدم تحمل شیر در نوزادان نارس یک مشکل شایع می‌باشد که سبب طولانی تر شدن زمان بستری این نوزادان در بیمارستان می‌شود (۱). یکی از علل اصلی عدم تحمل شیر در نوزادان نارس به‌ویژه در سنین بارداری کمتر از ۳۴ هفته، هایپوموتیلیتی دستگاه گوارش می‌باشد. تخلیه‌ی معده

۱- فوق تخصص نوزادان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۲- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳- دکترای آمار زیستی، استادیار مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

خوراکی در مقابل فرم تزریقی و یا مربوط به تفاوت در سن حاملگی نوزادان مورد مطالعه باشد (۷-۹). با توجه به اینکه عدم تحمل شیر به علت دیس موتیلیتی دستگاه گوارش یک مشکل شایع در نوزادان نارس می‌باشد بنابراین ما در این تحقیق بر آن شدیم که تاثیر اریترومایسین خوراکی را بر روی میزان تحمل شیر در نوزادان نارس را بررسی کنیم.

روش بررسی

این کارآزمایی بالینی پس از کسب تاییدیه کمیته اخلاق از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و اخذ رضایت‌نامه کتبی از والدین در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با کد IRCT201110104961N5 ثبت شد و بر روی نوزادان نارس بستری در بخش نوزادان بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه به مدت یک سال از تاریخ مرداد ۱۳۹۰ لغایت مرداد ۱۳۹۱ انجام گردید. به دلیل اینکه در این مطالعه، هدف ما بررسی تاثیر پروفیلاکتیک اریترومایسین بر روی میزان تحمل شیر در نوزادان نارس بود، ما تمامی نوزادان نرسی را که سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۴ هفته داشتند و وزن تولد آنها براساس منحنی‌های استاندارد موجود (۱۰) متناسب با سن حاملگی‌شان بود و سن بعد از تولد آنها در شروع مطالعه کمتر از ۳ روز بود و از شیر مادر تغذیه می‌کردند را وارد مطالعه نمودیم. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: آسفیکسی شدید، بیماری سیانوز دهنده‌ی قلبی، ناهنجاری‌های مادرزادی روده، انتروکولیت نکروزان، تهویه‌ی مصنوعی توسط ونتیلاتو، سابقه‌ی جراحی، اختلالات الکترولیتی، ابتلا به سپسیس در زمان ورود به مطالعه، سابقه‌ی مصرف ایندومتاسین و تغذیه‌ی نوزاد با شیر خشک بود. حداقل حجم نمونه با لحاظ کردن توان آزمون معادل ۹۰ درصد و حدود اطمینان ۹۵ درصد برای هر گروه ۳۵ نوزاد محاسبه شد. نوزادان مورد مطالعه با استفاده از جدول اعداد تصادفی و پاکت‌های بسته، جهت رعایت Blindness در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول

این هاپیوموتیلیتی خود را به صورت دیستانسیون شکمی، افزایش حجم باقی مانده‌ی معده و گاهی یبوست نشان می‌دهد. در صورت بروز علائم فوق باید تغذیه‌ی روده‌ای را قطع و تغذیه کامل وریدی را شروع نمود. مطالعات انجام شده در انسان و حیوانات نشان داده که تغذیه‌ی انترال (روده‌ای) برای اجتناب از آتروفی و عملکرد غیر طبیعی روده‌ها ضروری است. بنابراین لازم است در صورت امکان هر چه سریع‌تر تغذیه‌ی خوراکی را برای نوزاد شروع نمود و ادامه داد. رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی (Full Enteral Feeding) یعنی دریافت و تحمل شیر به میزان ۱۵۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز توسط نوزاد که بتواند کالری کافی برای وزن‌گیری را دریافت نماید، یک نگرانی در نوزادان نارس می‌باشد گاهی رسیدن به این حجم از شیر نیاز به چندین هفته وقت دارد (۳ و ۴). اریترومایسین یک آنتی‌بیوتیک ماکرولید است که اثر آگونیست بر روی گیرنده موتیلین دارد و می‌تواند به رسپتورهای موتیلین متصل شود، همچنین بر روی معده و ابتدای روده کوچک نیز اثرات پروکینتیک دارد که سبب تسریع در تخلیه معده می‌شود (۵). با توجه به اینکه سطح موتیلین در نوزادان نارس به ویژه با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته پایین می‌باشد این مساله می‌تواند سبب تاخیر در تخلیه روده و در نتیجه طولانی شدن زمان ترانزیت روده و نهایتاً عدم تحمل شیر شود. بنابراین در این نوزادان از تغذیه نسبی یا کامل وریدی (Total parenteral nutrition) استفاده می‌شود اما استفاده از این روش تغذیه‌ای همراه با خطرات عدیده‌ای از جمله عملکرد غیر طبیعی کبد، عفونت‌های بیمارستانی، تاخیر در رشد و سایر مشکلات می‌باشد (۶). مطالعاتی که در ارتباط با تاثیر اریترومایسین بر روی میزان تحمل شیر در نوزادان نارس انجام شده است نتایج متفاوتی را ارائه نموده که می‌تواند مربوط به روش اجرا مطالعه باشد برای مثال: استفاده به صورت پروفیلاکسی در مقابل درمان، دوز کم در مقابل دوز ضد میکروبی، فرم

پرستار مربوطه توزین شدند. در ضمن با توجه به اینکه استنوزهیپرتروفیک پیلور از عوارض نادر اریترومیسین بود در این مطالعه در طی مدت زمان بستری نوزاد، به پرستار مربوطه و پس از ترخیص از بخش نوزادان به والدین آموزش کافی در مورد مشخصات و علایم استفرغ ناشی از استنوز پیلور داده شد تا در صورت بروز این علامت نوزاد از نظر استنوز هیپرتروفیک پیلوراز طریق معاینه‌ی فیزیکی و در صورت لزوم انجام سونوگرافی پیلور بررسی شود.

تمام اطلاعات مربوط به نوزادان مورد مطالعه در فرم‌هایی که از قبل بدین منظور تهیه و تنظیم شده بود، جمع‌آوری شد. برای داده‌های کمی ابتدا آزمون کلموگراف - اسمیرنوف (KS) جهت نرمالیتی انجام شد، سپس برای مقایسه‌ی داده‌های کمی نرمال بین دو گروه از آزمون T مستقل و برای کمی غیر نرمال از آزمون U - من - وینتی استفاده شد. برای داده‌های کیفی از آزمون مجذور کای استفاده گردید.

یافته‌ها

در مجموع ۷۰ نوزاد نارس در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد ۳۵ نوزاد در گروه کنترل و ۳۵ نوزاد در گروه درمان قرار داشتند، در طی مطالعه ۳ نوزاد فوت شدند که به ترتیب ۲ نوزاد در گروه کنترل و یک نوزاد در گروه درمان بود. هر ۳ مورد فوت به علت بروز سپسیس بود. میزان فوت در دو گروه دقیقاً برابر با میزان بروز سپسیس بود زیرا تمام موارد سپسیس منجر به فوت شده بود. میزان بروز سپسیس و فوت در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معناداری نداشت ($P=1/00$). بین دو گروه مورد مطالعه از نظر توزیع جنسی، میانگین وزن هنگام تولد، میانگین سن داخل رحمی و میانگین سن بعد از تولد نوزادان در هنگام شروع تغذیه با شیر تفاوت معناداری وجود نداشت (جدول ۱).
زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی یعنی حجم شیر دریافتی به میزان ۱۵۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

به عنوان شاهد در نظر گرفته شد که جهت تغذیه آن‌ها از شیر مادر به تنهایی استفاده شد. اما گروه دوم (درمان) علاوه بر شیر مادر اریترومیسین خوراکی را به صورت ملح اتیل سوکسینات با دوز ۲/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت به مدت ۱۰ روز علاوه بر شیر مادر دریافت نمودند. با توجه به اینکه هماهنگی میان مکیدن و بلعیدن شیر در نوزادان نارس تا سن ۳۴ هفته حامگی وجود ندارد، نحوه‌ی تغذیه در تمامی نوزادان مورد مطالعه از طریق گاوآژ بود. بر اساس پروتوکول بخش نوزادان بیمارستان امام رضا(ع) کرمانشاه شیر مادر با دوز روزانه ۲۰ تا ۲۵ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق لوله‌ی نازوگاستریک یا اوروگاستریک شروع، و در صورت تحمل به میزان ۲۵ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز افزایش می‌یافت تا حجم شیر دریافتی توسط نوزاد به میزان ۱۵۰ سی‌سی به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (تغذیه‌ی کامل خوراکی) در روز برسد. فواصل دفعات تغذیه هر ۳ ساعت بود. با توجه به اینکه هدف اصلی این مطالعه بررسی تاثیر اریترومیسین بر روی زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی و اهداف ثانویه آن بررسی مدت زمان بستری در بیمارستان و عوارض دارویی ناشی از اریترومیسین بود؛ نوزادان مورد مطالعه در هر دو گروه روزانه از نظر وجود استفرغ، میزان رزیدوی معده، وجود علایم سپسیس و یا انتروکولیت نکروزان و میزان وزن گیری و آریتمی قلبی کنترل می‌شدند. نحوه‌ی اندازه‌گیری رزیدی و معده (حجم باقی مانده معده) به این صورت بود که قبل از هر نوبت تغذیه نوزاد که هر ۳ ساعت یک‌بار انجام می‌شد، حجم باقی مانده شیر گاوآژ شده وعده‌ی قبلی، از معده لاواژ و برحسب میلی‌لیتر در روز ثبت می‌شد. زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی و مدت زمان بستری در بیمارستان نیز بر حسب روز در پایان مطالعه ثبت شد. نوزادان مورد مطالعه در طی بستری تحت مانیتورینگ قلبی جهت بررسی از نظر آریتمی قرار داشتند. همچنین نوزادان مذکور روزانه توسط

در روز یکی از موارد مورد بررسی در مطالعه‌ی ما بود که اگرچه این زمان در گروه درمان کمتر از گروه کنترل بود، اما از لحاظ آماری این اختلاف معنادار نبود (جدول ۲).

جدول ۱. مشخصات نوزادان مورد مطالعه در هر دو گروه

P-value	گروه درمان	گروه کنترل	
	16 (45/7%)	17 (48/6%)	دختر
0/811			جنس
	19 (54/3%)	18 (51/4%)	پسر
0/333	1300 ± 346	1251/43 ± 373	میانگین وزن تولد (گرم)
0/976	30/09 ± 2	31/03 ± 3	میانگین سن حاملگی (هفته)
0/085	2/18 ± 1/1	2/31 ± 1/2	میانگین سن شروع تغذیه (روز)

جدول ۲. مقایسه میانگین نتایج بدست آمده در دو گروه کنترل و درمان

P-value	گروه درمان	گروه کنترل	نتایج
0/058	9/628 ± 3/67	11/857 ± 5/75	زمان رسیدن به تغذیه کامل خوراکی (روز)
0/392	13/685 ± 5/80	15/028 ± 7/15	مدت زمان بستری در بیمارستان (روز)
0/326	1/31 ± 1/09	3/09 ± 2/29	دفعات استفراغ در روز
0/510	7/78 ± 0/228	7/01 ± 0/942	میزان وزن گیری روزانه (گرم)
0/003	2/23 ± 1/88	5/11 ± 2/92	رزیدوی معده در روز (میلی لیتر)

دچار آریتمی ناشی از مصرف اریترومایسین نشدند.

بحث

نتیجه‌ی مطالعه حاضر نشان داد که تجویز پروبیلاکتیک اریترومایسین با دوز ۲/۵ میلی گرم در کیلوگرم هر ۶ ساعت به نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۴ هفته باعث کاهش رزیدوی معده می‌شود. اما مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی و یا مدت زمان بستری در بیمارستان را کاهش نمی‌دهد. این مساله همان‌طور که در سایر مطالعات نشان داده شده است (۱۵-۱۱)، ناشی از اثر پروکینتیک قوی

بین مدت زمان بستری در بیمارستان بر حسب روز، میانگین وزن‌گیری روزانه بر حسب گرم و دفعات استفراغ در روز نیز از لحاظ آماری اختلاف چشم‌گیری بین دو گروه وجود نداشت. رزیدوی معده در طول مطالعه در گروه درمان با میانگین ۲/۲۳ ± ۱/۸۸ کمتر از گروه کنترل با میانگین ۵/۱۱ ± ۲/۹۲ میلی لیتر در روز بود که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود ($P=0/003$). انتروکولیت نکروزان در هیچ کدام از دو گروه مشاهده نشد. در پیگیری یک ماهه‌ی انجام شده نیز هیچ‌گونه موردی از استنوز هیپرتروفیک پیلور گزارش نشد و در طول درمان نیز هیچ‌کدام از نوزادان

اریترومايسين در محل معده و ابتدای روده کوچک می‌باشد. شواهد موجود بیان‌گر این مساله است که اثرات اریترومايسين از طریق فعال سازی رسپتورهای موتيلين بر روی نوروں‌های کولينژريك و عضله‌ی صاف قسمت پروگزيمال سيستم گوارشی اعمال می‌شود. تحريك رسپتورهای موتيلين سبب افزایش انقباضات آتر معده و افزایش تون قسمت پروگزيمال معده، ساپرس فشار امواج پيلور (که همراه با کاهش مقاومت قسمت خروجی پيلوراست) و افزایش تعداد انقباضات دئودنوم می‌شود (۱۷ و ۱۶). کاهش رزیدوی معده در مطالعه‌ی ما نیز نشان دهنده‌ی تاثیر بیشتر اریترومايسين با دوز مذکور بر روی تخلیه‌ی معده بود اما بر روی موتيليتی روده تاثیر نداشت، به همین دلیل نتوانست مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی را کاهش دهد. در مطالعه‌ای که توسط ال‌هنای و همکاران بر روی ۲۷ نوزاد نارس انجام شد، نشان دادند که اریترومايسين خوراکی با دوز ۶ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، به مدت ۸ روز نتوانست میزان تحمل شیر در این نوزادان را افزایش دهد (۱۸). عدم تاثیر اریترومايسين در این مطالعه شاید بدین دلیل باشد که دوز مصرفی نتوانسته است غلظت خونی کافی برای اعمال اثرات پروکينيتک ایجاد کند، به هر حال تفاوت در ویژگی‌های نوزادان مورد مطالعه از جمله سن حاملگی، سن بعد از تولد و نوع تغذیه نیز از سایر عوامل تاثیرگذار می‌باشد. در مطالعه‌ی دیگری اریترومايسين با دوز کم به مدت یک هفته سبب کاهش مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی نشد (۱۹). اما در مطالعه‌ای که توسط آلاي و همکاران با دوز کم اریترومايسين خوراکی به میزان ۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز بر روی نوزادان دارای سن حاملگی بیش از ۳۲ هفته انجام شد، نشان داد که میزان تحمل شیر افزایش یافت و مدت زمان دریافت تغذیه‌ی کامل وریدی نیز در آن‌ها کوتاه‌تر بود (۲۰). علت متفاوت بودن نتیجه‌ی این مطالعه با مطالعه‌ی ما شاید بدین دلیل باشد که در مطالعه‌ی اخیر فقط از نوزادان با سن حاملگی

بالای ۳۲ هفته استفاده شده است و در این نوزادان احتمالاً تکامل رسپتورهای موتيلين بیشتر باشد بنابراین به این دلیل موتيليتی دستگاه گوارش افزایش یافته و در نتیجه میزان تحمل شیر در آن‌ها بیشتر شده است. در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که اریترومايسين خوراکی با دوز متوسط (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۶ ساعت) به مدت ۱۴ روز در نوزادان نارس با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم سبب افزایش میزان تحمل شیر شده است (۲۱). در یک مطالعه که توسط ان‌جی و همکاران بر روی ۱۸۲ نوزاد با وزن تولد کمتر از ۱۵۰۰ گرم که حجم شیر دریافتی آن‌ها در روز ۱۴ بعد از تولد کمتر از ۷۵cc/kg/day بود و انسداد آناٹوميک دستگاه گوارش نداشتند، انجام شد در گروه مداخله اریترومايسين با دوز بالا (۱۲/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۶ ساعت به مدت ۱۴ روز) سبب تحمل بهتر شیر شد و هیچ‌گونه عارضه‌ی جانبی در ارتباط با اریترومايسين گزارش نشد (۲۲). همانطوری که نتایج مطالعات فوق نشان می‌دهد اریترومايسين با دوز متوسط و بالا میزان تحمل شیر را افزایش می‌دهد، محققان نشان دادند که افزایش در تون قسمت پروگزيمال معده یا کاهش در تون پيلور می‌تواند توجه‌کننده‌ی این نتایج باشد. در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که اریترومايسين با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۱۰ روز در نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۲ هفته مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی را کوتاه نمی‌کند، اما سبب وزن‌گیری بهتر در آن‌ها می‌شود (۲۳). عدم تاثیر دوز بالای اریترومايسين در کوتاه نمودن زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی در این مطالعه، شاید بدین دلیل باشد که این بررسی بر روی نوزادانی انجام شد که از شیر خشک برای تغذیه‌ی آن‌ها استفاده می‌شد. مصرف شیر خشک به خودی خود می‌تواند سبب تاخیر در تخلیه‌ی معده در مقایسه با نوزادان شیر مادر خوار شود. همان‌طور که نتایج مطالعات فوق نشان داد به نظر می‌رسد تاثیر اریترومايسين به دو عامل بستگی دارد، دوز دارو و سن

می‌رسد فواید اریترومایسین برای درمان دیس موتیلیتی دستگاه گوارش در نوزادان نارس بیش از مضرات آن باشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که اریترومایسین با دز کم (۲/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۶ ساعت در روز) باعث افزایش پرستالتیسم معده و در نتیجه کاهش رزیدوی و معده می‌شود. اما در کل بر روی مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی و مدت زمان بستری نوزاد تاثیری ندارد. با توجه به اینکه دوز کم اریترومایسین در افزایش تحمل شیر موثر نبوده است، این احتمال مطرح می‌شود که اگر اریترومایسین با دز بالا 40 میلی‌گرم در کیلوگرم مورد استفاده قرار گیرد، ممکن است باعث افزایش پرستالتیسم روده و در نتیجه کاهش مدت زمان رسیدن به تغذیه‌ی کامل خوراکی شود. این مقاله منتج از پایان‌نامه دانشجویی آقای سجاد جلیلیان جهت اخذ درجه دکترای حرفه‌ای از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه می‌باشد.

References

- 1- Ng PC. Use of oral erythromycin for the treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Neonatology*. 2009; 95: 97-104.
- 2- Ittman PI, Amarnath R, Berseth CL. Gestational maturation of antroduodenal motor activity in preterm and term infants. *Dig Dis Sci*. 1992; 37: 14-19.
- 3- Waldemar ACarlo. Prematurity and intrauterine growth retardation. In: kliegman R, Stanton B, Behrman R. Nelson text book of pediatrics. 19th edition, Philadelphia: saunders. 2011; 555-64.

حاملگی نوزاد. در دوز پایین رسپتورهای نورونی تحریک می‌شود و در دوزهای بالا رسپتورهای عضلانی تحریک می‌شود که سبب افزایش انقباضات و حرکت روده می‌شود. در مورد تاثیر سن حاملگی به‌نظر می‌رسد تعداد رسپتورهای موتیلین با بالا رفتن سن حاملگی جنین افزایش می‌یابد که این افزایش در سن حاملگی بالای ۳۲ هفته چشم‌گیرتر می‌باشد. با این حال همانطوری که در مطالعه‌ی ان‌جی و همکاران نیز نشان داده شده است (۲۴)، هنوز شواهد کافی در مورد استفاده از دوز بالا یا پایین اریترومایسین برای افزایش میزان تحمل شیر در نوزادان نارس وجود ندارد و لازم است در این زمینه مطالعات بیشتری صورت گیرد. علی‌رغم اینکه تاثیر اریترومایسین در تسهیل تغذیه‌ی خوراکی در نوزادان، در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است، اما هنوز در مورد عوارض جانبی این دارو، به‌ویژه ایجاد استنوز هیپرتروفیک پیلور نگرانی‌هایی وجود دارد. در مطالعات متعدد نشان داده شده است که ارتباط ضعیفی بین مصرف اریترومایسین و ایجاد استنوز هیپرتروفیک پیلور وجود دارد (۸-۱۲). بنابراین به نظر

- 4- Patole S, Rao S, Doherty D. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005; 90: F301-6.
- 5- King Woon So, Pak C Ng. Erythromycin and gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Eastern Journal of Medicine*. 2010; 146-150.
- 6- Poindexter B, Denne S. Nutrition and metabolism in the high – risk neonate. In: neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds), Elsevier Mosby; 2011. 1: 643-65.

- 7- Mohammadzadeh M, Ghazinour M, Iranpour R. Efficacy of prophylactic oral erythromycin to improve enteral feeding tolerance in preterm infants: a randomized controlled study. *Singapore Med J*. 2010; 51: 952-56.
- 8- Patole SK, Almonte R, Kadalraja R, Tuladhara 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.
- 9- Hauben M, Amsden GW. The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental? *Drug Saf*. 2002; 25: 929-42.
- 10- Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Bendas chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003; 3: 13.
- 11- Razzaq A, Safdar CA, Ali S. Erythromycin establishes early oral feeding in neonates operated for congenital intestinal atresias. *Pediatr Surg Int*. 2009; 25: 361-4.
- 12- Nuntnarumit P, Kiatchosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. *J Pediatr*. 2006; 148: 600-5.
- 13- Gokmen T, Oguz SS, Bozdag S, Erdev O, Uras N, Dilmen U.A controlled trial of erythromycin and UDCA in premature infants during parenteral nutrition in minimizing feeding intolerance and liver function abnormalities. *J Perinatol*. 2012; 32: 123-8.
- 14- Costalos C, Gounaris A, Varhalama E, Kokori F, Alexiou N, Kolovou E. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 23-25.
- 15- Ng PC, So KW, Fung KS, et al. Randomised controlled study of oral erythromycin for treatment of gastrointestinal dysmotility in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2001; 84: 177-182.
- 16- Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*. 1986; 31: 157-61.
- 17- Venkatasubramani N, Rudolph CD, Sood MR. Erythromycin lacks colon prokinetic effect in children with functional gastrointestinal disorders: a retrospective study. *BMC Gastroenterology*. 2008; 8: 38.
- 18- 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: 281-6.
- 19- 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: 554-8.
- 20- 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.

- 21- Ng YY, Su PH, Chen JY, et al. Efficacy of intermediate-dose oral erythromycin on very low birth weight infants with feeding intolerance. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53: 34-40.
- 22- Ng PC, Lee CH, Wong SP, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. *Gastroenterology*. 2007; 132: 1726-39.
- 23- Mansi Y, Abdelaziz N, Ezzeldin Z, Ibrahim R. Randomized controlled trial of a high dose of oral erythromycin for the treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Neonatology*. 2011; 100: 290-4.
- 24- Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 16; CD001815.

Effect of Oral Erythromycin on Milk Tolerance in Preterm Neonates

Babaei H¹, Jalilian S¹, Rezaei M²

¹Dept. of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

²Dept. of Biostatistics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Babaei H, Dept. of Pediatrics, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

E-mail: Homa_babaei@kums.ac.ir

Received: 11 Feb 2013 **Accepted:** 9 Sep 2013

Background and Objective: Milk intolerance due to gastrointestinal dysmotility is a common problem among preterm neonates. Erythromycin has a prokinetic effect on gastrointestinal motility. The purpose of this study was to assess the effectiveness of oral erythromycin in preterm neonates on milk tolerance.

Materials and Methods: This clinical trial was conducted on 70 preterm neonates with a gestational age of 28 to 34 weeks who were admitted to the neonatal intensive care unit of Imam Reza (AS) Hospital in Kermanshah, Iran. Thirty-five infants in the control group received breast milk alone and 35 neonates in the treatment group received 2.5mg/kg oral erythromycin every 6 hours for 10 days in addition to breast milk. The time taken to reach full enteral feeding, duration of hospitalization, daily vomiting episodes and residual volume of gastric lavage were compared in the two groups by t- test and chi- square test.

Results: There was no significant difference between the two groups regarding their sex distribution, birth weight, gestational age and onset of feeding. Also, there was no significant difference between the two groups in the time to reach full enteral feeding ($P=0.058$). The number of gastric residue episodes was significantly higher in the control group than in the treatment group (5.11 ± 2.92 versus 2.23 ± 1.88 $P = 0.003$). None of the neonates in the two groups developed necrotizing enterocolitis, cardiac arrhythmias, and hypertrophic pyloric stenosis.

Conclusion: Prophylactic use of recommended dose of oral erythromycin in preterm neonates with a gestational age of less than 34 weeks reduces gastric residue but does not reduce the time to reach full enteral feeding.

Keywords: Erythromycin, Milk tolerance, Preterm neonates, Vomiting