

เปรียบเทียบการรักษาเชื้อราในหูโดยใช้

Tincture merthiolate และ 3% Boric acid

Efficacy of Tincture merthiolate vs 3% Boric acid in treatment of otomycosis

โดย แพทย์หญิงพรศิลป์ สุขแสงปัญญา แพทย์ประจำบ้านชั้นปีที่ 3
ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล

วิทยานิพนธ์นี้ถือเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาและฝึกอบรม ตามหลักสูตรเพื่อวุฒิบัตรแสดงความรู้ ความ
ชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาโสต ศอ นาสิกวิทยาของแพทยสภา พ.ศ. 2551

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ

1. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์วิฑิต ชีวเรืองโรจน์
หัวหน้าภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ที่อนุญาตให้ทำการวิจัยและนำเสนอ
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ธงชัย พงศ์มฆพัฒน์
ที่ปรึกษาโครงการและควบคุมการวิจัย
3. อ. พิทักษ์ สันตนิรันดร์
หัวหน้าหน่วยจุลชีววิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา
4. อาจารย์ปริยาภรณ์ จงตระกูล
หน่วยจุลชีววิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา
5. อาจารย์อุมาพร อุดมทรัพย์ากุล
ผู้ให้คำแนะนำการวิเคราะห์ทางสถิติ

สารบัญ

	หน้า
Abstract	4
บทคัดย่อ	5
บทนำ	6
วัตถุประสงค์	7
ขั้นตอนการศึกษา	8
ผลการศึกษา	10
บทวิจารณ์	19
สรุปผลการวิจัย	23
เอกสารอ้างอิง	24

เปรียบเทียบการรักษาเชื้อราในหูโดยใช้ Tincture merthiolate และ 3%Boric acid

Efficacy of Tincture merthiolate vs 3% Boric acid in treatment of otomycosis

Phornsilp suksangpunya, MD.*, Thongchai Bhongmakapat, MD.*, Piriyaorn jongtrakul**, Wichit cheewaraungroj, MD.*, Pitak suntanirun**

* Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

** Department of Pathology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Abstract

Objectives : Otomycosis is a common disease in developing countries especially in tropical area where the weather is hot and humid. Physicians have still experienced about the recurrent diseases. The standard treatment is cleaning of external ear canal and/or applying fungicidal agents. Nevertheless application of antifungal creams preparation in the external ear canal is more difficult than topical otic drop, especially on the drum. It is also unpractical for patients to apply cream at home. The objective of this study is to compare efficacy between two drugs in treatment of otomycosis.

Materials & Methods : The study design is a prospective, randomized control trial in outpatient setting at Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Ramathibodi hospital between July 2007 to September 2008. We conducted this study in fifty-five patients with otomycosis. Patients were divided into 2 groups randomly; treatment with tincture merthiolate and 3%boric acid 4 drops twice a day for 7 days. The study was also including classification of fungal species from culture, clinical manifestation of otomycosis for each fungal species and comparing the effectiveness of these two drugs in vitro(MIC) and in vivo(complete response in 1 week and recurrent of otomycosis).

Results : Common presenting symptoms are hearing loss(52.5%), itching(32%), otorrhea(22.5%) and otalgia(15%). 37 patients (excluded patients with drum perforation and culture report : no growth) were collected to compare in vivo efficacy between 3%Boric acid and tincture merthiolate. The efficacy outcome of 2 groups have no statistically significant ($P=0.285$) in vivo but statistically significant in vitro($p<0.05$) for lower MIC in tincture merthiolate groups. *Aspergillus niger* and *Aspergillus flavus* have higher incidence than other fungal species. The common side effects of tincture merthiolate reported as ear pain and colour staining.

Conclusion : There were no statistically significant differences of efficacy between 3%Boric acid and tincture merthiolate in the treatment of otomycosis. Eventhough tincture merthiolate showed much lower MIC level than 3%Boric acid in vitro study. Both drugs have low cost so they are appropriated to be used in developing country for health-economic concern. *Aspergillus niger* and *Aspergillus flavus* are common pathogens founded in otomycosis patients in Thailand.

Keyword : Otomycosis, Tincture merthiolate, 3%Boric acid

บทคัดย่อ

พรศิลป์ สุกแสงปัญญา, พ.บ.*, ธงชัย พงศ์มณฑิณี, พ.บ.*, พริยามภรณ์ จงตระกูล**, วิชิต ชิวเรื่องโรจน์, พ.บ.* พิทักษ์ สันตนิรันดร์**

*ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

**ภาควิชาพยาธิวิทยา หน่วยจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

วัตถุประสงค์ การติดเชื้อราในหูเป็นโรคที่โสต ศอ นาสิกแพทย์ พบได้บ่อยโดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศในเขตร้อนชื้น พบโอกาสการเกิดโรคนี้สูงขึ้น ในปัจจุบันการรักษาหลักคือการทำความสะอาดหูชั้นนอก และใช้ครีมฆ่าเชื้อราทา แต่การใช้ในรูหูชั้นนอกโดยเฉพาะอย่างยิ่งบนแก้วหูค่อนข้างยากกว่าการใช้ยาหยอดหู ปัจจุบันจึงมีการนำยา tincture merthiolate และ 3%boric acid มาใช้รักษาเชื้อราในหูอีกทั้งยังมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาเชื้อรา และมีราคาถูกลงกว่า แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาใดเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวนี้ ซึ่งนิยมใช้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ทำการทดลอง เพื่อหาประสิทธิภาพของยาทั้งสองต่อเชื้อราในหูแต่ละสายพันธุ์ที่พบบ่อย

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาแบบ randomized control trial โดยเป็นการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ที่ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2551 ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 55 รายที่มีภาวะการติดเชื้อราหูชั้นนอกและยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ tincture methiolate 4 หยด วันละ 2 ครั้ง กลุ่มสองได้รับ 3%boric acid 4 หยด วันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลา 7 วัน ซึ่งการศึกษานี้เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในการรักษาเชื้อราในหูและในห้องปฏิบัติการ อีกทั้งศึกษาลักษณะทางคลินิกและความชุกของเชื้อราในหูแต่ละสายพันธุ์

ผลการรักษา : อาการที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ การได้ยินลดลง (ร้อยละ52.5) คัน (ร้อยละ32) น้ำไหลจากหู (ร้อยละ22.5) ปวดหู (ร้อยละ15) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย 37 คน (ยกเว้นผู้ป่วยที่มีปัญหาแก้วหูทะลุและผลเพาะเชื้อราไม่ขึ้น) รับประทาน tincture merthiolate และ 3%boric acid ด้วยการสูดม ผลการรักษาพบว่าประสิทธิภาพระหว่างยาทั้งสองชนิดในการรักษาเชื้อราในหูไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ($p = 0.285$) แต่ทางห้องปฏิบัติการพบเชื้อราในระดับ MIC ต่อยา tincture merthiolate ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) อาการข้างเคียงที่พบคือ แสบหู และเปื้อนสีของยา tincture merthiolate เชื้อที่พบบ่อยที่สุดในการวิจัยนี้คือ *Aspergillus niger* และ *Aspergillus flavus* ตามลำดับ

สรุป ประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดในการรักษาเชื้อราในหูไม่แตกต่างกันถึงแม้ว่า tincture merthiolate จะมีระดับ MIC ต่ำกว่าในการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ ประโยชน์ของยาหยอดหูทั้งสองชนิดนอกจากสามารถใช้ฆ่าเชื้อราได้แล้ว ยังใช้ง่าย และราคาถูก เชื้อราในหูที่พบบ่อยในประเทศไทยคือ *Aspergillus niger* และ *Aspergillus flavus*

บทนำ

ภาวะเชื้อราในช่องหู หรือ otomycosis หมายถึงเชื้อราในช่องหูชั้นนอก ซึ่งพบภาวะแทรกซ้อนในหูชั้นกลางได้น้อย โอกาสที่โรคนี้จะเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตพบน้อยมาก ซึ่งการรักษา และการติดตามผลการรักษาต้องใช้เวลาค่อนข้างนาน และโอกาสเกิดโรคนี้ซ้ำสูง

เชื้อราในช่องหูเป็นโรคที่โหด ศอ นาสิกแพทย์ พบได้บ่อย อาการที่มักนำผู้ป่วยมาพบแพทย์เช่น ปวดหู มีสารคัดหลั่งไหลจากหู การได้ยินลดลงจากมีการสะสมของเชื้อรา จึงเกิดการอักเสบและทำให้หูชั้นนอกแฉก อาการคันหูเป็นอาการที่สำคัญที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยเชื้อราในหู และการมีเสียงดังในหูสามารถพบร่วมกับโรคนี้ได้ ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเชื้อราในหู ได้แก่ ความชื้นของช่องหู การแคะบั้นหู การมีประวัติหูน้ำหนวกเรื้อรัง หรือแก้วหูอักเสบ การมีขี้หูปริมาณมาก ประวัติเคยมีการผ่าตัดหรือใส่เครื่องช่วยฟังในหูมาก่อน กลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ และเร็วๆนี้พบว่าการใช้ยาหยอดบางชนิดมีโอกาทำให้เป็นเชื้อราในหูได้มากขึ้น¹ เช่น sofradex ear drop, ofloxacin ear drop²

การตรวจหูผ่านกล้องจุลทรรศน์โดยทั่วไปแล้วพบลักษณะของหูชั้นนอกบวมแดง และมีสีขาวเทา หรือ ดำของเชื้อรา เชื้อราที่พบได้บ่อยเช่น *Aspergillus* , *Candida*^{1,3} ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อรา หรือเกิดจากเชื้อราที่อยู่ในร่างกายเองก่อให้เกิดโรคในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ซึ่งการวินิจฉัยโรคนี้มักจะวินิจฉัยจากอาการและลักษณะภายนอกที่พบจากการตรวจ การรักษาที่เป็นมาตรฐานคือ การทำความสะอาดหูให้แห้ง ตามด้วยการใช้ยาหยอดหูที่มีผลต่อเชื้อราในช่องหู^{1,4} ในปัจจุบันมียาหยอดหูรักษาเชื้อราในช่องหูมากกว่า 20 ชนิดที่แนะนำให้ใช้ แต่อย่างไรก็ตามยังคงมีข้อสงสัยเกี่ยวกับยาตัวแรกที่ควรเลือกใช้ ถ้าไม่ได้รับการรักษามีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบได้ เช่น น้ำในหูชั้นกลาง (serous otitis media), แก้วหูทะลุ (tympanic membrane perforation), และ กระดูกหูชั้นนอกอักเสบ (external auditory canal osteitis)¹

ในช่องหูของคนเรานั้นมีภาวะเป็นกรด (pH ประมาณ 5-7.8)⁵ เยื่อบุผิวชั้นนอกของช่องหู ขี้หู และความเป็นกรดทำหน้าที่เป็นด่านในการป้องกันการอักเสบและติดเชื้อในช่องหู ซึ่งเชื้อราจะเข้าไปทำลายสภาวะความเป็นกรด จึงก่อให้เกิดการอักเสบของเยื่อหูชั้นนอกได้ ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์เป็นกรด เช่น 3%boric acid solution หรือ ยาหยอดหูที่มีส่วนผสมของ propylene glycol ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อรา เช่น Tincture merthiolate จึงมีคุณสมบัติเป็นยาต้านเชื้อรา

Tincture merthiolate เป็นยาตัวหนึ่งที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาเชื้อราในหู และ 3%boric acid solution ก็ได้รับการแนะนำให้ใช้เช่นกัน⁶ เนื่องจากมีรายงานว่าประสิทธิภาพการรักษาเชื้อราในช่องหูสูง แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาใดเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสองตัวนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงได้ทำการศึกษา เพื่อหาประสิทธิภาพของยาทั้งสองในการรักษาเชื้อราในช่องหู

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการรักษาเชื้อราในช่องหูทางคลินิกระหว่างยา tincture merthiolate และ 3% boric acid โดยเปรียบเทียบแยกแต่ละสายพันธุ์
2. ศึกษาประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดในระดับห้องปฏิบัติการ
3. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของเชื้อราในหูที่ตรวจพบกับชนิดสายพันธุ์ของเชื้อราจากการเพาะเชื้อ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาต่อไป
4. ศึกษาความชุกของเชื้อราที่พบแยกตามสายพันธุ์

วิธีการศึกษา

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยในแผนกตรวจผู้ป่วยนอกโสต ศอ นาสิกวิทยา ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อราในช่องหูโดยโสต ศอ นาสิกแพทย์ ตั้งแต่ 1 กรกฎาคม 2550 ถึง 1 กันยายน 2551 ณ โรงพยาบาลรามาริบัติ และนำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ทางสถิติ

เกณฑ์การคัดเลือก

1. ผู้ป่วยที่มีอาการและตรวจร่างกาย เข้าได้กับเชื้อราในช่องหู โดยโสต ศอ นาสิกแพทย์ และไม่เคยได้รับการรักษาเชื้อราในหูก่อนพบแพทย์ในระยะไม่น้อยกว่า 3 เดือน
2. พบว่าเป็นเชื้อราจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์หรือจากการเพาะเชื้อในห้องปฏิบัติการ
3. อายุ 10 – 82 ปี
4. ยินยอมและเต็มใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย หลังได้รับคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัยแล้ว และลงชื่อในหนังสือยินยอม โดยได้รับการบอกกล่าวและเต็มใจ (Inform Consent Form) หากอายุน้อยกว่า 20 ปี ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ปกครอง

เกณฑ์การคัดออก

1. ได้รับการรักษาเชื้อราในหูโดยใช้ยา Tincture merthiolate 3% boric acid หรือยาเชื้อราอื่น ๆ มาก่อน
2. เคยได้รับการผ่าตัดเกี่ยวกับโพรงมาสตอยด์มาก่อน
3. ประวัติการแพ้ยาหยอดหู tincture merthiolate หรือ 3% boric acid
4. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย หรือขอถอนตัวจากโครงการวิจัย

หมายเหตุ ผู้ป่วยที่มีแก้วหูทะลุจะงดขั้นตอนการตรวจสอบด้วยยาในมนุษย์

ขั้นตอนการทำงานการศึกษา

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเชื้อราในช่องหูและผ่านเกณฑ์การคัดเข้า

ผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับการรักษา โดยมีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. แบ่งคนไข้เป็น 2 กลุ่ม
กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษาโดยใช้ tincture merthiloate 4 หยด วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน
กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษาโดยใช้ 3%boric acid 4 หยด วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน
2. ถ่ายรูปเชื้อราในหูและเพาะเชื้อจากหูข้างที่มีพยาธิสภาพเพื่อดูชนิดของเชื้อรา และส่งทำการหาความไวต่อยาที่ความเข้มข้นต่ำสุด(MIC)
3. ทำความสะอาดหูให้สะอาดและแห้ง
4. สุ่มเลือกยา tincture merthiolate หรือ 3%boric acid โดยทั้งแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นยาชนิดใด
5. ผู้ป่วยทุกคนได้รับคำแนะนำจากแพทย์เรื่องการดูแลความสะอาดของหู
6. ติดตามการรักษาตามเวลาที่กำหนด

การติดตามผลการรักษา

ติดตามผลการรักษา ทุกสัปดาห์ที่ 1, 2, 4, 8, 12 ภายหลังจากการผ่าตัด โดยรวบรวมข้อมูลดังนี้

1. ตรวจหูลักษณะภายนอกพบว่าพยาธิสภาพลดลง เช่น หูแห้งมากขึ้น ลักษณะของเชื้อราลดลง การอักเสบของผิวหนังช่องหูชั้นนอกลดลง โดยใช้เกณฑ์ดังนี้
ปริมาณน้ำในหู

1. แห้ง
2. เล็กน้อย(ขึ้นๆ)
3. มาก (แฉะ)

ปริมาณเชื้อรา

1. ไม่พบเลย
2. 1/4ของเส้นรอบวงช่องหู
3. 1/2ของเส้นรอบวงช่องหู
4. 3/4ของเส้นรอบวงช่องหู
5. ครบวงของเส้นรอบวงช่องหู

การอักเสบของผิวหนังหูชั้นนอก

1. ไม่พบ
2. เล็กน้อย (แดงเพียงเล็กน้อย)
3. มาก (แดงบวมชัดเจน)

หมายเหตุ ตอบสนองต่อยาดี(complete response) คือ ปริมาณน้ำในช่องหูแห้ง ปริมาณเชื้อราไม่พบเลย การอักเสบของผิวหนังชั้นนอกไม่พบ

ไม่ตอบสนองต่อยา(no response) คือ ปริมาณน้ำในช่องหูมาก ปริมาณเชื้อราข้อ3-5 การอักเสบของผิวหนังชั้นนอกมาก

ตอบสนองบางส่วน(partial response) คือ ลักษณะที่ไม่เข้ากับทั้งตอบสนองต่อยาดี และ ไม่ตอบสนองต่อยา

2. ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาตั้งแต่เริ่มรักษาจนกระทั่งหายจากโรค
3. ความเฉพาะเจาะจงของยาในการรักษาเชื้อราแต่ละชนิด
4. ภาวะแทรกซ้อนของยาที่ใช้
5. ผลการตรวจความไวของเชื้อราในห้องปฏิบัติการต่อยาทั้งสองที่ความเข้มข้นต่างๆกัน

การวิเคราะห์ทางสถิติ

- จากข้อมูลที่รวบรวมได้จากผู้ป่วย 55 คน ในการวิเคราะห์ประสิทธิภาพในผู้ป่วย จะคัดออก 15 คน เนื่องจากมีแก้วหุทะเลจากหูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง
- นำมาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดจากรยะเวลาการหายจากโรคภายใน 1 สัปดาห์ และมากกว่า 1 สัปดาห์ โดยแยกเป็นกลุ่มที่ขึ้นเชื้อ Aspergillus และ Non-Aspergillus และเปรียบเทียบในห้องปฏิบัติการโดยดูค่า MIC (Minimum Inhibitory Concentration)
- หาเปอร์เซ็นต์ความชุกของแต่ละสายพันธุ์ ผลข้างเคียงจากยา หาความชุกของการเกิดเชื้อราในช่องหูซ้ำ
- ใช้ Chi-square ร่วมกับ Fisher's Exact test ในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิด และความมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วย ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 55 ราย ที่ได้รับการวินิจฉัยเชื้อราในช่องหู โดยใส่ต คอ นาสิกแพทย์ ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ ตั้งแต่ เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2551 มีลักษณะข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มศึกษาดังนี้

1. เพศ แบ่งเป็น เพศชาย 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 36.36 เพศหญิง 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 63.63
 2. อายุ อยู่ในช่วงระหว่าง 10-82 ปี อายุเฉลี่ย (mean) 48.9 ปี
 3. โรคประจำตัว มีผู้ป่วยจำนวน 15 ราย ที่มีโรคประจำตัวซึ่งบางคนมีมากกว่า 1 โรค ได้แก่ โรคภูมิแพ้ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง หอบหืด โรคหัวใจ โรคข้อรูมาตอยด์ มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมีเพียงหนึ่งคนที่เป็นมะเร็งปอด ซึ่งกำลังได้รับการรักษาโดยเคมีบำบัด มีผู้ป่วย 7 คนที่เป็นเชื้อราในหูสองข้าง ซึ่งขึ้นเชื้อชนิดเดียวกันและได้รับยาเหมือนกันทั้งสองข้าง
- ลักษณะข้อมูลเรื่องโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในช่องหูระหว่างยาทั้งสองตัว (ตาราง 1)
อาการของผู้ป่วย 40 คนที่ติดเชื้อราในช่องหู (ไม่รวมผู้ป่วยที่มีปัญหาแก้วหูทะลุ) (ตาราง 2)

พบอาการการไถ่ยีนลดลงร้อยละ52.5 คันร้อยละ32.5 น้ำไหลจากหูร้อยละ22.5 ปวดหูร้อยละ15.0 ตามลำดับ

ตาราง1 แสดงข้อมูลโรคประจำตัวของผู้ป่วย15 คนที่ติดเชื้ือราในช่องหูระหว่างยาทั้งสองตัวซึ่งบางคนมีมากกว่า 1 โรค

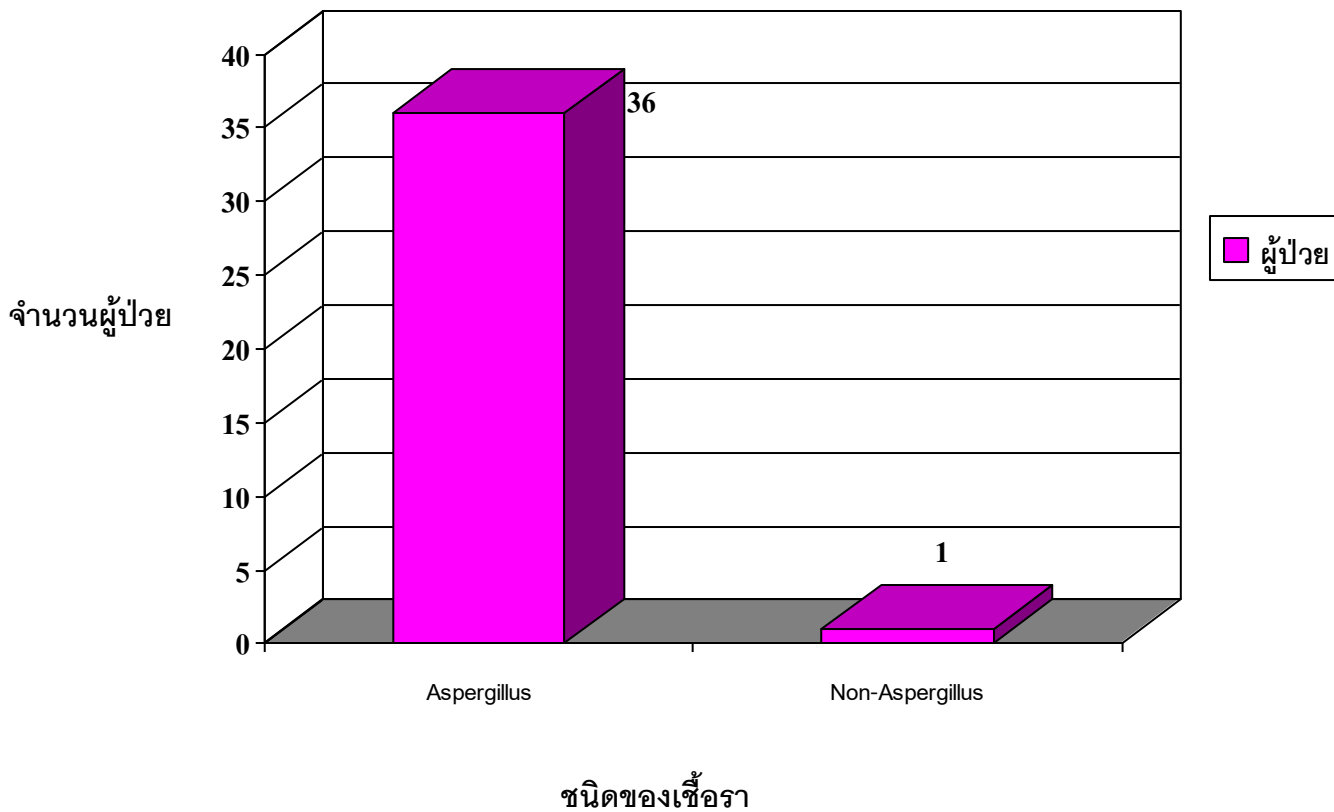
ลักษณะข้อมูล	Tincture merthiolate	3% Boric acid
จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)	27 (ร้อยละ49)	28 (ร้อยละ51)
โรคประจำตัวของผู้ป่วย (ร้อยละ)		
โรคความดันโลหิตสูง	3 (ร้อยละ11.1)	4 (ร้อยละ14.3)
โรคเบาหวาน	0 (ร้อยละ0)	3 (ร้อยละ10.7)
โรคภูมิแพ้หรือโรคหอบ	1 (ร้อยละ3.7)	2 (ร้อยละ7.1)
โรคหัวใจ	0 (ร้อยละ0)	1 (ร้อยละ3.6)
โรคมะเร็งเต้านม	1 (ร้อยละ3.7)	0 (ร้อยละ0)
โรคมะเร็งปอด	1 (ร้อยละ3.7)	1 (ร้อยละ3.6)
โรคผิวหนังแข็ง	0 (ร้อยละ0)	1 (ร้อยละ3.6)

ตารางที่2 แสดงอาการ (แสดงเฉพาะกลุ่มที่ไม่มีปัญหาแก้วหูทะลุ) ในผู้ป่วย 40 คน

อาการ	จำนวน (ร้อยละ)
การไถ่ยีนลดลง	21 (ร้อยละ52.5)
คัน	13 (ร้อยละ32.5)
น้ำไหลจากหู	9 (ร้อยละ22.5)
ปวดหู	6 (ร้อยละ15.0)

ในผู้ป่วย 55 ราย มีผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 27.3) ที่มีปัญหาแก้วหูทะลุ มีผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 9.0) (โดยผู้ป่วย 2 รายอยู่ในกลุ่มแก้วหูทะลุ 3 รายแก้วหูปกติ) ผลเพาะเชื้อไม่ขึ้นเชื้อราแต่ลักษณะจากการตรวจร่างกายเข้าได้กับเชื้อราในช่องหู สาเหตุอาจเป็นจากการเก็บและการปนเปื้อนของเบคทีเรีย จึงนำผู้ป่วย 37 ราย (ร้อยละ 67.3) ที่แก้วหูไม่ทะลุและสามารถเพาะเชื้อราได้มาคำนวณและแสดงค่าทางสถิติ ผลการเพาะเชื้อส่วนใหญ่ขึ้นเชื้อ *Aspergillus* (แผนภูมิ 1)

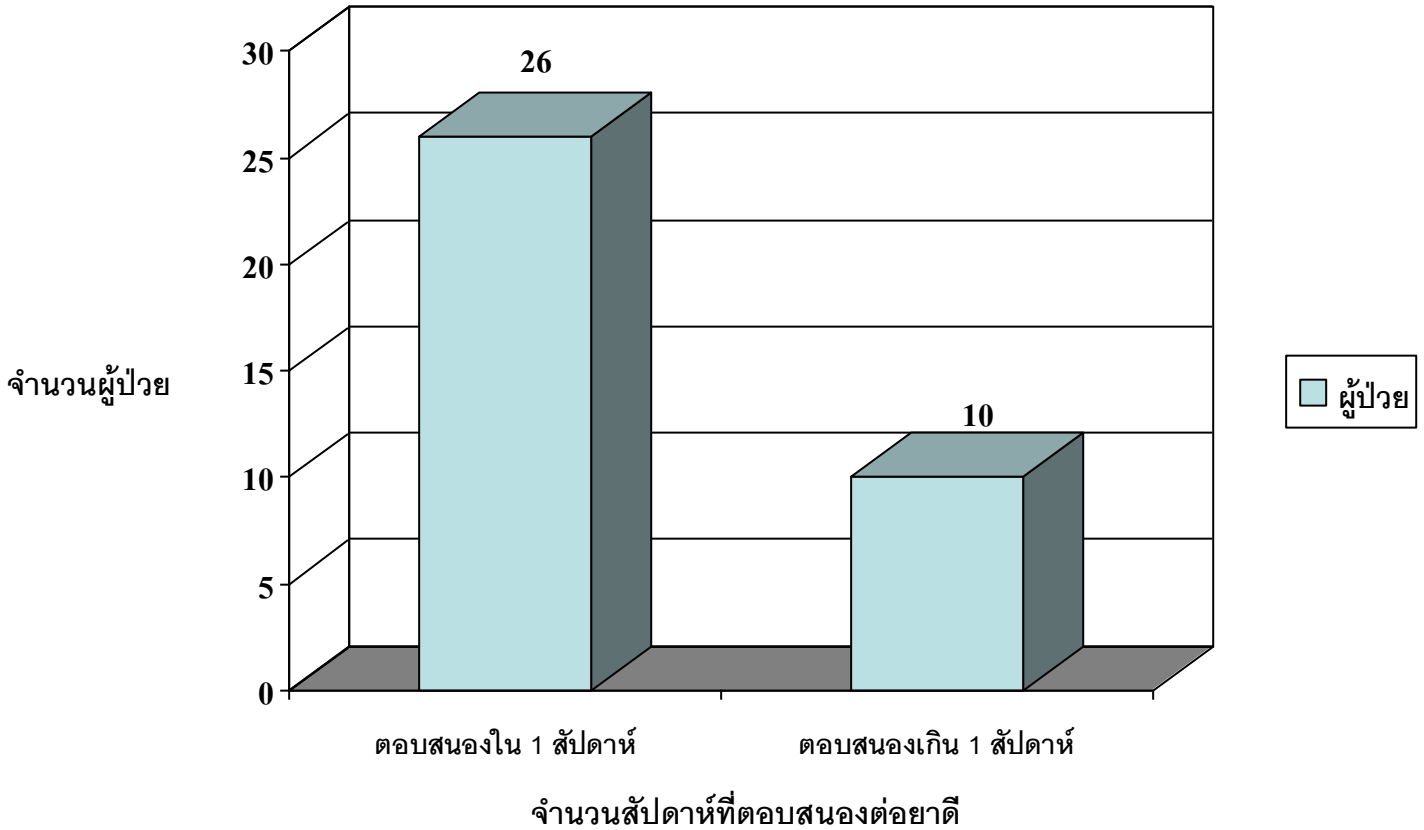
แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อราในหูโดยแบ่งเป็นกลุ่มขึ้นเชื้อ *Aspergillus* และ Non-*Aspergillus*



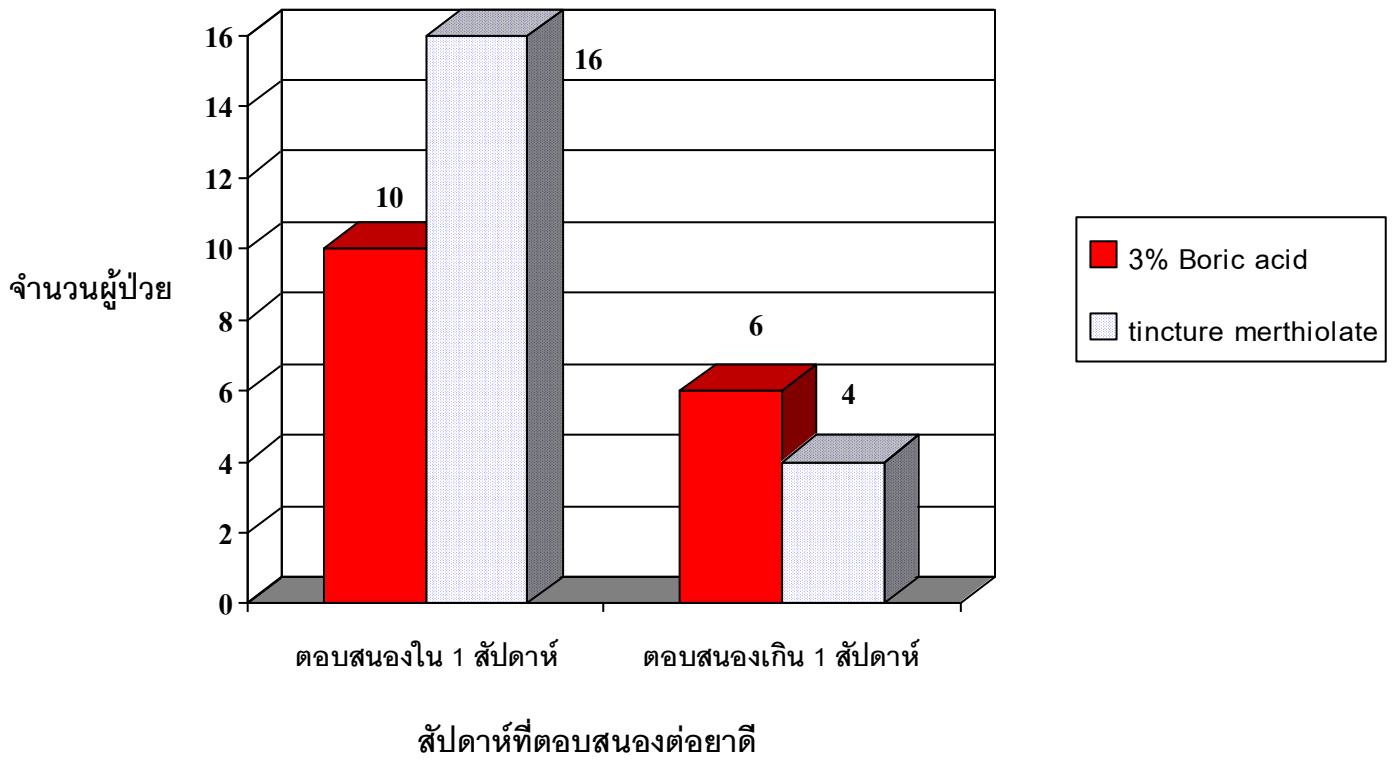
*Non-aspergillus ที่พบเป็นเชื้อ *Nigrospora species*

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Aspergillus* 36 รายตอบสนองต่อการรักษาภายใน 1 สัปดาห์ 26 ราย (ร้อยละ 72.2) มี 10 ราย (ร้อยละ 27.7) ใช้เวลาในการรักษามากกว่า 1 สัปดาห์ (แผนภูมิ 2) แยกตามชนิดของยาที่ใช้ (แผนภูมิ 3)

แผนภูมิที่ 2 แสดงเวลาการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Aspergillus*

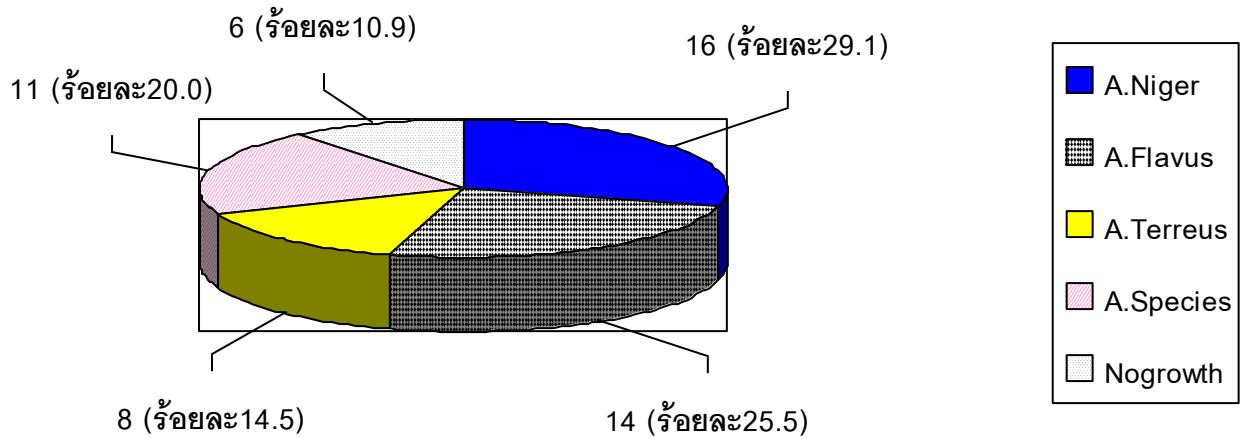


แผนภูมิที่ 3 แสดงเวลาการตอบสนองโดยแยกตามชนิดของยาในผู้ป่วยที่ขึ้นเชื้อ *Aspergillus*

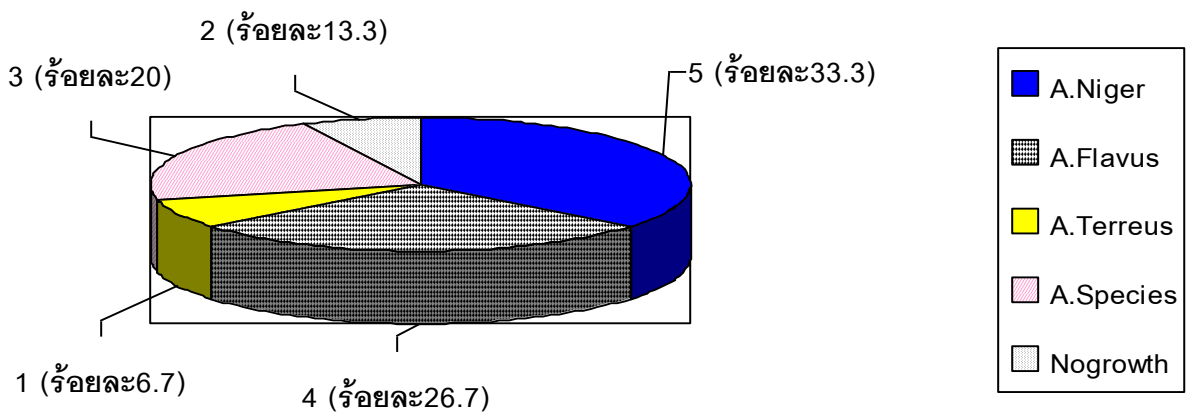


*Fisher's exact test, p value = 0.285

แผนภูมิที่ 4 แสดงความชุกของเชื้อราที่พบแยกตามสายพันธุ์ในผู้ป่วย 55 คน



แผนภูมิที่ 5 แสดงความชุกของเชื้อราที่พบแยกตามสายพันธุ์ในผู้ป่วยหูชั้นกลางอักเสบเรื้อรัง 15 คน



ตารางที่ 3 แสดงประสิทธิภาพของยา 3% Boric acid ในระดับห้องปฏิบัติการ

ค่า MIC boric(ug/ml)	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
2.5x10 ⁴	1	1.8
>2.5x10 ⁴	49	89.1
ผู้ป่วยที่ไม่ขึ้นเชื้อรา	5	9.1
ทั้งหมด	55	100

ตารางที่ 4 แสดงประสิทธิภาพของยา Tincture merthiolate ในระดับห้องปฏิบัติการ

ค่า MIC methiolate(ug/ml)	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
< 1.0	50	90.9
ผู้ป่วยที่ไม่ขึ้นเชื้อรา	5	9.1
ทั้งหมด	55	100

จากค่า MIC ของ Tincture merthiolate < 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ในผู้ป่วยทุกคน (50 คน คิดเป็น ร้อยละ 90.9) ซึ่งต่ำกว่า MIC ของ 3%Boric acid 2.5x10⁴ พบเพียง 1 คน (ร้อยละ 1.8) ดังนั้นในการ ทดลองทางห้องปฏิบัติการพบว่าประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อราของ Tincture merthiolate ดีกว่า 3%Boric acid (P < 0.05)

ผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา Tincture merthiolate และ 3%Boric acid พบว่าไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของแต่ละสายพันธุ์ของเชื้อรา (Fisher's exact test, P = 0.285) แต่ในทดสอบทางห้องปฏิบัติการโดยดูจากค่า MIC ที่ต่ำกว่าแสดงให้เห็นว่ายา Merthiolate มี ประสิทธิภาพมากกว่ายา 3%Boric acid

ผู้ป่วย 40 คน (ผู้ป่วยแก้วหูทะลุ 15 ราย ไม่ได้ทำการศึกษาโดยการใส่ยา) แบ่งเป็นกลุ่มใส่ยา Merthiolate 23 คน ยา 3%Boric acid 17 คน พบภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ยาในการศึกษานี้เพียง 2 คน (ร้อยละ 8.7) ที่มีอาการแสบจากการใส่ยา Tincture merthiolate แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยจึงไม่ พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Fisher's exact test, p value=0.499) แผนภูมิ 6 และมี

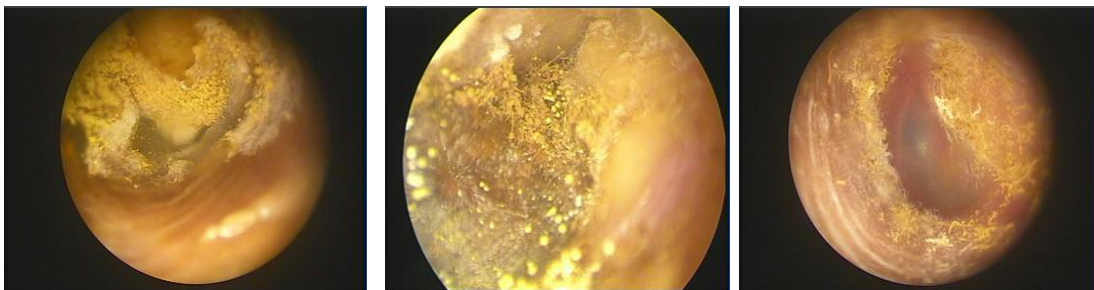
การกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 4 คน แบ่งเป็นจากยา Merthiolate 1 คน (ร้อยละ4.3) ยา 3%Boric acid 3 คน (ร้อยละ17.6) (Fisher's exact test, p value=0.294) แผนภูมิ 7

รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทางคลินิกของเชื้อราในหูที่ตรวจพบกับชนิดสายพันธุ์ของเชื้อราจากการเพาะเชื้อ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษา

Aspergillus niger ทั้งหมด 16 คน มีเพียง 2 คนที่ไม่มีสปอร์สีดำ



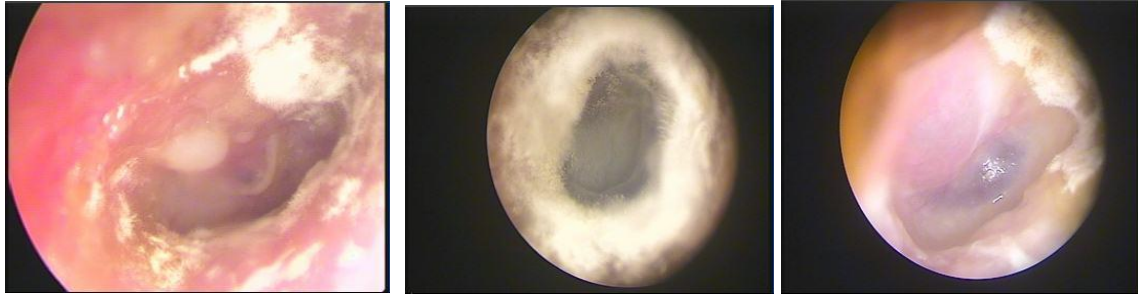
Aspergillus flavus ทั้งหมด 14 คน สปอร์สีเหลืองทุกคน



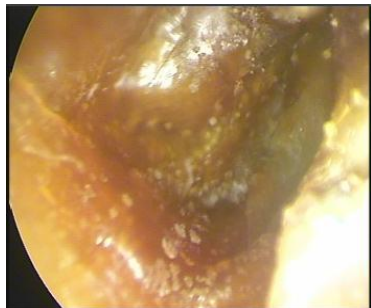
Aspergillus terreus ทั้งหมด 8 คนพบสปอร์สีขาวบนขี้หู หรือหูแห้งทุกคน



Aspergillus species ทั้งหมด 11 คน สปอร์จะมีสีขาว แต่ 1 คน มีสีน้ำตาลปนสีขาว



Nigrospora species มีเพียง 1 คน



บทวิจารณ์

เชื้อราในช่องหูเป็นโรคที่โศก ศอ นาสิกแพทย์ พบได้บ่อย อาการที่มักจะมาพบแพทย์เช่น ปวดหู มีน้ำไหลจากช่องหู การได้ยินลดลง แนนหู คัน หรือมีเสียงรบกวนในช่องหู^{1,7,8} ในการศึกษาที่พบว่า ส่วนมากมาด้วยการได้ยินลดลง คัน น้ำไหลจากช่องหู ปวดหู ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าลักษณะของ ประชากรที่ศึกษาจะมารักษาเมื่อมีอาการมากแล้ว ดังนั้นการให้ความรู้กับประชากรน่าจะมีประโยชน์ในการลดการเกิดโรคได้ ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดเชื้อราในช่องหู ได้แก่ ความชื้นของช่องหู การแคะบ่นหู การมีประวัติหูน้ำหนวกเรื้อรัง หรือแก้วหูอักเสบ การมีขี้หูปริมาณมาก ประวัติเคยมีการผ่าตัดหรือใส่ เครื่องช่วยฟังมาก่อน กลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ และเร็วๆนี้พบว่าการใช้ยาหยอดบางชนิดมีโอกาสทำให้เป็นเชื้อราในช่องหูได้มากขึ้น¹ เช่น sofradex ear drop, ofloxacin ear drop²

เชื้อราในหูที่พบบ่อยจากการทบทวนงานวิจัยพบ *Aspergillus* และ *Candida species*^{9,10} ใน การศึกษานี้พบเชื้อ *Aspergillus niger* มากที่สุด(แผนภูมิ 4) ซึ่งเหมือนกับของ Raymundo et al¹¹ นอกจากนี้ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เป็นหูชั้นกลางอักเสบเรื้อรังและมีแก้วหูทะลุร่วมกับพบเชื้อราในช่องหู และได้ทำการเพาะเชื้อ พบว่าเชื้อที่พบมากที่สุดคือกลุ่ม *Aspergillus niger* เช่นกัน(แผนภูมิ 5) ซึ่งมีผู้ ศึกษาหลายท่านเชื่อว่าการศึกษาชนิดเชื้อราในหูมีความสำคัญในแง่การเลือกยาที่เหมาะสมในการรักษา โดยดูตามประสิทธิภาพและคุณสมบัติของยา^{12,13}

การรักษาเชื้อราในหูหลักการสำคัญคือต้องขจัดเชื้อราออกให้หมด ซึ่งการศึกษานี้เริ่มรักษาจะทำความสะอาดหูผู้ป่วยโดยโศก ศอ นาสิกแพทย์ และส่งเพาะเชื้อราที่ห้องปฏิบัติการซึ่งใช้เวลา1เดือนจึงจะ ได้ครบทุกเชื้อ เนื่องจากสายพันธุ์ *Aspergillus* มีจำนวนมาก ทางห้องปฏิบัติการจึงสามารถรายงาน เฉพาะสายพันธุ์ *Aspergillus* ที่มีความสำคัญทางการแพทย์ ได้แก่ *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans* นอกจากนี้ยังไม่มีควมชำนาญพอที่จะแยกชนิดสายพันธุ์อื่น ดังนั้นถ้าไม่เข้ากับ 5 สายพันธุ์ข้างต้นนี้ จะรายงานเป็น *Aspergillus species* และหาค่าต่ำสุดที่สามารถกำจัดเชื้อ (MIC)ได้ของยาทั้งสองชนิดในห้องปฏิบัติการโดยนำมาเจือจางในน้ำกลั่นที่ความเข้มข้นต่างๆกันดังนี้ Boric acid in alcohol concentration tested

10, 100, 500, 1000, 5000, 10000, 12500, 25000, 30000, 50000, 100000, 250000 ไมโครกรัม/ มิลลิลิตร

Merthiolate concentration tested

1, 10, 100, 250, 500, 750, 1000, 1250, 1500, 1750, 2000, 3000 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร

ในปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา(Food and Drug Administration; FDA)ยังไม่สรุปการใช้ยารักษาเชื้อราในช่องหู แต่จาก The American Academy of Otolaryngology Head and Neck surgery Foundation 3rd edition ได้แนะนำยาที่ใช้รักษาดังนี้ 2%Acetic acid, 3%Boric acid in isopropyl alcohol หรือ ketoconazole cream ยาอื่นที่แนะนำเพิ่มเติม คือ Merthiolate, Betadine , Gentian violet 2% in 95% alcohol หรือ Cresylate¹⁴

เคยมีการศึกษายาที่ใช้รักษาเชื้อราในช่องหูหลายชนิดดังตารางที่ 5 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา Boric acid และ Tincture merthiolate (Thimerosal) มีประสิทธิภาพในการรักษาเชื้อราในหูได้ดีและสามารถรักษาการอักเสบของหูชั้นนอกที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย เช่น *Pseudomonas aeruginosa* หรือ *staphylococcus aureus*¹⁵ อีกทั้งทำให้หูแห้งเร็ว ใช้ง่าย รวดเร็ว สะดวกกว่าชนิดครีม ผลข้างเคียงพบน้อย และราคาถูกกว่ากลุ่ม Azole

ตารางที่ 5 แสดงประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการรักษาเชื้อราในหูเป็นเปอร์เซ็นต์

Author	Study design	Antifungal	Posology	No. of patients	Efficacy (%)
Nong et al.	Randomized prospective	Miconazole	Once a day*2 weeks	110	97.6
		Ketoconazole	Once a day*2 weeks		97.5
		Clotrimazole	Once a day*2 weeks		90
		Thymol alcohol	Three times per day for 2 wk		80
Tisner et al.	prospective	Thimerosal	Not reported	152	93.4
Ozcan et al.	prospective	Boric acid	4% solution in alcohol	87	77
Cohen and Thompson	prospective	Ketoconazole	Not reported	9	100
Jackman et al.	Retrospective	Acetic acid otic	Not reported	15	40
		Clotrimazole		8	50
		Nystatin		2	50
		Aluminium acetate otic		1	0

แต่จากการทบทวนหลายการศึกษายังไม่พบการเปรียบเทียบระหว่างยา Merthiolate และ 3%Boric acid และยาดังกล่าวมีราคาถูก เหมาะสมกับเศรษฐกิจของชาติ ดังนั้น คณะผู้วิจัยจึงศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองตัวในการรักษาเชื้อราในช่องหูโดยพบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 37 คน (ไม่นำผู้ป่วยที่แก้วหูทะลุและผลเพาะเชื้อไม่ขึ้นเชื้อหรือขึ้นเชื้อแบคทีเรียมาคิดรวม 18คน) ดังแผนภูมิ 1

ใน 37 คนที่ศึกษา ขึ้นเชื้อ *Aspergillus* 36 คน และ อีก 1 คนขึ้นเชื้อ *Nigrospora species*(*Non-Aspergillus*) (แผนภูมิ 2) ทางคณะผู้วิจัยมีความประสงค์จะศึกษาประสิทธิภาพของยาแยกกันในแต่ละสายพันธุ์ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยทำให้ไม่สามารถแยกแต่ละสายพันธุ์เพื่อคำนวณได้ ดังนั้นจึงแยกแบ่งเป็นกลุ่ม *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. species*) และ *Non-Aspergillus* (*Nigrospora species*) แทน โดยประสิทธิภาพจากการใช้ยาในทางคลินิก ดูจากปริมาณน้ำในช่องหู ปริมาณเชื้อรา การอักเสบของหูชั้นนอก ในกรณีที่ไม่พบทั้งสามอาการแสดงนี้บ่งว่าตอบสนองต่อยาดีมาก พบว่ามีผู้ป่วยที่มีการตอบสนองดีมากใน 1 สัปดาห์แรก 26 คน แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยา Merthiolate 16 คน (ร้อยละ80.0 ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้), 3%Boric acid 10 คน (ร้อยละ62.5ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้) และการตอบสนองใช้เวลาเกิน 1 สัปดาห์ 10 คน ซึ่งเป็น Merthiolate 4 คน (ร้อยละ20.0ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้), 3%Boric acid 6 คน (ร้อยละ37.5ของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้) และกลุ่ม *Non-Aspergillus* (*Nigrospora species*) ที่มีเพียง 1 คน ซึ่งใช้ Merthiolate พบว่าตอบสนองต่อยาดีมากใน 1 สัปดาห์แรก สรุปว่าในกลุ่ม *Aspergillus* เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้ยาทั้งสองชนิดพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(Fisher's exact test, p value= 0.285) (แผนภูมิ 3)

นอกจากนี้ยังศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดในห้องปฏิบัติการในผู้ป่วย 50 คน ส่วนอีก 5 คนไม่ได้นำมาคำนวณด้วยเนื่องจากเพาะไม่ขึ้นเชื้อหรือขึ้นเชื้อแบคทีเรีย (ตาราง 3 และ 4) โดยพิจารณาจากค่าต่ำสุดของยาที่สามารถกำจัดเชื้อได้ (MIC=minimum inhibitory concentration) พบว่าผู้ป่วย 50 คนมีค่า MIC 3%Boric acid 2.5×10^4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรมี 1 คน(1.8%) และมากกว่า 2.5×10^4 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร มี 49 คน(ร้อยละ89.1) และค่า MIC Merthiolate ทั้งหมด 50 คน น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (ร้อยละ100) แสดงให้เห็นว่าการทดลองทางห้องปฏิบัติการของยา Merthiolate มีประสิทธิภาพมากกว่ายา 3%Boric acid

Boric acid เป็น กรดอ่อน ประกอบด้วย Boron oxygen hydrogen (H_3BO_3) ลักษณะภายนอกเป็นคริสตัลสีขาว ไม่มีกลิ่น ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ นำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อในหูได้ ส่วน Thimersa หรือ thimerosal ($C_9H_9HgNaO_2S$) or sodium ethylmercurithiosalicylate ชื่อการค้าคือ

Merthiolate สารนี้มี Organomercury ประกอบด้วยประมาณ ร้อยละ 49 ของปรอทโดยน้ำหนัก ซึ่งได้ การยอมรับว่าสามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และเชื้อราได้ ในการศึกษานี้จะนำสารสองตัวมาเจือจางในน้ำ กลิ่นให้ความเข้มข้นอยู่ในช่วงที่ไม่เกิดพิษ ดังนั้นภาวะการเกิดพิษจึงพบน้อย ซึ่งการศึกษานี้ผู้ป่วย 40 คน (ผู้ป่วยแก้วหูทะลุ 15 ราย ไม่ได้ทำการรักษาโดยใช้ยา) แบ่งเป็นจากยา Merthiolate 23 คน ยา 3%Boric acid 17 คน พบว่ามีอาการแสบหลังจากใช้ยา Merthiolate 2 คน (ร้อยละ 8.7) ส่วน 3%Boric acid ไม่พบผลข้างเคียงจากยา แต่เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยจึงไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ (Fisher's exact test, p value= 0.499)

เชื้อราในช่องหูเป็นโรคที่กลับเป็นซ้ำได้บ่อย ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วย 40 คน (ผู้ป่วยที่แก้วหู ทะลุ 15 คน ไม่ได้ทำการรักษาด้วยยาในผู้ป่วย) แบ่งเป็นกลุ่มที่ใช้ยา Merthiolate 23 คน และ ยา 3%Boric acid 17 คน พบว่ามีการกลับเป็นซ้ำทั้งหมด 4 คน แบ่งเป็นจากยา Merthiolate 1 คน (ร้อยละ 4.3) จากยา 3%Boric acid 3 คน (ร้อยละ 17.6) โดยสาเหตุน่าจะเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมกรบั่นหู และผู้ป่วย 1 รายมีโรคประจำตัวคือ โรคมะเร็งปอดซึ่งกำลังได้รับยาเคมีบำบัดอยู่ จากการคำนวณโดย Fisher's exact test พบว่า ยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างในแง่การกลับเป็นซ้ำของโรคอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (p value=0.294)

การศึกษาลักษณะทางคลินิกของเชื้อราในหูที่ตรวจพบกับชนิดสายพันธุ์ของเชื้อราจากการเพาะ เชื้อ (รูปภาพเชื้อราในหู) มีประโยชน์ในด้านของการรักษาเช่น การเลือกใช้ยาแต่ละสายพันธุ์ของเชื้อรา แต่ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดดังนั้น ณ ข้อมูลขณะนี้จึง สามารถเลือกยา Merthiolate หรือ 3%Boric acid ก็ได้ในการรักษา นอกจากนี้ลักษณะทางคลินิกของ เชื้อรายังช่วยในแง่การศึกษาสายพันธุ์ของเชื้อราต่อไป

สรุปผลงานวิจัย

เชื้อราในช่องหูเป็นโรคที่พบบ่อย และเกิดเป็นซ้ำได้ ในปัจจุบันมียาหลายชนิดให้เลือกใช้ทั้งชนิดครีม หรือ หยอดหู ในการศึกษานี้ได้เลือกศึกษาชนิดหยอดเนื่องจากยา Merthiolate และ 3% Boric acid ทำให้หูแห้งเร็ว ใช้ง่ายกว่าชนิดครีม สะดวกรวดเร็ว ราคาถูกกว่ากลุ่ม Azole ซึ่งยาสองตัวนี้ยังไม่มีหลักฐานว่าตัวใดดีกว่ากัน การศึกษานี้จึงเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยา Merthiolate และ 3%Boric acid ในการรักษาเชื้อราในหู ในแง่การตอบสนองต่อยา การเกิดเป็นซ้ำของเชื้อราในหู ผลข้างเคียงของ ระยะเวลาการหายแต่ละสัปดาห์ที่มาติดตามการรักษาหลังจากใช้ยา พบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการศึกษาในห้องปฏิบัติการโดยดูค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถกำจัดเชื้อราได้ พบว่า Merthiolate มีค่าความเข้มข้นต่ำกว่า 3%Boric acid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดประการหนึ่งคือจำนวนผู้ป่วยค่อนข้างน้อยแต่ทำให้เห็นข้อมูลเบื้องต้นของเชื้อราในช่องหูและผลของยาทั้งสองชนิด

เอกสารอ้างอิง

1. Ho T, Vrabec JT, Yoo D, Coker NJ. Otomycosis: clinical features and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Nov;135(5):787-91.
2. Jackman A, Ward R, April M, Bent J. Topical antibiotic induced otomycosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Jun;69(6):857-60.
3. Ozcan KM, Ozcan M, Karaarslan A, Karaarslan F. Otomycosis in Turkey: predisposing factors, aetiology and therapy. *J Laryngol Otol.* 2003 Jan;117(1):39-42.
4. Weerapakorn S, Pruegsanusak K, Treatment of Otomycosis with 2% ketoconazole cream & tincture merthiolate, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Faculty of Medicine , Prince of Songkla University (วิทยานิพนธ์).*
5. American Medical Association, Department of Drug. *AMA drug evaluation.* 5th edition philadelphia: WB Saunders Co, 1983:541-7.
6. Karaarslan A, Ozcan K, Ozcan M. The efficacy of boric acid in otomycosis: an in vitro study. *Mediterr J Otol.* 2005;1:83-6.
7. Kurnatowski P, Filipiak A. Otomycosis: prevalence, clinical symptoms, therapeutic procedure. *Mycoses.* 2001 Dec;44(11-12):472-9.
8. Mgbor N, Gugnani HC. Otomycosis in Nigeria: treatment with mercurochrome. *Mycoses.* 2001 Nov;44(9-10):395-7.
9. Sood VP, Sinha A, Mohapatra LN. Otomycosis: a clinical entity--clinical and experimental study. *J Laryngol Otol.* 1967;81(9):999-1004.
10. Youssef YA, Abdou MH. Studies on fungus infection of the external ear. I. Mycological and clinical observations. *J Laryngol Otol.* 1967 Apr;81(4):401-12.
11. Munguia R, Daniel SJ. Ototopical antifungals and otomycosis: a review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Apr;72(4):453-9.
12. Araiza J, Canseco P, Bonifaz A. Otomycosis: clinical and mycological study of 97 cases. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2006;127(4):251-4.

13. Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA. Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):772-84.
14. Fairbanks DNF. *Antimicrobial Therapy in Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 13th ed. Alexandria, Va: American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Foundation; 2007:30.
15. Osguthorpe JD, Nielsen DR. Otitis externa: Review and clinical update. *Am Fam Physician*. 2006 Nov 1;74(9):1510-6.