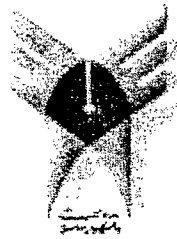


سورة الاحقاف



دانشگاه آزاد واحد علوم پزشکی تهران

پایان نامه جهت دریافت دکترای حرفه ای

موضوع :

مقایسه اثرات درمانی تک دوز با درمان سه روزه قرص Cefixime

در سیستیت حاد بدون عارضه زنان جوان سالم مراجعه کننده به درمانگاه

اورولوژی و زنان بیمارستان بوعلی طی اردیبهشت ۱۳۸۵ - اردیبهشت ۱۳۸۶

استاد راهنما :

سرکار خانم دکتر فاطمه محمدیاری

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر آرمین ایرانیپور

نگارش :

سیما رحیم طالقانی

سال تحصیلی ۸۷-۱۳۸۶

شماره پایان نامه : ۳۹۵۹

۹۴۵۶۸

پروردگارا یاریم کن تا دستی بگیرم ، مرهمی
بگذارم و زخمی شفا دهم ، زین پس به رحمت
تو محتاج ترم ، یاریم کن که آنچه از دیده ها و
شنیده ها آموختم عاشقانه بکار بندم تا هرگز
ناله دردمندی ، خواب شیرین زندگی را
نیاشوید .

آمین

گرچه ناچیز است اما تقدیم می دارم به پدر و
مادر عزیزم به پاس زحمات بیکرانشان ، که به
ثمر نشستن این نهال ، حاصل آفتاب محبت و
باران تلاش و سایه امن و جود آنهاست که برای
آسودگی من یک دو نیاسودند ، توانشان رفت
تا به توانی رسم ، موشیان سپیدی گرفت تا رویم
سپید بماند .

تقدیم به دوخواهر مهربانم

سپیده و سمیرا

و تنها برادرم

علی

که آرزمند آرزوهایشانم

تقدیم به همسر م

مازیار عزیزم

تقدیم به استادان عزیزم

سرکار خانم دکتر فاطمه محمدیاری

جناب آقای دکتر آرمین ایران پور

تقدیم به تمام کسانی که دوتشان دارم

چه آنانکه می دانند

و چه آنانکه نمی دانند

فهرست

خلاصه فارسی	صفحه ۱
مقدمه	صفحه ۲
بیان مسئله	صفحه ۳
بازنگری منابع	صفحه ۵
روش کار	صفحه ۳۲
یافته ها	صفحه ۳۵
بحث و نتیجه گیری	صفحه ۵۰
منابع	صفحه ۵۳
خلاصه انگلیسی	صفحه ۵۶

بسمه تعالی

مقایسه اثرات درمانی تک دوز با درمان سه روزه قرص Cefixime در سیستیت حاد بدون عارضه زنان جوان
سالم مراجعه کننده به درمانگاه اورولوژی و زنان بیمارستان بوعلی طی اردیبهشت ۱۳۸۵- اردیبهشت ۱۳۸۶
استاد راهنما: سرکار خانم دکتر فاطمه محمدیاری استاد مشاور: جناب آقای دکتر آرمین ایرانیپور

تاریخ دفاع:

نگارش: سیما رحیم طالقانی

کد شناسایی پایان نامه:

شماره پایان نامه:

چکیده

مقدمه: استفاده از درمان تک دوزی باعث کاهش هزینه درمان و کاهش عوارض دارویی و همکاری بیشتر بیمار می شود. از این رو ما نیز درصدد انجام این مطالعه برآمدیم تا به مقایسه اثرات درمان سه روزه سفیکسیم با درمان تک دوزی همین دارو در زنان مبتلا به سیستیت حاد بدون عارضه بپردازیم.

روش کار: بررسی در پیش رو مطالعه ای است که بصورت کار آزمایشی بالینی انجام شده است. بیماران به دو گروه

۳۵ نفری تقسیم شدند. در نهایت ۶۵

مورد بررسی نهایی قرار گرفتند.

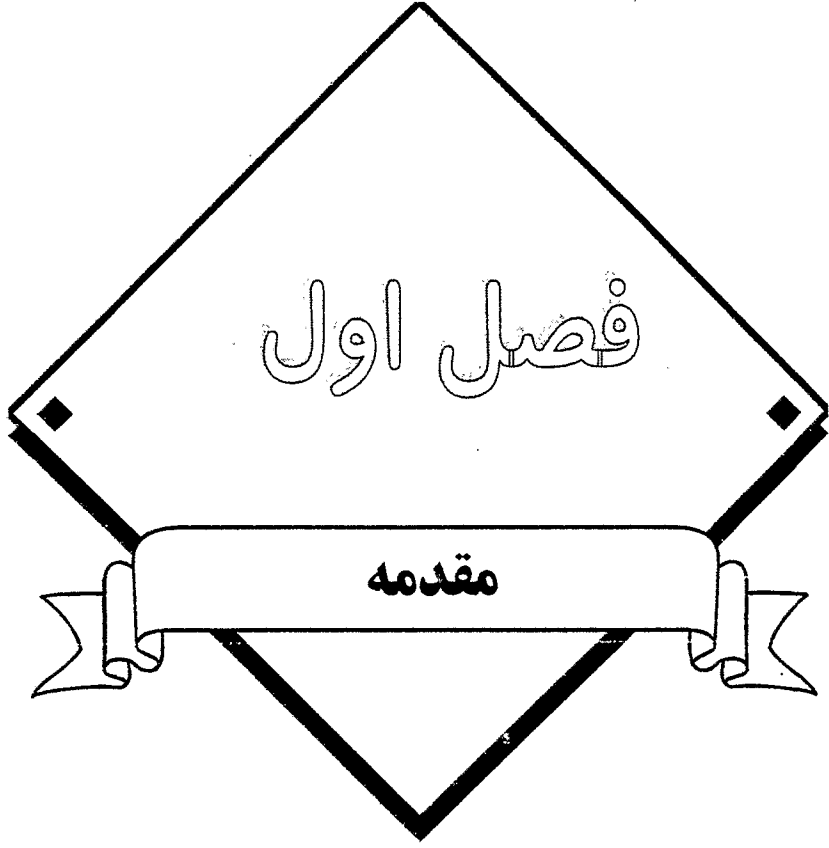
یافته ها: میانگین سنی بیماران در کل $29/97 \pm 5/65$ سال بود. سرانجام ۶ نفر از بیماران (۹/۲٪) بهبود نیافتند که

فراوانی آنها در دو گروه درمانی فاقد تفاوت آماری معنی دار بود. ($P=0/197$) که در هر ۶ مورد میکروب رشد یافته استافیلوکوک ساپروفیتیکوس بود.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که استفاده از درمان تک دوزی سفیکسیم می تواند به اندازه درمان ۳ روزه بیماران

مبتلا به سیستیت حاد بدون عارضه موثر باشد هرچند که مختصری توانایی دارو در ریشه کردن میکروب در آن پایین تر از درمان سه روزه است.

واژگان کلیدی: سیستیت حاد، سفیکسیم، درمان تک دوز



بیان مسئله:

عفونت مجاری ادراری دومین علت عفونت در بین مراجعین به درمانگاههای سطح شهری است. در تمام دنیا حدود ۱۵۰ میلیون نفر سالانه مبتلا به عفونت مجاری ادراری می شوند که هزینه کلی آن بالغ بر ۶ میلیارد دلار در سال می شود. (۱)

UTI می تواند مجاری ادراری تحتانی و فوقانی درگیر سازد. (۲) از دیدگاه اپیدمیولوژی، UTI به دو دسته عفونت های همراه با سوند (بیمارستانی) و عفونت های بدون سوند (اکتسابی از جامعه) تقسیم می شوند. عفونت در هر دو گروه می تواند علامت دار یا بدون علامت باشد. عفونت های حاد اکتسابی از جامعه بسیار شایع هستند و سالانه، علت بیش از ۷ میلیون مورد مراجعه پزشکی در ایالات متحده را تشکیل می دهند. این عفونت ها در ۱ تا ۳ درصد دختران مدرسه رو اتفاق می افتد و با شروع فعالیت جنسی در نوجوانی، میزان بروز آنها افزایش قابل توجهی می یابد. اکثریت قریب به اتفاق موارد عفونت های حاد علامت دار به زنان جوان مربوط می شود؛ یک مطالعه آینده نگر نشان داده است که میزان بروز سالانه عفونت های در این گروه سنی، ۰/۵ تا ۰/۷ به ازای هر بیمار - سال است. UTI حاد علامت دار در مردان زیر ۵۰ سال غیرمعمول است. ایجاد باکتریوری بدون علامت به موازات علامت دار اتفاق می افتد و در مردان زیر ۵۰ سال نادر اما در زنان ۲۰ تا ۵۰ سال شایع است. باکتریوری بدون علامت در مردان و زنان سالمند بسیار شایع تر است و بعضی مطالعات میزان ابتلا را ۴۰ تا ۵۰ درصد نشان داده اند. (۳) انواع گوناگونی از میکروارگانیسم ها می توانند مجاری ادراری را آلوده کنند اما بدون شک شایع ترین آنها باسیل های گرم منفی هستند. E.Coli تقریباً ۸۰ درصد از موارد عفونت حاد را در بیمارانی که سوند، ناهنجاری ادراری یا سنگ ندارند ایجاد می نماید. سایر باسیل های گرم منفی، بخصوص پروتئوس، کلبسیلا و در بعضی موارد

انتروباکتر ، سبب تعداد کمتری از موارد عفونت بدون عارضه می گردند.(۴) آنتی بیوتیک ها
عناصری هستند که باعث از بین رفتن باکتریها می شوند. امروزه با عرضه شدن آنتی بیوتیک های با
نیمه عمر طولانی تمایل به اسفاده از آنها رو به افزایش است. از سویی دیگر یکی از مشکلاتی که
همیشه کادر درمانی با آن مواجه هستند عدم مصرف صحیح و به موقع دارو توسط بیماران است.
هچنین استفاده از درمان تک دوزی باعث کاهش هزینه درمان و کاهش عوارض دارویی و
همکاری بیشتر بیمار می شود. از این رو ما نیز درصدد انجام این مطالعه برآمدیم تا به مقایسه
اثرات درمان سه روزه سفیکسیم با درمان تک دوزی همین دارو در زنان مبتلا به سیستیت حاد
بدون عارضه پردازیم.

بازنگری منابع:

عفونت های ادراری و پیلونفریت

تعاریف. عفونت های حاد ادراری را می توان به دو گروه آناتومیک کلی تقسیم بندی کرد: عفونت های مجاری تحتانی (سیستیت و اورتریت) و عفونت های مجاری فوقانی (پیلونفریت حاد، پروستاتیت و آبنه های داخل و اطراف کلیه). این عفونت ها در نواحی مختلف، ممکن است با هم یا مستقلاً اتفاق بیفتد و می توانند بدون علامت یا به صورت یکی از سندرم های بالینی که در ادامه شرح داده خواهد شد تظاهر یابند.

عفونت های پیشابراه و مثانه معمولاً به عنوان عفونت های سطحی (یا مخاطی) شناخته می شوند. در حالیکه پروستاتیت، پیلونفریت و تجمع چرک در کلیه ها، تهاجم بافتی، تلقی می شوند. از دیدگاه میکروبیشناسی، عفونت ادراری هنگامی وجود دارد که در ادرار، پیشابراه، مثانه، کلیه یا پروستات میکروارگانیسم پاتوژن شناسایی شود. در بیشتر موارد، رشد بیش از 10^6 ارگانیسم به ازای هر میلی لیتر نمونه وسط ادرار که به طور مناسبی بدون آلودگی گفته شده باشد، به معنای عفونت است. با این وجود، باکتریوری واضح در بعضی از موارد UTI حقیقی وجود ندارد. بخصوص در بیماران علامت دار، حتی تعدادی کمتر باکتری (10^4 تا 10^5 در هر میلی لیتر) نیز عفونت ادراری را نشان می دهد. در نمونه های ادراری که با آسپیراسیون سوپراپوبیک یا سوندگذاری «داخل-و-خارج» جمع آوری شده اند و در نمونه های بیمارانی که سوند ادراری دائمی دارند، عموماً تعداد کلونی 10^4 تا 10^6 در هر میلی لیتر هم به معنای عفونت است.

بالعکس ، تعداد کلونی بیش از 10^6 در هر میلی لیتر ادرار میانه تخلیه معمولاً ناشی از آلوده شدن نمونه هستند بخصوص در حالتی که چندین ارگانیزم مختلف در نمونه شناسایی شوند ، متحمل تر است.

بازگشت عفونت پس از درمان آنتی بیوتیکی می تواند ناشی از تداوم سویه عفونت زای اولیه (که با توجه به نوع میکروارگانیزم ، آنتی بیوگرام ، سروتپ و نوع مولکولی در مورد آن قضاوت می شود) یا عفونت مجدد با یک گونه جدید باشد. عفونت های مکرر با « همان سویه » که به فاصله ۲ هفته از پایان درمان تظاهر می کنند ، می توانند نتیجه عفونت کلیوی یا پروستاتی بهبود نیافته باشند (و به آنها عود عفونت گفته می شود) یا حاصل کلونیزه شدن دائمی واژن یا کولون باشند که منجر به عفونت سریع مثانه می شود.

مجموعه علائم دیزوری ، فوریت و تکرر ادرار ، اگر با باکتریوری واضح همراه نباشد. سندرم حاد پیشابراهی نامیده می شود. اگرچه این اصطلاح به طور گسترده ای بکار می رود اما دقت آناتومیک ندارد چراکه بسیاری از موارد آن در واقع به عفونت های حاد مثانه مبتلا هستند. به علاوه ، از آنجا که معمولاً عامل ایجاد عفونت در این بیماران قابل شناسایی است. کاربرد سندرم - که ناشناخته بودن علت را می رساند - نامناسب خواهد بود.

پیلونفریت مزمن عبارتست از نفریت بینابینی که علت آن عفونت باکتریایی کلیه می باشد. بسیاری از بیماری های غیر عفونی نیز نفریت بینابینی ایجاد می کنند که از نظر پاتولوژی از پیلونفریت مزمن قابل افتراق نیست.

UTI های حاد : (اورتریت ، سیستیت و پیلونفریت)

اپیدمیولوژی. از دیدگاه اپیدمیولوژی، UTI به دو دسته عفونت های همراه با سوند (بیمارستانی) و عفونت های بدون سوند (اکتسابی از جامعه) تقسیم می شوند. عفونت در هر دو گروه می تواند علامت دار یا بدون علامت باشد. عفونت های حاد اکتسابی از جامعه بسیار شایع هستند و سالانه، علت بیش از ۷ میلیون مورد مراجعه پزشکی در ایالات متحده را تشکیل می دهند. این عفونت ها در ۱ تا ۳ درصد دختران مدرسه رو اتفاق می افتد و با شروع فعالیت جنسی در نوجوانی، میزان بروز آنها افزایش قابل توجهی می یابد. اکثریت قریب به اتفاق موارد عفونت های حاد علامت دار به زنان جوان مربوط می شود؛ یک مطالعه آینده نگر نشان داده است که میزان بروز سالانه عفونت های ادراری در این گروه سنی، ۰/۵ تا ۰/۷ به ازای هر بیمار - سال است. UTI حاد علامت دار در مردان زیر ۵۰ سال غیرمعمول است. ایجاد باکتریوری بدون علامت به موازات علامت دار اتفاق می افتد و در مردان زیر ۵۰ سال نادر اما در زنان ۲۰ تا ۵۰ سال شایع است. باکتریوری بدون علامت در مردان و زنان سالمند بسیار شایع تر است و بعضی مطالعات میزان ابتلا را ۴۰ تا ۵۰ درصد نشان داده اند.

اتیولوژی. انواع گوناگونی از میکرو ارگانیسم ها می توانند مجاری ادراری را آلوده کنند اما بدون شک شایع ترین آنها ترین آنها باسیل های گرم و منفی هستند. E.Coli تقریباً ۸۰ درصد از موارد عفونت حاد را در بیمارانی که سوند، ناهنجاری ادراری یا سنگ ندارند ایجاد می نمایند. سایر باسیل های گرم منفی، بخصوص پروتئوس، کلبسیلا و در بعضی موارد انتروباکتر، سبب تعداد کمتری از موارد عفونت بدون عارضه می گردند. این ارگانیسم ها، در کنار سرایتیا و سودومونا، در موارد عفونت مکرر و عفونت های همراه با دستکاری اورولوژیک، سنگ و انسداد اهمیت بیشتری پیدا

می کنند. این ارگانیزم ها ، در عفونت های بیمارستانی و همراه با سوند ادراری نقش اصلی را دارند.

گونه های پروتئوس ، بدلیل تولید اوره آز و گونه های کلبسیلا با تولید لجن خارج سلولی و پلی ساکاریدها ، زمینه را برای تشکیل سنگ در بیماران مساعد می کنند و در بیماران دارای سنگ بیشتر دیده می شوند.

کوکسی های گرم مثبت نقش کمتری در UTI بازی می کنند ، اما استافیلوکوک ساپروفیتیکوس - گونه کواگولاز منفی و مقاوم به نوویوسین - عامل ۱۰ تا ۱۵ درصد UTI های حاد علامت دار در زنان جوان است. گاهی ، انتروکوک ها سیستمیت حاد بدون عارضه در زنان ایجاد می کنند. انتروکوک ها و استافیلوکوک اورئوس ، بطور شایع تر ، در بیماران دچار سنگ و آنها که سابقه دستکاری و جراحی دارند سبب عفونت می شوند. جداسازی استافیلوکوک اورئوس از ادرار باید شک به عفونت کلیوی ناشی از باکتری می را برانگیزد.

حدود یک سوم زنان شاکی از دیزوری و تکرر ادرار ، تعداد کافی باکتری در کشت نمونه وسط ادرار نداشته یا کشت ادراری کاملاً استریل دارند و همانطور که قبلاً اشاره شد مبتلا به سندرم پیشابراهی تلقی می شوند. در حدود سه چهارم این زنان پیوری دارند و یک چهارم دیگر پیوری یا هیچ شاهد عینی دیگری از عفونت ندارند. در زنانی که پیوری دارند ، اکثر عفونت ها ناشی از دو گروه از پاتوژن ها هستند. در نمونه وسط ادرار بیشتر این زنان ، مقادیر کم (۱۰ تا ۱۰ باکتری در میلی لیتر) باکتری های اوروپاتون متداول مثل E.Coli ، استافیلوکوک ساپروفیتیکوس ، کلبسیلا یا پروتئوس یافته می شود.

احتمالاً در اکثریت این زنان همین عوامل مسبب عفونت هستند چرا که معمولاً از آسپیره سوپراپوییک نیز قابل جداسازس هستند ، با پیوری همراهند و به درمان ضد میکروبی مناسب پاسخ می دهند. در سایر زنانی که علائم حاد ادراری و پیوری دارند اما نمونه ادرارشان استریل است (حتی در حالتی که از آسپیره سوپراپوییک باشد) عوامل مولد اورتریت که بطور مقاربتی منتقل می شوند مثل کلامیدیا تراکوماتیس ، نیسریا گونوره آ و ویروس هرپس سیمپلکس اهمیت دارند. این عوامل معمولاً در زنان جوان فعال از نظر جنسی که شریک جنسی تازه داشته اند دیده می شوند.

نقش بیماریزایی بسیاری دیگر از پاتوژن های غیرمعمول باکتریایی و غیرباکتریایی در UTI ناشناخته باقی مانده است. در موارد متعددی ، از پیشابراه و ادرار بیمارانی که از دیزوری و تکرر ادرار شکایت داشته اند یوروپلازما یورولیتیکوم جدا شده است اما این عوامل در نمونه های ادرار بسیاری از افراد بدون علائم ادراری نیز دیده شده است. احتمالاً در بعضی موارد اورتریت و سیستیت یوروپلازما عامل بیماریزا بوده است. از بافت پروستات و کلیه بیمارانی که به پروستاتیت و پیلونفریت حاد مبتلا بوده اند ، به ترتیب یوروپلازما یورولیتیکوم و مایکوپلازما هومینیس جدا شده اند و احتمالاً عامل بعضی از این عفونت ها نیز هستند. آدنوویروس ها ، سیستیت هموراژیک حاد را در کودکان و بعضی بزرگسالان ، معمولاً بصورت اپیدمی ایجاد می کنند.

اگرچه ویروس های دیگری را نیز می توان از ادرار جدا کرد (از جمله CMV) ، به نظر می رسد این عوامل سبب UTI بشوند. کلونیزه شدن ادرار بیمارانی دارای سوند یا دیابتی با کاندیدا و سایر عوامل قارچی شایع است و گاه به سمت عفونت مهاجم علامت دار پیشرفت می کند.

پاتوژن و منشأ عفونت. مجاری ادراری را باید بعنوان یک واحد آناتومیک در نظر گرفت که با ستونی پیوسته از ادرار از پیشابراه تا کلیه امتداد می یابد. در اکثریت موارد UTI ، باکتری ها از

طریق پیشابراه به مثانه دسترسی می یابند. روند صعود می تواند به بالاتر هم ادامه یابد و منشأ عفونت های پارانشیمی نیز همین راه است.

دهانه واژن و بخش دیستال پیشابراه بطور طبیعی توسط دیفتریوئیدها ، گونه های استرپتوکوکی ، لاکتوباسیل ها و گونه های استافیلوکوکی کلونیزه می شوند اما باسیل های گرم منفی روده ای که مسبب عمده UTI ها هستند در این میان به طور طبیعی جایی ندارند.

با این حال ، در زنان مستعد سیستیت ، ارگانیزم های گرم منفی ساکن در روده ها ، دهانه واژن ، پوست اطراف پیشابراه و قسمت دیستال پیشابراه راه قبل و در حین دوره های باکتریوری کلونیزه می کنند.

عوامل مستعد کننده برای کلونیزه شدن اطراف پیشابراه توسط باسیل های گرم منفی ، به خوبی شناخته نشده اند ، اما بنظر می رسد تغییرات فلور نرمال واژن در اثر آنتی بیوتیک ها ، عفونت های تناسلی دیگر و مواد ممانعت کننده از بارداری (بخصوص مواد کشنده اسپرم) نقش مهمی داشته باشند. به نظر می رسد از دست رفتن لاکتوباسیل های تولید کننده H_2O_2 فلور نرمال واژن ، کلونیزه شدن *E.coli* را تسهیل می کند. احتمالاً تعداد اندکی باکتری اطراف پیشابراهی به کرات به مثانه دسترسی پیدا می کنند و این فرآیند در بعضی موارد با ماساژ اورترها در حین مقاربت تسهیل می شود.

وقوع عفونت ادراری متعاقب این وقایع به آثار ناشی از واکنش متقابل بیماریزایی سویه آلوده کننده ، تعداد باکتری های تلقیح شده و مکانیزم های دفاعی موضعی و سیستمیک میزبان بستگی دارد.

در شرایط طبیعی ، باکتری های وارد شده به مثانه ، از سویی به خاطر اثر فشاری و رقیق کننده دفع ادرار و از سوی دیگر در نتیجه خصوصیات ضد میکروبی ادرار و مخاط مثانه به سرعت پاک می شوند.

ادرار در مثانه بسیاری از افراد طبیعی از وجود باکتری ها جلوگیری کرده یا آنها را از بین می برد؛ این مسئله بیشتر به دلیل غلظت بالای اوره و اسمولاریته بالا است. ترشحات پروستات نیز خواص میکروبی دارند. به فاصله کوتاهی پس از عفونت ، لکوسیت های پلی مورفونوکلر به اپی تلیوم مثانه و ادرار وارد می شوند و در پاک کردن باکتریوری مشارکت می کنند. نقش آنتی بادی موضعی تولید شده ، هنوز مشخص نشده است.

پیلونفریت هماتوژن اغلب در بیماران ناتوانی روی می دهد که یا بیماری مزمنی دارند و یا درمان سرکوب کننده ایمنی دریافت می دارند. عفونت های کلیوی استافیلوکوکی یا کاندیدایی متاستاتیک ، ممکن است به دنبال باکتریی یا فونگمی با انتشار از کانون های دوردست عفونت در استخوان پوست ، عروق یا نواحی دیگر ، ایجاد گردند.

شرایط موثر بر پاتوژنز جنسیت و فعالیت جنسی . پیشابراه زنانه ، بدلیل نزدیکی به مقعد ، طول کوتاه (در حدود ۴ cm) و خاتمه یافتن زیرلبهای واژن ، نسبت به کلونیزه شدن باسیل های گرم منفی روده ای مستعد است. مقاربت جنسی ، سبب ورود باکتری ها به مثانه و بروز موقت سیستیت می شود و بهمین دلیل هم در پاتوژنز UTI در زنان جوان اهمیت دارد. تخلیه ادرار پس از مقاربت احتمال سیستیت را کاهش می دهد ، احتمالاً به این دلیل که سبب خارج شدن باکتری های وارد شده در حین مقاربت می شود.