

سلاطین

۹۹۴۹۲



دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران

پایان نامه جهت اخذ دکتری پزشکی

موضوع :

بررسی میزان اثر بخشی کلاریترومایسین در درمان اوتیت مدیا در سال

۸۶-۸۷ در بیماران مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان بوعلی

کتابخانه دانشگاه آزاد اسلامی  
واحد پزشکی تهران

استاد راهنما :

جناب آقای دکتر علیرضا فقیهی

۱۳۸۷ / ۷ / ۲۸

نگارش :

نسترن صمدپور

شماره پایان نامه : ۴۰۷۲

سال تحصیلی : ۱۳۸۷

۹۹ ۴۹۳

تقدیم به

پدر و مادر عزیزه

که در تمامی مراحل تمصیل همواره پشتیبان و مشوق من بودند.

با تشکر از

استاد گرامی

جناب آقای دکتر علیرضا فقیهی که در این پژوهش مرا یاری

نمودند.

## فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	خلاصه فارسی
۳	مقدمه و بیان مساله
۵	فصل اول: بررسی متون
۱۷	فصل دوم: اطلاعات دارویی کلاریترومایسین
۲۴	فصل سوم: مروری بر مقالات
۲۸	فصل چهارم: روش انجام تحقیق و نتایج
۳۳	فصل پنجم: جداول و نمودارها
۳۴	خلاصه انگلیسی
۳۶	منابع ماخذ

## خلاصه فارسی

اوتیت مدیا به التهاب مخاط گوش میانی بدون ارتباط با علت و پاتوژنز بیماری گفته می شود. اوتیت مدیا بیماری شایعی محسوب می شود که هزینه های بالایی برای درمان آن صرف می شود و در صورت عدم درمان مناسب عوارض زیادی مانند کاهش شنوایی، عفونتهای مزمن، ماستوییدیت، فلج عصب فاسیال و ... را به دنبال دارد. لذا درمان به موقع آن اهمیت بسزایی دارد.

در حال حاضر به دلیل مصرف بی رویه آنتی بیوتیکها به ویژه آموکسی سیلین مقاومت به آنتی بیوتیک ها رو به افزایش است. این مطالعه در قالب یک طرح تجربی مداخله ای است که به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۸۶-۸۷ در درمانگاه بیمارستان بوعلی انجام شد.

۹۸ بیمار مبتلا به اوتیت مدیا (بین سنین ۶ماه- ۱۷سال) که در تمپانومتري الگوی C,B داشتند بعد از پر کردن پرسشنامه در دو گروه درمانی کلاریترومایسین ( $7/5 \text{ mg/kg}$  ۲ بار در روز) و آموکسی سیلین ( $40 \text{ mg/kg}$  روزانه) به مدت ۱۰ روز تحت درمان قرار گرفتند. بهبود علائم بالینی بیماران در روز ۱۴ مورد بررسی قرار می گرفت که در گروه کلاریترومایسین ۸۵/۴٪ و در گروه آموکسی سیلین ۶۸٪ گزارش شد. میزان عود عفونت در گروه کلاریترومایسین ۷ نفر و در گروه آموکسی سیلین ۱۱ نفر گزارش شد. بهبود الگوی تمپانومتري پس از ۱۴ روز در ۶۰٪ افراد در گروه آموکسی سیلین و ۷۵٪ افراد در گروه کلاریترومایسین دیده شد.  $p > 0/05$  و پس از ۳۰ روز بهبود تمپانومتري در ۸۸٪ افراد در

گروه آموکسی سیلین و ۹۳/۸٪ در گروه کلاریترومایسین دیده شد که البته تفاوت معنی داری را نشان نداد.

عوارض دارویی در گروه کلاریترومایسین ۷ نفر و در گروه آموکسی سیلین ۱۱ نفر گزارش شد. ( $p > 0.05$ ). کلاریترومایسین به عنوان یک داروی موثر قابل تحمل در درمان اوتیت مدیا بسته به شرایط بیمار پیشنهاد می شود. بهتر است که مطالعات آینده بر روی نمونه های بیشتری از بیماران انجام شود و پاسخ درمانی به آنتی بیوتیک بر اساس تمپانوستنز به منظور تعیین سوش و نوع میکروب انجام گیرد.

واژه های کلیدی : اوتیت مدیا حاد، اوتیت مدیا با افیوژن، کلاریترومایسین

## مقدمه و بیان مسئله

اوتیت مدیا یا عفونت گوش میانی یکی از مشکلات شایع اطفال است که بعد از عفونتهای تنفسی در مقام دوم قرار دارد. میزان بروز حداقل یک بار اوتیت مدیا در سال اول زندگی ۶۳-۸۵٪ و در سال دوم تولد ۶۶-۹۹٪ گزارش شد که موجب اختلال شنوایی می شود. اختلال شیپور استاش و عفونتهای تنفسی فوقانی مهمترین عوامل در بروز اوتیت مدیا هستند و البته عوامل مستعد کننده دیگری مثل اختلالات آناتومیک (شکاف کام) رینیت آلرژیک در معرض دود سیگار قرار گرفتن، فاکتورهای ژنتیکی، ضعف سیستم ایمنی، اختلالات موسینی وضعیت اقتصادی اجتماعی پائین در بروز اوتیت مدیا دخالت دارند.

از نظر مقاصد علمی و درمانی اوتیت، به انواع اوتیت میانی حاد، مقاوم، همراه با افیوژن، حاد راجعه، اوتیت مدیا چرکی مزمن تقسیم می شود. جرم های شایع در اوتیت مدیا شامل استرپتوکوک پنومونی، هموفیلوس آنفلوآنزا و موراکسلا کاتارالیس می باشد. اوتیت مدیا می تواند عوارض مهمی داشته باشد که شامل کاهش شنوایی، ماستوییدیت، فلج عصب فاسیال و آبسه مغزی است. لذا درمان به موقع و موثر کودکان مبتلا به این بیماری اهمیت بسزایی در جلوگیری از بروز عوارض دارد. رایجترین درمانهای موجود در این زمینه شامل آموکسی سیلین، کوتریموکسازول، ترکیب آموکسی سیلین کلارولانات و سفتریاکسون می باشد. یکی از درمانهایی که امروز برای اوتیت مدیا پیشنهاد می شود شامل ماکرولیدها به ویژه آزیترومایسین و کلاریترومایسین می باشد. از آنجایی که تاکنون مطالعه ای در این زمینه در سطح بیمارستانهای دانشگاه آزاد انجام نشده بر آن آمدم تا در این مطالعه به



بررسی و تعیین میزان اثربخشی کلاریترومایسین در درمان اوتیت مدیا و مقایسه آن با  
آموکسی سیلین در بین کودکان مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی طی سالهای ۸۶-۸۷

بپردازیم.

# فصل اول

بررسی متون

## کلیات :

اوتیت مدیا به التهاب مخاط گوش میانی بدون ارتباط با علت و پاتوژنز بیماری گفته می شود و بعد از عفونتهای تنفسی فوقانی شایعترین بیماری اطفال است. AOM (اوتیت مدیا حاد) به شروع حاد بیماری همراه با یکی و یا بیشتر از علائم زیر گفته می شود. ۱- گوش درد. ۲- تب ۳- ترشح از گوش ۴- علائم گوارشی (بی اشتها، تهوع، اسهال) ۵- تحریک پذیری و بی قراری

AOM یک عفونت عود کننده است و بیشتر از  $\frac{1}{3}$  کودکان ممکن است تا سن ۷ سالگی ۶ بار یا بیشتر به این بیماری مبتلا شوند. OME به عفونت گوش میانی همراه با افیوژن گفته می شود. علائم و نشانه های عفونت حاد دیده نمی شود و معمولاً به دنبال عفونت حاد گوش میانی ایجاد می شود.

این افیوژن ممکن است ۱- سرور باشد (مایع آبکی رقیق) ۲- موکوئید (مایع غلیظ و چسبنده) ۳- چرکی ۴- ترکیبی از اینها.

شروع افیوژن می تواند ناگهانی، حاد و یا مزمن باشد. واژه اوتیت مدیا چرکی مزمن Chronic suppurative OM یک التهاب مزمن گوش میانی است که حداقل به مدت ۶ هفته باقی می ماند و با ترشح و یا سوراخ شدگی پرده همراه است.

## پاتوفیزیولوژی

مهمترین علت بیماری گوش میانی اختلالات شیپور استاش است. (ETD) مخاط موکوسی در انتهای شیپور استاش یک قسمت از سیستم موکوسیلیاری گوش میانی است. هرگونه عامل تغییر دهنده موکوس نظیر ادم، تومور، فشار منفی داخل پرده باعث گسترش پروسه عفونی از فضای نازوفارنکس به گوش میانی می شود. در اطفال اختلالات شیپور استاش عدم تکامل سیستم ایمنی، عفونتهای تنفسی فوقانی مکرر از علل رایج عفونت گوش میانی است.

## اپیدمیولوژی

در ایالات متحده امریکا OM (عفونت گوش میانی) یک بیماری شایع اطفال محسوب می شود و سالانه نزدیک به ۲۰ میلیون نفر به دلیل ابتلا به OM به پزشک مراجعه می کنند. میزان بروز حداقل یک بار اوتیت مدیا در سال اول زندگی ۶۳-۸۵٪ گزارش شده است و ۶۶-۹۹٪ کودکان تا سال ۲ تولد حداقل ۱ بار به اوتیت مدیا مبتلا شده اند. و ۵-۲۷٪ اطفال در سال اول زندگی به اوتیت مدیا به همراه افیوژن مبتلا شده اند و ۶-۱۸٪ موارد در سال دوم تولد گزارش شده است. بیشترین سن بروز ابتلا به بیماری ۲۰-۶ ماهگی گزارش شده و بعد از ۲ سالگی تا سنین مدرسه از بروز و شیوع آن به تدریج کاسته شده است. بروز OM طبق بسیاری از کتب در پسرها بیشتر از دخترها دیده شده است و حتی میزان عود عفونت و عمل جراحی در پسرها بیشتر گزارش شده است.

Race (نژاد): شیوع OM در ایالات متحده آمریکا در نژاد سیاه بیشتر گزارش شده است اما در تحقیقات شیوع OM در هر دو نژاد سفید و سیاه یکسان گزارش شده است و در برخی کتب در نژاد سفید بیشتر گزارش شده است.

SEX (جنسیت): چندین مطالعه بیشین شیوع OM را در بین دختر و پسر یکسان گزارش کرده اما برخی تحقیقات گذشته شیوع را در پسرها بیشتر گزارش کردند که علت آن نامشخص است.

Age (سن): تحقیقات نشان داده که خطر بروز AOM با افزایش سن کاهش می یابد. حداکثر شیوع سنی بیماری در هر دو جنس بین ۶-۱۸ ماه گزارش شده است. اما برخی مطالعات نشان داده است که میزان بروز اوتیت مدیا از ۱ سالگی تا ۴ سالگی به تدریج کاهش می یابد و مجدداً از سن ۵ سالگی تا سنین مدرسه افزایش می یابد.

## Causes & risk factor

### فاکتورهای بدن میزبان

۱. سیستم ایمنی: عدم تکامل سیستم ایمنی در اطفال ریسک بروز آنرا افزایش می دهد. همچنین در افرادی که نقص سیستم ایمنی دارند (نظیر ایدز HIV و دیابت) ریسک بروز اوتیت افزایش می یابد.

۲. زمینه ژنتیکی

۳. موسین: نقش موسین در بروز OME (اوتیت مدیا با افیوژن) به اثبات رسیده است.

بروز ژنهای غیرطبیعی تولید کننده موسین نظیر MVC5B نقش مهمی را در بروز اوتیت دارد.

۴. ابنورمالیتی های آناتومیک: نظیر شکاف کام، سندرم داون ، Treacher Collins

Apert syndrome ، syndrome

۵. اختلالات فیزیولوژیک: اختلالات شیپور استاش، سیستم موکوسیلیاری ریسک

تهاجم باکتریها را به گوش میانی افزایش می دهد. بیماران با پیوند حلزون در معرض بروز اوتیت مدیا مزمن و یا کلستاتوم می باشند.

#### فاکتورهای عفونی

۱. پاتوژنهای باکتریال: شایعترین پاتوژن شایع در بروز اوتیت مدیا استرپتوکوک پنومونی

۴۰٪ است و پاتوژنهای دیگر (۲۵-۳۰٪) H.influenzae و موراکسلاکاتارالیس (۱۰٪)

می باشند و این سه ارگانیزم می توانند مسئول بیش از ۹۵٪ عامل باکتریال گوش میانی

باشند. در شیرخواران کمتر از ۶ هفته، Ecoli و سودومونا در ۲۰٪ گزارش شده است.

در عفونتهای مزمن گوش میانی شایعترین ارگانیزم ۱. paeruginosa ۲. s.aureus ۳.

klebsiella pneumonia ۴. corynebacterium species

پاتوژنهای AOM تقریباً در ۳۰٪ موارد OME نیز دیده می شود و تحقیقات نشان داده که

در OME افیوژن استریل دیده نمی شود و میزان عود آن بالاست.  
نقش H.pylori در اطفال در همراهی افیوژن گوش میانی به اثبات رسیده است.

### عفونت های ویروسی

در اطفال بزرگتر از ۴ سال آلرژی در بروز اوتیت مدیا عامل مهمی محسوب می شود.

### فاکتورهای محیطی

۱. Breast feeding (تغذیه با شیرمادر): نقش محافظ کنندگی شیرمادر در بروز OM به اثبات رسیده است. خصوصاً در سنین ۳-۶ ماهگی که ریسک بروز OM تا ۱۳٪ کاهش یافته است.

۲. Passive smoker exposure: در بیشتر تحقیقات ارتباط مستقیم بین در معرض دود سیگار قرار گرفتن و بروز OM وجود دارد.

۳. مرکز نگهداری کودکان (مهدکودک) به علت تماس مستقیم اطفال با یکدیگر ریسک بروز عفونتهای تنفسی و کلونیزاسیون نازوفارنکس که منجر به بروز OM می شود را افزایش می دهد.

۴. وضعیت اقتصادی اجتماعی پائین: به دلیل تعداد فرزندان بیشتر در یک خانواده و تماس بیشتر با یکدیگر ریسک بروز OM بالا می رود.

## Complications

عوارض اوتیت مدیا به ۲ دسته تقسیم می شود : ۱- داخل تمپورال، خارج کرانیال ۲- داخل کرانیال .

### عوارض خارج کرانیال

- ۱- کاهش شنوایی که می تواند هدایتی یا عصبی و یا ترکیبی از این دو باشد.
- ۲- پرفوراسیون پرده تمپان که می تواند حاد و یا مزمن باشد.
- ۳- اوتیت مدیا چرکی مزمن
- ۴- کلسیاتوم ( کراتینیزه شدن اپیتلیوم اسکواموس گوش میانی )
- ۵- تمپانواسکلروز که پلاکهای سفید در پرده تمپان ظاهر می شود و رسوب ندولار در لایه های ساب موکوسال گوش میانی تشکیل می شود و هیالینیزاسیون به دنبال رسوب کلسیم و کریستال فسفات اتفاق می افتد.
- ۶- ماستوییریت که ممکن است حاد، تحت حاد و یا مزمن باشد.
- ۷- پتروزیت ( petrositis ) که به دنبال گسترش عفونت از میان گوش میانی و سلولهای هوایی ماستویید به درون سلولهای هوایی پتروزال در Apex ماستویید گفته می شود.



۸- لابیرنتیت: به گسترش عفونت از گوش میانی، سلولهای هوایی ماستویید و یا هر دو به فضای وستیبولر و کوکلئر گفته می شود که به دو نوع تقسیم می شود.

الف: لابیرنتیت سروز (Toxic labyrinthitis)

ب : لابیرنتیت ترشچی (suppurative labyrinthitis). لابیرنتیت می تواند به مننژیت منجر شود.

۹- فلج عصب فاسیال: یکی از عوارض اوتیت مدیا حاد و یا مزمن است.

۱۰- اوتیت اکسترن : به دنبال اوتیت مدیا حاد به همراه سوراخ شدگی و اتوره و یا اوتیت مدیا ترشچی مزمن اتفاق می افتد که منجر به عفونت کانال شنوایی خارجی می شود.

۱۱- Infectious eczematoid dermatitis : پوست کانال گوش ممکن اریتماتو، ادماتو و یا همراه با چرک باشد.

۱۲- اتکلتازی گوش میانی: سکل اختلال عملکرد گوش میانی است که با فرورفتگی و یا کلاپس پرده تمپان همراه است.

۱۳- Adhesive otitis media : معمولاً به دنبال بهبود التهاب مزمن گوش میانی و ماستویید ایجاد می شود. لایه موکوسی به وسیله پرولیفراسیون بافت فیبروز ضخیم می شود که اغلب باعث اختلال حرکت استخوانچه ها و کاهش شنوایی هدایتی می شود.

## عوارض داخل کرانیال:

۱. مننژیت: شایعترین عارضه مغزی اوتیت مدیاست.
۲. subdural empyema: به تجمع چرک بین فضای سخت شامه خارجی و غشای ساب آراکنوئید گفته می شود.
۳. Extradural abscess: به عفونت بین دورای مغز و استخوان کرانیال گفته می شود.
۴. آبسه اتورژنیک مغز: به علت انتشار عفونت ثانویه به ماستویپریت ممکن است پتروزیت، ترمبوفلیت سینوس جانبی حاصل شود که اغلب در لوب تمپورال مغز است.
۵. ترمبوفلیت سینوس جانبی: به دنبال ماستویپریت و نفوذ عفونت به ورید مجاور آن ایجاد می شود.
۶. Otitic hydrocephalus: از عوارض اوتیت مدیا که فشار داخل کرانیال بالا می رود که البته مایع مغزی نخاعی طبیعی به نظر می رسد.

## روشهای تشخیصی اوتیت مدیا

شرح حال دقیق می تواند تا حدی در تشخیص اوتیت مدیا کمک کننده باشد. مهمترین علائم اختصاصی AOM گوش درد و یا بی قراری و تحریک پذیری می باشد. علائم تنفسی فوقانی نظیر سرفه، رینوره، احتقان سینوس نیز در برخی موارد دیده می شود. علائم گوارشی نظیر بی اشتها، تهوع، اسهال در برخی موارد گزارش شده است. در اوتیت مدیا با افیوژن ممکن است هیچ علائم و نشانه هایی از بیماری به طور واضح دیده نشود. گرچه ممکن است با

کاهش شنوایی که اکثراً توسط والدین یافت می شود همراه باشد. علائم دیگر نظیر سرگیجه، عدم تعادل نیز ممکن است یافت شود. در کل اوتیت مدیا تنها توسط علائم و نشانه ها تشخیص داده نمی شود و معاینه دقیق پرده تمپان باید انجام گیرد که به این منظور معاینه اتوسکوپي برای مشاهده ظاهر و حرکت پرده تمپان، وجود یا عدم افیورژن انجام می شود. در معاینه ابتدا به رنگ پرده توجه می کنیم که رنگ نرمال پرده تمپان خاکستری روشن و شفاف است. یک پرده آبی یا زرد کدر به نفع اوتیت با افیورژن است. پرده قرمز تیره نمایانگر وجود خون پشت پرده به دنبال ضربه اخیر می باشد. رنگ پرده صورتی تیره یا قرمز روشن نشانگر AOM و یا پرخونی پرده به علت گریه، سرفه و یا دمیدن هوا توسط بینی می باشد.

در موارد AOM با افیورژن قرمزی هموراژیک fire truck دیده می شود. رنگ پرده به تنهایی برای تشخیص AOM کافی نیست و به موقعیت و حرکت پرده تمپان باید توجه شود. وضعیت ظاهری پرده (تورم، فرورفتگی و پری) به تشخیص AOM از OME کمک می کند. در AOM اکثراً TM متورم است.

اما در OME اغلب پرده به داخل فرو رفته و یا در وضعیت طبیعی است. حرکت پرده تمپان شاخص مهمی است و به تشخیص بیماری کمک می کند. حرکت در حین فشار منفی به نفع اختلال شیپور است. پرده ای که به آرامی با فشار منفی و مثبت حرکت می کند احتمالاً به نفع وجود مایع در گوش میانی است. اگر هیچ حرکتی وجود نداشته باشد به نفع

سوراخ شدگی پرده و یا وجود Tube در گوش میانی است. بیشترین یافته در تشخیص OME اختلال در حرکت پرده می باشد.

Tympanometry: برای تعیین فشار گوش میانی و حرکت پرده به کار می رود که در تشخیص MEE مورد نیاز است. حساسیت آن برای OME بیشتر از ۹۰٪ اما اختصاصی نیست. فشار گوش میانی بیشتر از 200 dapa - و یا منحنی صاف (flat curve) به طور حتم وجود افیوژن را به اثبات می رساند.

#### تمپانومتري:

الگوی تمپانوگرام در اوتیت مدیا می تواند یکی از ۳ حالت زیر باشد.

۱. Type A (نرمال): یک موج متقارن که نقطه اوج آن در فشار صفر است. (figure 1)

۲. Type C: در مواردی که فشار گوش میانی کاهش یافته ماکزیم کمپلیانس گوش در فشار منفی معمولاً 300mm H2O - وجود دارد. (figure 2)

۳. Type B: در مواردی که مایع سروموکوسی یا اگزودا در گوش میانی تجمع یافته، کمپلیانس گوش شدیداً کاهش یافته و به صورت یک خط تقریباً مسطح و صاف در می آید که بیشتر در بیماران MEE وجود دارد. (figure 3)

در تمپانومتري باید به اندازه گیری حجم volume measurement نیز توجه شود. در بیماران با پرده تمپان سوراخ یا بیماران با لوله تمپانوستومی Type B تمپانومتري و افزایش