

مقایسه اثر درمانی سفتریاکسون به همراه داکسی سیکلین با اوفلوکساسین در درمان سرپایی زنان مبتلا به عفونت لگنی حاد

دکتر آویز رحیم زاده^{۱*}، دکتر عزت ا... رحیمی^۲، دکتر پروین خسروپور^۳

چکیده

- **مقدمه:** عفونت لگنی حاد (PID) قسمت فوقانی دستگاه تناسلی زنانه را گرفتار می کند و یکی از شایعترین علل مراجعه زنان به پزشک و درخواست درمان می باشد. درمان PID باید وسیع الطیف باشد. استراتژی مهم در پیشگیری از PID کنترل عفونت قسمت فوقانی دستگاه تناسلی زنانه می باشد. تشخیص زود هنگام و درمان به موقع PID از خیلی از عوارض پیشگیری می کند. این مطالعه به منظور مقایسه اثر درمانی دو نوع رژیم دارویی: الف) سفتریاکسون همراه با داکسی سیکلین ب) اوفلوکساسین در درمان سرپایی بیماران مبتلا به عفونت لگنی حاد مراجعه کننده به کلینیک تخصصی زنان در نیمه اول سال ۱۳۸۲ انجام گرفته است.
- **مواد و روشها:** ۴۰ نفر از زنان سن باروری شوهردار که بر اساس علایم و نشانه های بالینی مبتلا به عفونت لگنی حاد بوده و بیماری سیستمیک و مصرف قبلی آنتی بیوتیک نداشته و کاندید درمان سرپایی بودند، وارد مطالعه شدند و سپس بصورت کاملاً تصادفی (Block Randomization) به دو گروه درمانی سفتریاکسون به همراه داکسی سیکلین و اوفلوکساسین تقسیم شدند. ابزار گردآوری اطلاعات معاینه و مصاحبه بوده و مطالعه به صورت مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده یک سوکور بود (Single blind Randomized Clinical Trial). تجزیه و تحلیل داده ها از طریق نرم افزار آماری SPSS. Win و با استفاده از تست کای دو و Paired T- Test انجام شد.
- **یافته ها:** بر اساس نتایج این مطالعه هر دو رژیم دارویی سفتریاکسون + داکسی سیکلین و اوفلوکساسین در درمان سرپایی عفونت لگنی حاد مؤثر می باشند. میزان بهبودی در گروه سفتریاکسون و داکسی سیکلین ۹۵ درصد و در گروه اوفلوکساسین ۸۰٪ بود. تفاوت آماری معنی داری بین دو نوع رژیم درمانی از نظر میزان بهبودی وجود نداشت.
- **نتیجه گیری:** به نظر می رسد هر دو رژیم دارویی سفتریاکسون + داکسی سیکلین و اوفلوکساسین در درمان سرپایی عفونت لگنی حاد مؤثر می باشند.
- **واژه های کلیدی:** PID، عفونت لگنی حاد، اوفلوکساسین، سفتریاکسون، داکسی سیکلین

* ۱- استادیار بیماریهای زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بیمارستان بعثت، سنندج، مؤلف مسؤول

۲- پزشکی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۳- پزشک عمومی

مقدمه

تاکنون مطالعات جامعی برای حمایت از یک رژیم درمانی به عنوان مؤثرترین روش درمان PID صورت نگرفته است. اجزای اصلی درمان کافی شامل بررسی مکرر بیماران از نظر پاسخ به درمان، کاربرد عاقلانه آنتی‌بیوتیکها و بررسی و درمان شرکای جنسی از نظر نایسریا گنوره و کلامیدیا تراکوماتیس می‌باشد. درمان شرکای جنسی جهت جلوگیری از عود بیماری ضرورت دارد. در برخی موارد، علیرغم مناسب بودن پاسخ به درمان، عود بیماری به علت عدم مصرف دارو توسط شرکای جنسی وجود دارد (۱).

این بیماری دو نوع درمان به صورت سرپایی و بستری دارد. افرادی کاندید درمان سرپایی می‌باشند که علائم شدید بیماری مانند تهوع، استفراغ و تحریک صفاق را نداشته باشند و قادر به مصرف دارو به شکل خوراکی باشند. مطالعات اخیر نمایانگر آن است که درمان سرپایی مانند درمان بستری مؤثر می‌باشد (۹). در بین درمانهایی که بصورت سرپایی ارائه می‌شود، مراکز کنترل بیماری (CDC) دو نوع رژیم پیشنهاد کرده است. یکی مصرف خوراکی اوفلوکساسین دو بار در روز به مدت ۱۴ روز و رژیم دیگر تک دوز عضلانی سفتریاکسون به علاوه داکسی‌سیکلین خوراکی دو بار در روز به مدت ۱۴ روز می‌باشد (۱۰).

اوفلوکساسین بر طیف وسیعی از باکتریهای هوازی و بی‌هوازی گرم منفی و گرم مثبت مؤثر است. این دارو اغلب در غلظتهای مساوی غلظتهای مهارکننده یا کمتر از آن باکتری کش است. به نظر می‌رسد دارو از طریق مهار DNA گیراز (که یک آنزیم عمده کاتالیزور حیاتی در دو تا شدن، تکثیر و بازسازی DNA باکتریایی است) اثر

عفونتهای زینکولوژیک یعنی بیماریهای عفونی که مجاری تناسلی زنانه را تحت تأثیر قرار می‌دهند، از شایعترین علل مراجعه زنان به پزشک و درخواست درمان می‌باشد. این بیماری مختص به زنانی است که دارای قاعدگی و از نظر جنسی فعال هستند. این بیماری در دوران بارداری، سنین قبل از شروع قاعدگی، بعد از یائسگی و نیز در زنان مجرد نادر است (۱).

میزان بروز دقیق PID در ایالات متحده معلوم نشده است. اما محاسبات به عمل آمده نشان می‌دهد که این بیماری مسئول ۴۰۰ هزار مورد ویزیت در سال برای بار اول تشخیص PID و نیز مسئول ۲۰-۵ درصد تمام موارد بستری شدن بیماران در بیمارستان به علت مسائل زنان است. در سال ۱۹۹۰ کل هزینه‌های مستقیم و غیر مستقیم تشخیص و درمان PID، در حدود ۴/۲ میلیارد دلار تخمین زده شده بود (۱) در حالیکه این رقم در سال ۱۹۸۶، ۱/۲۵ میلیارد دلار تخمین زده شده بود (۲) و در سال ۱۹۸۸ به ۵ میلیارد دلار رسیده است (۳).

عفونت لگنی حاد یک عفونت چند میکروبی است. ارگانیسم‌هایی که از طریق جنسی منتقل می‌شوند، مانند نایسریا گنوره و کلامیدیا تراکوماتیس ممکن است تنها پاتوژنهای دخیل در موارد PID بوده و یا با سایر ارگانیسم‌هایی که از طریق جنسی منتقل نمی‌شوند، همراه باشند (۴). عوارض PID شامل نازایی (۵،۶)، حاملگی خارج از رحم (۷)، درد مزمن لگن (۸) و عود مجدد (۱) می‌باشد. برای جلوگیری از این عوارض انتخاب داروی مناسب ضروری می‌باشد.

Archive of SID

مؤثر هستند و اثرات جانبی دارو در هر دو گروه مشابه بوده است (۱۴، ۱۵).

با توجه به شیوع نسبتاً فراوان بیماری و با توجه به اینکه علایم آزار دهنده‌اش بیمار را در صدد درمان بر می‌آورد، لذا هر پزشکی در طول تاریخ طبابت خود به کرات با این بیماران مواجه خواهد شد و نیز چون این بیماری در صورت عدم درمان عوارض شدید و جبران ناپذیری را در پی خواهد داشت، ضرورت آشنایی کامل پزشکان با رژیم‌های مختلف درمانی و نیز عوارض هر کدام آشکار می‌باشد. قیمت رژیم‌های درمانی در PID تفاوت فاحشی با یکدیگر دارند. لذا به نظر پژوهشگر، انجام تحقیقی در زمینه بررسی و مقایسه آثار رژیم‌های متفاوت درمانی عفونت لگنی حاد جهت انتخاب بهترین و آسانترین روش درمانی لازم است تا کمکی به کلیه همکاران برای درمان کامل این بیماران باشد.

مواد و روشها

جامعه آماری شامل کلیه بیمارانی بود که با تشخیص عفونت لگنی حاد به کلینیک تخصصی زنان شهر سنج در نیمه اول سال ۱۳۸۲، مراجعه کردند. ۴۰ نفر از افراد جامعه آماری وارد مطالعه شدند معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از کلیه زنان سن باروری همسر دار که مبتلا به عفونت لگنی حاد بوده و شرایط درمان سرپایی راداشته‌اند، و معیارهای خروج از مطالعه، بیماری سیستمیک، سابقه عفونت و مصرف قبلی آنتی‌بیوتیک بود. بیماران مورد مطالعه به طور کاملاً تصادفی و بساروش Block Randomization به دو گروه مداخله و مقایسه تقسیم شدند. ابزار تحقیق معاینه و مصاحبه بوده

باکتری کش خود را اعمال می‌کند. از عوارض شایع آن سردرد، سرگیجه، بیخوابی، تهوع، استفراغ و اسهال می‌باشد. عوارض نادر آن شامل افسردگی، یبوست، کاهش شنوایی، افزایش فشارخون، سنکوپ و آنژین می‌باشد (۱۱، ۱۲).

داکسی‌سیکلین یک داروی باکتریواستاتیک است و بطور برگشت پذیر با واحدهای ریبوزومی پیوند می‌یابد و در نتیجه ساخت پروتئین باکتری را مهار می‌کند. طیف اثر آن شامل بسیاری از ارگانسیم‌های گرم منفی، گرم مثبت، میکوبلازما، ریکتزیا، کلامیدیا و اسپروکت است. از عوارض نه چندان شایع آن می‌توان به بشورات اریتماتوز و ماکولوپاپولر، کهیر، تغییر رنگ ناخنها، التهاب زبان، دیسفاژی، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، نوتروپنی و اوتوزینوفیلی اشاره کرد (۱۱، ۱۲).

مهمترین خصوصیت سفتریاکسون، فعالیت وسیع آن علیه باکتریهای گرم منفی و قدرت نفوذ به CNS می‌باشد. از عوارض آن آلرژی به صورت آنافیلاکسی، تب، بشورات جلدی، گرانولوسیتوپنی و آنمی همولیتیک می‌باشد (۱۱، ۱۲).

در یک مطالعه در مکزیک نیز اثر درمانی سفتریاکسون همراه با داکسی‌سیکلین را با سیپروفلوکساسین و کلینداماسین مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که هر دو رژیم از لحاظ درمانی یکسان بودند (۱۳).

مطالعه دیگری سفوکسیتین را بهترین سفالوسپورین برای درمان PID معرفی کرده است (۲).

در مطالعه تصادفی دیگری اوفلوکساسین را با سفوکسیتین و داکسی‌سیکلین مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که هر دو گروه در درمان PID

Archive of SID

مؤثر می‌باشند. میزان بهبودی در گروه سفتریاکسون و داکسی‌سیکلین ۹۵ درصد و در گروه اوفلوکساسین ۸۰ درصد بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو نوع رژیم درمانی از نظر میزان بهبودی وجود نداشت.

جدول شماره ۱: مقایسه آثار درمانی (A) سفتریاکسون و داکسی‌سیکلین با (B) اوفلوکساسین

گروه	بهبودی		عدم بهبودی		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
A	۱۹	۹۵	۱	۵	۲۰
B	۱۶	۸۰	۴	۲۰	۲۰
جمع	۳۵	۸۷/۵	۵	۱۲/۵	۴۰

بر اساس p بدست آمده تأثیر درمان در هر دو رژیم به یک میزان می‌باشد.

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی و مقایسه اثر درمانی دو نوع رژیم دارویی: الف) سفتریاکسون تک دوز به همراه داکسی‌سیکلین با ب) اوفلوکساسین در درمان سرپایی بیماران مبتلا به عفونت لگنی حاد مراجعه‌کننده به کلینیک تخصصی زنان شهر سمنان در نیمه اول سال ۱۳۸۲ بود. بیماری التهابی لگن حتی در نوع خفیف می‌تواند منجر به اختلال عملکرد بافت شود، طوریکه در طی روند التهاب ساختمانهای صفافی مجاور نیز گرفتار شده و نهایتاً با بروز آبسه‌های لوله‌ای و تخمدان، ساختمان و عملکرد بافت را تخریب نماید (۱،۹). طبعاً انتخاب و بکارگیری رژیم درمانی مناسبی که کم عارضه و مقرون به صرفه نیز باشد اهمیت دارد.

در این مطالعه ۴۰ بیمار با تشخیص عفونت لگنی حاد تحت درمان با این دو رژیم قرار گرفتند.

است. نوع مطالعه Randomized Clinical Trial (RCT) بود.

تشخیص بیماری التهابی لگن بر اساس علائم و نشانه‌های تیبیک بالینی، شامل: تندرین شکم، تندرین در حرکت سرویکس و تب در معاینه بوده است (۱،۸،۱۶). پس از انتخاب بیماران، اطلاعات لازم در هنگام مراجعه با روش مصاحبه و معاینه و در یک برگ چک لیست ثبت شد و سپس به طور کاملاً تصادفی هر بیمار و همسرش در یکی از دو گروه درمانی که شامل: گروه A، سفتریاکسون عضلانی ۲۵۰mg تک دوز به همراه داکسی‌سیکلین ۱۰۰mg دو بار در روز و گروه B، اوفلوکساسین ۴۰۰mg دو بار در روز به مدت ۱۴ روز می‌باشد. سپس به بیماران توصیه شد که ۱۴ روز بعد از مصاحبه و درمان مجدداً جهت پیگیری مراجعه نمایند. پاسخ به درمان توسط پزشک متخصص زنان معاینه‌کننده، بررسی و ثبت شد. معیار پاسخ به درمان بر طرف شدن کامل علائم تیبیک بالینی بیماری بوده است.

داده‌های بدست آمده وارد نرم افزار آماری SPSS. win گردید و با استفاده از تست χ^2 و Paired T-Test تجزیه و تحلیل داده‌ها انجام شد.

یافته‌ها

بر اساس نتایج این مطالعه نحوه پیروی از رژیم درمانی در هر گروه همسان بوده است. میانگین سنی در گروه مداخله ۳۲/۷۵ سال با انحراف معیار ۶/۴۴ سال و در گروه مقایسه ۳۲/۵۵ سال با انحراف معیار ۶/۰۳ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی‌داری با هم نداشت. هر دو رژیم دارویی سفتریاکسون + داکسی‌سیکلین و اوفلوکساسین در درمان سرپایی عفونت لگنی حاد

Archive of SID

اوفلوکساسین، تفاوتی موجود نمی‌باشد و این نتیجه مشابه نتیجه مطالعات قبلی است که اوفلوکساسین را با سفوکسیتین و داکسی‌سیکلین مقایسه کرده‌اند و نتایج درمانی مشابهی در هر دو گروه مشاهده کرده‌اند. (۱۴)

با توجه به نتایج بدست آمده فوق مشخص می‌شود که تأثیر درمانی در هر دو گروه پیشنهادی در درمان سرپایی بیماری التهابی لگن، به یک اندازه می‌باشد و می‌توان از هر دو گروه دارویی جهت درمان بیماری التهابی لگن، استفاده نمود. مطالعات قبلی انجام شده مؤید این نکته می‌باشد (۱۳، ۱۴، ۱۸).

لازم به ذکر است، هر چه سن بیمار در اولین ازدواج پایین‌تر باشد، شانس ابتلا به عفونت لگنی نیز بیشتر است، در این مطالعه نیز ۵۵٪ (۲۲ نفر) از افراد مورد مطالعه سن اولین ازدواج ۲۰-۱۶ سال داشتند (۱، ۱۰).

در نهایت با توجه به قیمت داروها و اختلاف فاحش قیمت آنها، (سفتریاکسون تسک دوزو داکسی‌سیکلین با نسخه بیمه معادل ۱۲۱۰۰ ریال جهت درمان ۱۴ روزه بیمار و همسر بیمار و اوفلوکساسین معادل ۴۵۰۰۰ ریال جهت درمان ۱۴ روزه بیمار و همسر بیمار) به نظر می‌رسد درمان با سفتریاکسون و داکسی‌سیکلین نسبت به گروه دیگر ارجح باشد. لازم به ذکر است در این مطالعه در هیچکدام از روشهای درمانی عوارض خاصی توسط بیماران ذکر نشده است.

که بصورت تصادفی ۲۰ بیمار معادل ۵۰ درصد در هر گروه قرار گرفتند. لازم به ذکر است که همزمان همسر این بیماران نیز تحت درمان با همین دو رژیم دارویی قرار گرفتند.

از بین این بیماران دو نفر علی‌رغم مصرف ده روزه دارو پاسخ به درمان دادند. برخی منابع رژیم ده روزه دارویی را کافی می‌دانند (۱۴). ۸۷/۵٪ (۳۵ نفر) از همسران بیمار نیز دارو را مرتب دریافت نموده‌اند و آن عده از همسران بیمار که دارو را دریافت نکردند، علت را عدم حضور همسر و یا فراموش کردن مصرف آن به علت موقعیت شغلی همسر ذکر کرده‌اند. البته چنین افرادی با وجود پاسخ درمانی مناسب، در خطر عود مجدد PID می‌باشند (۱۷) که در نتایج مطالعه حاضر تأثیر ندارند.

از بین ۲۰ نفر بیمار تحت درمان با سفتریاکسون و داکسی‌سیکلین ۱۹ نفر معادل ۹۵٪ به درمان پاسخ دادند و یک نفر معادل ۵٪ به درمان پاسخ ندادند و این نشان دهنده مطلوب بودن این روش درمانی می‌باشد و با نتایج مطالعه‌ای که در مکزیک انجام شده همخوانی دارد، که میزان خطا را برای این رژیم دارویی ۳٪ ذکر کرده است (۱۳). از بین ۲۰ نفر بیمار تحت درمان با اوفلوکساسین، ۱۶ نفر معادل ۸۰٪ به درمان پاسخ دادند و ۴ نفر معادل ۲۰٪ به درمان پاسخ ندادند. در مطالعه‌ای که در دانشگاه تگزاس انجام شده، اوفلوکساسین ۹۵٪ درمانی بوده است و این با نتیجه مطالعه ما همخوانی دارد (۱۴).

در مقایسه آثار درمانی و با توجه به p به دست آمده ($p=0/151$)، بین دو گروه سفتریاکسون و داکسی‌سیکلین با گروه

References:

1. Kenneth. J. Ryan, Ress. S. Berkowitz, R. L. Barbieri, A. Dunaif. Kistner's Gynecology and women's health. 7th ed. Mosby, Chicago-London-Newyork, 1999: 456-461.
2. Burnakis TG, Hildebrandt NB. PID: a review with emphasis on antimicrobial therapy. Rev Infect Dis 1986, 8(1): 86-116.
3. CEG. National Guidline for the management of pelvic infection. Clinical Effectiveness Group. Assoc. of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the study of venereal dis, 1998a.
4. James. R. Scott M.D, Philip J. Di Saia, M.D. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8 th ed. Williams & Wilkins, 1999: 593-597.
5. Bayasgalan G, Naranbat D, Tsedmaa B. Clinical pattern and major causes of infertility in Mongolia. J Obstet Gynecol Res 2004, 386-93.
6. Mardh PA. Tubal factor infertility ,with special regard to chlamydial salpingitis. Curr Opin Infect Dis 2004, 17(1):49-52.
7. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. Acta Obstet Gynecol Scand 2005, 84(2):184-8.
8. Sand PK. Chronic pain syndromes of gynecologic origin. J Reprod Med 2004, 49 (3suppl) :230-4.
9. Ross JD. Pelvic inflammatory disease: how should it be managed? Curr Opin Infect Dis 2003, 16(1):37-41.
10. Jonathan S. Berek M.D. Novak's Gynecology. 13 th ed. Newyork. Williams L Wilkins, 2002: 460-463.
۱۱. همتی ک. شیر محمدی ر. جهانگیری ب. داروهای ژنریک و گیاهی ایران، چاپ اول، تهران: انتشارات درفش اندیشه، بهار ۱۳۷۹: (۱۷۴-۱۷۲) و (۳۶۰-۳۵۸) و (۶۹۹-۶۹۸).
12. Anthony J. Trevor, Bertram. G. Katzung, Susan B. Maters. Katzung & Trevor's pharmacology. 6 th ed. Newyork. Mosby, 1999: 378-388.
13. Arredondo JL; Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, Maradiegue E, Oyarzun E, Paz R and et al. Oral Clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild to moderate PID in outpatients. Clin Infect Dis 1996, 24: 170-178.
14. Wendel GD Jr, Cox SM, Bawdon RE, Theriot SK, Heard MC, Nobles BJ. A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the outpatients treatment of acute salpingitis. Am J Obster Gynecol 1991, 164 (5pt 2): 1390-6.
15. Martens MG, Gordon S, Yarborough DR. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. South Med J 1993, 86(6):604-10.
16. Fisher LD, Fletcher KE, Blake DR. Can the diagnosis of pelvic inflammatory disease be excluded without a bimanual examination? Clin Pediatr (Phila) 2004, 43(2):153-8.
17. Piyadigamage A, Wilson JD. An audit of outpatient management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS 2002, 13(8):577-9.

18. Wolner-Hanssen P, Paavonen J, Kiviat N, Young M, Eschenbach DA, Holmes kk. Outpatient treatment of PID with cefoxitin and doxycycline. *Obstet Gynecol* 1988, 71(4): 595-600.

The Efficacy of Ceftriaxone With Doxycycline Versus Ofloxacin in the Treatment of Pelvic Inflammatory Disease Outpatient Treatment

Rahimzadeh, A., M.D.^{1*}, Rahimi, E., M.D.², Khosropour, P., M.D.³

ABSTRACT

Introduction: Pelvic Inflammatory Disease, which occurs in female upper genital tract, is a common problem which women face the gynecologists in their outpatient department because of it. The objective of this study was to compare the efficacy of ceftriaxone with doxycycline versus ofloxacin in the outpatient treatment of those women came to gynecologic clinic in Sanandaj in 2003. For prevention of PID, treatment of upper genital tract is necessary. Early diagnosis and treatment of PID prevents from complications.

Material & Methods: Forty women with clinical symptoms & signs of pelvic inflammatory disease were randomized (Block Randomization) in two equal groups getting ceftriaxone and doxycycline (group A) and ofloxacin (group B). These women were in fertility age, married and nobody had systemic disease or history of antibiotic medication. This study was single blind randomized clinical trial. Checklist and physical examination made the collection of data. Analysis of data has been done in SPSS.win software and were demonstrated with χ^2 test and paired t-test.

Results: There was significant reduction in severity of disease in these two groups. But there was not statistically significant difference in these groups.

Conclusion: The results indicated that the efficacy of these two regimens was equal in management of pelvic inflammatory disease.

Key words: Pelvic inflammatory disease, Doxycycline, Ceftriaxone, Ofloxacin.

1. Assistant Professor of Gynecology and Obstetric, Kurdistan University of Medical Sciences, Besat Hospital, Sanandaj.
Corresponding Author.
2,3. General Practitioner.