

مقایسه تاثیر کلاریترومایسین و آموکسی سیلین در درمان کودکان مبتلا به سینوزیت باکتریایی حاد

دکتر شهرام حبیب زاده^۱، دکتر افشین فتحی^۲، دکتر همایون صادقی^۳، فیروز امانی^۴، دکتر مهیار قمری^۳

^۱استادیار بیماری های عفونی مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری شمال غرب کشور E-mail: s.habibzadeh@arums.ac.ir

^۲استادیار اطفال ^۳پزشک عمومی ^۴مربی آمار زیستی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

چکیده

زمینه و هدف: سینوزیت به التهاب حفرات دور بینی اطلاق می شود. استاندارد طلایی تشخیص سینوزیت باکتریال با تعیین دقیق ایتولوژی سینوزیت به وسیله اخذ نمونه پونکسیون در شرایط استریل از درون سینوس است که عملی تهاجمی می باشد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر آموکسی سیلین با کلاریترومایسین در درمان سینوزیت حاد باکتریال کسب شده از جامعه طراحی گردیده است.

روش کار: مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یک سوکور و با انتخاب تصادفی ۳۰ کودک در هر یک از گروه های بیمار و شاهد انجام شد. سینوزیت حاد به سینوزیتی که کمتر از چهار هفته به طول انجامیده اطلاق گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل ترشحات ته حلقی چرکی یا ترشح چرکی از بینی به همراه وجود حداقل سه مورد از موارد ذیل، درد موضعی یک طرفه در صورت یا سر، بوی بد دهان، بدتر شدن علایم در طی پنج تا هفت روز قبل و درجه حرارت بیشتر یا مساوی ۳۸ درجه سانتی گراد زیر بغل بودند. به یکی از گروه ها به صورت تصادفی (گروه A) کلاریترومایسین (KLACID) با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم در دو دوز منقسم و به گروه دوم به صورت تصادفی (گروه B) آموکسی سیلین با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم در سه دوز منقسم داده شد. داده های جمع آوری شده با نرم افزار آماری SPSS نسخه نه و با استفاده از آزمون های مجذور کای و تی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: از نظر پاسخ به درمان نه نفر (۳۰٪) بیماران گروه B و ۲۶ نفر (۸۶٪) بیماران گروه A در روز دهم احساس بهبودی کامل داشتند. این اختلاف با توجه به آزمون مجذور کای معنی دار بود ($p=0/001$). در مورد سرعت ایجاد بهبودی، احساس بهبودی در گروه B، در 10 ± 0 روز (میانگین \pm انحراف معیار) و در گروه A در $6 \pm 1/9$ روز ایجاد شد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/001$).

نتیجه گیری: علی رغم حجم کم نمونه، تفاوت در میزان تاثیر کلاریترومایسین در مقایسه با آموکسی سیلین معنی دار بود ($p=0/001$)، بنابراین می توان از آن به عنوان یکی از داروهای موثر در درمان سینوزیت حاد باکتریال استفاده نمود.

واژه های کلیدی: سینوزیت حاد کسب شده از جامعه، کلاریترومایسین، آموکسی سیلین

دریافت: ۸۴/۸/۹ اصلاح نهایی: ۸۴/۱۲/۱۴ پذیرش: ۸۵/۲/۱۸

مقدمه

سینوزیت به التهاب حفرات دور بینی اطلاق می شود. در اغلب موارد حاد، عفونت عامل این التهاب است. در سینوزیت حاد باکتریال عفونت باکتریایی

همراه با التهاب در حفرات اطراف بینی ایجاد می شود [۱].

در ایالات متحده، حداقل بروز سرماخوردگی در کودکان و بزرگسالان به ترتیب دو تا شش مورد در سال است و در حدود ۱۶٪ از بالغین به سینوزیت مبتلا

می شوند [۲] و ۲-۵ درصد از این سرماخوردگی ها که امروزه رینوسینوزیت ویروسی نامیده می شوند با عفونت باکتریایی دچار عارضه می شوند. در نتیجه در ایالات متحده سالانه ۲۰-۵ میلیون مورد سینوزیت باکتریال روی می دهد [۳].

علاوه بر عفونت های ویروسی، عوامل دیگری نظیر آلرژی، شنا کردن، انسداد در زمینه پولیپ، تومورها و جسم خارجی، اختلالات ایمنی هومورال و یا سلولی، اختلالات آناتومیک و موکوسیلیاری و فیبروز سیستیک از علل مستعد کننده برای ابتلای به سینوزیت باکتریال به شمار می آیند و از شیوع کمتری نسبت به عفونت های ویروسی برخوردار هستند [۴].

استاندارد طلایی تشخیص سینوزیت، تعیین دقیق اتیولوژی سینوزیت به وسیله اخذ نمونه پونکسیون در شرایط استریل از درون سینوس است که عملی تهاجمی می باشد. با این روش پیدا کردن بیش از ۱۰۰۰۰ واحد از کلونی های تشکیل دهنده میکروب از هر میلی لیتر مایع اخذ شده از سینوس تشخیصی تلقی می شود [۵]. اما کشت ترشحات نازوفارنکس همیشه قابل اعتماد نیست، زیرا در برخی از موارد فلور طبیعی نازوفارنکس علت واقعی سینوزیت باکتریال می باشد و از طرفی نمونه گیری با آندوسکوپ نیز خطر آلودگی نمونه با ترشحات بینی را به همراه دارد. از این رو به دلیل مشکلات روش های مذکور تشخیص بالینی سینوزیت با تکیه بر مجموعه ای از چند علامت یا نشانه های بالینی است [۶].

درمان تجربی سینوزیت باکتریال بر اساس شواهد بالینی با اتکا به این مساله است که مطالعات متعددی بر نقش عوامل باکتریال نسبتاً ثابتی به عنوان اتیولوژی سینوزیت تاکید کرده اند. از سال ۱۹۴۰ تا ۱۹۷۹ مطالعات مهمی که نتایجی مشابه داشته اند تشخیص اتیولوژی سینوزیت را مورد بررسی قرار داده و متوجه شده اند که دو باکتری استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا در مجموع عامل بیش از ۵۰٪ موارد سینوزیت های حاد باکتریال کسب شده از جامعه بوده اند [۷]. سایر استرپتوکوک ها مثل استرپتوکوک

اینترمدیوس، استرپتوکوک پیوژن و استرپتوکوک های آلفاهمولیتیک، موراکسلاکاتارالیس، استافیلوکوک طلایی و بی هوازی ها، در سایر موارد دخالت دارند. همچنین دیده شده است که در بچه ها به طور کلی بی هوازی ها از شیوع کمتری برخوردار هستند [۸-۱۱].

گوالتنی^۱ در یک مطالعه تجربیات ۱۵ ساله دانشگاه ویرجینیا در مورد اتیولوژی سینوزیت حاد کسب شده از جامعه را ارایه داد و در آن روشن نمود که از سال ۱۹۷۵ تا ۱۹۹۰ در ۴۱٪ موارد پنوموکوک و در ۳۵٪ موارد هموفیلوس عامل سینوزیت حاد بوده اند. سایر موارد گونه های استرپتوکوک در ۷٪، باکتری های بی هوازی در ۷٪ و موراکسلا در ۴٪ موارد علت سینوزیت های باکتریال حاد بوده اند [۱۰].

نکته مهم در مورد اتیولوژی سینوزیت ها آن است که سه عامل اصلی ایجاد کننده یعنی استرپتوکوک پنومونیه، هموفیلوس آنفلوانزای غیر قابل تایپ و موراکسلاکاتارالیس مهم ترین میکروب هایی هستند که الگوی مقاومت آنها به آنتی بیوتیک ها متغیر بوده است. در حالی که سایر استرپتوکوک ها، کماکان در برابر انواع پنی سیلین ها حساس باقی مانده اند [۱۲، ۱۳]. از این رو اگر چه در سینوزیت باکتریال حاد کسب شده از جامعه فقط هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک و موراکسلا دخالت ندارند، ولی عمده چالش درمانی و بحث مقاومت دارویی مربوط به توانایی این سه عامل در کسب مقاومت در برابر آنتی بیوتیک هاست.

کلاریترومایسین یک ماکرولید با اثرات باکتریواستاتیک است اما در محیط آزمایشگاهی بر علیه استرپتوکوک پیوژن، استرپتوکوک پنومونیه و هموفیلوس آنفلوانزا اثرات باکتریسیدی نشان داده است [۱۴]. کلاریترومایسین بر علیه باکتری های گرم مثبت موثرتر از اریترومایسین بوده و اثراتی به مراتب بهتر از اریترومایسین بر روی موراکسلا کاتارالیس دارد، به علاوه این دارو دارای اثرات ضد التهابی مفیدی است که می تواند با تولید اکسیدان ها تداخل نموده و باعث مهار آزاد سازی سیتوکین ها گردد. این دارو همچنین

¹ Gwaltney

گرفت زیرا بروز سینوزیت های ناشی از عوامل ویرال در فصول بهار، پاییز و زمستان در حداکثر است. رینیت آلرژیک با آبریزش از بینی، عطسه های مکرر و خارش چشم ها و بینی در مواجهه با هوا یا گرد و خاک و رینیت وازوموتور با احساس گرفتگی بینی و سنگینی سر در مواجهه با باد و یا تغییرات سریع آب و هوا با یا بدون ترشحات آبی یا چسبیده تعریف شد [۱۸].

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی یک سو کور انجام شد، زیرا امکان یکسان نمودن شکل و اندازه کلاریترومایسین با آموکسی سیلین وجود نداشت. کودکان مراجعه کننده به کلینیک سرپایی مورد مطالعه قرار گرفتند و به صورت کاملا تصادفی و بر اساس شماره کد به دو گروه تقسیم شدند. به گروه اول کلاریترومایسین (KLACID) با دوز ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در دو دوز منقسم و به گروه دوم آموکسی سیلین با دوز ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در سه دوز منقسم داده شد. به تمام افراد در هر دو گروه قطره کلوروسدیم و قرص پزودوافدرین و به بیمارانی که رینیت آلرژیک داشتند، آنتی هیستامین (دیفن هیدرامین) داده شد. بیماران مبتلا به زمینه های اختصاصی مثل پولیپ یا بیماری سیستمیک مثل فیبروزسیستیک از مطالعه خارج شدند. بیماران دو بار به فاصله ۵ و ۱۰ روز بعد از شروع درمان ویزیت شدند و نحوه رضایت آنان از اثرات و عوارض دارو توسط پزشک دیگری که از نوع درمان اطلاعی نداشت ثبت گردید. در این ویزیت ها بیماران مجددا از نظر معیارهای ورود به مطالعه ارزیابی شدند و بیمارانی که در ویزیت های مجدد هنوز واجد مشخصات تشخیصی سینوزیت بودند بهبود نیافته تلقی شد. بعد از اتمام مطالعه سه نفر از گروه دریافت کننده آموکسی سیلین و چهار نفر از گروه دریافت کننده کلاریترومایسین به دلیل عدم شرکت در پیگیری های لازم از مطالعه خارج گردیدند. در نهایت داده های جمع آوری شده به کمک نرم افزار آماری SPSS نسخه نه و با استفاده از آزمون های مجذور کای و تی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

آزاد سازی اکسید نیتریک را از سلول های اندوتلیال تسریع می کند [۱۵]. قابلیت دسترسی بیولوژیک آن به دنبال مصرف خوراکی، تقریباً ۵۰٪ بوده و اثرات جانبی مهم آن اسهال و درد شکم است، اما این عوارض به ندرت منجر به قطع دارو می شوند [۱۶].

تاکنون در مطالعات متعددی که در قالب کارآزمایی های بالینی بوده، اثرات کلاریترومایسین در درمان عفونت های تنفسی و خصوصاً پنومونی و اوتیت مدیا به اثبات رسیده است، ولی مطالعات انجام شده در مورد اثرات آن در درمان سینوزیت محدود است. از آنجا که در سال های اخیر تغییرات عمده در کاربرد آنتی بیوتیک های رایج در درمان سینوزیت، به دلیل تغییر در حساسیت میکروب ها به آنتی بیوتیک ها بوده است [۱۰]، مصرف داروهای رایج برای درمان سینوزیت دستخوش تغییرات اجباری شده است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر کلاریترومایسین با آموکسی سیلین در درمان سینوزیت حاد باکتریال کسب شده از جامعه طراحی و اجرا گردیده است.

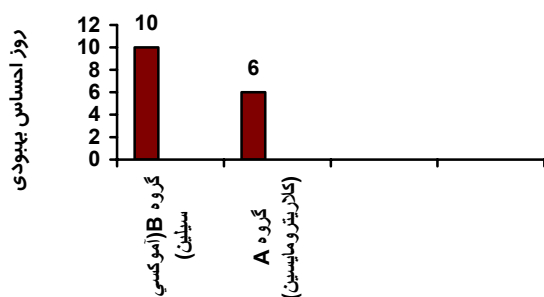
روش کار

این مطالعه کار آزمایی بالینی یک سوکور با انتخاب تصادفی ۳۰ بیمار در هر یک از گروه های شاهد و بیمار انجام شد. سینوزیت حاد به سینوزیتی که کمتر از چهار هفته به طول انجامیده اطلاق گردید و موارد سینوزیت های راجعه و مزمن از مطالعه خارج شدند.

معیارهای ورود به مطالعه ترشحات چرکی پشت حلق یا ترشح چرکی از بینی به همراه وجود حداقل سه مورد از موارد، درد موضعی یک طرفه در صورت یا سر، بوی بد دهان، بدتر شدن علایم در طی پنج تا هفت روز قبل از مراجعه و درجه حرارت بیشتر یا مساوی ۳۸ درجه سانتی گراد زیر بغل بودند.

با توجه به حساسیت حداکثر ۷۶٪ گرافی ساده و عدم توانایی آن در افتراق سینوزیت های ویروسی از باکتریال، گرافی جزو معیارهای تشخیصی قرار داده نشد [۱۷]. به منظور هر چه کمتر کردن میزان سینوزیت های ویروسی مطالعه در فصل تابستان انجام

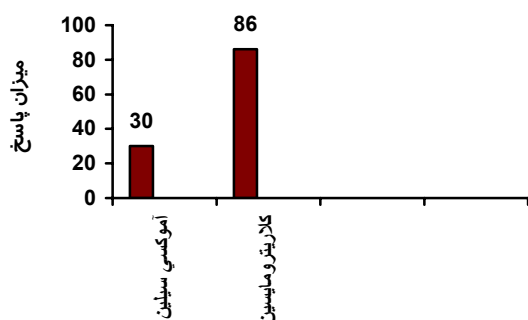
یافته ها



نوع درمان

نمودار ۱. سرعت پاسخ به درمان در دو گروه درمانی

از نظر پاسخ به درمان نه نفر (۳۰٪) بیماران گروه B و ۲۶ نفر (۸۶٪) بیماران گروه A در روز دهم احساس بهبودی کامل داشتند که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($p=0/001$) (نمودار ۲).



نوع درمان

نمودار ۲. نمایش پاسخ به درمان در دو گروه

بحث

کلاریترومایسین اخیراً به عنوان خط اول درمان در پنومونی کسب شده از جامعه مطرح شده است [۱۹]. آموکسی سیلین نیز یکی از آمینوپنیسیلین های شناخته شده است که برای درمان عفونت های تنفسی از سال ها قبل به خوبی به کار رفته است [۲۰].

مقایسه کلاریترومایسین با آموکسی سیلین در درمان اوتیت مدیای مزمن توسط پوکاندر^۱ و همکاران با دوز مشابه مطالعه حاضر انجام شده و در آن هر دو

۱۷ نفر (۵۶٪) از افراد گروه دریافت کننده آموکسی سیلین (گروه B) و ۱۶ نفر (۵۳٪) از افراد گروه دریافت کننده کلاریترومایسین (گروه A) مذکر بودند. میانگین سنی گروه B $1/2 \pm 8/50$ سال و میانگین سنی گروه A $2/06 \pm 8/46$ سال بود. از نظر نسبت جنسی و میانگین سنی در دو گروه اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت.

از نظر علایم، تمام بیماران هر دو گروه دارای ترشح چرکی از بینی بودند. در ۵۸ نفر (۹۶٪) سرفه حاوی خلط چرکی، در ۵۷ نفر (۹۵٪) ترشحات پشت حلق، در ۴۰ نفر (۸۰٪) تب، در ۴۷ نفر (۷۸٪) بوی بد دهان و در ۳۴ نفر (۵۶٪) سر درد یا درد صورت دیده شد. علایم غیر اختصاصی سیستمیک نظیر کسالت صبحگاهی در ۲۲ نفر (۳۶٪) و تبوع در ۱۵ نفر (۲۵٪) و گرفتگی صدا در هفت نفر (۱۱٪) وجود داشت.

از نظر زمینه بیماری ۲۹ نفر (۴۸٪) لوزه سوم، ۳۲ نفر (۵۳٪) آلرژی و ۲۸ نفر (۴۶٪) درجاتی از رینیت وازوموتور داشتند که به صورت متناسب در هر دو گروه جای گرفته بودند. ۱۴ نفر (۴۶٪) افراد گروه B (دریافت کننده آموکسی سیلین) و ۱۸ نفر (۶۰٪) افراد گروه A (دریافت کننده کلاریترومایسین) نسبت آلرژیک داشتند. ۱۴ نفر (۴۶٪) افراد در گروه A و ۱۵ نفر (۵۵٪) در گروه B مبتلا به لوزه سوم بودند. رینیت وازوموتور در ۱۶ نفر (۵۳٪) افراد گروه B و ۱۲ نفر (۴۰٪) افراد گروه A وجود داشت.

در مورد عوارض مورد مشاهده، اسهال شایع ترین عارضه در هر دو گروه بود که در چهار نفر از هر دو گروه (۱۳٪) دیده شد، اما در هیچیک از دو گروه منجر به قطع دارو نشد.

بعد از شروع درمان، پیگیری در روزهای ۵ و ۱۰ انجام گرفت و برای تشخیص بهبودی معیارهای اولیه ورود به مطالعه مجدداً ارزیابی شد. بهبودی در گروه B در 10 ± 0 روز و در گروه A در $6 \pm 1/9$ روز ایجاد شد که این اختلاف با توجه به آزمون تی معنی دار بود ($p=0/001$) (نمودار ۱).

¹ Pukander

های نواحی جنوب شرقی ایالات متحده و نیز پنوموкок های جدا شده از سینوزیت میزان مقاومت بیشتری داشتند. در مطالعه فوق به خوبی اثر محیط زیست جغرافیایی و محل جدا شدن میکروب در حساسیت آن به داروهای ضد میکروبی نشان داده شد [۲۶]، بنابراین تفاوت های بارزی در مقایسه میزان های مقاومت دارویی پنوموкок در شهرهای مختلف یک ایالت یا بیمارستان های مختلف یک شهر وجود دارد. احتمال می رود که میزان بالایی از مقاومت به پنی سیلین در پنوموкок های موجود در این منطقه وجود داشته باشد، زیرا رابطه مقاومت پنوموкок با معیارهای مصرف آنتی بیوتیک ها به خوبی شناخته شده و مصرف پنی سیلین ها در ایران نیز کاملاً مرسوم می باشد. به عنوان نمونه در مطالعه سپهری ۳۴٪ نسخ تجویز شده پزشکان عمومی در کرمان حاوی آنتی بیوتیک بوده که ۲۵٪ از آن را پنی سیلین ها تشکیل می دادند [۲۷]. بنابراین این پدیده ممکن است از عوامل موثر در بروز مقاومت نسبی به آموکسی سیلین باشد.

همچنین بر اساس همین الگوی مصرف در ایالات متحده تا ۶۰٪ از پنوموкок ها هنوز به پنی سیلین ها حساسند ولی در اکثر کشورهای اروپایی مثل فرانسه (به استثنای آلمان و هلند) میزان مقاومت بالاتر از ایالات متحده بوده و در هنگ کنگ، کره و تایلند از اروپا نیز بیشتر است. با این حال در ایالات متحده میزان حساسیت پنوموкок به ماکرولیدها از ۶۵ تا ۸۳ درصد متغیر است و این نشانگر حساسیت نسبتاً بیشتر پنوموкок به ماکرولیدها در مقایسه با پنی سیلین ها است که ممکن است ناشی از مصرف بیشتر پنی سیلین در مقایسه با ماکرولیدها باشد [۲۸]. از طرفی اثرات ضد التهابی کلاریترومایسین ممکن است در موارد عفونت های ویرال و حتی باکتریال روند احساس بهبودی را تسریع کند [۱۵].

در مورد هموفیلوس آنفلوانزا غیر قابل تایپ نیز یافته ها حکایت از وضعیتی مشابه دارد و تقریباً ۳۰٪ از هموفیلوس ها در ایالات متحده با تولید بتا لاکتاماز به آموکسی سیلین مقاوم شده اند، بنابراین توصیه شده

دارو به ترتیب ۹۰ و ۹۳٪ موثر واقع شده اند و نفوذ بهتر آموکسی سیلین در گوش میانی علت احتمالی این پدیده ذکر شده است [۲۱].

کالهن^۱ و همکاران در یک مطالعه چند مرکزی اثرات کلاریترومایسین با آموکسی سیلین را در درمان سینوزیت حاد مورد مقایسه قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که میزان بهبودی در دو گروه به ترتیب ۹۱ و ۸۹٪ بوده و تفاوت معنی داری از این نظر وجود ندارد [۲۲].

گهانو^۲ و همکاران در مقایسه اثرات دو داروی مذکور در درمان سینوزیت حاد باکتریال ملاحظه نمودند که تاثیر دارو در هر دو گروه ۸۵٪ است در حالی که بروز عوارض در گروه کلاریترومایسین ۱۴/۸٪ و در گروه آموکسی سیلین ۱۲/۲٪ بوده است [۲۳].

در مطالعه مارچی^۳ موفقیت درمان بیماران سینوزیت حاد با کلاریترومایسین ۹۱٪ و با آموکسی سیلین ۸۴٪ گزارش گردید [۲۴].

دویوس^۴ و همکاران نیز در مطالعه چند مرکزی بر روی ۴۹۷ بیمار، اثرات کلاریترومایسین را به مانند کو آموکسی کلاو توصیف نموده است [۲۵].

چنانکه در مطالعه حاضر ملاحظه می کنیم تفاوت تاثیر در دو دارو بسیار واضح بوده و این سوال را مطرح می کند، که چه دلایلی برای توجیه تفاوت های مطالعه حاضر با سایر مطالعات ممکن است وجود داشته باشد. عوامل ورود و خروج در مطالعه حاضر با سایر مطالعات مشابهت دارد، ولی در مطالعه حاضر کشت انجام نشده است که از محدودیت های این مطالعه است.

در مطالعات مختلف در سرتاسر جهان بروز مقاومت پنوموкок و هموفیلوس آنفلوانزا با محل جدا شدن میکروب و منطقه جغرافیایی مرتبط است. در مطالعه فالر^۵ و همکاران ۱۶٪ پنوموкок های جدا شده با مقاومت بالای دو میکروگرم در میلی لیتر به پنی سیلین و ۳۵٪ آنها به ماکرولیدها مقاوم بودند. میکروب

¹ Calhoun

² Gehanno

³ Marchi

⁴ Dubois

⁵ Pfaller

بر اساس یافته های این مطالعه به نظر می رسد که مقاومت بالای سه میکروارگانیسم اصلی عامل سینوزیت (پنوموکک، هموفیلوس آنفولانزای غیر قابل تایپ و موراکسلاکاتارالیس) به آموکسی سیلین قویا در عدم پاسخ مناسب موارد درمان شده دخیل بوده باشد، هرچند که برای اثبات این ادعا به کشت ترشحات سینوس ها در شرایط استریل و آنتی بیوگرام آن نیازمند هستیم.

تشکر و قدر دانی

از کلیه بیماران و والدین آنها که در این پژوهش همکاری فعال نموده اند تشکر و قدر دانی می شود و از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل برای همکاری های لازم سپاسگزاریم.

است که در موارد تشدید COPD و اوتیت مدیا تنها در صورت آگاهی از حساسیت این میکروب به آموکسی سیلین و آمپی سیلین از آنها استفاده شود و از این رو سفالوسپورین های نسل جدید، کو آموکسی کلاو و ماکرولیدها به عنوان درمان تجربی ارجح دانسته شده اند [۲۹].

موراکسلا کاتارالیس نیز از موارد دراماتیک بروز سریع مقاومت میکروبی است. در حال حاضر تقریباً تمام گونه های جدا شده آن تولید بتا لاکتاماز می کنند، به همین دلیل مصرف آمپی سیلین برای درمان آن منوط به کشت و آنتی بیوگرام است. از طرفی این میکروارگانیسم ها به ماکرولیدهای جدید حساس هستند [۳۰].

نتیجه گیری

References

- 1- Piccirillo JF. Clinical practice. Acute Bacterial Sinusitis. *Engl J Med*. 2004Aug; 351(9):902-10.
- 2- Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis M. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Jun;99(6pt3): S829-48.
- 3- Berg O, Carenfelt C, Rystedt G, Anggard A. Occurrence of asymptomatic sinusitis in common cold and other acute ENT-infections. *Rhinol*. 1986 Sep; 24(3):223-5.
- 4- Jack M, Gwaltney JR. Sinusitis. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 774
- 5- Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. American Academy of Pediatrics: Clinical Practice Guideline: Management of Sinusitis. *Pediatrics*. 2001Sep; 108(3): 798-808.
- 6- Hansen JG, Schmidt H, Rosberg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ*. 1995 Jul; 311(6999):233-6.
- 7- Gwaltney JM Jr, Sydnor A Jr, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1981May-Jun; 90:68-71.
- 8- Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis*. 1988;20:511-6.
- 9- Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. Bacteriological findings of acute maxillary sinusitis in young adults. *J Clin Microbiol*. 1988Oct;26(10):1919-25.
- 10- Gwaltney JM Jr, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol*. 1992Sep; 90(3pt2):457-61.
- 11- Benninger MS, Anon JB, Mabry RL. The medical management of rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997Sep; 117(3pt 2): S41-9.
- 12- Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med*. 2001 Mar; 134(6):495-7.
- 13- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, Hogan T, Holley HP, Rauch A. Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* in the United

- States in 1994 and 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996 Dec; 40(12): 2884-6.
- 14- Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. Clarithromycin and azithromycin: new macrolide antibiotics. *Clin Pharm.* 1992 Feb;11(2):137-52.
- 15-Ianaro A, Ialenti A, Maffia P, Di Meglio P, Di Rosa M, Santoro MG. Anti-inflammatory activity of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and 2-cyclopenten-1-one: role of the heat shock response. *Mol Pharmacol.* 2003 Jul;64(1):85-93.
- 16-Sivapalasingam S, Steigbigel NH. Macrolides, Clindamycin, and Ketolides. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 408- 9.
- 17- Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol.* 2000 Aug; 53(8):852-62.
- ۱۸- شولر دی ای، شولنینگ ال جی. گوش، حلق و بینی و جراحی سروگردن. ترجمه بهشتی علی، ثابتی بابک، رصدی روزبه، شکوهی بابک، چاپ اول. تهران: انتشارات نشر، سال ۱۳۷۷، صفحات ۹۴ تا ۹۷.
- 19- Bartlett JG, Dowell SF, Monadell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis.* 2000 Aug; 31(2): 347-82.
- 20- Chambers HF. Penicillins In: Mandell G, Bennet J, Dolin R editors. *Principles and practice of infectious disease*, 6th edi. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 290-1.
- 21- Pukander JS, Jero JP, Kaprio EA, Sorri MJ. Clarithromycin vs. amoxicillin suspensions in the treatment of pediatric patients with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 1993 Dec;12 (12 Suppl 3):S118-21.
- 22- Calhoun KH, Hokanson JA. Multicenter comparison of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Arch Fam Med.* 1993 Aug;2(8):837-40.
- 23- Gehanno P, Barry B, Chauvin JP, Hazebroucq J. Clarithromycin versus amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. *Pathol Biol (Paris).* 1996 Apr; 44(4):293-7.
- 24- Marchi F. Comparative efficacy and tolerability of clarithromycin and amoxicillin in the treatment of out-patients with acute maxillary sinusitis. *Curr Med Res Opin.* 1990;12(1):19-24.
- 25- Dubois J, Saint-Pierre C, Tremblay C. Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Ear Nose Throat J.* 1993 Dec;72(12):804-10.
- 26- Pfaller MA, Ehrhardt AF, Jones RN. Frequency of pathogen occurrence and antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract infections in the respiratory surveillance program study: microbiology from the medical office practice. *Am J Med.* 2001 Dec; 111 Suppl 9A:4S-12S.
- ۲۷- سپهری غلام، حاج اکبری ناصر، موسوی علی. بررسی شاخص های نسخه پزشکان عمومی استان کرمان در سال ۱۳۸۲، مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال ۱۳۷۴، دوره هفتم، شماره چهارم، صفحات ۷۶ تا ۸۲.
- 28- Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002 Dec;8(12):1460-7.
- 29- Murphy TF. Haemophilus Infection. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2665.
- 30- Murphy TF. Moraxella Catarrhalis and Other Gram Negative. In: Mandell G, Bennet J, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 2531.