

مقایسه حساسیت آزمایشگاهی افلوکسازین با سفتریاکسون به روش حداقل غلظت مهاری بر ضد باکتریهای گرم منفی جدا شده از بیماران بستری مبتلا به عفونت مجاری ادراری

دکتر عبدالعزیز رستگار لاری*، دکتر احمدرضا شمشیری §، فرامرز مسجدیان¶، دکتر علیرضا سالک مقدم f

چکیده

اگر چه رژیمهای آنتی بیوتیکی مؤثر و تأیید شده بطور رایج برای درمان عفونتهای ادراری غیر پیچیده وجود دارد ولی یافتن رژیمهای درمانی جدیدی که با تأثیر مشابه بتوانند طول درمان را کوتاه، عوارض جانبی کمتر و هزینه را پایین بیاورند، مفید خواهد بود. مطالعه حاضر برای ارزیابی حساسیت باکتریهای گرم منفی جدا شده از بیماران بستری مبتلا به عفونت مجاری ادراری نسبت به افلوکسازین، در مقایسه با سفتریاکسون و سایر آنتی بیوتیکهای متداول تدوین شده است.

۴۰۸ نمونه باسیل گرم منفی از بیماران بستری و سرپایی مبتلا به عفونت ادراری در مدت پاییز و زمستان ۱۳۷۸ از بیمارستان رسول اکرم (ص) تهران جدا گردید و حساسیت آنها نسبت به آنتی بیوتیکهای مختلف سنجیده شد. حداقل غلظت مهاری (MIC)^(۱) افلوکسازین و سفتریاکسون بر اساس توصیه‌های کمیته ملی معیارهای آزمایشگاهی بالینی (NCCLS)^(۲) بررسی گردید.

ارگانسمهای جدا شده بترتیب شیوع عبارت بودند از ایشریشیاکلی (۶۸/۳٪)، سویه‌های پseudomonas (۱۵/۴٪)، سویه‌های انتروباکتر (۶/۷٪)، سویه‌های پروتئوس (۶/۲٪) و کلبسیلا (۳/۴٪). در مجموع درصد مقاومت سوشها نسبت به آمپی سیلین، تریمتوپریم / سولفامتوکسازول، نالیدیکسیک اسید، نیتروفورانتوین، جنتامایسین، افلوکسازین و سفتریاکسون بترتیب ۸۶/۸، ۵۱/۶، ۲۷، ۲۴/۸، ۶/۲، ۱۳/۲۷ و ۱۴ درصد بدست آمد. انتروباکتریاسه نسبت به افلوکسازین حساس تر بودند (۹۹٪)، ولی انواع پseudomonasها حساسیت ضعیفی داشتند (۶۰٪ حساس). همچنین بیشترین مورد مقاومت نسبت به سفتریاکسون نیز مربوط به سویه‌های پseudomonas بود.

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که افلوکسازین و سفتریاکسون بطور معنی داری ($P < 0.05$) از سایر آنتی بیوتیکهای مورد استفاده از نظر آزمایشگاهی مؤثرتر میباشند ولی این دو نسبت به یکدیگر از نظر اثر آزمایشگاهی بر گرم منفی‌های ایجاد کننده عفونت ادراری اختلاف معنی داری ندارند. با توجه به مزایای افلوکسازین بر سفتریاکسون در خصوص امکان مصرف خوراکی و جذب مناسب و طیف اثر وسیع، مطالعات گسترده بالینی با افلوکسازین برای بیماران دچار عفونت ادراری بستری توصیه می‌شود.

کل واژگان: عفونتهای مجاری ادراری، باکتریهای گرم منفی، تستهای حساسیت میکروبی، افلوکسازین، سفتریاکسون

مقدمه

اگر چه رژیمهای آنتی بیوتیکی مؤثر و تأیید شده‌ای بطور رایج برای درمان عفونتهای ادراری غیر پیچیده وجود دارد ولی یافتن رژیمهای درمانی جدیدی که بتواند طول درمان را کوتاه کرده، عوارض جانبی کمتری داشته باشند و هزینه را پایین بیاورند، مفید خواهد بود (۱-۴).

افلوکسازین مشتق فلورینه ۴- کینولون است که

فعالیت ضد میکروبی آن طیف گسترده‌ای دارد. این اثر،

*f¶ عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

§ پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی ایران

1- Minimum Inhibitory Concentration

2- National Committee for Clinical Laboratory Standards

با ساختمان استخلافهای ۶- فلورین و ۷- پیرازینیل ارتباط دارد (۵). از این دارو بطور گسترده‌ای استفاده می‌شود که موفقیت بالینی خوبی علیه عفونت‌های باکتریائی دارد. از دیگر موفقیت‌های بالینی افلوکساسین فراهمی زیستی و نیمه عمر سرمی بالاتر و اطمینان بالینی بیشتر است (۷ و ۶). نیمه عمر سرمی افلوکساسین ۶ ساعت است و به مقدار جزئی متابولیزه می‌شود. در نتیجه سطح بالایی از دارو بصورت فعال در ادرار حضور خواهد داشت (۸، ۱ و ۹).

نشان داده شده است که غلظت افلوکساسین بعد از تجویز تک دوز ۲۰۰ میلی‌گرمی، در تمام طول ۲۴ ساعت بعد بالاتر از سطح MIC اغلب ارگانیسماهای شایع عامل عفونت ادراری می‌باشد (۱، ۴، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳ و ۱۴). افلوکساسین مثل سایر فلوروکینولونهای جدید (سپیروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین، پفلوکساسین و غیره) بطور قابل توجهی فعالیت بیشتر و طیف اثر وسیعتری را نسبت به پروتوتیپ این گروه یعنی نالیدیکسیک اسید، سینوکساسین و پیمیدیک اسید دارند (۱۵).

سفتریاکسون، آنتی بیوتیک نیمه صناعی از خانواده بتالاکتام و از گروه سفالوسپورین نسل سوم می‌باشد که بصورت تزریقی تجویز می‌شود. این آنتی بیوتیک با اثر باکتری کشی دارای فعالیت ضد باکتریایی وسیع می‌باشد و به آنزیم بتالاکتاماز مترشحه از باکتریها مقاوم است.

سفتریاکسون بعد از تجویز عضلانی بطور کامل جذب می‌شود و حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۲ تا ۳ ساعت پس از تجویز می‌باشد. ۳۳ درصد از سفتریاکسون بصورت دست نخورده در صفرا و ۶۷ درصد دیگر از طریق ادرار دفع می‌شود. این نکته از مزایای کاربرد این دارو در بیمارانی است که به نارسایی یکی از دو عضو کبد یا کلیه مبتلا هستند. در دوزهای بیشتر از ۲ گرم، در نارسایی کلیه یا کبد نیاز به تنظیم دوز داریم (۱۶).

با توجه به این حقیقت که مصرف بی‌رویه آنتی بیوتیکها باعث گسترش سویه‌های مقاوم می‌شود. بحث‌های زیادی در مورد این معضل که متوجه آنتی-بیوتیکهای معمول می‌باشد، در گرفته است. برای سنجش میزان حساسیت فعلی میکروارگانیسما نسبت به افلوکساسین، سفتریاکسون و سایر آنتی بیوتیکها، مطالعه‌ای آزمایشگاهی در بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران ترتیب داده شد.

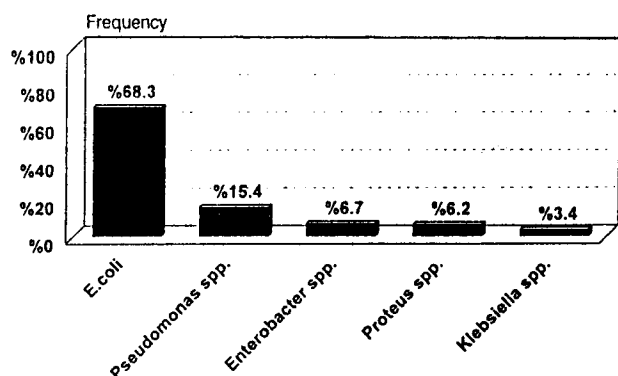
مواد و روشها

این مطالعه بصورت مقطعی است که در جهت تعیین تأثیر آزمایشگاهی افلوکساسین در مقایسه با سفتریاکسون و سایر آنتی بیوتیکها، علیه باکتریهای گرم منفی جدا شده از بیماران بستری مبتلا به عفونت ادراری انجام گرفت. در این مطالعه از ۴۰۸ کشت مثبت ادراری از بیماران بستری در بخشهای مختلف بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، از آزمایشگاه مرکزی، در زمان پاییز و زمستان ۱۳۷۸، استفاده شد.

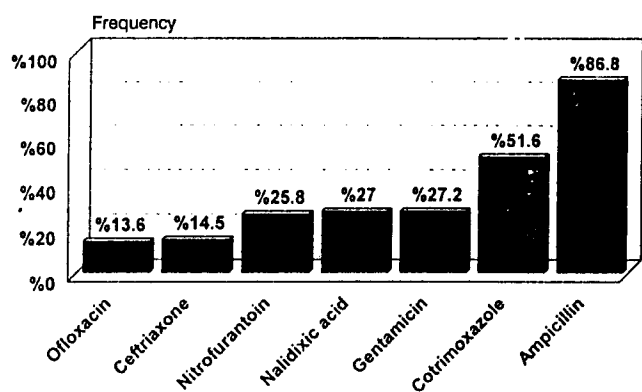
نمونه‌های تمیز میان جریان ادرار، بر روی محیط‌های اختصاصی جهت جدا کردن ارگانیسماها و تشخیص نوع آنها کشت داده شد. با استفاده از روش انتشار دیسک استاندارد شده حساسیت ارگانیسماهای جدا شده نسبت به آنتی بیوتیکهای کوتریموکسازول، آمپی سیلین، جنتامایسین، نالیدیکسیک اسید و نیتروفورانئوئین تعیین شد.

حداقل غلظت مهاري (MIC) براساس خط مشی کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) تعیین شد (۱۷). رقتهای دو برابر سریال افلوکساسین از ۱/۱۲۵ تا ۸ میکروگرم در میلی لیتر و برای سفتریاکسون از یک تا ۱۲۸ میکروگرم در میلی لیتر تهیه شد و با مقدار مشخصی از میکروارگانیسماهایی که یک روز قبل در محیط مولر هینتون براث کشت داده شده و

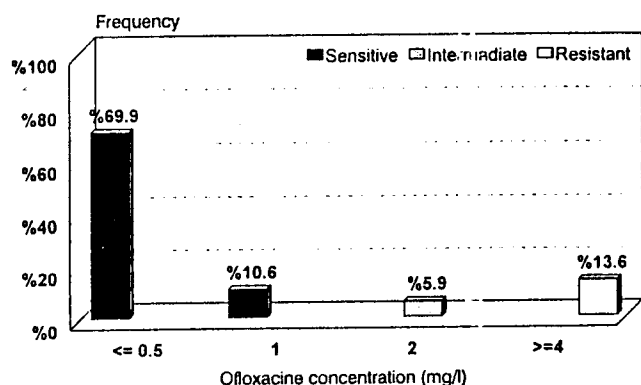
نمودار ۳ و ۴ بترتیب نشانگر حداقل غلظتهای مهارى بدست آمده از افلوکساسین و سفتریاکسون علیه باکتریهای مورد مطالعه می باشد.



نمودار ۱- فراوانی میکروارگانیسمهای جدا شده از بیماران بستری مبتلا به عفونت مجاری ادراری



نمودار ۲- فراوانی مقاومت میکروارگانیسمهای جدا شده از بیماران بستری مبتلا به عفونت مجاری ادراری به آنتی بیوتیکهای مختلف



نمودار ۳- فراوانی حساسیت میکروارگانیسمها براساس میزان حداقل غلظت مهارى افلوکساسین

به غلظت معینی (۱۰^۶ باکتری در میلی لیتر) رسیده بودند، بوسیله لویهای استاندارد تلقیح شد.

حداقل غلظت مهارى عبارت است از پایینترین غلظت دارو که مانع رشد قابل رویت باکتری شود. در مورد افلوکساسین MICهای کمتر یا مساوی یک میکروگرم در میلی لیتر حساس و MICهای مساوی یا بالاتر از ۲ میکروگرم در میلی لیتر مقاوم گزارش می شوند. ولی برای سفتریاکسون، MICهای بالاتر از ۳۲ میکروگرم در میلی لیتر مقاوم گزارش می شوند.

نتایج

از مجموع ۴۰۸ نمونه‌ای که در این مطالعه بکار گرفته شد، ۷۰ درصد مربوط به بیماران مؤنث و ۳۰ درصد مربوط به بیماران مذکر بود. شایعترین میکروبی که از این بیماران جدا شد ایشیریشیاکلی بود (۶۸/۳٪) ($P < 0.01$) و در مراتب بعدی پseudomonas آئروژینوزا (۱۵/۴٪)، انواع انتروباکتر (۶/۷٪)، انواع پروتئوس (۶/۲٪) و انواع کلبسیلا (۳/۴٪) قرار داشت (نمودار ۱).

این نتایج با نتایج سایر مطالعات مشابه همخوانی دارد (۱۸ و ۱۹). از مقایسه انواع مختلف باکتری که از بیماران مرد و زن جدا شده است می توان نتیجه گرفت که ایشیریشیاکلی از بین باکتریهای جدا شده عامل شایعتر عفونت ادراری در بیماران زن ($P < 0.01$) و pseudomonas آئروژینوزا و انواع پروتئوس عامل شایعتر عفونت ادراری در بیماران مرد (بترتیب با $P < 0.01$ و $P = 0.03$) می باشد.

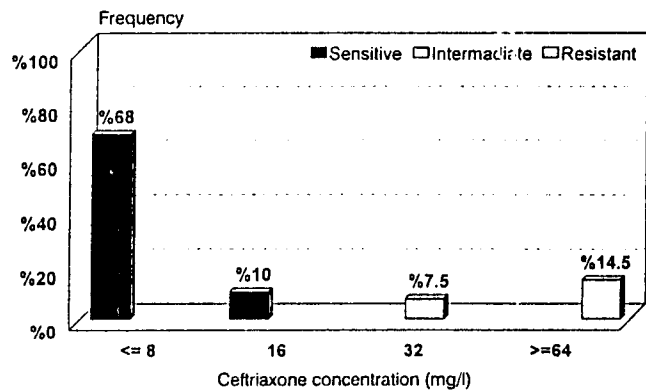
نتایج تست حساسیت با افلوکساسین، سفتریاکسون و سایر آنتی بیوتیکها در نمودار ۲ نمایش داده شده است. از بین ارگانیسمهای مقاوم به افلوکساسین، pseudomonasها بیشترین موارد مقاوم را داشتند (با فراوانی ۶۴٪). همچنین بیشترین مورد مقاومت نسبت به سفتریاکسون نیز مربوط به سوبه‌های pseudomonas بود.

در مقایسه افلوکساسین خوراکی با سفتریاکسون تزریقی، جذب گوارشی عالی افلوکساسین باعث می شود که سطح سرمی حاصل از تجویز خوراکی دارو معادل موارد تجویز غیر خوراکی آن باشد (۲۵) و بنابراین در درمان سرپایی بیماران مبتلا به عفونت ادراری می توانیم مطمئن باشیم که بیماران با وجود کمبود امکانات بستری و انجام درمان غیرخوراکی، سطح کامل درمان آنتی بیوتیکی مورد نظر را دریافت خواهند کرد.

با توجه به نتایج بدست آمده می توان اینطور قضاوت کرد که افلوکساسین و سفتریاکسون هر دو توان درمان طیف گسترده ای از عفونتهای ادراری را دارند. مطالعات خارج آزمایشگاهی گسترده ای در مورد تعیین ارجحیت افلوکساسین و سفتریاکسون در بیماران بستری مبتلا به عفونت ادراری لازم است.

سپاسگزاری

در پایان از کلیه افرادی که در به ثمر رسیدن این طرح ما را یاری کردند، کارکنان آزمایشگاهی میکروبیشناسی دانشکده علوم پایه پزشکی بخصوص سرکار خانم بیگ مرادی، پرسنل آزمایشگاه مرکز بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) و کمیته پژوهشی دانشجویی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران قدردانی می کنیم.



نمودار ۴- فراوانی حساسیت میکروارگانیسمها بر اساس میزان حداقل غلظت مهاری سفتریاکسون

بحث و نتیجه گیری

در طبابت روزمره، عفونتهای ادراری مورد شایعی هستند و غالباً لازم می شود که قبل از اینکه نتایج بررسی میکروبیولوژیک حاضر شود، درمان آغاز گردد (۱۸ و ۲۰). بعلاوه در این بیماران بروز عود بیماری در حال افزایش است و این امر همپای افزایش میزان مقاومت در جامعه نسبت به آنتی بیوتیکهای خاصی مانند آمپی سیلین می باشد (۱۸ و ۲۱). بنابراین لازم است که درمان خط اول مؤثری انتخاب کنیم که قادر به از بین بردن کامل عامل بیماریزا باشد.

مطالعه ما نشان می دهد که افلوکساسین و سفتریاکسون فعالیت آزمایشگاهی بالایی علیه طیف وسیعی از باکتریهای گرم منفی بیماریزا دارد و در مقایسه با سایر آنتی بیوتیکهای مورد مطالعه (کوتریموکسازول، آمپی سیلین، جنتامایسین، نالیدیکسیک اسید و نیتروفورانتوئین)، بیشترین اثر را اعمال کرده اند ($P < 0.01$). مطالعات مشابه دیگر نیز ابراز داشته اند که افلوکساسین و سفتریاکسون علیه طیف وسیعی از عوامل بیماریزای ایجاد کننده عفونت ادراری، هم در موارد پیچیده و هم غیر پیچیده (۱۸) اثر بالایی دارند (۲۲-۲۴). با این حال این دو دارو نسبت بهم اختلاف معنی داری نداشتند ($P = 0.88$).

References:

- 1- Cox C.E., Serfer H.S., Mena H.R., et al. Ofloxacin vs trimethoprim / sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection, *Clinical Therapeutics*, 1992, 14(3): 446-57.
- 2- Fang L.S.T., Tolhoff-Rubin N.E., Rubin R.H. Efficacy of single-dose and conventional amoxicillin therapy in urinary tract infection localized by antibody coated bacteria technique, *New Engl.J Med.*, 1978, 298:413-6.
- 3- Gruneberg R.N., Brumfitt W. Single-dose treatment of acute urinary tract infection: A controlled trial. *B.M.J.*, 1967, 3: 649-51.
- 4- Malinverni R., Glauser M.P. Comparative studies of fluoroquinolones in the treatment of urinary tract infections. *Rev.Infect. Dis.*,1988, 10(1): 153-63.
- 5- Monk J.P., Campoli-Richards D.M. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1987, 33, :346-91.
- 6- Corrado M.L. World wide clinical experience with ofloxacin in urologic cases. *Urology*, 1997, 37(3): 28-32.
- 7- Speciale A., Stefani S., Nicolosi V.M. and Niccole H. G. The sensitivity of gram negative and gram positive bacteria to ofloxacin. *Drugs. Exp. Clin. Res.* 1987, 12: 585.
- 8- Van Caekenberghe D.L., Pttyn S.R. In vitro activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinolone derivatives. *Antimicrob agents chemother.*, 1984, 25: 518-21.
- 9- Sato K., Matsuura Y., Inoue M, et al. In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative, *Antimicrob agents chemother.*, 1984, 22:548-53.
- 10- Naber K.G. The use of quinolone in urinary tract infections and prostatitis, *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11(5): 1321-8.
- 11- Flor S., McKenna M.E., Pharmacokinetics of ofloxacin in humans after single dose and during multiple dose administration, *Drug metabolism research report*, April 1987, No. 1244-1,A9246.
- 12- Liudvig G., Clinical experience with the use of ofloxacin in infections of the upper and lower urinary tracts: demonstrations of the results of clinical trials. *Antibiot - Khimioter.*, 1996, 41(9): 84-5.
- 13- Onrust S.V., Lamb H.M., Balfour J.A. Ofloxacin. A reappraisal of its use in the management of genitourinary tract infections. *Drugs*, Nov 1998, 56(5): 895-928.
- 14- Verho M., Dagrosa E.E., Malerczyk V. Klinische Pharmakologie von Ofloxacin, einneues Chemotherapeutikum aus der Reige der Gyrasehemmer. *Infection*, 1986, 14(1): 47-53.
- 15- Jones R.N. Reller L.B., Rosati L.A, et al. Ofloxacin, a new broad spectrum fluoroquinolone. results from a multicenter national comparative activity surveillance study . *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 1992, 15: 425-34.
- 16- Heinemeyer G., Link j., weber W., et al. Clearance of cefetraixone in cviticed cave patients with acute renal fiailure. *Intensive care Med.*, 1990, 16(7): 448-53.

17- National committee for clinical laboratory standards, Approved standard., M7-A2. Standard methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, villanova, Pennsylvania, National Committee for clinical laboratory standards, 1990.

18- Spencer R.C. Ofloxacin vs trimethoprim and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. B.J.C.P, Spring 1992, 46(1): 30-3.

19- Cox C.E, Serfer H.S, Mena H.R, et al. Ofloxacin vs trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. Clinical Therapeutics, 1992, 14(3) : 446-57.

20- Spencer R.C., Wheat P.F., Harris D.M. Microcomputer surveillance as an aid to rational antibiotic therapy for urinary tract infection (UTI) in general practice, Health Trends. 1986, 4: 84-86.

21- Spencer R.C., Wheat P.F., Magee I.T.,

Brown EH. A three-year survey of clinical isolates in the UNited Kingdom and their antimicrobial susceptibility, J Antimicrob chemother., 1990, 26 : 435-46.

22- Childs S.J., Wells W.G., Mirclman S. Ceftriaxone for once-a-day therapy of urinary tract infections, Am. J Med., Oct 1984 , 77(4):73-6.

23- Judson F.N. Treatment of uncomplicated gonorrhea with ceftriaxone: a review. sex Transm Dis., Jul-Sep 1986 , 13(3): 199-202.

24- Pisani E. Dell'Acqua S., Morosini D., et al. Ceftriaxone in chemoprophylaxis and therapy of urinary tract infections. Eur Surg Res., 1989, 21(1):36-42.

25- Soper D.E., Brockwell N.J., et al. Microbial etiology of urban emergency deptment acute salpingitis: treatment with ofloxacin. Am J Obstet Gynecol., Sep 1992, 16(3): 653-60.

