

مقایسه درمان یک دوز آموکسی سیلین با یک دوره هفت روزه جهت باکتریوری بدون علامت در حاملگی

دکتر شیرین نیرومنش، استادیار بیماریهای زنان و مامایی و رئیس بیمارستان میرزا کوچک خان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر علیرضا امیری قره گزلو، استاد میکروبیشناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه تهران
شهلا علیاری شوره‌لی، فوق‌لیسانس مامایی، دانشگاه تربیت مدرس

A Comparison of a Single-Dose and a Seven-Day Treatment with Amoxicillin in Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy

SUMMARY

In this study, 1600 pregnant women who had referred to two prenatal clinics (Imam Khomeini and Mirza Kocheh-Khan) were investigated.

Ninety cases of asymptomatic bacteriuria were observed; 77 of those cooperated with us until the end of our study. The subjects, who were within the 14-36 weeks of gestational age, were randomly divided into two groups:

Group A received the medicine (Amoxicillin) in a single-dose (3gr.); and, group B received it within seven days (1gr. TDS).

The rate of recovery (65% in group A and 56.8% in group B), based on chi-squared test, showed no significant difference ($p=0.747\%$).

According to the results of this study, we can conclude that single-dose treatment has the same value as a seven-day treatment and the advantages such as decreased total dose, lower cost, and a better patient compliance.

خلاصه

درمان یک دوز آموکسی سیلین در مقایسه با یک دوره درمان هفت روزه آن جهت درمان باکتریوری بدون علامت در حاملگی

در یک مطالعه آینده‌نگر مورد تحقیق قرار گرفته است.

هفتاد و هفت بیمار با باکتریوری بدون علامت که سن حاملگی ۱۴-۳۶ هفته داشتند، بطور تصادفی در یکی از دو گروه

کوتاهترین مدت ممکن کاملاً مفید است، در نتیجه درمان تک دوز عفونتهای دستگاه ادراری غیر پیچیده (ساده) جایگاه خاصی در حاملگی پیدامی کند (۳).

به همین دلیل درصدد برآمدیم تا به مقایسه درمان یک دوز آموکسی سیلین با دوره درمانی هفت روزه آن جهت درمان باکتریوری بدون علامت در حاملگی بپردازیم.

بیماران و روشها

این تحقیق یک مطالعه توصیفی - تحلیلی است که مطالعه تحلیلی مذکور از نوع آینده نگر می باشد. نمونه گیری این تحقیق در دو بیمارستان میرزا کوچک خان و امام خمینی تهران صورت گرفته است به این ترتیب که: برای بیماران مراجعه کننده به درمانگاه مراقبتهای پیش از تولد (prenatal) این بیمارستانها در سن حاملگی ۳۶-۱۴ هفته، کشت ادرار و آنتی بیوگرام درخواست گردید. البته، قابل ذکر است که این آزمایشها بطور کامل در آزمایشگاه همان بیمارستانها بعمل آمده و آموزشهای لازم جهت تهیه نمونه وسط ادراری تمیز به بیماران داده شد.

بیمارانی که بیشتر یا مساوی ۱۰^۵ کولونی در میلی لیتر ادرار باکتری داشتند، مثبت تلقی شده و در صورتیکه بیمار هیچگونه علائم کلینیکی دال بر عفونت ادرار (سوزش ادرار، تکرر، درد ناحیه فلانک و غیره) نداشت و همچنین سابقه بیماریهای مزمن دستگاه ادراری را ذکر نمی نمود، جزء گروه مطالعه قرار می گرفت. گروه مطالعه خود به دو گروه ۱ و ۲ تقسیم می شد: در گروه ۱، دارو در یک دوز ۳ گرمی و در گروه ۲، دارو هفت روزه (۱ گرم هر هشت ساعت) دریافت می شد. در هنگام تجویز دارو توصیه های لازم از نظر نحوه مصرف دارو، توسط محقق به هر دو گروه درمانی داده شده و از آنان درخواست شد که یک هفته پس از اتمام دوره درمانی باردیگر به درمانگاه مراجعه کنند. در این ملاقات، قسمتی از پرسشنامه که مربوط به عوارض جانبی و پذیرش بیمار نسبت به نحوه درمان بود، تکمیل گردید. از کشتهای ادرار یک و چهار هفته پس از اتمام دوره درمان کنترل بعمل آمد. پاسخ به درمان بصورت زیر تعریف شد:

درمانی واقع شدند: گروه ۱، گروهی بود که دارو را در یک دوز ۳ گرمی دریافت می نمود و گروه ۲، گروهی بود که دارو را در یک دوز هفت روزه (۱ گرم هر هشت ساعت) دریافت می کرد. گروههای درمانی از نظر سن، تعداد حاملگی و موقعیت اجتماعی - اقتصادی یکسان بودند. میزان بهبودی در گروه ۱، ۶۵٪ و در گروه ۲، ۵۶٪ بود که با توجه به تست مجذور کای (χ^2) انجام شده با (p=۰/۷۴) اختلاف معنی دار بین آنها وجود نداشت. میزان عود نیز در دو گروه بترتیب ۵٪ و ۴٪ بود که اختلاف معنی داری بین آنها دیده نشد (p=۰/۷۵). عوارض جانبی در دو گروه اختلاف قابل توجهی نداشت و شایعترین آنها اسهال و تهوع بود. مواردی که بیمار در مصرف دارو سهل انگاری نموده بود در گروه ۱، ۲٪ و در گروه ۲، ۵٪ تعیین گردید. با توجه به نتایج بدست آمده می توان به این نتیجه رسید که نه تنها درمان تک دارویی با دوره درمانی هفت روزه برابری می کند، بلکه دوز واحد، مزیت کاهش کل دوز، قیمت کمتر و پذیرش بهتر بیمار را نیز ارائه می دهد.

مقدمه

عفونتهای مجرای ادرار از شایعترین عفونتهای باکتریال موجود در حین حاملگی می باشد. باکتریوری بدون علامت بسیار شایع است. میزان شیوع گزارش شده با باکتریوری در دوران بارداری از ۱۲-۲٪ متغیر است و بستگی به تعداد حاملگی و زایمان، نژاد و موقعیت اجتماعی - اقتصادی دارد. باکتریوری بدون علامت در زنان حامله با افزایش شیوع پیلونفریت، پراکلامپسی، هیپرتانسیون، تأخیر رشد داخل رحمی جنین و زایمان زودرس ارتباط داده شده است (۱).

اگر باکتریوری بدون علامت در دوران حاملگی درمان نشود در حدود ۲۵-۳۰٪ پیلونفریت حاد ایجاد خواهد شد که با درمان این میزان فقط ۱۰٪ می باشد (۲).

اگرچه همه زنها باید تحت آزمایش قرار گرفته و بطور مناسب درمان شوند، درمان انتخابی و طول مدت آن هنوز مورد بحث می باشد. در زنان حامله تجویز کمترین دوز مؤثر یک دارو برای

گروه ۱، ۶۵٪ و در گروه ۲، ۵۶/۸٪ می‌باشد. تست مجذورکای، انجام شده با $p=0/7$ ، رابطه معنی داری بین پاسخ به درمان و گروه‌های ۱ و ۲ را نشان نمی‌دهد. میزان عود نیز در گروه ۱، ۵٪ و در گروه ۲، ۵/۴٪ می‌باشد که با توجه به $p=0/7$ اختلاف معنی داری بین آنها مشاهده نمی‌گردد.

شایعترین میکروارگانیسم جدا شده در این بررسی اشریشیاکلی (E.coli) است که در گروه ۱، ۷۲/۵٪ و در گروه ۲، ۶۴/۹٪ از موارد را شامل می‌شود (جدول ۳).

در مواردی که E. coli مسئول عفونت بوده ۵۵/۲٪ در گروه ۱ و ۵۴/۲٪ در گروه ۲ پاسخ به درمان وجود داشته است (نمودار ۱). به عبارت دیگر در مواردی که E. coli عامل عفونت بوده در حدود ۵۰٪ موارد به درمان پاسخ نداده است یعنی سوشهای مقاوم E. coli نسبت به آموکسی سیلین در جامعه وجود دارد.

اثرات جانبی دارو در دو گروه در نمودار ۲ نشان داده شده است. در بین عوارض جانبی، اسهال بیشترین فراوانی را داشته است. (۱ مورد در گروه ۱ و ۴ مورد در گروه ۲). بعد از اسهال، تهوع دارای فراوانی بیشتری بوده است (۳ مورد در هر دو گروه).

مقایسه پذیرش بیمار در دو گروه نشان می‌دهد که در گروه ۱، ۹۵٪ و در گروه ۲، ۸۳/۸٪ موارد بیماران با رضایت کامل نحوه درمان را پذیرفته و دارو را بطور مرتب مصرف نموده‌اند. مواردی که بیمار نحوه درمان را نپذیرفته و دارو را مصرف نکرده است، در هر دو گروه، ۱ مورد بوده است و مواردی که بیمار در مصرف دارو سهل انگاری نموده و بطور مرتب مصرف نکرده، در گروه ۱، یک مورد (۲/۵٪) و در گروه ۲، ۵ مورد (۱۳/۵٪) بوده است. با وجودیکه سهل انگاری در مصرف دارو در گروه ۲ بیشتر بوده (۱۳/۵٪ در گروه ۲ در مقابل ۲/۵٪ در گروه ۱)، ولی بعلت محدود بودن تعداد در تست مجذورکای انجام شده با $p=0/1$ ، اختلاف معنی داری بین آنها نشان نداده است (جدول ۴).

بهبود (cure) $> 10^5$ کولون در میلی لیتر از پاتوژن مسئول در هر دو کشت کنترل؛
عود (relapse) $< 10^5$ کولون در میلی لیتر ادرار از پاتوژن مسئول در هر کشت کنترل.

عفونت مجدد (reinfection) $< 10^5$ کولونی در میلی لیتر ادرار از یک پاتوژن جدید در هر یک از کشتهای کنترل (۳).

به این ترتیب، ۱۶۰۰ نفر از مادران باردار مراجعه کننده به کلینیکهای پره‌ناتال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۹۰ مورد با کتریوری بدون علامت داشتند؛ ۱۳ مورد در طی پیگیری به دلایل مختلف از دست رفتند و در نهایت ۷۷ مورد تا انتها مورد بررسی قرار گرفتند. در این بررسی، اطلاعات مورد نیاز با استفاده از روشهای آزمایش پاراکلینیکی، انجام مصاحبه با بیماران توسط محققین و تکمیل پرسشنامه تهیه گردید.

روشهای آماری مورد استفاده

بررسیهای آماری تحقیق فوق توسط کامپیوتر و با استفاده از برنامه جامع و آماده SPSS و HG انجام گرفت.

نتیجه

جدول ۱، خصوصیات بیماران در دو گروه درمانی را نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود، گروههای درمانی از نظر سن مادر، تعداد حاملگی و فاصله بین حاملگیها مطابق هم هستند. جهت سنجش موقعیت اجتماعی - اقتصادی سه عامل (factor) شغل، میزان تحصیلات و شغل همسر در نظر گرفته شدند که در هیچیک از موارد رابطه معنی داری مشاهده نشد؛ بترتیب $p=1/0$ ، $p=0/8$ و $p=0/5$ هر دو گروه کاملاً همگون بودند.

جدول ۲، پاسخ به درمان را نشان می‌دهد. میزان بهبودی در

جدول (۱)- ویژگیهای بیماران در دو گروه درمانی

| متغیرها | گروه ۱ | گروه ۲ | سطح اختلاف (معنی دار با $p < 0.05$) |
|--------------|----------------|----------------|---|
| | $X \pm SD$ | $X \pm SD$ | |
| تعداد مادران | ۴۰ | ۳۷ | معنی دار نیست |
| سن مادر | $24/0 \pm 5/4$ | $23/7 \pm 6/5$ | معنی دار نیست |
| تعداد حاملگی | $2/2 \pm 1/9$ | $2/5 \pm 2/4$ | معنی دار نیست |
| سن حاملگی | $28/5 \pm 7/5$ | $27/3 \pm 6/9$ | معنی دار نیست |

جدول (۲)- توزیع فراوانی پاسخ به درمان در دو گروه ۱ و ۲

| پاسخ به درمان گروه | ۱ | ۲ |
|--------------------|------------|------------|
| بهبود | ۲۶ (٪۶۵) | ۲۱ (٪۵۶/۸) |
| عود | ۱۱ (٪۲۷/۵) | ۱۳ (٪۳۵/۱) |
| عفونت مجدد | ۳ (٪۷/۵) | ۳ (٪۸/۱) |

$$p = 0.74$$

جدول (۳)- باکتریهای مختلف جدا شده از ادرار ۷۷ بیمار مورد

بررسی در دو گروه ۱ و ۲

| نوع باکتری گروه | ۱ | ۲ |
|------------------------|------------|------------|
| کلی باسیل | ۲۹ (٪۷۲/۵) | ۲۴ (٪۶۴/۹) |
| انتروباکتر | ۳ (٪۷/۵) | ۶ (٪۱۶/۲) |
| استافیلوکوک اورئوس | ۱ (٪۲/۵) | - |
| استافیلوکوک آلبوس | ۲ (٪۵) | ۱ (٪۲/۷) |
| استافیلوکوک اپیدرمیدیس | ۱ (٪۲/۵) | ۱ (٪۲/۷) |
| میکروکوکوس | ۱ (٪۲/۵) | - |
| پروتئوس | - | ۱ (٪۲/۷) |
| کلبسیلا | ۳ (٪۷/۵) | ۳ (٪۸/۱) |
| سودوموناس | - | ۱ (٪۲/۷) |

جدول (۴) - پذیرش بیمار نسبت به درمان در دو گروه ۱ و ۲

| ۱ | ۲ | پذیرش بیمارگروه |
|-----------|-----------|---------------------|
| ۳۱(٪۸۳/۸) | ۳۸(٪۹۵/۰) | بطور مرتب مصرف کرده |
| ۱(٪۲/۷) | ۱(٪۲/۵) | اصلاً مصرف نکرده |
| ۱(٪۲/۷) | ۵(٪۱۳/۵) | نامرتب مصرف کرده |

$$p = ۰/۱۹$$

بحث

بارها تعریف باکتریوری بعنوان جداسازی یک اوره پاتوژن منفرد از دو نمونه ادرار پی در پی که بیش از ۱۰^۵ کولون در سی سی از همان نوع پاتوژن که در بار اول بصورت استریل از قسمت میانی ادرار بدست آمده، مطرح بوده است، ولی دیده شده که عفونت ادراری در تعداد کمتر باکتری و کولونیهای کوچکتر نیز رخ می دهد. بعلاوه، کشت و شمارش کولونی فقط در یک نمونه ادرار در حدود ۸۰٪ از موارد عفونت بدون علامت را کشف خواهد کرد، درحالیکه اگر دو نمونه پی در پی مثبت باشد، این احتمال به بیش از ۹۰٪ افزایش می یابد (۴).

محققین مختلف جهت تشخیص باکتریوری از روشهای متفاوتی استفاده کرده اند: تعدادی از آنها از ۲ نمونه «وسط ادراری تمیز» مانند: Brumfitt در سال ۱۹۷۰ و Jakobi در سال ۱۹۸۷، عده ای از یک نمونه «وسط ادراری تمیز» مانند: Ronald در سال ۱۹۷۶ و Masterton در سال ۱۹۸۵ و عده ای نیز از نمونه «وسط ادراری تمیز + آسپیراسیون سوپراپوبیک مانند: McFadyen Campbell Brown استفاده نموده اند.

ما جهت تشخیص باکتریوری از یک نمونه MSU استفاده کرده ایم و در این مورد موافق عقیده Masterton می باشیم. از آنجایی که آموکسی سیلین و داروهای مشابه مانند آمپی سیلین هیچگونه عوارض جانبی نامطلوب بر مادر و جنین ندارند، داروی مناسبی می باشد و میزانهای بهبود نسبتاً خوبی با

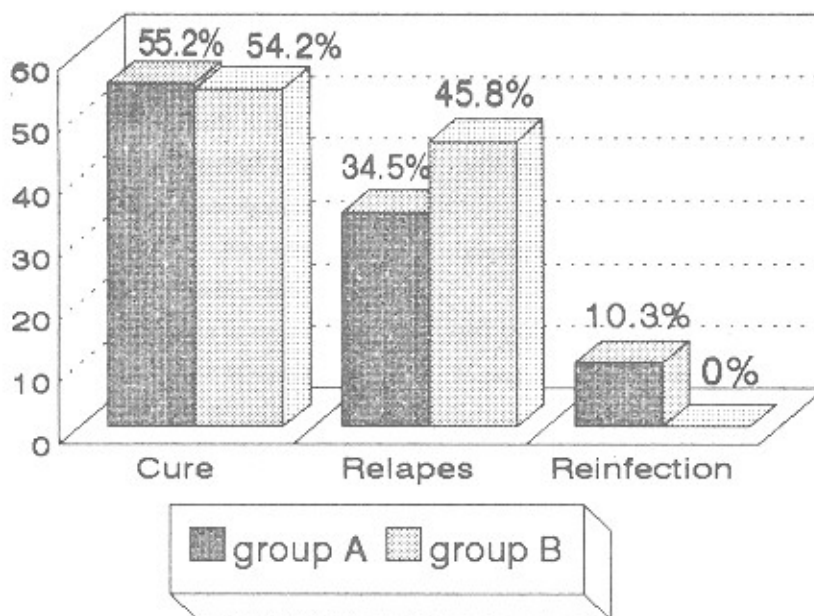
آموکسی سیلین در مطالعات قبلی گزارش شده است. Gerstner در سال ۱۹۸۹، دوز واحد ۳ گرم آموکسی سیلین را با دوره چهار روزه (۷۵۰ میلی گرم هر هشت ساعت) آن مقایسه نموده و میزان بهبودی در یک و چهار هفته بعد از تکمیل درمان تقریباً ۷۷-۷۴٪ در گروه یک دوزی و ۶۲٪ در گروه درمانی متداول گزارش نموده است. Masterton در سال ۱۹۸۵، دوز واحد ۳ گرم آموکسی سیلین را با دوره متداول بیش از هفت روز آمپی سیلین (۵۰۰ میلی گرم هر شش ساعت) مقایسه نمود و میزانهای بهبود ۸۸٪ برای درمان یک دوزی و ۸۴٪ برای درمان مرسوم را گزارش نمود. در مطالعه حاضر میزان بهبود در گروه ۱، ۶۵٪ و در گروه ۲، ۵۶٪ بوده است که در مقایسه با مطالعات قبلی میزان بهبودی پائینی وجود داشته است. علت این امر همانطور که پیش از این ذکر شد، وجود سوشهای مقاوم *E. coli* نسبت به آموکسی سیلین می باشد. بنابراین، پیشنهاد می کنیم در مورد بیمارانی که اطمینان به مراجعه مجدد آنها جهت کشت کنترل داریم، از این دارو استفاده شود، ولی در مورد بیمارانی که اطمینان به مراجعه مجدد آنها نداریم، بهتر است داروهای دیگر بعنوان نخستین خط درمان مورد استفاده واقع شود.

عمده اثرات جانبی مشاهده شده در دو گروه اختلاف قابل توجهی نداشته است، شایعترین آنها اسهال بوده که در گروه ۱، یک مورد و در گروه ۲، ۴ مورد دیده شده است. بعد از اسهال، تهوع بیشترین فراوانی را داشته که در هر دو گروه ۳ مورد

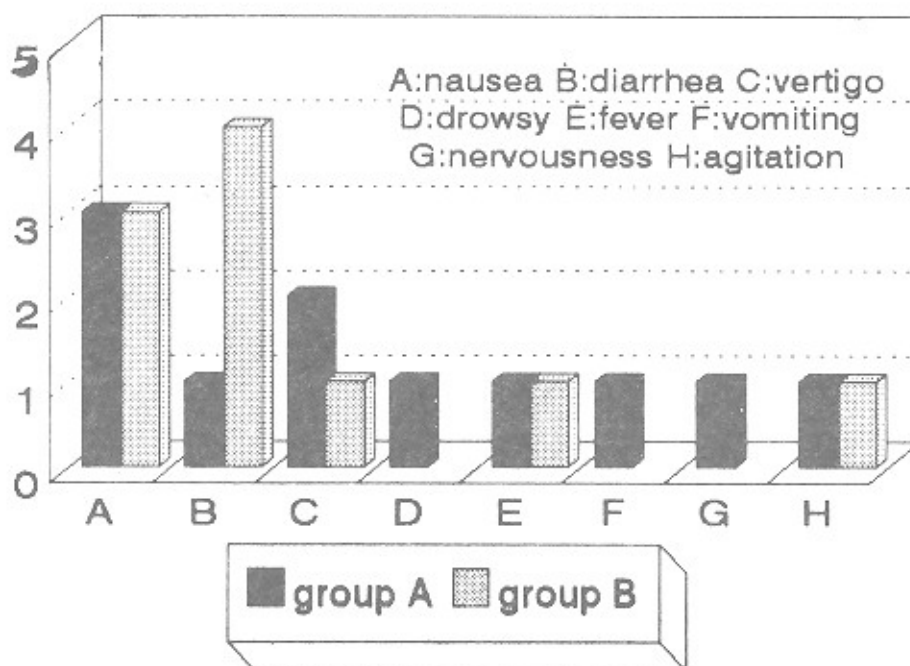
بوده است. در گروه درمانی تک دوزی، تعدادی عوارض جانبی که ارتباط با مسائل روانی دارند، مانند: عصبانیت، اضطراب و سرگیجه دیده شد که ممکن است بعلت عدم آشنایی بیماران با این نحوه درمان بوده باشد.

درمورد پذیرش بیمار نسبت به درمان، بنظر می رسد رژیم تک دوزی با پذیرش بهتر بیمار همراه بوده است. در نهایت باتوجه به میزانهای بهبود و عود بدست آمده در این تحقیق، استفاده از درمان تک دوزی جهت درمان باکتریوری بدون علامت در حاملگی کاملاً بی خطر و مطمئن بنظر می رسد و بویژه درمورد بیمارانی که تمایل به مصرف دارو ندارند توصیه می شود.

نمودار (۱)- نمودار مقایسه نتیجه درمان در مورد عفونت‌های ادراری با کلی‌باسیل در دو گروه ۱ و ۲



نمودار (۲)- نمودار مقایسه عوارض جانبی درمان با آموکسی‌سیلین در گروه ۱ و ۲



REFERENCES

- 1) Rosen Feld, JA. (1989). Renal disease and pregnancy. *Am. Fam. Physician*, 39, 4, 209-212.
- 2) Potterson, IF, & Andriole, VT. (1987). Bacteriuria in pregnancy. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 1, 4, 807-822.
- 3) Olsen, Nielsen, Zachariassen, Sederborg, Olsen, & Moller. (1989). Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Dan. Med. Bull.*, 39,5, 486-487.
- 4) Wait, RB. (1984). Urinary tract infection during pregnancy. *Postgard Med. J.*, 75, 8, 153-157.
- 5) Brumfitt, W, Faiers, MC, & Franklin, INS. (1970). The treatment of urinary infections by means of a single-dose of cephaloridine. *Postgard Med. J.*, 46, Suppl, 65-69.
- 6) Jakobi, Neiger, Merzbach, & Paldi. (1978). Single-dose anti-microbial therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156, 5, 1148-1152.
- 7) Ronald, AR, Boutros, P, & Moutada, M. (1976). Bacteriuria localisation and response to single-dose therapy in women. *JAMA*, 235, 1854-1856.
- 8) Masterton. (1985). Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and puerperium, a controlled clinical trial. *Brit. J. Obstet. & Gynecol.*, 92, 498-505.
- 9) Brown, & McFadyen. (1953). Bacteriuria in pregnancy treated with a single-dose of cephalixin. *Brit. J. Obstet. & Gynecol.*, 90, 1054-1059.
- 10) Gerstner, Muller, Nahler. (1989). Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A single-dose of 3 grams amoxicillin versus a four-day course of three doses 750 mg amoxicillin. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 27, 2, 84-87.