

## بررسی مقایسه‌ای اثر سفتی‌زوکسیم و مترونیدازول به صورت دُز واحد در پیشگیری از بروز عوارض عفونی زودرس متعاقب عمل هیستریکتومی ابدومینال

*Metronidazole Versus Ceftizoxim as a Single dose Prophylaxis in Abdominal Hysterectomy*

### SUMMARY

For comparing the role of single dose of Metronidazole versus ceftizoxim as a standard, in prophylaxis of infection in the abdominal hysterectomy, a randomized clinical trial was done on 68 cases of elective abdominal hysterectomy in Mirsa Kochak Chan Hospital.

After informed patients about study, they randomized undergoing recieved intra vaginal Metronidazole suppositories (1 gram) (34 cases) or intravenous ceftizoxim before surgery (34 cases). 4 cases of Metronidazole group and one fo ceftizoxime exit the study because of some strility problem during operation.

There weren't any statistically significant differences between two group about age, weight, pariety, during of hospitalization and Hemoglobine before operation, the kind of Incision, remove the Adenexa, duration of operation and the amount of bleeding in operation time. The method of repair of cuff wass different between two group ( $p < 0.005$ ). The complications after abdominal hysterctomy such as febrile morbidity, urinary tract infection and wound infection weren't statistically significant different.

It has been showed that metronidazole as a single dose prophylaxis in abdominal hysterectomy, is simillar to ceftizoxim as standard prophylaxis.

**Key Words:** Hysterectomy, Prophylaxis, Metronidzole Ceftizoxime.

### مقدمه

هیستریکتومی جهت درمان طیف وسیعی از بیمارهای تهدیدکننده حیات مانند خونریزیهای پس از زایمان، سرطانهای جسم و گردن رحم تا دلایلی نادری مانند جلوگیری از حاملگی به کار می‌رود. عفونت پس از عمل هیستریکتومی یافته شایعی است. عفونتهای پس از عمل هیستریکتومی در طبقات پایین تر اجتماعی - اقتصادی شایع تر است (۱) و خانمهای قبل از منوبوز

بررسی مقایسه‌ای اثر سفتی‌زوکسیم و  
مترونیدازول به صورت دُز واحد در پیشگیری  
از بروز عوارض عفونی زودرس متعاقب عمل  
هیستریکتومی ابدومینال

دکتر زهرا افتخار

استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر مهشید زاهدی

متخصص زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴۸ ساعت) آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی به اندازه تجویز طولانی مدت مؤثر است. چراکه تجویز طولانی مدت، اثرات عمیقی بر روی فلور طبیعی میکروبی گذاشته و سبب رشد سریع میکروبهای مقاوم می‌شود (۶).

در مطالعاتی که نوع آنتی‌بیوتیکها را برای پروفیلاکسی در هیستریکتومی مقایسه کرده‌اند، بین سفازولین و پنی‌سیلین و نیز بین دز واحد سفازولین و سه دز از سفالوریدین تفاوت معنی‌داری مشاهده نکرده‌اند (۶). مقایسه سفالوتین و مترونیدازول نیز تفاوت آشکاری نشان نداده است و به‌رغم آنتی‌بیوتیکهای متفاوت مصرف شده همه به‌طور یکسانی باعث کاهش بروز عفونت شده‌اند (۶). مطالعات اخیر اساس کار را بر تغییر تجویز پروفیلاکسی از رژیم کوتاه‌مدت شامل ۳ دز به‌دز واحد گذاشته‌اند (۷).

سفالوسپورینهای نسل سوم به‌صورت دز واحد نتایج مثبت قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با عدم استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی و نتایج یکسانی با رژیم کوتاه‌مدت داشته‌اند (۸).

تحقیقاتی نیز در زمینه مقایسه دز واحد سفالوسپورینهای نسل دوم با مصرف شیف مترونیدازول به‌طور موضعی در هیستریکتومی واژینال صورت گرفته است و نتایج یکسانی در دو گروه به‌دست آمده است (۸).

مترونیدازول در فرم موضعی به‌علت کاهش عوارض ناشی از مصرف سیستمیک دارو، به‌عنوان پروفیلاکسی شایسته مطالعه است. این دارو باکتریسید بوده و طیف اثر محدود آن که به‌طور عمده شامل باکتریهای بی‌هوازی و برخی پروتوزوا می‌شود، باعث رشد بیش از حد هوازیهای مقاوم به آنتی‌بیوتیک یا بی‌هوازیهای اختیاری نمی‌شود و نیز باعث انتقال فاکتورهای مقاومت دارویی نمی‌گردد. همچنین این دارو اثرات آنتی‌میکروبیال بر علیه هوازیها در عفونتهای مخلوط هوازی و بی‌هوازی دارد. به‌طوری‌که عفونتهای شدید گاردنرلا واژینالیس از لحاظ بالینی با درمان مترونیدازول بهبود می‌یابد (۹).

با توجه به این مزایا و به‌منظور مقایسه اثر مترونیدازول موضعی در پیشگیری از عفونت زودرس متعاقب هیستریکتومی ابدومینال با سفنی‌زوکسیم به‌عنوان داروی استاندارد این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شد.

### مواد و روش بررسی

جامعه مورد مطالعه خانمهایی بودند که در سال ۱۳۷۴ به‌طور الکیو در بیمارستان میرزا کوچک‌خان تحت عمل جراحی TAH قرار می‌گرفتند و نوع مطالعه کارآزمایی تصادفی بود.

در خطر بالاتری برای عفونت به‌خصوص در هیستریکتومی واژینال قرار دارند (۱).

طول مدت عمل، چاقی، دیابت، سیروز و مصرف داروهای استروئیدی از دیگر عوامل خطر عفونت پس از هیستریکتومی محسوب می‌شوند (۱).

تب یافته شایعی پس از اعمال جراحی هیستریکتومی به‌خصوص هیستریکتومی ابدومینال بوده و بسیار شایعتر از عفونت است (۲).

کارآزماییهای بالینی انجام شده به‌منظور مقایسه مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی یا پلاسبو بر روی بروز Febriell morbidity پس از عمل، تفاوت معنی‌داری نشان نداده است، اما هنگامی که پروفیلاکسی با دز واحد و پروفیلاکسی با دزهای متعدد مقایسه شدند بروز تب در هنگام مصرف دز واحد کمتر بوده است (۲).

عفونت ادراری و کلونیزاسیون ادرار در کمتر از ۳٪ بیماران پس از هیستریکتومی ابدومینال و واژینال ایجاد می‌شود (۲). در مطالعه‌ای با کاربرد دز واحد Cefatetan در مقابل Piperacillin به‌عنوان پروفیلاکسی، میزان عفونت ادراری ۱۰٪ ذکر شده است (۳).

شیوع عفونت زخم در هیستریکتومی ابدومینال کمتر از ۶٪ می‌باشد. بسیاری از مطالعات که پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی در هیستریکتومی را بررسی کرده‌اند کاهش قابل ملاحظه‌ای را در بروز عفونت زخم ملاحظه نکرده‌اند ولی کاهش قابل توجهی در عفونتهای لگنی با تجویز پروفیلاکسی مشاهده شده است (۲).

در سالهای اخیر مصرف پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکها برای انجام بسیاری از اعمال جراحی به‌صورت روتین درآمده است (۴ و ۵). انتخاب آنتی‌بیوتیک باید براساس محل بالقوه عفونت و نوع میکروارگانیسم احتمالی درگیر باشد (۶).

لذا قبل از انتخاب یک آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی جهت هیستریکتومی ابدومینال، پزشک باید درک صحیحی از پاتوفیزیولوژی باکتریایی که در عفونتهای نسج نرم لگن پیش می‌آید، داشته باشد. بسیاری از عفونتهای لگنی از فلور واژینال خود بیمار ایجاد می‌شود (۱) و از طرفی برخی آنتی‌بیوتیکها باعث تغییر فلور واژینال می‌شوند (۱).

همچنین مطلوب است که حداقل میزان دارویی که در حداقل زمان تجویز، مؤثر باشد براساس شناخت فارماکوکینتیک داروها، انتخاب شود (۶).

مطالعات نشان داده‌اند که تجویز کوتاه‌مدت (کمتر از

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای مورد بررسی قبل از هیستریکتومی ابدومینال در دو گروه مورد مداخله، بیمارستان میرزا کوچک خان، سال ۱۳۷۴

متغیر	گروه متروئیدازول n = 30	گروه سفتی زوکسیم n = 33	سطح معنی داری *
سن	۴۲/۱ ± ۴/۹	۴۴/۵ ± ۴/۷	N.S
پاریتی	۶/۱ ± ۲/۵	۵/۹ ± ۲/۳	N.S
مدت بستری قبل از عمل (روز)	۴/۳ ± ۲/۴	۴/۸ ± ۳/۳	N.S
Hb قبل از عمل mg/dl	۱۳/۰۴ ± ۱/۲	۱۲/۵۷ ± ۱/۵	N.S
وزن ≤ ۷۵ کیلوگرم	۳ (۱۰)	۷ (۲۱)	N.S

\* براساس test t و  $\chi^2$

اعداد براساس انحراف معیار ± میانگین و (%) فراوانی داده شده است.

Non significant = N.S

جدول ۲- توزیع فراوانی متغیرهای مورد بررسی هنگام عمل هیستریکتومی ابدومینال در دو گروه مورد مداخله، بیمارستان میرزا کوچک خان، سال ۱۳۷۴

متغیر	گروه متروئیدازول n = 30	گروه سفتی زوکسیم n = 33	سطح معنی داری *
N.S			
نوع انسزیون:			
Maylard	۲ (۶/۷)	۳ (۹/۱)	۹
Longitudental	۳ (۱۰)	۴/۳	
Pfannentiel	۲۵ (۸۳/۳)	۲۱ (۶۳/۶)	
برداشتن آدنکسها:			
N.S			
(برداشتن دو طرفه)	۱۲ (۴۰)	۱۴ (۴۲/۴)	
(برداشتن یک طرفه)	۶ (۲۰)	۴ (۱۲/۱)	
(بدون حذف)	۱۲ (۴۰)	۱۵ (۴۵/۵)	
حجم خونریزی (mm)	۳۵۹ ± ۱۸۳/۹	۳۸۰/۶ ± ۱۸۶/۸۶	N.S
مدت عمل (دقیقه)	۱۲۰/۵ ± ۲۶/۶۳	۱۲۰/۹ ± ۲۶/۳۳	N.S
فرم ترمیم کاف			
باز	۴ (۱۳/۳)	۱۸ (۵۴/۶)	P < 0.005
بسته	۲۶ (۸۶/۷)	۱۵ (۴۵/۴)	

\* براساس test t و  $\chi^2$

اعداد براساس انحراف معیار ± میانگین و (%) فراوانی داده شده است.

گروه متروئیدازول عمدتاً به صورت کاف بسته و گروه سفتی زوکسیم به صورت کاف باز عمل شده بودند (جدول ۲). میانگین مدت بستری پس از عمل در دو گروه مشابه بود.

شرایط خروج از مطالعات عبارت بود از: سنین پس از یائسگی، مصرف آنتی بیوتیک یک هفته قبل از عمل، ابتلا به دیابت، عمونت ادراری و یا واژینیت، ابتلا به کانسر و مصرف استروژن یا داروهای کورتیکو استروئیدی.

۶۸ بیمار واجد شرایط، پس از کسب رضایت، به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. توسط رزیدنت، برای ۳۴ نفر دو ساعت قبل از عمل شیاف متروئیدازول (یک گرم) در قسمت فوقانی واژن قرار داده می شد و ۳۴ نفر دیگر به وسیله یک گرم سفتی زوکسیم که در هنگام القای بی هوشی به صورت تزریق آهسته وریدی به مدت ۵-۳ دقیقه، درمان پروفلاکتیک می شدند. هیستریکتومی به وسیله رزیدنتهای ارشد که در جریان مطالعه نبودند، انجام می شد. به دلیل مشکلات استریلیتی هنگام عمل ۴ نفر از گروه درمانی متروئیدازول و یک نفر از گروه درمانی سفتی زوکسیم از مطالعه حذف شدند.

نوع برش جراحی برداشتن آدنکسها، فرم ترمیم کاف واژن و میزان خونریزی حین عمل با استفاده از حجم suction و محاسبه تعداد گازهای خونی، توسط جراح ثبت می شد. بیماران روزانه به وسیله پزشک مسؤول که از نوع درمان پروفلاکتیک آگاهی نداشت، معاینه می شدند. درجه حرارت دهانی هر ۶ ساعت ثبت می شد. معاینه زخم روز دوم و کشت ادرار روز سوم پس از عمل صورت می گرفت. در صورت تب  $< 38/5$  درجه سانتی گراد کشت خون در سه نوبت و در صورت وجود ترشحات زخم کشت که نیز انجام می شد. پس از تکمیل پرسشنامه ها و داده پردازی، آنالیز نتایج توسط آزمون  $\chi^2$  و t test انجام شد. سطح معنی داری ( $\alpha$ ) ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## نتایج

میانگین سن در گروه درمانی متروئیدازول  $42/1 \pm 4/9$  و در گروه درمانی سفتی زوکسیم  $44/5 \pm 4/7$  و بدون اختلاف معنی دار آماری بود.

دو گروه از نظر میانگین وزن، پاریتی، تعداد زایمان، مدت بستری قبل از عمل، هموگلوبین قبل از عمل با یکدیگر تفاوت معنی دار آماری نداشتند (جدول ۱).

نوع انسزیون، برداشتن آدنکسها، مدت عمل و حجم تریبی خونریزی حین عمل نیز در دو گروه مشابه و فاقد اختلاف آماری معنی دار بود (جدول ۲).

از نظر فرم ترمیم کاف دو گروه اختلاف قابل توجه آماری نداشتند ( $P < 0.005$ ).

در مطالعه دیگری بروز تب پس از هیستریکتومی هنگام مصرف دز واحد پروفیلاکسی نسبت به مصرف دز متعدد آن کمتر گزارش شده است (۲).

بروز عفونت ادراری پس از عمل نیز در دو گروه مورد مداخله مانژ دیک به هم بود (۳/۳٪ در گروه مترونیدازول و ۳۰/۳٪ در گروه سفتی‌زوکسیم).

در دیگر مطالعات، عفونت ادراری و کلونیزاسیون ادرار در کمتر از ۳٪ بیماران پس از هیستریکتومی ابدومینال و واژینال گزارش شده است (۲).

و در یک بررسی با مصرف دز واحد cefotetan در مقابل Piperacillin میزان عفونت ادراری ۱۰٪ بوده است (۳).

تفاوت قابل ملاحظه‌ای بروز عفونت ادراری متعاقب هیستریکتومی در بیماران ما نسبت به مطالعات دیگر می‌تواند در نتیجه عدم رعایت دقیق اصول استریلیتی هنگام سوندگذاری و طول مدت قرار دادن سوند باشد. باقی ماندن سوند به مدت ۲۴ الی ۴۸ ساعت نقش مهمی در ایجاد باکتریوری پس از عمل با وجود به کارگیری آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی دارد.

میکروارگانسیمهای مسؤول عفونت ادراری در مطالعه ما، به ترتیب فراوانی: E. Coli، Stap-albus و Proteus بودند.

میزان عفونت زخم در بررسی ما ۳/۳٪ در گروه مترونیدازول و ۶/۱٪ در گروه سفتی‌زوکسیم بود که فاقد اختلاف برجسته آماری بود. در گروه مترونیدازول Staph-albus و در گروه سفتی‌زوکسیم E. Coli و Staph-albus میکروارگانسیمهای مسؤول عفونت زخم بودند.

در مطالعه دیگر، شیوع عفونت زخم متعاقب هیستریکتومی کمتر از ۶٪ گزارش شده است و اثر استفاده از آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی را در کاهش آن قابل ملاحظه ندانسته‌اند (۲).

آنها Staph. aureus را مسؤول ۲۵٪ عفونتهای زخم و ارگانسیمهای واژینال را مسؤول ۷۵٪ دیگر می‌دانند.

در کارآزمایی ما عدم وجود موردی از عفونت لگنی و آبه کاف واژن نشانگر تأثیر سطمئن مترونیدازول در پروفیلاکسی می‌باشد.

سلولیت کاف واژن خفیف‌ترین عفونت لگنی پس از هیستریکتومی ذکر شده است. این عفونت در دوران بلافاصله پس از عمل یافته ناشی می‌باشد (۲).

بروز سلولیت لگنی بدون تجویز پروفیلاکسی آنتی‌بیوتیکی حدود ۶۰٪ در هیستریکتومی واژینال گزارش شده است که با مصرف پروفیلاکسی به ۵٪ کاهش می‌یابد (۲).

میزان Febrile morbidity (در گروه مترونیدازول ۳/۳٪ و در گروه سفتی‌زوکسیم ۳٪)، عفونت سیستم ادراری (به ترتیب ۳۳/۳٪ و ۳۰٪) و عفونت زخم (به ترتیب ۳/۳٪ و ۶٪) فاقد اختلاف برجسته آماری در دو گروه بود (جدول ۳).

موردی از عفونت لگنی و آبه کاف واژن در دو گروه درمانی مورد مطالعه، مشاهده نشد.

جدول ۳- توزیع فراوانی متغیرهای مورد بررسی پس از عمل هیستریکتومی ابدومینال در دو گروه مورد مداخله، بیمارستان میرزا کوچک‌خان، سال ۱۳۷۴

متغیر	گروه مترونیدازول n = 30	گروه سفتی‌زوکسیم n = 33	سطح معنی‌داری*
مدت بستری پس از عمل	۴/۰۳ ± ۱/۳۷	۴/۲۴ ± ۲/۱۲	N.S
Febrile morbidity	۱(۳/۳)	۱(۳)	N.S
عفونت سیستم ادراری	۱۰(۳۳/۳)	۱۰(۳۰/۳)	N.S
عفونت زخم	۱(۳/۳)	۲(۶)	N.S

\* براساس آزمون  $\chi^2$  و t test

اعداد براساس انحراف معیار  $\pm$  میانگین و (%) فراوانی داده شده است.

## بحث و نتیجه‌گیری

دو گروه مورد ملاحظه در این مطالعه از نظر عوامل خطر زمینه‌ای عفونت متعاقب هیستریکتومی مانند سن، پاریتی، وزن و مدت زمان بستری قبل از عمل با یکدیگر مشابه بودند.

مدت عمل، نوع انسزیون، برداشتن آدنکسها و میزان تقریبی خونریزی حین عمل نیز در دو گروه فاقد اختلاف آماری معنی‌دار بود.

ولی فرم ترمیم کاف در دو گروه به‌طور برجسته تفاوت داشت. ۸۶/۷٪ گروه مترونیدازول ترمیم کاف به‌صورت بسته صورت گرفته بود. این رقم در گروه سفتی‌زوکسیم ۴۵/۴٪ بود. لازم به ذکر است که فرم ترمیم به‌صورت کاف باز با کمک به‌درناژ رتروپریوتون باعث کاهش بروز هماتوم، سلولیت و آبه در هیستریکتومی می‌شود (۱).

در این مطالعه بروز Febrile morbidity پس از عمل در دو گروه مشابه بود (۳/۳٪ در گروه مترونیدازول و ۳٪ در گروه سفتی‌زوکسیم).

در کارآزماییهای بالینی انجام شده جهت مقایسه مصرف آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی و پلاسبو، بروز تب پس از هیستریکتومی در دو گروه مورد مداخله تفاوت معنی‌دار آماری نداشته است (۲).

واحد شیاف واژینال مترونیدازول به اندازه دز واحد سفتی زوکسیم (به عنوان یک استاندارد) در جلوگیری از بروز عوارض عفونی متعاقب هیستریکتومی ابدومینال مؤثر بوده است. لذا با توجه به هزینه کمتر دارو و سهولت روش تجویز آن به عنوان یک داروی پروفیلاکسی پیشنهاد می شود.

بدون ایجاد هماتوم، آبنه لگنی عفونت بسیار نادری در بیمارانی که هیستریکتومی ابدومینال و واژینال می شوند، می باشد. به خصوص در مورد بیمارانی که آنتی بیوتیک پروفیلاکسی مصرف می کنند این امر بارز است (۲). نتایج حاصل از کارآزمایی ما نشان داد که پروفیلاکسی با دز

### خلاصه

عفونت پس از عمل هیستریکتومی عارضه شایعی می باشد. به منظور مقایسه اثر مصرف دز واحد سفتی زوکسیم و مترونیدازول به عنوان پروفیلاکسی در پیشگیری از عوارض عفونی متعاقب هیستریکتومی ابدومینال، یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۸ مورد در بیمارستان میرزا کوچک خان انجام شد. بیماران واجد شرایطی که به صورت انتخابی تحت عمل جراحی TAH<sup>۱</sup> بودند، در صورت رضایت، به صورت تصادفی در گروه درمانی مترونیدازول به صورت شیاف داخل واژینال (۳۴ بیمار) یا سفتی زوکسیم به صورت تریق آهسته وریدی (۳۴ بیمار) قرار گرفتند. ۵ بیمار حین عمل دچار مشکلاتی شدند که از مطالعه حذف شدند. (۴ مورد از گروه مترونیدازول و یک مورد از گروه سفتی زوکسیم). بیماران در دو گروه درمانی از نظر متغیرهایی مانند سن، وزن، پاریتی، روزهای بستری و هموگلوبین قبل از عمل با یکدیگر اختلاف معنی دار آماری نداشتند. همچنین تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه از نظر نوع انسزیون، برداشتن آدنکسها، مدت عمل و حجم تقریبی خونریزی هنگام عمل مشاهده نشد. فرم ترمیم کاف در ۲۶ مورد (۸۶/۷٪) از گروه مترونیدازول و در ۱۵ مورد (۴۵/۴٪) از گروه سفتی زوکسیم به صورت بسته بود، که از نظر آماری اختلافی معنی دار بود ( $P < 0.005$ ). عوارض ایجاد شده پس از عمل مانده عارضه تب، عفونت سیستم ادراری و عفونت زخم در دو گروه فاقد اختلاف معنی دار آماری بود. نتایج مطالعه بیانگر آن است که پروفیلاکسی با دز واحد شیاف واژینال مترونیدازول به اندازه دز واحد سفتی زوکسیم به عنوان یک استاندارد در پیشگیری از بروز عوارض عفونی پس از هیستریکتومی ابدومینال مؤثر می باشد. کلمات کلیدی: هیستریکتومی - پروفیلاکسی - مترونیدازول - سفتی زوکسیم

### REFERENCES

1. Thompson-John D, M.D; Rock-John A, M.D: Telinde's operative gynecology. (7 thedi) volume 1 (1992): p. 67-86, 195-205, 663-675.
2. Hemsell-David-L, MD: infectious after gynecologic surgery-obstetrics and gynecology clinics of north america vol. 16, No. 2, June 1989.
3. De-lalla-F & et al, Piperacillin versus cefatetan as a single-dose prophylaxis in abdominal hysterecomy. J. Chemothe. 1993. April; 5(2): 113-8.
4. Houang-E-T; Antibiotic prophylaxis in hysterectomy and induced abortion-Drugs 41(1) 1991.

5. Houang-E-T; Ahmet-Z: Intra operative wound contamination during abdominal hysterectomy- Journal of hospital infection (1991) 19, 181-189.
6. Conte-John-E, Jacob-L, Hirmac, Polk: Antibiotic prophylaxis in surgery (1984). page 621-5.
7. Turano-A: New clinical data on the prophylaxis of infection in abdominal, gynecologic and urologic surgery-the American Journal of surgery- volume 164, No. 44 (suppl) October 1992.
8. Queck-M<sub>2</sub> Berl-P: Local prevention of infection with Metronidazol before vaginal hysterectomy- Gynakol-geburtshilfliche-Rundsch, 1992: 32(3): 155-8.
9. Katzung-B.G: Basic and clinical pharmacology (3rd edition: p, 638.)