

## مقایسه اثرات آموکسی سیلین و اریترومایسین بر باکتری های هوازی نسوج آدنوئید کودکان با عفونت های راجعه گوش

حسین رکابی بناء\*، مظفر سرافراز\*، علی قاضی پور\*، امیر فصیحی\*\*

### چکیده

**هدف:** نقش آدنوئید در پاتوژنز برخی از بیماری های عفونی و غیر عفونی دستگاه تنفس فوقانی از جمله عفونت های گوش میانی، بینی و سینوس ها و اختلالات انسدادی مجاری تنفسی فوقانی به اثبات رسیده است. بافت آدنوئید طبیعی حاوی میکروارگانیسم های هوازی و بی هوازی است که با افزایش اندازه بافت آدنوئید مقدار این باکتری ها که بعضاً پاتوژن می باشند افزایش می یابد. در این مطالعه اثر بخشی داروهای ضد میکروبی آموکسی سیلین و اریترومایسین بر باکتری های هوازی بافت آدنوئید در بیماران دچار عفونت های راجعه گوش میانی مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده انجام گرفت. افراد مورد مطالعه شامل دو گروه تحت درمان با آنتی بیوتیک (یعنی گروه تحت درمان با آموکسی سیلین و گروه تحت درمان با اریترومایسین) و همچنین گروه شاهد (بدون مصرف آنتی بیوتیک) بودند. این مطالعه طی مدت ۳۰ ماه و روی ۸۴ بیمار با عفونت های راجعه گوش میانی که کاندید عمل جراحی آدنوئید کتومی و گذاشتن لوله تهویه بودند، انجام گرفت.

**یافته ها:** در بررسی نتایج کشت از نسج آدنوئید در گروه های مورد مطالعه معلوم گردید که باکتری های هوازی در ۲ گروه تحت درمان به طور مشخص از گروه شاهد کمتر بودند و همچنین باکتری های پاتوژن و تولید کننده بتالاکتاماز نیز در این گروه ها (گروه های تحت درمان) رشد کمتری نشان دادند که این تأثیر در مورد آموکسی سیلین مشخص تر بود.

**نتیجه گیری:** هر دو داروی آموکسی سیلین و اریترومایسین در بیماران دچار عفونت های گوش میانی ناشی از میکروب های پاتوژن تولید کننده بتالاکتاماز مؤثر هستند و موجب کاهش این باکتری ها می گردند. م ع پ ۱۳۸۷؛ ۷ (۳): ۳۳۰-۳۲۵

**کلید واژه گان:** عفونت راجعه گوش، آنتی بیوتیک، آدنوئید، کودکان

1-(V.T) ventilation tube

\*استادیار گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

\*\*دستیار گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤل: Email: dr.n.rekabi@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۲۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۷/۲/۱ اعلام قبولی: ۱۳۸۷/۳/۱۱

## مقدمه

در این مطالعه سعی بر آن شده تا تأثیرات دو داروی ضد میکروبی آموکسی سیلین و اریتروماسین روی باکتری های هوازی بافت آدنوئید (به عنوان منشأ انتشار عفونت به گوش میانی)، عفونت بینی و سینوس و انسداد بینی اشاره کرد (۱). بافت آدنوئید طبیعی حاوی میکروب های هوازی و بی هوازی است که تعدادی از آن ها پاتوژنهای<sup>۱</sup> بالقوه بیماریزای دستگاه تنفس فوقانی محسوب می شوند؛ از طرفی در آدنوئید های بزرگ شده یا ملتهب مقدار و درصد این باکتری های پاتوژن افزایش چشمگیری می یابد (۲،۳). این یافته در نسوج آدنوئید بیماران با عفونت راجعه گوش میانی نیز دیده می شود و محققین معتقدند که آدنوئید به عنوان یک منبع جهت انتشار عفونت میکروبی به گوش میانی نقش ایفا می کند (۴). استفاده از عوامل ضد میکروبی می تواند موجبات تغییر الگوی رشد و کلونیزاسیون<sup>۲</sup> باکتری ها را در نسج آدنوئید فراهم آورد و چه بسا به کارگیری نا مناسب آنتی بیوتیک ها باعث رشد باکتریهای پاتوژن و مقاوم به درمان گردد (۵). در افراد سالم بر خلاف افراد با عفونتهای مکرر دستگاه تنفسی فوقانی غالباً نسج آدنوئید توسط باکتری هایی اشغال می شود که توانایی مقابله با رشد باکتری های بیماری زا را دارا می باشند (۳ و ۶).

مطالعات متعددی هم در جهت شناخت باکتری های موجود در بافت آدنوئید افراد سالم و بیماران با عفونت های مکرر دستگاه تنفسی فوقانی و گوش، و هم در راستای تأثیرات مفید عوامل آنتی بیوتیکی در کنترل این باکتری ها به ویژه انواع بیماریزای آن به عمل آمده است تا بدین وسیله از طریق کنترل منشأ میکروبی عفونت های گوش میانی، موجبات کاهش بیماریهای عفونی گوش فراهم گردد (۲،۳ و ۷). در این زمینه می توان به مطالعات انجام گرفته در خصوص تأثیر آنتی بیوتیکهای اریتروماسین و کلاولانیک اسید اشاره نمود (۶، ۸، ۹).

## روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت کار آزمایشی شاهد دار تصادفی شده انجام گرفت. افراد مورد بررسی که شامل دو گروه تحت درمان با آموکسی سیلین و با اریتروماسین و یک گروه شاهد بدون مصرف آنتی بیوتیک بودند. این مطالعه روی ۸۴ کودک به مدت ۳۰ ماه از تابستان ۱۳۸۲ لغایت اسفند ۱۳۸۴ در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز با شکایت عفونت گوش میانی راجعه (حداقل ۶ حمله طی ۱۵ ماه اخیر) که کاندید جراحی لوله تهویه<sup>۳</sup> و آدنوئید کتومی بودند، انجام گرفت. کلیه نمونه ها به صورت تصادفی در سه گروه مختلف (۲) گروه درمان و یک گروه شاهد) تقسیم گردیدند و فاکتورهای اپیدمیولوژیک (سن، جنس، نژاد، ...) در هر سه گروه همسان گردید.

$$\text{حجم نمونه بر اساس فرمول } R = \frac{Z^2 \times P(1-p)}{d^2}$$

ضرب اعتماد ۹۵ درصد (Z) و حداکثر خطای ۱۰ درصد (d)، حداقل نمونه برای اعتبار مناسب، ۷۵ نفر محاسبه گردید که در مطالعه حاضر ۸۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند.

1-Pathogenes

2-Colonization

3-Ventilation Tube (VT)

از نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

### یافته ها

در این مطالعه ۸۴ بیمار (۴۵ نفر مذکر و ۳۹ نفر مؤنث) در سه گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. با بررسی نتایج کشت از نسج آدنوئید در بیماران مشاهده شد که در تمامی نمونه ها رشد باکتریهای هوازی به صورت پلی میکروبیال وجود دارد که این مقدار به ازای هر گرم آدنوئید بین  $10^3$  تا  $10^8$  ارگانیسم بوده است. بیشتر باکتری های رشد یافته شامل استرپتوکوک آلفا همولیتیک و غیر همولیتیک، استرپتوکوک بتا هولیتیک، هموفیلوس آنفلوانزا، استافیلوکوک آرنوس و مورکسلا کاتارالیس بودند. در گروه بیمارانی که تحت درمان با آموکسی سیلین قرار گرفته بودند مجموعاً ۱۲ گونه باکتری رشد کرده بود، در صورتی که در گروه تحت درمان اریترومایسین مجموعاً ۲۰ گونه مختلف باکتری هوازی کشت داده شد، و در گروه شاهد بالغ بر ۲۸ گونه مختلف باکتری کشت داده شد و مشخص گردید (جدول ۱).

میانگین تعداد گونه های مختلف باکتریال رشد یافته در نسج آدنوئید هر نفر به صورت مجزا نیز اختلاف مشخصی دیده شد به نحوی که در گروه مصرف کننده آموکسی سیلین به طور متوسط ۳ گونه، در گروه اریترومایسین ۵/۶ نوع و در گروه شاهد ۱۲ گونه متفاوت باکتری مشخص گردید که بین گروه های مصرف کننده آنتی بیوتیک (آموکسی سیلین و اریترومایسین با گروه شاهد اختلاف معنی داری دیده می شود (جدول ۲).

پس از معاینات اولیه سر و گردن و انجام گرافی نازوفارنکس، آزمونهای شنوایی سنجی انجام گرفت و بیماران با تشخیص عفونت گوش میانی و بزرگی آدنوئید، کاندید عمل جراحی آدنوئید کتومی و قرار دادن لوله تهویه شدند. بعد از توضیح برای والدین کودک درمورد انجام تحقیق و روش انجام کار و با توافق خانواده ها و اخذ رضایت، برای دو گروه اول از ۱۲ روز قبل از جراحی آنتی بیوتیک (آموکسی سیلین و اریترومایسین) شروع شده و ۴۸ ساعت قبل از جراحی دارو قطع می گردید جهت اطمینان از مصرف دارو باقیمانده داروی بیماران چک می شد.

بیمارانی که دریافت کننده آنتی بیوتیک جهت هر گونه عفونت قبلی و یا دچار حساسیت به دارو بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند. پس از انجام آدنوئیدکتومی، نسوج در شیشه های استریل سریعاً به آزمایشگاه منتقل گردیده و سطح آدنوئید توسط یک چاقوی حرارت داده کوتر و برش داده می شد. سپس یک تکه از قسمت مرکزی آدنوئید برداشته شده و پس از اندازه گیری وزن، هموژنیزه و درون محیط کشت (۱- آگار خون، ۲- اتوزین متیلن بلو، ۳- آگار تیوگلیکولات، ۴- آبگوشت تریپتوز) تلقیح می گردید.

تمامی محیط های کشت در گرمخانه ۳۷ درجه سانتی گراد با اتمسفر ۱۰ درصد به مدت ۱۸ تا ۴۸ ساعت قرار می گرفتند و باکتری های هوازی با استفاده از متدهای رایج تعیین هویت می گردیدند. و سپس فعالیت بتالاکتاماز باکتریهای ایزوله شده با استفاده از دیسک Colinaz بررسی و مشخص می گردید. در نهایت تعداد کلی باکتریهای پاتوژن تولید کننده بتالاکتاماز<sup>۱</sup> برای محاسبه مشخص و نتایج هر سه گروه مقایسه و با استفاده

جدول ۱: تنوع گونه های مختلف باکتریهای هوازی ایزوله شده از نسج آدنوئید در ۸۴ کودک مبتلا به عفونت راجعه گوش

نوع باکتری	گروه مصرف کننده آموکسی سیلین	گروه مصرف کننده اریترومايسين	گروه شاهد
استرپتوکوک آلفاهمولیتیک	۳	۴	۶
استرپتوکوک غیر همولیتیک	۲	۳	۳
استرپتوکوک بتا همولیتیک	۲	۲	۵
استرپتوکوک پنومونیه	۲	۱	۲
استافیلوکوک آرنوس	۱	۳	۳
استافیلوکوک اپیدرمیس	۱	۱	۲
هموفیلوس آنفلوانزا	۱	۲	۲
مورکسلاکاتارالیس	-	۲	۳
ایشرشیاکولی	-	۲	۲

جدول ۲: بررسی متوسط تعداد گونه های باکتری جدا شده از نسج آدنوئید پس از درمان آنتی بیوتیکی و مقایسه

## آزمون Chi-Square

نوع آنتی بیوتیک مصرف گروه	میانگین تعداد گونه های باکتری پس از درمان	P
تحت درمان با آموکسی سیلین	۳	۰/۰۱۳
تحت درمان با اریترومايسين	۵/۶	۰/۰۴۱
تحت درمان با گروه شاهد	۱۲	-

در مقایسه رشد باکتریهای تولید کننده بتالاکتاماز نتایج زیر بدست آمد: در گروه مصرف کننده آموکسی سیلین در ۶۶ درصد بیماران، و در گروه تحت درمان اریترومايسين در ۷۸ درصد موارد و در گروه شاهد در ۸۷ درصد نمونه ها رشد این باکتریها دیده شد. و همان طور که در جدول ۳ دیده می شود در مورد مصرف اریترومايسين این اختلاف معنا دار نمی باشد.

در بررسی باکتری های پاتوژن در کشت های بدست آمده در سه گروه مختلف دیده شد که در گروه اول که تحت درمان آموکسی سیلین بودند ۸ گونه پاتوژن که مهمترین آن ها هموفیلوس آنفلوانزا، مورکسلاکاتارالیس و استافیلوکوک آرنوس بودند، و در گروه تحت درمان اریترومايسين ۱۲ گونه پاتوژن و در گروه شاهد که بدون مصرف آنتی بیوتیک بودند ۱۸ گونه پاتوژنهای مختلف شناسایی گردیدند که در مورد گروه اول این اختلاف معنا دار بود ( $P=0/004$ ).

جدول ۳: بررسی تعداد گونه های پاتوژن باکتری ، بدنبال مصرف آنتی بیوتیک از نسج آدنوئید و مقایسه آزمون Chi-Square

گروه	تعداد گونه های پاتوژن	P
تحت درمان با آموکسی سیلین	۸	۰/۰۰۴
تحت درمان با اریترومایسین	۱۲	۰/۰۵۳
شاهد	۱۸	-

جدول ۴: بررسی درصد رشد میزان باکتریایی بتالاکتاماز مثبت بدنبال مصرف آنتی بیوتیکی و مقایسه آزمون Chi-Square

گروه آنتی بیوتیکی مصرفی	تعداد گونه های تولید کننده بتالاکتاماز	P
آموکسی سیلین	۳۳	۰/۰۳۸
اریترومایسین	۷۸	۰/۱۷۳
شاهد	۸۷	-

### بحث

در گروه های مصرف کننده آنتی بیوتیک در مقایسه با گروه شاهد، هم در مجموع تنوع گونه های مختلف باکتریایی در کشت ها کمتر دیده شد و هم در این دو گروه در هر نسج آدنوئید به صورت مجزا تنوع کمتر باکتری های هوازی بدست آمد. در گزارشات ارائه شده نیز این یافته و تأثیر آنتی بیوتیک بر فلور نسج آدنوئید گزارش شده است (۱۵،۱۲،۹). همانگونه که قبلاً بیان شد، این تأثیر در مورد گروه مصرف کننده آموکسی سیلین بیشتر از اریترومایسین بوده است.

تأثیر مهار و کنترل آموکسی سیلین و اریترومایسین بر باکتری های بیماری زای تولید کننده بتالاکتاماز (از جمله استافیلوکوک آرئوس، موراکسلاکاتارالیس و ...) در گروه های تحت مطالعه در مقایسه با گروه شاهد در این مطالعه مشهود بود، هر چند که این تأثیر در مورد آموکسی سیلین مؤثرتر و دارای اختلاف معنا دار آماری در مقایسه با اریترومایسین بود. در این مطالعه این تأثیر اریترومایسین بر مهار باکتری های آدنوئید بر باکتریهای تولید کننده بتالاکتاماز به صورت معنا داری دیده نشد که با توجه به نقش این عوامل باکتریایی در عفونتهای گوش میانی و به ویژه در مواقع شکست

در مطالعات متفاوت تراکم بالای باکتری ها به خصوص باکتریهای بیماری زا و تولید کننده بتالاکتاماز در آدنوئید کودکان دچار عفونت های راجعه درگوش میانی نشان داده شده است (۱۰،۳). در بعضی تحقیقات حضور صد تا هزار برابر برخی گونه های باکتری که مرتبط با بیماری های گوش هستند در آدنوئید این بیماران گزارش شده است که بیانگر نقش و اهمیت این نسج و فلور میکروبی درون آن بعنوان منبع اصلی انتشار عفونت به گوش میانی می باشد (۱۱). در این مطالعه در تمامی نمونه ها حتی علیرغم استفاده از آنتی بیوتیک ها رشد باکتری های هوازی بصورت پلی میکروبیال دیده شد که به ازاء هر گرم نسج آدنوئید بین  $10^5$  تا  $10^8$  بوده است. که تفاوتی از نظر شمارش سلولی در گروههای مختلف مطالعه دیده نشد که نشانی از کلونیزه شدن سایر باکتری های موجود در آدنوئید در گروههای تحت درمانی آنتی بیوتیکی می باشد. این یافته ها مطابق با مطالعات قبلی انجام گرفته توسط سوزوکی (۱۲) و توهیما است (۱۳). بیشترین گونه باکتریهای مشخص شده در این مطالعه و سایر مطالعات انجام شده نیز از نوع استرپتوکوک و هموفیلوس آنفلوانزا بود (۱۲، ۷ و ۱۴).

های گوش نیاز به انجام مطالعات دیگر بر روی هر دو طیف عوامل هوازی و بی هوازی را الزامی می کند.

### قدردانی

لازم است در این جا از همکاری سرکار خانم دکتر عماد مستوفی و کلیه پرسنل آزمایشگاه و پاتولوژی بیمارستان امام خمینی (ره) اهواز و آقای دکتر صاحبی که در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی گردد.

درمان در انتخاب آنتی بیوتیک مؤثر، مهم محسوب می شود. همان گونه که اسکالافانی (۹) نیز نشان داد درمان ضد میکروبی و کاهش میکروارگانیسم ها در آدنوئید بزرگ شده به صورت کافی و با داروی مناسب می تواند در مواردی حتی نیاز به جراحی آدنوئید را در بیماران با عفونت های راجعه گوش کاهش دهد.

این مطالعه به علت محدودیت امکانات آزمایشگاهی در دسترس صرفاً بر روی باکتریهای هوازی انجام گرفت، حال آن که حضور باکتری های غیر هوازی در نسج آدنوئید و نقش احتمالی آن ها در ایجاد عفونت

### منابع

- 1-Brook I, Shah K. Effect of amoxicilline or clindamycine on the adenoids bacterial flora. *Otolaryngol Head & neck surg* 2003; 129(1):5-10.
- 2-Briik I, Shah K, Jakson W. Microbiology of healthy and diseased adenoids. *Laryngoscope* 2000; 115 (6):994-9.
- 3-Brook I, Foote PA Jr. Effect of antimicrobial therapy with amoxicilline and cefprozil on bacterial interference and beta-lactamase production in the adenoids. *Ann Otorhinolaryngol* 2004; 113(11):902-5.
- 4-Tomonaga K, Kuronoy Chaen T, Mogi G. Adenoid and otitis media with effusion: nasopharyngeal flora. *AMJ Otolaryngol* 1989; 10(3):204-7.
- 5-Brook I, Shah K. Effect of amoxicilline with or without clavulatan on adenoid bacterial flora. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48(2):769-773.
- 6-Andrew F, Inglis Jr, George A. Gates, Cumming,s *Otolaryngology head and neck Surg.* 4<sup>th</sup> ed. Pennsylvania: ch.w.Cummings; 2005: 4445-68.
- 7-Sanders S, Nelson S. G.E.& Sanders, w., Jr: Bacterial interference. & Epidemiological determinants of the antagonistic activity of the normal flora against Group A Streptococci *J infection and Immunity* (1977); 16: 599-606.
- 8-Andrew Rutman, Ruth Dowling, Peter Wills, charles Feldman , peter J.cole and Robert Wilson : Effect of Dirithromycine of H-Infl .infection of the Resp mucosa *J. Antimicrobial Agents and chemotherapy* . 1998 April 42,(4):772-778 .
- 9-Scalafani AP, Ginsburg J, Shah MK, Dolitsky JN. Treatment of Symptomatic chronic adenotonsillar hypertrophy with clavulanate potassium, short and long term results. *Pediatrics* 1998; 101:675-81.
- 10-AL-sheikhli AR. Microbiology of the adenoids. *J Laryngol Otol* 1980; 94(5):515-20.
- 11-Palva T, Malmberg H, Lehtinen T. Effect of erythromycine on adenoid bacteria. *Acta Otolaryngol* 1986; 101(3-4):648-652.
- 12-Suzuki; M, Watanabe T, Mogi G. Clinical, bacteriological and histological study of anenoids in children. *Am J Otolaryngol* 1999; 20(2):85-90.
- 13-Tuohimaa P, Palva T. The effect of Tonsillectomy and adenoidectomy on the intra-tympanic pressure. *J Laryngol Otol* 1987; 101:892-6.
- 14-Sprunt K, Redman W. Evidence Suggesting importance of role of interbacterial inhibition in maitaining balance of normal flora. *Annals of I.M.* 1968; 68:579-84.
- 15-Linder TE, Marder HP, Munzinger J. Role of adenoids in the Pathogenesis of otitis media: a bacterioloic and immunohistochemical analysis. *Ann Otol Rhino Laryng* 1997; 106(8):619-623.