

مقایسه اثر درمانی کلوتریمازول و تولفتات در درمان انواع گونه های قارچی مولد اتومایکوزیز در درمانگاههای الزهرا و کاشانی در سالهای (۹۰-۱۳۸۹)

دکتر نظام الدین برجیس^۱، دکتر سید احمد رضا اخوت^۱، زینب سلیمانی کوچانی^۲، دکتر شهرزاد برادران^۳

چکیده

مقدمه: اتومایکوزیز عفونت مایکوتیک سطحی کانال گوش خارجی است که به صورت حاد، تحت حاد و مزمن بروز می کند. عامل ۶/۵ تا ۱۲/۵٪ اوتیت اکسترنال می باشد. بیش از ۶۱ گونه و ۲۸ جنس قارچ در بیماران با اتومایکوزیز شناسایی شده اند که در بین اینها اسپرژیلوس نیگر وکاندیدا آلبیکنس شایع ترین ارگانیسرها می باشند. داروهای توصیه شده موضعی شامل استروئیدها، آنتی سبتیکها، محلولهای اسیدی، ضدقارچها وعوامل خشک کننده می باشند. از بین ضد قارچها، داروهای معمول توصیه شده شامل: کلوتریمازول، آمفوتریسین B، اتوسپورین و تولفتات می باشند. (۳۳) هدف از این بررسی شناسایی نوع قارچ و مقایسه بازدهی درمان دو داروی کلوتریمازول و تولفتات و میزان عود پس از درمان می باشد.

روشها: این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که بر روی ۵۴ بیمار با تشخیص اتومایکوزیز اثبات شده (بر اساس کشت و اسمیر با تعیین جنس و گونه قارچ) انجام گرفت. مقایسه اثر دو داروی " تولفتات و کلوتریمازول" بر روی درمان و عود پس از آن بر روی انواع قارچ انجام شد.

یافتهها: پس از اتمام دوره درمان، در گروه کلوتریمازول ۲۲ نفر (۸۱/۵٪) بهبودی پیدا کرده بودند ولی در گروه تحت درمان با تولفتات، تعداد بیماران بهبود یافته ۲۱ نفر (۷۷/۸٪) بود. در عین حال آزمون کای اسکور تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد (p=0.99). همچنین از ۴۳ بیماری که پس از درمان بهبودی پیدا کرده بودند، در ۱۵ نفر (۳۴/۹٪)، بیماری مجدداً عود نمود. موارد عود بیماری در گروه تحت درمان با کلوتریمازول و تولفتات به ترتیب ۸ و ۷ نفر مورد (۳۶/۴٪ در مقابل ۳۳/۳٪) و علی رغم اینکه درصد فراوانی عود در بیماران تحت درمان با تولفتات کمتر بود ولی طبق آزمون کای اسکور، اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد (P=0.99).

نتیجه گیری: طبق نتایج این مطالعه و مقایسه آن با دیگر مطالعات مشابه، هر دو داروی کلوتریمازول و تولفتات دارای تاثیر مناسبی در درمان عفونت های قارچی گوش بوده و با توجه به موارد عدم بهبودی و عود بیماری بایستی در جهت کشف سایر روش های درمانی اتومایکوزیس تلاش نمود و در حال حاضر، می توان با توجه به سایر جنبه های درمانی مانند مسائل اقتصادی از هر کدام از این دو دارو استفاده نمود.

واژگان کلیدی: اتومایکوزیز، تولفتات، کلوتریمازول.

مقدمه

ترین محل آناتومیکی اتومایکوزیز در قسمت داخلی مجرای گوش می باشد که به جهت فراهم کردن محیط مساعد گرمتر و تاریک تر برای رشد قارچ می باشد. بیماران مبتلا علایمی مانند خارش، احساس پری گوش، کاهش شنوایی، ترشح و درد دارند. درد در اینها در مقایسه با عفونتهای باکتریال شدت کمتری

اتومایکوزیز، که عفونت قارچی گوش خارجی می باشد، علت شایع عدم پاسخ به درمان در اوتیت اکسترنال و عامل ۶/۵ تا ۱۲/۵٪ از اوتیت اکسترنال می باشد. اتومایکوزیز شیوع جهانی دارد اما در مناطق حاره ای و تحت حاره ای شایع تر می باشد. شایع

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکتری مرغه ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ استاد، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی و کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: دکتر سید احمد رضا اخوت

Email : okhovat@ilhotma.com

دارد. بیش از ۶۱ گونه و ۲۸ جنس قارچ در بیماران شناسایی شده اند که شایع ترین آنها "اسپرژیلوس نیگر" و "کاندیدا آلبیکنز" می باشند. (۳۳)

اگر چه ارگانسیم غالب بر طبق منطقه جغرافیایی متفاوت است به عنوان مثال در کشورهای نزدیک به ایران مانند (روسیه، بحرین، ترکیه، عراق) "اسپرژیلوس نیگر" به عنوان عامل اصلی گزارش شده است. (۱۴) درمان اصلی در اتومیکوزیز خارج کردن کلیه دبریه‌ها و المانهای قارچی قابل رویت در مشاهده مستقیم می باشد. داروهای موضعی توصیه شده شامل استروئیدها، آنتی سبتیک ها، محلولهای اسیدی، ضد قارچها و عوامل خشک کننده می باشند، که از بین ضد قارچها "کلوتریمازول، آمفوتریسین B، اتوسپورین و تولفتات" می باشند، که در بین اینها "کلوتریمازول" وسیع‌الطیف ترین دارو در برابر قارچها می باشد. ضد قارچ های موضعی بایستی ۲ بار در روز و حداقل برای ۱۴-۱۰ روز استفاده شود و در صورت عود تا ریشه کنی قارچ دوره درمانی تکرار شود. ضد قارچ های خوراکی در انواع مقاوم و نوع وریدی در اتومیکوزیز های بدخیم کاربرد دارند. (۳۳) با عنایت به عدم انجام پژوهش کافی در زمینه مقایسه اثر درمانی و عود پس از درمان دو داروی "تولفتات" و "کلوتریمازول" بر هر یک از انواع گونه های قارچ مولد اتومیکوزیز این مطالعه انجام گرفت و این در حالی است که انتخاب رژیم درمانی مناسب علیه هر کدام از گونه های قارچ باتوجه به شیوع بالای مقاومت های درمانی و عود بالا ضروری به نظر می رسد.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار است که در سال ۱۳۸۹ و ۹۰ در بیمارستانهای آموزشی

الزهرا(س) و کاشانی اصفهان بر روی ۵۴ بیمار مبتلا به اتومیکوزیز انجام شد. تشخیص احتمالی اتومیکوزیز در ابتدای ویزیت بر اساس یافته های بالینی (خارش- احساس گرفتگی گوش-ضعف شنوایی-اتالژی-وزوز گوش-ترشح-و یافته های معاینه فیزیکی: توده قارچی- اتوره- پوسته های ریز) انجام گرفته و برای قطعی شدن تشخیص اتومیکوزیز نمونه گیری از گوش بیماران با استفاده از سوپ استریل مرطوب شده با سرم فیزیولوژی استریل از قسمت عمقی مجرای گوش خارجی و در همان جا در پلیت با محیط کشت "سابرود دکستروز آگار" تلقیح شد نمونه سریعاً به آزمایشگاه برده و به مدت ۳ تا ۵ روز در انکوباتور قرار داده شد و سپس در صورت رشد قارچ ها از آن با سوپ مخصوص مقداری برداشته و روی لام قرار داده و یک قطره سرم فیزیولوژی اضافه کرده با هم مخلوط نموده، لامل روی آن قرار داده و مثل یک (اسمیر مرطوب "wet smear) در زیر میکروسکوپ نوری معمولی عناصر قارچی مشاهده و تعیین جنس و گونه قارچ شد. (۲۵) در صورتی که کشت منفی بود نمونه به مدت ۲ هفته مجدداً در انکوباتور قرار داده شد و از آن اسمیر مجدد تهیه شد. برای بیماران در همان ویزیت اول پس از نمونه گیری در حد امکان کلیه دبریه‌ها و المانهای قارچی قابل مشاهده خارج شد (۳۳) و بر اساس بلوک راندومایزد، (به این صورت که بیماران مراجعه کننده به درمانگاهها در روزهای فرد داروی کلوتریمازول و بیماران مراجعه کننده در روزهای زوج داروی تولفتات) را دریافت کردند.

عوارض داروهای مذکور شامل علایم تحریک موضعی پوستی "بثورات جلدی-سوزش-خارش-قرمزی-کهیر-تاول-پوسته پوسته شدن و..." به بیماران گفته شد و در این خصوص و سایر عوارض احتمالی

مطالعه و بررسی قرار گرفتند که ۲۷ نفر آنها تحت درمان با تولفتات و ۲۷ نفر دیگر تحت درمان با کلوتریمازول قرار گرفتند. ۱۶ نفر از بیماران تحت مطالعه مرد و ۳۸ نفرشان زن بودند (۶/۲۹٪ در مقابل ۴/۷۰٪). همچنین در گروه کلوتریمازول ۹ نفر و در گروه تولفتات ۷ نفر مرد بودند (۳/۳۳٪ در مقابل ۶/۲۵٪) و طبق آزمون کای اسکویئر توزیع جنس در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی دار نداشت ($p=0.55$).

۲) عامل بیماریزا:

قابل ذکر است در گروه تحت درمان با کلوتریمازول ۲۰ نفر و در گروه تحت درمان با تولفتات ۱۶ نفر مبتلا به سویه های اسپرژیلوس بودند (۱/۷۴٪ در مقابل ۳/۵۹٪) و طبق آزمون کای اسکویئر، نوع عامل اتومایکوز در دو گروه تفاوت معنی دار نداشت ($p=0.25$). نمودار شماره ۱ درصد فراوانی عامل بیماری در جمعیت مورد مطالعه را نشان می دهد.

۳) وضعیت بهبودی:

در نمودار شماره ۲ درصد فراوانی بهبودی در دو گروه نشان داده شده است.

آزمون کای اسکویئر تفاوت معنی داری را بین دو گروه نشان نداد ($p=0.99$).

وضعیت بهبودی بر حسب عامل بیماریزا:

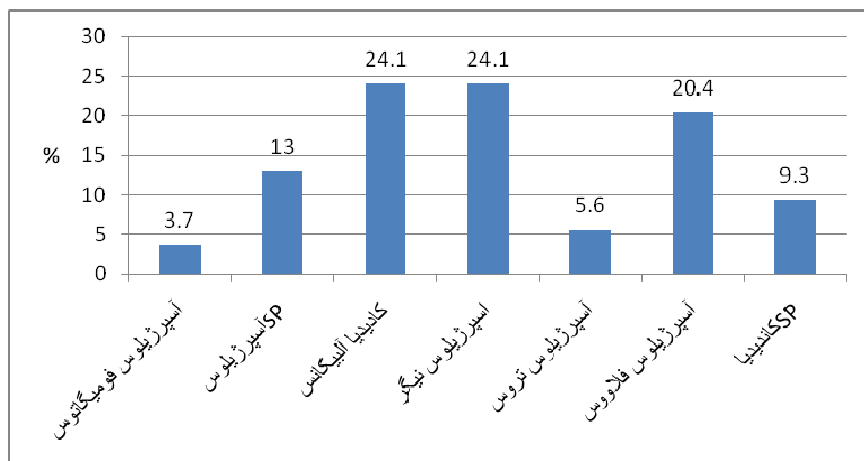
طبق نتایج بدست آمده ۳۰ مورد از بیماران مبتلا به سویه های اسپرژیلوس و ۱۳ نفر از بیماران مبتلا به سویه های کانیدییا، پس از طی دوره درمان بهبودی پیدا کرده بودند (۳/۸۳٪ در مقابل ۲/۷۲٪) و طبق آزمون دقیق فیشر، تفاوت معنی داری بین دو دسته عامل بیماریزا از نظر بهبودی مشاهده نشد ($p=0.48$). همچنین درصد فراوانی بهبودی پس از درمان بر حسب عامل بیماریزا در نمودار شماره ۳

فرم رضایت نامه بیمار تنظیم گردید و به امضای بیمار رسید. باتوجه به اینکه دو داروی مذکور در مطالعات قبلی مورد استفاده واقع شده اند و عوارض حیاتی متناقض با اخلاق پزشکی نداشته اند و اینکه بیماران شرکت کننده در مطالعه ما در صورت عدم پاسخ به درمان های مذکور فالوآپ می شدند و درمان آنها با هر کدام از داروهای ضد قارچی دیگر انجام می شد (cross over کردیم) بنابراین با اخلاق منافاتی نداشت. معیار خاصی از نظر سنی - جنسی - شغل و محل زندگی گذاشته نشد. افرادی که به طور همزمان (داروی موضعی گوش و حتی اتی بیوتیک موضعی و یا سیستمیک مصرف می کردند و حتی به دلیل بیماری دیگری یا تحت کورتون تراپی یا رادیوتراپی بودند)، مبتلایان به اوتیت مدیا - دیابت - کاویتی ماستویید و نیز بیماران دریافت کننده هر نوع داروی ضد قارچی موضعی جهت (درمان اتومایکوزیز با مدت زمان دو دوره درمانی و بیشتر "هر دوره به مدت ۲ هفته" که پاسخ به درمان نداده اند مقاوم به درمان در نظر گرفته شده) به مطالعه وارد نشدند. افرادی که هیچ کدام از آزمایشهای کشت و لام مستقیم آنها مثبت نباشد از مطالعه خارج شدند. ضمناً در حین درمان توصیه به عدم دستکاری مکرر گوش عدم استفاده از گوش پاک کن - عدم رفتن به شنا و اقدام به خشکاندن گوش بعد از حمام شد. ارزیابی بیمار در پایان ۲ هفته درمان به صورت معاینه با اتوسکوپ و بررسی نبود هر یک از شکایات اولیه بیمار بوده است. همچنین ارزیابی عود در پایان ۴ هفته (۲ هفته بعد از قطع درمان) با بررسی بالینی و یافته های اتوسکوپی (قبلاً ذکر شده) بوده است.

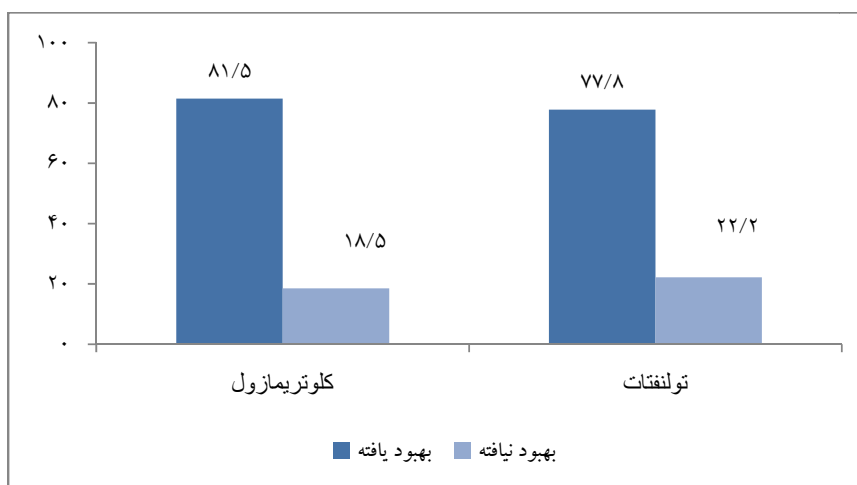
یافته ها

۱) جنس بیمار:

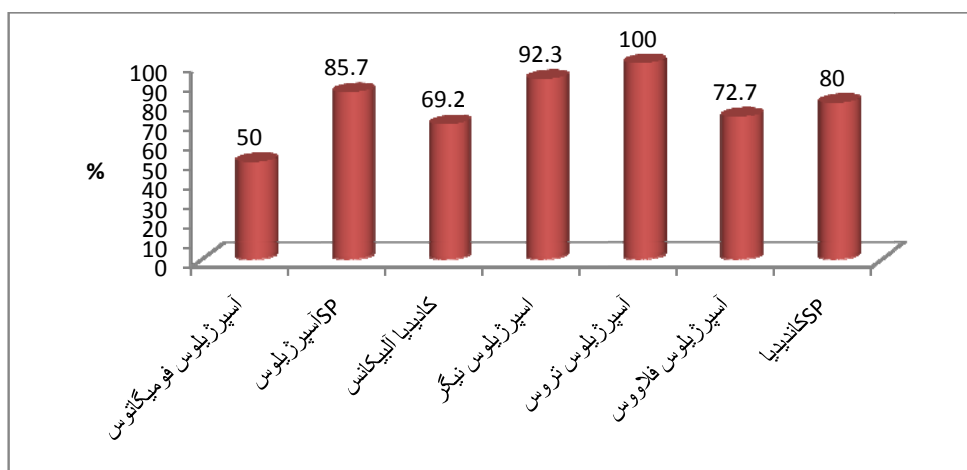
در این مطالعه ۵۴ بیمار مبتلا به اتومایکوزیز مورد



نمودار ۱: درصد فراوانی عامل بیماری در جمعیت مورد مطالعه



نمودار ۲: درصد فراوانی بهبودی در دو گروه



نمودار ۳: درصد فراوانی بهبودی پس از درمان بر حسب عامل بیماری

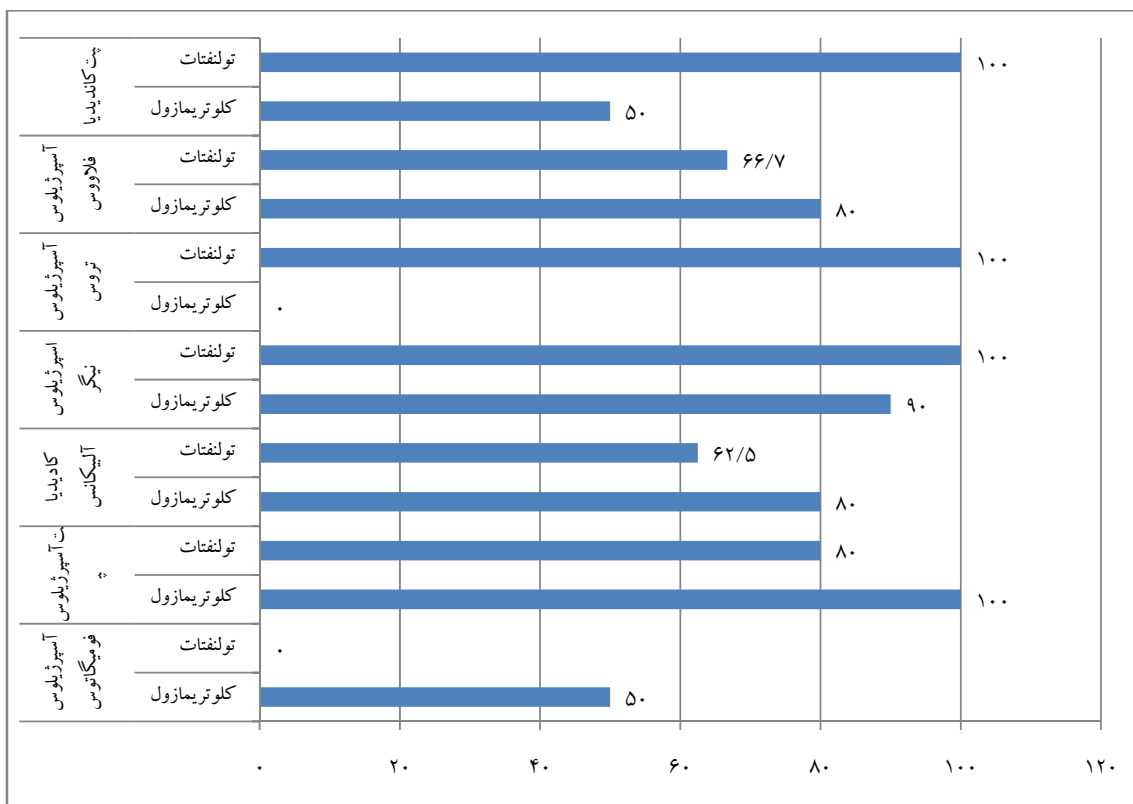
وضعیت بهبودی بر حسب عامل بیماری بتفکیکی روش درمان:

در جدول ۱، توزیع فراوانی وضعیت بهبودی بر حسب عامل بیماری را در دو گروه تحت درمان با کلوتریمازول و تولفتات نشان داده شده است. طبق این جدول، وضعیت بهبودی بر حسب عامل بیماری در هیچ کدام از دو گروه درمانی اختلاف معنی دار نداشت ($P>0.05$).

نشان داده شده است که طبق آن بالاترین نسبت بهبودی مربوط به آلودگی با اسپرژیلوس تروس بود که هر ۳ بیمار مبتلا (۱۰۰٪) پس از درمان بهبودی پیدا کردند. در مقابل، کمترین درصد بهبودی نیز مربوط به اسپرژیلوس فومیگاتوس بود که از ۲ بیمار مبتلا، ۱ نفر (۵۰٪) بهبودی پیدا کرده بود. در عین حال طبق آزمون دقیق فیشر تفاوت معنی داری در میزان بهبودی بر حسب عامل بیماری مشاهده نشد ($p=0.59$).

جدول ۱. توزیع فراوانی وضعیت بهبودی بر حسب عامل بیماری در دو گروه درمانی

P value	کاندیدیا		آسپرژیلوس		وضع بهبودی	روش درمان
	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
0.58	۷۱/۴	۵	۸۵	۱۷	بهبودی	کلوتریمازول
	۲۸/۶	۲	۱۵	۳	عدم بهبودی	
0.66	۷۲/۷	۸	۸۱/۳	۱۳	بهبودی	تولفتات
	۲۷/۳	۳	۱۸/۸	۳	عدم بهبودی	



نمودار ۴: درصد بهبودی پس از درمان با دو داروی کلوتریمازول و تولفتات بتفکیک عامل بیماری

۴) وضعیت عود بیماری :

نتایج در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: توزیع فراوانی عود در بیماران بهبود یافته دو گروه درمان

عود بیماری	گروه کلوتریمازول		تولفتات		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
بلی	۸	۳۶/۴	۷	۳۳/۳	۱۵	۳۴/۹
خیر	۱۴	۶۳/۶	۱۴	۶۶/۷	۲۸	۶۵/۱
جمع	۲۲	۱۰۰	۲۱	۱۰۰	۴۳	۱۰۰

P=0.99

عود بر حسب عامل بیماری

نتایج مطالعه نشان داد از ۳۰ بیماری که با سویه های آسپرژیلوس آلوده بوده اند، در ۱۲ نفرشان (۴۰٪) بیماری مجدداً عود نمود در صورتی که از ۱۳ بیمار مبتلا به سویه های کاندیدیا، موادر عود در ۳ بیمار (۲۳/۱٪) مشاهده شد ولی طبق آزمون دقیق فیشر، میزان عود بر حسب عامل بیماری نیز تفاوت معنی دار نداشت. (p=۰/۲۴) در نمودار شماره ۵ درصد عود بیماری پس از درمان با دو داروی کلوتریمازول و تولفتات بتفکیک عامل بیماری نشان داده شده است که طبق آن، در مبتلایان به کاندیدیا sp میزان عود با تولفتات ۳۳/۳٪ و میزان عود با کلوتریمازول ۱۰۰٪ بود. در گروه مبتلا به آسپرژیلوس فلاووس میزان عود با تولفتات و کلوتریمازول به ترتیب ۵۰٪ و ۷۵٪ بود. بیماران مبتلا به آسپرژیلوس تروس همگی با تولفتات درمان شدند که میزان عود در آنها ۳۳/۳٪ بود. در گروه مبتلا به آسپرژیلوس نیگر نیز میزان عود در دو گروه تولفتات و کلوتریمازول به ترتیب ۵۰٪ و ۳۰٪ بود. بیماران مبتلا به کاندیدیا آلیکانس همگی با تولفتات درمان شدند که میزان عود در آنها ۲۰٪ بود. بیماران مبتلا به آسپرژیلوس sp نیز در دو گروه تولفتات و

کلوتریمازول ۵۰٪ عود داشتند. در گروه آسپرژیلوس فومیگاتوس نیز موردی از عود وجود نداشت. در عین حال آزمون دقیق فیشر نشان داد میزان عود در دو روش درمانی مورد اشاره بر حسب عامل بیماری دارای اختلاف آماری معنی دار نیست (p>0.05).

تاثیر جنس بیمار در متغیرهای مورد بررسی

الف- عامل بیماری:

همانطور که پیش تر اشاره گردید ۱۶ نفر از بیماران مورد مطالعه مرد و ۳۸ نفرشان زن بودند. درصد آلودگی با سویه های آسپرژیلوس در مردان ۶۲/۵٪ و در زنان ۶۸/۴٪ بود و طبق آزمون کای اسکویر، توزیع فراوانی عامل بیماری در دو جنس تفاوت معنی دار نداشت (P=0.67). در نمودار ۶ نیز درصد فراوانی نوع عامل بیماری در دو جنس نشان داده شده است.

ب- درصد بهبودی:

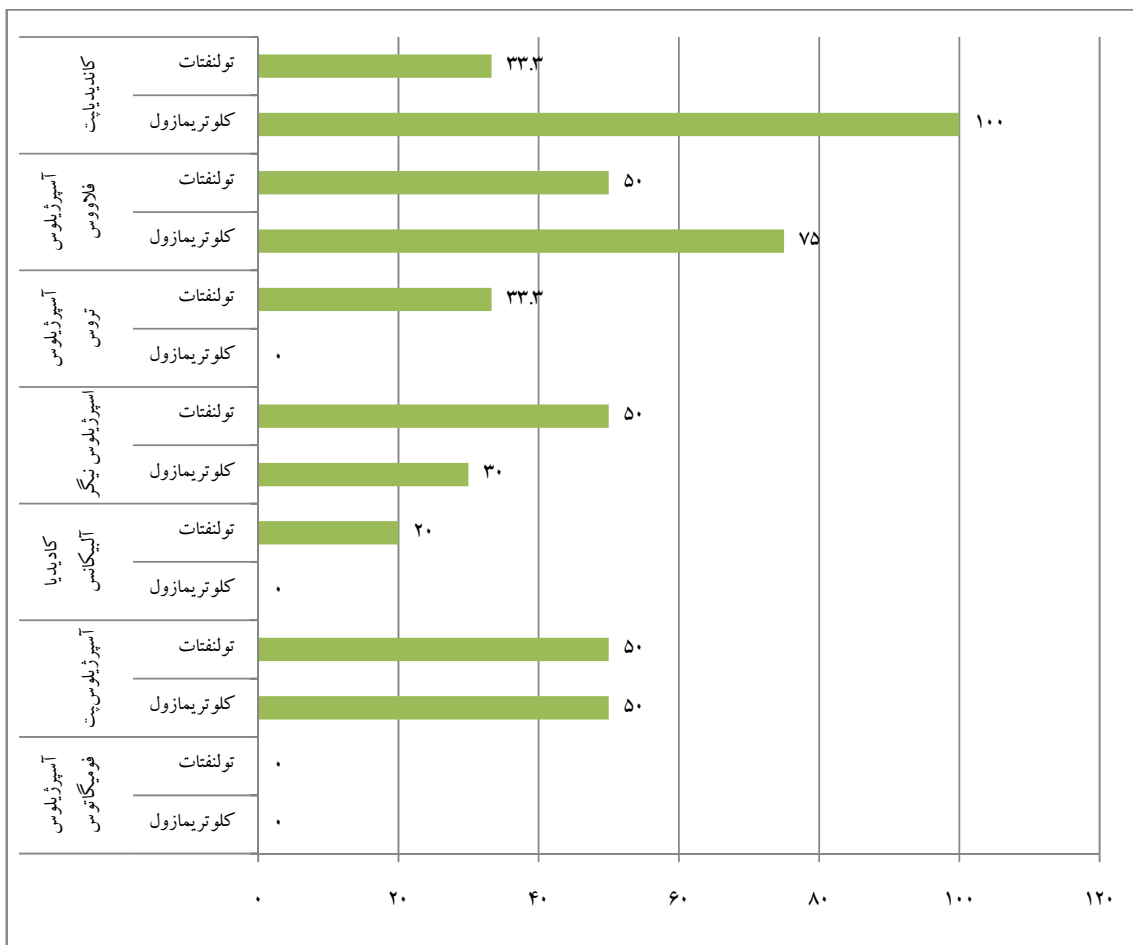
درصد بهبودی در مردان ۸۱/۳٪ و در زنان ۷۸/۹٪ بود و طبق آزمون دقیق فیشر، اختلاف معنی داری بین دو جنس مشاهده نشد (P=0.99) نتایج در جدول ۳ نشان داده شده است.

ج- عود بیماری:

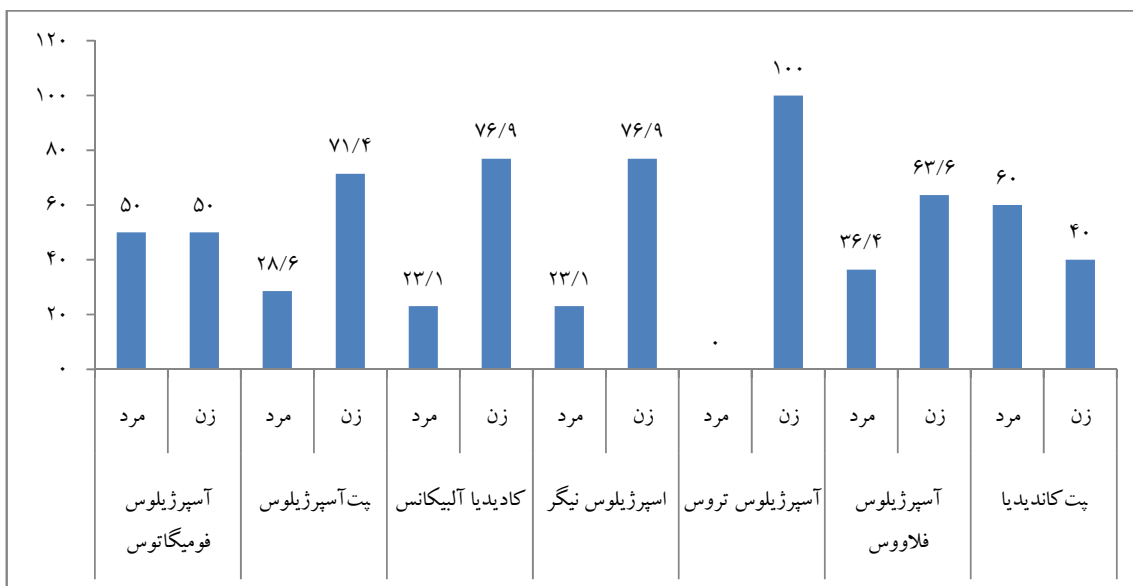
درصد عود بیماری در مردان ۳۰/۸٪ و در زنان ۳۶/۷٪ بود و طبق آزمون دقیق فیشر اختلاف معنی داری بین دو جنس وجود نداشت (جدول ۴).

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه مقایسه اثر درمانی کلوتریمازول و تولفتات در درمان انواع گونه های قارچی مولد اتومایکوزیز بود. طبق نتایج این مطالعه در ۲۹/۶ نفر از بیماران تحت مطالعه مرد و ۷۰/۴٪ زن بودند که این یافته با دیگر مطالعات انجام گرفته که



نمودار ۵. درصد عود پس از درمان با دو داروی کلوتریمازول و تولفتات بتفکیک عامل بیماری



نمودار ۶. درصد فراوانی عامل بیماری بر حسب جنس

جدول ۳: توزیع فراوانی بهبودی بر حسب جنس

بهبودی	جنس مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بلی	۱۳	۸۱/۳	۳۰	۷۸/۹	۴۳
خیر	۳	۱۸/۸	۸	۲۱/۱	۱۱
جمع	۱۶	۱۰۰	۳۸	۱۰۰	۵۴

P=0.99

جدول ۴: توزیع فراوانی عود در بیماران بهبود یافته بر حسب عامل

عود بیماری	جنس مرد		زن		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
بلی	۴	۳۰/۸	۱۱	۳۶/۷	۱۵
خیر	۹	۶۹/۲	۱۹	۶۳/۳	۲۸
جمع	۱۳	۱۰۰	۳۰	۱۰۰	۴۳

P=0.99

اصفهان انجام گرفته شایع ترین عامل قارچی در اتومایکوزیز در درجه اول آسپرژیلوس فلاووس و سپس نیجر بوده است (۲۱) در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ در بیمارستان بقیه ... انجام گرفته شایع ترین عوامل قارچی آسپرژیلوس نیجر و کاندیدا بوده که این نتیجه با نتایج بدست آمده از مطالعه ما همخوانی دارد.

(۲۴) پس از اتمام دوره درمان، در گروه کلوتریمازول ۸۱/۵٪ و در گروه تحت درمان با تولفتات، ۷۷/۸٪ بهبودی پیدا کردند و تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. از این رو می توان اثرات درمانی دو داروی کلوتریمازول و تولفتات را در درمان اتومایکوزیز مشابه دانست. البته درمان اتومایکوزیز در حال حاضر یکی از چالش های پیش روی متخصصین گوش و حلق و بینی است زیرا موارد قابل توجهی از عفونتهای قارچی گوش خارجی به آنتی فانگال های جاری مقاومت نشان داده و در صورتی که بصورت کامل نیز درمان شوند، درصد قابل توجهی از بیماران، با عود بیماری مواجه می گردند.

در ارتباط با تاثیر درمانی داروهای ضد قارچ جاری تا کنون مطالعات متعددی انجام گرفته است. در یک مطالعه که در سال ۱۹۸۸ در آمریکا انجام گرفته تاثیر درمانی ۱۳ دارو در درمان اتومایکوزیز مورد بررسی قرار گرفته که از میان داروهای بررسی شده کلوتریمازول بر علیه بیشتر مخمرها و کپک ها موثر بوده ولی تولفتات فاقد تاثیر بوده است (۱).

مطالعه ای دیگر که در سال ۱۹۸۲ انجام گرفته، نشان داده که تاثیر کلوتریمازول و تولفتات در بین ۶ داروی ضد قارچی کاملاً واضح بوده بطوری که در ۹۵٪ از ۵۹ قارچ کشت شده، MIC (Minimal Inhibitory Concentration) کمتر از ۰/۱

شیوع اتومایکوزیز را در زنان، بالاتر از مردان اعلام کرده همخوانی دارد (۲۵) همچنین در گروه کلوتریمازول ۳۳/۳٪ و در گروه تولفتات ۲۵/۶٪ مرد بود و توزیع جنس در دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی دار نداشت. بنا بر این اثر مخدوش کنندگی جنس در این مطالعه وجود نداشته و نتایج دو گروه قابل مقایسه با همدیگر می باشد. در یک مطالعه که در سال ۱۹۹۹ در ساری انجام گرفته شیوع اتومایکوزیز در دو جنس متفاوت بوده است (۲۶)

در این مطالعه شایع ترین عامل ایجاد کننده اتومایکوزیز آسپرژیلوس نیگر و کاندیدیا آلبیکانس بود بطوری که این دو سویه قارچی به تنهایی، عامل بیش از ۴۲٪ عفونت های قارچی گوش خارجی بودند. همچنین از ۵۴ بیماری که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند، ۶۶/۷٪ مبتلا به سویه های مختلف آسپرژیلوس بوده ۳۳/۳٪ مبتلا به سویه های کاندیدیا بودند. در یک مطالعه دیگر که در سال ۲۰۰۶ در

درمان عفونت‌های قارچی گوش بوده و با توجه به موارد عدم بهبودی و عود بیماری بایستی در جهت کشف سایر روش‌های درمانی اتومیکوزیس تلاش نمود و در حال حاضر، می‌توان با توجه به سایر جنبه‌های درمانی مانند مسائل اقتصادی از هر کدام از این دو دارو استفاده نمود. در مطالعه ما از ۴۳ بیماری که پس از درمان بهبودی پیدا کرده بودند، در ۳۴/۹٪، بیماری مجدداً عود نمود. موارد عود بیماری در گروه تحت درمان با کلوتریمازول و تولفتات به ترتیب ۳۶/۴٪ و ۳۳/۳٪ بود و علی‌رغم اینکه درصد فراوانی عود در بیماران تحت درمان با تولفتات کمتر بود ولی اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۴ در تگزاس انجام گرفته میزان عود پس از درمان با داروهای ضد قارچی (کتوکونازول، آلومینیم استات، cressylate) ۱۵٪ بوده است (۱۱) در مطالعه دیگری که در مکزیک در سال ۲۰۰۶ انجام شده برای پیشگیری از عود روش‌هایی مانند شستشوی گوش خارجی و آنتی‌مایکوتیک‌های سیستمیک توصیه شده است. (۱۲) لذا با توجه به بالا بودن موارد عود بیماری، لزوم مطالعه در مورد دستیابی به روش‌های کمک درمانی جلوگیری از عود ضروری به نظر می‌رسد.

و در ۶٪ بین ۱-۰/۶ بوده و برای ۴ داروی دیگر بالاتر و بین ۱ و ۱۰۰ بود (۱۳)

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ در کانادا انجام گرفته داروهای آزول را به عنوان موثرترین داروها در درمان اتومیکوزیس معرفی نموده و تولفتات و نیستاتین در رتبه بعدی قرار داشته‌اند (۲). در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۸۶ انجام گرفته داروهای کلوتریمازول و اکونازول به عنوان داروهای انتخابی در درمان اتومیکوزیس معرفی شده‌اند. (۴)

در یک مطالعه داخلی که در سال ۱۳۸۹ توسط خانم پریسا ایروانی انجام گرفته تاثیر دو داروی کلوتریمازول و تولفتات در درمان اتومیکوزیس مورد مقایسه قرار گرفت که نتایج بدست آمده از این مطالعه نیز تفاوت معنی‌داری را بین دو دارو نشان نداد. (۳۴) البته در این مطالعه تشخیص اتومیکوزیس بر اساس معاینه و مشاهدات بالینی انجام گرفته در صورتی که در مطالعه ما، تشخیص موارد اتومیکوزیس بر مبنای کشت آزمایشگاهی نمونه‌های اخذ شده از گوش خارجی بیماران انجام گرفته است. در هر حال نتایج این مطالعه و مقایسه آن با دیگر مطالعات مشابه نشان داد که هر دو داروی کلوتریمازول و تولفتات دارای تاثیر مناسبی در

References

1. Lucente F. Shah MK. Stern JC. In vitro effectiveness of 13 agents in otomycosis and review of the literature. *Journal of military medicine* 2005.2(7):121-124
2. Daniel S. Munquin R. Otopical antifungals and otomycosis: a review. *Journal of Int J Pediatr otorhinolaryngol*. 2008 Apr. 72(4):435-439. Epub 2008 Feb 14.
3. Kurnatowska AK. Kurnatowski P. Treatment of fungal infections of upper respiratory tract and ear. *Otolaryngol pol*. 2007. Available in Pubmed.
4. Bassiouny A. Kamel T. Bassiouny A. Kamel T. Broad spectrum anti fungal agents in otomycosis. *Journal of laryngology & otology*. 1986 Aug. 100(8):367-373
5. Lawrence TI. Ayers LW. Sounders WH. Drug therapy in otomycosis: an in vitro study. *The journal of Laryngoscope*. 1978 Nov. 88(1):1755-60
6. Hoppe-Tichy T. Dyckhoff G. Dietz A. Kappe R. Antimycotic therapy in otomycosis with tympanic membrane perforation. *Journal article Hno* 2000 Jan. 48(1):18-21
7. Tom, Lawrence WC. MD. Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *The journal of laryngoscope*. 2000 Apr. 110(4):509-516
8. Nakano Y. Matsuo S. Tani H. Sasai K. Baba E. Therapeutic effects of beta-thujaplicin ear drops on canine malassezia-related otitis externa in 31 cases. *The journal of Veterinary medical science*. 2006 Apr. 68(4):373-4

9. Volosevitch LI. Soushko YA. Borissenko ON. Combination of antimycotic preparations and natural proteinase inhibitors in otomycosis. *Revue de Laryngologie Otolologie Rhinologie*. 1993. 114(1):59-61
10. Terayama Y. Takiza W. Gotouda H. Sutou S. Kashiwamura M. Effects of Burrow solution as an ear drop on intractable chronic suppurative diseases of the external ear canal and middle ear. *Journal of Oto-Rhino-Laryngological society of Japan*. 2003 Jan 106(1):28-33
11. Tang HO. MD. Jeffrey T. Verabec MD. J. Coker Donald B. Newton J. Otomycosis: Clinical features and treatment implications. *Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2006 Nov. 135(5):787-791
12. Bonifaza, A. Araiiza-Canscope: Clinical & Mycological study of 97 cases. *Revede Laryngologie Otolologie Rhinologie*. 2006. 127(4):251-4
13. Hendawy DS. Mowad MK. Bassiouny A. Maher A. Otomycosis: an experimental evaluation of six antimycotic agents in 59 cases. *Journal of Laryngology & Otolology*. 1982 Mar. 96(3):205-13
14. Ozcan KM. Ozcan M. Karaaslan A. Karaaslan F. Otomycosis Turkey: predisposing factors, aetiology, therapy in 87 cases & 20 controls. *Journal of Laryngology and otology* 2003 Jan. 117(1): 9-72
15. Than KM. Naging KS. Min M. Otomycosis in Burma and treatment in 346 cases. *American journal of Tropical Medicine & Hygiene*. 1988 6 Jul. 4(29):620-3
16. Kiakojuri K. Roushan MR. Sepidgar SA. Suction clearance and 2% topical miconazole versus the same combination with acidic drops in the treatment of otomycosis. *The journal of Southeast Asian journal of topical medicine & public health*. 2007 Jul. 38(4):749-53.
17. Nong H. Li J. Huang G. Nong D. Cheng P. Yao C. The observation of mycology and clinical efficacy in 325 cases with otomycosis. *Chin journal of clinical otorhinolaryngology*. 1999 Oct. 13(10):438-40
18. Battistini F. Cordero C. Urcuyo FG. Rojas RF. Ollague W. Zaias N. The treatment of dermatophytosis of the glabrous skin: a comparison of undecylacid and its salt versus tolnaftate. *International journal of Dermatology*. 1983 Jul-Aug. 22(6):388-9
19. Gupta MP. Kapur N. Babal. Khulter GK. Studies on the mode of action of tolnaftate in *Microsporum gypseum*. *Journal of Medical & Veterinary Mycology*. 1991. 29(1):45-52.
20. Kaya AD. Kiraz N. In vitro susceptibilities of *Aspergillus* spp. Causing otomycosis to amphotericin B, voriconazole and itraconazole. *The journal of mycosis*. 1997 Nov. 50(6):447-450.
21. Berjis N. Okhovat A. Baloochi M. Prevalence of otomycosis in 174 cases. *The journal of Isfahan medical school*. 2006. 82(24):72-75
22. Rashed T. Gheenaat J. Prospective study of microorganism which cause external otitis in 280 cases. *Iranian journal of otorhinology* 1994. 6(13):18-22
23. Mozafarinia K. To determine the incidence of otomycosis sampling was done in the otolaryngology clinic of Shafa hospital (NO 2 faculty of medicine hospital) and other related clinics in 200 cases. *The Iranian journal of otorhinolaryngology*. 1994. 242(1):50-56
24. R. Agalloeian M. Afshari MA. Kachooei. Assessment of prevalence of otomycosis ENT clinic in clinic in Baqiyatallah (A.S) Hospital. *Journal of Military Medicine*. 2005. 2(7):121-124
25. Kazemi AH. Ghiaaei S. Survey of otomycosis in north-western area of Iran, 1997-2004. *Journal of Mazandaran university of medical science*. 2005. 48(15): 112-1192
26. Shokoohi T. Ahanjan M. Kasiri AM. Bacteriological and Mycological study of external otitis in patients referred to ENT clinic of Boo Ali hospital in Sari in summer 1999. *The journal of Mazandaran university of medical sciences*. 2001. 32(11): 1-10
27. Teruhisa Noguchi, Yoshinobu Hashimoto, Tokutaro Mmakita, Takashi Tanimura. Teratogenesis study of tolnaftate, an antitricophyton agent. *The journal of Toxicology & Applied pharmacology*. 1966 May. 8(3):386-397
28. Andrew E. Czeizel, Zoltan Kazy, Erzebet Purho. Tolnaftate Spray treatment during pregnancy. *The journal of reproductive toxicology*. 2004 May. 18(3):443-4
29. Sawyer PR. Brogden RN. Pinder RM. Speight TM. Aery. Clotrimazole: a review of its antifungal activity and therapeutic efficacy. *The journal of Drugs*. 1975. 9(6):424-447
30. Ryder NS. Frank I. Dupton MC. Ergosterol biosynthesis inhibition by the thiocarbamate anti fungal agents tolnaftate and tolciclate. *The journal of Antimicrobial agents & Chemotherapy* 1986 May. 29(5):858-60
31. Haller I. Plempel M. Experimental in vitro and in vivo comparison of modern antimycotics. *The journal of Current Medical Research & opinion*. 1977-1978. 5(4):315-27
32. Sefidgar AA. Kiakojuri K. Mirzaei M. Sharifi F. Fungal infection of external ear canal in patients with otomycosis, Babol, 1991-2000. *The journal of Babol University of Medical Sciences* 2002. 13(4):25-29
33. Laura AG. Gouen. External otitis. Last literature review version 19.2.2010_2011. Official reprint from UpToDate.
34. Irvani P. Comparison of tolnaftate and clotrimazole in the treatment of fungal infections of the external ear. *Isfahan: Isfahan university of Medical sciences*. 2010.

Comparing the Therapeutic Effect of Clotrimazole and Tolnaftate in Treating Variety of Fungal Species Producing Otomycosis in Alzahra and Kashani Hospitals, Iran

Nezamodin Berjis MD¹, Seyed Ahmadreza Okhovat MD², Zeynab Soleimani Koujani³,
Shahrazad Baradaran MD⁴

Abstract

Background: Otomycosis is the superficial mycotic infection of external ear canal which occurs as acute, subacute and chronic infection. It is the cause of 6.5 to 12.5 percent of external otitis. More than 62 species and 28 genera of fungi have been identified in patients with otomycosis among which the most common organisms are *Aspergillus Niger* and *Candida Albicans*. Recommended topical medications include steroids, anti-septic, acidic solutions, antifungal and drying agents. Among the antifungal, commonly recommended drugs are clotrimazole, amphotericin B, otosporin and tolnaftate. This study aimed to identify two genera of fungus and comparing the efficacy treatment of clotrimazole and tolnaftate and the recurrence rate after the treatment.

Methods: This was a clinical trial study conducted on 54 patients diagnosed as proved otomycosis (based on culture and smear with identification of the fungus genus and species). We compared the effect of "clotrimazole and tolnaftate" on the treatment and its recurrence on types of fungus.

Findings: After finishing the treatment course, 22 patients were improved in clotrimazole (81.5%); however, in the tolnaftate group, there were 21 improved patients (77.8%). Besides, Chi-square test showed no significant difference between the two groups ($P = 0.99$). Furthermore, out of 43 patients who have been improved after the treatment, recurrence was seen in 15 of them (34.9%). Disease recurrence cases in the group treated with clotrimazole and tolnaftate were 8 and 7 patients respectively (36.4% vs. 33.3%) and despite the frequency distribution of disease recurrence was lower in the tolnaftate group, according to Chi-square test, statistically there was no significant difference between the two groups ($P = 0.99$).

Conclusion: According to the results of this study and its comparison with other studies, both clotrimazole and tolnaftate had an appropriate impact on treating era fungal infections and given to non-improvement and recurrence cases, we should attempt to detect other therapeutic methods of otomycosis, and currently therapeutic aspects such as financial and economic issues should be taken into account to use either of the drugs.

Keywords: Otomycosis, Clotrimazole, Tolnaftate

* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Professor, Department of Otolaryngology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor, Department of Otolaryngology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ Student of Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

⁴ Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Seyed Ahmadreza Okhovat MD, Email: okhovat@hotmail.com