Diala , Jour , Volume , 32 , 2009

الحساسية الدوائية للبكتريا المعزولة من مرضى التهاب الإذن الوسطى مع دراسة عوامل انتقال المرض في محافظة ديالى

A drug sensitivity of bacteria isolated from otitis media patients and a study of agent effect on transmission of disease in Diala government

أ.م. د. ماجد محمد محمود – كلية العلوم – الجامعة المستنصرية
د. محمد خليفة خضير* – كلية العلوم– جامعة ديالى
م.م. عصام حامد حميد* – كلية العلوم– جامعة ديالى

1428 هـ 2007 م

الخلاصة:

شملت هذه الدراسة التحري عن العزلات البكتيرية المسببة للالتهاب الأذن الوسطى لدى المرضى المراجعين للعيادة الاستشارية في مستشفى عام بعقوبة/شعبة الأذن والأنف والحنجرة خلال عام 2006. تم تحديد بعض العوامل المؤثرة في انتشار هذا المرض بين (100) مريض وقد أمكن عزل وتشخيص أنواع من الجراثيم بعد زرع المسحات على الأوساط الزرعية الخاصة ومن الأنواع المشخصة هـي: *Proteus spp., Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Esherichia coli, Streptococcus pneumoniae*.

وبلغت نسبة الإصابة (34.5، 25.5، 20، 13.6، 6.4)% على التوالي. كانت أعلى نسب إصابة في الفئة العمرية (1-10) سنة (40%) أما اقل نسبة إصابة في الفئة العمرية الأكثر من 50 سنة إذ كانت (5%). بلغت الإصابة (60%) في الذكور و (40%) في الإناث. فيما بلغت أعلى نسبة للإصابة في الريف (55%) وفي الحضر (45%). كانت نسبة الإصابة في الشتاء أكثر إذ بلغت (40%) واقلها في فصل الصيف (15%). أكثر العزلات كانت حساسة للمضادات الحياتية Ofloxaccin ، Ciprofloxiccin و Tobromycin، وأكثرها مقاومة هي بكتريا *P. aeruginosa* .

Abstract:

This study included the diagnosis of the pathogenic bacteria which isolated from the infection of otitis media patients which arrived the clinical consultant of General Baquba Hospital (ENT) within 2006 year. It had been detected many agents act for distribution between (100) patients and had been isolated and diagnosed many type of bacteria after cultured the swabs on special culture media. The diagnosed bacteria were: *Proteus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Esherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* , with infection percentage (34.5, 25.5, 20, 13.6, 6.4)% respectively. The high percent of infection in age between (1-10) years was (40%) and low percent of infection in age more than (50) years was (5%). The infection became (60%) with males and (40%) with females. The high infection occured in rural (55%) and urban was (45%). The high percent of infection in winter about (40%) and lower percent of infection in summer (15%). A high number of isolated bacteria were sensitive for Ofloxaccin, Ciprofloxiccin, Tobromycin antibiotics. The high resistant for antibiotics was by *P. areuginosa*.

المقدمة:

يصيب التهاب الأذن الوسطى Otitis media جميع الفئات العمرية و لكلا الجنسين لذا يعتبر من الأمراض المهمة والتي تشكل مشكلة صحية في شعبة الأذن والأنف والحنجرة في مستشفيات العالم، وان المسببات الجرثومية لهذا المرض تمتلك مقاومة متعددة للأدوية المستخدمة كعلاج. (1)

أشارت البحوث إلى أن أكثر مرحلة عمرية عرضة لهذا المرض هي مرحلة الطفولة. فقد تبين أن الأطفال في السنة الأولى من العمر أكثر عرضة للإصابة بهذا الالتهاب، لذا يعتبر المسبب الرئيسي لفقدان السمع لهؤلاء الأطفال مما قد يؤثر على عملية النطق وتعلم اللغة ومستوى ذكاء الطفل (4، 3، 2) . أن معظم الأطفال الذين يعانون من حالات خمج الأذن الوسطى هم ممن يعانون من حالات خمج سابقة في أعلى الجهاز التنفسي وان الجراثيم التي تشترك في حدوث ذلك تتواجد بشكل نبيت طبيعي Normal flora في الجهاز التنفسي (5).

تحصل حالات خمج الأذن الوسطى بالجراثيم الموجبة لصبغة غرام والتي يكون مصدرها التجويف الانفي البلعومي وهو السائد، أما مصدر الجراثيم السالبة لصبغة غرام هو تلوث القناة السمعية بهذه الجراثيم (6).

أشار الرجب وجماعته إلى أن حدوث التغيرات في ضغط المجرى الهوائي تسبب دفع المسببات المرضية القادمة من السائل الانفي والحنجرة نحو الأعلى عن طريق قناة اوستاكي (7).

قد يشترك نوع جرثومي أو أكثر بإحداث الخمج وهناك عوامل أخرى تؤثر في إحداث الخمج وزيادة انتشاره منها العمر والجنس والعوامل الوراثية والعرقية والمناخ (8).

هذه الدراسة تهدف إلى:

(1) عزل وتشخيص المسببات الجرثومية المسببة لهذا المرض.

(2) دراسة العوامل المؤثرة في انتشار خمج الأذن الوسطى ووبائيته كالعمر والجنس والسكن وفصول السنة.

(3) دراسة الحساسية الدوائية للجراثيم المعزولة ومعرفة أكثر المضادات تأثيرا على الجراثيم.

المواد وطرائق العمل:

أ- مسحات قطنية معقمة Sterile cotton swabs

ب- أوساط زرعية للعزل والتشخيص وفحص الحساسية:

(1) وسط أغار الدم Blood Agar

(2) وسط أغار الماكونكي Macconkey's Agar

(3) وسط أغار المانيتول Mannitol Salt Agar

(4) وسط أغار مولر-هنتون Muller-Hinton Agar

(5) أوساط زرعية خاصة باختبارات الـ IMViC

(6) محاليل خاصة بالاختبارات الكيموحيوية مثل اختبار انزيم الـ Catalase وانزيم الـ Oxidase وانزيم الـ Coagulase

تم الحصول على (100) مسحة أذن من مرضى يعانون خمج الأذن الوسطى بعد تشخيصهم سريريا من قبل الطبيب الأخصائي. ودونت المعلومات عن كل مريض باستمارة خاصة تضمنت العمر والجنس والسكن والتأكد من عدم تعاطي المريض لأي مضاد حيوي قبل اخذ المسحة لمدة لا تقل عن ثلاثة أيام.

زرعت المسحات على الوسطين (1 و 2) في الفقرة (ب) بواسطة التخطيط Streaking وحضنت الأطباق بظروف هوائية ولا هوائية لمدة 24 ساعة وبدرجة حرارة 37 م^0 وتم تشخيص المستعمرات النامية بشكل أولي اعتمادا على صفاتها الشكلية والزرعية ثم صبغت بصبغة غرام، وبعدها أجريت الفحوصات التوكيدية وهي فحوصات الـ IMViC والفحوصات الخاصة بالفقرة (6) للتأكد من الأنواع الجرثومية المعزولة.

اجري فحص الحساسية على الوسط الزرعي Muller-Hinton Agar بحسب طريقة (9) باستثناء بكتريا *Streptococcus pneumoniae* إذ أضيف 5% دم لهذا الوسط واستخدمت تسعاً من المضادات الحيوية المدرجة في الجدول أدناه:

جدول (1): المضادات الحيوية المستخدمة في اختبار الحساسية

ت	المضاد الحيوي	رمزه	تركيزه (مايكروغرام/قرص)
1	Amikacin	AM	30
2	Ampicillin	AMP	25
3	Cefotaxin	CTX	30
4	Cephalothin	KF	30
5	Gentamicin	GM	30
6	Ciprofloxacin	CIP	5
7	Ofoxacin	OFX	5
8	Co-Trimoxuzol	SXT	25
9	Tobramycin	TOP	10

نقل (0.1) مليليتر من العالق الجرثومي لكل عزلة ونشر على الوسط الزرعي المخصص لفحص الحساسية. تركت الأطباق في درجة حرارة المختبر لحين جفاف المزروع وامتصاصه. ثم وضعت أقراص المضادات الحيوية باستخدام ملقط معقم وبمعدل 6 أقراص لكل طبق بحيث تركت مسافات عن حافة الطبق ليتسنى قراءة منطقة التثبيط. حضنت الأطباق بدرجة حرارة 37م^0 لمدة 24 ساعة. بعدها قيست أقطار مناطق التثبيط المحيطة بقرص المضاد الحيوي بضمنها قطر قرص المضاد نفسه وذلك بواسطة مسطرة مدرجة (بالمليميتر) وقورن ذلك بجداول قياسية خاصة.

النتائج والمناقشة: Results and Discussion

تم عزل وتشخيص (110) عزلة طيلة مدة الدراسة بالاعتماد على الصفات الزرعية للمستعمرات والمجهرية للخلايا الجرثومية والاختبارات الكيموحيوية. بلغ عدد المرضى الخاضعين للدراسة من المراجعين للعيادة الاستشارية في مستشفى عام بعقوبة/شعبة الأذن والأنف والحنجرة (100) مريضا منهم 60 ذكورا (60%) و 40 إناثا (40%). ويوضح الجدول (1) توزيع نسب الإصابة بالتهاب الأذن الوسطى بحسب الجنس.

جدول (1): نسب الإصابة بالتهاب الأذن الوسطى بحسب الجنس

الجنس	العدد	%
ذكور	60	60
إناث	40	40
المجموع	100	100

يتضح من الجدول أعلاه أن نسب الإصابة في الذكور أعلى مما هي في الإناث وهذا يتفق مع ما أشارت إليه الرماحي (10) من أن تكرار الإصابة في الذكور أعلى منه في الإناث إذ كانت (58.7%) في مدينة الديوانية والإناث (41.3%)، وكذلك اتفقت نتائج هذه الدراسة مع ما أكده الدليمي وجماعته (11) أن نسبة الإصابة في الذكور (58%) والإناث (42%). وقد يكون سبب ذلك هو الفرص المتاحة للذكور في ممارسة مختلف الأنشطة كالسباحة والتدخين والعمل خارج البيت فضلا uk التغايرات الهرمونية. ولا تتفق نتائجنا مع نتائج الباحثين في تركيا الذين وجدوا أن نسب الإصابة في الإناث أكثر مما هي في الذكور (12) أما الخفاجي (13) فقد لاحظت عدم وجود فرق معنوي واضح بين الجنسين لدى المرضى في مدينة بغداد.

جدول (2): نسبة الإصابة بالتهاب الأذن الوسطى بحسب الفئة العمرية

الفئة العمرية (سنين)	العدد	%
10-1	40	40
20-11	12	12
30-21	25	25
40-31	10	10
50-41	8	8
أكثر من 50	5	5
المجموع	100	100

يوضح الجدول (2) أن الفئة العمرية (1–10) سنة وهي أكثر الفئات العمرية تعرضا للإصابة بالتهاب الأذن الوسطى إذ كانت (40%) وهذا قد يعود إلى عدم نضج واكتمال جهازهم المناعي وتكون هذه الفئة هي الأكثر عرضة للإصابة في المجتمع والأقل قدرة على حماية نفسها من الملوثات الجرثومية والعوامل الخارجية (14). جاءت هذه النتائج متوافقة مع نتائج الطرفي (15) التي أشارت إلى أن أعلى نسبة لحصول الإصابة في مدينة بابل هو في الفئة العمرية (1–10) سنة. أما الفئة العمرية (21–30) فتاتي بالمرتبة الثانية في نسبة الإصابة إذ بلغت (25%). لكن الشويخ (16) وجدت عكس ذلك من أن هذه الفئة العمرية كانت أكثر الفئات العمرية تعرضا للإصابة إذ بلغت (41%). أما فيما يخص اقل الفئات العمرية تعرضا للإصابة هي الفئة العمرية الأكثر من 50 سنة إذ بلغت (5%) وقد يعود ذلك إلى قلة المراجعين للعيادات الاستشارية من هذه الفئة وهذه النسبة تتفق مع نتائج (17).

جدول (3): نسب الإصابة بالتهاب الأذن الوسطى بحسب منطقة السكن

السكن	العدد	%
ريف	55	55
حضر	45	45
المجموع	100	100

من خلال جدول (3) يلاحظ أن أعلى نسبة للإصابة بالتهاب الأذن الوسطى ظهرت في المناطق الريفية التي مثلت (55%)، في حين كانت في المناطق الحضرية (45%) وهذا يتفق مع نتائج الرماحي (10). لكن تختلف نتائجنا عن نتائج (18) الذي وجد عكس ذلك. إن سبب ارتفاع نسب الإصابة في المناطق الريفية يعود إلى طبيعة المستوى الصحي والثقافة الصحية للمجتمع فضلا عن البيئة وتلك العوامل لها دورا هاما في انتشار الملوثات الجرثومية المسببة للمرض (19).

جدول (4): توزيع نسب الإصابة بالتهاب الأذن الوسطى بحسب فصول السنة

الفصل	عدد المصابين	%
الخريف	25	25
الشتاء	40	40
الربيع	20	20
الصيف	15	15
المجموع	100	100

أما الجدول (4) فيوضح توزيع حالات التهاب الأذن الوسطى بحسب فصول السنة. أن نسبة الإصابة كانت هي الأعلى في فصل الشتاء (40%) واقلها في فصل الصيف (15%) وقد يعود ذلك إلى علاقة هذا الالتهاب بالجزء العلوي من الجهاز التنفسي الذي يزداد معدل إصابته خلال فصل الشتاء كمرض الانفلونزا ةالتهاب البلعوم واللوزتين والقصبات الهوائية وما يرافقها من مضاعفات تؤدي إلى حصول حالات التهاب الأذن الوسطى وهذا ما أكده كل من (20 و 14).

جدول (5): نسب وأنواع الجراثيم المعزولة من حالات التهاب الأذن الوسطى

ت	العزلة الجرثومية	العدد	%
1	*Pseudomonas aeruginosa*	38	34.5
2	*Staphylococcus aureus*	28	25.5
3	*Proteus spp.*	22	20.0
4	*Esherichia coli*	15	13.6
5	*Streptococcus pneumoni*	7	6.4
6	المجموع	100	100

وفيما يخص عدد ونوع العزلات الجرثومية المعزولة من العينات فيوضحها الجدول (5). حيث يلاحظ أن جرثومة *P. aeruginosa* الأكثر نسبة في العزل (34.5%) تليها جرثومة *Staph. aureus* ثم جرثومة *Proteus spp.* (20%) والـ E. coli (13.6%) واقلها جرثومة *Strep. pneumoni* (6.4%). أن جرثومة *P. aeruginosa* هي الأكثر شيوعا في حالات التهاب الأذن الوسطى وتليها *Staph. aureus* وان نسب الإصابة الأولى والثانية هي الأعلى من بين مجموع حالات الالتهاب بالأنواع الأخرى (21).

أن استخدام الطرق غير الصحيحة في تنظيف الأذن يساعد على نقل المسببات المرضية إلى الأذن الوسطى (19) ، وان السباحة في الأنهار والمستنقعات تعد من الطرق المهمة في حدوث الالتهاب بجرثومة *P. aeruginosa* والأنواع التي تعود للعائلة المعوية إذ تكون هذه المصادر المائية عرضة للتلوث بفضلات الإنسان والحيوان والتي تعد مصدرا مهما من مصادر التلوث البيئي (22).

جدول (6): حساسية العزلات الجرثومية للمضادات الحيوية

العزلات	*P. aruginosa* (38)*		*Staph. aureus* (28)		*Proteus spp.* (22)		*E. coli* (15)		*Strept. pneumona* (7)	
المضادات	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
AMP	38	-	26	02	12	10	10	05	5	2
SXT	36	08	20	08	11	11	08	07	4	3
CTX	32	06	20	08	12	10	10	05	4	3
KF	33	05	23	05	09	13	09	06	6	1
CIP	10	28	08	20	06	16	03	12	1	6
OFX	08	30	06	22	06	16	04	11	2	5
AM	15	23	11	17	10	12	05	10	3	4
GM	16	22	13	15	09	13	04	11	3	4
TOP	13	25	10	18	12	10	04	11	2	5

* = عدد العزلات

R = Resistant (مقاومة)

S = Sensitive (حساسة)

ويوضح الجدول (6) استجابة العزلات الجرثومية تجاه بعض مضادات الحياة الشائعة في الاستعمال في علاج التهاب الأذن الوسطى. أن العزلات قد أظهرت تباينا واضحا في نمط الاستجابة لهذه المضادات ومن خلال هذا الجدول يتضح أن أكثر العزلات الجرثومية التي أبدت مقاومة لعموم المضادات هي *P. aeruginosa* ، وقد يعزى ذلك إلى امتلاك هذه الجرثومة لآليات دفاعية متنوعة منها إنتاج انزيم β-lactamase الذي يحطم حلقة الـ β-lactam في مضادات البيتالاكتام مما يجعل المضاد غير فعال، وقد

يكون سبب المقاومة عدم وصول المضاد الحيوي إلى هدفه داخل الخلية البكتيري (23). وكذلك قد تمتلك هذه الجراثيم أنظمة دفق تقوم بسحب المضاد الحيوي إلى خارج الخلية (24).

لوحظ أن بعض سلالات هذه الجرثومة في حالات الالتهاب المزمن قد تنتج مادة مخاطية Mucoid exopolysaccharide تحيط بالخلية الجرثومية وتحميها من الأثر القاتل والمثبط للمضاد الحيوي وهذه المادة تدعى بالالجنيت Alginate (25).

ومن الأسباب الأخرى التي مكنت الأنواع الجرثومية إبداء المقاومة لعموم المضادات هو الاستخدام الواسع والكيفي لهذه المضادات في معالجة حالات التهاب الأذن الوسطى مما يؤدي إلى نشوء سلالات مقاومة لهذه المضادات وان المقاومة قد تكون محمولة على جينات قافزة خارج كروموسومية Transposone يمكنها الانتقال بين أفراد العائلة المعوية فضلا عن البلازميدات Plasmids الحاملة لصفة المقاومة لبعض المضادات التي تنتقل بين الأنواع الجرثومية بطريقة الاقتران Conjugation (26).

يلاحظ من الجدول نفسه أن مضادات الـ Quinolones هي أكثر المضادات تأثيرا على عموم العزلات، إذ أظهرت جميع العزلات حساسية عالية لمضادي Ciprofloxacin والـ Ofloxacin وان هذه المضادات تؤثر على العزلات بنوعيها السالبة والموجبة لصبغة غرام فضلا عن آثارها الجانبية القليلة (27). أن مركبات الكوينولونات تعد أفضل العلاجات المستخدمة لعلاج التهاب الأذن الوسطى المزمن والمتسبب عن جرثومة متعددة المقاومة للمضادات خاصة الأنواع *Proteus spp.* ، *Staph. Aureus* ، *P. aeruginosa* (28).

References

1- Pool. M. D. (1995). Otitis Media Complications and Treatment Failures: Implications of Pneumococcal Resistanc. Pediatr. Infect. Dis. J. 14 (4): 23-6.

2- Feldman, H. M.; Paradise, J. L.; Colborn, D. K.; Bernard, B. S.; Smith, C. G.; Pourboghart, K. S.; Janosky, J. E. and Kurs-Kasky, M. (1995). Pittsbury area children development otitis media study group language development at age 1 year in relation to first-year otitis media (OM) experience. Pediatr. Res. 12(6): 37-40.

3- Paradis, J. I.; Rockette, H. E.; Colborn, D. K.; Bernard, S.; Smith, G. and Janosky, E. (1997). Otitis media in 2253 Pittsb-urgh-area infants: Prevalence and risk factors during the first two years of life. Pediatrics. 99(3): 318-333.

4- Rovers, M. M.; Krabble, P. F.; Straatman, H.; Lnhel, K.; Venderwilt, G. J. and Zielhuis, G. M. (2001). Randomized Controlled Trail of Ventilation Tubes (grommets) on Quality of lIfe at Age 1-2 years. Arcch. Diis. Child. 84: 45-49.

5- Lee, K. J. F. (1999). Pediatric Otolaryngology in Essential Otolaryngology Heart Neck Surgery. 7th ed. 1/9-18/9.

6- Browning, G. G. (1987) Aetio Pathology of Inflammatory Condition of External and Middle Ear. In: Scott, Browns, Disease of ear, nose and throat. 6th ed. Volume2, edited by J. Ballntyne. J. Groves, P.: 1/3-12/3.

7- الرجب، وفاء جاسم والقزاز، حسن محمد علي(1986). علم الأحياء المجهرية. الجزء الأول، مطبعة جامعة الموصل.

8- Daly, A.; Brown, E.; Lindgren, R.; Meland, H.; Le, T. and Scott-Giebink, G. (1999). Epidemiology of Otitis Media Onset by Six Month of Age. Pediatrics. 103(6): 1158-1166.

9- Baur, A. and Kirby, W. M. (1966). Antibiotics Susceptibility Testing by a Standardized Single Disc Method AMJ. Clin. Path. 45: 493-496.

10- الرماحي، سيوف خومان علوان (2001). عزل وتشخيص البكتريا الهوائية المسببة لالتهاب الأذن الوسطى وحساسيتها لبعض المضادات الحياتية في مدينة الديوانية. رسالة ماجستير، كلية التربية-جامعة القادسية.

11- الدليمي، عباس عبود والجعفري، عدنان حسين نصر الله، بشير عبد الله والدليمي، هبة هاشم (2002). دراسة بكتريولوجية للمخمجين بالتهاب الأذن الوسطى في مدينة بعقوبة. مجلة الفتح، العدد (15).

12- Geylik, M. F.; Kokoglu, O. F.; Hosoglu, S. and Ayaz, C. (2002). Acute Bacterial Meningitis as a Complication of Otitis Media and Related Movality Factors. Yonsei. Med. J. 43(5): 573-8.

13- الخفاجي، فراس حميد (1993). دراسة سريرية وإحصائية للالتهاب الأذن الوسطى القيحي المزمن. رسالة ماجستير. كلية الطب-جامعة بغداد.

14- Adderson, E. (1998). Preventing Otitis Media Medical Approaches. J. Pediatric. Ann. 27(2): 101-7.

15- الطرفي، بلقيس عبد علي (2002). عزل وتشخيص بعض أنواع البكتريا والفطريات المسببة للالتهاب الأذن الوسطى. رسالة ماجستير. كلية العلوم-جامعة بابل.

16- الشويخ، رنا مجاهد (2002). عزل وتشخيص بعض أنواع البكتريا المسببة لالتهاب الأذن الوسطى المزمن مع دراسة جزيئية لبعض أنواعها. رسالة ماجستير. كلية العلوم-الجامعة المستنصرية.

17- Al, Fariis, E. A.; Abdulghani, H.; Mukdomi, G. J.; Kambal, A. and Al-Muhaimeed, H-S. (1998). Microbiology and Antimicrobial Sensitivity Otitis Media. Saudi Med. J. 19(4): 417-422.

18- ياسين، حسن هاشم (1990). أنتان الأذن الوسطى دراسة وبائية واحيائية. رسالة ماجستير. كلية الطب-جامعة البصرة.

18- Bed worth, A. E. and Bed worth, D. A. (1992). The Profession and Practice of Health Education WCB Publishers.

19- الجوراني، ماجدة غازي مكطوف (2001). دراسة بعض الجوانب المناعية والبكتريولوجية للمصابين بالتهاب الاذن الوسطى في مدينة الناصرية. رسالة ماجستير، كلية العلوم، الجامعة المستنصرية.

21- Indud haran, R.; Haq, J. A. and Aiyar, S. (1999). Antibiotics in Chronic Suupurative Otitis Media. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 108(5): 440-5.

22- Mandel. E. M.; Gassel brant, M. I. and Kurs-Lasky, M. (1994). Acute Otorrhoea Bacteriology of Common Complication of Tympanostomy Tubes. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 103(12): 713-718.

23- Holt, A. and Brown, D. (1989). Antimicrobial Susceptibility Testing. p. 181-194. In: Medical Microbiology a Practical Approach, Hawkey, P. M. and Lewis, D. A. (eds.). LRL, Press at Oxfrod University Press.

24- Stanisloowsley, E. S. and Lam, G. S. (1997). *Pseudomonas aeruginosa* as Apotential Vaccines. FEMS. Microbiol. Rev. 21(3): 243-77.

25- Hoyle, B. D. H.; Alcantar, J. and Costeron, J. W. (1992). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm as Diffusion Barrier to Pipracillin. Antimicrob. Agent. Chemother. 36: 2054-2056.

26- Merlin, T. L.; Corvo, D. L. and Griffith, J. K. (1988). Notes: Enhanced Gentamicin Killing of *E. coli* by Gene Expression. J. Antimicrobial. Agents. Chemother. 33: 230-232.

27- Supiyaphum, P.; Koranasophonepnu, J.; Kerekhanj anarong, V. and Sastara sahit, V. (2000). Comparsion of Ofloxacinotic Solution with Oral Amoxicillin Plus Chloramphenicol Ear Drop in Treatment of Chronic Suppurative Otitis Media with Acute Exacerbation. J. Med. Assoc. Thai. 83(1): 61-68.

28- Nawasreh, O. and Fraihat, A. (2001). Topical Ciprofloxacin Versus Topical Gentamicin for Chronic Otitis Media. East. Med. Health. J. 7(1-2): 26-30.