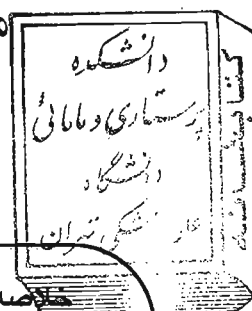


مقایسه رژیم های درمانی (نالیدیکسیک اسید - کوتریموکسازول - آمپی سیلین) در درمان گاستروآنتریت شیگلایی بالغین

نویسندگان: دکتر آزاده ابراهیم زاده^۱، سید علیرضا سعادتجو^۲



خلاصه

در این تحقیق تعداد ۱۲۱ بیمار بالغ مبتلا به گاستروآنتریت مهاجم شیگلایی که تشخیص آنها بوسیله کشت مدفوع تایید شده بود در بخش عفونی بستری، بطور سریال، بصورت راندوم و Double Blind روی یکی از سه رژیم درمانی قرص نالیدیکسیک اسید ۵۰۰ mg/QID، قرص کوتریموکسازول دو عدد هر ۱۲ ساعت و آمپی سیلین تزریقی ۱ gr/IV/QID بمدت ۵ روز گذاشته شدند. بیمارانیکه بعد از ۷۲ ساعت از شروع درمان، تب و توکسیسیته و اسهال آنها کاهش پیدا نکرده و یا حتی تشدید شد، کشت مدفوع مجدد انجام شده و در صورت تداوم دفع شیگلا از مدفوع جزء موارد مقاوم به درمان محسوب شده و درمان ابتدایی قطع گردیده، روی رژیم آلترناتیو نالیدیکسیک اسید گذاشته شدند.

برای کلیه بیماران بعد از اتمام دوره درمان کشت مدفوع مجدد انجام شده و کسائیکه کشت مدفوع آخر نیز شیگلا گزارش شد بعنوان مقاوم تلقی شده و روی رژیم آلترناتیو قرار گرفتند. هدف از این تحقیق تعیین میزان مقاومت شیگلا در *In vivo* به هر یک از آنتی بیوتیکهای فوق و مقایسه تاثیر این داروها در کوتاه کردن دوره بیماری می باشد.

میزان مقاومت در بیماران تحت درمان با کوتریموکسازول ۲۰٪، نالیدیکسیک اسید صفر و آمپی سیلین ۳۰٪ می باشد که بین کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید ($p < 0/005$) و همچنین نالیدیکسیک اسید و آمپی سیلین ($p < 0/0005$) تفاوت معنی دار وجود دارد ولی بین کوتریموکسازول و آمپی سیلین تفاوت معنی داری وجود ندارد ($p < 0/25$).

همچنین از نظر کوتاه کردن دوره بیماری، نالیدیکسیک اسید باعث قطع علائم بیماری و اسهال طی ۱-۲ روز بعد از شروع درمان در نزد ۷۷٪ بیماران و طی ۳-۴ روز در ۱۰۰٪ بیماران کشت که این میزان در بیماران تحت درمان با کوتریموکسازول به ترتیب ۲۷٪ و ۸۹٪ و بیماران تحت درمان با آمپی سیلین به ترتیب ۷٪ و ۶۴٪ بود. از این نظر تفاوت بین نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول ($p < 0/00005$)، نالیدیکسیک اسید و آمپی سیلین ($p < 0/0001$)، کوتریموکسازول و آمپی سیلین ($p < 0/02$) معنی دار می باشد.

کلید واژه: گاستروآنتریت شیگلایی، نالیدیکسیک اسید، کوتریموکسازول، آمپی سیلین، رژیم درمانی

مقدمه:

بعد از بیماریهای قلبی عروقی شایعترین علت مرگ و میر می باشند. در بعضی از کشورهای در حال توسعه این بیماریها علت اصلی مرگ و میر کودکان می باشند (۱، ۲، ۳). در ایران نیز اسهال دومین علت مورتالیته شیرخواران بعد از پنومونی می باشد. از مهمترین عوامل ایجاد کننده اسهال حاد، ویروسها، باکتریها و پارازیتها می باشند و در گروه میکروبیال شیگلا یکی از شایعترین پاتوژنها می باشد که برای درمان آن رژیمهای

امروزه بیماریهای عفونی و در رأس آنها اسهال یکی از بزرگترین مشکلات اجتماعی - اقتصادی کشورهای جهان سوم را تشکیل می دهند. در مقیاس جهانی بیماریهای اسهالی

درمانی متنوعی از جمله کوتریموکسازول، آمپی سیلین، نالیدیکسیک اسید، سفالوسپورینهای نسل سوم، فورازولیدون و کینولونهای نسل جدید توصیه شده است.

با توجه به تحقیقات انجام گرفته در نقاط مختلف دنیا در سالهای اخیر موارد مقاومت بالایی نسبت به کوتریموکسازول و آمپی سیلین و در بعضی از مقالات تا حدودی به نالیدیکسیک اسید گزارش شده است. (۲, ۴, ۵). از طرفی در بعضی از کتب مرجع نالیدیکسیک اسید (۱, ۶) و در بعضی دیگر کینولونها و سفالوسپورینهای نسل سوم (۴) داروی انتخابی در درمان شینگلوزیس معرفی شده اند.

در ایران مقاومت به آمپی سیلین و کوتریموکسازول گزارش شده است و به نظر می رسد در شرایط فعلی با توجه به حساس باقی ماندن شینگلا به نالیدیکسیک اسید این دارو نسبت به دو داروی دیگر مناسبتر باشد (۴, ۷). در مملکت ما بدلیل موجود نبودن تحقیقات کافی، درمان اسهال بر اساس منابع خارجی صورت می گیرد که بدلیل همگون نبودن شرایط اپیدمیولوژیک، سبب انجام درمانهای غیر ضروری و صرف هزینه های درمانی بالا و افزایش بار اقتصادی اجتماعی جامعه می گردد.

باید توجه داشت که داروهایی چون سفالوسپورینهای نسل سوم و کینولونهای جدید بسیار گران قیمت و از طرفی کمیاب می باشند و همچنین با توجه به ارزان بودن و در دسترس بودن آنتی بیوتیکهایی چون کوتریموکسازول و نالیدیکسیک اسید استفاده از سفالوسپورینهای نسل سوم و کینولونها کاری غیر منطقی بنظر می رسد.

در این تحقیق سعی شده است که میزان مقاومت و یا حساسیت شینگلا در in vivo به داروهای کوتریموکسازول، نالیدیکسیک اسید و آمپی سیلین بررسی شود.

روش کار:

کلیه بیماران سنین ۶۵-۱۳ ساله ای که با علائم گاستروآنتریت مهاجم به کلینیک عفونی مراجعه کرده، توسط متخصصین عفونی و یا انترن عفونی ویزیت و مطابق با فرم اطلاعاتی پیوست مصاحبه بعمل آمده و کلیه بیمارانیکه شرایط زیر را داشتند در ابتدا از مطالعه حذف شدند

۱- سن کمتر از ۱۳ سال و یا بالای ۶۵ سال
 ۲- بیمارانیکه از شروع اسهال آنتی بیوتیک دریافت کرده بودند

۳- بیمارانیکه از شروع اسهال آنها بیش از ۷۲ ساعت گذشته بود

۴- بیمارانیکه بیماری زمینه ای چون لنفوم، CRF، دیابت، و ضعف سیستم ایمنی داشته اند.

۵- بیمارانیکه تحت درمان با داروهای استروئیدی یا ضد متابولیک به هر دلیلی قرار داشته اند.

۶- بیمارانیکه ملیت ایرانی نداشتند

سپس برای کلیه بیماران پس از انجام معاینه کامل، کشت خون، اسمیر مدفوع به روش رنگ آمیزی متیلن بلو و کشت مدفوع در محیط S.S انجام شد. آزمایش شمارش خون محیطی برای تعیین لکوسیتوز و باند سل انجام گرفت.

بیماران بعد از آماده شدن اسمیر مدفوع و رد علل انگلی اسهال و تأیید علت التهابی آن (وجود WBC و RBC یا WBC بتنهایی) در بخش پذیرش، بطور سریال و بصورت راندوم و

Double blind روی یکی از سه رژیم درمانی نالیدیکسیک اسید خوراکی با دوز ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت، کوتریموکسازول خوراکی

در قرص بزرگسالان هر ۱۲ ساعت و آمپی سیلین تزریقی یک گرم هر ۶ ساعت قرار داده شدند و برای اینکه از نظر داروی خوراکی و تزریقی هم مشکلی پیش نیاید از پلاسو استفاده شد. طول مدت درمان در کلیه بیماران ۵ روز می باشد.

افرادی که کشت مدفوع آنها بعد از ۴۸ ساعت شینگلا گزارش شد جزء مطالعه باقی ماندند و در صورتیکه کشت غیر از شینگلا و یا شینگلا همراه با پاتوزنهای دیگر گزارش شد از مطالعه حذف شدند.

کلیه بیماران تحت مطالعه روزانه از نظر علائم بالینی چون تب، توکسیسم، اسهال و علائم حیاتی بررسی شدند. بیمارانیکه بعد از ۷۲ ساعت از شروع درمان علائم آنها (تب و توکسیسم و اسهال) کاهش پیدا نکرد و یا حتی تشدید شد، کشت مدفوع مجدد در مورد آنها انجام شد و در صورت تداوم دفع شینگلا از مدفوع، جزو موارد مقاوم به درمان محسوب شده و درمان ابتدایی قطع گردیده و روی رژیم آلترناتیو (نالیدیکسیک اسید) گذاشته شدند و در صورتیکه کشت مجدد عامل دیگری غیر از شینگلا را گزارش کرد از مطالعه حذف شدند.

برای کلیه بیماران بعد از اتمام دوره درمان (۵ روز) کشت مدفوع مجدد انجام شد و کسانیکه کشت مدفوع آخر نیز شینگلا گزارش شد و علائم بالینی از بین نرفته بود بعنوان مقاوم تلقی شده و روی رژیم آلترناتیو قرار گرفتند. پس از تکمیل پرسشنامه ها و جمع آوری آنها، اطلاعات کد بندی و به کامپیوتر داده شد و اطلاعات بوسیله نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و با استفاده از آزمون K2 نتایج استخراج شد.

نتایج و یافته های پژوهش:

تعداد کل بیماران در شروع مطالعه ۲۸۶ نفر بود که ۱۵۹ نفر به دلیل اینکه کشت مدفوع اولیه آنها از نظر شینگلا منفی بود از مطالعه حذف شدند و از تعداد ۱۲۷ بیماری که کشت مدفوع مثبت از لحاظ شینگلا داشتند یک نفر به دلیل همراهی شینگلا با آمیب، یک نفر به دلیل همراهی با E.Coli و ۴ نفر به دلیل گزارش

همزمان پروتئوس و شیگلا در کشت مدفوع از مطالعه حذف شدند. در نهایت تعداد ۱۲۱ بیمار در این مطالعه باقی ماندند و نتایج ذیل به دست آمد:

از ۱۲۱ بیمار، ۶۸ نفر (۵۶٪) مرد و ۵۳ نفر (۴۳٪) زن بودند (نمودار شماره ۱) بیماران را به ۵ گروه سنی ۱۹-۲۹، ۲۰-۲۹، ۳۰-۳۹، ۴۰-۴۹ و ۵۰-۶۵ سال تقسیم کردیم که بیشترین تعداد در گروه سنی ۵۰-۶۵ سال (۳۶٪) و کمترین تعداد در گروه سنی ۳۰-۳۹ سال (۱۱٪) قرار داشتند.

در بین بیماران ۶۹٪ مردان و ۷۰٪ زنان اسهال خونی واضح داشتند.

حدود ۳۱٪ از مردان و ۲۳٪ از زنان حال عمومی توکسیک داشتند.

فراوانی هر یک از علائم بیماری به تنهایی در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

بحث:

بر اساس نتایج حاصله از این مطالعه حساسیت شیگلا به نالیدیکسیک اسید ۱۰۰٪، کوتریموکسازول ۸۰٪ و آمپی سیلین ۷۰٪ به دست آمد که اختلاف بین نالیدیکسیک اسید و کوتریموکسازول با $P=0/005$ و بین نالیدیکسیک اسید و آمپی سیلین با $P=0/005$ معنی دار است اما بین کوتریموکسازول و آمپی سیلین با $P=0/25$ معنی دار نیست.

مطالعه مشابهی توسط دکتر البرزی در شیراز انجام شده (۱) که میزان مقاومت شیگلا به کوتریموکسازول ۹۲٪ و به آمپی سیلین ۸۸٪ گزارش شده و هیچ مورد مقاوم به نالیدیکسیک اسید دیده نشد.

همچنین در مطالعه مشابهی توسط دکتر منظر در یزد که بر اساس آنتی بیوگرام انجام شد (۱۲) مقاومت شیگلا به نالیدیکسیک اسید

۱/۳٪، به کوتریموکسازول ۷۱/۶٪ و به آمپی سیلین ۷۹/۷٪ گزارش شده است.

مطالعه در دست از لحاظ حساسیت نالیدیکسیک اسید، آمارهای مشابه به مطالعات قبلی در ایران به دست داد. اما اختلاف بین میزان حساسیت به کوتریموکسازول در این مطالعه با مطالعات پیشین بارز است که شاید عوامل ذیل دخیل باشند. در مطالعه دکتر البرزی شایعترین سوش شیگلا، فلکسنری بوده و گروه

جدول شماره ۱- فراوانی هر یک از علائم بیماری به تنهایی

علائم بالینی	تعداد	درصد
تب	۱۰۶	۸۷/۶
لرز	۵۳	۴۳/۸
درد شکم	۷۷	۶۳/۶
استفراغ	۵۲	۴۳
سردرد	۳۸	۳۱/۴
درد عمومی و منتشر	۴۱	۳۳/۹
اسهال آبکی	۱۰۹	۹۰/۱
اسهال خونی واضح	۸۴	۶۹/۴
اسهال موکوسی	۸۹	۷۳/۶
تندرس شکمی	۵۵	۴۵/۵
III	۶۶	۵۴/۵
حال توکسیک	۲۳	۱۹

مورد مطالعه اطفال بودند و در مطالعه دوم بررسی بصورت invitro انجام شده که شاید تفاوتی بین میزان حساسیت invitro و invivo باشد. همچنین در مطالعه سوش شیگلا به دلیل عدم امکان تعیین نشد.

در مطالعه ای دیگر میزان حساسیت شیگلا به نالیدیکسیک اسید ۱۰۰٪ بود و ۹۶٪ مقاومت به کلرامفنیکل و ۹۴٪ به آمپی سیلین و ۹۹٪ به کوتریموکسازول مقاومت در invitro وجود داشت (۸، ۹) و در مطالعه دیگر ۵۰٪ سوشهای شیگلا به آمپی سیلین در invivo مقاوم بودند (۵، ۷، ۱۱) (نمودار شماره ۱).

در بررسی انجام شده از نظر کوتاه کردن

دوره بیماری و زمان قطع علائم نالیدیکسیک اسید در ۷۷٪ موارد باعث بهبودی در عرض ۶ ساعت گردید (نمودار شماره ۲) که این میزان در بیماران تحت درمان با کوتریموکسازول به ترتیب ۲۷٪ و ۸۹٪ و در بیماران تحت درمان با آمپی سیلین به ترتیب ۷٪ و ۶۴٪ بود. چنانچه مطالعه مقایسه ای در این مورد در سایر مطالعات در دسترس نبود.

همچنین از نتایج دیگر این مطالعه و جوی رابطه مستقیم بین افزایش سن و وجود حا عمومی توکسیک در بیماران بود که این نتیجه کتب مرجع هماهنگی دارد (۲، ۳، ۵).

در این مطالعه ارتباط معنی داری بین جنس وجود توکسیسیته و همچنین بین جنس و جوی اسهال خونی واضح وجود نداشت که با مطالعه دیگر هماهنگی دارد (۱، ۲، ۴).

در خاتمه باید خاطر نشان کرد کاربرد آنتی بیوتیک در درمان شیگلوزیس مفید بوده مشاهده شده که استفاده از آنتی بیوتیک مؤ برای سوشهای حساس علاوه بر کوتاه کردن دفع مدفوعی باکتری، همچنین سیر بالینه بیماری را محدود می کند. البته شیگلوزیس با بیماری خودبخود محدود شونده است و بعدت اینکه بیماری بسیار مسری است اشخاص کلونیزه یا عفونی، مخزن عمده عفون در جامعه بشمار می آیند، پس برای حفظ سلامت عمومی جامعه باید هر بیمار با کشت مدفوع مثبت یا شیگلوزیس شناخته شده تحت درمان مناسب آنتی بیوتیکی قرار گیرد.

محدودیتها و مشکلات:

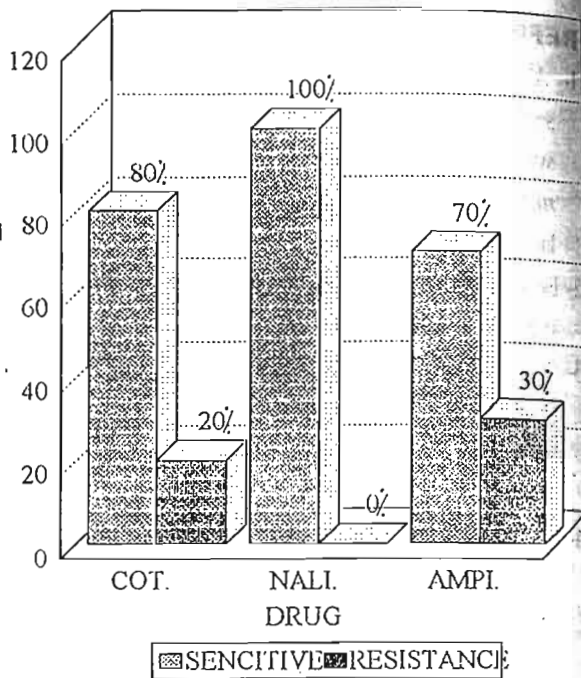
۱- از شروع تحقیق یکی از بزرگترین مشکلاتی که با آن مواجه شدیم تشخیص بیمار شیگلوزیس بود، چرا که برای تشخیص قطعی نیاز به جدا کردن ارگانیزم از مدفوع بوسیله کشت مدفوع می باشد و علائم بالینی

فصل شیوع گاستروآنتریت.
 ۳- با توجه به مطالعات انجام گرفته در خارج از کشور مبنی بر این که استفاده بی‌رویه از آنتی بیوتیکها باعث می‌شود شیگلا سریعاً ایجاد مقاومت دارویی کند و همچنین با توجه به نتیجه این تحقیق مبنی بر حساسیت خوب شیگلا به کوتریموکسازول (۸۰٪) و حساسیت عالی آن به نالیدیکسیک اسید (۱۰۰٪)، رژیم درمانی کوتریموکسازول برای بیماران با حال عمومی خوب توصیه می‌شود و استفاده از نالیدیکسیک اسید برای موارد مقاوم به کوتریموکسازول و یا بیماران بد حال در نظر گرفته شود تا از ایجاد مقاومت دارویی نسبت به نالیدیکسیک اسید جلوگیری شود.

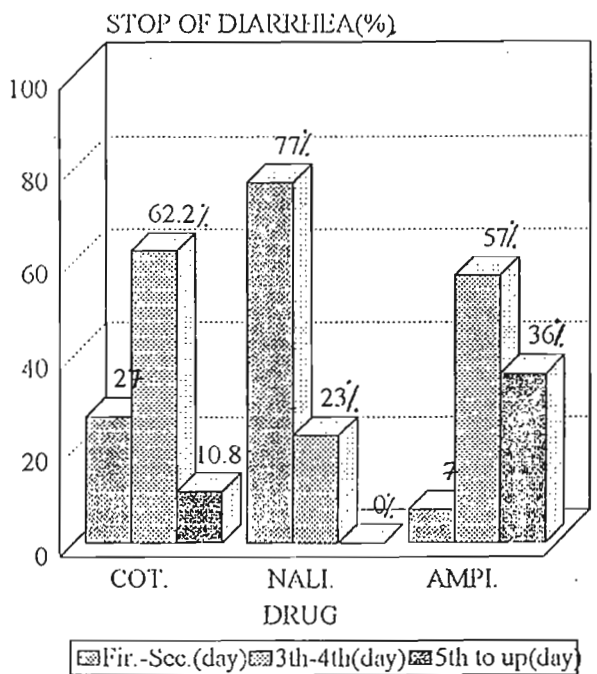
۴- جهت جلوگیری از ایجاد گونه‌های مقاوم توصیه می‌شود که از کلیه بیماران با علائم بالینی و آزمایشگاهی گاستروآنتریت مهاجم (وجود تنسم و وجود WBC در اسهال مدفوع) کشت مدفوع و انجام آنتی بیوگرام صورت گیرد.

مدفوع بیماران نشدیم تا مقاومت دارویی گونه‌های مختلف شیگلا را با یکدیگر مورد مقایسه و بررسی قرار دهیم. با توجه به اینکه سوشهای شیگلا (فلکسنری، دیسانتری، سونثی، بویدی) از لحاظ پراکندگی جغرافیایی الگوی یکسانی ندارند و از لحاظ پاسخ درمان به آنتی بیوتیکها هم متفاوتند، جهت ارائه درمان آنتی بیوتیک مناسب در یک منطقه ابتدا شناخت سوش شیگلا منطقی بنظر می‌رسد.

۳- عدم همکاری بیماران در انجام آزمایش مدفوع و خصوصاً کشت با توجه به تأخیری بودن آن است که سبب می‌شود کلیه بیمارانی که بشکل سربایی درمان می‌شوند از مطالعه حذف گردند.



نمودار شماره ۱ - میزان حساسیت یا مقاومت شیگلا به هر یک از آنتی بیوتیکها



نمودار شماره ۲- زمان قطع اسهال در بیماران تحت درمان با هر یک از رژیمهای درمانی

آزمایشات پاراکلینیکی فقط نقش کمک کننده و تأیید کننده دارند. با وجود سهولت امر، بسیاری از آزمایشگاههای شهرستان امکانات کافی تکنیکی (محیط کشت مناسب) در دسترس ندارند و اکثر محیط‌های کشت موجود بدلیل اینکه از تاریخ انقضاء آنها گذشته بود قابل مصرف نبودند و این مشکل باعث محدود شدن تعداد نمونه‌ها و طولانی شدن زمان انجام تحقیق گردید.

۲- با توجه به عدم وجود امکانات آزمایشگاهی لازم جهت تعیین سوش شیگلا در این شهرستان و همچنین هزینه بالای این گونه آزمایشات، قادر به تعیین سوش شیگلا در کشت

پیشنهادهای اجرایی:

- ۱- فراهم آوردن امکانات لازم آزمایشگاهی جهت کشت شیگلا و تعیین سوش آن در آزمایشگاههای شهرستان.
- ۲- فراهم آوردن داروهای مورد نیاز در درمان شیگلا در مراکز بهداشتی درمانی و داروخانه‌های سطح شهر در

REFERENCES:

Alborzi, A. Etiology and antimicrobial sensitivity pattern of bacteria causing summer diarrhea in children, *Iranian Journal of Medical science* Nov 93 22-27.

Bennet, Shigellosis, Cecil textbook of medicine, 1996, 20th ed., 689-694.

Favci, Gram negative enteric bacillus (Shigellosis), Harrison principle of internal medicine 14th ed., 1998,(959-969).

Islam, Effect of antimicrobial therapy in shigellosis, *J. trop medicine. Hyg.* 1995 April 121-125.

5- Manson, Antimicrobial susceptibility of shigella dysenteriae type I *Cent. Af. J. medicine*. April 1995 132-137.

6- Mandel, Douglas, Shigella dysenteriae, Principle and practice of infectious disease 4th ed., 1995 945-956.

7- Rawashdeh Shigellosis in Jordanian children a study and susceptibility to antimicrobial agents, *Journal of infec.* 1996, 235-250.

8- Salan Treatment of shigellosis, *Ann internal medicine.*, Oct 1995, 505-508.

9- Samonis, An outbreak of diarrheal attributed to shigellosis epidemiology, *infec.*, April 1994, 235-245.

10- Shardt, Diarrheal Disease among motility during operation., *Am. J. trop medicine.*, feb 1995 (188-193).

11- Torres, Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea, *Arch. medicine*, (23-29).

۱۲- دکتر منتظر حسین، بررسی الگوی آنتی بیوگرام در شیگلا در بیمارستانهای افسار و امیرالمؤمنین یزد، پایان نامه پزشکی.

ای مومنان! چون در راه خدا سفر کنید، به درستی پرس و جو کنید، و به کسی که با شما از در تسلیم و اسلام وارد شود، مگوید که مؤمن نیستی، تا بدینوسیله بهره دنیوی ببرید، چرا که غنایم بسیار در نزد خداوند است، در گذشته این گونه (بی پروا) بودید، ولی خداوند بر شما منت نهاد، پس به درستی پرس و جو کنید، که خداوند به آنچه می کنید آگاه است.

قرآن مجید - سوره نساء - آیه ۹۴

Abstract

Detection of ampicillin's, Cotrimoxazol' and nalidixic acid's therapatic effect in adult patients with shigellosis gastroenteritis.

Dr. Azadeh Ebrahimzadeh¹, Alirez Saadatjoo¹.

Detection of in vivo resistance of shigella to one of the above three antibiotics (cot., nali., Amp.) and their effectivness in treatment of diseases. is the gouls of this article.

In this research, we studied 121 adult patients with shigella gastro enteritis that documented with stool cultur. These patients taken one of the three drug regimens; Ampicillin 1gr/6h/IV, Cotrimoxazol II tab/12h/po and nalidixic acid 500 mg/6h/po in randomized double blind for 5 days.

In those patients that their fever and toxicity or diarrhea continued up to 72h of treatment, we repeat stool cultur and if the test was positive for shigella, and was resistant we prescribe them alternaitve drug (Nalidixic Acid).

For all patients who complete treatment, stool cultur repeated and if it was positive for shigella, they called resistant.

Drug resistance ratio was: Cotrimoxazol; 20%, Nalidixic Acid;0% and Ampicillin;30%, that the difference between Cot. and Nal. and between Amp. and Nal. was significant ($p<0.005$) but between Cot. and Amp. was not significamt ($p<0.25$).

Nalidixic acid was effective in treatment of diarrhea in 77% of patients after 1-2 day, and 100% of them after 3-4 days but cotrimoxazol was effective in 27% and 89% of patients for 1-2 and 3-4 days and ampicillin 7%, 64% after 1-2 and 3-4 days.

Key words: Shigellosis, Nalidixicacid, Cotimoxazol, Ampicillin, drug resistance.