

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۲۰۴۱



دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکتری داروسازی

موضوع:

تأثیر مصرف محلول موضعی ۳٪ سیپروفلوکساسین روی وضعیت شنوایی

بیماران مبتلا به اوتیت مدیای مزمن

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر علیرضا کریمی جناب آقای دکتر خیرالله غلامی

۹۳۸۴ -

نگارش

فاطمه گوارا

شماره پایان نامه: ۴۱۴۳

۳۲۰۴۱

سال تحصیلی: ۸۰-۱۳۷۹

تقدیم به پدره:

که پیراست ضعفهایم را باشکوه اراده پولادینش

تقدیم به مادر فداکاره:

که پرورد روح سرکشم را وسیراب کرد به زلال
پاک محبتش

تقدیم به برادران عزیزه:

که تکیه گاه سالهای مرارتم شدند.

تقدیم به دوستان خوبه:

کسانیکه بهترین لحظات زندگی‌م را ساختند،
بخصوص یاسمن عزیزم که مرا دوستی همراه
بود و جای او در شادترین لحظاتم خالیست.

تقدیم به اساتید ارجمندم جناب آقای دکتر غلامی که
چه در طی تحصیل و چه در زمینه این پایان
نامه با رهنمودهایشان راهگشایم بودند و جناب
آقای دکتر کریمی که در امر پایان نامه زحمت
فراوانی را متحمل شدند.

و با تشکر از هیأت محترم قضات که داوری این
پایان نامه را برعهده گرفتند.

سپاسگزارم از تمامی دوستانیکه در به ثمر رسیدن
پایان نامه‌ام مرا یاری کردند و با دلگرمی
هایشان مشوق راهم بودند.

تشکر می‌کنم از دستیاران محترم درمانگاه ENT
بیمارستان امام خمینی و همکاران صمیمی بخش
اودیومتری این درمانگاه

فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
۱	مقدمه
۲	خلاصه
فصل اول: آناتومی گوش و فیزیولوژی شنوایی	
۹	۱-۱- آناتومی گوش
۹	۱-۱-۱- گوش خارجی
۱۰	۱-۱-۲- گوش میانی
۱۱	۱-۱-۲-۱- استخوانچه‌ها
۱۲	۱-۱-۲-۲- لوله استاش
۱۳	۱-۱-۳- گوش داخلی
۱۵	۱-۱-۳-۱- لایرنت استخوانی
۱۷	۱-۱-۳-۲- مجرای گوش داخلی
۱۷	۱-۱-۳-۲-۱- عصب دهلیزی حلزونی
۱۷	۱-۱-۳-۲-۲- عصب دهلیزی
۱۸	۱-۱-۳-۲-۳- عصب حلزونی
۱۸	۱-۱-۴- هسته حلزونی و دهلیزی
۱۸	۱-۱-۵- هسته زیتونی
۱۹	۱-۱-۶- نوار خارجی
۱۹	۱-۱-۷- راه حسی شنوایی
۲۲	۲-۱- فیزیولوژی شنوایی

۲۳	۱-۲-۱- پرده صماخ و شنوایی
۲۴	۲-۲-۱- گوش میانی و شنوایی
۲۴	۳-۲-۱- ارتباطات فازی
۲۴	۴-۲-۱- صدا در حلزون
۲۵	۵-۲-۱- فیزیولوژی وستیبولار

فصل دوم: اوتیت مدیا

۲۸	۱-۲- تعریف اوتیت مدیا
۲۸	۲-۲- اوتیت مدیای چرکی مزمن
۲۹	۳-۲- اتیولوژی
۳۰	۴-۲- علائم بالینی
۳۱	۱-۴-۲- ترشح گوش
۳۱	۵-۲- طبقه بندی اوتیت چرکی مزمن
۳۲	۱-۵-۲- نوع اول
۳۲	۲-۵-۲- نوع دوم
۳۲	۳-۵-۲- نوع سوم
۳۲	۴-۵-۲- نوع چهارم
۳۳	۶-۲- کلستاتوم
۳۳	۷-۲- تشخیص
۳۴	۸-۲- درمان اوتیت مزمن گوش میانی
۳۵	۱-۸-۲- درمان طبی

۳۶ ۲-۸-۲- درمان جراحی
۳۶ ۲-۹- عوارض

فصل سوم: اتوتوکسیسیته

۳۸ ۳-۱- ناشنوایی ارثی
۳۹ ۳-۲- کاهش غیر ارثی شنوایی
۳۹ ۳-۲-۱- کاهش شغلی شنوایی
۴۰ ۳-۳- کری ناگهانی
۴۰ ۳-۳-۱- اتیولوژی
۴۰ ۳-۳-۲- عفونت‌های ویروسی
۴۱ ۳-۳-۳- باکتریال
۴۱ ۳-۳-۴- تیفوئید
۴۲ ۳-۳-۵- علل عروق
۴۲ ۳-۳-۶- تروما
۴۲ ۳-۳-۷- اتوتوکسیسیته
۴۳ ۳-۳-۸- منژیت
۴۳ ۳-۴- انواع کم شنوایی‌ها
۴۳ ۳-۴-۱- کم شنوایی انتقالی
۴۴ ۳-۴-۲- کم شنوایی حسی - عصبی
۴۴ ۳-۴-۳- کم شنوایی مخلوط
۴۴ ۳-۴-۴- کم شنوایی کاذب

۴۵	۵-۳- اتوتوکسیسیته
۴۶	۱-۵-۳- کاهش شنوایی در اثر سمیت دارویی
۴۶	۱-۱-۵-۳- کاهش حسی - عصبی شنوایی
۴۶	۲-۱-۵-۳- علل متابولیک کاهش حسی - عصبی شنوایی
۴۷	۳-۱-۵-۳- درمان
۴۷	۲-۵-۳- داروهای اتوتوکسیک
۵۱	۳-۵-۳- کری ناشی از مسمومیت دارویی
۵۲	۴-۵-۳- سمیت گوشی آمینوگلیکوزیدها
۵۴	۵-۵-۳- تقسیم بندی آمینوگلیکوزیدها از نظر سمیت گوشی
۵۷	۱-۵-۵-۳- غلظت دارو در گوش میانی
۵۷	۲-۵-۵-۳- آستانه سمیت
۵۹	۳-۵-۵-۳- ارتباط بین سطح دارو در پری لنف و سمیت شنوایی
۵۹	۴-۵-۵-۳- ارتباط سطح دارویی در بافت و سمیت
۶۰	۶-۵-۳- علائم اتوتوکسیسیته
۶۰	۱-۶-۵-۳- سرگیجه
۶۱	۱-۱-۶-۵-۳- علل ایجاد سرگیجه
	۲-۱-۶-۵-۳- سرگیجه های ناشی از گوش، عصب هشتم و هسته های
۶۲	دهلیزی
۶۳	۲-۶-۵-۳- وزوز گوش
۶۴	۷-۵-۳- لیست داروهای اتوتوکسیک تا سال ۲۰۰۰

فصل چهارم: آزمون سنجش شنوایی (ادیومتری)

۶۹	۱-۴-۱- روش‌های تشخیص ویژه برای آزمون شنوایی
۷۰	۲-۱-۴- بررسی صداهای نجوایی و گفتاری
۷۰	۳-۱-۴- آزمونهای دیاپازونی
۷۱	۱-۳-۱-۴- آزمون وبر
۷۱	۲-۳-۱-۴- آزمون رینه
۷۲	۳-۳-۱-۴- آزمون شواباخ
۷۲	۴-۱-۴- شنوایی سنجی (ادیومتری)
۷۳	۵-۱-۴- ماسکه کردن
۷۴	۶-۱-۴- شنوایی سنجی گفتاری
۷۶	۷-۱-۴- بررسی شنوایی با توجه به آزمون سنجش شنوایی

فصل پنجم: سیپروفلوکساسین

۸۰	۱-۵-۱- فلونئوروکینولونها
۸۰	۱-۱-۵- تاریخچه
۸۰	۲-۵- سیپروفلوکساسین
۸۲	۱-۲-۵- رابطه ساختمان و فعالیت
۸۲	۲-۲-۵- خواص فارماکولوژیک و فارماکوکینتیک
۸۴	۳-۲-۵- فاکتورهای موثر بر فارماکوکینتیک
۸۴	۴-۲-۵- مکانیسم عمل و مقاومت
۸۶	۵-۲-۵- طیف ضد میکروبی
۸۸	۶-۲-۵- کاربردهای بالینی

۷-۲-۵- اشکال دارویی	۹۱
۸-۲-۵- عوارض جانبی	۹۲
۹-۲-۵- یافته‌های آزمایشگاهی	۹۳
۱۰-۲-۵- تداخلات دارویی	۹۳
۱۱-۲-۵- نکات قابل توصیه	۹۶
۱۲-۲-۵- سمیت سیپروفلوکساسین و فلوروکینولونهای دیگر	۹۶

فصل ششم: روش مطالعه و بررسی

۱-۶- روش مطالعه و بررسی	۹۹
۱-۱-۶- روش تعیین و جداسازی گروه مورد نظر	۹۹
۲-۱-۶- معیارهای ورود به طرح تحقیقاتی	۹۹
۳-۱-۶- معیارهای خروج از طرح تحقیقاتی	۹۹
۲-۶- روند کار در بیماران	۱۰۰
۱-۲-۶- فرم تاریخچه بیمار	۱۰۰
۲-۲-۶- پاک کردن گوش	۱۰۰
۳-۲-۶- نتایج آزمایشگاهی	۱۰۰
۴-۲-۶- انجام آزمون سنجش شنوایی (ادیومتري)	۱۰۱
۵-۲-۶- تجویز دارو	۱۰۱
۶-۲-۶- آموزش نحوه مصرف دارو	۱۰۱
۷-۲-۶- مدت درمان	۱۰۱
۸-۲-۶- مراجعه دوم بیمار	۱۰۲

۱۰۲	۶-۲-۹-مراجعه سوم بیمار.....
۱۰۲	۶-۳-روند کار در گروه کنترل.....
۱۰۲	۶-۴-تعداد نمونه‌ها.....
۱۰۳	۶-۵-دقت کار.....
۱۰۳	۶-۶-محدودیتها و مشکلات.....

فصل هفتم: جداول و نمودارها

۱۰۷	جداول و نمودارها.....
۱۴۱	نتایج حاصل از جداول و نمودارها.....

فصل هشتم: بحث و نتیجه

۱۴۶	بحث و نتیجه گیری.....
-----	-----------------------

فصل نهم: منابع

۱۵۲	منابع.....
-----	------------

مقدمه

یکی از مسائل عمده و زجر آور انسانها از بین رفتن شنوایی است گرچه مساعی زیادی انجام شده تا بلکه داروهای خاصی برای درمان و بهبود این معضل پیدا کنند ولی هنوز مسئله در بیشتر مراحل بصورت لاینحل باقی مانده است.

سمیت دارو یکی از علل روزافزون کاهش حسی - عصبی شنوایی می باشد و افت شنوایی ناشی از دارو که مربوط به نفوذ مواد توکسیک از طریق دریچه گرد به گوش داخلی است سبب انحراف آستانه BC می شود و این مسئله اهمیت خاصی دارد.

اخیراً مصرف کینولونها در درمان COM توصیه شده است، سیپروفلوکساسین یک فلوروکینولون جدید است، که طیف آنتی میکروبیال آن در برابر بیشتر پاتوژنهای مازورعالی گزارش شده است و اثر درمانی بالایی در بیماری COM دارا می باشد.

از آنجا که در مورد ایمن بودن اکثر قطره های گوشی در طولانی مدت هنوز سؤالات زیادی وجود دارد و در ضمن آمینوگلیکوزیدها که قبلاً برای درمان بکار می رفتند اتوتوکسیک شناخته شده اند و با توجه به اینکه محلول سیپروفلوکساسین موضعی بعنوان خط اول درمان در COM مطرح می باشد بنابراین لزوم انجام بررسی اثرات اتوتوکسیستی این دارو در بیماران مبتلا به COM احساس می شود.

خلاصه

با شیوع روزافزون بیماری اوتیت میانی و مقاوم شدن آن به آنتی بیوتیکهای اولیه و ارائه درمان مناسب با داروهای جدید جهت جلوگیری از عوارض شدید بیماری امری ضروری و حتمی است.

اوتیت میانی چرکی مزمن^(۱) یک بیماری دائمی با شروع تدریجی می باشد که اگر تحت درمان و پیگیری دقیق قرار نگیرد ضایعات تخریبی شدید غیر قابل برگشت بجا می گذارد، فاکتورهای اجتماعی، اقتصادی از قبیل شرایط بد زندگی، فقر غذایی و کمبود بهداشت بعنوان عامل شیوع بیماری در کشورهای جهان سوم مطرح می باشند.

اتیولوژی بیماری بطور کامل شناخته نشده است ولی فاکتورهای مساعد کننده بیماری عبارتند از:

محیط، سابقه اوتیت میانی، عفونت، آلرژی، فونکسیون غیر طبیعی شیپوراستاش.
در این بیماری، پرفوراسیون پرده تمپان امری معمول است، این بیماری با علائمی از قبیل وجود ترشح و چرک در گوش و کم شنوایی نمایان می شود. با پرفوراسیون پرده تمپان و عدم توجه بیمار به وضعیت بهداشتی خود و عدم مراجعه به مراکز درمانی، چرک و عفونت مزمن دامنگیر بیمار خواهد شد. در کشور ما بعلت عدم رعایت دستورات بهداشتی و وضعیت اجتماعی - اقتصادی افراد جامعه، عفونتهای گوش میانی جزو بیماریهای شایع محسوب می گردند. اساس درمان طبی بر رعایت بهداشت گوش و مصرف آنتی بیوتیکها استوار است،

داروهای ضد میکروبی بطور سیستمیک و یا موضعی تجویز می‌گردند. این نوع دارو درمانی با هدف رفع عفونت انجام می‌گیرد بخصوص زمانی که نیاز به جراحی باشد باید گوش خشک شود. زیرا سرعت موفقیت عمل جراحی افزایش می‌یابد و از پیشرفت بیماری که می‌تواند منجر به شرایط حادتری مانند آبسه مغزی و مننژیت شود جلوگیری می‌کند.

سمیت دارو یکی از علل روزافزون کاهش حسی - عصبی شنوایی می‌باشد، کریهای ناشی از مسمومیت‌های دارویی اهمیت خاصی دارند، داروهایی که بیشتر از بقیه بعنوان مسئول این حالات شناخته شده‌اند شامل آنتی بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی، سالیسیلاتها، کینین و سایر داروهای ضد مالاریایی وابسته به کینین هستند. سمیت گوش ناشی از تمامی آمینوگلیکوزیدها کاملاً مشابه بوده و بیشتر از سمیت ناشی از سایر داروها مورد مطالعه قرار گرفته است، ناحیه‌ای که در اثر این داروها دچار تخریب می‌شوند سلولهای مودار حسی می‌باشند همانگونه که در مورد اغلب داروهای اتوتوکسیک صادق است پیچ قاعده‌ای حلزون شایعترین محل گرفتاری بوده است. اولین و دائمی‌ترین نوع کاهش شنوایی، کاهش شنوایی در فرکانسهای بالاست. امروزه شواهد کاهش شنوایی حسی - عصبی در اوتیت میانی چرکی مزمن بیشتر از گذشته است، علت کاهش شنوایی حسی - عصبی نفوذ مواد توکسیک از طریق دریچه گرد به گوش داخلی است که سبب انحراف آستانه انتقال استخوانی (Bone conduction) می‌گردد.

اتوتوکسیسیته آمینوگلیکوزیدها به فرم دارویی قطره گوش در حضور پرفوراسیون پرده تمپان بطور چشمگیری دیده شده است و یافته‌های کلینیکی، کاهش شنوایی در شرایط فوق را تأیید