● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ اول، شمارهٔ ۴، ص ۱۷۶-۱۷۱، ۱۳۷۳

مقالهٔ پژوهشی

بررسی طیف ضد میکروبی سفتی زوکسیم و مقایسه آن با کلرامفنیکل، پنی‌سیلین جی، سفالوتین، سفالکسین و سفازولین

دکتر شهلا منصوری[1] و دکتر خسرو یزدی‌زاده[2]

خلاصه

در این مطالعه، اثرات ضد میکروبی سفتی زوکسیم با اثرات پنی‌سیلین جی، کلرامفنیکل، سفالوتین، سفالکسین و سفازولین، بر روی باکتریهای کلبسیلاپنومونیا، پروتئوس میرابیلیس، پسودوموناس ایروژنوزا، اشریشیا کلی و استافیلوکوک‌های آرئوس، اپیدرمیدیس و ساپروفیتیکوس با استفاده از روش چاهک مقایسه گردیده است. اثر بازدارندگی سفتی زوکسیم (در شرایط In vitro) بر روی پروتئوس میرا بیلیس، پسودوموناس ایروژنوزا، استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و اشریشیا کلی، بیشتر از سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد آزمایش بوده، در حالی که استافیلوکوک آرئوس به سفالوتین بیش از سفتی زوکسیم حساس بوده است. حداقل غلظت بازدارندگی (MIC) و کشندگی (MBC) سفتی زوکسیم بر روی باکتریهای مورد آزمایش با روش رقت لوله‌ای اندازه گیری گردید. در این رابطه حساسیت باکتریها نسبت به سفتی زوکسیم به ترتیب زیر مشخص گردید: پروتئوس میرابیلیس، کلبسیلا پنومونیا، اشریشیا کلی، استافیلوکوک آرئوس، استافیلوکوک اپیدرمیدیس، استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و پسودوموناس ایروژنوزا. اثر مهاری سفتی زوکسیم بر روی باکتریهای یاد شده و مقایسه آن با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، نشان‌دهندهٔ طیف گسترده ضد میکروبی و عدم ایجاد سویه‌های مقاوم نسبت به این دارو می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آزمایش حساسیت، سفتی زوکسیم، پنی‌سیلین جی، کلرامفنیکل، سفالکسین، سفالوتین، سفازولین

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام جزو اولین داروهای ضد میکروبی مورد استفاده در درمان عفونتهای میکروبی می‌باشند. پنی‌سیلین جی، اولین داروی ضد میکروبی این دسته، از حدود پنجاه سال پیش تاکنون در درمان عفونتهای میکروبی مورد

۱ـ استادیار دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان

۲ـ دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان

استفاده قرار گرفته است.

خانواده بتالاکتام شامل پنی‌سیلین‌ها، سفالوسپورین‌ها، منوباکتام‌ها و کربوپنام‌ها می‌باشد. نحوهٔ عمل تمامی آنتی‌بیوتیک‌های گروه بتالاکتام، مداخله در سنتز دیوارهٔ سلولی است. این داروها تماماً دارای یک حلقه بتالاکتام می‌باشند که برای فعالیت ضدمیکروبی دارو ضروری است. در پنی‌سیلین‌ها، حلقهٔ تیازولیدین و در سفالوسپورین‌ها، حلقه دی‌هیدروتیازین به حلقهٔ بتالاکتام متصل می‌باشد (۹).

تغییر در ساختمان شیمیایی سفالوسپورین‌ها سبب سنتز ترکیباتی تازه از دارو با خواص ضد میکروبی و فارماکولوژیک جدید می‌گردد که به همین دلیل تقسیم‌بندی بر اساس نسل، مفید می‌باشد.

بطورکلی سفالوسپورین‌های نسل اول فعالیت بیشتری بر علیه باکتریهای گرم مثبت داشته ولی فعالیت ضد میکروبی آنها بر علیه باکتریهای گرم منفی اندک است، در حالی که نسل دوم اثرات کمتری بر باکتریهای گرم مثبت داشته ولی نسبت به دسته اول اثرات بیشتری بر باکتریهای گرم منفی دارند. تفاوت این دسته با سفالوسپورین‌های نسل اول مقاومت آنها نسبت به بتالاکتامازها و فعالیت آنها بویژه علیه گونه‌های بی‌هوازی می‌باشد (۹-٤).

سفالوسپورین‌های نسل سوم در برابر بتالاکتامازها مقاوم بوده و فعالیت کمتری بر علیه باکتریهای گرم مثبت دارند، در حالی که فعالیت ضدمیکروبی گسترده‌ای علیه باکتریهای گرم منفی داشته و اثرات قابل ملاحظه‌ای بر پسودوموناس ایروژنوزا دارند (۹).

سفتی زوکسیم، رایج‌ترین سفالوسپورین نسل سوم مصرفی در بازار دارویی ایران می‌باشد (۱). این دارو دارای طیف ضد میکروبی وسیع بر علیه میکروبهای هوازی و بی‌هوازی بوده و همانند سفالوسپورین‌های نسل اول دارای اثرات جانبی اندکی است (۷) و توانایی نفوذ به مایع نخاعی را دارا می‌باشد (۹). بین ۷۵ تا ۸۰ درصد از دارو، بدون تغییر و بصورت فعال از طریق ادرار دفع می‌گردد (۱۲-۱۱).

بدلیل اثرات جانبی ناچیز این دارو و ویژگی‌های ضد میکروبی ذکر شده برای سفتی زوکسیم، بر آن شدیم تا تأثیر آن را بر تعدادی از باکتریهای گرم مثبت و گرم منفی جدا شده از نمونه‌های بالینی بررسی نموده و این اثرات را با اثر پنی‌سیلین جی، کلرامفنیکل و تعدادی از سفالوسپورین‌های مصرفی در بازار دارویی ایران مورد مقایسه قرار دهیم.

مواد و روش کار

از محیط کشت Muller-Hinton Broth (MHB) جهت انجام تست حساسیت به روش رقت لوله‌ای (روش ماکرو) و از محیط Muller-Hinton Agar (MHA) برای انجام آزمایش به روش انتشار در آگار (Agar diffusion) استفاده گردید.

آنتی‌بیوتیک‌ها: از پودرهای تجارتی پنی‌سیلین جی، سفالوتین (کارخانه جابربن حیان - ایران)، سفتی زوکسیم، سفازولین (کارخانه لقمان - ایران) و کلرامفنیکل (کارخانه پارک دیویس - آمریکا) برای انجام تست‌های حساسیت استفاده گردید. پودرهای سفتی زوکسیم، سفازولین و سفالکسین در آب محلول بوده ولی بعلت اینکه تغییرات pH ممکن است بر حساسیت باکتریها تأثیر بگذارد، برای تهیه محلول آنتی‌بیوتیک بجای آب از محلول بافر فسفات ۰/۱ مولار با pH=٦ استفاده گردید.

میکروارگانیزم‌ها: تمامی باکتریهای مورد بررسی از بیماران بستری و سرپایی مراجعه کننده به بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی کرمان جدا شده و در گروه میکروبشناسی دانشکده پزشکی افضلی‌پور کرمان با استفاده از تستهای بیوشیمیایی شناسایی گردیدند (۳). باکتریهای مورد بررسی شامل ۲۰ نمونه از هر یک از باکتریهای اشریشیا کلی، کلبسیلاپنومونیا، پروتئوس میرابیلیس، پسودوموناس ایروژنوزا، استافیلوکوکهای آرئوس و ساپروفیتیکوس بودند.

برای تعیین حساسیت باکتریها نسبت به داروهای ضدمیکروبی، از روش چاهک استفاده گردید. این تست، مشابه با روش دیسک دیفیوژن، استاندارد شد، (۳) لیکن بعلت نوع تست، مقدار آنتی‌بیوتیک قرار داده شده در هر چاهک سه برابر غلظت آنتی‌بیوتیک در دیسکهای کاغذی بود (جدول شماره ۱). قطر هاله‌های عدم رشد، در اطراف چاهک‌ها پس از ٢٤ ساعت اینکوباسیون اندازه گیری شد.

با توجه به قدرت (پتانسیل) دارو، محلول‌های ذخیره آنتی‌بیوتیک را با غلظتی برابر با ۱۰۰۰ میکروگرم ماده مورد نیاز در میلی‌لیتر تهیه نموده و سپس محلول ذخیره را با محیط کشت MHB به نسبت ۱ به ۵ رقیق کردیم. آنگاه رقت سریال دوتایی از آنتی‌بیوتیک‌های مختلف را با محیط کشت MHB درست کرده بطوری که حداکثر غلظت برابر با ۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر و حداقل غلظت برابر با ۰/۷۸ میکروگرم در میلی‌لیتر گردد.

پس از تلقیح یک میلی‌لیتر سوسپانسیون باکتری (معادل تقریبی 10^4 - 10^5 باکتری) در لوله‌های حاوی یک میلی‌لیتر از غلظت‌های مختلف آنتی‌بیوتیک و لولهٔ فاقد

جدول ۱: میانگین قطر هاله عدم رشد باکتریهای مورد آزمایش بر حسب سانتی‌متر نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مختلف (میانگین±انحراف معیار)

آنتی‌بیوتیک*	اشریشیاکلی	کلبسیلا پنومونیا	استافیلوکوکوس آرئوس	استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	پسودوموناس ایروژنوزا	پروتئوس میرابیلیس
پنی‌سیلین جی	۲/۲۹±۰/۰۸	۰	۲/۹۹±۰/۰۱	۰	۰	۰	۳/۱۵±۰/۰۲
کلرامفنیکل	۱/۰۳۲±۰/۱	۲/۴۸±۰/۰۲	۰	۰	۰/۷۴±۰/۱۷	۰	۱/۷۶±۱/۰۱
سفالکسین	۲/۶۴±۰/۰۲	۲/۹۵±۰/۰۲	۳/۸۸±۰/۰۱	۲/۷±۰/۰۱	۳/۴۱±۰/۰۱	۰	۲/۶۱±۰/۰۱
سفالوتین	۲/۶۵±۰/۰۳	۱/۵۷±۰/۰۱	۴/۳۷±۰/۰۶	۲/۷۷±۰/۰۱	۳/۷۹±۰/۹	۰	۲/۵۳±۰/۰۱
سفازولین	۲/۷۵±۰/۰۱	۴/۴۱±۰/۰۰۵	۳/۵۹±۰/۰۰۲	۲/۷۳±۰/۰۷	۳/۶۲±۲/۰۲	۰	۲/۷۹±۰/۰۰۵
سفتی زوکسیم	۴/۷۵±۰/۰۲	۴/۵±۰/۰۵	۴/۰۵±۰/۰۸	۴/۷۸±۰/۰۵	۳/۷۶±۰/۰۰۵	۲/۷۶±۰/۰۲	۴/۹۴±۰/۰۳

* - میزان تقریبی آنتی‌بیوتیک‌ها در هر چاهک بجز در مورد پنی‌سیلین که برابر با ۳۰ واحد بوده است به میزان ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

آنتی‌بیوتیک (کنترل مثبت)، لوله‌ها را به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷°c قرار داده و اولین رقتی که در آن رشد مشاهده نگردید (با توجه به رقت حاصل پس از اضافه کردن محلول باکتری)، بعنوان MIC گزارش نمودیم (۱).

جهت تعیین MBC، یک میلی‌لیتر از رقتی را که رشد میکروبی در آن مشاهده نشد، به روش Pour plate در محیط MHA کشت دادیم. حداقل غلظتی از ماده ضد میکروبی که سبب عدم‌رشد ۹۹/۹٪ از جمعیت میکروبی اولیه گردید، بعنوان MBC در نظر گرفتیم (۱).

لازم به تذکر است که برای انجام تست‌های MIC و MBC، پنج نمونه میکروبی از هر کدام از میکروارگانیزم‌های مورد آزمایش را بطور اتفاقی انتخاب کرده و بررسی نمودیم.

نتایج

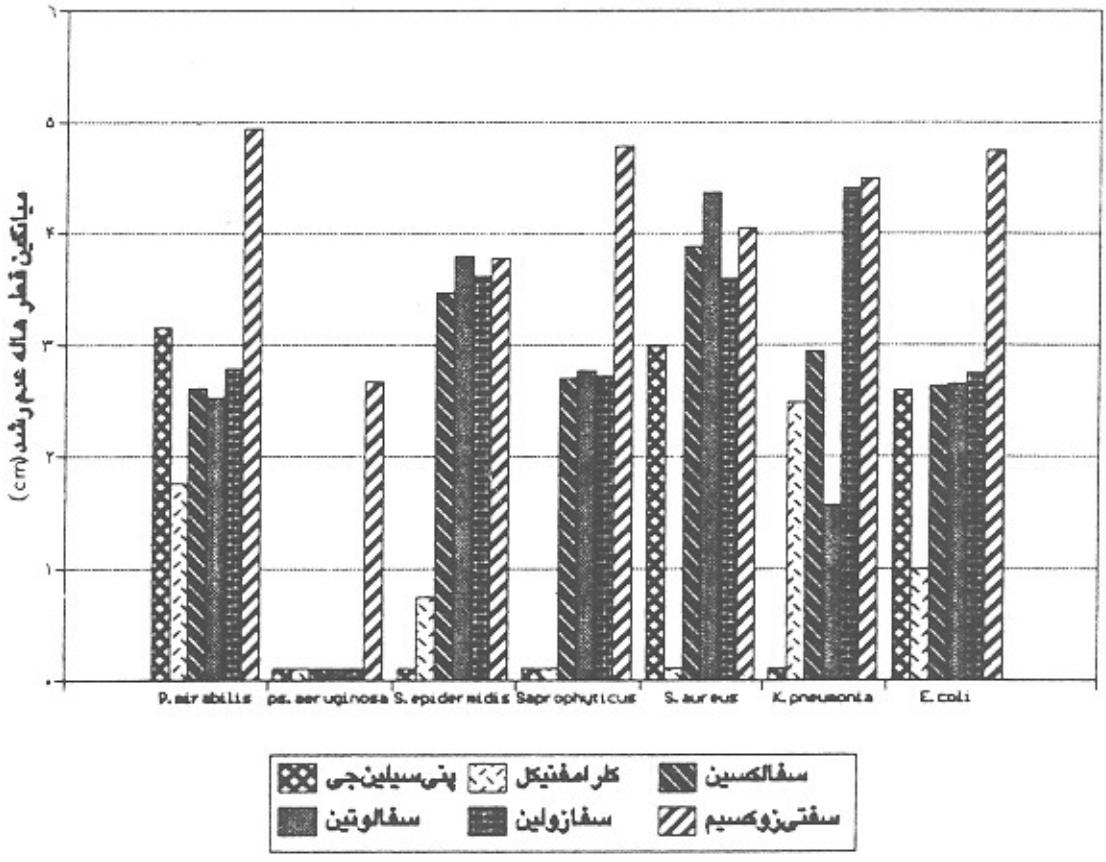
۱- تعیین حساسیت باکتریهای مورد آزمایش نسبت به سفتی زوکسیم در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها: بررسی میانگین هاله‌های بازدارنده رشد در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و مقایسه آن با جداول استاندارد (۱)، نشانگر اثرات ضدمیکروبی قابل ملاحظهٔ سفتی زوکسیم علیه تمامی باکتریهای مورد آزمایش است (جدول شماره ۱). در بین آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده، سفتی زوکسیم بیشترین اثر را در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها بر روی پسودوموناس ایروژنوزا نشان داد. پسودوموناس‌های جدا شده از نمونه‌های بالینی، تماماً نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم بودند.

سفتی زوکسیم همچنین اثرات قابل ملاحظه‌ای بر روی پروتئوس میرابیلیس، استافیلوکوک ساپروفیتیکوس و اشریشیاکلی نشان داد. در مورد استافیلوکوک اپیدرمیدیس، اثرات سفالوسپورینهای مصرفی تقریباً یکسان بود، در حالی که پنی‌سیلین جی بر این میکروارگانیسم اثر نداشته و کلرامفنیکل دارای اثر ناچیزی بود (نمودار شماره ۱).

اثرات مشابه با استافیلوکوک اپیدرمیدیس، در مورد استافیلوکوک آرئوس و سفالوسپورین‌ها نیز دیده شد. پنی‌سیلین جی بر این باکتری اثر مهاری کمی داشته و کلرامفنیکل بی‌اثر بود. در مورد کلبسیلا پنومونیا، اثرات سفتی زوکسیم و سفازولین تقریباً مشابه بوده و در مقایسه با سایر آنتی‌بیوتیک‌ها، اثرات مهاری این دو بیشتر است.

۲- تعیین حداقل غلظت مهاری (MIC) و حداقل غلظت کشندگی (MBC) سفتی زوکسیم بر باکتریهای مختلف: در میان باکتریهای مورد استفاده، پروتئوس میرابیلیس و کلبسیلا پنومونیا در مقایسه با سایر باکتریها، با غلظت بسیار کم دارو مهار گردیدند، همچنین حداقل غلظت دارو که سبب از بین بردن ۹۹/۹٪ جمعیت میکروبی گردیده است (MBC) در مورد پروتئوس میرابیلیس از سایر باکتریها کمتر بوده و غلظت مهاری دارو بسیار کمتر از غلظت کشندگی آن می‌باشد (جدول شماره ۲). در مورد سایر

نمودار ۱: میانگین قطر ناحیه عدم رشد (سانتی‌متر) باکتری‌های مورد آزمایش نسبت به آنتی‌بیوتیکهای مختلف



حساسیت باکتریهای مختلف نسبت به آنتی‌بیوتیکها

باکتریها نیز، میزان MBC در مقایسه با MIC مربوطه، تفاوت قابل ملاحظه‌ای را نشان داد، بجز اشریشیاکلی که غلظت ۶/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر هم اثرات مهاری و هم اثرات کشندگی داشت. میزان دارو جهت مهار رشد استافیلوکوکهای آرئوس و ساپروفیتیکوس مساوی بود، در حالی که غلظت کشندگی برای از بین بردن استافیلوکوک ساپروفیتیکوس چندین برابر استافیلوکوک آرئوس می‌باشد. براساس آزمایشهای به عمل آمده، برای مهار و از بین بردن پسودوموناس ایروژنوزا، در مقایسه با سایر باکتریها، بیشترین میزان دارو لازم بود.

بحث و نتیجه‌گیری

بطورکلی چنین استنباط می‌گردد که سفالوسپورین‌ها (سفالکسین، سفالوتین، سفازولین و سفتی زوکسیم)، بجز در مورد پسودوموناس ایروژنوزا که تنها بوسیله سفتی زوکسیم مهار گردیده، قادر به مهار رشد سایر باکتریها بوده‌اند، در حالی که پنی‌سیلین جی و کلرامفنیکل در مقایسه، اثرات مهاری کمتری داشته‌اند.

تأثیر یک آنتی‌بیوتیک بر میکروارگانیزم، بستگی به نوع میکروارگانیزم، محل عفونت و نوع دارو داشته و امروز، اصطلاح break point (B.P) در این مورد بکار برده می‌شود، که عبارت است از غلظتی از آنتی‌بیوتیک در سرم که حداکثر اثر درمانی را آشکار نماید (۹). ارگانیزم‌هایی که MIC در حد B.P و یا کمتر از آن داشته باشند بعنوان حساس، و ارگانیزم‌هایی که MIC بالاتر از B.P نشان دهند مقاوم محسوب می‌گردند. با توجه به B.P سفتی زوکسیم که برابر با ۳۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد (۳) و میزان اثر آن بر گونه‌های باکتریایی مورد نظر، مشخص گردید که اثرات

جدول ۲: MIC و MBC باکتریهای مورد آزمایش نسبت به سفتی زوکسیم

	پروتئوس میرابیلیس	پسودوموناس آئروژنوزا	استافیلوکوکوس اپیدرمیدیس	استافیلوکوکوس ساپروفیتیکوس	استافیلوکوکوس آرئوس	کلبسیلا پنومونیا	اشریشیاکلی
MIC ($mg.ml^{-1}$)	۰/۳۹-۰/۷۸	۶۲/۵-۱۲۵	۳/۲۵-۱۲/۵	۱/۵۶-۶/۲۵	۱/۵۶-۶/۲۵	۰/۳۹-۱/۵۶	۳/۱۲۵-۶/۲۵
MBC ($mg.ml^{-1}$)	۳/۱۲۵	۲۵۰	۲۵	۶۲/۵	۱۲/۵	۱۶/۵	۶/۲۵

MIC = Minimal Inhibitory Concentration

MBC = Minimal Bactericidal Concentration

مهاری دارو در مورد کلبسیلا پنومونیا و پروتئوس میرابیلیس، بیشتر از سایر باکتریها بوده و تنها در مورد پسودوموناس ایروژنوزا، میزان B.P بسیار بالاتر از MIC می‌باشد. علاوه بر آن، اختلاف میان MIC و MBC دارو در این مورد قابل ملاحظه است. سفتی زوکسیم در درمان عفونت‌های ادراری، عفونتهای بیمارستانی نظیر پنومونی و باکتریمی و نیسریا گونوریه مقاوم به پنی‌سیلین‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرد. سفالوسپورین‌ها، بویژه سفتی زوکسیم، در اعمال جراحی به منظور پیشگیری از بروز عفونت نیز بکار می‌روند (۲،۸،۱۰).

سفتی زوکسیم از سایر سفالوسپورین‌های نسل سوم، نظیر سفتریاکسون (Ceftriaxone) و یا سفوکسی تین (Cefoxitin) ارزانتر بوده و از نظر اقتصادی، بخصوص در درمان سوزاک، مقرون صرفه‌تر می‌باشد (۵،۶). لازم به تذکر است که در عفونتها نوزادان، استفاده از سفوتاکسیم ارجحیت دارد ولی بعلت وجو سفتی زوکسیم در بازار دارویی ایران، در شرائطی که سویه مور نظر به آنتی‌بیوتیک‌های رایج و ارزانتر مقاوم است، می‌توان ای آنتی‌بیوتیک را پیشنهاد نمود.

سپاسگزاری

بدینوسیله از کلیه همکاران درگروه میکروبشناسی که ما را در کارهای تکنیک یاری نموده‌اند، کمیتهٔ پژوهشی دانشکده داروسازی و معاونت پژوهشی دانشگاه عل پزشکی کرمان که هزینه این طرح را تصویب و تقبل کرده‌اند سپاسگزاری می‌نمای

ummary

ntibacterial Activity of Ceftizoxime and its Comparison with that of Chloramphenicol, Penicillin G, ephalexin, Cefazoline and Cephalothin.

H. Mansouri, PhD[1]; and KH. Yazdizadeh, Phar. D[2]

Assistant Professor of Microbiology, Afzalipour Medical School, Kerman University of Medical Sciences and Health rvices, Kerman, Iran

Pharmacist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

This study compares the inhibitory effect of ceftizoxime with that of penicillin G, chloramphenicol, ephalothin, cephalexin and cefazoline on Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Pseudomonas ruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus and scherichia coli. The in vitro inhibitory effect of ceftizoxime on P. mirabilis, P. aeruginosa, S. prophyticus and E. coli was found to be more than other bacteria. Whereas S, aureus was more nsitive to cephalothin in comparsion with ceftizoxime. The minimal inhibitory and lethal concentration MIC & MBC) of ceftizoxime on bacterial isolates was determined by tube dilution method. The lowest el of drug was needed to inhibit / kill P. mirabilis and K. Pneumonia, whereas the highest level was

found for P. aeruginosa. The inhibitory effect of ceftizoxime on the bacterial isolates and it's comparsion with other antibiotics tested, demonstrates the broad spectrum of activity of ceftizoxime and the resistant bacterial strains were not developed against this antibiotic in the area so far.

Journal of Kerman University of Medical Sciences 1994;1:171-176
Key Words: Penicillin G, Chloramphenicol, Cephalexin, Cefazolin, Cephalothin, Ceftizoxime, Inhibitory Effect, Sensitivity Test

References

۱ـ ابوفاضلی، رضا، چراغعلی، عبدالحمید و همکاران: اطلاعات و کاربرد بالینی داروهای طرح ژنریک ایران، بخش بررسیهای علمی شرکت سهامی داروپخش. تهران، ۱۳۶۹، ص ۳۲۰-۳۰۶.

2. Apuzzio JJ, Ganesh V, *et al*: Comparative clinical evaluation of ceftizoxime with clindamycin and gentamicin and cefoxitin in the treatment of postcesarean endomyometritis. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161(6):518-522.
3. Baron E, Finegold SM: Bailey & Scott, S Diagnostic microbiology. 8th ed. St Louis, Mosby Co, 1990;pp 323-430.
4. Donowitz GR, Mandell GL: Beta - Lactam antibiotics. *N Engl J Med* 1988;318(7): 419-426.
5. Goldstein AM, Clark JH: Treatment of uncomplicated gonococcal urethritis with single dose ceftizoxime. *Sex transm Dis* 1990;17(4):181-183.
6. Goldstein AM, Clark JH, *et al*: Comparison of a single dose ceftizoxime or ceftriaxone in the treatment or uncomplicated urethral gonorrhea. *Sex transm Dis* 1991;18(3): 180-182.
7. Kucer A, Bennett NM: The use of antibiotics, a comprehensive review with clinical emphasis. 4th ed. Philadelphia, 1989;pp1-57.
8. Neu H: Pathophysiological basis for the use of third generation cephalosporins. *Am J Med* 1989;88, supple 4A:35-39.
9. Malssed RT, Harrigan G: Text book of pharmacology and nursing care, using the nursing process, Philadelphia, JB Lippincott Co 1988;pp 1195-1213.
10. Martinusen S, chen D, *et al*: comparison of cefoxitin and ceftizoxime in a hospital therapeutic interchange program. *Can Med Assoc J* 1993;148(7):1161-1169.
11. Tripi M, Pavone - Macaluso M, *et al*: Randomized comparative trial with ceftizoxime and cefotaxime in urinary tract infections. *Int Urol Nephrol* 1985;17(3): 195-202.
12. Vallee F, Lebel M: Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activity of ceftizoxime and cefotaxime. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(10):2057-2064.