

## بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در بیماران با ضایعات ریوی مزمن ناشی از عوامل شیمیایی (سولفورموستارد) و غیرشیمیایی

یونس پناهی<sup>۱</sup>، Ph.D.، مصطفی قانعی<sup>۲</sup>، M.D.، جعفر اصلانی<sup>۳</sup>، M.D.، مجتبی مجتهدزاده<sup>۴</sup>، Ph.D.، رضا سرهنگ نژاد<sup>۵</sup>، M.D. و عباس برخورداری<sup>۶</sup>، Pharm.D.

آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع» - پژوهشکده طب‌رزمی - مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی - تهران - ایران

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۳/۴/۱۵ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۳/۶/۲۶ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۳/۷/۱۲

### خلاصه

**مقدمه:** روش‌های درمانی معمول برونشیت مزمن علاوه بر برونکودیلاتورها، آنتی‌بیوتیک درمانی می‌باشد. از آنجایی که سولفورموستارد با اختلال در سیستم‌های دفاعی بدن و انسداد در راه‌های تنفسی، فرد را مستعد به رشد میکروارگانسیم‌های مختلف می‌گرداند. لذا، احتمال وجود مقاومت میکروبی نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها وجود دارد. از این رو، هدف این مطالعه بررسی مقاومت آنتی‌بیوتیکی باکتری‌های جدا شده از ریه مصدومین شیمیایی است.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه تعداد ۲۱۴ نفر از مصدومین شیمیایی و غیرشیمیایی با برونشیت مزمن که تحت درمان با آنتی‌بیوتیک‌ها قرار داشتند، از نظر میکروارگانسیم‌های شایع و مقاومت آنتی‌بیوتیکی مورد مطالعه قرار گرفت. افراد مورد مطالعه به دو گروه مصدوم با سولفورموستارد (۱۱۷ نفر) و بیماران با برونشیت مزمن غیرشیمیایی (۹۷ نفر) تقسیم گردیدند. سپس با استفاده از نتایج کشت باکتریولوژی، استرپتوکوک گروه A، استرپتوکوک گروه D، استرپتوکوک غیر A و D، استافیلوکوک اورئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس، انتروباکتر، سودوموناس، E.Coli، کلبسیلا، سیتروباکتر در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفتند.

**نتایج:** مطالعه در مورد مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی ۳ میکروارگانسیم شایع در کشت بیماران انجام گرفت که به ترتیب عبارتند از: ۵۷/۹ درصد استرپتوکوک غیر A و D (۵۰ درصد شیمیایی و ۵۰ درصد غیرشیمیایی)، ۱۰/۳ درصد استافیلوکوک اورئوس (۶۳/۶ درصد شیمیایی و ۳۶/۴ درصد غیرشیمیایی) و ۹/۳ درصد سودوموناس آئروژینوزا (۷۰ درصد شیمیایی و ۳۰ درصد غیرشیمیایی). از نظر مقاومت سودوموناس آئروژینوزا نسبت به داروهای مورد استفاده در گروه شیمیایی ۱۲ مورد (۸۵/۷ درصد) حساس و ۲ مورد (۱۴/۳ درصد) غیرحساس به سیپروفلوکساسین خوراکی و در گروه غیرشیمیایی ۶ مورد (۱۰۰ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به سیپروفلوکساسین گزارش نشد. همچنین، در گروه شیمیایی ۸ مورد (۵۷/۱ درصد) حساس و ۴ مورد (۲۸/۶ درصد)

۱- استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع»

۲- استاد دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع»

۳- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع»

۴- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

۵- پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع»

۶- دکتر داروساز دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... «ع»

غیرحساس به آمیکاسین و در گروه غیرشیمیایی ۴ مورد (۶۶/۷ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به آمیکاسین مشاهده نشد. در مورد مقاومت استافیلوکوک اورئوس نسبت به داروها در گروه شیمیایی و غیرشیمیایی هیچ‌گونه مقاومتی به سیپروفلوکساسین دیده نشد و نسبت به وانکومایسین در گروه شیمیایی ۱۲ مورد (۸۵/۷ درصد) مقاوم و ۲ مورد (۱۴/۳ درصد) حساس و در گروه غیرشیمیایی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) حساس به دارو و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به آن دیده نشد. از نظر استرپتوکوک غیر A و D در گروه شیمیایی ۴۶ مورد (۹۰/۲ درصد) حساس و ۲ مورد (۳/۹ درصد) غیرحساس و در گروه غیرشیمیایی ۳۹ مورد (۷۲/۲ درصد) حساس و ۷ مورد (۱۳ درصد) غیرحساس نسبت به سیپروفلوکساسین دیده شد.

**بحث:** نظر به این که میزان پاسخ بیماران به سیپروفلوکساسین در هر دو گروه و در هر ۳ باکتری شایع نسبت به بقیه بالاتر بوده است. بنابراین، به احتمال زیاد می‌توان سیپروفلوکساسین را یک داروی خوب در درمان برونشیت مزمن ناشی از عوامل شیمیایی یا غیرشیمیایی دانست که البته جهت تأیید آن نیاز به مطالعات تحلیلی بیشتری است.

**واژه‌های کلیدی:** سولفورمستارد، ضایعات مزمن ریوی، آنتی‌بیوتیک

## مقدمه

[۵، ۶، ۷، ۸]. در درمان عوارض مزمن ناشی از سولفورمستارد علاوه بر برونکودیلاتورها، متیل‌گزامتین‌ها، آنتی‌کولینرژیک‌ها، کورتیکواستروئیدها، ترکیبات ضد سرفه، تثبیت‌کننده‌های غشاء، آنتی‌اکسیدان، اینترفرون‌ها و نیز آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده می‌شوند [۹، ۱۰، ۱۱]. بیماران مبتلا به برونشیت حاد بدون بیماری ریوی زمینه‌ای یا بیماران مبتلا به اشکال خفیف بیماری ریوی نباید به‌عنوان اولین اقدام درمانی آنتی‌بیوتیک دریافت نمایند، با این وجود مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها حداکثر جریان بازدمی را سریع‌تر بهبود داده و مقدار باکتری‌ها را در راه‌های هوایی کاهش می‌دهد و به این ترتیب باعث کاهش تنگی نفس و کاهش حجم خلط و جلوگیری از چرکی شدن آنها می‌شود [۱۲، ۱۳]. برای این منظور ۳ گروه آنتی‌بیوتیک پیشنهاد شده است که به‌صورت قراردادی شامل داروهای خط اول (آموکسی‌سیلین - کوتریموکسازول - تتراسایکلین - اریترومایسین) داروهای خط دوم (سفالوسپورین‌های نسل اول و دوم) و داروهای خط سوم (کوآموکسی‌کلاو - آزیترومایسین و سیپروفلوکساسین) می‌باشند [۱۳، ۱۴]. شایع‌ترین پاتوژن‌های مولد بیماری‌های مزمن انسدادی ریه هموفیلوس آنفولانزا، موراکسلا کاتارالیس و استرپتوکوک پنومونیه می‌باشند که الگوهای مقاومت به دارو در این پاتوژن‌ها مشاهده شده است و مقاومت چند دارویی به شکل تصاعدی در میان نمونه‌های استرپتوکوک پنومونیه جدا شده رو به

مکانیسم‌های دفاعی متعددی در دستگاه تنفس قرار داده شده است تا از ورود ذرات خارجی جلوگیری نماید. با این حال، این دستگاه یکی از مهم‌ترین ارگان‌هایی است که تحت تأثیر عوارض ناشی از استنشاق گاز خردل قرار می‌گیرد [۱، ۲، ۳]. عوارض ناشی از سولفورمستارد به دو صورت عوارض زودرس و دیررس ظاهر پیدا می‌کنند که تجمع ترشحات در مجاری هوایی، اختلال تهویه و پرفیوژن، خونریزی مجاری هوایی، اختلالات بیوشیمیایی ریه، آسیب عروقی ریه، اختلال در سلول‌های دفاعی ریه، از جمله عوارض زودرس ناشی از گاز خردل می‌باشد [۵، ۶، ۷]. آنچه که مصدومین شیمیایی گاز خردل از آن رنج می‌برند و در حقیقت علت مراجعه این بیماران به مراکز درمانی می‌باشد، عوارض دیررس تنفسی ناشی از گاز خردل است که به‌صورت برونشیت مزمن، تحریک پذیری راه‌های هوایی، برونشکتازی، تنگی در تراشه و برونش‌های اصلی، برونشبولیت و فیروز ریه می‌باشد [۶، ۷]. شایع‌ترین تابلوی بالینی که مصدومین با گاز خردل با آن مراجعه می‌کنند، برونشیت مزمن است. این عارضه که خود را به‌صورت سرفه مزمن، تنگی نفس و دفع خلط نشان می‌دهد، دارای درجات مختلف خفیف، متوسط و شدید می‌باشد. نکته بارز در این بیماری تشدید علایم به‌صورت متناوب است که ناشی از عفونت و افزایش ترشحات درخت تراکتوبرونکیال و نیز تشدید برونکواسپاسم می‌باشد

بیماران با برونشیت مزمن بدون سابقه تماس با گاز خردل قرار گرفتند. در نهایت اطلاعات به دست آمده با نرم افزار Spss Version 10 تحت آنالیز قرار گرفت.

## نتایج

کل بیماران تحت مطالعه ۲۱۴ نفر بودند؛ ۱۱۷ نفر مصدوم شیمیایی با گاز خردل که برونشیت مزمن آنها تأیید شده بود، ۹۷ نفر بیمار با برونشیت مزمن که سابقه تماس با گاز خردل را نداشتند. بیماران از نظر سن حداقل ۲۹ و حداکثر ۷۸ سال و میانگین سنی افراد ۴۸/۴ (SD=۱۱/۵۷)، میانگین سنی در افراد شیمیایی ۴۱ و در افراد غیرشیمیایی ۵۷ سال بود. از نظر فراوانی میکروارگانیسم‌های موجود در کشت بیماران Stereoptococci non group A-D ۵۷/۹ درصد، Staphilococcus aureus ۱۰/۳ درصد، E.coli ۵/۱ درصد، Pseudomonas ۹/۳ درصد، Streptococci group D ۴/۲ درصد، Klebsiella ۳/۷ درصد، streptococci group A ۳/۳ درصد بود. ارگانیسم‌های دیگر که در کشت بیماران رشد نکرده‌اند گزارش نشده است (نظیر هموفیلوس آنفلوانزا). در مورد موراکسلا کاتارالیس نیز چون فلورنرمال دهان است. اگر در محیط کشت نیز رشد کند گزارش نمی‌شود. فراوانی میکروارگانیسم‌های موجود در کشت بیماران در ۲ گروه مورد مطالعه عبارتند از:

Stereoptococci non group A-D در مصدومین شیمیایی ۵۰ درصد و در غیرشیمیایی ۵۰ درصد.  
Staphilococcus aureus در مصدومین شیمیایی ۶۳/۶ درصد و در غیرشیمیایی ۳۶/۴ درصد.  
Pseudomonas در مصدومین شیمیایی ۷۰ درصد و در غیرشیمیایی ۳۰ درصد می‌باشد.  
آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده سیپروفلوکساسین، کوتریموکسازول، سفالوتین، اریتروماکسین، کلرامفنیکل، آمپی‌سیلین، وانکوماکسین، سفالکسین و سفازولین بودند که پس از آنالیز اطلاعات به دست آمده از اثر این آنتی‌بیوتیک‌ها بر ۳ میکروارگانیسم شایع نتایج زیر حاصل گردید. در مورد Stereoptococci non group A-D در گروه شیمیایی ۴۶ مورد (۹۰/۲ درصد) حساس و ۲ مورد (۳/۹ درصد)

افزایش است و مقاومت بالایی حتی نسبت به داروهای ضد میکروبی غیر بتالاکتام و آنتی‌بیوتیک‌های روتین دیگر مانند اریتروماکسین، تتراسایکلین و کوتریموکسازول به‌طور شایع دیده می‌شود [۱۴، ۱۵]. به همین دلیل بررسی بروز مقاومت دارویی در مصدومین شیمیایی ناشی از گاز خردل که به علت اختلالات ایمنولوژیکی، مستعد بروز عفونت‌های ریوی بالایی هستند ضروری به نظر می‌رسد [۱۶، ۱۷، ۱۸].

## مواد و روش کار

مطالعه از نوع Cross Sectional بوده و جمعیت مورد مطالعه کلیه بیمارانی بودند که با تشخیص برونشیت مزمن به دلیل مصدومیت با سولفورموستارد و یا دلایل دیگر در سال ۱۳۸۱ به بیمارستان بقیه‌الله «عج» تهران مراجعه کرده بودند. از ابتدای فروردین تا آخر اسفند ماه سال ۱۳۸۱ پرونده تمام بیمارانی که با شکایت از نظیر علائم برونشیت مزمن مراجعه کرده بودند و بیماری آنها به تأیید پزشک مربوطه رسیده بود جمع‌آوری شدند. پرسشنامه‌ای حاوی اطلاعات فردی و دموگرافیک بیماران، سابقه بیماری و سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک و آنتی‌بیوگرام طراحی و تکمیل شد. روش انجام مطالعه به این ترتیب بود که با مراجعه به بایگانی پرونده‌های بیماران استخراج شده و پرسشنامه مذکور برای تمام بیمارانی که با تشخیص برونشیت مزمن مراجعه کرده بودند تکمیل گردید. تمام نمونه‌ها جهت کشت از طریق BAL تهیه و توسط یک نفر آنتی‌بیوگرام شد. نمونه‌های BAL توسط پنومونولوژیست در حین برونکوسکوپ و پس از تزریق نرمال سالین و ساکشن آن در ظرف استریل تهیه شده و به آزمایشگاه ارسال گردید. در آزمایشگاه از هر نمونه BAL دو عدد لام تهیه شد. همچنین، آزمایشات BK و کشت در محیط‌های معمول باکتریولوژیک انجام شده است. روش آنتی‌بیوگرام به صورت Disk Diffusion و نوع دیسک از کارخانجات پادتن طب، ایران دارو، Mast, E-Test بوده‌اند. حساسیت (Sensitivity) این روش ۹۷ درصد ذکر شده است. تمام نمونه‌ها شناسایی و تعیین سوش شده‌اند. بیمارانی که طی ۶ ماه گذشته سابقه مصرف آنتی‌بیوتیک داشتند، از مطالعه خارج شده‌اند. سپس بیماران در دو گروه مصدومین شیمیایی با گاز خردل و

نسبت به داکسی‌سیلکین در گروه شیمیایی ۱۰ مورد (۷۱/۴ درصد) حساس و ۴ مورد (۲۸/۶ درصد) مقاوم، در گروه غیرشیمیایی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی گزارش نگردید (جدول ۲).

**جدول ۲:** درجه حساسیت به سیپروفلوکساسین در Staphylococcus aureus در دو گروه بیماران شیمیایی و غیرشیمیایی

جمع	بیمار		سیپروفلوکساسین	
	مصدوم شیمیایی	کنترل	تعداد	حساس
۲۰	۱۴	۶	درصد ۷۵	درصد ۹۰/۹
۲	۰	۲	درصد ۲۵	درصد ۹/۱

از نظر مقاومت Pseudomonas aeruginosa نسبت به داروهای مورد استفاده در گروه شیمیایی ۱۲ مورد (۸۵/۷ درصد) حساس و ۲ مورد (۱۴/۳ درصد) غیرحساس به سیپروفلوکساسین خوراکی و در گروه غیرشیمیایی ۶ مورد (۱۰۰ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به سیپروفلوکساسین گزارش نشده است. همچنین در گروه شیمیایی ۸ مورد (۵۷/۱ درصد) حساس و ۴ مورد (۲۸/۶ درصد) مقاوم به آمیکاسین و در گروه غیرشیمیایی ۴ مورد (۶۶/۷ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به آمیکاسین مشاهده نشد (جدول ۳).

**جدول ۳:** درجه حساسیت به سیپروفلوکساسین در Pseudomonas در دو گروه بیماران شیمیایی و غیرشیمیایی

جمع	بیمار		سیپروفلوکساسین	
	مصدوم شیمیایی	کنترل	تعداد	حساس
۱۸	۱۲	۶	درصد ۱۰۰	درصد ۹۰
۲	۲	۰	درصد ۰	درصد ۱۰

بقیه نتایج به‌دست آمده در مورد مقاومت این میکروارگانیسم‌ها

مقاوم و در گروه غیرشیمیایی ۳۹ مورد (۷۲/۲ درصد) حساس و ۷ مورد (۱۳ درصد) غیرحساس نسبت به سیپروفلوکساسین دیده شد. درجه حساسیت به کلرامفنیکل، در گروه شیمیایی ۳۳ مورد (۸۴/۶ درصد) حساس و ۴ مورد (۱۰/۳ درصد) مقاوم و در گروه غیرشیمیایی ۱۶ مورد (۸۴/۲ درصد) حساس و ۳ مورد (۱۵/۸ درصد) مقاوم بودند. در مورد سفتی‌زوکسیم، در گروه شیمیایی ۱۴ مورد (۸۲/۴ درصد) حساس و ۲ مورد (۱۱/۸ درصد) مقاوم و در گروه غیرشیمیایی ۴۰ مورد (۹۵/۲ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی در گروه غیرشیمیایی گزارش نگردید (جدول ۱).

**جدول ۱:** درجه حساسیت به سیپروفلوکساسین در میکروارگانیسم‌های Sterptococci non group A-D در دو گروه بیماران شیمیایی و غیرشیمیایی

جمع	بیمار		سیپروفلوکساسین	
	مصدوم شیمیایی	کنترل	تعداد	حساس
۸۵	۴۶	۳۹	درصد ۷۲/۲	درصد ۸۱
۱۱	۳	۸	درصد ۱۴/۷۸	درصد ۱۰/۵
۹	۲	۷	درصد ۱۳	درصد ۸/۶

در مورد مقاومت Staphylococcus aureus نسبت به داروها در گروه شیمیایی و غیرشیمیایی هیچ‌گونه مقاومتی به سیپروفلوکساسین دیده نشد. نسبت به ونکومایسین در گروه شیمیایی ۱۲ مورد (۸۵/۷ درصد) مقاوم و ۲ مورد (۱۴/۳ درصد) حساس و در گروه غیرشیمیایی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) حساس به دارو و هیچ‌گونه مقاومتی نسبت به آن دیده نشد. در مورد کوتریموکسازول در دو گروه شیمیایی و غیرشیمیایی هیچ‌گونه مقاومتی گزارش نشد و در گروه شیمیایی ۱۲ مورد حساس (۸۵/۷ درصد) و در غیرشیمیایی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) حساس بوده است. نسبت به تتراسایلیکین در گروه شیمیایی ۱۰ مورد (۷۱/۴ درصد) حساس و ۲ مورد (۱۴/۳ درصد) مقاوم و در گروه غیرشیمیایی ۸ مورد (۱۰۰ درصد) حساس و هیچ‌گونه مقاومتی گزارش نشد.

نشان دادند که مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در افراد دچار برونشیت مزمن فرم شدید بسیار سودمند است. در حالی که بین استفاده از دارو و دارونما در افراد مبتلا به برونشیت مزمن خفیف تفاوت قابل توجهی وجود نداشت، در بیمارانی که آنتی‌بیوتیک درمانی شده بودند. حداکثر جریان بازدمی سریع‌تر بهبود یافت و مصرف آنتی‌بیوتیک در درصد بیشتری از بیماران با موفقیت و در تعداد کمتری با شکست مواجه بود. ایراد مهم این مطالعه عدم انجام آزمایشات میکروب شناسی بود. Saint و همکارانش در یک مطالعه متاآنالیز در زمینه نقش آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان برونشیت مزمن، نشان دادند که میانگین تعداد روزهای بیماری، میزان حداکثر جریان هوای بازدمی و علائم بیماری نسبت به گروه کنترل شده توسط دارونما بهتر و از نظر آماری قابل توجه بوده است. علاوه بر این، مطالعات دیگری نقش آنتی‌بیوتیک درمانی را برای درمان بیماران مبتلا به برونشیت مزمن به علت کاهش مقدار باکتری در راه‌های هوایی مورد تأکید قرار داده و نشان دادند که حملات شدید و حاد بیماری باعث تجمع مقادیر زیادی باکتری در راه‌های هوایی بزرگ می‌شود. مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها با کاهش مقدار باکتری‌ها، پیشرفت بیماری به سمت عفونت‌های شدیدتر (پنومونی) را متوقف می‌نماید. تخریب ریه منجر به پیشرفت بیماری ریه گشته و ریشه‌کنی باکتری توسط آنتی‌بیوتیک‌ها حلقه معیوب عفونت را می‌شکند [۱۵، ۱۶].

Destache و همکارانش تأثیر انتخاب آنتی‌بیوتیک، اثر بخشی ضد میکروبی و هزینه‌های مربوط را در درمان حملات شدید برونشیت مزمن در یک مطالعه به صورت گذشته‌نگر بر پرونده‌های پزشکی بیماران با تشخیص برونشیت مزمن موجود در کلینیک ریه در یک مؤسسه آموزشی نشان دادند که نه تنها مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها بلکه استفاده از نوع مناسب آن از اهمیت ویژه برخوردار است [۱۶، ۱۷]. با مراجعه به نتایج حاصله از این مطالعه (درصد بالای حساسیت به سپیروفلوکساسین در هر دو گروه و برای هر ۳ باکتری شایع) و مقایسه آن با مطالعات صورت گرفته در این زمینه فلوروکینولون‌ها، آنتی‌بیوتیک‌های وسیع الطیفی هستند که قدرت نفوذ آنها دریافت ریه و فراهمی زیستی نوع خوراکی آن بالاست و به همین دلیل برای این گروه داروهای مناسبی هستند. فعالیت باکتری‌کشی این داروها توسط مهار توپرایزومراز IV و

نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده نشان دهنده میزان بالای مقاومت نسبت به آنها بوده است.

## بحث

بیماری انسدادی مزمن ریه از عوارض شایع مصدومیت با سولفورموستارد می‌باشد، تنگی نفس، افزایش حجم خلط و چرکی شدن آن باعث بروز علائم تنفسی فوقانی، افزایش ویزینگ، افزایش سرعت تنفس و ضربان قلب به میزان ۲۰ درصد می‌گردد. تشدید حاد برونشیت مزمن (Acute Exacerbations of chronic Bronchitis) باعث افزایش عوارض و مرگ و میر می‌گردد، علت تشدید این وضعیت در اغلب موارد عفونت‌های باکتریایی است و شایع‌ترین میکروارگانیسم‌های مسئول بیماری هموفیلوس آنفولانزا، موراکسلا کاتارالیس، استرپتوکوکوس پنومونیه می‌باشند. تشخیص این بیماری بر اساس تظاهرات بالینی است اما بررسی‌های میکروب‌شناسی مانند رنگ‌آمیزی گرم و کشت خلط باید انجام گیرد. در بیمارانی که ویژگی‌هایی نظیر بیماری زمینه‌ای ریه، تشدیدهای مکرر بیماری و ابتلای هم‌زمان به بیماری‌های دیگر داشته باشند، باید درمان آنتی‌بیوتیکی به عمل آید. آنتی‌بیوتیک‌های ارجح در این مورد پنی‌سیلین‌ها، اریترومایسین، مهارکننده‌های بتالاکتاماز و تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول می‌باشند. از آنجایی که میزان شیوع مقاومت در میان پاتوژن‌های ریه و ظهور انواع استرپتوکوک مقاوم به چند دارو در حال افزایش است، نسل جدید ماکرولیدها (آزیترومایسین، کلاریترومایسین، دابیریترومایسین) و فلوروکینولون‌ها (سپیروفلوکساسین، افلوکساسین، بوفلوکساسین، گاتی فلوکساسین، موکسی فلوکساسین) باید خط اول درمان برای بیماران خاص باشند. چون این داروها اثر بخشی و بی‌خطری قابل توجهی دارند. تعدادی از کار آزمایشی‌های بالینی استفاده از آنتی‌بیوتیک را در درمان تشدید حاد برونشیت مزمن مورد بررسی قرار دادند و منافع این داروها را در مرحله تشدید حاد بیماری تأیید و اثر آنها را در پیش‌گیری از تشدید بیماری تأیید کردند [۱۴، ۱۵، ۱۶]. Anthonisen و همکاران در سال ۱۹۸۷ در یک مطالعه کنترل شده با دارونما به صورت تصادفی، دوسوکور و متقاطع (Cross over)

پنی سیلین‌ها، آموکسی‌سیلین و آمپی‌سیلین متداول‌ترین دارو در درمان بروز برنشیت مزمن می‌باشد اما ایجاد بتالاکتاماز، فعالیت ضد میکروبی این دارو را محدود کرده است [۱۹، ۲۰].

در هر حال، درصد حساسیت در هر میکروارگانیزم و در هر گروه نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف متفاوت بود. نسبت به یک آنتی‌بیوتیک خاص بعضی باکتری‌ها حساس و بعضی باکتری‌ها مقاوم بودند. همچنین، این حساسیت در دو گروه مصدومین شیمیایی و غیرشیمیایی نیز فرق می‌کرد. منتهی مسئله جالب توجه در این مطالعه حساسیت بالای هر ۳ باکتری شایع و در هر دو گروه نسبت به سیپروفلوکساسین بود. با توجه به این نتایج شاید بتوان سیپروفلوکساسین را خط اول در درمان حملات شدید برونشیت مزمن مطرح کرد. ولی با توجه به نتایج این مطالعه، فقط می‌توانیم شیوع مقاومت و حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها را مطرح کنیم و جهت دستیابی به نتایج قطعی نیاز به مطالعات تحلیلی دیگری است. بنابراین پیشنهاد می‌شود؛ مطالعات تحلیلی در مورد اثر هر یک از آنتی‌بیوتیک‌هایی که حساسیت بالایی دارند و مقایسه آن با گروه کنترل صورت گیرد.

DNA ژیراز حاصل می‌گردد که از همانندسازی و نسخه‌برداری DNA میکروبی جلوگیری می‌کند و نشانگاه اصلی دارو برای هرگونه میکروبی اختصاصی است [۱۶، ۱۷، ۱۸].

فلوروکینولون‌های جدیدتر با اثر بخشی برگونه‌های گرم مثبت (استرپتوکوک پنومونیه)، پاتوژن‌های داخل سلول (کلامیدیا پنومونیه) و بی‌هوازی‌های اجباری افزایش یافته‌اند و مقاومت میکروبی نسبت به این‌ها کمتر می‌باشد و در درمان حملات شدید برونشیت مزمن مؤثرتر است. کوتریموکسازول اگر چه در دهه‌های ۱۹۷۰، ۱۹۸۰ بسیار مصرف می‌شد، ولی حضور گونه‌های استرپتوکوک پنومونیه مقاوم به این دارو و نیز نگرانی‌هایی در رابطه با سمیت این دارو به‌ویژه بروز واکنش‌های پوستی شدید در افراد مسن منجر به کاهش قابل توجه مصرف دارو در دهه ۱۹۹۰ شده است. تتراسایکلین‌ها هم به‌علت جذب بالای شکل خوراکی و نیمه عمر طولانی آن در درمان برونشیت مزمن استفاده می‌شد، اما مطالعات نشان داده است، فعالیت این داروها بر علیه هموفیلوس آنفولانزا و استرپتوکوک پنومونیه کاهش یافته است و ظهور مقاومت میکروبی نسبت به آنها عامل محدود کننده استفاده از آنهاست.

## منابع

- 1- Uri W, Kind E. Toxicology of Mustard gas. Trends Pharmacol Sci 1998 12:164-167.
- 2- Roberts J, Mason M. Studies of the mode of action of alkylating agents, the metabolism of mustard gas and half mustard. Euro J Cancer 1998;7:515-524.
- 3- Coppens M, kind E. Chincial history and autopsy observation associated with the toxicological finding in an Iranian soldier exposed to mustard gas; second world congress of biological and chemical warfare. 1998. p. 542-555.
- 4- Smith WJ, Dunn MA. Medical defense against blistering chemical warfare agents. Arch Dermatol 1998 127:1207-1213.
- 5- Marrs TC, maynard RL, Sidell FR. Chemical warfare agents Toxicology and Treatment. Wiley Pub 1996. p. 221-229.
- 6- Ludlum DB, Aastin P. Detection of sulfur mustard Induced DNA modifications. Chem Biol Interact 1998;91:39-49
- 7- Iwaszk lewiezJ. Burns of the upper respiratory tract due to mustard gas. Otolaryngol Pol 1998;20:237-241.
- 8- Emad A, Rezaian GR. The diversity of the sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heary exposure: on Analysis of 197 cases. Chest 1998 112:734-738.
- 9- Calvet JH, Jarreau PH. Acute and chronic respiratory effects of sulfur mnstard intoxicification in guinea pig. J Appl Physiol 2000;76:681-688.
- 10- Chevillard M, laine P, Robineau P. Toxic effects of sulfur

- mustard on respiratory epithelial cells in culture. Cell Biol Toxicol 2000;8:171-181.
- 11- Waldeck B, kon Y. Some pharmacodynamic asoects on long actingbeta-adernoreceptor agonists. Gen Pharmacol 2002 27:545-580.
- 12- Nelson Hs, Roby B. Adrenergic bronchodilators. New Eng J Med 2002 333:499-506.
- 13- Ball P, Tillotson G, Wilson R. Chemotherapy for chronic bronchitis controversies. Presse Med 2002;24:189-194.
- 14- Balter MS, Hyland RH, low DE. The Canadian Bronchitis group. Recommendations on the management of chronic bronchitis: A practical guide for Canadian physicians. Can Med Assoc J 2002;151 (suppl 10): 523.
- 15- Adam S, melo J, Anzueto A. Effect of antibiotics on the recurrence rates on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Chest 2004;112:225.
- 16- Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. O J M 2002;88:61-68
- 17- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 2002;108 (suppl2): 543-525.
- 18- Anthonisen NR, manfreda J, warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonarg disease. Ann Intern Med 2004 106:196-204.