

## مقاله اصلی

# مقایسه اثر درمانی داکسی سیکلین، آزیترومایسین و کلاریترومایسین بر بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن باکتریال

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۵/۱۲

### خلاصه

#### مقدمه

سینوزیت مزمن یکی از شایعترین علل مراجعه بیماران به پزشک می باشد و ناراحتی طولانی مدت را برای افراد به دنبال دارد. ارگانیزم های باکتریال شایع شامل: استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس و استافیلوکوکوس طلائی است و ایجاد بیوفیلم و سوپراآنتی ژن توسط بعضی از باکتریهای فوق نیز مد نظر است. این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی داکسی سیکلین و آزیترومایسین و کلاریترومایسین در درمان رینوسینوزیت مزمن باکتریال انجام شده است.

#### روش کار

در این کار آزمایی بالینی که در سال ۱۳۹۱-۱۳۹۲ در بیمارستان های شهید رجایی تنکابن و امام سجاد رامسر انجام شد، ۵۵ بیمار با میانگین سنی ۳۶ سال که مبتلا به رینوسینوزیت مزمن باکتریال ثابت شده از نظر بالینی و سی تی اسکن بودند، در سه گروه تحت درمان با کپسول داکسی سیکلین (۱۰۰mg دو بار در روز)، قرص آزیترومایسین (۸mg/kg دو بار در روز) و قرص کلاریترومایسین (۵۰۰mg دو بار در روز) قرار گرفتند. بیماران توسط علائم و نشانه های بالینی و تصویربرداری پیگیری شدند. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمونهای کای اسکویر، آنوا و تی تجزیه و تحلیل شد.

#### نتایج

در پایان درمان، درصد موفقیت درمانی داکسی سیکلین نسبت به آزیترومایسین و کلاریترومایسین بالاتر بود (میزان بهبودی کامل علائم بالینی به ترتیب ۷۳٪ در برابر ۵۷٪ و ۴۰٪ و میزان بهبودی کامل سی تی اسکن به ترتیب ۷۰٪ در برابر ۳۳٪ و ۲۵٪).

#### نتیجه گیری

نتایج مطالعه ی حاضر حاکی از آن است که داکسی سیکلین در درمان رینوسینوزیت مزمن از نظر پاسخ بالینی و بهبودی یافته های سی تی اسکن مؤثرتر از آزیترومایسین و کلاریترومایسین می باشد.

**کلمات کلیدی:** آنتی بیوتیک، بیوفیلم، رینوسینوزیت مزمن، سوپراآنتی ژن

**پی نوشت:** این مقاله حاصل پایان نامه محمد امری مله دانشجوی پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن می باشد.

۱ فرهاد فرخ پی

۲ نیلوفر نیابتی

۳ محمد امری مله\*

۴ ملودی عمرانی نوا

۵ محمد منصور ساروی

۶ پرویز امری مله

۱- استادیار گروه گوش، حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۲- متخصص گوش، حلق و بینی، دانشکده پزشکی، رامسر، ایران

۳- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۴- استادیار گروه بیماریهای عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۵- متخصص رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

۶- دانشیار گروه بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

\*تنکابن - دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد تنکابن، تنکابن، ایران

تلفن: ۹-۴۲۷۱۱۰۵-۱۹۲-۹۸+

email: m.amrimaleh@yahoo.com



## مقدمه

سینوزیت یکی از شایعترین علل مراجعه بیماران به پزشک است و ناراحتی طولانی مدت را برای افراد به دنبال دارد (۱،۲). این بیماری پنجمین بیماری تشخیصی است که برای آن آنتی بیوتیک تجویز می شود (۱). سینوزیت مزمن عبارت است از عفونتی که بیش از ۳ ماه ادامه داشته باشد و تعدادی از علائم سینوزیت مزمن از جمله رینوره چرکی، ترشحات پشت حلق، سردرد، انسداد و التهاب بینی، درد، فشار یا احساس پری در صورت و کاهش حس بویایی را داشته باشد (۲). سینوزیت مزمن عامل جدی تهدید کننده حیات محسوب نمی شود ولی به دلیل نزدیکی به کاسه چشم و مغز می تواند مشکلات جدی ایجاد کند، به عنوان مثال حدود ۷۵٪ تمام عفونتهای کاسه چشم مستقیماً با سینوزیت مزمن در ارتباط هستند و حدود ۳/۷ - ۱۰٪ آبسه های مغزی ناشی از سینوزیت مزمن است و ۱۴٪ از مننژیت های ناشی از سینوزیت حاد فرونتال مرگ آور می باشد (۳، ۴). ارگانسیم های باکتریال شایع شامل: استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس و استافیلوکوک طلایی است و ایجاد بیوفیلم و سوپراآنتی ژن توسط بعضی از باکتریهای فوق نیز مد نظر می باشد. نظریه های دیگر بر قارچ های کلونیزه شونده و پاسخ های ائوزینوفیلیک غیرطبیعی تمرکز کرده اند (۵). در تشخیص رینوسینوزیت مزمن علائم و نشانه ها و آندوسکوپی از اصول اولیه هستند و روشهای تصویربرداری (رادیو گرافی ساده، سی تی اسکن و ام آر آی) و آزمایش روتین خون می توانند تشخیص را تایید کنند (۴). علائم رینوسینوزیت مزمن شامل ۷ علامت ماژور و ۷ علامت مینور می باشد، هر گاه بیش از دو علامت ماژور و یا یک علامت ماژور همراه با ۲ علامت مینور دیده شود رینوسینوزیت مزمن مطرح می گردد. علائم ماژور شامل: درد صورت، تورم و پری صورت، انسداد بینی، وجود ترشحات چرکی (به گفته بیمار)، تب (غیر حاد)، ترشحات چرکی (در معاینه) و اختلال بویایی می باشند. علائم مینور شامل: سردرد، خستگی بدون علت، تب (حاد)، بوی بد تنفس، درد دندان، احساس پری در گوش و سرفه هستند (۵). اصول درمان مدیکال سینوزیت مزمن عبارتند از:

درمان عوامل مساعد کننده (رینیت آلرژیک، نقص ایمنی، دیابت، انحراف سپتوم بینی، خارهای تیغه بینی، کونکا بولوزا، آنمی و سوء تغذیه)، شستشوی بینی با نرمال سالین، کورتیکواستروئید داخل بینی و آنتی بیوتیکهای خوراکی (۶). آنتی بیوتیکهای متداول مورد استفاده شامل سفالوسپورین ها، ماکرولید ها و آموکسی کلاو می باشند (۳).

کلاریترومایسین (omethyl erithromycin - ۶)، یک آنتی بیوتیک نیمه سنتتیک از خانواده ماکرولید می باشد که روی باکتری های گرم منفی و گرم مثبت بی هوازی و هوازی مانند هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس و استرپتوکوکوس پنومونیه اثر دارد. این دارو علاوه بر اثر ضد میکروبی، در تنظیم سیستم ایمنی، کاهش سیتوکین ها و اینترلوکین ها و در نتیجه کاهش التهاب، نقش بسزایی داشته و همچنین می تواند ساخت بیوفیلم توسط پسودوموناس آئروژنوزا را مهار کند. دوز آن در بالغین ۲۵۰ الی ۵۰۰ میلی گرم، دو بار در روز است. از عوارض جانبی آن می توان به درد شکم، اسهال، تهوع، استفراغ، دیس پسی، بی اشتها، سردرد، تغییر طعم دهان، واکنش های آلرژیک و کاهش شنوایی اشاره کرد (۳، ۷، ۸). آزیترومایسین یک آنتی بیوتیک نیمه سنتتیک مشتق از اریترومایسین از خانواده ماکرولید می باشد که بر باکتری های مثل هموفیلوس آنفلوآنزا، موراکسلا کاتارالیس و استرپتوکوکوس پنومونیه اثر دارد. دوز معمول آن ۵۰۰ میلی گرم در روز اول و سپس ۲۵۰ میلی گرم روزانه برای ۴ روز می باشد. عوارض شایع آن شامل اسهال یا مدفوع شل، تهوع، درد شکم و استفراغ می باشد (۷). داکسی سیکلین یک آنتی بیوتیک سنتتیک مشتق از oxytetracycline می باشد که بر باکتری های گرم منفی و گرم مثبت اثر دارد. این دارو در دوزهای پایین تر از دوز ضد میکروبی می تواند نقش تنظیم کننده ایمنی نیز داشته باشد. دوز معمول آن در بزرگسالان در روز اول درمان ۲۰۰ میلی گرم (۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت) با دوز نگهدارنده ۱۰۰ میلی گرم در روز می باشد. در عفونت های شدیدتر دوز ۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت پیشنهاد می شود. از عوارض آن می توان به ناراحتی معده، اسهال، بی اشتها، تهوع، استفراغ، دیس فاژی، ازوفازیت، سمیت کلیوی و واکنش های آلرژیک اشاره کرد (۷، ۹).

استئوماتال، انسداد سوراخ اسفنوناموئیدال، پولیپوز، ضخیم شدن شش، خفیف مخاطی بدون انسداد، افزایش دانسیته استخوانی جدار سینوس، سطح مایع- هوا و کدورت سینوس. ضمناً سی تی اسکن با تمهیدات لازم برای شرایط خاص اجرا شد. در آغاز تست های ساده نیز انجام شد. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بیماریهای سیستمیک درگیر کننده بینی و سینوسها (CBC, ESR, CRP). (بیماری وگنر، سارکوئیدوز، سیکاتریسیل پمفیگوئید، ایدز، T-cell Lymphoma Primary Ciliary Dyskinesia، سیستمیک فیروزیس و تومورهای بینی و سینوسها)، سینوزیت قارچی مشخص، سابقه آلرژی به داروهای گروه ماکرولیدها یا تتراسیکلین ها، بارداری و شیردهی در زنان، سن زیر ۸ سال و بالای ۶۵ سال و مصرف آنتی بیوتیک در ۴۸ ساعت قبل.

انتخاب آنتی بیوتیک، مقدار آنتی بیوتیک و طول دوره تجویز با شرایط بیمار (سن، وزن، سینوس های درگیر و ...) تعیین شد و سعی ما بر این بوده که تعداد بیماران در هر گروه تقریباً مساوی باشد. جهت رعایت اخلاق پزشکی بیماران را از جریان تحقیق مطلع نموده و با کسب اجازه از آنها اقدامات شروع شد. به علت اینکه انجام نمونه گیری و کشت و آنتی بیوگرام (جهت یافتن ارگانیزم در سینوس مبتلا) مشکلات تکنیکی و کلینیکی دارد در بعضی موارد از آن صرف نظر شد.

بیماران به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: پروتکل درمانی گروه اول عبارت بود از: شستشوی بینی با سرم فیزیولوژیک، درمان طبی عوامل مساعدکننده، افشانه استروئیدی (فلوتیکازون)، صبح و شب یک پاف و کپسول داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم دو بار در روز و پروتکل درمانی گروه دوم عبارت بود از: سه درمان اول فوق و به جای داکسی سیکلین از قرص آزیترومایسین ۸ kg/mg دو بار در روز و در پروتکل درمانی گروه سوم از سه درمان اول فوق به همراه قرص کلاریترومایسین ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز استفاده شد.

بدیهی است که داکسی سیکلین در افراد بالای ۱۵ سال تجویز شد و مدت مصرف هر سه گروه حداقل ۳ هفته بوده است. لازم به ذکر است که بر اساس شرایط بیمار آنتی هیستامین و

علاوه بر معاینه بیماران باید یک سی تی اسکن پایه جهت تایید بیماری انجام دهند و سپس ۶-۸ هفته پس از درمان جهت پیگیری سی تی اسکن کنترل انجام دهند (۴، ۶).

در مطالعه پارک<sup>۱</sup>، داکسی سیکلین در ۹۰٪ بیماران مبتلا به سینوزیت باعث ایجاد پاسخ درمانی شده است و مطالعه و همکاران نشان داد درمان ۲۰ روزه با داکسی سیکلین در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن موجب کاهش واضح و نزل<sup>۲</sup> ترشحات پشت حلقی می شود (۱۰، ۱۱).

مطالعه خانم دکتر مریم امینی و همکاران نشان داد که کلاریترومایسین داروی موثری در درمان علائم بالینی سینوزیت مزمن بوده و در ۵۳/۸٪ بیماران موجب ایجاد علائم بهبودی در یافته های سی تی اسکن گردید (۳). همچنین در مطالعه مکلیود<sup>۳</sup> و همکاران و مطالعه یامالدا<sup>۴</sup>، کلاریترومایسین موجب بهبودی قابل توجه علائم بالینی سینوزیت مزمن شده است (۱۳، ۱۲).

با توجه به گرانتر بودن و شیوع عوارض ماکرولیدها، این مطالعه با هدف مقایسه اثر درمانی داکسی سیکلین با این داروها انجام شد و از آنجا که پیگیری موارد سینوزیت مزمن با سی تی اسکن انجام می شود، در این مطالعه علاوه بر علائم بالینی و یافته های فیزیکی، یافته های سی تی اسکن بیماران نیز مورد مقایسه قرار گرفت؛ همچنین همه بیماران از نظر عوارض دارویی ذکر شده بررسی شدند.

## روش کار

این مطالعه کارآزمای بالینی ۵۵ نفر از بیماران مراجعه کننده به درمانگاه های گوش و حلق و بینی بیمارستان های شهید رجایی تنکابن و امام سجاده (ع) رامسر در سال ۹۱-۹۲ انجام شد که دارای علائم بالینی سینوزیت مزمن (سردرد، رینوره، ترشحات پشت حلق و...) بوده و علائم بیش از ۱۲ هفته طول کشیده و در سی تی اسکن کورونال بدون کنتراست از سینوسهای پارانازال در برشهای ۳ میلی متری دارای حداقل یکی از معیارهای تشخیصی زیر بودند: انسداد اینفاندیبولوم اتموئیدی، انسداد کمپلکس

<sup>1</sup>Park

<sup>2</sup> Vanzele

<sup>3</sup> MacLeod

<sup>4</sup> Yamada

آزیترومایسین، ۲۹/۴۲ سال و در گروه دریافت کننده کلاریترومایسین، ۳۷/۸۱ سال بود.

به لحاظ علائم بالینی و یافته های فیزیکی، همان طور که از داده های جدول ۱ پیداست، داروی داکسی سیکلین در درمان علائمی همچون ترشح چرکی از بینی، ترشح پشت حلق، درد صورت، احساس فشار/ پری در صورت، سرفه، درد/ احساس فشار و پری در گوش، ترشح چرکی (در معاینه) و حساسیت موضعی روی سینوس بیشترین تاثیر را داشته است. داروی آزیترومایسین در درمان علائم سردرد، کاهش حس بویایی، درد دندان و صحبت تو دماغی بیشترین تاثیر را داشته و داروی کلاریترومایسین در درمان انسداد بینی و خستگی بیشترین تاثیر را داشته است. در درمان بوی بد دهان، دو داروی داکسی سیکلین و آزیترومایسین به طور مشترک بیشترین تاثیر را دارا بودند.

در مورد بهبودی یافته های سی تی اسکن، همان طور که از داده های جدول ۲ پیداست، داروی داکسی سیکلین در درمان کدورت سینوس و ضخیم شدگی مخاطی بدون انسداد و داروی کلاریترومایسین در درمان پولیپوز بیشترین تاثیر را داشته است.

همان طور که از داده های جدول ۳ پیداست، داروی داکسی سیکلین در درمان سطح مایع- هوا و داروی آزیترومایسین در درمان انسداد کمپلکس استئومئاتال یا انسداد اینفاندیولوم و داروی کلاریترومایسین در درمان انسداد سوراخ اسفنوئیدال بیشترین تاثیر را دارا بودند. ضمناً در سی تی اسکن یک بیمار، افزایش دانسیته استخوانی جدار سینوس مشاهده شد که به دنبال درمان با داروی داکسی سیکلین بهبود یافت.

در مورد بهبودی کلی بیماران بر اساس علائم بالینی و یافته های فیزیکی، همان طور که از داده های جدول ۴ مشخص است، داروی داکسی سیکلین با ۷۳/۷٪ موارد بهبودی کامل، بیشترین میزان بهبودی کامل علائم بالینی و فیزیکی را داشته است، همچنین از سطر فراوانی تجمعی مشخص است که داروی داکسی سیکلین با ۸۹/۵٪ موارد، بیشترین میزان بهبودی کامل و نسبی علائم بالینی و فیزیکی را داشته است.

دکوتزستان هم تجویز شد. ضمناً یادآوری می شود که عوامل آناتومیک مساعد کننده (انحراف سپتوم، کونکا بولوزا و...) باید با عمل جراحی رفع گردند تا از عود بیماری جلوگیری شود که توضیحات لازم به افراد مبتلا داده شد.

تعبیر بهبود یا درمان موفق شامل: کاهش واضح علائم و نشانه ها، بهبود کیفیت حیاتی و ممانعت از پیشروی یا عود بیماری بوده و توسط ویزیت مستمر بیماران ارزیابی شد. بهبودی نسبی به مواردی اطلاق می شود که صرفاً از شدت یا تعداد علائم و نشانه ها کاسته شده و ممکن است نیاز به ادامه ی درمان وجود داشته باشد. بیماران در هفته اول پس از شروع درمان از نظر عوارض دارویی بررسی شده و سپس تاثیر دارو به وسیله بهبود بالینی ارزیابی گردید به این معنی که بر اساس درمان انتخاب شده به طور مکرر در روزهای ۲۱ و یا ۲۸ و یا ۴۲ پس از شروع درمان از نظر علائم بالینی ارزیابی شدند که طی این مدت علائمی مانند گرفتگی بینی، احساس پری صورت و ترشحات پشت حلق باید به تدریج بهبود یافته و در پایان دوره درمانی به طور کامل از بین برود. در پایان دوره درمانی برای بیماران سی تی اسکن کنترل سینوس های پارانازال جهت پیگیری و مقایسه تغییرات ایجاد شده در سی تی اسکن اولیه انجام شد. یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری کای دو، آنوا و تی تجزیه و تحلیل شدند و اختلاف آماری کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

## نتایج

از ۵۵ بیمار با میانگین سنی ۳۶/۳۲ سال و بالاترین سن ۸۲ سال و پایین ترین سن ۱۱ سال، ۲۲ نفر در گروه سنی کمتر از ۳۰ سال، ۲۳ نفر در گروه سنی ۳۰-۵۰ سال و ۱۰ نفر در گروه سنی بالای ۵۰ سال قرار داشتند. ۲۹ بیمار (۵۲/۷٪) مذکر و ۲۶ بیمار (۴۷/۳٪) مونث بودند. در گروه بیماران دریافت کننده داکسی سیکلین، از ۱۹ بیمار، ۹ نفر (۴۷/۳۶٪) مذکر و ۱۰ نفر (۵۲/۶۳٪) مونث و در گروه دریافت کننده آزیترومایسین، از ۱۴ بیمار، ۸ نفر (۵۷/۱۴٪) مذکر و ۶ نفر (۴۲/۸۵٪) مونث و در گروه دریافت کننده کلاریترومایسین، از ۲۲ بیمار، ۱۳ نفر (۵۹/۰۹٪) مذکر و ۹ نفر (۴۰/۹۰٪) مونث بودند. متوسط سن بیماران در گروه دریافت کننده داکسی سیکلین، ۳۹/۶۸ سال، در گروه دریافت کننده

**جدول ۱- میزان تاثیر سه دارو در درمان رینوسینوزیت مزمن باکتریال به تفکیک علائم بالینی و یافته های فیزیکی**

علائم بالینی و فیزیکی	فراوانی (%)	داکسی سیکلین			آزیترومایسین			کلاریترومایسین		
		بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم بهبود	بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم بهبود	بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم بهبود
سر درد	فراوانی (%)	۶(۵۰)	۵(۴۱/۷)	۱(۸/۳)	۶(۵۴/۶)	۳(۲۷/۳)	۲(۱۸/۱)	۱۱(۵۲/۴)	۵(۲۳/۸)	۵(۲۳/۸)
ترشح چرکی از بینی	فراوانی (%)	۸(۸۸/۹)	۱(۱۱/۱)	۰(۰)	۶(۶۰)	۱(۱۰)	۳(۳۰)	۱۱(۷۳/۴)	۳(۲۰)	۶(۶/۶)
ترشح پشت حلق	فراوانی (%)	۸(۵۳/۴)	۶(۴۰)	۱(۶/۶)	۷(۵۰)	۴(۲۸/۶)	۳(۲۱/۴)	۹(۴۲/۹)	۸(۳۸/۱)	۴(۱۹)
انسداد بینی	فراوانی (%)	۶(۵۰)	۵(۴۱/۷)	۱(۸/۳)	۳(۳۷/۵)	۲(۲۵)	۳(۳۷/۵)	۱۲(۵۴/۶)	۷(۳۱/۸)	۳(۱۳/۶)
درد صورت	فراوانی (%)	۸(۸۰)	۲(۲۰)	۰(۰)	۳(۵۰)	۲(۳۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۶(۴۲/۹)	۵(۳۵/۷)	۳(۲۱/۴)
احساس پری صورت	فراوانی (%)	۹(۸۱/۹)	۲(۱۸/۱)	۰(۰)	۳(۵۰)	۲(۳۳/۳)	۱(۱۶/۷)	۶(۴۰)	۶(۴۰)	۳(۲۰)
کاهش حس بویایی	فراوانی (%)	۵(۷۱/۴)	۰(۰)	۲(۲۸/۶)	۵(۸۳/۴)	۰(۰)	۱(۱۶/۶)	۷(۵۸/۴)	۳(۲۵)	۲(۱۶/۶)
بوی بد دهان	فراوانی (%)	۵(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۵(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۵(۶۲/۵)	۱(۱۲/۵)	۲(۲۵)
خستگی	فراوانی (%)	۷(۷۷/۸)	۲(۲۲/۲)	۰(۰)	۴(۵۰)	۱(۱۲/۵)	۳(۳۷/۵)	۱۰(۸۳/۴)	۰(۰)	۲(۱۶/۶)
درد دندان	فراوانی (%)	۳(۷۵)	۱(۲۵)	۰(۰)	۳(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴(۶۶/۷)	۱(۱۶/۶)	۱(۱۶/۷)
سرفه	فراوانی (%)	۹(۹۰)	۱(۱۰)	۰(۰)	۵(۸۳/۴)	۰(۰)	۱(۱۶/۶)	۷(۷۷/۸)	۱(۱۱/۱)	۱(۱۱/۱)
درد/ پری گوش	فراوانی (%)	۵(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۴(۸۰)	۱(۲۰)	۰(۰)	۸(۶۶/۷)	۰(۰)	۴(۳۳/۳)
ترشح چرکی (معاینه)	فراوانی (%)	۴(۸۰)	۱(۲۰)	۰(۰)	۳(۵۰)	۱(۱۶/۷)	۲(۲۳/۳)	۹(۶۰)	۳(۲۰)	۳(۲۰)
صحت تودماغی	فراوانی (%)	۳(۵۰)	۳(۵۰)	۰(۰)	۴(۸۰)	۰(۰)	۱(۲۰)	۹(۵۳)	۴(۲۳/۵)	۴(۲۳/۵)
تندرس سینوس	فراوانی (%)	۴(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۰(۰)	۰(۰)	۸(۷۲/۸)	۰(۰)	۳(۲۷/۲)

**جدول ۲- میزان تاثیر سه دارو در درمان رینوسینوزیت مزمن باکتریال به تفکیک یافته های سی تی اسکن**

یافته های سی تی اسکن	فراوانی (%)	داکسی سیکلین			آزیترومایسین			کلاریترومایسین		
		بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم پاسخ	بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم پاسخ	بهبود کامل	بهبود نسبی	عدم پاسخ
کدورت سینوس	فراوانی (%)	۴(۴۴/۵)	۲(۲۲/۲)	۳(۳۳/۳)	۲(۲۵)	۳(۳۷/۵)	۳(۳۷/۵)	۱(۸/۴)	۸(۶۶/۶)	۳(۲۵)
پولیپوز	فراوانی (%)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۱(۳۳/۳)	۰(۰)	۱(۱۰۰)	۰(۰)	۳(۴۲/۹)	۲(۲۸/۵)	۲(۲۸/۶)
ضخیم شدگی مخاطی بدون انسداد	فراوانی (%)	۱(۲۵)	۰(۰)	۳(۷۵)	۱(۱۱/۱)	۵(۵۵/۶)	۳(۳۳/۳)	۱(۱۱/۱)	۳(۳۳/۳)	۵(۵۵/۶)

**جدول ۳- میزان تاثیر سه دارو در درمان سینوزیت مزمن باکتریال به تفکیک یافته های سی تی اسکن**

یافته های سی تی اسکن	فراوانی (%)	داکسی سیکلین			آزیترومایسین			کلاریترومایسین		
		بهبود یافته	بهبود نیافته	عدم پاسخ	بهبود یافته	بهبود نیافته	عدم پاسخ	بهبود یافته	بهبود نیافته	عدم پاسخ
سطح مایع - هوا	فراوانی (%)	۳(۷۵)	۱(۲۵)	۰(۰)	۰(۰)	۱(۱۰۰)	۰(۰)	۱(۲۵)	۳(۷۵)	۳(۷۵)
انسداد کمپلکس استنوماتال یا انسداد اینفاندیبولوم	فراوانی (%)	۶(۶۶/۷)	۳(۳۳/۳)	۰(۰)	۵(۸۳/۴)	۱(۱۶/۶)	۰(۰)	۷(۶۳/۷)	۴(۳۶/۳)	۴(۳۶/۳)
انسداد سوراخ استنوماتوئیدال	فراوانی (%)	۱(۲۵)	۳(۷۵)	۰(۰)	۱(۵۰)	۱(۵۰)	۰(۰)	۴(۵۷/۲)	۳(۴۲/۸)	۳(۴۲/۸)
افزایش دانسیته استخوانی جدار سینوس	فراوانی (%)	۱(۱۰۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)	۰(۰)

**جدول ۴- نتایج کلی میزان بهبودی بیماران بر اساس علائم بالینی و فیزیکی**

فراوانی/ صد فراوانی	داکسی سیکلین			آزیترومایسین			کلاریترومایسین		
	بهبود کامل	بهبود نسبی	بهبود نیافته	بهبود کامل	بهبود نسبی	بهبود نیافته	بهبود کامل	بهبود نسبی	بهبود نیافته
فراوانی	۱۴	۳	۲	۸	۳	۳	۹	۹	۴
درصد فراوانی	۷۳/۷	۱۵/۸	۱۰/۵	۵۷/۲	۲۱/۴	۲۱/۴	۴۰/۹	۴۰/۹	۱۸/۲
فراوانی تجمعی	۷۳/۷	۸۹/۵	۱۰۰	۵۷/۲	۷۸/۶	۱۰۰	۴۰/۹	۸۱/۸	۱۰۰

## جدول ۵- نتایج کلی میزان بهبودی یافته های سی تی اسکن

فراوانی/درصد فراوانی	داکسی سیکلین		آزیترومایسین		کلاریترومایسین	
	بهبود نسبی	بهبود کامل	بهبود نیافته	بهبود کامل	بهبود نسبی	بهبود کامل
فراوانی	۱	۷	۲	۳	۲	۳
درصد فراوانی	۱۰	۷۰	۲۰	۳۳/۳	۲۲/۳	۴۴/۴
فراوانی تجمعی	۸۰	۷۰	۱۰۰	۳۳/۳	۱۰۰	۷۷/۷

(۲۲/۷٪) به تلخ شدن زبان، ۱ نفر (۴/۵٪) به تپش قلب، ۲ نفر (۹٪) به راش، ۱ نفر (۴/۵٪) به درد اپی گاستر، ۱ نفر (۴/۵٪) به نفخ شکم، ۱ نفر (۴/۵٪) به سوزش سردل و ۱ نفر (۴/۵٪) به تهوع دچار شدند.

## بحث

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که درصد موفقیت درمانی داکسی سیکلین در درمان رینوسینوزیت مزمن باکتریال از نظر بهبودی علائم بالینی و یافته های سی تی اسکن بالاتر از آزیترومایسین و کلاریترومایسین می باشد و درصد موفقیت درمانی آزیترومایسین از نظر بهبودی کامل علائم بالینی و یافته های سی تی اسکن بالاتر از کلاریترومایسین می باشد که این برتری اثر درمانی داکسی سیکلین بر دو داروی دیگر می تواند ناشی از ژنتیک متفاوت بیماران منطقه مورد مطالعه باشد. لازم به توضیح است که ممکن است برطرف شدن علائم کدورت و یا ضخیم شدگی مخاطی سینوس ها در سی تی اسکن تا چند ماه پس از درمان کامل طول بکشد. از نظر آماری در مورد میزان بهبودی یافته های سی تی اسکن تفاوت معنی دار وجود داشت ولی در مورد علائم بالینی و یافته های فیزیکی این تفاوت معنی دار نبود که می تواند ناشی از تعداد کم افراد مورد مطالعه باشد. در مقاله ای که توسط پارک به چاپ رسید، ۴۴ بیمار مبتلا به سینوزیت حاد و مزمن تحت درمان تصادفی با داکسی سیکلین و آمپی سیلین قرار گرفتند که در نتیجه آن ۹۰٪ بیماران به داکسی سیکلین پاسخ دادند، که با یافته های این مطالعه مطابقت دارد (۱۰). در مطالعه ای که توسط ونزل و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شد، درمان ۲۰ روزه با داکسی سیکلین (۲۰۰ میلی گرم در روز اول و سپس ۱۰۰ میلی گرم روزانه) در بیماران مبتلا به

در بررسی آماری انجام شده، سطح معناداری آزمون (P-value) در مورد علائم بالینی و فیزیکی برابر با ۰/۳۸۴ و بزرگتر از ۰/۰۵ بوده که نشان می دهد تفاوت موجود در میزان تاثیر این سه دارو بر بهبود علائم بالینی و فیزیکی، از نظر آماری معنی دار نبوده است. در مورد بهبودی کلی یافته های سی تی اسکن، همان طور که از داده های جدول ۵ مشخص است، داروی داکسی سیکلین با ۷۰٪ موارد، بیشترین میزان بهبودی کامل یافته های سی تی اسکن را داشته است، همچنین از سطر فراوانی تجمعی مشخص است که داروی داکسی سیکلین با ۸۰٪ موارد، بیشترین میزان بهبودی کامل و نسبی یافته های سی تی اسکن را داشته است. در بررسی آماری انجام شده، P-value در مورد یافته های سی تی اسکن برابر با ۰/۰۴ و کوچکتر از ۰/۰۵ بوده که نشان می دهد تفاوت موجود در میزان تاثیر این سه دارو بر بهبود یافته های سی تی اسکن از نظر آماری معنی دار بوده است. در خصوص عوارض جانبی داروهای مورد استفاده، ۳ نفر (۱۵/۸٪) از بیمارانی که از داروی داکسی سیکلین استفاده کرده- اند، ۲ نفر (۱۴/۳٪) از بیمارانی که از داروی آزیترومایسین استفاده کرده اند و ۷ نفر (۳۱/۸٪) از بیمارانی که از داروی کلاریترومایسین استفاده کرده اند، دچار عارضه شده اند و در بین این بیماران در ۲ بیمار استفاده کننده کلاریترومایسین به علت عارضه ایجاد شده مجبور به قطع دارو شدیم. از بیماران دریافت کننده داکسی سیکلین، ۱ نفر (۵/۳٪) به اسهال، ۱ نفر (۵/۳٪) به تپش قلب، ۱ نفر (۵/۳٪) به نفخ شکم و ۱ نفر (۵/۳٪) به سوزش سر دل دچار شدند. در بیماران دریافت کننده آزیترومایسین، ۲ نفر (۱۴/۳٪) به درد اپی گاستر دچار شدند و در گروه دریافت کننده کلاریترومایسین، ۲ نفر (۹٪) به بی مزه شدن غذا، ۵ نفر

مانند سردرد، درد ناحیه سینوس ها و ترشح چرکی پشت گلو کاسته شده بود، که با یافته های این مطالعه مطابقت دارد (۱۲). در مقاله یامالدا که در سال ۲۰۰۰ در مورد اثر ماکرولیدها بر کاهش IL-8 و علائم بالینی بیمارانی که بیش از یک سال علائمی مانند رینوره، گرفتگی بینی، PND، کاهش بویایی و درد ناحیه سینوس ها داشتند به چاپ رسید، ۲۰ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن تحت درمان با کلاریترومایسین با دوز ۴۰۰ میلی گرم روزانه به مدت ۸ الی ۱۲ هفته قرار گرفتند و نتایج حاکی از آن بود که سطح IL-8 که فاکتور اصلی در ایجاد التهاب در رینوسینوزیت مزمن است به نحو چشمگیری و معنی داری کاهش یافته است و علائم بالینی نیز کاهش پیدا کرد (۱۳). در مطالعه حاضر نیز علائم بالینی کاهش یافت ولی سطح IL-8 اندازه گیری نشد. در مطالعه پارک، میزان بروز عوارض داکسی سیکلین کم بوده و در هیچ بیماری، عارضه دارویی منجر به قطع درمان نشده بود، که مطابق با یافته های مطالعه حاضر می باشد (۱۰).

در مطالعه خانم دکتر مریم امینی و همکاران، از بیمارانی دریافت کننده کلاریترومایسین، ۱ نفر (۳/۳٪) به درد شکم، ۲ نفر (۷/۷٪) به اسهال، ۱ نفر (۳/۳٪) به تهوع، ۳ نفر (۱۰٪) به بی اشتهایی و ۲ نفر (۷/۷٪) به راش دچار شدند، که تقریباً مشابه مطالعه حاضر بود (۳). در مقاله ای که در مجله Clinical Therapy در فوریه سال ۱۹۹۹ به چاپ رسید، درد شکمی در تجویز کلاریترومایسین (۳/۶٪) و تغییر مزه دهان (۸/۷٪) گزارش شده بود، اما در مطالعه ما ۲۲/۷٪ بیمارانی به تغییر مزه دهان دچار شدند (۱۴). همچنین در مقاله دیگری که در آوریل سال ۱۹۹۹ در مجله Ann Otol Rhinol Laryngol به چاپ رسید عوارض زیر را بدون ذکر درصد، در مصرف کنندگان کلاریترومایسین شایعتر دانسته است: اسهال، تغییر مزه دهان، تهوع، سردرد و حالت گیجی، اما در مطالعه حاضر بیماری به اسهال، سردرد و حالت گیجی دچار نشد (۱۵).

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه حاکی از آن است که درصد موفقیت درمانی داکسی سیکلین در درمان رینوسینوزیت مزمن باکتریال از نظر بهبودی علائم بالینی و یافته های سی تی اسکن بالاتر از

رینوسینوزیت مزمن همراه با پولیپ بینی، موجب کاهش واضح ترشحات پشت حلقی شد که با یافته های مطالعه حاضر مطابقت دارد (۱۱).

در مقاله ای که در سال ۱۳۸۸ توسط خانم دکتر مریم امینی و همکاران در مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به چاپ رسید، ۳۰ بیمار مبتلا به سینوزیت مزمن که سینوزیت آنها در معاینات بالینی و سی تی اسکن سینوس های پاراناژال قبل از درمان تایید شده بود، تحت درمان با قرص کلاریترومایسین، به میزان ۵۰۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند که ۳ هفته پس از درمان، گرفتگی بینی در ۶۳٪، درناژ خلف بینی<sup>۱</sup> در ۴۶/۷٪، سردرد در ۵۰٪، سرفه در ۴۰٪ و احساس پری صورت در ۵۶/۷٪ بیمارانی بهبود یافته بود و در ۵۳/۸٪ بیمارانی علائم بهبودی در سی تی اسکن مشاهده شد (۳). از نظر میزان تاثیر این دارو به تفکیک علائم بالینی در مورد درناژ خلف بینی و سردرد، یافته های این مطالعه مطابق با مطالعه حاضر می باشد (میزان بهبودی در مطالعه حاضر به ترتیب ۴۲/۹٪ و ۵۲/۴٪ بوده است) ولی در مورد میزان بهبودی گرفتگی بینی، سرفه و احساس پری صورت مطابق با یافته های این مطالعه نمی باشد (میزان بهبودی این علائم در مطالعه حاضر به ترتیب ۵۴/۶٪، ۷۷/۸٪ و ۴۰٪ بوده است). از نظر میزان تاثیر کلاریترومایسین بر بهبودی کلی علائم بالینی، یافته های این مطالعه با مطالعه حاضر مطابقت دارد، زیرا در این مطالعه نیز این نتیجه گرفته شد که کلاریترومایسین داروی موثری در درمان سینوزیت مزمن می باشد. از نظر میزان تاثیر کلاریترومایسین بر بهبودی کلی یافته های سی تی اسکن نتیجه این مطالعه با مطالعه حاضر مطابقت دارد زیرا در مطالعه حاضر ۵۸/۳٪ بیمارانی پس از درمان علائم بهبودی در سی تی اسکن را نشان دادند. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۱ توسط مک لیود و همکاران در باره اثر ماکرولیدها در درمان سینوزیت مزمن انجام شد، ۲۵ بیمار مبتلا به سینوزیت که سینوزیت آنها در معاینات بالینی و سی تی اسکن سینوس های پاراناژال قبل از درمان تایید شده بود، تحت درمان با قرص کلاریترومایسین، با دوز ۵۰۰ میلی گرم دو بار در روز به مدت ۲ هفته قرار گرفتند و میزان قابل توجهی از علائم بالینی

<sup>1</sup>Post Nasal Drainage



**تشکر و قدردانی**

با تشکر از آقای بهرامی جهت تحلیل داده ها، عین الله علی پور و خانم درویش جهت جمع آوری نمونه ها، معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و کارکنان واحد سی تی اسکن و درمانگاه بیمارستانهای شهید رجایی تنکابن و امام سجاده (ع) رامسر برای همکاری لازم در انجام این طرح تحقیقاتی.

آزیترومایسین و کلاریترومایسین می باشد و درصد موفقیت درمانی آزیترومایسین از نظر بهبودی کامل علائم بالینی و یافته های سی تی اسکن بالاتر از کلاریترومایسین می باشد. با توجه به درصد موفقیت بالینی بالای داکسی سیکلین در بهبود علائم بالینی و یافته های سی تی اسکن، تجویز این دارو در درمان بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن باکتریال پیشنهاد می گردد.

**References:**

1. Safavi Naeeni A, Zangi M, Safavi Naeeni P, Hajfathali AR. Evaluating diagnostic value of clinical symptoms and signs for sinusitis by CT Scan at milad hospital. *J Army Univ Med Scis Ir* 2007; 2(5):1245-1249.
2. Nourollahian M, Naderinasab M, Seyyedi M, Salehi M, Afzalaghaee M. comparison between nasal sinuses and nasopharynx with regard to bacteriologic culture in chronic sinusitis patients. *Iranian J Otorhinolaryngol* 2009; 45(18):127-133.
3. Amini M, Yarmohammadi ME. Comparing study of clarithromycin and co-amoxiclav for treatment of chronic sinusitis. *Pejouhandeh Quarter Res J* 2009; 1(14):37-42.
4. Valerie JL. The nose and paranasal sinuses. In: Gleeson MJ, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, John H, Jones NS, *et al.* Textbook of Scott-Brown's Otolaryngology Head and Neck Surgery. 7<sup>th</sup> ed. London: Edward Arnold; 2008.1439-1448.
5. Benninger MS. The pathogenesis of rhinosinusitis. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, *et al.* Textbook of Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010.705 -708.
6. Manning SC. Medical management of nasosinus infection and inflammatory disease. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA, Robbins KT, *et al.* Textbook of Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010:741-743.
7. Eni W, John P, Omudhome O. Available at: URL: <http://www.rxlist.com/home/drugs/azlist>. Accessed Nov 18, 2013.
8. Kondoh K, Hashiba M, Baba S. Inhibitory activity of clarithromycin on biofilm synthesis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 525:56-60.
9. Chung AW, Yang HH, Radomski MW, Van Breemen C. Long-term doxycycline is more effective than atenolol to prevent thoracic aortic aneurysm in marfan syndrome through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Circ Res* 2008; 102(8):e73 -85.
10. Park N. A comparative trial of doxycycline and ampicillin in the treatment of acute and chronic sinusitis. *Informa health care* 1974; 5(2):291-294.
11. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PG, Mayr S, *et al.* comparison of efficacy of oral steroid versus doxycycline in the treatment of chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(5):1069-1076.
12. MacLeod CM, Hamid QA, Cameron L, Tremblay C, Brisco W. Anti-inflammatory activity of clarythromycine in adult with chronically inflamed sinus mucosa. *Adv Ther* 2001; 18(2):75-82.
13. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol* 2000; 14(3):143-148.
14. Henry DC, Moller DJ Jr, Adelglass J, Scheld WM, Jablonski CK, Zhang H, *et al.* Comparison of sparfloxacin and clarithromycin in the treatment of acute bacterial maxillary Sinusitis. *Clinl Ther* 1999; 21(2): 340 - 52.
15. Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(4): 360 -367.