

بررسی اثر مترونیدازول خوراکی در درمان پریتونیت مدفوعی در خرگوش

چکیده

دکتر سید محمد
وحید حسینی* ،
دکتر سید عباس بنانی**،
دکتر نادر تنیده***،
*دستیار فوق تخصصی گروه
جراحی اطفال ،
**استاد گروه جراحی ،
***استادیار گروه فارماکولوژی،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

دکتر سید محمد وحید حسینی
شیراز، بیمارستان نمازی،
گروه جراحی اطفال
تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۳۰۴۱
E-mail:
hoseinim2001@
yahoo.com

مقدمه: مترونیدازول خوراکی در جراحی های کولون و آپاندیسیت حاد به عنوان داروی پیشگیری کننده از عفونت زخم و یا کاهش آن به کار برده شده است، اما به علت مسائل اخلاقی، تاکنون در حضور پریتونیت منتشر از گونه ی خوراکی آن استفاده نشده و بنابراین مصرف آن را در انسان پیشنهاد نمی کنند. در این پژوهش، اثر مترونیدازول خوراکی در حضور پریتونیت در الگوی حیوانی خرگوش بررسی گردیده است. **روش کار:** این پژوهش در سه گروه خرگوش، هر گروه شامل ۱۴ عدد، انجام شده است. در این پژوهش، پریتونیت با تزریق یک میلی لیتر محلول فراهم شده از مدفوع انسانی دارای ۱۰^{۱۱}-۱۰^{۱۰} میکروارگانیسم در میلی لیتر درون حفره ی پریتونن ایجاد شد. پس از هشت ساعت که علایم بالینی پریتونیت پدیدار گردید، درمان در هر گروه، به مدت پنج روز و به شیوه ی زیر آغاز گشت: گروه شاهد (GI)، مترونیدازول دریافت نکرد، اما گروه دوم (GII)، مترونیدازول خوراکی ۵۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، هر ۱۲ ساعت و گروه سوم (GIII)، مترونیدازول زیر پوستی ۵۰ میلی گرم، برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، هر ۱۲ ساعت دریافت کردند. جنتامایسین برای از بین بردن ارگانیزم های هوازی گرم منفی، پنج میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، در هر سه گروه به صورت عضلانی هر ۱۲ ساعت به کار برده شد. نه (۹) روز پس از پایان درمان (دو هفته پس از ایجاد پریتونیت)، خرگوش ها برای کشف تجمع چرک درون حفره ی شکم و لگن تشریح شدند. **یافته ها:** پنج خرگوش (۳۵ درصد) از گروه شاهد در مدت سه روز نخست، از میان رفتند، در حالی که، همه ی خرگوش های گروه GII و GIII زنده ماندند ($p < 0.04$). تنها یکی از خرگوش های برجا مانده (۱۱ درصد) در گروه GI، به تجمع چرکی

بررسی اثر مترونیدازول خوراکی در درمان پریتونیت مدفوعی در خرگوش

درون لگن مبتلا بود. این عارضه، در گروه ۲ و ۳ دیده نشد ($p = 0/39$). از نظر علایم حیاتی، مدت زمان وجود تب بیشتر از ۳۸/۵ درجه ی سانتی گراد، تاکی کاردی (ضربان قلب بیشتر از ۱۵۰ در دقیقه) و تاکی پنه (تنفس بیشتر از ۶۰ در دقیقه) در GI بر پایه ی روز، به ترتیب ۴، ۳ و ۴ و در GII ۱ و ۱ و در GIII ۳، ۱ و ۱ روز بود. تفاوت میان گروه یک در برابر گروه ۲ و ۳، در هر سه متغیر چشمگیر و معنی دار بود. میانگین کاهش وزن در پنج روز نخست، در GI و GII و GIII، به ترتیب ۳۰ و ۱۰ و صفر گرم در روز تعیین گردید. نه (۹) خرگوش زنده مانده در GI، چهار تا شش روز (میانگین ۵/۳ روز)، به شدت بی اشتها و غیر فعال بودند. در حالی که، این مدت در گروه ۲ و ۳ به طور میانگین، به ترتیب ۴/۲ و ۳/۲ روز بود. **نتیجه:** مترونیدازول خوراکی، در صورت تحمل توسط حیوان، همانند گونه ی تزریقی آن، دارویی مؤثر در درمان پریتونیت باکتریایی است.

کلید واژه ها: مترونیدازول، پریتونیت مدفوعی، چرک درون حفره ی شکم

می گردد [۵]. بر پایه ی بررسی های گوناگون در جراحی های کولون برای پیشگیری از عفونت زخم تفاوتی چشمگیر میان برنامه های خوراکی مترونیدازول در مقایسه با گونه ی تزریقی آن، وجود ندارد [۶].

به علت مسائل اخلاقی، مترونیدازول خوراکی به صورت داروی اصلی برای درمان، در حضور پریتونیت منتشر در انسان بکار نرفته و اثر آن نیز، در الگوی حیوانی، تاکنون بررسی نشده است. در این پژوهش، نقش مترونیدازول خوراکی در حضور پریتونیت منتشر در الگوی حیوانی ارزیابی گردیده است.

مواد و روش

در سه گروه ۱۴ تایی از خرگوش های سفید دنویچ با وزن تقریبی دو کیلو گرم، پریتونیت با تزریق درون صفاقی، یک میلی لیتر محلول هموزن، فراهم شده از مدفوع تازه ی انسانی،

مقدمه

هوری با تلاش های خود برای نشان دادن اثرات ضد تریکومونایی نیتروامیدازول، باعث کشف و ساخت مترونیدازول گردید و بعدها مترونیدازول خوراکی در درمان تریکومونیاژیس به کار رفت [۱]. به دنبال آن، مترونیدازول در درمان روزاسه، بیماری های التهابی پیرامون دهان، عفونت هلیکوباکتر و ژیا ردیا کاربرد یافت [۲]. در پژوهش های پیشین، سطح سرمی مترونیدازول به دنبال مصرف خوراکی دارو حتی در حضور ایلئوس بسیار خوب و پذیرفتنی بوده [۳] و اثر پیشگیری کننده ی آن در عفونت زخم، پس از عمل آپاندیسیت به اثبات رسیده است [۴]. در پژوهش های جدید، دوره های درمانی کوتاه مدت و استفاده از برنامه های خوراکی، نه تنها باعث طولانی تر شدن مدت بیماری نشده، بلکه به کاهش چشمگیر هزینه های درمان منجر

اشتها به وسیله ی وزن کردن روزانه ی مواد غذایی مصرف شده ی حیوان برآورد شد.

هشت ساعت پس از تزریق درون صفاقی (زمان لازم برای بروز علائم پربتونیت و باکترمی)، سه گروه به روش زیر و به مدت پنج روز درمان شدند. در هر سه گروه، جنتامایسین عضلانی (پنج میلی لیتر برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز) هر ۱۲ ساعت (برای حذف ارگانسیم های هوازی گرم منفی) تزریق گردید. گروه شاهد (GI)، بدون داروی دیگر، گروه دوم (GII)، شربت مترونیدازول ۵۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز هر ۱۲ ساعت (آمیخته با غذای حیوان) افزون بر جنتامایسین و گروه سوم (GIII)، مترونیدازول، زیر پوستی (۵۰ میلی گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز) هر ۱۲ ساعت افزون بر جنتامایسین، دریافت کردند. همه ی گروه ها تا نه روز پس از درمان زیر نظر قرار گرفتند (روی هم رفته دو هفته) و متغیرهای یاد شده اندازه گیری شدند. سپس، برای کشف تجمع چرک درون حفره ی شکم و لگن، در روز چهاردهم کالبد شکافی انجام گردید.

یافته ها

شمار پنج از ۱۴ عدد خرگوش (۳۵ درصد) در گروه شاهد (GI) در سه روز نخست درمان از بین رفتند، در حالی که، در GII (جنتامایسین عضلانی و مترونیدازول خوراکی) و GIII

به شرح زیر ایجاد گردید: پنج گرم مدفوع تازه در ۱۰۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین حل و به وسیله ی کاغذ صافی، صاف شده و غلظت میکروبی 10^{11} - 10^{10} ارگانسیم در هر میلی لیتر با دستگاه اسپکتروفتومتر مشخص شد. تزریق درون صفاقی در حالت طاق باز، با کشش پوست شکم و با اسپراسیون پیش از تزریق برای اطمینان از تزریق نشدن به درون مجرای روده، انجام گرفت. حیوانات با غذای تجارتي و آب تازه تغذیه گردیدند. اگر آنها قادر به تغذیه نبودند، به وسیله ی محلول قندی (۳/۳۳ درصد) و نمکی (۱/۳ نرمال سالین) به مقدار ۱۰۰ میلی لیتر برای هر کیلو گرم وزن بدن در روز، زیر پوستی حمایت غذایی می شدند. علائم حیاتی حیوانات بر پایه ی استانداردهای موجود مشخص گردید. اندازه ی دمای مقعدی بیشتر از $38/5$ درجه ی سانتی گراد، نبض بیشتر از ۱۶۰ در دقیقه (تاکی کاردی)، و شمار تنفس بیشتر از ۶۰ در دقیقه (تاکی پنه) غیر طبیعی در نظر گرفته شد. اندازه گیری علائم حیاتی، به روش زیر تعیین گردید:

۱- دمای بدن به وسیله ی ترمومتر مقعدی و به مدت دو دقیقه

۲- نبض با لمس سرخرگ رانی

۳- شمار تنفس مشاهده ی مستقیم

افزون بر بررسی علائم حیاتی، وزن روزانه، میزان تحرک، فعالیت و اشتها به غذا تعیین گردید. میزان

۲ و ۳ در حدود ۵۰ تا ۵۲ در دقیقه مشاهده گردید. بنابراین، مدت زمان و دامنه ی تغییرات در علائم حیاتی در گروه های ۲ و ۳ بسیار همانند هم بوده است. در طی مدت پنج روز درمان، همه ی حیوانات در گروه ۱ و ۲ کاهش وزن داشتند، در حالی که، در گروه سوم وزن تقریباً ثابت ماند. کاهش وزن در پنج روز نخست درمان، برای گروه های نخست و دوم، به ترتیب و به طور میانگین، ۳۰ و ۱۰ گرم در روز بود. از سوی دیگر، مقدار افزایش وزن به طور میانگین از روز هفتم تا چهاردهم برای گروه های دوم و سوم، به ترتیب ۴۰ و ۴۶ گرم در روز تعیین گردید. به سخن دیگر، میزان کاهش و افزایش وزن میان گروه های ۲ و ۳ بسیار نزدیک و همانند هم بود. افزایش وزن در نه خرگوش زنده مانده، در گروه شاهد (GI)، با تأخیر و از روز نهم، به طور میانگین، به ۳۵ گرم در روز رسید. از لحاظ وضعیت عمومی، بر پایه ی معیارهای معرفی شده (بی تحرکی و بی اشتها) خرگوش ها در گروه یک در مجموع مدت زمانی بیشتر نسبت به حیوانات گروه ۲ و ۳ بیمار بوده اند (۵/۳ روز در گروه یک، در مقایسه با ۴/۲ روز در گروه دوم و ۳/۲ روز در گروه سوم). به سخن دیگر، مدت زمان بیماری در گروه شاهد (GI)، به طور میانگین یک روز بیشتر از گروه ۲ و در گروه ۲ یک روز بیشتر از گروه ۳ به دراز کشیده شده بود.

(جستامایسین عضلانی و مترونیدازول تزریقی)، همه ی حیوانات زنده ماندند که، این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($p < 0/04$). در کالبد شکافی گروه نخست، تعداد یک از نه عدد خرگوش (۱۱ درصد) که، زنده مانده بودند، به چرک درون حفره ی لگنی دچار شدند، اما در گروه دوم و سوم، چرک مشاهده نگردید ($p = 0/39$). از لحاظ علائم حیاتی، موارد زیر مشخص گردید: میزان دما در گروه نخست، دوم و سوم، به ترتیب برای مدت ۴، ۳، ۳ روز افزایش داشت. این تفاوت میان گروه یک در برابر گروه دوم و سوم معنی دار بود ($p = 0/016$). دمای بدن در گروه دوم در پایان دوره ی درمان، ۰/۵ درجه ی سانتی گراد پایین تر از گروه نخست و سوم بود. افزایش شمار ضربان قلب در دقیقه (تاکی کاردی)، به ترتیب در گروه نخست، دوم و سوم، برای میانگین مدت ۳، ۱ و ۱ روز بالاتر از اندازه ی عادی بود. این تفاوت میان گروه ۱ در برابر ۲ و ۳ معنی دار بود ($p = 0/009$). همچنین، شمار نبض در گروه نخست، به میزان پایه ی ۱۴۴ در دقیقه در گروه دوم و سوم، به میزان ۱۴۰ در دقیقه بازگشت. مدت زمان افزایش شمار تنفس (تاکی پنه) در گروه نخست، چهار روز و در گروه های ۲ و ۳، یک روز بود ($p < 0/04$). پس از آن (روز ۵ تا ۱۴)، شمار تنفس در گروه نخست، حداکثر طبیعی، یعنی ۶۰ در دقیقه بود، در حالی که، در مدت مزبور، این شمار در گروه

بحث

بررسی های خود نشان دادند که، دوره های کوتاه مدت درمان با آنتی بیوتیک ها، اثری در طول مدت بیماری ندارد. تبدیل بهنگام داروی تزریقی به گونه ی خوراکی آن، نه تنها طول مدت بیماری را افزایش نمی دهد، که به مقدار چشمگیر هزینه های درمان را نیز، کاهش می دهد [۵].

در این پژوهش، برای ایجاد پریتونیت از یک میلی لیتر محلول فراهم شده از مدفوع انسانی (۱۰-۱۰ تا ۱۰-۱۰ میکروارگانیسم در هر میلی لیتر) استفاده شده است. این میزان ارگانیسم در مقایسه با پارگی آپاندیس در انسان که، به طور میانگین همین مقدار ارگانیسم به حفره ی صفاقی می ریزد، برای ایجاد پریتونیت در الگوی حیوانی خرگوش کافی است [۹]. از سوی دیگر، مدت تأخیر زمانی در درمان به وسیله ی داروی مترونیدازول به زمان قطعیت ارگانیسم مورد پژوهش بستگی دارد. زمان قطعیت، یعنی مدت زمانی که، به علت تکثیر فراوان ارگانیسم پس از آن، دیگر نمی توان حتی با لاواژ حفره ی صفاقی آنها را پاکسازی کرد. این مدت زمانی برای ارگانیسم های گرم منفی هوازی، چهار ساعت و برای بی هوازی ها، هشت ساعت است [۱۰]. از این رو، درمان به دنبال پیدایش علائم بالینی (هشت ساعت پس از ایجاد پریتونیت) آغاز شده است.

در پژوهش کنونی، اثر مترونیدازول خوراکی در مقایسه با گونه ی تزریقی آن در حضور پریتونیت مدفوعی بررسی گردید. بالا بودن

مترونیدازول، دارویی بسیار موثر بر روی انواع گوناگون باکتری، به ویژه، باکتری های گرم منفی بی هوازی و پروتئوزئرهاست [۲]. این دارو، به خوبی و تقریباً به طور کامل، از راه دستگاه گوارش جذب می شود و استفاده ی آن با مواد غذایی اثری در میزان جذب آن نمی گذارد. پژوهش های گوناگون در باره ی تعیین غلظت سرمی دارو به دنبال مصرف خوراکی آن در حضور ایلئوس با و یا بدون پریتونیت و یا آپاندیسیت حاد انجام گردیده است [۷،۴،۳]. جذب بسیار خوب مترونیدازول خوراکی همراه با غلظت سرمی پذیرفتنی دارو، حتی در بیماران مبتلا به پریتونیت، در این پژوهش ها نشان داده شده است. دیون و همکاران، اثر مترونیدازول را در جلوگیری از عفونت زخم در جراحی های کولون بررسی کرده اند [۶]. این پژوهش نشان داد که، تفاوتی عمده در میزان غلظت مترونیدازول در بافت کولون در میان دو گروه مترونیدازول خوراکی و تزریقی وجود ندارد و عوارض عفونی در هر دو گروه یکسان است [۶]. هانسل در پژوهش خود بر روی مترونیدازول، چنین باور دارد که، اثر این دارو برای جلوگیری از عوارض عفونی، ارتباطی به راه استفاده از آن ندارد و باید به همراه آن یک آنتی بیوتیک مؤثر علیه ارگانیسم های گرم منفی هوازی، مانند کانامپسین نیز، به کار برده شود [۸]. رایس و همکاران، در

حیوانات در گروه نخست و دوم، در مدت پنج روز دوره‌ی درمانی روزانه، به طور میانگین، به ترتیب ۳۰ و ۱۰ گرم وزن از دست دادند، در حالی که، خرگوش‌ها در گروه سوم به کاهش وزن دچار نشدند. از سوی دیگر، پس از دوره‌ی درمانی، حیوانات گروه دوم و سوم روزانه، به ترتیب ۴۰ و ۴۶ گرم افزایش وزن داشتند. این اختلاف کاهش و یا افزایش وزن روزانه در میان گروه دوم و سوم (به ترتیب ۱۰ و ۶ گرم) قابل ملاحظه نیست، در حالی که، تفاوت کاهش وزن میان گروه ۱ و ۲ و یا ۱ و ۳، به ترتیب ۲۰ و ۳۰ گرم در روز، قابل توجه است. می‌توان ادعا کرد که، مترونیدازول خوراکی تقریباً همانند گونه‌ی تزریقی آن، نه تنها باعث مهار باکتری و عوارض پریتونیت عفونی می‌گردد، که میزان کاتابولیسم را در شرایط بالا به حداقل رسانده و پس از مهار عفونت، روند افزایش وزن در اندازه‌ی پذیرفتنی ادامه می‌یابد. یکسان بودن عوارض عفونی، بدون مرگ و میر و یا تشکیل آبسه‌ی شکمی و طول مدت زمان بیماری، کاتابولیسم، وضعیت و علایم بالینی در GII و GIII، نه تنها نشان دهنده‌ی اثرات مثبت مترونیدازول است، که نمایانگر این حقیقت است که، گونه‌ی خوراکی با گونه‌ی تزریقی آن تفاوتی عمده ندارد. افزون بر آن، گونه‌ی خوراکی مترونیدازول (شربت یا قرص) به مراتب ارزان تر از گونه‌ی تزریقی آن بوده و روی هم رفته، بسیار مقرون به صرفه تر خواهد بود. با

مرگ و میر چشمگیر در گروه نخست (گروه شاهد) نسبت به گروه دوم و سوم ($p < 0.04$)، نمایانگر این حقیقت است که باید در پریتونیت از هر دو گونه‌ی آنتی بیوتیک مؤثر بر باکتری‌های بی‌هوازی و هوازی گرم منفی برای درمان استفاده گردد. افزون بر این، نبود مرگ و میر و یا آبسه در دو گروه ۲ و ۳، نشان دهنده‌ی اثر بسیار خوب مترونیدازول خوراکی، همانند گونه‌ی تزریقی آن است. همچنین، نبود تفاوت چشمگیر در رابطه با علایم حیاتی و مدت زمان بیماری در گروه ۲ و ۳، بیانگر نداشتن برتری مترونیدازول تزریقی بر گونه‌ی خوراکی آن است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که، این گونه‌ی روش درمان، نه تنها مرگ و میر و عوارض عفونی در بر نداشته، که مدت زمان و دامنه‌ی تغییرات در علایم حیاتی و نیز، طول مدت بیماری در هر دو گروه ۲ و ۳ تقریباً یکسان بوده است.

اندازه‌ی دما بدن در گروه سوم که، مترونیدازول زیر پوستی دریافت کردند، با وجود این که، در اندازه‌ی طبیعی است، اما از دمای گروه دوم بیشتر بود. این افزایش دمای بدن به سبب ایجاد التهاب موضعی به دنبال تزریق زیر پوستی دارو و نتیجه‌ی تولید مواد تب‌زا، مانند سیتوکین‌ها، انترلوکین ۶ و TNF قابل توجیه است [۱۱]. هر گونه‌ی عفونت شدید و یا سپتی سمی باعث کاتابولیسم شدید می‌گردد. با مهار بهنگام عفونت و درمان آن، می‌توان کاتابولیسم را کاهش داد و یا متوقف کرد.

آن را به گونه ی خوراکی تبدیل کرد. بنابراین، با توجه به اثر بسیار خوب مترونیدازول بر روی ارگانیزم های بی هوازی و سطح خونی بسیار خوب آن به دنبال مصرف خوراکی دارو، حتی در حضور ایلئوس و پریتونیت [۷،۳]، می توان آن را در درمان پریتونیت باکتریایی به کار برد.

توجه به احتمال رخداد تهوع و استفراغ در روزهای نخست به دنبال پریتونیت و نیز، یافته های پژوهش، اندازه گیری غلظت سرمی دارو در روزهای نخست و دوم در حضور پریتونیت در انسان [۷] بهتر است گونه ی تزریقی را در ۴۸ ساعت نخست به کار برد تا از دریافت مقدار لازم دارو اطمینان یافته و سپس،

Effect of Oral Metronidazole in the Treatment of Fecal Peritonitis in Rabbits

Background: Oral metronidazole (OM) has been used in elective colon surgery and appendicitis as a prophylactic agent to reduce the chance of wound infection. However, for ethical reasons it has not yet been advised in humans in the presence of bacterial peritonitis. The efficacy of OM in rabbits with fecal peritonitis is shown in this study.

Materials and Methods: The study was conducted in three groups of rabbits (14 in each group). Fecal peritonitis was induced by injecting one milliliter solution of human feces containing 10^{10} – 10^{11} organisms per milliliter into the peritoneal cavity. About 8 hours later, at which time clinical signs of infection (septicemia) were established, a treatment course lasting for 5 days was started as follows: Group I (GI) received no metronidazole, Group II (GII) received OM (syrup) 50 milligrams per kilogram per day (q12h); Group III (GIII) received parenteral metronidazole subcutaneously with the same dose as in GII. Gentamicin 5 milligrams per kilogram per day (q12h), used for eradication of gram negative aerobic organisms, was also given intramuscularly to all rabbits for five days. The rabbits were followed clinically. General condition, activity, appetite, daily weight, heart rate, respiratory rate and rectal temperature were recorded. All rabbits were supported with parenteral solution as long as required. Autopsy was performed two weeks later (9 days after the treatment course) for any evidence of pelvic collection.

Results: Five rabbits died in GI, 1-3 days after peritonitis

*S.M.V. Hoseini, M.D. *,
S.A. Banani, M.D. **,
N. Tanideh, D.V.M,
M.P.H***,
*Pediatric Surgery
Resident,
**Professor of
Pediatric Surgery,
*** Assistant Professor
of Pharmacology,
Shiraz University of
Medical Sciences,
Shiraz, Iran*

Correspondence:
*S.M.V. Hoseini
Department of Pediatric
Surgery, Nemazi
Hospital, Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6263041
E-mail:
hoseinim2001@
yahoo.com*

was induced but no death was recorded in GII and GIII ($p < 0.04$). Autopsy revealed pelvic collection in 1 out of 9 alive rabbits (11%) in GI while no collection was present in GII and GIII ($p = 0.39$). The mean duration of fever ($> 38.5^{\circ}\text{C}$), tachycardia ($> 150/\text{min}$) and tachypnea ($> 60/\text{min}$) in days, in GI, GII and GIII were as follows respectively, 4\3\4, 3\1\1 and 3\1\1 days. Mean daily weight loss (grams per day) during the treatment course in the same order was 30\10\0, after which daily weight gain was 30\40\46 grams per day, respectively. All rabbits in G1 remained inactive and were also severely anorexic for 3-6 days (mean 5.3 days), while this condition lasted for an average of 4.2 and 3.2 days in GII and GIII, respectively. In other words, recovery time in GII and GIII was much faster than GI (4.2 and 3.2 versus 5.3 days). **Conclusion:** OM is an effective drug in bacterial (fecal) peritonitis induced in rabbits.

Keywords: Metronidazole, Fecal peritonitis, Abdominal space

منابع

- [1] Webster LT. Drug used in the chemotherapy of protozoal infections. In: Hardman GJ, Limbird LD, eds. *Goodman & Gillman's Pharmacological basis of therapeutics*. 10th ed. New York, USA: McGraw Hill Co., 2001: 1105-8
- [2] Elliott TS, Stone JW: Metronidazole and the anaerobic gut flora. *Aliment Pharmacol Ther* 1990, 4:227-38.
- [3] Banani SA, Forotan H, Panjehshahin MR: Plasma concentration of oral metronidazole in the early post- laparotomy period. *Iran J Med Sci* 2002, 27: 18-21.
- [4] Banani SA, Talei A: Can oral metronidazole substitute parenteral drug therapy in acute appendicitis? A new policy in management of simple or complicated appendicitis with localized peritonitis. *Am Surg* 1999, 65: 411-6.
- [5] Rice HE, Brown RL, Gollin G, Caty MG: Results of a pilot trial comparing prolonged intravenous antibiotics with sequential intravenous/ oral antibiotics for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001, 136:1391.
- [6] Dion YM, Richards GK, Prentis JJ, Hinchey EJ: The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery. *Ann Surg* 1980, 192:221-6.
- [7] Bohnen JM: Antibiotic therapy for abdominal infection. *World J Surg* 1998;22:152-7.
- [8] Hansell DT, Thomson GJ, Simpson CJ, Morran C: Metronidazole prophylaxis in colorectal surgery: The need for additional aminoglycoside? *J Hosp Infect* 1983, 4: 383-90.
- [9] Diethelm AG, Stanley RJ, Robbin ML: The acute abdomen. In: Townsend CM, Beauchamp RD: *Textbook of surgery. The biological basis of modern surgical practice* 16th ed. Philadelphia, USA: W.B Saunders Co. 2001: 769-81.
- [10] Buianov VM, Rodoman GV, Belous GG: An experimental model of acute purulent peritonitis. *Khirurgiia (Mosk)* 1997;1:25-8.
- [11] Ross G, Hubschle T, Pehl U, Braun HA, Voigt K: Fever induction by localized subcutaneous inflammation in guinea pigs: the roles of cytokines and prostaglandins in this experimental fever model. *J Appl Physiol* 2002, 33-4.