

## مقایسه‌ی اثر آزیترومايسين و اريترومايسين در کاهش عوارض پارگی زودرس کیسه آب: یک مطالعه‌ی کار آزمایي بالینی

محدثه بشارتی<sup>۱</sup>، عطیه جواهری<sup>۲</sup>، نوشین حاتمی‌زاده<sup>۳</sup>، فریماه شمسی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** پارگی زودرس پیش از موعد پرده‌های جنینی (PPROM (Preterm premature rupture of membranes یکی از علل مرگ‌ومیر پری‌ناتال می‌باشد. مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی تأثیر آزیترومايسين و اريترومايسين بر روی پیامدهای بارداری در مادران مبتلا به PPRM انجام شد.

**روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی، مادران باردار با تشخیص PPRM با سن حاملگی ۳۴-۲۴ هفته تحت درمان با دو رژیم دارویی قرار گرفتند. گروه A (۳۰ نفر) آزیترومايسين خوراکی یک گرم تک‌دوز و گروه B (۳۰ نفر) اريترومايسين خوراکی ۴۰۰ میلی‌گرم، هر ۶ ساعت یکبار به مدت ۷ روز دریافت کردند. همچنین هر دو گروه با ۲ گرم آمپی‌سیلین وریدی هر ۶ ساعت یکبار به مدت ۴۸ ساعت و سپس آموکسی‌سیلین خوراکی ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت یکبار به مدت ۵ روز تحت درمان قرار گرفتند. سپس پیامد اولیه شامل زمان تأخیر و کوریوآمینونیت کلینیکال و پیامد ثانویه شامل نوع زایمان، مایع آمنیون آغشته به مکنونوم، آندومتريت پست پارتوم، سپسیس نوزادی، نرخ تولد زنده و وزن نوزاد در دو گروه مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** در گروه دریافت‌کننده‌ی آزیترومايسين در مقایسه با گروه دریافت‌کننده‌ی اريترومايسين، زمان تأخیر به‌طور معنی‌داری افزایش و آندومتريت پست پارتوم و سپسیس نوزادی با روش تشخیص آزمایشگاهی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در حالی که در سایر عوارض، اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های این مطالعه نشان داد، آزیترومايسين در افزایش زمان تأخیر و کاهش آندومتريت پست پارتوم و سپسیس نوزادی در زنان مبتلا به PPRM مؤثرتر از اريترومايسين می‌باشد، بنابراین می‌تواند به‌عنوان جایگزین اريترومايسين در درمان پارگی زودرس کیسه‌ی آب استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** آزیترومايسين؛ اريترومايسين؛ PPRM؛ عوارض بارداری

**ارجاع:** بشارتی محدثه، جواهری عطیه، حاتمی‌زاده نوشین، شمسی فریماه. مقایسه‌ی اثر آزیترومايسين و اريترومايسين در کاهش عوارض پارگی زودرس کیسه آب: یک مطالعه‌ی کار آزمایي بالینی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۲؛ ۴۱ (۷۳۰): ۶۵۱-۶۴۳

### مقدمه

پارگی زودرس پیش از موعد پرده‌های جنینی (PPROM (Preterm premature rupture of membranes معمولاً به‌عنوان پارگی پرده‌های جنین قبل از هفته‌ی ۳۷ بارداری تعریف می‌شود (۱). در زمان ترم، غشاهای جنین دچار تغییرات فیزیکی و بیوشیمیایی از جمله افزایش فعالیت کلاژنولیتیک (تجزیه‌ی کلاژن) و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی) شده و ساختار خود را از دست می‌دهند. این تغییرات غشاهای جنین را ضعیف

نموده و پارگی در زمانی که رحم منقبض می‌شود تا امکان زایمان فراهم شود رخ می‌دهد (۲). پارگی غشاء قبل از ترم (PPROM) معمولاً پاتولوژیک بوده و سلامت مادر و نوزاد را به خطر می‌اندازد (۳، ۴).

اتیولوژی و پاتوفیزیولوژی دقیق ابتلا به PPRM مشخص نیست. با این حال، مطالعات قبلی گزارش نموده‌اند عواملی مانند سابقه‌ی قبلی زایمان زودرس، سابقه‌ی عفونت‌های مقاربتی، زندگی در وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، سیگار کشیدن، اتساع بیش از حد رحم (به دلیل پلی‌هیدرآمنیوس و حاملگی‌های متعدد)، سرکلاژ،

۱- دانشجوی گروه زنان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

۲- دانشیار، گروه زنان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۳- استادیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: عطیه جواهری؛ دانشیار، گروه زنان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

۶۸ ساعت در پلاسما و بیش از ۶۰ ساعت در بافت‌ها) امکان تجویز تک‌دوز آن را جهت عفونت‌های حاد باکتریایی فراهم می‌کند (۱۶). نیمه‌ی عمر نهایی آن در زنان باردار حدود ۷۸ ساعت تخمین زده شده است (۱۸).

Navathe و همکاران، پیشنهاد نمودند که آزیترومايسين به دليل سهولت تجویز، اثرات نامطلوب و هزینه‌ی کمتر بر اريترومايسين ارجحیت دارد (۱۹). با توجه به اهمیت PPRM و عوارض ناشی از آن و همچنین مشخص نبودن مؤثرترین آنتی‌بیوتیک در کاهش این عوارض، ما بر آن شدیم تا به مقایسه‌ی اثر دو آنتی‌بیوتیک آزیترومايسين و اريترومايسين در بیماران با PPRM بپردازیم.

### روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور می‌باشد که با هدف مقایسه‌ی دو آنتی‌بیوتیک آزیترومايسين و اريترومايسين بر پیامد بارداری در زنان با پارگی زودرس كيسه‌ی آب انجام شد. جامعه‌ی آماری این مطالعه، زنان با سن بارداری بیشتر از ۲۴ و کمتر از ۳۴ هفته مراجعه‌کننده به بیمارستان شهید صدوقی یزد در نیمه‌ی اول سال ۱۴۰۱ بودند. زنان با سن بارداری کمتر از ۲۴ هفته، زنانی که قبل از مراجعه، آنتی‌بیوتیک دیگری دریافت کرده بودند، زنان با سرکلاژ، دیابت بارداری، زنان با آنومالی جنینی مادرزادی یا کشنده، زنان با سابقه‌ی تروما یا آسیبی که منجر به PPRM شده باشد از مطالعه خارج شدند. این مطالعه پس از تأیید توسط کمیته‌ی اخلاق بر روی ۶۰ بیمار با PPRM انجام شد.

هدف از مطالعه به همه‌ی شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و قبل از شروع مطالعه تمام شرکت‌کنندگان فرم رضایت آگاهانه را امضاء کردند. اطلاعات دموگرافیک، سابقه‌ی استعمال دخانیات، مصرف آنتی‌بیوتیک و سایر داروها، سابقه‌ی خونریزی در سه‌ماهه‌ی دوم و سوم از طریق چک‌لیست محقق ساخته جمع‌آوری شد.

بیماران به‌صورت رندوم به ۲ گروه تقسیم شدند. به این ترتیب که ابتدا با استفاده از نرم‌افزار Random allocation software و رز ۱۰۰ تحت ویندوز، توالی تصادفی را به روش تخصیص تصادفی ساده ایجاد نمودیم. در این جدول از یک تا ۳۶ را مشخص کرده و هر شماره به یک گروه مداخله (A یا B) اختصاص داده شد. به اولین مراجعه‌کننده‌ی واجد شرایط عدد ۱، دومین فرد، عدد ۲ و به همین ترتیب تا ۶۰ بیمار، یک عدد تخصیص داده شد. به‌منظور کور بودن تخصیص تصادفی، توسط فرد سومی که از مداخله‌ها بی‌اطلاع بود و به‌وسیله‌ی این جدول، مراجعین در گروه‌های مداخله (A یا B) قرار داده می‌شدند. زمانی که فرد واجد شرایط مراجعه می‌کرد بر اساس شماره‌ی فرد، گروه مداخله به صوت تلفنی از فرد سوم سؤال می‌شد.

آمنیوستنز، التهاب ثانویه به عفونت دسیدوال، فیزیولوژی غیرطبیعی غشای آمنیوتیک، نارسایی دهانه‌ی رحم، سن کمتر از ۲۰ سال و بالاتر از ۳۵ سال، مولتی پارتور بودن، خونریزی قبل از زایمان، فاصله‌ی بین بارداری کمتر از ۶ ماه و سقط جنین، خطر ابتلا به PPRM را افزایش می‌دهند (۳، ۵، ۶). یکی از شایع‌ترین عوارض PPRM زایمان زودرس است که در یک‌سوم (۳۰-۴۰ درصد) از تمام زایمان‌های زودرس نقش دارد (۷-۹).

به‌طورکلی، دوره‌ی تأخیر که زمان پارگی غشاء تا زایمان است با سن حاملگی که در آن PPRM رخ می‌دهد، نسبت معکوس دارد. به‌عنوان مثال، یک مطالعه‌ی بزرگ بر روی بیماران در زمان ترم نشان داد که ۹۵ درصد از بیماران در مدت تقریباً یک روز پس از PROM زایمان کرده‌اند، نتایج مطالعه‌ی دیگری بر روی بیماران مبتلا به PPRM زودرس بین ۱۶ تا ۲۶ هفته نشان داد که ۵۷ درصد از بیماران در عرض یک هفته زایمان نموده و ۲۲ درصد یک دوره‌ی تأخیر چهار هفته‌ای داشته‌اند. هنگامی که PROM خیلی زود اتفاق می‌افتد، نوزاد زنده مانده ممکن است دچار عوارضی شامل پرنزیشن نادرست، فشردگی بند ناف، الیگوهدرآمنیوس، انتروکولیت نکروزان، اختلالات عصبی، خونریزی داخل بطنی و سندرم دیسترس تنفسی شوند (۱۰).

اریترومايسين جهت درمان عفونت‌های تنفسی مختلف از جمله پنومونی اکتسابی از جامعه، بیماری لژیونر، پیشگیری از کونژوکتیویت نوزادان و کلامیدیا و در دوران بارداری، نیز جهت جلوگیری از عفونت استرپتوکوک گروه B در نوزادان استفاده می‌شود (۱۱) اريترومايسين به مولکول RNA ریبوزومی S-۲۳ در زیر واحد S-۵۰ ریبوزوم باکتری متصل شده و به این طریق باعث انسداد سنتز زنجیره‌ی پپتیدی و در نهایت باعث مهار سنتز پروتئین می‌شود (۱۲، ۱۳).

آزیترومايسين همچنین در درمان عفونت‌های مجاری تنفسی و ژنیکولوژیک مشترک، از جمله کلامیدیا تراکوماتیس، نایسریا گونوره، اوره‌آپلازما اوره‌آلیتیوکوم و مایکوپلازما ژینتالیوم مؤثر است (۱۴) و تکثیر آزمایشگاهی چندین ویروس از جمله راینوویروس، آنفلوانزا A، اتروویروس‌ها و کروناویروس‌ها را کاهش می‌دهد (۱۵). پوشش‌دهی آنتی‌بیوتیکی آزیترومايسين همچنین شامل توکسوپلازما گوندی و تریپونما پالیدوم است که در عفونت‌های جنینی / پری‌ناتال با عوارض فاجعه‌بار بالقوه همراه هستند (۱۶)

مشخص شده است که آزیترومايسين دارای حجم توزیع بالا و کلیرانس پلاسمایی سریع است که منعکس‌کننده‌ی غلظت بالای بافتی، متابولیسم و دفع است. علاوه بر این، به سختی متابولیزه شده و برخلاف اريترومايسين، آنزیم‌های سیتوکروم CYP (Cytochrome) را درگیر نمی‌کند (۱۷). نیمه‌ی عمر پلاسمایی و داخل سلولی آن

## يافته‌ها

مشخصات دموگرافيك شركت‌كنندگان در اين مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. ميانگين سني گروه دريافت‌كننده‌ي آزيترومايسين  $28/93 \pm 5/95$  سال (دامنه‌ي ۱۸ تا ۴۱ سال) و گروه دريافت‌كننده‌ي اريترومايسين  $28/25 \pm 7/30$  سال (دامنه‌ي ۱۷ تا ۴۱ سال) بود.

BMI (Body mass index) گروه‌هاي دريافت‌كننده‌ي آزيترومايسين و اريترومايسين به ترتيب  $29/12 \pm 2/81$  Kg/m<sup>2</sup> و  $28/25 \pm 3/85$  Kg/m<sup>2</sup> بود. اختلاف آماري معني‌داري بين اطلاعات دموگرافيك دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/05$ ).

در گروه درمان شده با آزيترومايسين ۱۰ نفر (۳۳/۳) و در گروه درمان شده با اريترومايسين ۵ نفر (۱۶/۷ درصد) بيماري زمينه‌اي داشتند كه اختلاف مشاهده شده از نظر آماري معني‌دار نبود ( $P = 0/12$ ).

جدول ۲، متغيرهاي باروري را نشان مي‌دهد. همان‌گونه كه نتايج جدول ۲ نشان مي‌دهد، سن حاملگي در گروه‌هاي دريافت‌كننده‌ي آزيترومايسين و اريترومايسين به ترتيب  $29/65 \pm 2/60$  و  $29/21 \pm 30/65$  هفته بود. سن زيمان در گروه دريافت‌كننده‌ي آزيترومايسين  $29/98 \pm 31/45$  هفته و در گروه دريافت‌كننده‌ي اريترومايسين  $29/10 \pm 31/72$  هفته بود. آپگار نوزاد در گروه‌هاي دريافت‌كننده‌ي آزيترومايسين و اريترومايسين به ترتيب  $8/00 \pm 2/30$  و  $7/90 \pm 1/70$  بود كه هيچ يك از اختلافات مشاهده شده بين دو گروه از نظر آماري معني‌دار نبودند. ميانگين تعداد حاملگي‌هاي فرد، تعداد تولد زنده و تعداد سقط در گروه درماني آزيترومايسين به ترتيب  $1/33 \pm 2/43$ ،  $1/09 \pm 1/10$  و  $0/50 \pm 0/23$  و در گروه درماني اريترومايسين به ترتيب  $1/60 \pm 2/80$ ،  $1/16 \pm 1/23$  و  $0/68 \pm 0/33$  بود كه اختلافات مشاهده شده از نظر آماري معني‌دار نبودند. در گروه درمان شده با آزيترومايسين ۲۴ نفر (۸۰ درصد) و در گروه درمان شده با اريترومايسين ۱۷ نفر (۵۶/۷۰ درصد) هيچ‌گونه سابقه‌ي سقطي نداشتند.

گروه A تحت درمان با آزيترومايسين خوراكي يك گرم تك دوز، آمپي سيلين ورودي ۲ گرم هر ۶ ساعت يكبار به مدت ۴۸ ساعت و سپس آموكسي سيلين خوراكي ۲۵۰ ميلي‌گرم هر ۸ ساعت يكبار به مدت ۵ روز قرار مي‌گيرند.

گروه B تحت درمان با اريترومايسين خوراكي ۴۰۰ ميلي‌گرم هر ۶ ساعت يكبار به مدت ۷ روز قرار گرفتند.

همچنين هر دو گروه با ۲ گرم آمپي سيلين ورودي هر ۶ ساعت يكبار به مدت ۴۸ ساعت و سپس آموكسي سيلين خوراكي ۲۵۰ ميلي‌گرم هر ۸ ساعت يكبار به مدت ۵ روز تحت درمان قرار گرفتند. Primary outcome شامل Latency period و كوريوآمينونيست بود. كوريوآمينونيست از طريق كرايترياي باليني يا بافت‌شناسي تشخيص داده مي‌شود. كرايترياي باليني كوريوآمينونيست شامل درجه حرارت مادري بالای ۳۸ درجه‌ي سانتی‌گراد بدون كانون ساير عفونت‌ها، تاكي كاردی جنين ۱۶۰ و تاكي كاردی مادر بالای ۱۰۰ می‌باشد.

Secondary outcome شامل نوع زيمان، مابع آمينون آغشته به مكونيوم، آندومتريت پست پارتوم و سپسيس نوزادي، نرخ تولد زنده و وزن نوزاد است. آندومتريت پست پارتوم با وجود تب بالای ۳۸ درجه‌ي سانتی‌گراد، بدون كانون ديگر عفونت، و تندر نس فونديوس در معايه‌ي فيزيكي در دوره‌ي پس از زيمان مشخص مي‌شود. سپسيس نوزادي به هر دو روش كشت خون مثبت بعد از ۷۲ ساعت و روش آزمايشگاهي (وجود لكوسيتوز و CRP (C-reactive protein) مثبت) تشخيص داده شد. تمام اطلاعات توسط پژوهشگر ثبت شد.

داده‌ها در يك فرم گردآوري داده كه به همين منظور تهيه شده ثبت گرديد. داده‌هاي جمع‌آوري شده، وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ي ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. براي گزارش نتايج به‌دست آمده از شاخص‌هاي توصيفي استفاده گرديد. براي مقايسه‌ي ميانگين متغيرهاي كمی در دو گروه از آزمون t-test و براي بررسي فراواني متغيرهاي كيفي در دو گروه از آزمون Chi-square استفاده شد. سطح معني‌داري  $P > 0/05$  در نظر گرفته شد.

جدول ۱. توزيع فراواني مشخصات دموگرافيك دو گروه مادران باردار مبتلا به PPROM تحت درمان با داروهاي اريترومايسين و آزيترومايسين

P *	گروه درمان شده با اريترومايسين		گروه درمان شده با آزيترومايسين	
	ميانگين ± انحراف معيار		ميانگين ± انحراف معيار	
۰/۲۹	$7/30 \pm 30/77$		$5/95 \pm 28/93$	
۰/۸۰	$8/34 \pm 163/07$		$6/87 \pm 163/57$	
۰/۲۰	$9/77 \pm 74/80$		$9/33 \pm 77/97$	
۰/۳۲	$3/85 \pm 28/25$		$2/81 \pm 29/12$	

\*: Independent Sample T-Test

جدول ۲. تعیین و مقایسه‌ی متغیرهای باروری در دو گروه مورد بررسی

متغیرها	گروه درمان شده با آزیترومايسين میانگین ± انحراف معیار	گروه درمان شده با اريترومايسين میانگین ± انحراف معیار	P *
سن حاملگی (هفته)	۲/۶۰ ± ۲۹/۶۵	۲/۲۱ ± ۳۰/۶۵	۰/۱۶
سن زایمان (هفته)	۲/۹۸ ± ۳۱/۴۵	۲/۱۰ ± ۳۱/۷۲	۰/۶۸
آپگار نوزاد	۲/۳۰ ± ۸/۰۰	۱/۷۰ ± ۷/۹۰	۰/۸۰
تعداد حاملگی‌های فرد	۱/۳۳ ± ۲/۴۳	۱/۶۰ ± ۲/۸۰	۰/۳۴
تعداد تولدهای زنده	۱/۰۹ ± ۱/۱۰	۱/۱۶ ± ۱/۲۳	۰/۶۵
تعداد سقط	۰/۵۰ ± ۰/۲۳	۰/۶۸ ± ۰/۳۳	۰/۰۶

\* Independent Sample T-Test

معنی‌داری بیشتر از گروه درمان شده با اريترومايسين بود (P = ۰/۰۳).

نتایج عوارض نوزادی در جدول ۴ آورده شده است. همانگونه که نتایج نشان می‌دهد اختلاف معنی‌دار آماری بین دو گروه از نظر مورتالیتی نوزاد، مایع آمنیون آغشته به مکنونیوم و سپسیس نوزادی به روش کشت مثبت مشاهده نشد (جدول ۴).

در حالی که سپسیس نوزادی به روش آزمایشگاهی در گروه درمانی با آزیترومايسين و اريترومايسين به ترتیب در ۷ نفر (۲۳/۳۰ درصد) و ۱۵ نفر (۵۰ درصد) گزارش شد که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود (P = ۰/۰۳). در واقع در گروه درمانی آزیترومايسين این عارضه ۷۰ درصد کمتر از گروه درمانی اريترومايسين بود (جدول ۴).

وزن تولد نوزاد نیز در گروه درمان شده با آزیترومايسين بیشتر از گروه درمان شده با اريترومايسين بود، اما اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۰) (جدول ۴).

همچنین در گروه درمان شده با آزیترومايسين، ۵ نفر (۱۶/۷۰ درصد) سابقه‌ی یک‌بار سقط و ۱ نفر (۳/۳۰ درصد) سابقه‌ی دو بار سقط را داشتند که این آمار در گروه درمان شده با اريترومايسين به ترتیب ۱۰ نفر (۳۳/۳۰ درصد) و ۳ نفر (۱۰ درصد) بود که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۴). در هر دو گروه درمانی، ۹ نفر (۳۰ درصد) اولین حاملگی را تجربه می‌کردند.

جدول ۳، عوارض مادری شامل دوره‌ی تأخیر، اندومتريت پست پارتوم، کوریوآمنیوتیت و نوع زایمان را نشان می‌دهد. همان‌گونه که نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد، اختلاف مشاهده شده در نوع زایمان و عارضه‌ی کوریوآمنیوتیت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود (P > ۰/۰۵). در گروه درمانی آزیترومايسين عارضه‌ی آندومتريت پست پارتوم مشاهده نشد در حالی که در گروه دریافت‌کننده‌ی اريترومايسين، ۵ نفر (۱۶/۷۰ درصد) دچار عارضه شدند و اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود (P < ۰/۰۵). Latency period نیز در گروه درمان شده با آزیترومايسين به‌طور

جدول ۳. تعیین و مقایسه‌ی پارامترهای مادری در دو گروه مورد بررسی

پارامترها	گروه درمان شده با آزیترومايسين تعداد (درصد)	گروه درمان شده با اريترومايسين تعداد (درصد)	P-value	OR***
نوع زایمان	طبیعی ۱۰ (۳۳/۳۰)	۱۵ (۵۰)	*۰/۵۶	۲/۰۷
سزارین	۲۰ (۶۶/۷۰)	۱۵ (۵۰)		
کوریوآمنیوتیت	دارد ۵ (۱۶/۷۰)	۶ (۲۰)	*۰/۷۴	۰/۸۰
ندارد	۲۵ (۸۳/۳۰)	۲۴ (۸۰)		
آندومتريت پست پارتوم	دارد ۰ (۰)	۵ (۱۶/۷۰)	*۰/۰۵	-
ندارد	۳۰ (۱۰۰)	۲۵ (۸۳/۳۰)		
میانگین ± انحراف معیار دوره‌ی تأخیر (روز)	۷/۵۷ ± ۸/۲۳	۷/۹۱ ± ۱۲/۵۷	**۰/۰۳	

\*: Chi-square test

\*\*\*: Independent Sample T-Test

\*\*\*: گروه رفتاری: گروه درمان شده با اريترومايسين

جدول ۴. تعیین و مقایسه‌ی پارامترهای نوزادی در دو گروه مورد بررسی

OR***	P	گروه درمان شده با اريترومايسين تعداد (درصد)	گروه درمان شده با آزیترومايسين تعداد (درصد)	پارامترها
۰/۵۰	*،۰/۳۲	۲۳ (۷۶/۷۰)	۲۶ (۸۶/۷۰)	مورتالیتی نوزاد
		۷ (۲۳/۳۰)	۴ (۱۳/۳۰)	فوت شده
۲/۰۷	*،۰/۵۶	۱ (۳/۳۰)	۲ (۶/۷۰)	مایع آمنیون آغشته به مکونیوم
		۲۹ (۹۶/۷۰)	۲۸ (۹۳/۳۰)	ندارد
۰/۲۲	*،۰/۳۵	۴ (۱۳/۳۰)	۱ (۳/۳۰)	سپسیس نوزادی
		۲۶ (۸۶/۷۰)	۲۹ (۹۶/۷۰)	(کشت خون)****
۰/۳	*،۰/۰۳	۱۵ (۵۰)	۷ (۲۳/۳۰)	سپسیس نوزادی
		۱۵ (۵۰)	۲۳ (۷۶/۷۰)	(آزمایشگاهی)*****
				میانگین $\pm$ انحراف معیار
	۰/۱**	۰/۵۰ $\pm$ ۱/۸۶۹	۰/۵۴ $\pm$ ۱/۶۴۴	وزن نوزاد (کیلوگرم)

\*: Chi-square test; \*\*: Independent Sample T-Test

\*\*\*: گروه رفرنس: گروه درمان شده با اريترومايسين؛ \*\*\*\*: کشت خون مثبت بعد از ۷۲ ساعت؛ \*\*\*\*\*: تشخیص آزمایشگاهی بر اساس لکوسیتوز و CRP

دهنده‌ی آموزش و آگاهی‌بخشی مناسب به بیماران در مورد فاکتورهای خطر به‌خصوص در ماه‌های انتهایی بارداری و توصیه به مراجعه‌ی سریع و همچنین تشخیص و تسلط کادر درمان مرکز درمانی مطالعه‌ی حاضر باشد، همچنین استفاده از سولفات منیزوم به عنوان نوروپروتکتیو در افزایش Latency period از دیگر نکات تفاوت در این مطالعات می‌باشد.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همچنین نشان داد، آزیترومايسين در کاهش اندومتريت پست پارتوم مؤثرتر از اريترومايسين بوده است به‌طوری‌که در گروه آزیترومايسين تنها ۳/۳ درصد از بیماران دچار این عارضه شدند و این عدد در بیماران درمان شده با اريترومايسين ۲۳/۳ درصد بود.

مطالعه‌ی انجام شده توسط Martingano و همکاران همانند مطالعه‌ی حاضر، این نتیجه را تأیید کرد (۲۳). همچنین نتایج مطالعه‌ی Abdelfattah و همکاران نشان داد، ۱۴/۵ درصد بیماران درمان شده با آزیترومايسين ۵۰۰ میلی‌گرم دچار اندومتريت پست پارتوم شده بودند، درحالی‌که این عدد در بیماران درمان نشده با آزیترومايسين ۱۰۰۰ میلی‌گرم، ۲/۹ درصد بود (۲۷). بنابراین دز یک گرم آزیترومايسين همانند آنچه در مطالعه‌ی حاضر به بیماران تجویز شد بر روی کاهش اندومتريت پست پارتوم مؤثر می‌باشد.

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر تفاوتی در کوریوآمینیوتیت بالینی در مادران درمان شده با آنتی‌بیوتیک آزیترومايسين در مقایسه با اريترومايسين نشان نداد. این نتیجه همسو با مطالعات انجام شده توسط Navathe و همکاران (۱۹)، Mohamed و همکاران (۲۴) و Pierson و همکاران (۲۵) می‌باشد. بر خلاف این، تعدادی از مطالعات گزارش می‌کنند اگرچه تفاوت معنی‌داری در کوریوآمینیوتیت

## بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در مقایسه‌ی عوارض و پیامدهای بارداری بر روی ۶۰ بیمار با PPROM که تحت درمان با دو نوع رژیم آنتی‌بیوتیکی آزیترومايسين خوراکی به میزان یک گرم به صورت تک‌دوز و اريترومايسين وریدی همراه با آموکسی‌سیلین قرار گرفته بودند، نشان داد که آزیترومايسين به‌طور مؤثر می‌تواند سبب کاهش آندومتريت پست پارتوم (۳/۳ در مقابل ۲۳/۳ درصد) و سپسیس نوزادی با روش تشخیص تست آزمایشگاهی (۲۳/۳ در مقابل ۵۰ درصد) و همچنین طولانی شدن Latency Period (۱۲/۵ در مقابل ۸/۲ روز) شود.

بطور مشابه، در مطالعه‌ی انجام شده توسط Fitzgibbon و همکاران بر روی ۱۵۶ بیمار با PPROM، نتایج نشان داد دوره‌ی تأخیر در بیماران درمان شده با رژیم آزیترومايسين در مقایسه با اريترومايسين بطور معنی‌داری (۵ روز در مقابل ۲ روز) بیشتر بود (۲۰)، در حالی‌که برخی مطالعات منتشر شده نشان داده‌اند که تأثیر این دو آنتی‌بیوتیک در افزایش زمان تأخیری مشابه یکدیگر است (۱۹، ۲۱-۲۶). ازجمله در یک مطالعه‌ی مروری در سال ۲۰۲۱ توسط Seaman و همکاران در بررسی ۵ مطالعه با ۱۲۸۵ شرکت‌کننده، زمان تأخیر در بیماران دریافت‌کننده‌ی آزیترومايسين و اريترومايسين مشابه بود (۲۱). از تفاوت‌های موجود در این مطالعات این نکته قابل‌تأمل است که در تمام این مطالعات، میانگین زمان تأخیر حدود ۶/۵ روز (از حداقل ۲ روز تا حداکثر ۹/۶ روز) بود. درحالی‌که در مطالعه‌ی حاضر این عدد از ۸/۲ روز در بیماران اريترومايسين تا ۱۲/۵ روز در بیماران درمان شده با آزیترومايسين می‌باشد که نسبت به سایر مطالعات، زمان تأخیری بالاتری را نشان می‌دهد که می‌تواند نشان

۲۸ درصد) و در گروه آزیترومايسين (۲۲/۷ درصد) گزارش نمودند که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود (۲۵)

نتایج مطالعه‌ی حاضر در بررسی نوع زایمان، تفاوت معنی‌داری را بین دو گروه آنتی‌بیوتیکی نشان نداد. در تضاد با نتایج مطالعه‌ی حاضر، در مطالعه‌ی Finneran و همکاران، میزان سزارین در گروه دریافت‌کننده‌ی آزیترومايسين کمتر بود (۲۹ درصد در مقابل ۴۸ درصد) که این نتیجه می‌تواند ناشی از عدم همزمانی انجام مطالعه بر روی دو گروه دریافت‌کننده‌ی آنتی‌بیوتیک در مطالعه‌ی Finneran و همکاران باشد (۲۶).

در مجموع علت پیامدهای مادری و نوزادی کمتر در رژیم آزیترومايسين در مقایسه با اريترومايسين می‌تواند به این علت باشد که با وجود ساختار و طیف پوشش میکروبی بسیار مشابه این دو آنتی‌بیوتیک، خواص فارماکوکینتیک آن‌ها متفاوت است، آزیترومايسين نیمه عمر طولانی‌تری (۳ روز) به خصوص در میومتر (۷۰ ساعت) نسبت به اريترومايسين (۱/۶ ساعت) دارد. علاوه بر این، به دلیل کاهش عوارض گوارشی، تحمل بهتری دارد (۳۰، ۳۱). این امر به اثربخشی آزیترومايسين به ویژه در دوز منفرد بالا کمک می‌کند که با غلظت‌های بالای بافتی و سطوح درمانی پایدار برای مدت طولانی‌تر همراه است (۳۲).

### نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که آزیترومايسين در کاهش آندومتريت پست پارتم، سپسیس نوزادی و افزایش Latency Period نسبت به اريترومايسين در زنان با PPROM مؤثرتر می‌باشد، این درحالی است که تفاوت معنی‌داری در میزان کوریوآمنیونیت، مایع آمنیون آغشته به مکنونوم، نرخ تولد زنده و وزن تولد بین دو گروه دیده نشد. بنابراین آزیترومايسين می‌تواند به عنوان جایگزینی مناسب برای اريترومايسين در درمان انتظاری پارگی زودرس كيسه‌ی آب در نظر گرفته شود.

**پیشنهادها:** با توجه به اینکه گروهی از مطالعات موارد دیگری را مورد مطالعه و بررسی قرار داده بودند، پیشنهاد می‌گردد موارد زیر در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد:

- بررسی دوزهای مختلف آزیترومايسين در بهبود پیامد بارداری در این گروه از بیماران
- بررسی کوریوآمنیونیت پاتولوژیک علاوه بر کوریوآمنیونیت کلینیکال
- بررسی فراوانی عوارض مادری و یا جنینی در دو گروه درمانی
- بررسی عوارض، هزینه‌ی درمانی و میزان رضایت بیمار.

پاتولوژیکال بین دو گروه وجود ندارد اما آزیترومايسين در کاهش کوریوآمنیونیت کلینیکال مؤثرتر بوده است (۱۹، ۲۳، ۲۴).

Navathe و همکاران گزارش نمودند، آزیترومايسين نسبت به اريترومايسين، نه تنها سبب کاهش معنی‌داری کوریوآمنیونیت کلینیکال شده است بلکه کم‌ترین میزان بروز کوریوآمنیونیت در رژیم ۵ روزه آزیترومايسين بوده است (۱۹). بطور مشابه، متآنالیز Seaman و همکاران نیز نشان داد کوریوآمنیونیت بالینی در زنان تحت درمان با آزیترومايسين کمتر از زنان تحت درمان با اريترومايسين می‌باشد (۲۱). بنابراین تفاوت در نحوه‌ی تشخیص کوریوآمنیونیت (کلینیکال یا پاتولوژیکال)، نوع رژیم درمانی و همچنین امکانات بهداشتی و درمانی مناطق مختلف می‌تواند در تفاوت نتایج تأثیرگذار باشد.

نتایج مطالعه‌ی حاضر در بررسی پیامدهای نوزادی شامل وزن تولد، نرخ تولد زنده، مایع آغشته به مکنونوم و سپسیس نوزادی به روش کشت) تفاوت معنی‌داری را در بین دو آنتی‌بیوتیک نشان نداد که با نتایج سایر مطالعات مطابقت داشت (۲۲، ۲۴، ۲۵، ۲۸).

در تضاد با نتایج مطالعه‌ی حاضر، برخی مطالعات نشان داده‌اند، میزان سپسیس نوزادی به روش کشت خون مثبت در گروه آزیترومايسين بطور معنی‌داری کمتر از گروه اريترومايسين می‌باشد (۱۹، ۲۳-۲۶). در مطالعه‌ی مبارکی و همکاران، ۱۱/۳ درصد نوزادان در گروه آزیترومايسين و ۸ درصد گروه اريترومايسين دچار سپسیس نوزادی شده بودند که از دلایل این تفاوت می‌توان به استفاده از اريترومايسين ۴۰۰ به صورت تزریقی در مطالعه‌ی مبارکی و همکاران و به صورت خوراکی در مطالعه‌ی حاضر اشاره نمود (۲۹).

در مطالعه‌ی Finneran و همکاران، سپسیس نوزادی در گروه اريترومايسين، ۱۳/۶ درصد و در گروه آزیترومايسين، ۴/۱ درصد بود (۲۶). از جمله دلایل این اختلاف می‌توان به این نکته اشاره نمود که در مطالعه‌ی حاضر سپسیس بر اساس کشت مثبت در ۷۲ ساعت اول در نظر گرفته شد ولی در مطالعه‌ی Finneran و همکاران، کشت مثبت علاوه بر ثبت در ۷۲ ساعت اول، در ۷۲ ساعت بعد نیز در نظر گرفته شده بود.

البته ذکر این نکته ضروری می‌باشد که در آزمایشات خونی بر اساس لکوسیتوز و CRP در گروه دریافت‌کننده‌ی آزیترومايسين و اريترومايسين، سپسیس نوزادی به ترتیب ۲۳/۳ و ۵۰ درصد بود که اختلاف مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار بود. از جمله عوامل احتمالی معنی‌دار شدن رابطه به روش آزمایشگاهی در زمان انجام مطالعه‌ی حاضر می‌توان به احتمال ابتلای مادر به کووید-۱۹ در دوران بارداری و انتقال آن به نوزاد اشاره نمود.

مشابه با نتایج مطالعه‌ی حاضر، Pierson و همکاران نیز سپسیس نوزادی با روش تشخیص آزمایشگاهی را در گروه اريترومايسين

۶۸۳۳۱ در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به ثبت رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه تشکر و قدردانی می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای تخصصی می‌باشد که با کد

### References

1. Gitobu CM, Gichangi PB, Mwanda WO. The effect of Kenya's free maternal health care policy on the utilization of health facility delivery services and maternal and neonatal mortality in public health facilities. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1): 77.
2. Lannon SMR, Vanderhoeven JP, Eschenbach DA, Gravett MG, Waldorf KMA. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes. *Reprod Sci* 2014; 21(10): 1215-27.
3. Menon R, Behnia F, Poletini J, Richardson LS. Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes. *Semin Immunopathol* 2020; 42(4): 431-50.
4. Stancu SMK, Ash LK, Smeding C, Alwan MA. Predictors of caesarean delivery in preterm premature rupture of membranes. *Open Access Maced J Med Sci* 2019; 7(7): 1124-8.
5. Addisu D, Melkie A, Biru S. Prevalence of preterm premature rupture of membrane and its associated factors among pregnant women admitted in Debre Tabor General Hospital, North West Ethiopia: institutional-based cross-sectional study. *Obstet Gynecol Int* 2020; 2020: 4034680.
6. TC O, Enwereji J, Okoro OS, Adiri C, Ezugwu E, Agu P. The incidence and management outcome of preterm premature rupture of membranes (PPROM) in a tertiary hospital in Nigeria. *Am J Clin Med Res* 2014; 2(1): 14-7.
7. Onwughara CE, Moodley D, Valashiya N, Sebitloane M. Preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) and pregnancy outcomes in association with HIV-1 infection in KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1): 204.
8. Armstrong-Wells J, Post MD, Donnelly M, Manco-Johnson MJ, Fisher BM, Winn V. Patterns of placental pathology in preterm premature rupture of membranes. *J Dev Orig Health Dis* 2013; 4(3): 249-55.
9. Nunes V, Cross J, Speich JE, Morgan DR, Strauss 3<sup>rd</sup> JF, Ramus RM. Fetal membrane imaging and the prediction of preterm birth: a systematic review, current issues, and future directions. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1): 387.
10. Medina TM, Hill DA. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73(4): 659-64.
11. Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, Chang AB. Antibiotics for prolonged wet cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7(7): CD004822.
12. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol* 2003; 330(5): 1005-14.
13. Liang JH, Han X. Structure-activity relationships and mechanism of action of macrolides derived from erythromycin as antibacterial agents. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(24): 3131-64.
14. Lau A, Bradshaw CS, Lewis D, Fairley CK, Chen MY, Kong FY, et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 61(9): 1389-99.
15. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol* 2021; 31(2): e2163.
16. Antonucci R, Cuzzolin L, Locci C, Dessole F, Capobianco G. Use of azithromycin in pregnancy: More doubts than certainties. *Clin Drug Investig* 2022; 42(11): 921-35.
17. Amsden GW, Gray CL. Serum and WBC pharmacokinetics of 1500 mg of azithromycin when given either as a single dose or over a 3 day period in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47(1): 61-6.
18. Salman S, Rogerson SJ, Kose K, Griffin S, Gomorai S, Baiwog F, et al. Pharmacokinetic properties of azithromycin in pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 360-6.
19. Navathe R, Schoen CN, Heidari P, Bachilova S, Ward A, Tepper J, et al. Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(2): 144.e1-e8.
20. Fitzgibbon A, Clooney L, Broderick D, Eogan M, McCallion N, Drew RJ. Erythromycin compared to amoxicillin and azithromycin for antimicrobial prophylaxis for preterm premature rupture of the membranes: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol* 2021; 41(4): 569-72.
21. Seaman RD, Kopkin RH, Turrentine MA. Erythromycin versus azithromycin for treatment of preterm prelabour rupture of membranes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(6): 794-801.e1.
22. Musavi E, Hashemi Dizaji S, Chamani M, Mohammadianamiri M. Comparison of azithromycin versus erythromycin on gestation length (prolongation of latency interval) and neonatal outcomes in pregnant women with premature rupture of the membrane: A randomized clinical trial. *Int J Pediat* 2022; 10(11): 16934-40.
23. Martingano D, Singh S, Mitrofanova A. Azithromycin in the treatment of preterm prelabour rupture of membranes demonstrates a lower risk of chorioamnionitis and postpartum endometritis with an equivalent latency period compared with erythromycin antibiotic regimens. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2020; 2020: 2093530.
24. Mohamed M, El-Sherbeny M, Elsayed MA, Rezk A. Azithromycin versus erythromycin in preterm premature rupture of membranes. *Zagazig Univ Med J*

- 2015; 21(5): 1-8.
25. Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. A retrospective comparison of antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2014; 124(3): 515-9.
26. Finneran MM, Appiagyei A, Templin M, Mertz H. Comparison of azithromycin versus erythromycin for prolongation of latency in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2017; 34(11): 1102-7.
27. Abdelfattah LE, Aboshama RA, Abdelbadie AS, Abulhasan MH, Anan MA, Abdelaal II. Different azithromycin protocols for management of preterm prelabour rupture of membranes: a randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2022; 22(1): 869.
28. Navathe RS, Heidari P, Ward A, Hoffman M, Berghella V, Roman A. 400: Azithromycin vs. Erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(1): S239-40.
29. Mobaraki N, Ghazi A, Sadeghie Ahari S, Mohammad Shahi J, Pirozan P. Comparison of the prevalence of *Mycoplasma hominis* infection in pregnant women with and without preterm premature rupture of membranes and the relationship of this infection with preterm premature rupture of membranes [in Persian]. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(4): 1-10.
30. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, West HM, Oladapo OT. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD006169.
31. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WVR, Crouse ELB, Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1(5): 155-65.
32. Schreiber H, Shitrit P, Man-El G, Engel O, Berkovitz A, Biron-Shental T. Macrolide antibiotics roxithromycin vs. azithromycin for preterm premature rupture of membranes: a retrospective comparison. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300(3): 569-73.



## Comparison of Azithromycin and Erythromycin Effects in Reducing Preterm Premature Rupture of Membranes Outcomes: A Clinical Trial Study

Mohadeseh Besharati<sup>1</sup>, Atieh Javaheri<sup>2</sup>, Noushin Hatamizadeh<sup>2</sup>, Farimah Shamsi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Preterm premature rupture of membranes (PPROM) is one of the important causes of perinatal mortality. This study aimed to compare the effects of azithromycin and erythromycin on pregnancy outcomes in mothers with PPRM.

**Methods:** In this clinical trial study, patients diagnosed with PPRM between 24 and 34 weeks were treated with two drug regimens. Group A (n = 30) received oral azithromycin one-gram single dose and Group B (n = 30) received oral erythromycin 400 mg every 6 hr for 7 days. In addition, both groups were treated with intravenous ampicillin 2 grams every 6 hours for 48 hours and then amoxicillin 250 mg orally every 8 hours for 5 days. Primary outcomes including latency period and clinical chorioamnionitis and secondary outcomes including the type of delivery, amniotic fluid stained with meconium, postpartum endometritis, neonatal sepsis, baby's birth weight, and live birth rate were compared between the two groups.

**Findings:** In the current study, the latency period was significantly higher, while postpartum endometritis and laboratory-confirmed neonatal sepsis were significantly lower in the azithromycin group than in the erythromycin group. Other outcomes did not show significant differences between the two groups.

**Conclusion:** Azithromycin is more effective than erythromycin in the increased latency periods and decreased postpartum endometritis and neonatal sepsis in women with PPRM. Therefore, azithromycin can be a suitable alternative to erythromycin in the treatment of PPRM.

**Keywords:** Azithromycin; Erythromycin; PPRM; Pregnancy outcomes

**Citation:** Besharati M, Javaheri A, Hatamizadeh N, Shamsi F. **Comparison of Azithromycin and Erythromycin Effects in Reducing Preterm Premature Rupture of Membranes Outcomes: A Clinical Trial Study.** J Isfahan Med Sch 2023; 41(730): 643-51.

1- Student of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3- Assistant Professor, Department Biostatistics, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Corresponding Author:** Atieh Javaheri, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran; Email: atiyeh56@gmail.com