مقایسه اثرات ونکومایسین و انروفلوکساسین بر روی نسبت هتروفیل/لنفوسیت، تغییرات توکسیک هتروفیل‌ها و شمارش کلنی‌ها در استئومیلیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین در خرگوش

علی تقی‌پور[۱]، سیامک مشهدی‌رفیعی*[۱]، محمد نصراله‌زاده‌ماسوله[۱]

چکیده

استئومیلیت از شرایط مهم و تهدید کننده زندگی است که در پزشکی و دامپزشکی متعاقب جایگزینی عامل عفونی پس ازعفونت با باکتری و یا ناشی از تروما، تورم بافت نرم ویا حتی اعمال جراحی ارتوپدی و بخصوص در افراد دچار ضعف سیستم ایمنی مشکل‌ساز است. از بین عوامل عفونی متعدد ایجاد کننده استئومیلیت، استافیلوکوکوس اورئوس های حساس ومقاوم به متی سیلین نقش مهمی دارند. از آنجایی که امروزه گونه‌های مقاوم به ونکومایسین از گوشه کنار جهان گزارش شده‌اند و ونکومایسین به عنوان درمان خط اول موارد استئومیلیت حاد ناشی از گونه های مقاوم به متی سیلین می‌باشد، تلاش برای جستجوی درمان جایگزین از دغدغه های محققان است.

در این مطالعه ۱۸ سر، خرگوش سفید نیوزلندی در سه گروه کنترل، ونکومایسین و انروفلوکساسین قرار گرفتند. خرگوش‌ها با 10^6واحد تشکیل دهنده کلنی از باکتری در دیافیز استخوان تیبیا آلوده شده و پس از دوهفته متعاقب اطمینان از ایجاد استئومیلیت حاد با توجه به رادیولوژی در سه گروه به شکل تصادفی تقسیم شدند. قبل و بعد از ایجاد استئومیلیت پارامترهای التهابی، نسبت هتروفیل به لنفوسیت و تغییرات توکسیک هتروفیل‌ها اندازه‌گیری شد. پس از دوهفته درمان در گروه‌های درمانی، دو هفته نیز به عنوان استراحت در نظر گرفته شده و خرگوش‌ها با تجویزمقادیر بالای داروی بیهوشی آسان‌کشی و استخوان جهت بررسی میکروبیولوژی وشمارش کلنی ارسال شد.

پس از تجزیه و تحلیل آماری تفاوت بین گروه کنترل و ونکومایسین و گروه کنترل و انروفلوکساسین در پارامترهای مورد مطالعه معنی دار بوده ($P<0/05$) و در عوض تفاوت بین گروه ونکومایسین و انروفلوکساسین معنی دار نبود ($P>0/05$).

به نظر می‌رسد انروفلوکساسین می‌تواند جایگزین مناسبی برای ونکومایسین در استئومیلیت حاد ناشی از استافیلوکوکوس آرئوس مقاوم به متی سیلین می‌باشد.

واژگان کلیدی: *استئومیلیت تجربی، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین، ونکومایسین، انروفلوکساسین، نسبت هتروفیل به لنفوسیت.*

تاریخ دریافت: ۹۵/۹/۲۳ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۲/۲۰

*۱- گروه بیماری‌های داخلی دامهای کوچک و رادیولوژی دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران smrafie@srbiau.ac.ir

مقدمه

استئومیلیت یا التهاب استخوان از بیماری‌های مهم و حتی تهدید کننده زندگی در دامپزشکی و پزشکی است. بسته به دلیل اولیه ایجاد کننده، استئومیلیت به چند دسته تقسیم می‌شود. استئومیلیت می‌تواند به دلیل جایگزینی عامل عفونی پس از سپتی سمی، تروما و شکستگی‌ها، متعاقب عفونت بافت نرم همجوار استخوان و یا به دنبال عوارض ناشی از جراحی های ارتوپدی حادث شود(۸).

اغلب موارد استئومیلیت جنبه عفونی دارند و در بیماران دارای ضعف سیستم ایمنی شایع ترند. اگرچه که بافت استخوان ایمنی مناسبی نسبت به عوامل عفونی دارد ولی عواملی چون ضعف سیستم ایمنی، التهاب و کاهش خونرسانی مناسب به ناحیه درگیر و وجود اجسام خارجی زمینه را برای بروز بیماری فراهم می‌کنند(۲۴و۱۰،۳).

از عوامل عفونی موثر در ایجاد بیماری می‌توان به انواع باکتری‌ها، قارچ‌ها، تک یاخته‌ها و حتی ویروس‌ها اشاره نمود ولی در این بین، استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) عهده‌دار اکثر موارد استئومیلیت باکتریایی در پزشکی و دامپزشکی است (۲۲و۲۰،۱۷،۷).

در شرایط حاد بیماری به علت واکنش سریع التهابی و آغاز نشدن تخریب ساختار استخوان کنترل بیماری بسیار آسان تر صورت می گیرد، متعاقب گذشت زمان در موارد درمان نشده و یا تحت درمان ناقص قرار گرفته شده، روند مزمن بیماری آغاز می‌شود(۲۵).

در روند مزمن به دلیل تخریب بافت استخوان، ایجاد سکوئستروم و تولید استخوان جدید، گسترش ضایعه به قسمت‌های دیگر استخوان و مفصل مجاور و از همه مهمتر ایجاد بیوفیلم باکتریایی در محل و تولید بافت گرانوله از طرفی خونرسانی در ناحیه مبتلا کمتر شده و از طرف دیگر به غلظت بسیار بالایی از داروهای ضدباکتری جهت کنترل بیماری نیاز است(۲۵).

تجویز طولانی مدت مقادیر بالای آنتی بیوتیک ها برای ایجاد غلظت مناسب در بیوفیلم جهت از بین بردن سلول های سسیل، در عمل باعث بروز عوارض جانبی ناخواسته و تاثیر بر روی سیستم کلیوی و کبدی خواهد شد(۱).

از طرفی در روند مزمن بیماری به دلیل تولید بافت‌های استخوانی ناخواسته و نیاز به ترمیم شاید بهترین گزینه اعمال جراحی و کارگذاری واسطه های مصنوعی غنی شده با آنتی بیوتیک مثل گرانول‌های پلی متیل متاکریلات حاوی ترکیبات ضد باکتری در موضع می‌باشد(۱۷).

بنابراین بهتر است در صورت مشکوک شدن به شروع استئومیلیت در شکستگی‌های باز و یا متعاقب اعمال ارتوپدی و یا تشخیص زودهنگام بیماری، اقدام فوری جهت کنترل آن با آنتی بیوتیک‌های مناسب صورت گیرد.

استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین یک کوکسی گرم مثبت بوده که به واسطه حضور دائم در محیط و حتی روی پوست ، سطوح مخاطی و روده های باریک انسان و حیوانات می‌تواند از فرصت استفاده نموده و ایجاد شرایط بسیار وخیم نماید. مسئولیت بخشی مهمی از عفونت های بیمارستانی و زخم‌های عفونی ناشی از جنگ‌ها در سربازان به عهده این باکتری است. باکتری از استافیلوکوکوس های کوآگولاز مثبت بوده که این مشخصه در حدت و بیماریزایی آن اثر دارد(۱۳و۹).

ونکومایسین از آنتی بیوتیک های گلیکوپپتیدی موثر بر باکتری‌های گرم مثبت است که با مهار سنتز دیواره سلولی باکتری و افزایش نفوذپذیری غشاء باکتری باعث مرگ آن می‌شود. سالیانی است که ونکومایسین به عنوان داروی خط اول درمان استئومیلیت ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین استفاده می‌شود و اشکال تزریقی و گرانول های موضعی داخل بافتی آن به شکل وسیعی نیاز بیماران مبتلا را برطرف می‌کنند(۱۸و۱۲).

ونکومایسین از ترکیبات آنتی بیوتیکی است که دارای عوارض سمی کلیوی و شنوایی است و همانطور که اشاره کردید در استئومیلیت‌های ناشی از MRSA نیاز به درمان طولانی مدت و با میزان زیادی از دارو وجود دارد که بر احتمال وقوع عوارض می‌افزاید. از طرف دیگر در سال‌های اخیر چیزی که محققین را نگران کرده شناسایی سویه مقاوم به ونکومایسین استافیلوکوکوس اورئوس (VRSA) است. بنابراین تمرکز بسیاری از مجامع علمی بر پیداکردن جایگزینی مناسب برای ونکومایسین در درمان استئومیلیت ناشی از MRSA قرار گرفته است(۱۸و۱۲).

در عین حال به دلیل محدود بودن طیف اثر برروی باکتری های گرم مثبت در عفونت‌های چندعاملی و همینطور در حیواناتی مثل جوندگان و خرگوش‌ها که از روند تخمیری توسط باکتری‌های ساکن دستگاه گوارش جهت هضم استفاده می‌کنند به تنهایی داروی مناسبی به نظر نمی‌رسد(٦).

انروفلوکساسین از آنتی بیوتیک‌های فلوروکینولونی است که با مهار آنزیم DNA-gyrase اثرات باکتریسیدال خود را روی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی اعمال می‌کند. این آنتی بیوتیک به شکل مورد قبولی در دامپزشکی پذیرفته شده است. در تمام بدن قدرت انتشار مناسبی داشته و دفع کلیوی و غیرکلیوی دارد. بنابراین در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی با نگرانی کمتری استفاده می‌شود(۱۸).

انروفلوکساسین وسیع الطیف بوده و در جوندگان و خرگوش‌ها نیز به عنوان داروی انتخابی در عفونت‌های حساس مصرف می‌شود(۱۵).

در این مطالعه پیش رو، بررسی مقایسه ای ونکومایسین و انروفلوکساسین بر روی تغییرات شاخص های روند التهابی خرگوش که شامل افزایش نسبت هتروفیل ها به لنفوسیت ها و تغییرات توکسیک هتروفیل ها می‌باشد در کنار کشت میکروبی بافت استخوان مبتلا وشمارش واحد های تشکیل دهنده کلنی پس از القاء استئومیلیت تجربی با MRSA انجام می گیرد.

مواد و روش کار

در این مطالعه از ۲۵ خرگوش سفید نیوزلندی که از انستیتو پاستور ایران با سن و جنس یکسان و با متوسط وزن ۲/۴۰۰ کیلوگرم تهیه گردید، استفاده شد. پس از یک هفته فرصت اقامت و عادت کردن به شرایط محیطی همه حیوانات مورد معاینه کامل بالینی قرارگرفته و سلامت آنها تایید گردید. در روز اول مطالعه که به عنوان مبدا زمانی و روز صفر محسوب می‌شود، از اندام های حرکتی خلفی رادیوگراف های نمای جانبی و قدامی-خلفی تهیه شد تا از سلامت استخوان ها اطمینان حاصل شود. همچنین نمونه برداری خون از ورید سفالیک به میزان ۰/۵ میلی لیتر در لوله محتوی EDTA به عنوان عامل ضدانعقاد جهت آزمون هماتولوژی اخذ گردید. در ادامه خرگوش‌ها با ترکیبی از داروی کتامین به میزان ۳۵ mg/kg و زایلازین به میزان ۵ mg/kg از راه داخل عضلانی در پای چپ تحت بیهوشی قرار داده شدند. ناحیه اپی فیز بالایی استخوان درشت نی (Tibia) پای راست از دسترسی جانبی کاملا تراشیده شده و به روش جراحی استریل گردید. در ادامه سرسوزن شماره ۱۸ از دسترسی جانبی وارد استخوان درشت نی شده و با ۰/۱ میلی‌لیتر سالین استریل داخل سرسوزن شتسشو داده شد تا از باز بودن مسیر تزریق اطمینان حاصل شود.

در این مرحله میزان ۰/۱ میلی لیتر از محیط کشت تریپتیک سوی براث) (Tryptic soy broth حاوی 10^6واحد تشکیل دهنده کلنی(CFU) از MRSA سویه جدا شده از حیوانات در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران بوسیله سرسوزن فوق در استخوان وارد گردید و در ادامه مجددا ۱تزریق ۰/۱ میلی لیتر سالین جهت شستشوی سرسوزن و اطمینان از ورود کامل باکتری‌ها به استخوان صورت پذیرفت.

پس از دوهفته زمان جهت ایجاد استئومیلیت در استخوان درشت نی خرگوش‌ها در روز۱٤، مورد تصویربرداری مجدد قرارگرفته و با مشاهده علائم رادیوگرافیک تورم بافت نرم و واکنش پریوست و همچنین وقوع لنگش و علائم بالینی دال بر ایجاد موفق استئومیلیت، ۱۸ عدد از خرگوش‌ها جهت ادامه روند تحقیق انتخاب شده و به شکل تصادفی در سه گروه کنترل مثبت، ونکومایسین و انروفلوکساسین قرارگرفتند. از خرگوش‌ها به روش قبل و دقیقا در همان زمان از شبانه روز نمونه برداری خون صورت گرفت (میزان و درصد گلبول های سفید در خرگوش در طول شبانه روز متفاوت است).

از روز ۱٤ تا روز ۲۸ به مدت دوهفته خرگوش‌های گروه ونکومایسین هر ۱۲ ساعت ۳۰ mg/kg ونکومایسین و خرگوش‌های گروه انروفلوکساسین هر ۱۲ ساعت mg/kg ۱۵ و خرگوش‌های گروه کنترل هر ۱۲ ساعت ۰/۵ میلی لیتر سرم سالین دریافت نمودند.

در روز ۲۸ دارو درمانی قطع شده و از خرگوش‌ها نمونه خون با شرایط ذکر شده اخذ و به آزمایشگاه هماتولوژی ارسال شد. به مدت دوهفته بعد نیز بدون درمان خرگوش‌ها نگهداری شده و در روز ٤۲ نیز نمونه خون گرفته شده وخرگوش‌ها با تزریق مقادیر بالای داروی بیهوشی آسان کشی شدند. تحت شرایط استریل استخوان درشت نی پای راست جدا شده و به آزمایشگاه میکروب شناسی جهت شمارش کلنی ارسال شد.

تحلیل آماری

در بررسی آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۲۱جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

در بررسی نسبت هتروفیل به لنفوسیت(H:L Ratio) در روز صفر(روز القاء inoclusion)، روز چهارده و روز بیست و هشت به دلیل عدم تابعیت داده ها از توزیع نرمال از آزمون کروسکال- والیس (Kruskal-Wallis) استفاده شد و در روز چهل و دو به دلیل نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) بهره بردیم و از آزمون تامهان (Tamhane) استفاده شد.

در روز چهل ودو از تحلیل واریانسیکطرفه و تست توکی post hoc Tukey)جهت بررسی دو به دو استفاده شد. در تحلیل واریانس یکطرفه تفاوت نتایج بین سه گروه مطالعه به شدت معنادار بود(P=۰/۰۰۱)

در آنالیز آماری تغییرات توکسیک هتروفیل‌ها، تجزیه و تحلیل با آزمون مربع کای) (Chi- square انجام شد.

جهت تحلیل آماری شمارش کلنی‌ها به دلیل عدم تبعیت از توزیع نرمال داده ها از آزمون کروسکال- والیساستفاده و سپس جهت بررسی دو به دو از آزمون توکی بهره برده شد.

نتایج

نسبت هتروفیل به لنفوسیت

در روز صفر و چهارده تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (P>۰/۰۵) و در روز ۲۸ تفاوت به شدت معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۲).

در روز بیست و هشتم نسبت هتروفیل به لنفوسیت در گروه کنترل با گروه ونکومایسین تفاوت معنی‌دار(P=۰/۰٤٥) ، بین گروه کنترل با انروفلوکساسین معنادار(P =۰/۰۲۹) و درعین حال تفاوت گروه ونکومایسین با انروفلوکساسین معنی‌دار نبود (P=۰/۹۹۵) (نمودار ۱).

در روز چهل و دونیز تفاوت گروه کنترل با ونکومایسین معنی‌دار(P =۰/۰۰۲) گروه کنترل با انروفلوکساسین معنی‌دار (P =۰/۰۰۵) و بین گروه ونکومایسین و انروفلوکساسین معنی‌دار نبود (P=۰/۹۹۵) (نمودار ۱).

تغییرات سمی هتروفیل ها

در آنالیز آماری تغییرات توکسیک هتروفیل ها، تجزیه و تحلیل با آزمون مربع کای) (Chi- square انجام شد. در روز صفر و چهارده تفاوت معنی‌داری بین گروههای مختلف مشاهده نشد به ترتیب (P=۰/۸٦) (P=۰/٦٤) .

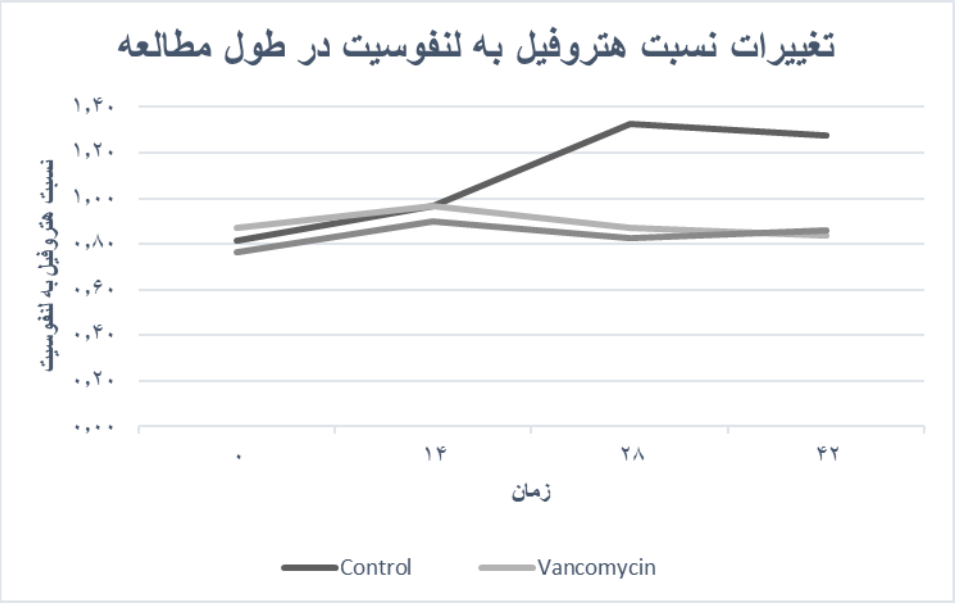
در روز بیست و هشت تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده شد (P(=۰/۰۱٦. در بررسی دو به دو تفاوت بین گروههای مورد مطالعه، تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل با ونکومایسین (P=۰/۰۲۷) و گروه کنترل با انروفلوکساسین (P=۰/۰۱۸) مشاهده گردید ولی تفاوت بین گروه انروفلوکساسین و ونکومایسین معنی‌دار نبود (P=۰/۵۵۸). (جدول ۱)

در روز چهل و دو نیز تفاوت در تغییرات سمی هتروفیل ها بین سه گروه مورد مطالعه معنا دار نبود (P=۰/۱۱۷).

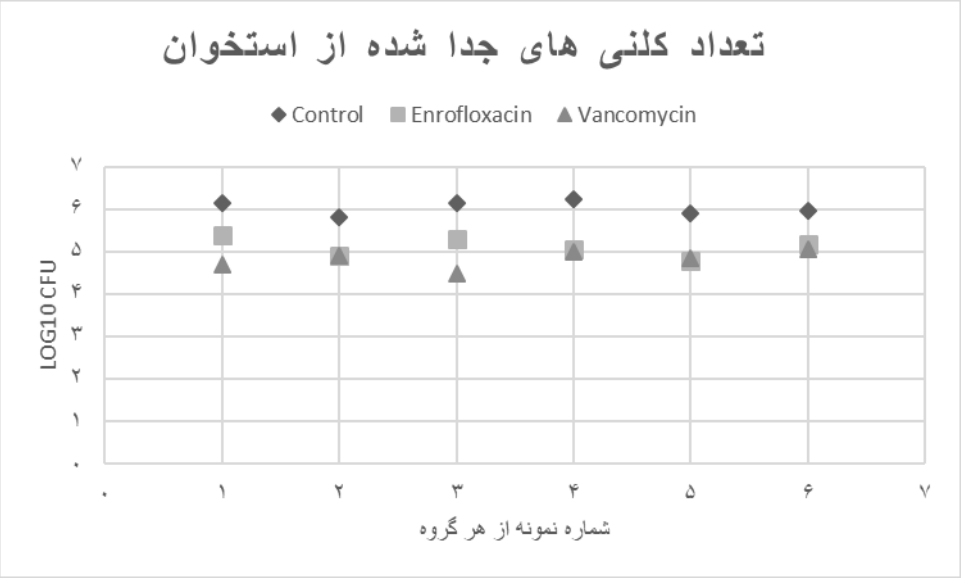
شمارش کلنی ها

در تحلیل آماری انجام شده بر روی شمارش کلنی ها به دلیل عدم تبعیت از توزیع نرمال داده ها از آزمون کروسکال- والیس (Kruskal-Wallis) استفاده شد که تفاوت معنی‌دار بین گروها قابل ملاحظه بود (P=۰/۰۰۲). (نمودار ۲)

در بررسی دو به دو با آزمون توکی تفاوت بین گروه کنترل با ونکومایسین و گروه کنترل با انروفلوکساسین به شدت معنی‌دار بوده (P=۰) و در عین حال تفاوت معنی‌داری بین گروه ونکومایسین با انروفلوکساسین مشاهده نشد (P=۰/٤۷٦).



نمودار ۱: تغییرات نسبت هتروفیل به لنفوسیت در طول مطالعه



نمودار ۲: تعداد کلنی‌های جدا شده از استخوان درهر نمونه گروه های مورد مطالعه

جدول۱- مقایسه تغییرات سمی هتروفیل ها در روز ۲۸

گروه اولیه	گروه ثانویه	P-Value#
کنترل	ونکومایسین	۰/۰۲۷
کنترل	انروفلوکساسین	۰/۰۱۸
ونکومایسین	انروفلوکساسین	۰/۵۵۸

بحث

به نظر می‌رسد این اولین مطالعه انجام شده در مقایسه بین ونکومایسین به عنوان درمان خط اول استئومیلیت و انروفلوکساسین باشد که پارامترهای التهابی نسبت هتروفیل به لنفوسیت و تغییرات سمی هتروفیل‌ها (H:L ratio, Toxic changes) همزمان با شمارش واحدهای تشکیل دهنده کلنی

(colony count) را به طور همزمان مورد مقایسه قرار میدهد. مدل فوق علاوه بر راهگشا بودن در طب (دامپزشکی و پزشکی) در تحقیقات بعدی نیز می‌تواند به عنوان الگوی خوبی به کار گرفته شود و حتی می‌توان با همین روش به بررسی سایر آنتی بیوتیک ها در مقابل یکدیگر از نظر تاثیر برروی پاسخ التهابی قابل اطمینان و مقایسه اثر ضدباکتری آنها پرداخت.

همانطور که قبلا اشاره شد، تأثیر ونکومایسین به عنوان بهترین روش درمانی در کنترل استئومیلیت حاد ناشی از MRSA اثبات شده است و در عین حال گزارشات فراوان مبنی بر ظهور VRSA باعث نگرانی مجامع پزشکی ودامپزشکی است که لزوم جایگزین مناسب در روند های حاد استئومیلیت را می طلبد(۱۲).

در خرگوش‌ها، تعداد تام لکوسیت ها در شرایط متفاوت دستخوش تغییرات غیرقابل پیش‌بینی می‌گردد به صورتی که ممکن است در شرایط سلامت بدن، متعاقب استرس، شرایط نمونه‌برداری و حتی تغییرات شبانه روزی (Circadian)، تغییرات قابل ملاحظه‌ای در تعداد تام لکوسیت ها مشاهده گردد. این در حالی است که ممکن است متعاقب عفونت‌های حاد، واکنش التهابی به شکل لکوسیتوز در خرگوش‌ها دیده نشود. بنابراین دراین پژوهش نسبت هتروفیل به لنفوسیت های خون محیطی و تغییرات سمی هتروفیل ها به عنوان دو شاخص مورد اطمینان التهابی در خرگوش‌ها مورد بررسی قرار گرفتند(۲۳و۱٤،٤،۲).

در پژوهش Faber و دیگران نیز در سال ۲۰۰۷ تغییری در تعداد تام لکوسیت ها در گروه کنترل قبل و بعد از القاء استئومیلیت تجربی با استافیلوکوکوس اورئوس مشاهده نشده است(۵).

در تحقیق Helbing و همکاراندر سال۲۰۱۳ تغییرات سلول‌های سفید خون به طور کامل در روند استئومیلیت تجربی با MRSA مورد مطالعه قرارگرفته ولی نسبت هتروفیل به لنفوسیت محاسبه نشده است(۱۱).

در پژوهش پیش رو برای اولین مرتبه مقدار کمی تغییرات توکسیک هتروفیل‌ها (toxic changes) مورد بررسی قرار گرفته است.

در مطالعه Odekerken در سال ۲۰۱۳ که از معدود مطالعات انجام شده بر روی تعداد لکوسیت‌ها به همراه تفریق آنها می‌باشد در گروه کنترل مثبت تا هفته ششم هر هفته بعد از القاء کاهش معنی‌داری در تعداد لنفوسیت‌ها نسبت به گروه کنترل منفی وجود داشت و همچنین افزایش میزان هتروفیل‌ها تا هفته چهارم در گروه کنترل مثبت نسبت به گروه کنترل منفی تفاوت معنی‌داری نشان می‌داد (مقادیر P کمتر از ۰/۰۵)(۱٦).

با توجه به نتایج بدست آمده دراین پژوهش انروفلوکساسین به مانند ونکومایسین در کاهش نسبت هتروفیل به لنفوسیت به عنوان یک شاخص التهابی موثر عمل کرده است.

مقایسه شمارش کلنی‌های جدا شده از استخوان مبتلا دراکثر تحقیقات قبلی انجام شده مرسوم بوده ولی ارتباط آن با یافته‌های التهابی قابل اعتماد خرگوش‌ها و همچنین در مورد داروی انروفلوکساسین تا به حال مورد توجه قرار نگرفته است.

در پژوهش Poeppl و دیگران در سال ۲۰۱٤ تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه ونکومایسین در شمارش تعداد واحدهای تشکیل دهنده کلنی در بافت استخوان وجود دارد(P=۰/۰۰۲)(۱۹).

همچنین در مطالعه Shi و دیگران در سال ۲۰۱٤ نیز تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و گروه ونکومایسین از نظر تعداد واحدهای تشکیل دهنده کلنی وجود دارد(۲۱).

از آنجایی که در پژوهش پیش رو تعداد کلنی‌های جدا شده از استخوان در گروه انروفلوکساسین با گروه ونکومایسین تغییر معنی‌داری نشان نمی‌دهد، می‌توان نتیجه گرفت که عملکرد انروفلوکساسین در مقایسه با ونکومایسین به عنوان درمان استاندارد در کاهش بار میکروبی مغز استخوان تفاوتی ندارد . به شکل واضح در بررسی انجام شده مشخص می‌گردد که تاثیر

انروفلوکساسین پس از دوهفته درمان تفاوتی بـا ونکومایسـین از نظر تاثیر بر روی روند التهابی و کاهش تعداد باکتری‌هـا نداشـته است و به عنوان جایگزین مناسبی عمل کرده است.

در خرگوش‌هـا بـه دلیـل رونـد تخمیـری موجـود در دسـتگاه گوارش، استفاده از آنتی بیوتیک‌هایی که به طور ویژه روی گونـه های گرم مثبت تاثیرگذار باشند، می‌تواند باعث وقوع اسـهال یـا سوء جذب شود(۱۵). در مطالعه انجام شده نیز در طـول درمـان به دلیل منحصر بودن اثر ونکومایسین بر روی باکتری‌هـای گـرم مثبت موارد متعدد اسهال و کاهش وزن مشاهده شد که در گروه تحـت درمـان بـا انروفلوکساسـین بـه مراتـب وضـعیت بـالینی خرگوش‌ها بهتر بود.

با توجه به بررسی انجام شده، تاثیر انروفلوکساسـین در درمـان استئومیلیت حـاد ناشـی از MRSA در خرگوش‌هـا بـه انـدازه درمان با ونکومایسین از نظر تغییرات روند التهابی و همچنـین تاثیر در کاهش میکروارگانیسـم‌های مقـیم در اسـتخوان در بـه یک اندازه بوده و پیشنهاد می‌شود در مطالعـات بعـدی آسـیب شناسی و سایر پارامترهای التهابی مثل CRP نیز مورد بررسـی قرار گیرند. از آنجایی که مصرف انروفلوکساسین در انسان بـه دلیل احتمال عوارض نورولوژیک ممنوع است شاید بتـوان در تحقیقـات بعـدی انـواع دیگـری از فلوروکینولون‌هـا را مـورد آزمون قرار داد.

فهرست منابع

1. Anwar, H., Dasgupta, M.K., Costerton, J.W. (1990): Testing the susceptibility of bacteria in biofilms to antibacterial agents. J. Antibact. Agents. chemo. 34(11): 2044-46.
2. Campbell, T.W. (2015): Exotic animal hematology and cytology, 4th ed. Wiley Blackwell. P: 28-30
3. Catellazzi, L., Mantero, M., Esposito, S. (2016): Update on the management of pediatric acute osteomyelitis and septic arthritis. Int. J. Molec. Science. 17(6):855-859.
4. Drozdowicz, C.K., Bowman, T.A., Webb, M.L., Lang, C.M. (1990): Effect of in-house transport on murine plasma corticosterone concentration and blood lymphocyte population. Am. J. Vet. Research. 51(11): 1841-48.
5. Faber, C., Hoogendroorn, R.J.W., Stallmann, H.P. (2007): In vivo comparision of Dhvar-5 and Gentamicin in Methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis prevention model. J. Antimic. chemo. 54:1078-1084.
6. Flecknell, P. (2000): Manual of rabbit medicine and surgery. British Small Animal Veterinary Association Pub. P: 95,98.
7. Godley, D.R. (2015): Managing musculoskeletal infections in children in the area of increasing bacterial resistance. J. Amer. Acad. Physic. Assist. (28):24-29.
8. Gomes, D., Pereira, M., Bettencourt, A.F. (2013): Osteomyelitis: an overview if antimicrobial therapy. Braz. J. pharma. science. 49(1):13-27.
9. Gordon, R.J., Lowy, F.D. (2008): Pathogenesis of Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Oxford. J. Clin. Infec. Dis. 46(5):350-8.
10. Griffon, D., Hamaide, A. (2016): Complications in small animal surgery, 1st ed. Wiley Blackwell. P: 28,29.
11. Helbing, L., Simank, H.G., Lorenz, H., Putz, C., Wlfi, C. (2013): Establishment of new methicillin-resistant Staphylococcus aureus animal model of osteomyelitis. J. Inter. Ortho. 38:891-897
12. Howe, R.A., Bowker, K., Walsh, T.R., Feest, T.G., McGowan, A. (1998): Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. The Lancet. 352(9102) 602-621.
13. Markey, B., Leonard, F., Archambault,M. (2013): Clinical veterinary microbiology, 2nd ed. Mosby. P: 105-117.
14. Melillo, A. (2007): Rabbit clinical pathology. J. Exo. Pet. Med. 16(3):135-145.
15. Meredith, A. (2015): Small animal formulary (exotic pet), 9th ed. British Small Animal Veterinary Association Pub. P: 115,116.
16. Odekerken, J., Arts, J.C., Sutrel, D.A.M., et al. (2013): A rabbit osteomyelitis model for longitudinal assessment of early post-operative implant. J. Ortho. Surg. res. 8:38.

17. Owen, M.R. (2004): Management of methicillin- resistant staphylococcus aureus septic arthritis in dog using gentamicin-impregnated collagen sponge. J. smal. Anim. Prac. 45(12): 609-612.
18. Plumb, D.C. (2011): Plumb`s veterinary drug handbook, 7th ed. Wiley Blackwell. P: 464-466, 1159-1160
19. Poeppl, W., Lingscheid, T., Bernitzky, D. (2014): Efficiacy of fosfomycin compared to Vancomycin in treatment of Implant- associated chronic Methicillin-resistant Staphylococcus aureus osteomyelitis in rat. J. Antimicrob. Agents. Chemother. 58(9):5111-5116.
20. Ratayanke, K., Davis, A.J., Brown, L., Young, T.P. (2015): Pediatric acute osteomyelitis in the post vaccine Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus. Am. J. Emerg. Med. (33): 1420-4.
21. Shi, J., Mao, N.F., Wang, L., Zhang, H.B., Chen, Q., et al. (2014): Efficacy of Combined Vancomycin and Fosfomycin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Biofilms in Vivo. PLoS ONE 9(12): e113133.
22. Siqueira, E.G., Rahal, S.C., Riberio, M.G. et al. (2014): Exogenous bacterial osteomyelitis in 52 dogs: a retrospective study of etiology and in vitro antimicrobial susceptibility profile (2000-2013), J. Vet. Q. 34(4): 201-4.
23. Vennen, K.M., Mitchel, M.A. (2009): Rabbits in: manual of exotic pet practice, Saunders. P: 375-405.
24. Wiesel, S.W., Delhang, J.N. (2011): Essential of orthopedic surgery, 4th ed. Springer pub. P: 75.
25. Zachary, J.F. (2016): Pathology basis of veterinary diseases, 6th ed. Elsevier. P: 983.