

# مقایسه حساسیت آزمایشگاهی

## اوفلوکساسین با سایر آنتی بیوتیک‌ها بر ضد باکتری‌های جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری

دکتر عبدالعزیز رستگار لاری\*، دکتر مسعود ستوده\*\*، فرامرز مسجدیان\*

دکتر احمد رضا شمشیری\*\*\*، دکتر فرانک عالی‌نژاد\*\*\*\*

\* گروه میکروبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\* گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\*\* کمیته پژوهشی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\*\*\* بیمارستان سوانح و سوختگی مطهری

### خلاصه

اگر چه رژیم‌های آنتی بیوتیکی مؤثر و تأیید شده‌ای به طور رایج برای درمان عفونت‌های ادراری غیر پیچیده وجود دارد ولی یافتن رژیم‌های درمانی جدیدی که با همان تأثیر بالا بتوانند طول درمان را کوتاه کنند، عوارض جانبی کمتری داشته باشند و هزینه را پایین بیاورند، مفید خواهد بود. مطالعه حاضر برای ارزیابی حساسیت باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت مجاری ادراری نسبت به اوفلوکساسین، در مقایسه با سایر آنتی بیوتیک‌های متداول تنوین شده است.

۲۸۵ نمونه باکتری گرم منفی و گرم مثبت از بیماران بستری و سرپایی مبتلا به عفونت ادراری در مدت پاییز و زمستان ۱۳۷۷ از بیمارستان رسول اکرم (ع) جدا گردید و حساسیت آنها نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف بررسی شد. حداقل غلظت مهار (MIC) اوفلوکساسین بر مبنای توصیه‌های کمیته ملی معیارهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) بررسی گردید.

از کانپیس‌های جدا شده به ترتیب شیوع عبارت بودند از: ایشتریشیاکلی (۵۷ درصد)، سویه‌های پسودوموناس (۱۲ درصد)، انواع استرپتوکوک (۱۲ درصد)، انواع استرپتوکوک (۶ درصد)، سویه‌های انتروباکتر (۶ درصد)، سویه‌های پروتئوس (۵ درصد)، کلپسیلا (یک درصد) و باسیل‌های گرم مثبت (یک درصد). در مجموع میزان مقاومت سوش‌ها نسبت به آمپی سیلین، تریمتوپریم / سولفامتوکسازول، نالیدیکسیک اسید، نیتر و فورانتونین، جنتامایسین و اوفلوکساسین به ترتیب ۷۴، ۵۰، ۲۱، ۲۲، ۲۱ و ۱۴ درصد به دست آمد. انتروباکتر یاسه نسبت به اوفلوکساسین حساستر بودند (۹۹ درصد)، ولی انواع پسودوموناس‌ها حساسیت ضعیفی داشتند (۶۰ درصد حساس).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که اوفلوکساسین توان بالافوق آن را دارد که در درمان طیف وسیعی از عفونت‌های ادراری به کار رود.

### واژگان کلیدی:

اوفلوکساسین، حداقل غلظت مهار، عفونت ادراری، باکتری گرم منفی، باکتری گرم مثبت

## مقدمه

اگر چه رژیم‌های آنتی بیوتیکی مؤثر و تأیید شده‌ای به طور رایج برای درمان عفونت‌های ادراری غیر پیچیده وجود دارد ولی یافتن رژیم‌های درمانی جدیدی که با همان تأثیر بالا بتوانند طول درمان را کوتاه کنند، عوارض جانبی کمتری داشته باشند و هزینه را پایین بیاورند، مفید خواهد بود (۱،۲،۳،۴). اوفلوکساسین مشتق فلورینه ۴-کینولون است که فعالیت ضد میکروبی آن طیف گسترده‌ای دارد.

این اثر، با ساختمان استخلاف‌های ۶-فلورین و ۷-پیرازینیل ارتباط دارد (۵). از این دارو به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود، زیرا موفقیت بالینی خوبی علیه عفونت‌های باکتریایی دارد. از دیگر موفقیت‌های بالینی اوفلوکساسین، فراهمی زیستی بالاتر، نیمه عمر سرمی طولانی‌تر و اطمینان بالینی بیشتر است (۶،۷). نیمه عمر سرمی اوفلوکساسین ۶ ساعت است و به مقدار جزئی متابولیزه می‌شود. در نتیجه سطح بالایی از دارو به صورت فعال در ادرار حضور خواهد داشت (۸، ۹). نشان داده شده است که غلظت اوفلوکساسین بعد از تجویز تک دوز ۲۰۰ میلی گرمی، در تمام طول ۲۴ ساعت بعد بالاتر از سطح MIC اغلب ارگانیزم‌های شایع عامل عفونت ادراری می‌باشد (۱۰، ۱۱، ۱۲).

اوفلوکساسین مثل سایر فلوروکینولون‌های جدید (سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، انوکساسین، فلوکساسین و غیره) به طور قابل توجهی فعالیت بیشتر و طیف اثر وسیع‌تری را نسبت به پروتوتیپ این گروه یعنی نالیدیکسیک اسید، سینوکساسین و پیپمیدیک اسید دارند (۱۵).

با توجه به این حقیقت که مصرف بی‌رویه آنتی بیوتیک‌ها باعث گسترش سویه‌های مقاوم می‌شود، بحث‌های زیادی در مورد این مشکل که متوجه آنتی بیوتیک‌های معمول می‌باشد، در گرفته است.

برای سنجش میزان حساسیت فعلی میکروارگانیزم‌ها نسبت به اوفلوکساسین 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

جهت تعیین تأثیر آزمایشگاهی اوفلوکساسین در مقایسه با سایر آنتی بیوتیک‌ها، علیه باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت جدا شده از مبتلایان به عفونت ادراری، مطالعه مقطعی تحلیلی تدوین شد. در این مطالعه از ۲۸۵ کشت مثبت ادراری از بیماران سرپایی و بستری در بخش‌های مختلف بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، از آزمایشگاه مرکزی، در زمان پاییز و زمستان ۱۳۷۷، استفاده شد.

نمونه‌های تمیز میان جریان ادرار، بر روی محیط‌های اختصاصی جهت جدا کردن ارگانیزم‌ها و تشخیص نوع آنها کشت داده شد. با استفاده از روش انتشار دیسک استاندارد شده، حساسیت ارگانیزم‌های جدا گردیده نسبت به آنتی بیوتیک‌های کوتری موکسازول، آمپی سیلین، جنتامایسین، نالیدیکسیک اسید و نیترو فورانتوین تعیین شد.

حداقل غلظت مهاري (MIC) بر اساس خط

مشی کمیته ملی استانداردهای آزمایشگاه بالینی (NCCLS) (۱۲) تعیین شد. رقت‌های دو برابر پشت سر هم اوفلوکساسین از ۰/۱۲۵ تا ۸ میکروگرم در میلی لیتر تهیه گردید و با مقدار مشخصی از میکروارگانیسم‌هایی که یک روز قبل در محیط آبگوشت مولر هیتون کشت داده شده و به غلظت معینی (۱۰ باکتری در میلی لیتر) رسیده بودند، به وسیلهٔ لوپ‌های استاندارد تلقیح گردید.

حداقل غلظت مهارتی عبارتست از پایین‌ترین غلظت دارو که مانع رشد قابل رؤیت باکتری شود. در مورد اوفلوکساسین، MICهای کمتر یا مساوی یک میکروگرم در میلی لیتر حساس و MICهای بالاتر از ۲ میکروگرم در میلی لیتر مقاوم گزارش می‌گردند.

برای کنترل مراحل آزمایش‌ها، سوش‌های رفرانس ایشریشیاکلی ATCC 25922 و پسودوموناس ATCC 27853 در هر نوبت به کار رفت.

### یافته‌ها و بحث

از مجموع ۲۸۵ نمونه‌ای که در این مطالعه به کار گرفته شد، ۷۳ درصد مربوط به بیماران مؤنث و ۲۷ درصد از بیماران مذکر بود. هفتاد درصد این بیماران در بیمارستان بستری بودند و ۳۰ درصد بقیه به طور سرپایی به آزمایشگاه مراجعه داشتند.

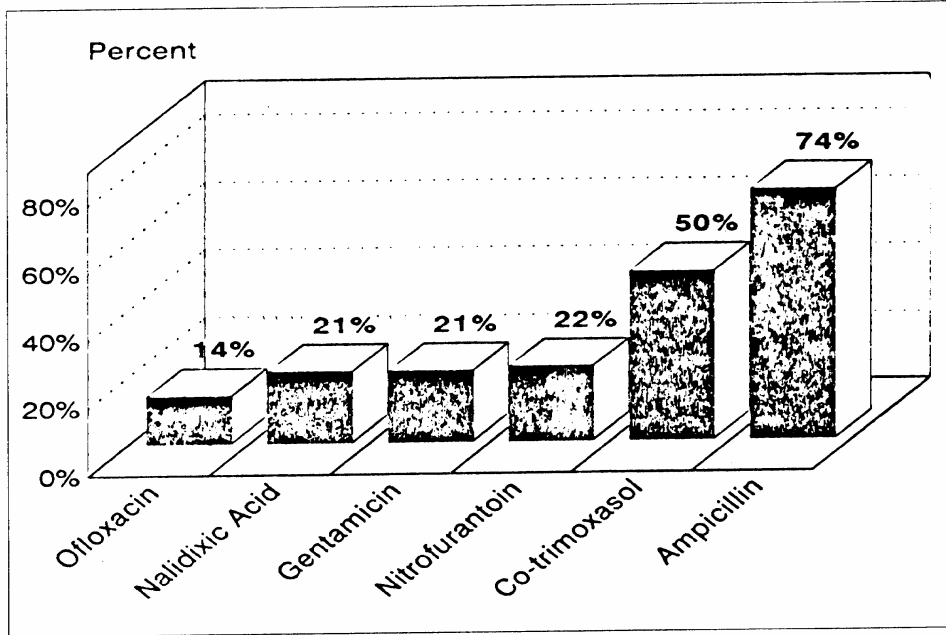
شایع‌ترین (۵۷ درصد) میکروبی که از این بیماران جدا شد ایشریشیاکلی بود ( $P < 0.01$ ) و در مراتب بعدی پسودوموناس آئروژینوزا (۱۲ درصد)، انواع استافیلوکوک (۱۲ درصد)، انواع استرپتوکوک (۶ درصد)، انواع انتروباکتر (۶

درصد)، انواع پروتئوس (۵ درصد)، انواع کلبسیلا (۱ درصد) و باسیل‌های گرم مثبت (یک درصد) قرار داشتند. این نتایج با نتایج سایر مطالعات مشابه همخوانی دارد (۱۵، ۱۴). از مقایسهٔ انواع مختلف باکتری که از بیماران مرد و زن جدا شده است می‌توان نتیجه گرفت که ایشریشیاکلی از بین باکتری‌های جدا گردیده عامل شایع‌تر عفونت ادراری در بیماران زن ( $P < 0.01$ ) و پسودوموناس آئروژینوزا و انواع پروتئوس عامل شایع‌تر عفونت ادراری در بیماران مرد (به ترتیب با  $P < 0.01$  و  $P = 0.03$ ) می‌باشد.

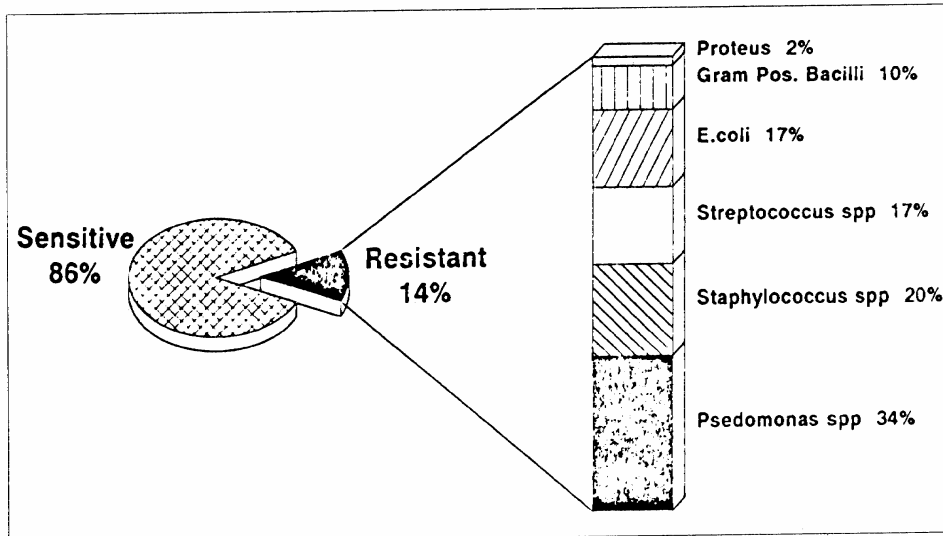
نتایج آزمایش حساسیت با اوفلوکساسین و سایر آنتی بیوتیک‌ها در شکل (۱) به نمایش در آمده است. از بین ارگانیسم‌های مقاوم به اوفلوکساسین، پسودوموناس‌ها بیشترین موارد مقاوم را داشتند (با فراوانی ۳۴ درصد؛  $P = 0.005$ ) (شکل ۲).

هیچ مورد مقاومت به اوفلوکساسین بین باکتری‌های جدا شده از بیماران سرپایی مشاهده نگردید. نتایج آزمایش حساسیت ایشریشیاکلی به عنوان شایع‌ترین باکتری جدا شده از بیماران مبتلا به عفونت ادراری نسبت به آنتی بیوتیک‌های مختلف از جمله اوفلوکساسین، در شکل (۳) نشان داده شده است. شکل (۴) بیانگر حداقل غلظت‌های مهارتی به دست آمده از اوفلوکساسین، علیه باکتری‌های مورد مطالعه می‌باشد.

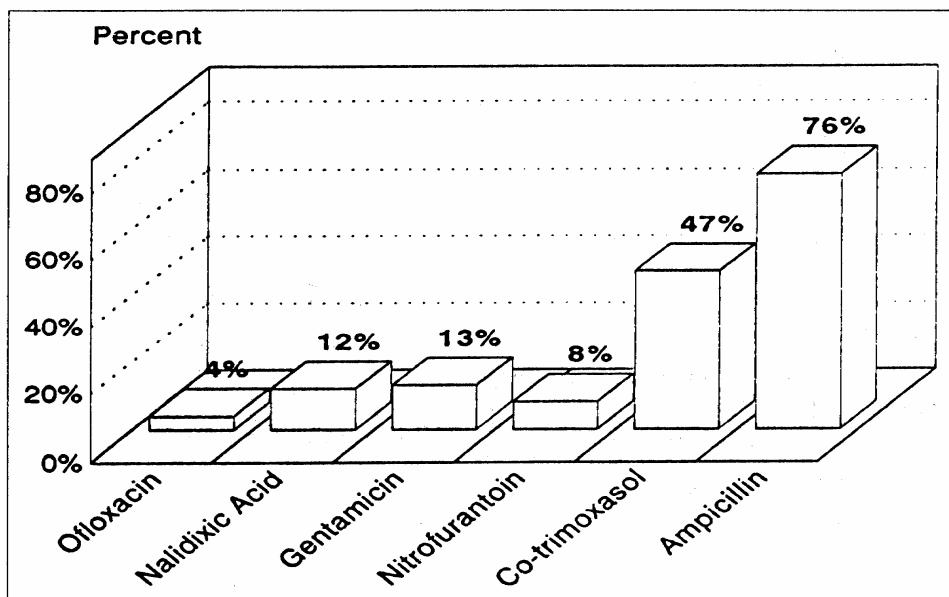
در طبابت روزمره، عفونت‌های ادراری مورد شایعی هستند و اغلب لازم می‌شود که قبل از این که نتایج بررسی میکروبی‌شناسی حاضر شود، درمان آغاز گردد (۱۶، ۱۴). به علاوه در



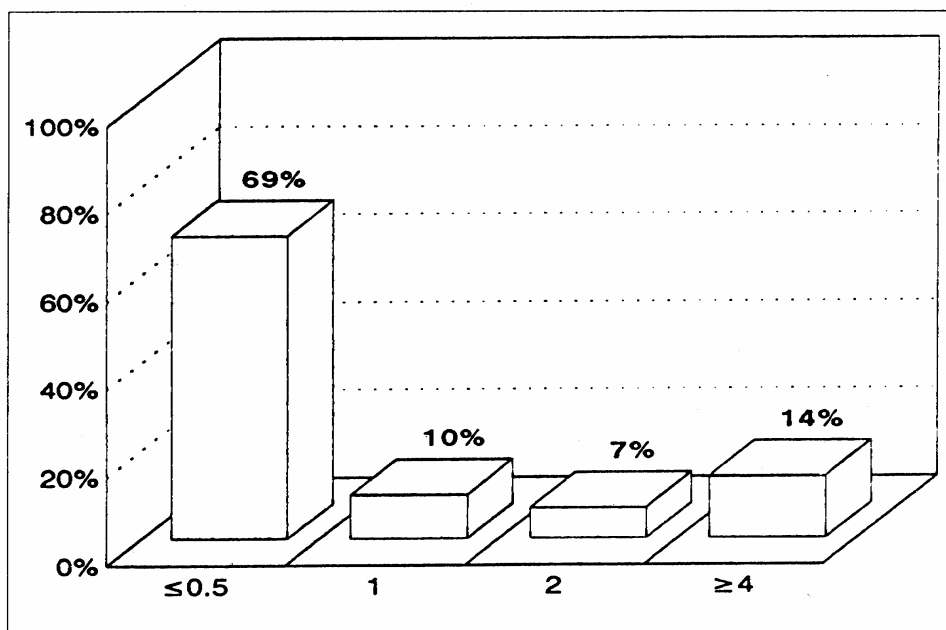
شکل ۱- فراوانی ارگانیسیم‌های گرم منفی و گرم مثبت جدا شده مقاوم به اوفلوکساسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها



شکل ۲- فراوانی انواع ارگانیسیم‌های گرم منفی و گرم مثبت مقاوم به اوفلوکساسین



شکل ۳- فراوانی اشریشیاکلی‌های جدا شده مقاوم به اوفلوکساسین و سایر آنتی‌بیوتیک‌ها



شکل ۴- میزان حساسیت ارگانیزم‌های گرم منفی و گرم مثبت براساس میزان حداقل غلظت مهاری آنها (میکروگرم در میلی‌لیتر)

این بیماران بروز عود بیماری در حال افزایش است، و این امر همپای افزایش میزان مقاومت در جامعه نسبت به آنتی بیوتیک‌های خاصی مانند آمپی‌سیلین می‌باشد (۱۷، ۱۴). بنابراین لازم است که درمان خط اول موثری انتخاب گردد که قادر به از بین بردن کامل عامل بیماری‌زا باشد.

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که اوفلوکساسین فعالیت آزمایشگاهی بالایی علیه طیف وسیعی از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت بیماری‌زا دارد و در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد مطالعه (کو‌تریموکسازول، آمپی‌سیلین، جنتامایسین، نالیدیکسیک اسید و نیتروفورانتوین)، بیشترین اثر را اعمال کرده است ( $P = 0/027$ ). مطالعات مشابه دیگر نیز ابراز داشته‌اند که اوفلوکساسین علیه طیف وسیعی از عوامل بیماری‌زا مسبب عفونت ادراری، هم در موارد پیچیده و هم غیر پیچیده، اثر بالایی دارد (۱۴).

از طرف دیگر، جذب گوارشی عالی اوفلوکساسین باعث می‌شود که سطح سرمی حاصل از تجویز خوراکی دارو معادل موارد

تجویز غیر خوراکی آن باشد (۱۸) و بنابراین در درمان سرپایی بیماران مبتلا به عفونت ادراری می‌توان مطمئن بود که بیماران با وجود کمبود امکانات بستری و انجام درمان غیر خوراکی، سطح کامل درمان آنتی‌بیوتیکی مورد نظر را دریافت خواهند کرد.

با توجه به نتایج حاصل می‌توان این طور قضاوت کرد که اوفلوکساسین توان درمان طیف گسترده‌ای از عفونت‌های ادراری را دارا می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

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

### منابع:

1. Cox Ce, Serfer HS, Mena HR, Briefer C, Childs SJ, Gordon SF, Zoller JS. Ofloxacin vs trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clinical Therapeutics*. 1992; 14(3): 446 - 457.
2. Fang LST, Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. 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 RN, Brumfitt W. Single - dose treatment of acute urinary tract infection: A controlled trial. *Br Med J*. 1967; 3: 649 - 51
4. Malinverni R, Glauser MP. Comparative studies of fluoroquinolones in the treatment of urinary tract infections. *Rev Infect Dis*. 1988; 10(Suppl 1): S153 - 63
5. Monk JP, Campoli - Richards DM. Ofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1987;33: 346 - 91
6. Corrado ML. World wide clinical experience with ofloxacin in arologic cases. *Urology*. 1991; 37(3 suppl): 28 - 32
7. Speciale A, Stefani s, Cacamo R, Nicolosi VM and Niccole Hi G. The sensitivity of gram negative

and gram positive bacteria to ofloxacin. *Drugs Exp Clin Res.* 1987; 12: 585

**8.** Van Caekenberghe DL, Pattyn SR. 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. In vitro and in vivo activity of DI 8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984; 22: 548 - 53

**10.** Naber KG. The use of quinolone in urinary tract infections and prostatitis. *Rev Infect Dis.* 1989; 11(Suppl 5): S1321 - 8

**11.** Flor S, McKenna ME. Pharmacokinetics of ofloxacin in humans after single dose and during multiple dose administration. *Drug Metabol Res Rep.* 1987; 244: 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 - 85

**13.** National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved standard, M7 - A2. Standard

methods for dilution antimicrobial susceptibility tests test for bacteria that grow aerobically. Villanova, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards

**14.** Spencer RC. Ofloxacin vs trimethoprim and cotrimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *BJCP, SPRING.* 1992; 46(1): 30 - 33

**15.** Cox CE, Serfer HS, Mena HR, and et al. Ofloxacin vs trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Clin Therap.* 1992; 14(3): 446 - 57

**16.** Spencer RC, Wheat PF, Harris DM. (1986); Microcomputer surveillance as aid to rational antibiotic therapy for urinary tract infection (UTI) in general practice. *Health Trends.* 1986; 4: 84 - 86

**17.** Spencer RC, Wheat PF, Magee LT, Brown EH. A three-year survey of clinical isolates in the United Kingdom and their antimicrobial susceptibility. *J Antimicrob Chemother.* 1995; 26: 435 - 46

**18.** Soper DE, Brockwell NJ and et al. Microbial etiology of urban emergency department acute salpingitis: treatment with ofloxacin. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167(3): 653 - 60

