

بررسی اثر آمفوتریسین B داخل بینی بر رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز

دکتر محسن وزیرنظامی^{۱*}، دکتر فریبا سمیعی^۲، دکتر حبیب ا. مقدسی^۱، دکتر لطیف گچکار^۳

۱. متخصص گوش و حلق و بینی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲. دستیار گوش و حلق و بینی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری

*آدرس برای مکاتبه: تهران، خیابان کارگر جنوبی، خیابان کمالی، بیمارستان لقمان حکیم، بخش گوش و حلق و بینی، تلفن ۵۵۴۱۴۰۶۶
vazir-nezami@yahoo.com

دریافت مقاله: فروردین هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و پنج

چکیده

سابقه و هدف: رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز، بیماری شایعی می باشد که مطالعات زیادی برای درک اتیوپاتوژنز آن صورت گرفته است. اخیراً بعضی از محققان به وجود عوامل قارچی در حفره سینوس که پروسه سینوزیت مزمن را راه اندازی می کند، مشکوک شده اند. با روشهای پیشرفته مشخص شده است که در ۱۰۰ درصد افراد سالم و ۹۶ درصد افراد مبتلا به رینوسینوزیت مزمن، ارگانیسم های قارچی به صورت اکستراموکوزالی در حفره سینوس وجود دارد اما این افراد نسبت به عوامل قارچی پاسخ های ایمنولوژیک متفاوت دارند. در این مطالعه که به صورت *Quasi clinical trial* انجام شده، اثر محلول آمفوتریسین B داخل بینی بر رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها: ۵۰ بیمار مبتلا به رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز مراجعه کننده به بیمارستان لقمان حکیم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی براساس علائم بالینی و رادیولوژیکی و اندوسکپی، تشخیص و طبقه بندی شدند. بیماران با محلول نرمال سالین دو بار در روز، سپس محلول آمفوتریسین B داخل بینی با دوز صد میکروگرم در سی سی دو بار در روز (۲۰ سی سی در هر سوراخ بینی) و اسپری بکلومتازون داخل بینی دو یاف در هر سوراخ بینی دوبار در روز به مدت دو ماه تحت درمان قرار گرفتند. پس از درمان مجدداً بیماران براساس شاخص های بالینی، سی تی اسکن و اندوسکپی مورد بررسی قرار گرفتند. یافته ها با استفاده از آزمون *Paired t test* یا *Mc Nemar* تجزیه و تحلیل شد و $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها: بهبود علائم کلینیکی براساس *Snot-Score* از ۲/۳ به ۰/۹ با $P < 0/0001$ معیارهای سی تی اسکن *Lund & Macky* از ۹/۲۵ به ۵/۳ با $P < 0/0001$ کاهش یافت و همینطور در اندوسکپی ۸۴٪ کاهش در *Malm staging* دیده شد. نتیجه گیری: بر طبق نتایج ذکر شده به نظر می رسد تجویز آمفوتریسین B داخل بینی یکی از عوامل کمکی در درمان رینوسینوزیت مزمن باشد.

واژگان کلیدی: آمفوتریسین B، رینوسینوزیت مزمن، پولیپوز

مقدمه

تشکیل می دهند (۲). رینوسینوزیت مزمن به دو دسته Eosinophilic و Non Eosinophilic تقسیم می گردد. عود بیشتر در دسته اول احتمالاً ناشی از Eosinophilic mediated immunologic response (Type III) به وجود قارچ است (۳). مشخصه هسیتوپاتولوژی

رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز، یک بیماری التهابی مزمن چند عاملی است که در آن علائم سینوزیت (حداقل سه ماه) با تغییرات التهابی از افزایش ضخامت مخاطی گرفته تا پولیپوز منتشر متغیر می باشد (۱). مبتلایان به این بیماری حدود بیست درصد مراجعین به کلینیک آلرژی ایمنولوژی را

۱- سردرد، ۲- ضعف، ۳- دندان درد، ۴- سرفه، ۵- گوش درد یا احساس فشار در گوش، دو معیار عمده یا یک معیار عمده همراه یک معیار جزئی ملاک تشخیص رینوسینوزیت مزمن قرار گرفت. افراد دارای معیارهای زیر از مطالعه حذف گردیدند:

۱- حساسیت شناخته شده به آمفوتریسین B، ۲- خانم‌های حامله یا شیرده، ۳- مبتلایان به عفونت HIV، دیابت یا دریافت کنندگان پیوند اعضا، ۴- مبتلایان به بیماری حاد تنفسی در ۷ روز اخیر، ۵- مبتلایان به عوارض حاد رینوسینوزیت مزمن، ۶- تشدید حاد رینوسینوزیت حاد باکتریال، ۷- مبتلایان به عوارض چشمی یا سیستم اعصاب مرکزی رینوسینوزیت مزمن، ۸- دریافت کنندگان هرگونه آنتی بیوتیک یا داروی ضد قارچی سیستمیک در ۷ روز اخیر، ۹- مبتلایان به اختلال موکوزال اولیه بیماران پس از اخذ رضایت وارد مطالعه شدند. روش نمونه گیری آسان و در دسترس و تکنیک جمع آوری اطلاعات به صورت مشاهده ای و مصاحبه ای بود. این بیماران توسط رزیدنت گوش و حلق و بینی با نظارت متخصص گوش و حلق و بینی مورد بررسی بالینی قرار گرفته و شاخص‌های تشخیص بالینی در فرم اطلاعاتی، که بر اساس Snot-Score تدوین شده بود، ثبت شد. اطلاعات مربوط به سی تی اسکن به عمل آمده از بیماران در فرم اطلاعاتی، که بر اساس توصیه Lund & Macky تدوین شده بود، ثبت شد. بیماران اندوسکوپی تشخیصی بینی شده و بر اساس Malm Staging طبقه بندی شدند. سپس بیماران با شستشوی بینی با نرمال سالین، محلول آمفوتریسین B داخل بینی با دوز صد میکروگرم در سی سی دو بار در روز (بیست سی سی در هر سوراخ بینی)، اسپری بکلومتازون داخل بینی دو پاف دو بار در روز به مدت دو ماه تحت درمان قرار گرفتند. پس از درمان مجدداً بیماران سی تی اسکن و آندوسکوپی شدند و نتایج بعد درمان با شاخص‌های قبل درمان مورد مقایسه قرار گرفت. در تحلیل اماراتی یافته‌ها از آزمون Paired T test استفاده و $P < 0.05$ مرز معنی داری اختلافات قرار داده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۰ بیمار (۲۹ مرد و ۲۱ زن) مبتلا به رینوسینوزیت مزمن با میانگین سنی 51.4 ± 35 سال (حداقل ۱۰ سال و حداکثر ۶۵ سال) مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین نمرات علائم کلینیکی قبل و بعد از درمان بیماران بر اساس Snot - Score به ترتیب 0.4 ± 0.3 و 0.4 ± 0.9 بود ($P < 0.0001$ ، جدول ۱).

گروه اخیر را، وجود قارچ یا بعضی از عناصر دیگر در فضای سینوس‌ها که باعث ایجاد واکنش ایمنولوژیک مخصوص سلولهای اپی تلیال جدار سینوس شده و در نتیجه مدیاتورهای التهابی ترشح می‌شوند، تشکیل می‌دهد (۳ و ۴). مدیاتورهای التهابی باعث کموتاکسی ائوزینوفیلها از مغز استخوان و خون محیطی شده و از طرفی آنها را فعال می‌نماید (۵). ائوزینوفیل‌های فعال شده از جدار عروق خارج شده و به نسوج زیر مخاطی جدار سینوس وارد می‌گردند و ایجاد Transient Tissue Eosinophilia کرده سپس از سلولهای اپی تلیال جدار سینوس عبور کرده و در فضای سینوس در اطراف کلونی‌های قارچی تجمع پیدا کرده، آنها را محاصره می‌کنند. سپس دگرانوله شده ECP، EP، MBP، و سایر مواد سیتوتوکسیک آزاد می‌کنند که قارچها را از بین می‌برد و درعین حال به سلولهای اپی تلیال آسیب وارد کرده (تهاجم اپی تلیال) و بدنبال آن موکوزیت با کتریال ایجاد می‌شود (۱، ۶ و ۷).

FDA درمان قطعی برای رینوسینوزیت مزمن پیشنهاد نکرده است. اگر بتوان سیکل بیماری زایی شرح داده شده در بالا را در همان ابتدا قطع کرد، امکان موفقیت در درمان سینوزیت مزمن وجود دارد (۸). یکی از این راهها که اخیراً در چندین مرکز دنیا مورد بررسی قرار گرفته است درمان با آمفوتریسین موضعی می‌باشد (۹ و ۱۰) که با موفقیت‌هایی همراه بوده است. به علت تازگی موضوع مورد بحث این تحقیق با هدف تعیین اثر آمفوتریسین B داخل بینی بر رینوسینوزیت مزمن با یا بدون پولیپوز با حمایت مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت Quasi clinical trial در افراد مبتلا به رینوسینوزیت مزمن مراجعه کننده به درمانگاه گوش و حلق و بینی بیمارستان لقمان حکیم صورت گرفت. تعیین افراد مبتلا

به رینوسینوزیت مزمن براساس معیارهای بالینی زیر صورت گرفت:

معیارهای عمده (Major criteria):

۱- گرفتگی یا انسداد بینی، ۲- وجود ترشح پشت حلق، ۳- درک نکردن بو، ۴- احساس پری در صورت، ۵- رینوره

معیارهای جزئی (Minor criteria):

تبدیل شده و ۳ نفر در همان Stage باقی ماندند. به طور کلی ۸۴٪ کاهش Malm staging دیده شد. ۲۰٪ افراد در ۲ هفته اول دچار عارضه به صورت سوزش بینی شدند که جزئی و قابل تحمل بود و نیازی به اقدامات خاص پیش نیامد.

بحث

بر اساس این مطالعه تجویز آمفوتریسین B به صورت داخل بینی در مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن باعث کاهش معنی دار در نمرات علایم بالینی قبل و بعد از درمان بر اساس Snot-Score، کاهش معنی دار در نمرات یافته های سی تی اسکن سینوس راست و چپ و هر دو سینوس بر اساس معیار Lund & Macky و کاهش واضح مرحله بیماری بر اساس Malm staging شد. ۲۰٪ بیماران در دو هفته اول درمان دچار سوزش مختصر بینی شدند که نیاز به اقدامات خاصی پیش نیامد.

یافته های این مطالعه می تواند دلیلی بر موثر و بی خطر بودن درمان با آمفوتریسین B داخل بینی در مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن باشد. سوزش خفیف بینی مشاهده شده در ۲۰٪ افراد تحت درمان، که در مطالعات قبلی نیز گزارش شده است (۱۰)، عارضه قابل توجهی نبود. با توجه به شرکت تعداد قابل توجه بیماران در این مطالعه می توان درمان با آمفوتریسین B را در مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن قابل تحمل و پذیرش دانست با توجه به هتروژنیستی علت رینوسینوزیت مزمن و پولیپوز و وضعیت متفاوت ایمنی مبتلایان پاسخ بیماران به با توجه به اینکه یکی از علل مهم رینوسینوزیت های مزمن عوامل قارچی هستند (۴) با حذف قارچ در اینگونه بیماران می توان بهبودی قابل توجه مشاهده نمود.

می توان با کاهش نفوذ دارو در پولیپوز منتشر (۹) توجهی کرد.

با توجه به اندک بودن مطالعات در مورد اثر آمفوتریسین بعد از جراحی یا تجویز کورتون و نیز گزارشات کمی که در باره اثر غلظت های متفاوت آمفوتریسین و مدت درمان در دسترس است (۹ و ۱۰) می توان تحقیقات دیگری در همین زمینه طراحی و اجرا نمود. این مطالعه به منظور رعایت اصول اخلاق پزشکی بدون گروه شاهد، که باید دارونما دریافت می کردند، انجام شد. برای تأیید یافته های آن به انجام کارآزمایی

میانگین نمرات یافته های CT اسکن قبل و بعد از درمان بیماران بر اساس فرم Lund & Macky در سینوس سمت راست به ترتیب ۲/۴-۹/۳ و ۲/۹-۵/۴ در سینوس سمت چپ به ترتیب ۲/۵-۹/۲ و ۲/۸-۵/۲ بود (در هر دو مورد $P < 0/0001$ ، جدول ۲). بر اساس این معیار نمرات سی تی اسکن در دو سینوس از ۹/۲۵ به ۵/۳ با کاهش یافت ($P < 0/0001$).

جدول ۱- توزیع مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن با و بدون پولیپوز بر اساس Snor-Scpre قبل و بعد از درمان با آموتریسین B. بیمارستان لقمان حکیم تهران، ۱۳۸۴

قبل از درمان	بعد از درمان	
۳/۱	۱/۱۴	گرفتگی بینی
۳/۰۴	۱/۲۴	عطسه
۳/۱۶	۱/۶۴	آبریزش بینی
۲/۴۸	۰/۹۸	سرفه
۳/۹۸	۱/۹	ترشح پشت حلق
۳/۷۲	۱/۹۲	رینوره غلیظ
۱/۳۸	۰/۴۲	احساس پری گوش
۰/۸۶	۰/۳۶	احساس گیجی
۰/۹۲	۰/۳	درد گوش
۳/۸۶	۱/۸۶	احساس درد یا فشار در صورت
۱/۶۴	۰/۷۴	سخت به خواب رفتن
۱/۰۴	۰/۳۶	در شب از خواب بلند شدن
۱/۳۴	۰/۵۶	فقدان خواب راحت در شب
۱/۸۴	۰/۴۸	بلند شدن از خواب با خستگی
۳/۰۴	۱/۴۴	خستگی
۳/۰۸	۱/۷	کاهش نیرومندی
۱/۵۲	۰/۵۴	کاهش تمرکز
۱/۶	۰/۴۴	عجز و ناکامی
۲/۲	۰/۸۲	احساس غمگینی
۱/۲۶	۰/۳۴	پیشانی

بعد از درمان و بر اساس Malm staging از ۱۲ بیمار مبتلا در Stage 1، ۲ نفر (۱۷٪) در همان Stage باقی مانده و ۱۰ نفر به Stage صفر تبدیل شدند. از ۱۸ نفر در Stage 2، سه نفر در همان Stage باقی مانده و ۱ نفر به Stage صفر و ۱۴ نفر به Stage 1 تنزل یافتند و از ۲۰ نفر که در Stage 3 بودند، ۸ نفر (۴۰٪) به Stage 1 و ۹ نفر به Stage 2 با توجه به مطالعه حاضر و گزارش (12) Alma Ricchetti مصرف موضعی آمفوتریسین B می تواند با غلظت بالاتر بدون داشتن عوارض مصرف سیستمیک، بر روی عوامل قارچی موثرتر باشد.

در این مطالعه در ۸۴٪ موارد مرحله بیماری بر اساس Malm Staging تغییر یافت و stage بیماری به مرحله پائین (مرحله بهتر) رسید. با این حال در بیماران مبتلا به مرحله سه بیماری کاهش Stage به مرحله صفر دیده نشد و بیشتر بیماران (۹ نفر از ۲۰ نفر) به مرحله دو رسیدند. این یافته را

	سمت چپ بعد از درمان	سمت چپ قبل از درمان	سمت راست بعد از درمان	سمت راست قبل از درمان
ماگزیلاری	۱/۵	۱/۸۴	۱/۵	۱/۹
انتریوراستموئید	۱	۱/۷۴	۰/۹۸	۱/۷
پوستریوراستموئید	۰/۷۲	۱/۵۲	۰/۶۸	۱/۴۴
اسفنوئید	۰/۴۴	۱/۱۲	۰/۵	۱/۲۲
فرونال	۰/۳۲	۱/۱۴	۰/۳۴	۱/۸
استئوماتال	۱/۲۸	۱/۷۸	۱/۳۲	۱/۸۴
کمپلکس				
مجموع موارد در هر طرف	۵/۲	۹/۲	۵/۴	۹/۳

شاهد دار دو سو بی خبر بارعایت اصول اخلاقی نیاز است. درمان با داروهای ضد قارچی نیز متفاوت است (۱). مکانیسم‌های عملکردی آمفوتریسین در رینوسینوزیت شامل اثر روی دیوار سلول قارچ، اثر روی سلولهای اپی تلیال پولیپ و اثر هم زمان روی دیوار سلول قارچ و سلولهای اپیتلیال پولیپ می شود که در این میان مکانیسم اول مقبولیت بیشتری دارد (۱۲).

جدول ۲. توزیع مبتلایان به رینوسینوزیت مزمن بر اساس نمرات معیار Lud & Mackay قبل و بعد از درمان با آمفوتریسین B در سینوس راست و چپ. بیمارستان لقمان حکیم. تهران. ۱۳۸۴

REFERENCES

- 1-Jens U Ponikau et al: Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis; Is the histopathology similar to asthma? J Allergy clini immunol. 2003 November; 877-882
- 2-Daniel L. Hamilos, MD st lous, Mo: current reviews of allergy and clinical immunology. J Allergy clin immunol. 2000 August; 213-227.
- 3-Kuntakis Se, Arango P, Bradley D et al: Molecular & Cellular Staging for the Severity of CRS. Laryngoscop; 2004 114 (11): 1895 – 1905.
- 4-Jens U et al: The diagnosis & incidence of Allergy fungal sinusitis mayo clinic prochester. 1999 September; 877-884.
- 5-Seung -Heon Shin, et al: The Effect of Nasal Polyp Epithelial cells On Eosinophil Activation. Laryngoscop; 2003 August; 1374-1377.
- 6-Antonio Sanchez et al: T lymphocytes that infiltrate nasal polyps have a specialized phenotype and produce a mixed TH₁/TH₂ pattern of cytokines. J Allergy clinic immunology. 1998 December; 953-960.
- 7-Lisa Cameron, et al: Evidence for local Eosinophil Differentiation with in Allergy nasal Mucosa: inhibition with solvble IL5-Receptor. The Journal of immunology 2000, 164; 1538-1545.
- 8-Weschra et al: Topical antifungal of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, double blind clinical trial; Allergy clinic immunol; Volume 113, Number 6; 1127-1128.
- 9-Jen u et al: Intranasal antifungal treatment on 51 patients with chronic Rhino sinusitis. J Allergy clin immunol. 2002, December; 862-866.
- 10-Jens U Ponikau et al: Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphopterin B: A randomized, placebo-controlled, double blind pilot trial. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; 2005, January 125-131.
- 11-Michael C et al: Quantitative Analysis of fungal DNA in chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope; 2004 March; 467-471.
- 12-Alma Ricchetti MD et al: effect of antifungal nasal lavage with amphotricin B on nasal polyposis. 2002 April 119; 261-263.
- 13-Micheal D, Catten et al: Detection of fungi in the nasal mucosa using polymerase chain Reaction laryngoscope 111. 2001 March; 399-403.
- 14-Donald C, lanza MD, et al: Adult Rhino sinusitis defined Otolaryngology head and neck surgery. 1997, September (117); 51-57.
- 15-David osgusthorpe et al: Adult Rhinosinusitis diagnosis and management Annual clinical focus on allergies and asthma. 2001 January; 69-76.

- 16-Jason Grecnberg MD: current management of nasal polypsis. Grand Rounds archives at Baylor. 2000, March.
- 17- Marek L Kowalsk: Rhinosinusitis and nasal polypsis in aspirin sensitive and aspirintolerant patients: are they different? Thorax, 2000, 581-586.
- 18- Lars Malm: Assessment & staging of nasal polypsis. Acta Oto-laryngologica (Stockh). 1997,117;465-467.
- 19-- Brett James Green et al: Allergen detection from 11 fungal species before and after germination. J Allergy clin immunol 2003;111;285-289.
- 20- Jonn P, et al: Technical reports: Evidence for the diagnosis and treatment of Acute Uncomplicated Sinusitis in children: A systemic overview. Pediatrics. 2001; September.
- 21- Staging for rhinosinusitis; Otolaryngology- Head&Neck Surgery.1997,Part 2 ,Volume 117,Number 3.
- 22-Noman ashraf et al:Determination of the " incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis . Otolaryngology- Head&Neck Surgery 2001 .November 483-486.
- 23-Sevng-Heon Shin et al: Effect of topical Amphotricin-B on Expression of Cytokines in Nasal Polyyps .Acta otolaryngol 2004;124:1174-1177.
- 24-JAY et al :Psychometric and Clinimetric Validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test.(SNOT-20).Department of Otolaryngology- Head&Neck Surgery 2002 January 41-47.
- 25-Hannes et al :Esinophilic Fungal Rhinosinusitis :A Common Disorder in Europe?Laryngoscope 113:February2003:264-269.
- 26-Berrylin et al :Eosinophilic Mucin Rhinosinusitis :A Distinct Clinicopathological Entity.Laryngoscope 110:May 2000:799-813.
- 27- Jayson Greenberg :From the Grand Round Archive at Baylor. Current Management of Nasal Polyposis ; September 3,1998 .
- 28- Bent et al :Antifungal Activity Against Allergic Fungal Siusitis Organisms.Laryngoscope 106(11):November 1996:1331-1334.
- 29-Thomas et al:Prospective analysis of sinus symptoms and correlation with paranasal computed tomography scan..Department of Otolaryngology- Head&Neck Surgery .2001 July 40-43.
- 30-Sevng-Heon Shin et al:Chronic rhinosinusitis :An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi.J Allergy Clin Immunol 2004 December 1369-1375.
- 31-Joseph et al :Innate Immunity of the Sinonasal Cavity..Department of Otolaryngology- Head&Neck Surgery 2004 ,130:1374-1380.