Archive of SID

تأثیر پردنیزولون در جذب مایع گوش میانی

محمدجعفرصفار (M.D.) * حسین نیلی (M.D.) ** مهرنوش کوثریان (M.D.) ***
محمد اصفهانی (M.D.) **** مجید کثیری (M.D.) **** علیرضا خلیلیان (Ph.D.) *****

چکیده

سابقه و هدف : تداوم بقاء مایع در فضای گوش میانی (Otitis media with effusion = OME) عارضه شایعی از اوتیت حاد گوش میانی (Acute otitis media = AOM) در کودکان می‌باشد. دلیل قطعی آن روشن نیست و در صورت ادامه بیش از ۳ ماه OME علی‌رغم درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب، جهت جلوگیری از احتمال عوارض آن، جراحی میرنگوتومی توصیه می‌گردد. هدف مطالعه ارزیابی اثر سیستمیک استروییید پردنیزولون در جذب احتمالی مایع قبل از اقدام به جراحی در کودکان مبتلا به OME مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان بوعلی سینا و مطب بوده است.

مواد و روش‌ها : این مطالعه تجربی دوسوکور بر روی ۴۹ نفر از کودکان مبتلا به OME بیش از ۳ ماه تأیید شده با تمپانومتری علی‌رغم درمان با دو دوره آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف مناسب انجام گرفت. بیست و پنج بیمار در گروه مورد و تحت درمان با پردنیزولون با دوز mg/kg/day ۱ و ۲۴ بیمار در گروه شاهد و تحت درمان با دارونما به مدت ۱۲ روز قرار گرفتند. نتایج با روش آماری کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. بیماران بین ۲ هفته تا ۶ ماه پی‌گیری شدند.

یافته ها : از مجموع ۲۵ بیمار گروه مورد، در ۲۲ نفر (۸۸ درصد) مایع گوش میانی جذب شده بود، ولی از ۲۴ بیمار گروه شاهد فقط ۸ نفر (۳۳/۳ درصد) از مایع پاک شدند. در مقایسه دو گروه با روش آماری، تفاوت معنی‌دار بوده است (X_2=۱۳/۱۹ ، P=۰/۰۰۰۲). طی مدت پیگیری، مواردی از عود مشاهده نشد.

استنتاج : براساس نتایج حاصله، با توجه به نقش مثبت پردنیزولون در جذب مایع در گوش میانی بیماران مبتلا به OME بیش از ۳ماه، قبل از اقدام به جراحی میرنگوتومی، در صورت ممنوع نبودن مصرف استروییید، یک دوره درمان با پردنیزولون به مدت ۱۰ روز انجام شود.

واژه های کلیدی : اوتیت مدیا با مایع، اوتیت سروز، پردنیزولون، میرنگوتومی

مقدمه

التهاب حاد گوش میانی شایعترین تشخیص در کلینیک کودکان می‌باشد. درکشورآمریکا،سالیانه حدود ۲۵ تا ۲۶ میلیون مورد AOM تشخیص و ۳ تا ۵ میلیارد دلار صرف درمان آن می‌شود.موارد بیماری در سال‌های اخیر رو به افزایش می‌باشد(۱).

علی‌رغم درمان AOM، زمان جذب مایع موجود در فضای گوش میانی بیماران مختلف از چند روز تا چند ماه متغیر و به طور متوسط ۴۰ روز می‌باشد. زمان

این تحقیق طی شماره ۲۸- ۷۹ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* فوق تخصص عفونی اطفال- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
✉ ساری- بلوار پاسدران- مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا
** متخصص کودکان
*** فوق تخصص غدد کودکان- دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
**** استادیار گروه گوش، حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
***** استادیار گروه آمار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

Archive of SID

جذب مایع موجود در فضای گوش میانی کودکان جوانتر، بعضی نژادها، فصل سرد، و وجود بعضی عوامل محیطی مثل سیگارکشیدن و اقامت در مهد کودک، طولانی‌تر خواهد بود(۲).

تداوم وجود مایع درگوش میانی (OME) شایعترین عارضه AOM می‌باشد. دلیل قطعی OME روشن نیست. در یک سوم الی یک دوم موارد باکتری یا اجزاء آن در مایع وجود دارد که احتمالاً سبب تحریک سلول‌های التهابی فضای گوش میانی به تولید مدیاتورهای التهابی و ادامه حضور مایع درفضای گوش میانی، به همراه اختلال عملکرد شیپور استاش می‌گردد(۳).

وجود مایع در فضای گوش میانی سبب پیدایش عوارض متعدد، خصوصاً سبب کاهش شنوایی هدایتی به درجات مختلف می‌گردد. نقش اختلال شنوایی مادرزادی یا اکتسابی در ایجاد اختلال رفتاری- گفتاری، و یادگیری ثابت شده می‌باشد. همین امر اساس درمان OME تحت حاد (۳ هفته الی ۳ ماه) و مزمن (بیش از ۳ ماه) را تشکیل می‌دهد(۴).

بر اساس پروتکل درمان بالینی پیشنهادی مؤسسه خدمات بهداشتی امریکا و تجدید نظر توسط Bluestone-Klein که در حال اجرا می‌باشد، پس از درمان اولیه AOM با آنتی‌بیوتیک مناسب و اصلاح نشانه‌های بالینی بیماری، در صورت تداوم OME، سعی شود که عوامل خطر محیطی اصلاح و حذف گردند و حداقل یک دوره درمان مجدد آنتی‌بیوتیک مناسب دریافت کنند. در صورت ادامه بقاء مایع در گوش میانی دو طرفه با کاهش شنوایی ۲۰db برای بیش از ۳ ماه، یا یک‌طرفه برای بیش از ۶ ماه، توصیه به انجام جراحی میرنگوتومی با قرار دادن لوله در پرده گوش (Myringotomy and myringostomy tube placement) با و یا بدون آدنوییدکتومی می‌شود که شایعترین جراحی کودکان پس از ختنه می‌باشد. جراحی فوق با عوارض چندی ازجمله نیاز به جراحی مجدد، پیدایش اتوره مزمن، تمپانواسکلروز و غیره همراه می‌باشد(۵).

به دلیل وجود باکتری در مایع OME در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد، نقش مدیاتورهای التهابی درایجاد و تداوم حضور مایع(۳)، مطالعات متعددی در استفاده از آنتی‌بیوتیک، آنتی‌بیوتیک و آنتی‌هیستامین، یا آنتی‌بیوتیک به همراه استروئید سیستمیک کوتاه مدت در مرحله تحت حاد و قبل از جراحی، انجام گرفته است. نتایج مطالعات استفاده از آنتی‌بیوتیک، در مقایسه با عدم درمان آن، حاکی از اثر مثبت آنتی‌بیوتیک در جذب مایع به طور معنی‌داری بوده است(۸،۷،۶). ولی نتایج مطالعات استفاده از کورتون به همراه آنتی‌بیوتیک یا به تنهایی، متفاوت و گاهاً متضاد بوده و توصیه به مطالعات تکمیلی دیگر نموده‌اند(۹تا۱۶). در همین راستا، جهت تعیین نقش استرویید در سیر OME مطالعه‌ای در بیمارستان بوعلی سینا ساری از فروردین ۷۹ لغایت تیرماه ۸۰ طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه تجربی و با روش کارآزمایی بالینی با کنترل دارونما بوده است. کودکان ۲ تا ۱۰ ساله با تشخیص بالینی OME، با و یا بدون سابقه اخیر AOM یا مصرف اخیر آنتی‌بیوتیک انتخاب شدند. بیماران دارای سابقه بیماری مزمن قلبی ریوی، نقص ایمنی و عیوب آناتومیک سر و صورت، از مطالعه خارج شدند. پس از تأیید تشخیص OME با تمپانومتری (Type B) و سنجش میزان شنوایی کمتر از ۲۰db با دستگاه توسط اودیولوژیست،کودکان مبتلا به OME با آموکسی‌سیلین (۸۰-۹۰ mg/kg/day) به مدت ۲ هفته تحت درمان قرار گرفتند (در صورتی‌که بیماران در ۲ تا ۳ هفته اخیر آموکسی‌سیلین با دوز فوق مصرف کرده بودند، با کوآموکسی‌کلاو با دوز آموکسی‌سیلین تحت درمان

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

Archive of SID

قرار می‌گرفتند). دوهفته پس از پایان درمان، تمپانومتری و شنوایی سنجی مجدد از بیماران به عمل آمد. موارد منفی (بهبودی) از مطالعه حذف، و موارد مثبت (ادامه وجود مایع) تحت درمان مجدد با کوآموکسی‌کلاو (آنان‌که درمرحله قبلی آموکسی‌سیلین ساده مصرف کردند) یا کوتریموکسازول + اریترومایسین (آنان که در مرحله قبلی کوآموکسی‌کلاو مصرف می‌کردند) به مدت ۲ هفته قرار گرفتند. دو هفته پس از پایان درمان دوم، مجدداً (بارسوم) تمپانومتری و شنوایی سنجی به عمل آمد. موارد بهبود یافته از مطالعه خارج، ولی موارد مثبت OME، به دوگروه الف(مورد) و ب(شاهد) تقسیم شدند. پس از توضیحات لازم جهت والدین و کسب رضایت از آنان، گروه مورد تحت درمان با پردنیزولون ۱mg/kg روزانه در دو دوز به مدت ۷ روز و سپس قطع تدریجی طی ۵ روز قرار گرفتند. گروه شاهد نیز تحت درمان با دارونما (ساخته شده در دانشکده داروسازی ساری) به همان ترتیب گروه مورد قرارگرفتند. قبل از تجویز پردنیزولون و دارونما، تمام بیماران به طور دقیق معاینه شده تا ممنوعیتی برای تجویز استرویید وجود نداشته باشد. تمام بیماران یک هفته پس از ختم درمان برای تعیین وضعیت مایع، تمپانومتری و اودیومتری شدند. نتایج حاصله با آزمون کای‌دو مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

نتایج

از مجموع ۳۵۰ کودک معرفی شده و تأیید شده با روش اودیوتمپانومتری در طی سه مرحله تعداد ۳۰۰ نفر به دلایل بهبودی یا عدم تمایل از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۴۹ کودک (۲۳ پسر و ۲۶ دختر با طیف سنی ۲ تا ۱۰ سال با میانگین و میانه سنی ۶ و ۶/۴۸ سال در گروه مورد و ۵ و ۵/۵ سال در گروه شاهد (Mean ± SD=2)مطالعه را به اتمام رساندند.

از مجموع ۴۹ کودک، ۲۵ نفر در گروه مورد و ۲۴ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. از ۲۵ نفر گروه مورد ۲۲ نفر (۸۸ درصد) و از ۲۴ نفر گروه شاهد ۸ نفر(۳۳/۳ درصد) بهبودی داشتند. تفاوت دو گروه با روش آماری کای‌دو معنی‌دار بوده است (X^2=۱۳/۱۹ , df=۱ , P<۰/۰۰۰۲). طی دوران درمان با پردنیزولون و پیگیری۲ هفته الی ۶ ماهه بیماران عارضه و یا عود دیده نشد. نتایج مطالعه در جدول شمارۀ۱ نشان داده شده است.

جدول شمارۀ۱: تأثیر پردنیزولون بر جذب مایع گوش میانی، ساری ۸۰-۷۹

گروه‌ها	بهبود	عدم بهبود	کل موارد
مورد	۲۲	۳	۲۵
شاهد	۸	۱۶	۲۴

بحث

پس از دو دوره درمان آنتی‌بیوتیکی مناسب و یک دوره درمان ۱۲ روزه با پردنیزولون و تحت نظر قرار دادن کودکان مبتلا به OME، ۸۸ درصد کودکان گروه مورد در مقابل ۳۳/۳ درصد کودکان گروه شاهد، توانستند مایع گوش میانی را پاک نمایند. تفاوت دو گروه معنی‌دار بوده است. در طی درمان و در مدت زمان پیگیری انجام شده عارضه خاص وابسته به مصرف پردنیزولون مشاهده نگردید.

با ارزیابی متعدد میکروبیولوژیک مایع در OME و جداسازی باکتری در ۳۰ تا ۵۰ درصد موارد، نظریه نقش باکتری یا اجزاء آن در تداوم تحریک ترشح مخاطی گوش میانی شکل گرفت(۳). بر این اساس مطالعات متعددی جهت اثبات نقش باکتری در ادامه روند OME، برپایه درمان آنتی‌بیوتیکی طراحی و انجام شد. در مطالعه Mandel و همکاران (۱۹۸۷) (۶) یک دوره درمان آنتی بیوتیکی با آموکسی‌سیلین با یا بدون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

Archive of SID

دکونژستان- آنتی‌هیستامین بر روی بیماران مبتلا به OME انجام، نتیجه حاکی از اثر مثبت آنتی‌بیوتیک در پاکسازی OME بوده است. در مطالعه Thomsen (۱۹۸۹) (۷) با کوآموکسی‌کلاو به مدت یک ماه و دارونما اثر مثبت ۶۱ درصد در مقابل ۳۰ درصد وMandel (۱۹۹۱)(۸) در مطالعه دیگری در چند گروه چند نوع آنتی‌بیوتیک مختلف را در مقابل عدم درمان بکار گرفت که نتایج حاکی از اثر مثبت آنتی‌بیوتیک و در مطالعه Van-Balen (۱۹۹۶) (۹) اثر مثبت کوآموکسی‌کلاو ۹۳ درصد در مقابل ۷۷ درصد بوده است. Rosenfeld (۱۹۹۲) (۱۰) در ارزیابی مطالعات مختلف نتیجه‌گیری کرده است که مصرف آنتی‌بیوتیک در سیر OME سبب افزایش موارد پاکسازی آن می‌گردد. در تجزیه و تحلیلی که توسط Bluestone و Klein (۱۹۹۴) (۵) بر روی مطالعات مختلف انجام گرفته است، حداقل یک دوره درمان با آنتی بیوتیک وسیع‌الطیف را قبل از انجام جراحی اکیداً توصیه می‌کنند. برمبنای توصیه فوق، تعدادی از بیماران OME در مطالعه فوق طی دو دوره درمان بهبودی یافتند که با نتایج مطالعات فوق همخوانی دارند.

برای تعیین نقش استرویید سیستمیک در درمان OME، برمبنای پدیده فیزیوپاتولوژیکOME و نقش مدیاتورهای التهابی در تولید و تداوم پدیده التهاب و ترشح مایع در فضای گوش میانی، و تأثیر استرویید در کاستن از التهاب با اثرات مختلف، به خصوص پس از اثبات اثرات مثبت آن در موارد منتژیت باکتریال، مطالعات مختلفی طراحی و انجام شده است(۱۷-۱۹). در مطالعه Schwartz (۱۹۸۰) (۱۱) در استفاده از پردنیزولون بر روی ۴۱ کودک با پلاسبو حاکی از اثرات مثبت۷۰ درصد ومطالعه Podoshin (۱۹۹۰) (۱۲) و Berman (۱۹۹۰) (۱۳) حاکی از اثرات مثبت استرویید به همراه آنتی‌بیوتیک در جذب مایع گوش میانی بوده است. در مطالعه Macknin (۱۹۸۵) (۱٤) دگزامتازون به همراه آنتی‌بیوتیک بی‌اثر بوده و مطالعه زودتر از موعد قطع گردید. اما در مطالعه Daly (۱۹۹۱) (۱۵) و Helmin (۱۹۹۷) (۱٦) کورتون اثرات مثبتی در جذب سریعتر OME داشته ولی اثرات حاصله کوتاه مدت بوده است.

با توجه به نقش مثبت پردنیزولون در کاهش موارد OME و عدم عود تا هنگام پیگیری در مطالعه فوق (جذب ۸۸ درصد مایع در مقابل ۳۳ درصد)، در موارد OME کمتر از ۳ ماه، قبل از انجام جراحی، با ارزیابی دقیق بیمار و حذف عوامل محیطی، حداقل یک دوره درمان مؤثر با آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف متفاوت از رژیم اولیه بکار گرفته شود. در صورت بقاء مایع و عدم موارد ممنوعیت عام مصرف استرویید، یک دوره درمان ۱۰ تا ۱۴ روزه استرویید با دوز کم ۱mg/kgd ay جهت بیماران فوق بکار گرفته شود تا در صورت پاسخ مناسب، بیماران به صورت طبی پیگیری شوند. روش درمانی فوق اولاً سبب کاهش موارد جراحی و ثانیاً از عوارض احتمالی آن پیشگیری می‌نماید. در ضمن توصیه می‌گردد مطالعه فوق در سطح وسیعتر و با پیگیری طولانی‌تر انجام شود.

سپاسگزاری

مراتب تقدیر و تشکر خویش را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران در تأمین اعتبار مطالعه و همکاری واحد شنوایی سنجی بیمارستان بوعلی و از جناب آقای دکتر سعیدی در تهیه دارونما اعلام می‌داریم. از خانواده بیماران که در انجام طرح شرکت نموده‌اند، صمیمانه سپاسگزاریم.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

Archive of SID

فهرست منابع

1- Kelein JO. Lessons from recent studies on the epidemiology of otitis media. ***Ped. Inf. Dis. J.*** 1994; 13(11): 1031-4.

2- Bluestone C.D. Clinical course, complication and sequela of acute otitis media. ***Ped. Inf. Dis. J.*** 1999; 17(Sup): 37-45.

3- Bluestone & klein. Physiology, pathophysiology & pathogenesis: In: ***Bluestone & klein otitis media in infant and children.*** 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2001: 34-54.

4- Teele DW. Longterm sequela of otitis media fact or fantasy? ***Ped. Inf. Dis. J.*** 1993; 13(11): 1069-73.

5- Bluestone C.D. Surgical management of otitis media: current indications and role related to increasing bacterial resistance. ***Ped. Inf. Dis. J.*** 1994; 13(11): 1058-63.

6- Mandel EM, Reckette HE, Bluestone CD, et al. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children: result of double-blind randomised trial. ***N Eng J Med.*** 1987; (316): 427-32.

7- Thomsen J, Sederberg-olsen J, Balle VO, et al. Antibiotic treatment of children with secretory otitis media. ***Arch Otolaryngo Head Neck Surg.*** 1989; 115(4): 447-51.

8- Mandel E.M, Recketter H.E, Paradise J.L, et al. Comparative efficacy of erythromycin-sulfisoxazole, cefaclor amoxicillin on placebo for otitis media with effusion in children. ***Ped Inf Dis J.*** 1991; 8(10): 899-906.

9- Van-Balen F.A.M, De Melker R.A, Touw-Otten F.W.M.M. Double-blind randomized trial of co-amoxiclav versus placedo for persistant otitis media with effusion in general practice. ***Lancet***. 1996; 348(9029): 713-6.

10- Rosenfeld R.M, Post J.C. Metaanalysis of antibiotics for treatment of otitis media with effusion. ***Oto-Laryngol-Head-Neck-Surg.*** 1992; 106(4): 378-86.

11- Schwartz RH, Puglese J, Schwartz D.M. Use of a short course prednisone for treating middle ear effusion: a double-blind cross over study. ***Ann Otol Rhinol Largngol.*** 1980; 89(suppl.68): 269-300.

12- Podoshin R, Fradis M, Ben-David Y, Faraggi D. The efficacy of oral steroids in the treatment of persistent otitis media with effusion. ***Arch Otolaryngo Head Neck Surg.*** 1990; 116(12): 1404-6.

13- Berman S, Gorse K, Cha P.A.C, et al. Management of chronic middle ear effusion with prednisone combined with trimethoprim-sulfamethoxazole. ***Ped Inf. Dis. J.*** 1990; 5(9): 533-8.

14- Macknin ML, Jones P.K. Oral dexamethazone for treatment of persistent middle ear effusion. ***Pediat***. 1985; 5(7): 329-35.

15- Daly K, Giebink G.S, Batalden P.B, et al. Resolution of otitis media with effusion with the use of a stepped treatment

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

Archive of SID

regimen of trimethoprim-sulfamethoxazole and prednisone. ***Ped Inf Dis J.*** 1991; 10(7): 500-6.

16- Helmin C, Carenfelt C, Pepatiziamos G. Single dose of betamethasone in combined medial treatment of secretory otitis media. ***Ann Otol Rhinol Laryng.*** 1997; 106(5): 359-63.

17- Goodwin J.S. ***Basic and clinical immunology.*** 7th ed. Lange Medical Books. 1991: 786-94.

18- Lebel M.H,Freij B.J, Syrogiannopoulos G.A, et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis result of two double-blind, placebo-controlled trials. ***N Engl J Med.*** 1988; 319(15): 964-71.

19- Odio C.M, Faingezicht I, Paris M, et al. The benefical effects of early dexamethazone administration in infants and children with bacterial meningitis. ***N Engl J Med.*** 1991 May; 324(22):1525-31.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir