

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวก เรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียระหว่างสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 กับยาปฏิชีวนะ Sofradex ชนิดหยอดหู

จตุรงค์ จงสถิตย์ไพบูลย์¹
วันดี ไช่มุกด์¹
สุรรัตน์ เจาะและ²

Abstract:

A double-blind, randomized trial comparing 8% Burow's solution and sofradex ear drops in treatment of chronic suppurative otitis media

Jongsatitpaiboon J, Khaimook W, JaeLae S.

Department of Otolaryngology,

Division of Microbiology, Department of Pathology,

Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand

Songkla Med J 2004;22(4):211-219

Objectives: This paper studied the outcome of treatment in chronic suppurative otitis media comparing 8% Burow's solution and sofradex ear drops.

Materials and methods: A double-blind, randomized trial was conducted in 41 patients with chronic suppurative otitis media disease at Songklanagarind Hospital. The recorded is the basic characteristic data of all patients was recorded and the outcome of treatment in the two groups compared using Chi-square test (p -value < 0.05).

¹พ.บ., ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา ²วท.บ. (เทคนิคการแพทย์) หน่วยจุลชีววิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

รับต้นฉบับวันที่ 16 กุมภาพันธ์ 2547 รับลงตีพิมพ์วันที่ 17 สิงหาคม 2547

Results: Eighteen out of 25 patients were cured by using sofradex ear drops, and 7 of 16 were cured by using Burow's solution. These results give a $p = 0.103$ which is not significant.

Conclusion: The result could not conclude which treatment is better. However, it is more likely to be the sofradex ear drop treatment group (72 : 43.75).

Key words: chronic suppurative otitis media, sofradex ear drop, Burow's solution

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียระหว่างการใช้ยาฆ่าเชื้อหยอดหู ชนิดสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 กับยาปฏิชีวนะ sofradex ชนิดหยอดหู

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบ double-blinded, randomized trial เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex กับสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ทั้งได้เก็บข้อมูลด้านจุลชีววิทยาของเชื้อที่เป็นสาเหตุในแง่ชนิด และ sensitivity ของเชื้อ รวมถึงผลแทรกซ้อนต่างๆ จากการรักษาร่วมด้วย

ผลการรักษา: ความสำเร็จจากการรักษาด้วยยา sofradex เป็น 18 ใน 25 (ร้อยละ 72) และสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 เป็น 7 ใน 16 ราย (ร้อยละ 43.75) แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ชนิดของเชื้อที่พบส่วนใหญ่ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* และ *Corynebacterium* spp. ซึ่งเชื้อส่วนใหญ่ sense ต่อยา sofradex ยกเว้น *Pseudomonas* spp. พบเพียง 10 ใน 20 ราย (ร้อยละ 50) เท่านั้นที่ sense ต่อยานี้ สำหรับ inhibition zone ของสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ต่อเชื้อทุกชนิด มีค่าประมาณ 6-12 มม. จากการศึกษาไม่พบภาวะแทรกซ้อนใดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ยกเว้นพบมีตะกอนขาวในช่องหูผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8

สรุป: จากผลการศึกษาไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียด้วยสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ให้ผลดีกว่ายา sofradex ในทางตรงกันข้ามพบว่ามีความโน้มที่การรักษาด้วยยา sofradex จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าด้วย

คำสำคัญ: โรคหูน้ำหนวกเรื้อรัง, ยาปฏิชีวนะชนิดหยอด sofradex, สารละลาย Burow's

บทนำ

โรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรีย เป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศที่กำลังพัฒนา และเป็นปัญหาต่อการรักษาในปัจจุบันนี้ สาเหตุหลักเกิดจากเชื้อแบคทีเรียและที่พบบ่อย คือ *Pseudomonas aeruginosa* พบประมาณร้อยละ 50-90 รองลงมา ได้แก่ *Staphylococcus aureus* *Proteus mirabilis* เป็นต้น โดยส่วนใหญ่เป็นเชื้อกรัมลบ¹⁻²⁰ และมักมีปัญหาในด้านความดื้อยา ดังนั้นในการรักษาโรคดังกล่าวให้ได้ผลดีจึงอาจจำเป็นต้องใช้ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม broad-spectrum ที่มีราคาแพง¹⁻⁵

การรักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียในเบื้องต้นคือ การทำความสะอาดช่องหู ร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดหยอด การใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานหรือฉีดร่วมด้วย จะใช้ในกรณีที่มีการอักเสบของเยื่อหูชั้นกลาง หรือกรณีการรักษาเบื้องต้นไม่ได้ผล¹⁻⁶ เป็นต้น และหากการรักษาดังกล่าว

ยังไม่ได้ผล มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น หรือมี cholesteatoma ร่วมด้วย¹⁻⁶ การรักษาในขั้นตอนต่อไปก็คือการผ่าตัด

ในปัจจุบันมีผู้ศึกษาโดยนำยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน เช่น ciprofloxacin^{7, 8} และยาปฏิชีวนะชนิดฉีด เช่น ceftazidime⁹ มาใช้รักษาเบื้องต้นแก่ผู้ป่วย ซึ่งถึงแม้ว่าจะให้ผลการรักษาที่ดีขึ้น แต่ค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง และอาจจำเป็นต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาลร่วมด้วย การรักษาด้วยวิธีนี้จึงยังไม่นิยมในผู้ป่วยทั่วไป ดังนั้นในปัจจุบันจึงยังใช้วิธีการทำความสะอาดภายในช่องหู ร่วมกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดหยอด^{10, 11} ชนิดของยาที่ใช้ในปัจจุบัน เช่น neomycin sulfate/polymyxin B/hydrocortisone gentamicin/hydrocortisone, sofradex เป็นต้น โดยมีผู้รายงานผลสำเร็จจากการใช้ดังกล่าวในช่วงร้อยละ 50-87¹¹ และในปัจจุบันมีการนำยาในกลุ่ม quinolone เช่น ciprofloxacin¹¹⁻¹⁴ หรือ ofloxacin¹⁵⁻¹⁷ ชนิดหยอดมาใช้ พบว่าผลสำเร็จจากการรักษาดีขึ้นเป็นร้อยละ 80-100

นอกจากการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดหยอดแล้ว ยังมีการศึกษาโดยนำสารที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้มาแทนยาปฏิชีวนะชนิดหยอด เช่น สารละลายน้ำส้มสายชู ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ borax power หรือสารละลาย Burow ความเข้มข้นต่าง ๆ ซึ่งมีผู้รายงานผลสำเร็จของการรักษาอยู่ในช่วงร้อยละ 20-67^{10, 13, 19} โดยพบว่าผลการรักษาที่ได้นั้นมีทั้งที่ดีและด้อยกว่าการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดหยอดในการศึกษาเดียวกัน

การใช้สารละลาย Burow ในการรักษาพบมีการรายงานครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2533 จากการศึกษาของ Clayton MI¹⁹ พบว่าไม่มีความแตกต่างของการรักษาระหว่างการใช้ยาปฏิชีวนะ gentamicin ความเข้มข้นร้อยละ 0.3 กับสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ในปี พ.ศ. 2541, Thorp²¹ ได้ศึกษาโดยเลือกใช้สารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 13 เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยของโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังในท้องทดลองพบว่าให้ผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ดีที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับความเข้มข้นที่ระดับต่าง ๆ แต่ในปัจจุบันนี้ยังไม่มีการนำสารละลาย Burow ความเข้มข้นดังกล่าวมารักษาในมนุษย์

ปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งที่มักกล่าวรวมกับการใช้ยาชนิดต่าง ๆ เพื่อหยอดหูในปัจจุบัน คือ ผลแทรกซ้อนด้าน ototoxicity โดยมีผู้ศึกษาพบว่า ยาในกลุ่ม aminoglycoside¹⁸ หรือสาร benzalkonium²⁰ จะทำให้เกิด ototoxicity ขึ้นได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่พบข้อพิสูจน์ที่แน่ชัดว่าจะเกิดผลเสียต่อมนุษย์หรือไม่ ดังนั้นปัจจุบันนี้จึงไม่มียาหยอดหูชนิดใดที่สามารถจัดอยู่ในบัญชียาหลักขององค์การอนามัยโลกได้²¹ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันนี้พบว่ายังมีการใช้ยาปฏิชีวนะ และฆ่าเชื้อหยอดหูกันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากแพทย์ส่วนใหญ่มีความเชื่อว่า ototoxicity อาจเกิดได้จากการดำเนินโรคของโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังได้ และอาจไม่แตกต่างจากการใช้ยาหยอดหู²² รวมถึงเหตุผลด้านของแตกต่างด้านกายวิภาคกับสรีระวิทยาของหูชั้นในของมนุษย์กับสัตว์ทดลอง และผล ototoxicity ที่เกิดขึ้นนั้นเมื่อเทียบกับปริมาณการใช้ยาหยอดหูที่มีมากในปัจจุบันนั้น น้อยมากคือน้อยกว่า 1:10,000²³

ด้วยข้อดีด้านประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ ราคาถูก หาได้ไม่ยาก และป้องกันการดื้อยาปฏิชีวนะได้ของสารละลาย Burow ดังนั้นการทำความสะอาดภายในช่องหูร่วมกับการใช้สารละลาย Burow จึงอาจจะเป็นทางเลือกหนึ่งของวิธีการรักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียในเบื้องต้นได้ การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) โดยการนำสารละลายดังกล่าวมาใช้เพื่อประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรีย ซึ่งคณะผู้วิจัยได้

พิจารณาเลือกใช้สารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ในการทำการศึกษาก่อน โดยถึงแม้ว่าจากการรวบรวมข้อมูลพบว่า ความเข้มข้นของสารละลาย Burow ที่มีความเข้มข้นมากกว่าร้อยละ 10 น่าจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่า แต่ยังไม่พบการรับรองผลด้าน ototoxicity ว่าจะเกิดขึ้นหรือไม่ ส่วนที่ความเข้มข้นร้อยละ 8 นั้น มีผู้เคยศึกษาพบว่าไม่มีปัญหาในการนำมาใช้รักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังในมนุษย์แล้ว เปรียบเทียบผลการรักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียโดยการใช้ยาปฏิชีวนะ framycetin/gramicidin/dexamethasone (sofradex) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม aminoglycoside ที่ใช้ในการรักษาเบื้องต้นให้กับผู้ป่วยโรคดังกล่าวในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์อยู่แล้ว กับสารละลาย Burow [aluminium acetate/glacial acetic acid] ความเข้มข้นร้อยละ 8 ดังกล่าว

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized trial ซึ่งแพทย์ผู้ตรวจรักษา และผู้ป่วยจะไม่ทราบชนิดของยาที่ใช้ โดยหลังจากวินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียแล้ว ให้นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่ทำการศึกษาเพื่อซักประวัติ ตรวจร่างกายและตัดแยกผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรีย มาเข้าร่วมในการศึกษา โดยมี inclusion criteria คือ

- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี
- มีประวัติเป็นโรคหูน้ำหนวกเรื้อรัง ชนิดแก้วหูทะลุ ทั้งที่มีอาการเป็น ๆ หาย ๆ หรือมีอาการต่อเนื่องกันมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน และไม่มี cholesteatoma ร่วมด้วย
- ไม่เคยได้รับยาปฏิชีวนะชนิดใด ๆ มาก่อนภายใน 2 สัปดาห์

- ไม่มีการติดเชื้อราร่วมด้วย
- ไม่มีประวัติการแพ้ยาในกลุ่ม aminoglycoside

Exclusion criteria คือ

- มีโรคที่เกี่ยวกับการมีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
 - มีประวัติการผ่าตัดเกี่ยวกับหูมาก่อน
 - มีการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดอื่น ๆ ร่วมด้วยระหว่างการรักษา
- หลังจากแนะนำวิธีการศึกษา และให้ผู้ป่วยเซ็นยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษาแล้ว จะทำการจัดแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่รักษาด้วยสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 และกลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex ชนิดหยอด ด้วยวิธีการสุ่มจับฉลาก ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายดังนี้คือ เพศ อายุ อาชีพ ระดับการศึกษา ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ

โรค ได้แก่ ระยะเวลาของโรค อาการร่วมอื่นๆ เช่น ปวดหู ไข้ ความรู้สึกเหมือนหูอุดตัน ตลอดจนประวัติในอดีต ได้แก่ ประวัติ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ประวัติน้ำเข้าหู รวมถึงข้อมูล ที่ได้จากการตรวจหู ได้แก่ ปริมาณของหนอง ชนิดของหนอง และความรุนแรงของการอักเสบของเยื่อแก้วหู และเยื่อหูหู ชั้นกลาง จากนั้นแพทย์จะทำการเก็บหนองจากหูชั้นกลางโดยวิธี ปราศจากเชื้อ ด้วยการดูดหนองเข้าไปยังอุปกรณ์เก็บหนองผ่าน เครื่องดูดสูญญากาศ เพื่อส่งหนองไปย้อมกรัม KOH และส่ง เพาะเชื้อ aerobe โดยดู sensitivity ของเชื้อร่วมกับ ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการตรวจการได้ยินในวันแรก และวันสิ้นสุดการรักษาเพื่อ ดูผลแทรกซ้อนด้าน ototoxicity ส่วนในการรักษา แพทย์จะอธิบาย ถึงวิธีการใช้ยาหยอดหู โดยยาทั้ง 2 ชนิดจะหยอดเหมือนกัน คือ หยอดข้างละ 3 หยด วันละ 4 ครั้ง เช้า เย็น และก่อนนอน การติดตาม และบันทึกผลการรักษาลงในแบบฟอร์มจะทำโดย แพทย์คนเดียวกันเป็นจำนวน 2 ครั้ง สัปดาห์ละ 1 ครั้ง ซึ่งการ ลงบันทึกการแปลผล sensitivity ของเชื้อต่อยานั้น ถ้าเป็น สารละลาย 8% Burow จะรายงานผลเป็นมิลลิเมตรของ inhibition zone ส่วนยา sofradex รายงานผลเป็น

- resistance [R] มี inhibition zone น้อยกว่าหรือเท่ากับ 12 มม.
- intermediate [I] มี inhibition zone ระหว่าง 13 กับ 15 มม.
- susceptible [S] มี inhibition zone มากกว่าหรือเท่ากับ 16 มม.

ส่วนผลการรักษานั้นได้แบ่งการแปลผลการรักษาออกเป็น 3 ระดับ คือ cure หมายถึง ไม่มีหนองและไม่มีอาการอักเสบของเยื่อแก้วหูและเยื่อหูชั้นกลาง improve หมายถึง 0 มี หรือไม่มีหนองและมีการอักเสบของเยื่อแก้วหูและเยื่อหูชั้นกลาง ดีขึ้น และ failure หมายถึง มีหนอง และลักษณะการอักเสบของ เยื่อแก้วหูและเยื่อหูชั้นกลางไม่ดีขึ้น

กระบวนการรักษานี้จะหยุด เมื่อผู้ป่วยอาการไม่ดีขึ้นใน 14 วันหลังการรักษา มีผลแทรกซ้อนระหว่างการรักษา ผู้ป่วย ไม่ให้ความร่วมมือ หรือปฏิเสธการรักษาหรือที่ทำการรักษา อยู่ การวิเคราะห์ข้อมูลจะใช้สถิติเชิงพรรณนา กับข้อมูลด้าน อุบัติการณ์ของชนิดของเชื้อ และ sensitivity test ของเชื้อ ใช้สถิติ เชิงวิเคราะห์แบบ Chi-square test หรือ Fisher's exact test เพื่อดูความแตกต่างของ basic characteristic data ได้แก่ ข้อมูล ประชากร ประวัติ การตรวจร่างกาย และการติดตามผลในทั้ง 2 กลุ่ม โดยถือเอาความสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

มีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 44 ราย เป็น เพศหญิง 19 ราย เพศชาย 25 ราย อยู่ในช่วงอายุ 16-82 ปี อายุเฉลี่ยประมาณ 45.36 ปี ส่วนใหญ่ร้อยละ 41 มีอาชีพ เกษตรกรรม และในกลุ่มนี้ร้อยละ 55 มีระดับการศึกษาไม่เกิน ระดับชั้นประถมศึกษาปีที่ 6 ผู้ป่วย 33 ราย (ร้อยละ 75) มาพบ แพทย์หลังจากมีอาการในช่วง 1 เดือนแรก โดยทุกคนจะมีประวัติ แก้วหูทะลุ และมีหนองไหลจากหูเป็นๆ หายๆ มาก่อน ส่วน ประวัติเรื่องน้ำเข้าหู หรือมีไข้หัวต้ามามาก่อนนั้นพบเพียงร้อยละ 36 อาการนำของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยทุกรายมาด้วยอาการหนอง ไหลจากหู ร่องลงมา คือ อาการเหมือนมีอะไรอุดหูร่วมด้วย (ear blockage) ซึ่งพบในผู้ป่วยจำนวน 43 ราย (ร้อยละ 97.73) ส่วนอาการปวดหู หรือมีไข้ร่วมด้วยพบเพียง 7 ราย (ร้อยละ 15.91) และ 2 ราย (ร้อยละ 4.55) ตามลำดับ และเมื่อตรวจ ดูอาการแสดง พบว่า ทุกรายมีหนองในหูชั้นนอก และหูชั้นกลาง โดยลักษณะของหนองที่พบส่วนใหญ่ 28 ราย (ร้อยละ 63.64) เป็นแบบ mucopus ร่องลงมา คือ 14 ราย (ร้อยละ 31.82) เป็นแบบ pus ส่วนลักษณะของการอักเสบพบว่ามีกลุ่มผู้ป่วย ที่มีการอักเสบมาก และกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอักเสบน้อยมีเท่ากัน คือ กลุ่มละ 22 ราย ซึ่งเมื่อนำข้อมูลดังกล่าวข้างต้นมาพิจารณาเพื่อดู ความแตกต่างระหว่างกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างใดๆ เลย ระหว่างกลุ่มการรักษาทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการส่งตรวจทางจุลชีววิทยา ซึ่งสามารถทำได้ในผู้ป่วย จำนวน 41 ราย โดยผู้ป่วยอีก 3 ราย ที่ไม่ได้ส่งเนื่องจากแพทย์ ผู้ทำการตรวจลืมส่ง พบว่า พบเชื้อ gram negative มากที่สุดคือ 13 ราย (ร้อยละ 31.71) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 17.07) ไม่ขึ้นเชื้อใดๆ เชื้อส่วนใหญ่ที่พบคือ เชื้อ *Pseudomonas* spp. ซึ่งพบในผู้ป่วย 19 ราย (ร้อยละ 45.23) ซึ่งเป็น *Pseudomonas aeruginosa* 12 ราย (ร้อยละ 63) ร่องลงมาคือ *Staphylococcus aureus* และ *Corynebacterium* spp. ซึ่งพบได้ 6 ราย (ร้อยละ 14.29) และ 3 ราย (ร้อยละ 7.14) ตามลำดับ ทุกราย ที่ส่งตรวจไม่พบว่ามีเชื้อราร่วมด้วย ส่วนรายละเอียดของเชื้อต่างๆ รวมถึงผลการตรวจ sensitivity ต่อเชื้อของยาปฏิชีวนะ sofradex กับสารละลาย Burow แสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2

จำนวนของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม พบว่า เป็นกลุ่มที่รักษาด้วย สารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 จำนวน 16 ราย และ กลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex ชนิดหยอดหู จำนวน 28 ราย

การติดตามผลการรักษา (ตารางที่ 3) พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มาติดตามผลในสัปดาห์แรกทุกราย แต่มีจำนวนผู้ป่วยที่มาติดตามผลการรักษาครบทั้ง 2 สัปดาห์ เหลือจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 93) โดยอยู่ในกลุ่มที่รักษาด้วยสารละลาย Burow ทั้ง 16 ราย (ร้อยละ 100 ของคนในกลุ่มเดียวกัน) ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวน 3 ราย ที่แพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยไม่ต้องมาติดตามผลในสัปดาห์แรก เนื่องจากบ้านอยู่ไกลและไม่สะดวกในการติดตามผลทุกสัปดาห์ ส่วนที่เหลืออยู่ในกลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex มีจำนวน 25 ราย (ร้อยละ 89 ของผู้ป่วยในกลุ่มเดียวกัน) ซึ่งเมื่อดูความแตกต่างระหว่างกลุ่มก็พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน

ผลการรักษา (ตารางที่ 4) หลังจากใช้ยา 1 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex นั้น ไม่มีอาการหนองออกจากหูเลย จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 86) แต่ในกลุ่มนี้พบว่า มีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 17 ของกลุ่ม หรือ ร้อยละ 14 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ที่ตรวจพบว่าไม่มีอาการแสดงใดๆ อยู่เลย (หรือหายจากโรค) แต่ส่วนใหญ่ หรือ 20 ราย (ร้อยละ 83 ของกลุ่ม หรือ ร้อยละ 71 ของผู้ป่วยทั้งหมด) ยังมีอาการแสดงของโรคอยู่แต่ดีขึ้น นอกนั้นพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีทั้งอาการและอาการแสดงเพียงแค่นี้ขึ้น 3 ราย (ร้อยละ 11) และมีทั้งอาการและอาการแสดงไม่ดีขึ้นเลยอีก 1 ราย (ร้อยละ 3) ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยสารละลาย Burow (ไม่นับผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดตามผลในสัปดาห์แรก จำนวน 3 ราย) นั้นพบว่า ผู้ป่วยที่รู้สึกว่ามีอาการหนองออกจากหูเลย จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 69) มีจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 23) รู้สึกว่าดีขึ้น อีก 1 ราย (ร้อยละ 8) รู้สึกว่าอาการไม่ดีขึ้น แต่จากการตรวจอาการแสดงพบว่า ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ไม่มีอาการแสดงของโรค โดยมีผู้ป่วยที่มีอาการแสดงเพียงแค่นี้ขึ้นจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 92) และมีอาการแสดงไม่ดีขึ้นอีก 1 ราย (ร้อยละ 8)

ส่วนผลการรักษาหลังการติดตามผลการรักษาครบ 2 สัปดาห์ พบว่า ในกลุ่มที่รักษาด้วยยาปฏิชีวนะ sofradex (ไม่นับผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามผล 3 ราย) จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 88) ไม่มีอาการหนองออกจากหู โดยตรวจพบว่าไม่มีอาการแสดงของโรคเลย (หรือหายจากโรค) จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 82 ของกลุ่ม) อีก 4 ราย (ร้อยละ 18) ยังคงมีอาการแสดงของโรคแต่ดีขึ้น นอกนั้นมีจำนวนผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 8) ที่ยังมีทั้งอาการและอาการแสดงของโรคที่ดีขึ้น ส่วนอีก 1 ราย (ร้อยละ 4) ที่ยังมีอาการและอาการแสดงของโรคไม่ดีขึ้น ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยสารละลาย Burow พบว่า มีจำนวนผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 81) ไม่มีอาการหนองออกจากหู โดยตรวจพบว่าไม่มีอาการแสดงของโรคด้วย (หรือหายจากโรค) เพียงจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 54 ของกลุ่ม) อีก 6 ราย (ร้อยละ 46 ของกลุ่ม) ยังคงมีอาการแสดงของโรคถึงแม้ว่าจะดีขึ้น นอกนั้นพบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของโรคเพียงแค่นี้ขึ้น 2 ราย (ร้อยละ 13) และมีอาการและอาการแสดงของโรคไม่ดีขึ้นเลยอีก 1 ราย (ร้อยละ 6)

ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังการรักษา (ตารางที่ 5) พบว่า ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยทั้ง 2 กลุ่ม ที่มีอันตรายด้าน ototoxicity จากการใช้ยาหยอดหูทั้ง 2 ชนิด นอกนั้นได้พบผู้ป่วยที่รู้สึกระคายเคืองในช่องหูหลังใช้ยาหยอดหูพบในกลุ่มที่ใช้ยา sofradex จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 7.14) อีกกลุ่มจำนวน 3 ราย (ร้อยละ 18.75) และตรวจพบการตกตะกอนของยาในช่องหูของผู้ป่วยที่ใช้สารละลาย Burow หยอดหู จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 68.75) ซึ่งเป็นผลแทรกซ้อนเพียงชนิดเดียวที่พบมากกว่ากลุ่มที่รักษาด้วยยา sofradex อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผลแทรกซ้อนดังกล่าวนี้สามารถสืบ หรือดูดสารตกตะกอนด้วยเครื่องดูดสุญญากาศออกได้ทั้งหมดในผู้ป่วยทุกรายหลังสิ้นสุดการรักษา

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของเชื้อที่เพาะขึ้นกับจำนวนผู้ป่วยที่รักษาในแต่ละกลุ่ม

Microbiology	จำนวนผู้ป่วยที่เพาะเชื้อขึ้นในแต่ละกลุ่ม		
	Sofradex (N)	8% Burow (N)	รวม N (ร้อยละ)
	n = 28	n = 16	n = 44
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	5	12 (28.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3	6 (14.3)
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	1	3 (7.1)
Other gram positive	6	4	10 (23.8)
Other gram negative	2	0	2 (4.8)
No growth	7	2	9 (21.4)
รวม	27	15	42 (100)

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของเชื้อกับ sensitivity ของเชื้อต่อยาทั้ง 2 ชนิด

Organism	Sensitivity			
	Sofradex			8% Burow's solution
	Sense (N)	Intermediate (N)	Resistance (N)	Inhibition zone (mm)
<i>Pseudomonas</i> spp.	10	1	8	6-12 (mean = 8.65)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0	0	6
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	6
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	0	0	6
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	0	0	2	6
<i>Providencia rettgeri</i>	1	0	0	6
<i>Serratia marcsecns</i>	1	0	0	6
<i>Sphingobacterium</i> spp.	1	0	0	11
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0	0	6

ตารางที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการติดตามผลกับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

การติดตามผล	จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม		
	Sofradex N (ร้อยละ)	8% Burow N (ร้อยละ)	รวม N
1 สัปดาห์	28 (100)	16 (100)	44
2 สัปดาห์	25 (89)	16 (100)	41

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษากับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ผลการรักษา	จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม N (ร้อยละ)		ความสำคัญทางสถิติ
	Sofradex	8% Burow	
	n = 28	n = 16	
1 สัปดาห์			
ไม่หาย (failure or improve)	24 (85.7)	13 (81.3)	0.288
หาย (cure)	4 (14.3)	0 (0)	
2 สัปดาห์			
ไม่หาย (failure or improve)	7 (25.0)	9 (56.3)	0.103
หาย (cure)	18 (64.3)	7 (43.8)	

ตารางที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลแทรกซ้อนจากการรักษา กับจำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

ผลแทรกซ้อน	จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม N			ความสำคัญทางสถิติ P-value
	Sofradex N (ร้อยละ)	8% Burow N (ร้อยละ)	รวม N	
	n = 28	n = 16		
Ototoxicity	0 (0)	0 (0)	0	-
Uncomfortable	2 (7.1)	3 (18.8)	5	0.336
White plaque	0 (0)	11 (68.8)	11	0.000

วิจารณ์

จากการศึกษาซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อยกว่าที่ควรศึกษา พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผลการรักษาโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียด้วยยาหยอดหูปฏิชีวนะ sofradex กับสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ซึ่งคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Clayton¹⁹ ในปี พ.ศ. 2533 โดยการใช้สารละลาย Burow ร้อยละ 8 เปรียบเทียบกับยาหยอดหูปฏิชีวนะ gentamicin โดยผลการรักษาโรคจากการใช้ยาปฏิชีวนะ sofradex ในการศึกษาในผู้ป่วยหายจากโรคจำนวน 18 รายในจำนวน 25 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 72 ซึ่งไม่แตกต่างกับการศึกษาที่ผ่านมาในการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycoside เหมือนกัน พบว่าให้ผลสำเร็จประมาณร้อยละ 50-87¹¹ ส่วนในกลุ่มที่รักษาด้วยสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยหายจากโรคเพียง 7 รายในจำนวน 16 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 43 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้สารละลาย Burow ร้อยละ 8 ของการศึกษาของ Clayton¹⁹ พบว่าให้ผลสำเร็จ ถึงร้อยละ 67 ซึ่งสูงกว่าในการศึกษา และเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Fradis¹⁴ ในปี พ.ศ. 2540 โดยการใช้สารละลาย Burow ร้อยละ 1 นั้นให้ผลสำเร็จเพียงร้อยละ 20 เท่านั้น

เชื้อที่พบส่วนใหญ่ คือ เชื้อกลุ่ม *Pseudomonas* spp. รองลงมา คือ *Staphylococcus aureus* ไม่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา¹⁻²⁰ ผลการศึกษาด้าน sensitivity พบว่าร้อยละ 63.64 sense ต่อยาปฏิชีวนะ sofradex แต่พบเชื้อดื้อยาเกือบร้อยละ 50 ในเชื้อ *Pseudomonas* spp. ดังนั้นการรักษาโรคดังกล่าวด้วยการใช้ยาหยอดหูปฏิชีวนะ ofloxacin หรือ ciprofloxacin¹¹⁻¹⁷ จึงน่าจะได้ผลดีเหมือนกับการศึกษาที่ผ่านมาในปัจจุบันนี้ ส่วนด้าน sensitivity ของเชื้อต่อสารละลาย Burow ร้อยละ 8 พบว่า เกิด inhibition zone ต่อเชื้อทุกชนิดเพียง 6-12 มม. เท่านั้น ซึ่งน้อยกว่าเมื่อพิจารณาเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Thorp²¹ ในปี พ.ศ. 2541 โดยใช้สารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 13 พบว่าเชื้อที่พบบ่อยในหูน้ำหนวกเรื้อรัง ได้แก่ *Pseudomonas*

aeruginosa, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* และ *Proteus mirabilis* มี inhibition zone โดยเฉลี่ยระหว่าง 26-34 มม. จากข้อมูลดังกล่าวจึงน่าจะเป็นเหตุผลที่ทำให้ผลการรักษาโรคในการศึกษานี้ไม่ได้ผลที่ดีเพียงพอ และถ้ามีการศึกษาโดยการนำสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 13 มาใช้ อาจทำให้ผลการรักษาดีขึ้นได้ อย่างไรก็ตามสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 13 นี้ อาจมีผลข้างเคียงใดๆ ต่อหูของมนุษย์ได้ โดยยังไม่เคยมีข้อมูลการศึกษาการใช้สารละลาย Burow ความเข้มข้นดังกล่าวนี้กับสิ่งมีชีวิตเลย

ไม่พบผลแทรกซ้อนด้าน ototoxicity จากการตรวจการได้ยิน (audiogram) ของยาทั้งสองชนิด ซึ่งสนับสนุนความเชื่อของแพทย์ส่วนใหญ่ที่กล่าวว่า ototoxicity อาจเกิดได้จากการดำเนินโรคของโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังได้ และอาจไม่แตกต่างจากการใช้ยาหยอดหู²² รวมถึงเหตุผลด้านของแตกต่างด้านกายวิภาคกับสรีระวิทยาของหูชั้นในของมนุษย์กับสัตว์ทดลอง และผล ototoxicity ที่เกิดขึ้นนั้นเมื่อเทียบกับปริมาณการใช้ยาหยอดหูที่มีมากในปัจจุบันนั้นน้อยมากคือ น้อยกว่า 1:10,000²³

ผลข้างเคียงชนิดหนึ่งที่เกิดขึ้นจากการใช้สารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ในการศึกษา คือ การตรวจพบตะกอนสีขาวในช่องหูโดยพบจำนวนถึง 11 ราย ในจำนวนผู้ป่วย 16 ราย หรือร้อยละ 69 ซึ่งตะกอนดังกล่าวน่าจะเป็นตะกอนยาที่เกิดขึ้นหลังจากการหยอดยา แต่เกิดในผู้ป่วยเพียงบางรายเท่านั้น จึงไม่สามารถอธิบายถึงปัจจัยที่ก่อให้เกิดได้ อย่างไรก็ตามตะกอนดังกล่าวสามารถเอาออกได้หมดในวันที่ติดตามผลการรักษา

สรุป

การศึกษานี้ไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาผู้ป่วยโรคหูน้ำหนวกเรื้อรังจากเชื้อแบคทีเรียด้วยสารละลาย Burow ความเข้มข้นร้อยละ 8 ให้ผลดีกว่าการใช้ยา sofradex แต่อย่างไรก็ตาม พบว่ามีความแตกต่างที่ค่อนข้างมากของผล

การรักษาด้วยยาทั้ง 2 ชนิด ดังนั้นการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีจำนวนมากขึ้นอาจทำให้ผลการรักษาที่มีความถูกต้อง และทำให้ค่าความสำคัญทางสถิติที่คำนวณได้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kenna MA. Treatment of chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Clin North Am* 1994;27:457-72.
2. Glasscock ME, Shambaugh GE. Pathology and clinical course of inflammatory disease of middle ear. In: Glasscock ME, Shambaugh GE, editors. *Surgery of the ear*. United states of America: W.B. Saunders; 1990:184-6.
3. Mills RP. Management of chronic suppurative otitis media. In: Booth JB, editor. *Scott-Brown's Otolaryngology*. Great Britain: Bath Press. Bath; 1997:1011-6.
4. Chole RA, Choo MJ. Chronic otitis media, mastoiditis and petrositis. In: Cumming CW, Fredrickson JM, Harker LA, editors. *Otolaryngology head and neck surgery*. United States of America: Mosby-Year Book Inc; 1998; 3034-6.
5. Bluestones CD. Diseases and disorder of eustachian tube-middle ear. In: Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, editors. *Otolaryngology*. United States of America: W.B. Saunders; 1991;1311-3.
6. Ruddy J, Bickerton RC. Optimum management of the discharging ear. *Drugs* 1992;43:219-35.
7. Gehenno P. The French study group. Multicenter study of the efficacy and safety of oral ciprofloxacin in treatment of chronic suppurative otitis media in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117: 83-90.
8. Lang R, Goshen S, Rothschild AR, Raz A, Ophir D, Wolach B, et al. Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children; preliminary experience in 21 children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:925-9.
9. Arguedas A, Loaiza C, Herrera JF, Mohs E. Antimicrobial therapy for children with chronic suppurative otitis media without cholesteatoma. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:878-82.
10. Smith AW, Hatcher J, Mackenzie IJ, Thompson S, Bal I, Macharia I, et al. Randomized controlled trial of treatment of chronic suppurative otitis media in Kenya school-children. *Lancet* 1996;348:1128-33.
11. Wintermeyer SM, Nahata MC. Chronic suppurative otitis media. *Ann Pharmacother* 1994;28:1089-99.
12. Aslan A, Altuntas A, Titiz A, Arda HN, Nalca Y. A new dosage regimen for topical application of ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:883-5.
13. Tutkun A, Ozagar A, Koc A, Batman C, Uneri C, Sehitoglu MA. Treatment of chronic ear disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1414-6.
14. Fradis M, Brodsky A, David JB, Srugo I, Larboni J, Podoshin L. Chronic otitis media treated topically with ciprofloxacin or tobramycin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1057-60.
15. Supiyaphun P, Tonsakulrungruang K, Chochoaipanichnon L, Chongtateong A, Samart Y. The treatment of chronic suppurative otitis media and otitis externa with 0.3% ofloxacin otic solution; a clinical-microbiological study. *J Med Assoc Thai* 1995;78:18-21.
16. Sumitsawan Y, Tharavichitkul P, Prawatmuang W, Ingsuwan B, Sriburi P. Ofloxacin otic solution as treatment of chronic suppurative otitis media and diffuse bacterial otitis externa. *J Med Assoc Thai* 1995;78:455-9.
17. Yuen APW, Chau PY, Wei WI. Bacteriology of chronic suppurative otitis media. *J Otolaryngol* 1995;24:206-8.
18. Merifield DO, Parker NJ, Nicholson NC. Therapeutic management of chronic suppurative otitis media with otic drops. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109:77-82.
19. Clayton MI, Osborne JE, Rutherford D, Rivron RP. A double-blind, randomized, prospective trial of a topical antiseptic versus a topical antibiotic in the treatment of otorrhea. *Clin Otolaryngol* 1990;15:7-10.
20. Roland PS. Clinical ototoxicity of topical antibiotics drops. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:598-602.
21. Thorp MA, Kruger J, Oliver S, Nilssen ELK, Prescott CAJ. The antibacterial activity of acetic acid and Burow's solution as topical otological preparation. *J Laryngol Otol* 1998;112:925-8.

22. Hai Y, Park A, Crysedale WS, Forte V. Ototoxicity from ototopical aminoglycosides. *J Otolaryngol* 1997;26:53-6.
23. Barlow DW, Duckert LG, Kreig CS, Gates GA. Ototoxicity of topical otomicrobial agents. *Acta Otolaryngol [stockh]*1994;115:231-35.