

# تأثیر داروی میتومايسين C موضعی طی عمل داکریوسیستورینوستومی بر نتیجه جراحی در بیماران مبتلا به انسداد اکتسابی مجرای اشکی

دکتر علیرضا زندی<sup>۱</sup>، دکتر فهیمه ندافی

## چکیده مقاله

ناشناخته، مجرا دچار التهاب و احتقان مکرر و طولانی مدت شده و پس از ۶ ماه معمولاً با فیبروز، تنگی و انسداد دائمی همراه می‌شود. انسداد مداوم در مجرای نازولاکریمال باعث ترشح دائمی و مزمن چرک و در صورت عدم درمان داکریوسیستیت حاد به شکل درد و تورم شدید ناحیه ساک اشکی و تشکیل آبسه و سلولیت اربیت می‌شود که معمولاً در روش استاندارد جراحی بعدی نیز مشکلاتی را ایجاد خواهد کرد (۴). درمان قطعی افراد مبتلا عمل جراحی داکریوسیستیک رینوستومی (DCR) بوده که حدود ۹۰٪ موفقیت‌آمیز می‌باشد (۵).

عارضه مهم و شایع این عمل، شکست عمل به دلیل تشکیل بافت فیبروز و گرانولاسیون در محل استئوتومی و فلاپ‌ها مخصوصاً در هفته ۶ تا ۸ بعد از عمل می‌باشد (۴). عمل DCR مجدد به دلیل از بین رفتن مخاط بینی و ساک اشکی و تغییر آناتومی محل عمل با مشکلات بیشتری همراه بوده و میزان موفقیت آن به حدود ۷۰٪ کاهش می‌یابد (۳).

بر اساس مطالعات، عمل DCR از جمله جراحی‌هایی است که با درد و خونریزی بیشتری نسبت به سایر اعمال چشمی همراه بوده و مخصوصاً عمل مجدد با نارضایتی بیشتری برای بیمار همراه خواهد بود (۵).

عدم موفقیت عمل به صورت برگشت علائم بیمار (اشک ریزش شدید) و ناتوانی شستشوی مجرا در معاینه بیان می‌شود. ایجاد نسج فیبروتیک در محل عمل در مطالعات مختلف به عنوان عامل اصلی شکست درمان مطرح شده است (۶-۹). رشد بافت فیبروز، اسکار، گرانولاسیون که حین پروسه ترمیم اتفاق می‌افتد، سطح استئوتومی ایجاد شده را کاهش می‌دهد.

روند ترمیم معمولاً پس از آسیب شروع شده که طی آن به دنبال آزاد شدن واسطه‌های التهابی از سلول‌های خونی که از انتهای عروق باز مخصوصاً در محل جمع می‌شوند، فیبروبلاست‌ها نیز به آنجا کشیده شده و این سلول‌ها در واقع مسئول اصلی تولید و سنتز رشته‌های کلاژن و ایجاد گرانولاسیون می‌باشند. حداکثر تعداد فیبروبلاست‌ها در روزهای دوم و پنجم پس از آسیب مشاهده می‌شود. بنابراین اگر تکثیر فیبروبلاست‌ها را در محل استئوتومی و فلاپ‌های مخاطی (بینی و ساک اشکی) کاهش دهیم، نتیجه عمل مساعدتر خواهد شد.

یکی از روش‌هایی که برای کاهش شکست مطرح شده گذاشتن

**مقدمه.** شایع‌ترین علت اشک ریزش، انسداد مسیر خروج اشک از طریق کانال نازولاکریمال می‌باشد و قطعی‌ترین روش درمان، انجام عمل جراحی داکریوسیستورینوستومی (DCR) است. عارضه مهم عود علائم است. علی‌رغم ارایه روشهای گوناگون میزان شکست ۱۰ درصد است و جراحی مجدد هم برای جراح و هم برای بیمار مشکلات عمده‌ای را به وجود می‌آورد. با توجه به اینکه علت اصلی شکست به وجود آمدن بافت فیبروز در محل استئوتومی و فلاپ‌ها و بسته شدن آن می‌باشد، در این مطالعه تأثیر یک ماده آنتی‌فیبروز به نام میتومايسين C بر نتیجه عمل DCR بررسی شد.

**روشها.** در این کارآزمایی بالینی، ۱۱۰ بیمار مبتلا به انسداد اشکی اکتسابی اولیه به روش آسان از بین مراجعین به بیمارستان فارابی انتخاب و به صورت تصادفی به دو گروه مداخله و شاهد تقسیم شدند. سپس هر دو با روش استاندارد DCR و توسط یک جراح مورد عمل قرار گرفتند. در گروه شاهد یک نوار کتان و در گروه مداخله نوار کتان آغشته به میتومايسين C با غلظت ۰/۲mg/CC در محل استئوتومی گذاشته شد و بعد از نیم ساعت از طریق بینی خارج شد. آنگاه هر دو گروه، ۱، ۳ و ۶ ماه بعد در درمانگاه معاینه و نتایج ثبت گردید.

**نتایج.** هر دو گروه از نظر سنی و جنسیت شرایط یکسان و مشابهی داشتند. همه بیماران گروه مورد مطالعه در هر سه نوبت معاینه بدون علامت بودند در حالیکه در ۵ نفر از گروه شاهد مجدداً علائم ظاهر گردید. (۰/۰۱ < P). از این ۵ نفر، ۳ نفر در یک، ۱ نفر در ۳ و ۱ نفر در ۶ ماهه اول دچار علامت شدند. بیماران گروه مورد مطالعه تنها ۳ نفر خونریزی بعد از عمل داشتند.

**بحث.** به نظر می‌رسد استفاده از میتومايسين C طی عمل DCR بتواند بدون ایجاد عارضه منجر به کاهش عدم موفقیت شود.

● واژه‌های کلیدی: مجرای نازولاکریمال، میتومايسين C، DCR، فلاپ، استئوتومی.

## مقدمه

اشک ریزش مداوم منجر به تاری و کاهش دید در بیماران مخصوصاً به هنگام مطالعه و رانندگی شده و در بسیاری از شغل‌های حساس عارضه‌ای مشکل آفرین می‌باشد (۱-۳). هرگاه مسیر خروج اشک در هر قسمت از طول مسیر بسته شود منجر به بروز علائم در بیمار می‌گردد. انسداد به شکل مادرزادی و یا اکتسابی دیده می‌شود.

شایع‌ترین علت اکتسابی، نوع Primary در بزرگسالان بوده که به علت

۱- گروه چشم‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

استفاده شده، ساده است یا آغشته به میتومايسين اطلاع داشت. سرانجام نتایج معاینات و عوارض حاصله در فواصل زمانی یک، سه و شش ماه بعد از عمل جراحی ثبت گردید. در پیگیری بیماران، کسانی که عود علائم داشته و یا در تست Irrigation (عبور مایع سالین از پانکتوم به وسیله سرنگ و ورود آن به حلق) منفی بودند دلیل شکست عمل شناخته شدند. نتایج از طریق آزمون آماری  $\chi^2$  در نرم‌افزاری SPSS بررسی و  $P < 0/05$  از نظر آماری ارزشمند در نظر گرفته شد.

### نتایج

بیماران هر دو گروه از نظر سنی بین ۲۰ تا ۶۰ سال سن داشتند. پراکندگی رده‌های سنی مختلف نیز یکسان بود. میانگین سنی گروه مورد مطالعه  $41 \pm 8/5$  سال و گروه شاهد  $44 \pm 12/8$  سال بود. از نظر جنسیت در هر دو گروه حدود سه چهارم بیماران را زنان و مابقی را مردان تشکیل می‌دادند. از ۵۵ مورد بیمار گروه مورد مطالعه ۲ مورد به دلیل عدم دسترسی و پیگیری منظم از مطالعه خارج و از ۵۳ مورد باقی مانده، همگی در یک، سه و شش ماه بعد از عمل پیگیری شدند که هیچ یک برگشت علائم نداشتند. همچنین از ۵۰ مورد گروه شاهد، ۵ مورد به علت فوق‌الذکر از مطالعه حذف شدند و از ۵۰ مورد باقی مانده، ۵ مورد دچار برگشت علائم شدند ( $P < 0/01$ ). از ۵ مورد، ۳ مورد یک ماه، ۱ مورد ۳ ماه و ۱ مورد شش ماه بعد از عمل دچار شکست درمانی شدند.

در گروه مورد مطالعه نیز ۳ مورد خونریزی شدید بعد از عمل مشاهده شد که ممکن است جزو عوارض مصرف میتومايسين C باشد و نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

### بحث

هدف این تحقیق یافتن پاسخ این سؤال بود که آیا استفاده از میتومايسين به طور موضعی حین عمل DCR بر روی میزان شکست مؤثر است؟ بر اساس نتایج، در گروه شاهد حدود ۱۰٪ شکست عمل به صورت برگشت علائم بیمار (اشک ریزش، خیس بودن مداوم چشم) و یا (عدم ورود سرم شستشو به حلق بیمار در معاینات بعد از عمل) مشاهده شد که این میزان شکست مانند مطالعات سایرین قابل انتظار بود (۵).

در پیگیری شش ماهه این بیماران بیشترین میزان برگشت علائم در یک تا سه ماهه اول یعنی همان زمانی که حداکثر فیروز در طی مرحلهٔ ترمیم اتفاق می‌افتد، دیده شد.

از طرفی در گروه مورد مطالعه در هیچ یک از نوبت‌های مراجعه تا شش ماه پس از عمل بروز مجدد علائم مشاهده نشد.

با توجه به تشابه سنی دو گروه، عامل سن نمی‌تواند پاسخگوی تفاوت به وجود آمده باشد. عامل جنسیت نیز در نتیجهٔ عمل تأثیر نداشت.

در یک کارآزمایی بالینی، مساحت ناحیه استوتومی از طریق آندوسکوپ و به صورت کامپیوتری اندازه‌گیری و نتایج دو گروه شاهد و مورد

سیلیکون تیوب می‌باشد که تحقیقات نشان داده حتی به دلیل تحریک مداوم مخاط بینی در مواردی می‌تواند منجر به تشکیل گرانولوم و فیروز بیشتر شده و میزان بهبودی پس از عمل را به ۸۶٪ می‌رساند (۱۰). اولین بار در سال ۱۹۹۶ موادی از ترکیبات پترولئوم حین عمل استفاده شد و طبق نتایج آنها حدود ۵٪ باعث افزایش بهبودی نتیجه عمل شد (۱۱).

دومین ماده به کار گرفته شده میتومايسين C می‌باشد. میتومايسين C نوعی آنتی‌بیوتیک گرفته شده از Streptomyces Caespitosus است که پس از فعال شدن آنزیمی در بافت همچون ماده آلیله‌کننده عمل کرده و مراحل تکثیر سلولی را بخصوص در فاز G و S متوقف می‌سازد. این ماده به دلیل خاصیت Cytocidal اکثر سلول‌های پایه‌ای ناحیه را از بین می‌برد. مطالعات نشان داده مصرف میتومايسين موضعی بخصوص در نواحی مخاطی که براحتی جذب شده و دنوکسیفیه شدن آن هم دیرتر انجام می‌گیرد به صورت دوز واحد می‌تواند از تکثیر آینده سلول‌هایی که حتی در زمان Exposure، DNA سنتز نکرده‌اند ممانعت به عمل آورد و از طرفی مخصوصاً دیده شده که در اعمال جراحی چشمی اثر آنتی‌پرولیفراتیو میتومايسين بر روی فیروبیلاست‌ها اثر دائمی است و نه یک اثر موقت (۱۲). براساس سابقه‌ای که مصرف این ماده در عمل فیلترینگ گلوکوم و عود مکرر ناخنک با مکانیسم مشابه دارد، می‌توان انتظار داشت که در عمل DCR نیز مؤثر واقع شود.

از آنجا که تاکنون روش مؤثری برای افزایش موفقیت DCR وجود نداشت، در این پژوهش سعی شده تا با تکیه بر مطالعات دیگر اثر میتومايسين C در کاهش شکست عمل DCR مورد بررسی قرار گیرد (۲).

### روشها

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور تعداد ۱۱۰ بیمار از بین مراجعین به درمانگاه چشم پزشکی بیمارستان فارابی (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) از تاریخ ۱۳۷۹ تا ۱۳۸۰ به صورت نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند. کلیه بیماران افراد مبتلا به انسداد مجرای اشکی اکتسابی اولیه بوده و تشخیص آنها به وسیله تست Regurgitation (ماساژ ساک اشکی) تأیید شد. سایر علل انسداد از جمله ترومای قبلی، DCR قبلی، مصرف دارو، پرتو درمانی و ضایعات پاتولوژیک بینی در آنها رد شده و ضمناً رضایت به استفاده از میتومايسين C حین عمل DCR داشتند.

۱۱۰ بیمار به طور متناسب از نظر سنی و جنسی به صورت تصادفی و بر حسب شماره شناسنامه به دو گروه ۵۵ نفری مورد مطالعه و شاهد تقسیم شدند. سپس بیماران به روش استاندارد و به وسیله یک جراح در بیمارستان فارابی مورد عمل جراحی DCR قرار گرفتند. بعد از تهیه فلاپ‌ها در گروه کنترل یک گاز ساده و در گروه مورد مطالعه یک نوار کتان آغشته به میتومايسين C با غلظت  $0/2 \text{ mg/ml}$  گذاشته شد که بعد از ۳۰ دقیقه از طریق بینی خارج گشت. بیماران از اینکه در کدام گروه قرار می‌گیرند، اطلاعی نداشتند. همچنین تنها دستیار جراح از اینکه نوع مش (نوار کتان)

تحقیق دیگری که بر روی DCR داخلی آندوسکوپی و به وسیله لیزر انجام شد با پیگیری ۷۲ ماه اختلاف میزان موفقیت در گروه میتومايسين ۹۹/۲٪ در مقایسه با گروه شاهد ۸۹/۶٪ را نشان داد (۱۶).

بررسی مجدد اثر میتومايسين با پیگیری ۶ ماهه و بر اساس علایم ذهنی بیمار نیز نشان داد که در گروه مورد ۹۸/۵٪ و در گروه شاهد ۸۸/۵٪ نتیجه عمل رضایت‌بخش بوده است (۱۷).

در مقایسه غلظت‌های متفاوت میتومايسين در عمل DCR اثربخشی آن با افزایش غلظت بیشتر شده ولی این تفاوت معنی‌دار نبوده است (۱۸). در تجربه حاضر در گروه میتومايسين غلظت آن ۲mg/cc انتخاب شده زیرا با توجه به مطالعه قبلی اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین غلظت بیشتر آن مشاهده نشد. همچنین اکثر غلظت‌های استفاده شده در بقیه موارد نیز ۲mg/cc بود. زمان استفاده ۳۰ دقیقه در نظر گرفته شد که در مطالعات قبلی بیشترین تأثیر آنتی‌فیبروز را در این مدت ذکر کرده‌اند (۲، ۱۷).

نتیجه‌ای که از کلیه مطالعات و تحقیق حاضر به دست آمده در همه موارد اختلاف قابل ملاحظه‌ای را در برگشت علائم بین دو گروه نشان داده است که این امر می‌تواند نشان دهد که میتومايسين C چسبندگی‌های اطراف ناحیه Septo - Osteotomy و دهانه کانالی‌کول مشترک را کاهش داده و باعث چروکیدگی مخاط ناحیه شده، از ایجاد بافت اسکار نیز جلوگیری کند. به این طریق می‌توان نتیجه اعمال جراحی DCR را بهبود بخشید.

را در یک پیگیری شش ماهه مقایسه شد که حاصل آن در گروه شاهد بلافاصله پس از عمل، یک، سه و شش ماهه اول به ترتیب ۱۵، ۱۲، ۱۰ میلی‌متر و در گروه مورد مطالعه ۶۶، ۲۹، ۲۷/۹، ۲۷/۱ میلی‌متر بود (۲).

این مقایسه نشان داد بیشترین کاهش وسعت ناحیه استئوتومی در یک و سه ماه اول اتفاق افتاده و از آن پس ثابت می‌ماند، همچنین در نهایت اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین دو گروه پس از شش ماه وجود دارد (۲). این نتیجه می‌تواند عود بیماری در گروه شاهد مطالعه ما به خصوص در سه ماهه اول و عدم عود در گروه مورد مطالعه را تأیید نماید.

میانگین سنی در گروه شاهد مطالعه مذکور  $55 \pm 9/5$  سال و در گروه مورد مطالعه  $52 \pm 14/7$  بوده است (۲).

در سال ۱۹۹۸ مطالعه‌ای بر روی DCR به روش آندوسکوپی انجام شد که طی آن نیز دو گروه بر حسب مصرف یا عدم مصرف میتومايسين موضعی در نظر گرفته شده و با پیگیری ۱۸ ماهه اختلاف قابل ملاحظه‌ای بین نتیجه عمل آنها مشاهده شد (۱۳). همین مطالعه در سال ۲۰۰۰ توسط گروهی دیگر تکرار شده و نتیجه مشابه به دست آمد (۱۴).

مطالعه دیگر نشان داد که در عمل DCR داخلی به وسیله لیزر در کسانی که حتی برای بار دوم جراحی شده‌اند در گروه شاهد میزان عود خیلی بیشتر از گروه مورد بوده که در آنها میتومايسين با همان غلظت ۲mg/CC و به مدت فقط ۵ دقیقه مصرف شده است (۱۵).

## مراجع

- 1- Katowitz JA, low JE. Lacrimal drainage surgery. In: Tasman W, Jaeger EA. Duan's clinical ophthalmology. Philadelphia, Lippincott Raven 1996.
- 2- Kao SC, liao CI, Tseng JH, Chen MS, Hov PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. Ophthalmology 1997; 104(1): 86-91.
- 3- Patrinely JR. Gigatelli JW. Dacryocystorhinostomy. In: linberg JV. Lacrimac Surgery. New York, Churchill Livingstone Co. 1988: 151-160.
- 4- Levine MR. Dacryocystorhinostomy. In: Levin MR. Occuloplasty surgery. Boston, Butter worth Heinemann 1996: 37-47.
- 5- Tarbet KJ, Custer PL. External dacryocystorhinostomy. Surgical Success, patient satisfaction, and economic cost Ophthalmology 1995; 102 (7): 1065-70.
- 6- Mc Pherson SD, Egeiston D. Dacryo cystorhinostomy: a review of 106 operations. Am J Ophthalmol 1981; 47: 328-31.
- 7- Mavriello JA Jr, Vadehra VK. External Dacryocystorhinostomy without mucosal flaps: comparision of petroleum Jelly gauze nasal packing with gelatin sponge nasal packing. Ophthalmology 1996; 27(7): 605-11.
- 8- Allen K, Berlin AJ. Dacryo cystorhinostomy failure: association With nasolacrimal silicone intubation. Ophthalmic Surg 1989; 20: 486-9.
- 9- Mc lachlan DI, Shannon GM, Flanagan JC. Results of dacryo cystorhinostomy analysis of the reoperations. Ophthalmic Surg 1980; 11: 427-30.
- 10- Katowitz JA. Dacryocystorhinostomy associated with silicon intubation opht surgery. JV 1990; 21(3): 228-230.
- 11- Pico G. A modified technique of external dacryo cystorhinostomy. Am J Ophthalmol 1981; 72: 679-90.
- 12- Bruce C, Henderson M, George F, Nardin A. Anti fibrosis agents: Pharmacologic inhibition of wound healing. In: Thom J Zimmerman. Textbook of ocular pharmacology. Philadelphia, Lippincott Raven 1997: 297-311.

- 13- Zilelioglu G, Ugurbas S, Anadolu Y, Akiner M, Akturk T. Adjunctive use of mitomycin C on endoscopic lacrimal surgery. *Br J Ophthal* 1998; 82(1): 63-6.
- 14- Selig Yk, Biesman Bs, Rebeiz EE. Topical application of mitomycin C in endoscopic dacryo cystorhinostomy. *Am J Rhinol* 2000; 14(3): 205-7.
- 15- Woo KI, Moon SH, Kim YD. Transcanalicular laser assisted revision of failed dacryo cystorhinostomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29(6): 451-5.
- 16- Camara JG, Bengzon AV, Henson RD. The Safety and efficacy of mitomycin C in endonasal endoscopic laser assisted dacryo cystorhinostomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000; 16(2): 114-8.
- 17- Liao SI, Kao Sc, Tsekg JH, Chen Ms, Hou Pk. Results of intraoperative mitomycin C application in dacryo cystorhinostomy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84(8): 903-6.
- 18- You YA, Fang CT. Intraoperative mitomycin C in dacryo cystorhinostomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2001; 17(2): 115-9.