

## بررسی تأثیر وانکومایسین موضعی در حذف استاف اورئوس در پولیپوز سینونازال بعد از جراحی آندوسکوپی سینوس جوانه جهانشاهی<sup>۱\*</sup>، داریوش یزدانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

<sup>۲</sup> دستیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: جوانه جهانشاهی، استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. ایمیل: jahanshahi287@gmail.com

DOI: 10.21859/hums-23041

### چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۵/۰۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۹/۲۸

### واژگان کلیدی:

پولیپ

سینوس‌های پارا نازال

استافیلوکوک اورئوس

وانکومایسین

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

**مقدمه:** پولیپوز سینونازال بیماری شایعی است و تئوریهای مختلفی در پاتوژنز آن بیان شده است که یکی از تئوری‌های عمده در ایجاد پولیپوز سینونازال، تأثیر سوپراآنتی‌ژن‌های استاف اورئوس و بیوفیلیم میکروبیال می‌باشد. هدف این مطالعه، تعیین تأثیر وانکومایسین موضعی بر حذف استاف اورئوس از مخاط سینوس در بیماران مبتلا به پولیپوز سینونازال به دنبال جراحی بود.

**روش کار:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو کور، ۳۵ نفر از بیمارانی که تحت جراحی پولیپ سینوس قرار گرفتند و کشت استاف اورئوس نمونه سینوس آنها پیش از جراحی مثبت بود وارد طرح و به دو گروه تقسیم شدند. برای گروه مورد، شستشوی بینی با محلول نرمال سالین حاوی وانکومایسین و برای گروه شاهد نیز شستشوی بینی با محلول نرمال سالین به مدت هشت هفته تجویز شد. در پایان ماه دوم همه بیماران تحت آندوسکوپی بینی قرار گرفته و کشت استاف برای همه بیماران انجام شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمونهای دقیق فیشر و t دو نمونه مستقل تجزیه و تحلیل گردید. حد معنی داری تفاوت میانگین‌ها نیز ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** کشت استاف در ماه دوم، در گروه مورد به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد استفاده از محلول موضعی وانکومایسین در از بین بردن استاف به دنبال جراحی، تأثیر داشته باشد.

### مقدمه

یافت شده است در حالی که این رقم در مورد جمعیت عمومی ۲۵٪ می‌باشد، همچنین آنالیز بافتی پولیپ، از وجود نقش سوپراآنتی‌ژنی در تقریباً ۵۰٪ بیماران مبتلا به پولیپوز سینونازال حمایت می‌کند [۳].

در سال ۲۰۱۳، پژوهشگران نشان دادند بیمارانی که هنگام عمل جراحی آندوسکوپی سینوس، از نظر استاف اورئوس مثبت بودند، پس از جراحی، نتیجه اولیه ضعیف‌تری (early postoperative outcomes) براساس معیارهای آندوسکوپی و علائم بالینی داشتند [۴]. لدامنطقی خواهد بود که بازبین بردن بیوفیلیم استافی بتوان به نتایج درمانی قابل قبول‌تری دست یافت. اگرچه تاکنون درمان اختصاصی برای بیوفیلیم‌ها وجود نداشته، با این وجود یافتن و ریشه کنی آنها، اولویتی مهم به شمار می‌رود.

آنتی بیوتیک‌های سیستمیک با توجه به عوارض احتمالی در استفاده طولانی و محدودیت در رسیدن به دوز مؤثر در محل هدف به نظر نقش قابل توجه و برجسته‌ای در حذف

رینوسینوزیت مزمن یک مشکل جدی در صنعت بهداشت و درمان است و منابع معتبر بر این عقیده‌اند که حدود ۱۰ درصد از جمعیت، تحت تأثیر علائم مزمن یا راجعه مربوط به آن قرار گرفته‌اند. رینوسینوزیت مزمن منجر به بروز مشکلاتی می‌شود که از آن بین می‌توان به ایجاد و گسترش پولیپ‌های بینی - در نتیجه التهاب مزمن و انسداد را نام برد [۱]. تئوری‌های مختلفی در پاتوژنز پولیپوز سینونازال مطرح شده است که یکی از تئوری‌های برجسته و شناخته شده بر پایه سوپراآنتی‌ژن‌های استاف اورئوس و بیوفیلیم میکروبیال می‌باشد [۲].

استافیلوکوک اورئوس شایع‌ترین باکتری جدا شده از موکوس بینی در بیماران مبتلا به پولیپوز سینونازال می‌باشد و آگزوتوکسین‌های استاف ممکن است نقشی کلیدی در ایجاد پولیپوز ایفا کنند [۲]. در برخی منابع استاف اورئوس در کشت حاصل از حفره بینی ۷۵٪ بیماران مبتلا به پولیپوز سینونازال

زرف‌های کاملاً مشابه، بر چسب A و B زده شد و پزشک معاینه‌کننده بیمار، خود بیمار، و تحلیلگر آماری هیچ یک از محتوای محلول‌های برچسب خورده آگاهی نداشتند.

هر دو گروه به مدت هشت هفته تحت درمان دارویی قرار گرفتند:

- برای گروه مورد (مداخله)، شستشوی بینی با ۲۰ میلی‌لیتر از محلول نرمال سالین حاوی وانکومايسين به غلظت یک گرم در لیتر، ۳ بار در روز به مدت ۸ هفته تجویز شد.
- برای گروه شاهد (مقایسه) نیز شستشوی بینی با ۲۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین، ۳ بار در روز به مدت ۸ هفته تجویز شد.

در پایان ماه دوم درمان، همه بیماران به صورت سرپایی ویزیت و تحت آندوسکوپی بینی قرار گرفتند. طی آندوسکوپی، نمونه با سوآپ استریل از مآتوس میانی جهت کشت گرفته شد و از نظر بروز عوارض احتمالی نیز بررسی انجام گردید. همچنین در پایان ماه ۶ مجدداً بیماران به صورت سرپایی ویزیت و تحت آندوسکوپی قرار گرفتند و در این مرحله براساس معیارهای آندوسکوپی بینی اندازه پولیپ بررسی گردید. (بدون مشاهده پولیپ: ۰، پولیپ محدود به مئآتوس

میانی: ۱، گسترش پولیپ به داخل حفره بینی: ۲) پس از اتمام دوره طرح، براساس فهرست واگذاری دارو مشخص شد که کدام گروه مورد و کدام گروه شاهد بوده‌اند. تمامی اطلاعات به دست آمده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ شده، با استفاده از آزمون‌های دقیق فیشر و t دو نمونه مستقل تجزیه و تحلیل گردید. در تمام آزمون‌های فوق سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

### یافته‌ها

در این طرح مجموعاً ۳۵ نفر که نتایج کشت استتاف مثبت داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران مورد مطالعه در گروه مورد  $11/97 \pm 40/82$  سال و در گروه شاهد  $10/92 \pm 42/2$  سال بود.

در گروه‌های مورد و شاهد، به ترتیب ۸۲/۴ و ۸۳/۳ درصد از افراد مورد بررسی مرد و ۱۷/۶ و ۱۶/۷ درصد زن بودند. آزمون‌های t دو نمونه مستقل و مجذور کای نشان دادند که دو گروه از لحاظ سن و جنس همگن بودند ( $P > 0/05$ ).

همانگونه که در جدول ۱ مشاهده می‌شود در گروه مورد، کشت استتاف ماه دوم ۱۷/۶ درصد از بیماران مثبت و ۸۲/۴ درصد منفی بوده و در گروه کنترل نیز استتاف ماه دوم ۶۱/۱ درصد از بیماران مثبت و ۳۵/۵ درصد منفی بوده اندو با توجه به ارزش P، می‌توان نتیجه گرفت که اختلاف نسبت استتاف منفی‌های

بیوفیلیم‌ها ندارند درحالی‌که آنتی‌بیوتیک‌های موضعی به صورت irrigation به دلیل توانایی در دستیابی مناسب به نقطه هدف در مخاط سینونازال و عوارض اندک سیستمیک، انتخابی مناسب می‌باشند. این توانایی به ویژه در درمان بیوفیلیم‌ها مهم است چرا که درمان آنها به غلظت‌های بالاتری از دارو نیازمند است. مطالعات اخیر invitro نشان داده‌اند که افزایش غلظت آنتی‌بیوتیک به کار رفته در روش موضعی، در از بین بردن بیوفیلیم‌های استتاف اورئوس مؤثر است [۵].

با توجه به نقش مهم و مؤثر بیوفیلیم استتاف اورئوس در پاتوژنز پولیپوز سینونازال، و همچنین تأثیر آن در کاهش نتایج بیماران بعد از درمان جراحی یافتن روشی مؤثر و کم‌عارضه جهت حذف استتاف اورئوس از مخاط سینوس، می‌تواند نویدبخش درمانی مؤثر در بیماران مبتلا به پولیپ سینونازال و پیشگیری از عود باشد بر همین اساس این مطالعه با هدف تعیین تأثیر وانکومايسين موضعی در حذف استتاف اورئوس از مخاط سینونازال بیماران مبتلا به پولیپوز انجام گرفت.

### روش کار

این مطالعه، به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو کور انجام گرفت. جامعه آماری آن، بیماران ۱۸ تا ۷۰ ساله مبتلا به سینوزیت مزمن همراه با پولیپوز بودند که از مهر ۹۲ تا مهر ۹۳، کاندید عمل جراحی آندوسکوپی سینوس در بیمارستان بعثت همدان بودند و کشت استتاف آن‌ها مثبت گزارش شده بود. وجود همزمان اختلالات سیستم ایمنی، بیماری‌های سیستمیک مثل دیابت، نارسایی مزمن کلیه، بدخیمی‌ها، سیستمیک فیبروزیس، بیماری‌های گرانولوماتوز، و بارداری معیارهای خروج افراد از این مطالعه بودند.

برای تمام بیماران، در حین عمل جراحی نمونه کشت میکروبی با سوآپ استریل، از دهانه سینوس ماگزیلاری تهیه گردید. مش داخل بینی تمام بیماران، فردای روز عمل خارج شد و بیماران با درمان دارویی قرص لوراتادین و اسپری بینی فلوتیکازون مرخص شدند.

از مجموع ۱۱۱ بیمار پولیپوزی که تحت کشت از ترشحات سینوس ماگزیلا قرار گرفتند ۳۵ نفر (۳۱/۵٪) از نظر استتاف اورئوس مثبت شدند. این بیماران وارد مطالعه شده، به صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. برای تصادفی سازی از روش برگه‌های تصادفی (block randomization) چهارتایی استفاده شد و به منظور کور سازی مطالعه، تهیه محلول‌های حاوی وانکومايسين (مداخله) و نرمال سالین (دارونما) توسط داروساز همکار طرح انجام شد. بر روی

وجود دارد، اما سؤال در مورد بهترین گزینه همچنان باقی است. اگر چه درمان ضد میکروبی خوراکی و داخل وریدی به طور سنتی تجویز شده است ولی طی چند سال گذشته، استعمال موضعی این عوامل برای درمان CRS محبوبیت بیشتری یافته‌اند [۴].

عوامل ضد میکروبی موضعی به دلیل توانایی آنها در دسترسی محدود و موضعی به مخاط سینوس و به حداقل رساندن اثرات سیستمیک، نسبت به مصرف داروهای خوراکی ترجیح داده می‌شوند. این ویژگی به خصوص در درمان بیوفیلم، که در آن غلظت‌های بالاتر از آنتی بیوتیک‌ها معمولاً مورد نیاز است، مهم به نظر می‌رسد [۷]. هرچند تا کنون شواهد کافی برای حمایت از تأثیر واضح آنتی بیوتیک‌های موضعی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن با پولیپوز وجود نداشته است [۵] و مطالعات انگشت شماری به بررسی تأثیر آنتی بیوتیک‌های موضعی به دنبال عمل جراحی پولیپ بینی پرداخته‌اند. آنتی بیوتیک‌هایی که در این مطالعات به کار رفته‌اند عمده‌اً محلول‌های مویروسین ۰/۴٪ و توبرامایسین ۰/۰۸٪ و نتومایسین بوده‌اند که در خصوص توبرامایسین و نتومایسین نتایج غیر مؤثر بوده است. [۵، ۷] ولی تا کنون هیچ کدام از این مطالعات تأثیر وانکومایسین موضعی را بررسی نکرده بودند. بطور مثال در مطالعه‌ای که سایبرلینگ و همکارانش در سال ۲۰۱۳ انجام دادند، حین آنتروستومی و پس از انجام بیوپسی، محل عمل جراحی در یک طرف بینی با مویروسین موضعی و سمت دیگر بینی با سالیسیل شستشو داده شد. ۷ تا ۱۰ روز پس از جراحی نیز مجدداً بیوپسی از محل گرفته شد. نتایج مطالعه نشان داد که مقدار استاف اورئوس در سمت شستشو داده شده با مویروسین به طور معنی داری کاهش یافته است [۴].

در این مطالعه به بررسی اثر وانکومایسین موضعی در از بین بردن استاف اورئوس در ترشحات سینوس‌های پارانازال نیز پرداخته شده است. وانکومایسین آنتی بیوتیکی ایمن از دسته گلیکوپپتیدهاست که بویژه بر گونه استاف از طریق مهار سنتز دیواره مؤثر می‌باشد و محلول آماده شده تا ۱۴ روز در یخچال قابل نگهداری است

بر طبق یافته‌های مطالعه حاضر، رشد استاف اورئوس در کشت نمونه حاصل از ترشحات بینی در ماه دوم بعد از جراحی، در گروهی که از وانکومایسین موضعی استفاده کرده بودند، به طور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۴ مورد کشت منفی در گروه مورد در برابر ۷ مورد در گروه شاهد). ضمناً اندازه پولیپ‌ها شش ماه پس از جراحی در گروه مورد به طور معنی داری کوچکتر از گروه شاهد بود. بنابراین

ماه دوم در دو گروه آزمون و کنترل معنی دار بوده است.

جدول ۱: مقایسه فراوانی کشت استافیلوکوکوس اورئوس در ماه دوم پس از جراحی و درمان موضعی با محلول وانکومایسین در گروه‌های مورد مطالعه			
کشت ماه دوم	شاهد، فراوانی (%)	مورد، فراوانی (%)	ارزش P
منفی	۷ (۳۸/۹)	۱۴ (۸۲/۴)	
مثبت	۱۱ (۶۱/۱)	۳ (۱۷/۶)	۰/۰۱

شش ماه بعد از جراحی میانگین اندازه پولیپ در گروه شاهد  $1/15 \pm 0/83$  و در گروه مورد  $0/33 \pm 0/11$  بود که اختلاف معنی داری بین بزرگی پولیپ در دو گروه وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۲: مقایسه تأثیر مداخله انجام شده بر اندازه پولیپ در قبل و شش ماه پس از جراحی			
بزرگی پولیپ	شاهد، فراوانی (%)	مورد، فراوانی (%)	ارزش P
قبل از جراحی	۳/۱۶ (۰/۸۷)	۳/۰۵ (۰/۷۴)	۰/۰۶
شش ماه بعد از جراحی	۰/۸۳ (۱/۱۵)	۰/۱۱ (۰/۳۳)	۰/۰۱

لازم بذکر است در طی انجام مطالعه حاضر هیچ مورد عارضه‌ای مشاهده نگردید.

## بحث

همانگونه که پیشتر اشاره شد رینوسینوزیت مزمن با پولیپوزیس بیماری شایعی است که تئوریهای مختلفی در پاتوژنز آن مطرح شده که یکی از تئوریهای رایج نقش سوپر آنتی ژن استاف اورئوس میباشد که به نظر می‌رسد با تحریک ترشح مدیاتورهای التهابی در اپیتلیوم سینونازال منجر به تغییرات پایدار بافتی و بروز پولیپ و تشدید آن گردد. همچنین با توجه به شیوع بالای استاف در بیماران پولیپ [۲] و نقش آن در پاتوژنز و نتایج ضعیف پس از جراحی [۴] بدیهی است که با حذف استاف نتایج درمانی بهتری حاصل شود.

عود پولیپ بینی پس از عمل جراحی سینوس رایج است (۱۵-۲۵٪) اما فراوانی و شدت عود بسته به درمان دارویی است که ممکن است پس از هر مداخله جراحی استفاده شود [۶]. و این امر بر اهمیت درمان موثرتر پولیپ به منظور پیشگیری از عود می‌افزاید.

گزینه‌های مختلفی برای درمان رینوسینوزیت مزمن با پولیپوز

می‌توان نتیجه گرفت که مداخله ما (استفاده از وانکومایسین موضعی به دنبال جراحی پولیپ بینی) تأثیر قابل توجهی در ریشه کنی این باکتری از فضای بینی داشته است.

### سپاسگزاری

بر خود لازم میدانیم که از حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی همدان در انجام این طرح تقدیر و تشکر نماییم. این مطالعه دارای گواهی تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۶/۳۵/۹/۷۱۳/پ بوده و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران نیز با کد 201312299014N20 به ثبت رسیده است. ضمناً نتایج آن با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

### نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن همه موارد فوق، به نظر می‌رسد استفاده از وانکومایسین موضعی به دنبال جراحی پولیپ سینوس بینی، می‌تواند در ریشه کنی استاف اریوس مؤثر باشد و با توجه به اینکه وجود استاف اریوس یکی از پاتوژن‌های مهم پولیپ سینونازال می‌باشد. لذا منطقی خواهد بود اگر چنین فرض شود که با یافتن شیوه‌های مؤثر و آسان و کم

### REFERENCES

1. Flint P, Haughey B, Lund V, Niparko J, Robbins T, Thomas R. Cummings otolaryngology: head and neck surgery. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2014.
2. Bernstein JM, Allen C, Rich G, Dryja D, Bina P, Reiser R, et al. Further observations on the role of Staphylococcus aureus exotoxins and IgE in the pathogenesis of nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2011;121(3):647-55. DOI: 10.1002/lary.21400 PMID: 21344448
3. Karosi T, Sziklai I, Csomor P. Low-frequency ultrasound for biofilm disruption in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: in vitro pilot study. *Laryngoscope*. 2013;123(1):17-23. DOI: 10.1002/lary.23633 PMID: 22893599
4. Seiberling KA, Aruni W, Kim S, Scapa VI, Fletcher H, Church CA. The effect of intraoperative mupirocin irrigation on Staphylococcus aureus within the maxillary sinus. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3(2):94-8. DOI: 10.1002/alr.21076 PMID: 23192968
5. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123(10):2347-59. DOI: 10.1002/lary.24066 PMID: 23553558
6. Esmatinia F. Recurrent sinonasal polyposis after the endoscopic sinus surgery. *Rev Clin Med*. 2014;1(2):86-92.
7. Comstock RH, 3rd, Lam K, Mikula S. Topical antibiotic therapy of chronic rhinosinusitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12(2):88-95. DOI: 10.1007/s11908-010-0085-4 PMID: 21308504

## Effect of Topical Vancomycin on Eradication of Staphylococcus aureus in Sinonasal Polyposis After Functional Endoscopic Sinus Surgery

Javaneh Jahanshahi <sup>1,\*</sup>, Darush Yazdani <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of ENT, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Resident, Department of ENT, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* Corresponding author: Javaneh Jahanshahi, Assistant Professor, Department of ENT, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. E-mail: jahanshahi287@gmail.com

DOI: 10.21859/hums-23041

Received: 25.07.2016

Accepted: 18.12.2016

### Keywords:

Polyyps

Nasal Sinuses

Staphylococcus aureus

Vancomycin

### How to Cite this Article:

Jahanshahi J, Yazdani D. Effect of Topical Vancomycin on Eradication of Staphylococcus aureus in Sinonasal Polyposis After Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Sci J Hamadan Univ Med Sci.* 2017;23(4):288-292. DOI: 10.21859/hums-23041

© 2017 Hamadan University of Medical Sciences.

### Abstract

**Introduction:** One of the main theories in development of sinonasal polyposis involves the effect of Staphylococcus aureus super antigens and microbial biofilm. The aim of this study was to evaluate the effect of topical vancomycin on Staphylococcus aureus removal from sinus mucosa following surgery.

**Methods:** In this randomized triple-blind clinical trial, 35 patients, who underwent sinus polyp surgery and whose sinus culture was positive for Staphylococcus aureus before surgery, were divided to two groups. For the case group, nasal irrigation with normal saline solution containing vancomycin and for the control group, nasal irrigation with normal saline solution was administered for eight weeks. During the second month of treatment, all patients underwent nasal endoscopy. Patients were assessed for Staphylococcus aureus culture during the second month. All data were analyzed using two independent samples t-test and Fisher's exact tests. The level of statistical significance was considered as  $P < 0.05$ .

**Results:** Culture of Staphylococcus aureus in the second month was significantly lower in the case group than the control one ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that the use of topical vancomycin solution has an effect on eradication of Staphylococcus aureus in sinonasal polyposis after surgery.