

## تأثیر استفاده از میتوماپسین - C موضعی در درمان تنگی های خوش خیم مری

علیرضا مومنی<sup>۱</sup>، محمد مجلسی<sup>۱</sup>، ناصر ابراهیمی دریانی<sup>۲</sup>، محمدرضا کرامتی<sup>۳</sup>، پیمان حبیب‌اللهی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>دستیار فوق تخصصی بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۲</sup>استاد، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۳</sup>پژوهشگر، دستیار جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۴</sup>پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

### چکیده

#### زمینه و هدف

روش استاندارد درمان تنگی های خوش خیم مری استفاده از بوژیناژ و یا دیلاتاسیون مری با بالون است. اغلب موارد تنگی های مری به این درمان ها پاسخ می دهند اما در حدود دو سوم بیماران نیاز به دیلاتاسیون مجدد پیدا می کنند. جهت جلوگیری از ایجاد تنگی مجدد از برخی داروها نیز استفاده شده است که از جمله آنها می توان به میتوماپسین - C اشاره کرد. این دارو آنتی بیوتیکی است که خواص ضد نفوپلاسمی دارد و سبب مهار تکثیر فیبروبلاست ها، کاهش تولید کلاژن و هم چنین کاهش تشکیل اسکار می شود.

#### روش بررسی

در این مطالعه ۱۲ بیمار مبتلا به تنگی های خوش خیم مری طی آذر ۱۳۸۶ لغایت بهمن ۱۳۸۷ در بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران آندوسکوپی شدند و محل تنگی با گلوله پنبه ای آغشته به محلول میتوماپسین - C تماس داده شد. سپس انواع پاسخ به درمان به شکل عدم موفقیت، موفقیت نسبی و موفقیت کامل دسته بندی شد.

#### یافته ها

میانگین تعداد دفعات استفاده از میتوماپسین - C در بیماران ما  $3 \pm 4$  بار بود. میانگین فاصله بین دفعات انجام آندوسکوپی قبل از استفاده از میتوماپسین - C در بیماران ما  $11 \pm 3/5$  هفته و پس از استفاده از این دارو  $4/3 \pm 8/5$  هفته بود. درمان در ۴ نفر از ۱۲ بیمار با موفقیت کامل همراه بود. هم چنین در ۵ نفر از ۱۲ بیمار موفقیت نسبی در درمان حاصل شد و در ۳ نفر از ۱۲ بیمار نیز درمان موفقیت آمیز نبود.

#### نتیجه گیری

درمان های محافظه کارانه ای مانند دیلاتاسیون در درمان تنگی های خوش خیم مری بر درمان های تهاجمی تر نظیر درمان انسز یونال ارجحیت دارند، هر چند باید این نکته را در نظر داشت که دیلاتاسیون به خودی خود می تواند خطر تنگی مجدد را افزایش دهد. اما به نظر می رسد همراهی دیلاتاسیون با استفاده از یک محلول موضعی میتوماپسین - C ضمن بی خطر بودن، نتایج بهتری نیز به همراه دارد و نیاز به دیلاتاسیون های بعدی را کاهش می دهد.

کلیدواژه: تنگی مری، دیلاتاسیون، میتوماپسین - C

گوارش / دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۷، ۲۲۳-۲۲۷

#### زمینه و هدف

تنگی های خوش خیم مری علل متعددی دارند که از آن جمله می توان به بیماری های پپتیک معده، ریفلاکس معده به مری (GERD) و بلع مواد سوزاننده اشاره کرد. در حدود ۷۰-۶۰٪ این تنگی های خوش خیم، ناشی از

نویسنده مسئول: تهران، خیابان ولی عصر، بالاتر از ظفر، نبش کوچه شهید

ناصری، پلاک ۱۳۰، طبقه دوم

تلفن: ۸۸۷۹۳۸۹۶-۰۲۱

نمابر: ۸۸۷۹۹۴۴۶-۰۲۱

پست الکترونیک: nebrahim@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۱/۰۶

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۰۹

بیماری پپتیک هستند که در آنها زخم های مخاطی ایجاد شده توسط اسید

معده، سبب ایجاد تنگی در مری می شود. (۲۱)

روش استاندارد درمان تنگی های خوش خیم مری استفاده از بوژیناژ و یا

دیلاتاسیون مری با بالون است. از این روش ها می توان در تنگی های ناشی

از بیماری پپتیک، ریفلاکس معده به مری، تنگی های بعد از جراحی و نیز بلع

مواد سوزاننده استفاده کرد. (۳-۶)، اغلب موارد تنگی های مری به این

درمان ها پاسخ می دهند، گرچه در حدود دو سوم بیماران نیاز به دیلاتاسیون

مجدد پیدا می کنند، و گاهی نیز اقدامات جراحی مانند برداشتن قسمتی از

مری که دچار تنگی است، اجتناب ناپذیر خواهد بود. (۱-۶)، مکانیسم

عمده ای که در عود تنگی پس از درمان اولیه دخالت دارد فیبرینوژن بیش از

حد در هنگام التیام زخم، تشکیل کلاژن و اسکار است. (۷-۹)

جهت جلوگیری از ایجاد تنگی مجدد از برخی داروها نیز استفاده شده است که از جمله آنها می توان به استفاده موضعی از استروئیدها اشاره کرد. اما در مصرف این داروها اختلاف نظر وجود دارد و برخی نیز نتایج امیدوارکننده ای نداشته اند. (۱۰-۱۳). با توجه به مکانیسم ایجاد تنگی به نظر می رسد جلوگیری از تولید کلاژن، فیبرینوز و یا ایجاد تغییراتی در میزان تولید و نیز شکل آن می تواند در کاهش ایجاد تنگی های مری موثر باشد (۱۰ و ۱۴ و ۱۵)، میتومایسین - C، آنتی بیوتیکی است که از استرپتومایسین کایز پیتوزوس\* به دست می آید. (۱۶)، خواص ضد نئوپلاسمی دارد و سبب مهار تکثیر فیبروبلاست ها، کاهش تولید کلاژن و هم چنین کاهش تشکیل اسکار می شود. (۱۷)، اخیراً مطالعاتی در زمینه تاثیر این دارو بر کاهش ایجاد تنگی های مجدد مری انجام شده است که اثر بخشی نسبتاً مناسبی را نشان داده است. (۲۰-۱۸)، با توجه به نقش موثر تشکیل کلاژن در ایجاد تنگی های مجدد مری و هم چنین تاثیر میتومایسین - C در مهار تولید کلاژن و نیز با توجه به اثرات مثبتی که در مطالعات محدود قبلی مشاهده شده بود، ما هم بر آن شدیم تا تاثیر استفاده موضعی از میتومایسین - C را در درمان و جلوگیری از عود تنگی های مجدد مری برای اولین بار در ایران در تعدادی از بیماران بیمارستان امام خمینی مورد بررسی قرار دهیم.

### روش بررسی

در این مطالعه ۱۴ بیمار ۱۷ تا ۴۳ ساله که برای انجام دیلاتاسیون جهت درمان تنگی های خوش خیم مری به طور مرتب به بخش آندوسکوپی گوارش مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران مراجعه می کردند، شرکت داشتند که ۲ نفر از آنها بنا به دلایل شخصی در طی انجام طرح از مطالعه خارج شدند، از این رو در نهایت ۱۲ بیمار که ۸ نفر از آنها زن و ۴ نفر مرد بودند در مطالعه باقی ماندند. مطالعه از آذر ماه ۱۳۸۵ تا بهمن ماه ۱۳۸۶ در بخش آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی تهران انجام شد. ۹ مورد از موارد تنگی مری در مطالعه ماناشی از بلع مواد سوزاننده، ۲ مورد ناشی از ریفلاکس معده به مری (GERD) و ۱ مورد ناشی از وجود لوله بینی - معده ای (NG Tube) به مدت طولانی بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل خوش خیم بودن تنگی مری و تمایل بیمار برای شرکت در مطالعه بود. هم چنین هر بیماری که در طی انجام مطالعه مشخص می شد که تنگی وی از نوع بدخیم بوده است از مطالعه خارج می شد. جهت بیماران شرکت کننده در مطالعه ابتدا فواصل و دفعات انجام دیلاتاسیون قبل از تجویز میتومایسین - C ثبت شد تا پس از شروع مطالعه بتوان نتایج به دست آمده را با نتایج قبل از مصرف میتومایسین - C مقایسه کرد. قبل از شروع طرح برای تمام بیماران نحوه انجام کار و هم چنین مزایا و مضرات احتمالی توضیح داده شد و رضایت نامه کتبی از همه آنها برای شرکت در مطالعه گرفته شد. برای همه بیماران قبل از شروع آندوسکوپی ۵ میلی گرم

آمیول دیازپام برای ایجاد تسکین و هم چنین ۰/۵ میلی گرم آمپول آتروپین جهت کاهش ترشحات مخاط به صورت وریدی تجویز شد. سپس در هر نوبت، دیلاتاسیون جهت بیماران با استفاده از ۳-۲ سایز متوالی دیلاتاتور Savary انجام شد. در نوبت اول بعد از انجام دیلاتاسیون طول تنگی با استفاده از آندوسکوپ اندازه گیری شد. بعد از انجام دیلاتاسیون ابتدا با استفاده از گلوله پنبه ای خشک شده، سپس یک گلوله پنبه ای که کاملاً به محلول میتومایسین - C (۲/۰ mg/ml) آغشته شده بود، با آندوسکوپ به محل دیلاته شده مالیده شد و به مدت ۲ دقیقه در آن محل نگه داشته شد. جهت جلوگیری از تماس دارو با مخاط سالم یک کلاهک (مورد استفاده در بندلیگاسیون) در سر آندوسکوپ قرار داده شده و پنبه آغشته به دارو قبل از رسیدن به محل مورد نظر در مری، در داخل آن قرار داده شده و تا محل تنگی هدایت می شد. پس از انجام این کار بیماران به مدت یک ساعت در بخش آندوسکوپی از نظر ایجاد عوارض احتمالی تحت نظر قرار گرفتند. پس از پایان درمان، بیمارانی که درمان آنها موفقیت آمیز بود برای مدت ۳ ماه از نظر عود پیگیری شدند و برای بیمارانی که درمان در آنها موفقیت آمیز نبود یا از نتیجه آن راضی نبودند، روش های دیگر در نظر گرفته شد. انواع پاسخ به درمان به شکل عدم موفقیت، موفقیت نسبی و موفقیت کامل دسته بندی شدند که در آن عدم موفقیت به معنی عدم تغییر در فاصله مراجعات جهت انجام دیلاتاسیون و یا کاهش فاصله مراجعات، موفقیت نسبی به معنی افزایش فاصله زمانی مراجعات جهت انجام دیلاتاسیون (حداقل به میزان ۲ برابر) بود. موفقیت کامل نیز به معنی عدم نیاز به دیلاتاسیون مجدد و احراز امتیاز صفر در معیار عینی و عبور آسان و بدون مشکل دستگاه آندوسکوپی از محل تنگی در پیگیری های انجام شده (هر ۶ هفته و تا ۳ نوبت) بود. در نهایت داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

### یافته ها

در مطالعه ما مجموعاً ۱۲ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۴ نفر از آنها مرد و ۸ نفر زن بودند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی در این مطالعه ۸/۲ ± ۲۷ سال بود. در مطالعه حاضر حداقل طول تنگی مری در بیماران ۲/۰۶ ± ۴/۵ سانتی متر بود. هم چنین میانگین تعداد دفعات استفاده از میتومایسین - C در بیماران ۳ ± ۴ بار بود. میانگین فاصله بین دفعات انجام آندوسکوپی قبل از استفاده از میتومایسین - C در بیماران ۱ ± ۳/۵ هفته و پس از استفاده از این دارو ۳/۴ ± ۸/۵ هفته بود. برای بررسی بهتر نتایج درمان، ما از یک معیار کیفی استفاده کردیم و پاسخ به درمان را به سه دسته موفقیت کامل، موفقیت نسبی و عدم موفقیت درمان، تقسیم کردیم که شرح آن در قسمت روش بررسی آمده است. بر این اساس درمان در ۴ نفر از

\* Streptomyces Caespitosus

دیلاتاسیون ها پس از مصرف دارو در یک مورد افزایش و در یک مورد کاهش یافته بود. در یک مورد نیز فاصله میان انجام دیلاتاسیون ها قبل و بعد از استفاده از میتومایسین - C تغییری نکرده بود (جدول ۱).

۱۲ بیمار موفقیت کامل داشت. هم چنین در ۵ نفر از ۱۲ بیمار موفقیت نسبی در درمان حاصل شد و در ۳ نفر از ۱۲ بیمار نیز درمان موفقیت آمیز نبود. در بیمارانی که پاسخ به درمان موفقیت آمیز نبود، فواصل میان انجام

جدول ۱: مشخصات بیماران و نتایج حاصل

جنس	سن	علت تنگی	طول تنگی (سانتی متر)	تعداد دفعات دیلاتاسیون قبل از مصرف میتومایسین - C	فواصل دیلاتاسیون قبل از مصرف میتومایسین - C (هفته)	تعداد دفعات استفاده از میتومایسین - C	متوسط فاصله بین استفاده از میتومایسین - C (هفته)	نتیجه درمان
زن	۲۳	موادسوزاننده	۴	۲۳	۳	۳	۷	موفقیت نسبی
مرد	۱۹	موادسوزاننده	۷	۸	۲	۹	۳	ناموفق
زن	۲۰	موادسوزاننده	۵	۱۲	۴	۴	۱۰	موفقیت نسبی
مرد	۲۴	موادسوزاننده	۳	۱۲	۵	۲	۱۴	موفقیت کامل
زن	۲۷	موادسوزاننده	۴	۵	۳	۶	۸	موفقیت نسبی
زن	۱۸	موادسوزاننده	۵	۱۹	۳	۷	۷	موفقیت نسبی
زن	۱۷	موادسوزاننده	۴	۱۶	۲	۷	۲	ناموفق
مرد	۳۵	ریفلاکس	۲	۲	۴	۳	۱۳	موفقیت کامل
زن	۳۱	موادسوزاننده	۳	۵	۴	۲	۱۴	موفقیت کامل
مرد	۳۲	موادسوزاننده	۶	۳	۳	۲	۹	موفقیت نسبی
زن	۳۵	لوله بینی - معده ای	۹	۱۷	۴	۳	۳	ناموفق
زن	۴۳	ریفلاکس	۲	۳	۵	۱	-	موفقیت کامل
میانگین								
		۴/۵ ± ۲	۱۰ ± ۷	۳/۵ ± ۱	۴ ± ۳	۸/۵ ± ۴/۳		

که در اصل یک آنتی بیوتیک است دارای اثرات مهاری بر تکثیر فیبر و بلاست ها نیز می باشد. مکانیسم این اثر مهاری، از طریق باند شدن آن با DNA و مهار سنتز RNA وابسته به DNA است که از این طریق تکثیر فیبر و بلاست ها و تولید ایلیف کلژن را کاهش می دهد. (۱۰)، این دارو پیش از این نیز به عنوان یک عامل ضد فیروز و برای جلوگیری از ایجاد اسکار در درمان انسداد مجرای اشکی، آترزی کوان، انسدادهای لارنکس و تراشه با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته بود. (۳۰-۲۲)، هم اکنون نیز در درمان تنگی های مکرر مری مورد استفاده قرار می گیرد. (۱۷ و ۲۳ و ۳۴-۳۱)، در مطالعه ای که بر روی ۴ کودک با تنگی های مقاوم به دیلاتاسیون صورت گرفته است، ۳ نفر برای مدت ۲۴ ماه بدون علامت بوده اند و تنها در یکی از موارد دیلاتاسیون و تجویز مجدد دارو صورت گرفته است. نکته جالب در این مطالعه این بود که تمامی ۴ کودک قبل از مطالعه بین چهار تا ده بار دیلاتاسیون دریافت کرده بودند. (۳۱)، در مطالعه دیگری نیز اثر بخشی این روش بر ۱۲ بیمار مبتلا به بدخیمی های سر و گردن و تنگی مری ناشی از آن گزارش شده است. در این مطالعه در یک پیگیری ۱۹ ماهه میزان دیسفاژی و وضعیت تغذیه بیماران نسبت به وضعیت پایه به طور

## بحث

اثر بخشی دیلاتاسیون در درمان تنگی های مری در مطالعات مختلف از ۷۶ تا ۹۶ درصد متغیر است. (۱۸ و ۱۹)، هر چند علت اصلی عود این تنگی ها نامشخص است اما فیبرینوژن بیش از حد در هنگام التیام زخم و یا ایجاد تروما حین دیلاتاسیون می تواند از علل احتمالی آن باشد. در این موارد اغلب دیلاتاسیون های مکرر مورد نیاز است که این مساله خود خطر عوارض و عود تنگی را افزایش می دهد. استفاده از لیزر نیز به عنوان درمان تنگی های مری روش چندان مقبولی نیست، چون ممکن است سبب افزایش ایجاد فیروز شود. قرار دادن استنت های سیلیکونی در جلوگیری از تنگی، تا حدود ۵۰ درصد موثر بوده است، اما عوارض زیادی هم چون جابجایی و یا پائین آمدن استنت سبب کاهش مقبولیت آنها شده است. (۲۰)، از طرف دیگر درمان های تهاجمی تر نظیر درمان انسزینوال با استفاده از الکتروکوتر یا برش توسط آندوسکوپ تنها در تنگی مقاوم ناشی از آناستاموز یا حلقه های شاتزکی توصیه شده است. از این رو درمان های محافظه کارانه (دیلاتاسیون، بوژیناژ و ...) همیشه بر درمان های تهاجمی ارجحیت دارد. (۲۱)، میتومایسین - C

عوارض این دارو هم چون ایجاد زخم، نکروز، آپلازی، آلویسی، تهوع و استفراغ بسیار نادر هستند. (۳۵) و ممکن است در نتیجه استفاده از دوز بالا و یا تزریق سیستمیک دارو ایجاد شوند. به همین علت تجویز این دارو باید حتماً به صورت موضعی و با دوز و غلظت های مناسب انجام شود. هیچ منبعی برای میزان دوز موثر و یا مدت زمان و تعداد دفعات استفاده موضعی از میتومایسین - C وجود ندارد، اما ما از محلول ۰/۲mg/mL استفاده کردیم، هر چند در برخی مطالعات از غلظت های بالاتر و تا ۱ mg/mL نیز بدون هیچ عارضه ای استفاده شده است. (۷)

شایان توجه است که اگر چه این مطالعه اثر بخشی میتومایسین - C را در تعداد کمی از بیماران به ویژه افرادی که طول تنگی در آنها کوتاه است (طول تنگی بین ۲ تا ۳ سانتی متر) نشان می دهد، برای نتیجه گیری دقیق تر باید مطالعات تصادفی با گروه کنترل که میتومایسین - C دریافت نمی کنند، انجام شود. علاوه بر این می توان مطالعات دیگری را جهت مقایسه این روش با سایر روش ها انجام داد.

### نتیجه گیری

درمان های محافظه کارانه ای هم چون دیلاتاسیون در درمان تنگی های خوش خیم مری بر روش های تهاجمی چون درمان انسز یونال برتری دارند، هر چند باید این نکته را مدنظر داشت که دیلاتاسیون به خودی خود می تواند خطر تنگی مجدد را افزایش دهد؛ اما به نظر می رسد همراهی دیلاتاسیون با استفاده از یک محلول موضعی میتومایسین - C ضمن بی خطر بودن، نتایج بهتری نیز به همراه دارد و نیاز به دیلاتاسیون های بعدی را کاهش می دهد.

معناداری پس از استفاده از میتومایسین (۰/۲ میلی گرم میتومایسین در ۰/۴ میلی لیتر نرمال سالین به مدت ۵ دقیقه) بهبود یافته بود. علاوه بر این هیچ عارضه ای ناشی از میتومایسین در بیماران دیده نشده است. (۳۳)، مطالعاتی نیز بر روی موش صحرایی انجام شده است که این مطالعه میتومایسین - C را در درمان ضایعات سوزاننده و جلوگیری از تنگی موثر ارزیابی کرده است. (۱۰)، در مطالعه ای که مشابه با مطالعه ما توسط آقای کومار\* صورت گرفته است بیماران با این روش به طور متوسط ۳/۴ بار تحت دیلاتاسیون و درمان با میتومایسین - C قرار گرفتند. این رقم در مطالعه ما به طور متوسط ۴/۱ بار بود که با توجه به مدت زمان کمتر تماس با میتومایسین - C در مطالعه ما قابل توجیه است. (۳۴)، در این مطالعه ۱۲ بیمار مبتلا به تنگی مری را با استفاده از محلول موضعی میتومایسین - C درمان شدند که در نهایت در ۴ نفر (۳۳/۳٪) موفقیت کامل، در ۵ نفر (۴۱/۷٪) موفقیت نسبی و در ۳ نفر (۲۵٪) عدم موفقیت حاصل شد. هم چنین در هیچ یک از بیماران ما عوارض جانبی ناشی از میتومایسین - C مشاهده نشد. به نظر می رسد که استفاده از این روش درمان ضد فیبر و بلاستی بر استفاده از استروئیدها برتری داشته باشد، زیرا استروئیدها بیش از آنکه تاثیری در جهت کاهش اسکار داشته باشند، از جهت ضد التهابی بودنشان بر حل مشکل تاثیر گذار هستند. غلظت میتومایسین استفاده شده در مطالعات مختلف، متفاوت و اغلب بالاتر از غلظتی است که توسط ما به کار رفته است (۰/۲ mg/mL)، به عنوان نمونه در مطالعه ای که بر روی بیماران مبتلا به بدخیمی های سرو گردن انجام شده بود ۰/۲ میلی گرم میتومایسین - C که در ۰/۴ میلی لیتر نرمال سالین حل شده مورد استفاده قرار گرفته است. (۳۳)، لذا به نظر می رسد که استفاده از غلظت های بالاتر با موفقیت بیشتری همراه باشد.

\* Kumar

## REFERENCES

- Ramage JI Jr, Rumalla A, Baron TH, Pochron NL, Zinsmeister AR, Murray JA, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2419-25.
- Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1999; 117: 233-54.
- Patterson DJ, Graham DY, Smith JL, Schwartz JT, Alpert E, Lanza FL, et al. Natural history of benign esophageal stricture treated by dilatation. *Gastroenterology* 1983; 85: 346-50.
- Ogilvie AL, Ferguson R, Atkinson M. Outlook with conservative treatment of peptic oesophageal stricture. *Gut* 1980; 21: 23-5.
- Hands LJ, Papavramidis S, Bishop H, Dennison AR, McIntyre RL, Kettlewell MG. The natural history of peptic oesophageal strictures treated by dilatation and anti-reflux therapy alone. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 306-9.
- Heran MK, Baird R, Blair GK, Skarsgard ED. Topical mitomycin-C for recalcitrant esophageal strictures: a novel endoscopic/fluoroscopic technique for safe endoluminal delivery. *J Pediatr Surg*. 2008; 43: 815-8.
- Daher P, Riachy E, Georges B, Georges D, Adib M. Topical application of mitomycin- C in the treatment of esophageal and tracheobronchial stricture: a report of 2 cases. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 9-11.
- Lan LC, Wong KK, Lin SC, Sprigg A, Clarke S, Johnson PR, et al. Endoscopic balloon dilatation of esophageal strictures in infants and children: 17 years' experience and a literature review. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1712-5.
- Jayakrishnan VK, Wilkinson AG. Treatment of oesophageal strictures in children: a comparison of fluoroscopically guided balloon dilatation with surgical bouginage. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 98-101.
- Türkyılmaz Z, Sönmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen S, et al. Mitomycin-C prevents strictures in

- caustic esophageal burns in rats. *J Surg Res* 2005; 123: 182-7.
11. Pintus C, Manzoni C, Nappo S, Perrelli L. Caustic ingestion in childhood: Current treatment possibilities and their complications. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 109-12.
  12. Cadranel S, Scaillon M, Goyens P, Rodesch P. Treatment of esophageal caustic injuries: experience with high-dose dexamethasone. *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 97-102.
  13. Keskin E, Okur H, Koltuksuz U, Zorludemir U, Olcay I. The effects of steroid treatment on corrosive oesophageal burns in children. *Eur J Pediatr Surg* 1991; 1: 335-8.
  14. Butler C, Madden JW, Davis WM, Peacock EE Jr. Morphologic aspects of experimental esophageal lye strictures. Pathogenesis and pathophysiologic correlations. *J Surg Res* 1974; 17: 232-44.
  15. Butler C, Madden JW, Davis WM, Peacock EE. Morphologic aspects of experimental esophageal lye strictures. Effects of steroid hormones, bougienage and induced larynxism on acute lye burns. *Surgery* 1977; 81: 431-5.
  16. Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P. Antineoplastic agents. In J. G. Hardman, L. E. Limbird, and A.G. Gilman, editors, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 2nd ed. New York: McGraw- Hill press, 2001. p.1389-459.
  17. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Demirtola A, Karabulut R, Poyraz A, Gülen S, et al. Mitomycin-C prevents strictures in caustic esophageal burns in rats. *J Surg Res* 2005; 123: 182-7.
  18. Huet F, Mougenot JF, Saleh T, Vannerom Y. Esophageal dilatation in pediatrics: study of 33 patients. *Arch Pediatr* 1995; 2: 423-30.
  19. Tsai JY, Berkery L, Wesson DE, Redo SF, Spigland NA. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over two decades. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 778-83.
  20. Broto J, Asensio M, Vernet JM. Results of a new technique in the treatment of severe esophageal stenosis in children: poliflex stents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 203-6.
  21. Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:142-52.
  22. Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. *Ophthalmology* 1997; 104: 86-91.
  23. Rahbar R, Jones DT, Nuss RC, Roberson DW, Kenna MA, McGill TJ, et al. The role of mitomycin in the prevention and treatment of scar formation in the pediatric aerodigestive tract: friend or foe?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 401-6.
  24. Penafiel A, Lee P, Hsu A, Eng P. Topical mitomycin-C for obstructing endobronchial granuloma. *Ann Thorac Surg* 2006;82:22-3.
  25. Perepelitsyn I. Endoscopic treatment of laryngeal and tracheal stenosis has mitomycin -C improved the outcome?. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 16-20.
  26. Annino Jr DJ, Goguen LA. Mitomycin C for the treatment of pharyngoesophageal stricture after total laryngopharyngectomy and microvascular free tissue reconstruction. *Laryngoscope* 2003; 113: 1499-502.
  27. Simpson CB, James JC. The efficacy of mitomycin-C in the treatment of laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* 2006; 116: 1923-5.
  28. Ubell ML, Ettema SL, Toohill RJ, Simpson CB, Merati AL. Mitomycin-c application in airway stenosis surgery: analysis of safety and costs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 403-6.
  29. Phillips PS, Amonoo-Kuofi K, Hore ID, Atherton DJ, Albert DM. Successful treatment of laryngeal stenosis in laryngonycho-cutaneous syndrome with topical mitomycin-C. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 75-7.
  30. Senders CW. Use of mitomycin-C in the pediatric airway. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12: 473-5.
  31. Uhlen S, Fayoux P, Vachin F, Guimber D, Gottrand F, Turck D, et al. Mitomycin-C: an alternative conservative treatment for refractory esophageal stricture in children?. *Endoscopy* 2006; 38: 404-7.
  32. Afzal NA, Albert D, Thomas AL, Thomson M. A child with oesophageal strictures. *Lancet* 2002; 359: 1032.
  33. Gillespie MB, Day TA, Sharma AK, Brodsky MB, Martin-Harris B. Role of mitomycin in upper digestive tract stricture. *Head Neck* 2007; 29: 12-7.
  34. Kumar A, Bhatnagar V. Topical application of mitomycin-C in corrosive esophageal strictures. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2005; 10: 25-7.
  35. Hueman EM, Simpson CB. Airway complications from topical mitomycin- C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 831-5.