دکتر خوش‌سیرت شاهرخ ۱*
دکتر صدرحسینی سیدموسی ۲
دکتر ساعدی بابک ۲

۱- استادیار گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه آزاد اسلامی
۲- دانشیار گروه گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی نویسنده مسؤول:** مجتمع بیمارستان امام خمینی، بخش گوش و حلق و بینی

تلفن: ۲۲۷۵۵۳۳۶

نشانی الکترونیکی:
SmSadrho@gmail.com

مجله علمي سازمان نظام پزشكي جمهوري اسلامي ايران، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳: ۱۲۹-۱۳٤

● **مقاله تحقيقي** کد مقاله: ۱۲

اثر میتومایسین C در جلوگیری از چسبندگی پس از عمل در جراحی اندوسکوپی عملکردی سینوس (FESS)

چکیده

زمینه: اين مطالعه به منظور بررسي اثر ميتومايسين در جلوگيري از چسبندگي پس از جراحي اندوسكوپي عملكردي سينوس در سينوس‌هاي اتموئيد در بيمارستان امام خميني طي سال‌هاي ۹۱-۹۰ انجام شده است.
روش کار: در اين مطالعه مداخله‌اي ۳۰ بيمار مبتلا به پان رينوسينوزيت مقاوم به درمان مراجعه‌كننده به بيمارستان امام خميني تهران طي سال‌هاي ۹۱-۹۰ وارد مطالعه شدند ودر يك گروه آنها بعد از انجام عمل جراحي اندوسكوپي عملكردي سينوس از ميتومايسين و در گروه ديگر از نرمال سالين استفاده شد و در نهايت ميزان چسبندگي و شدت آن و عوارض در دو گروه در فواصل يك و شش ماه تعيين و مقايسه شدند.
يافته‌ها: بعد از گذشت يك ماه از عمل جراحي شش نفر (۷/۸۵ درصد) در سمت ميتومايسين C و شش نفر (۷/٦٦ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي جزئي و يك نفر (۳/۱٤ درصد) در سمت ميتومايسين C و سه نفر (۳/۳۳ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي كامل بعد از عمل شدند. بعد از گذشت شش ماه، هشت نفر (۹/۸۸ درصد) در سمت ميتومايسين C و شش نفر (٦۰ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي جزئي و يك نفر (۱/۱۱ درصد) در سمت ميتومايسين C و چهار نفر (٤۰ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي كامل بعد از عمل شدند. فراواني موارد چسبندگي و شدت آن و نيز عوارض درماني در دو گروه ميتومايسين C و نرمال سالين تفاوت آماري معناداري بعد از يك ماه و پس از شش ماه از آغاز درمان نداشتند.
نتیجه‌گیری: براساس نتايج حاصل از اين مطالعه و مقايسه آنها با ساير مطالعات انجام شده در اين زمينه چنين استنباط مي‌شود كه ميتومايسين C تأثيري در پيشگيري از چسبندگي‌هاي بعد از اعمال جراحي اندوسكوپي عملكردي سينوس و يا كاهش شدت آنها ندارد.
واژگان کلیدي: عمل جراحي سينوس عملكردي، ميتومايسين C، چسبندگي

مقدمه

التهاب سينوس‌هاي پارانازال (سينوزيت) با شيوعي برابر ۲/۱۵ درصد از جمله بيماري‌هاي شايع در بالغين مي‌باشد. در بررسي‌هاي انجام شده ۴/۲۲% از بيماران حداقل يك بار به علت سينوزيت خود به اورژانس مراجعه كرده و ۶/۳۳% از بيماران براي ادامه درمان به متخصصان گوش و حلق و بيني مراجعه مي‌كردند. جراحي اندوسكوپيك سينوس از درمان‌هاي پذيرفته شده براي رينوسينوزيت مزمن مقاوم به درمان آنتي‌بيوتيك مي‌باشد زيرا اين عمل جراحي باعث حفظ عملكرد مژك‌هاي مخاطي مي‌شود و در عين حال مي‌تواند پاتولوژي‌هاي مربوط به بيماري را به صورت مؤثر برطرف كند. مؤثر بودن FESS به طور كامل شناخته شده است هر چند عوارضي چون چسبندگي بعد از عمل جراحي باعث مشكلات و نواقصي بعد از عمل مي‌شود. يكي از عوارض ناشي از اين عمل چسبندگي‌هاي بعد از جراحي مي‌باشد كه سبب كاهش كيفيت اعمال جراحي و در نهايت نارضايتي بيماران مي‌شوند.مطالعات گذشته ميزان بروز چسبندگي بعد از FESS را ۱۱-۳۶% نشان داده است و از اين ميان ۱-۲% نياز به مداخله جراحي دارند. براي پيشگيري از چسبندگي بعد از جراحي روش‌هاي مختلفي پيشنهاد شده است كه البته با نتايج رضايت بخشي همراه نبوده است.

لذا اتخاذ تدابيري جهت كاهش ميزان بروز چنين عوارضي در اين گونه اعمال جراحي از اهميت به سزايي برخوردار است. امروزه از شيوه‌هاي متعددي به منظور بهبود نتايج اعمال جراحي اندوسكوپي بيني و سينوس استفاده مي‌شود. يكي از روش‌هاي موجود استفاده از داروي ميتومايسين C مي‌باشد كه در مطالعات پيشين بر روي نمونه‌هاي حيواني و نيز نمونه‌هاي محدود انساني اثربخشي متفاوتي را در كاهش ميزان چسبندگي بعد از عمل اندوسكوپي بيني و سينوس نشان داده است. در حقيقت ميتومايسين سي يك نوع آنتي‌بيوتيك مشتق از استرپتومايسس اسپيتوسوس مي‌باشد. در سال ۱۹۵۶ براي اولين بار نقش ضد آنتي‌بيوتيكي ميتومايسين مشخص شد. به تدريج با مشخص شدن اثر آلگاليني اين دارو استفاده از آن جهت شيمي درماني بالاخص در تومورهاي جامد مانند تومور مثانه و دستگاه گوارش رواج پيدا كرد. از طرف ديگر با توجه به اثر ضد پرولیفراسيوني اين دارو از طريق مهار فيبروبلاست‌ها، استفاده از اين دارو به منظور اثر ضد اسكار مدنظر قرار گرفت. هر چند كه برخي از مطالعات نيز عوارضي مانند اختلال در تحرك مژك‌ها و گاه كارسينوژن بودن را براي آن گزارش نموده‌اند. مطالعات زيادي در جهت نقش ضد اسكاري اين دارو به طور مثال در آترزي كوالن و جراحي اندوسكوپيك سينوس صورت گرفته است اما نتايج نامشخص بوده است. لذا با توجه به عدم وجود مطالعات كافي و مستدل در اين زمينه به ويژه عدم مقايسه با دارو نما و نيز عدم وجود مطالعه مشابهي در ايران در مورد سينوس اتموئيد در اين مطالعه به بررسي اثر ميتومايسين C در جلوگيري از چسبندگي پس از جراحي اندوسكوپي عملكردي سينوس در سينوس‌هاي ذكر شده در بيمارستان امام خميني طي سال‌هاي ۹۱-۹۰ پرداختيم.

روش كار

جامعه مورد بررسي در اين مطالعه كارآزمايي باليني ۳۰ نفر از بيماران مراجعه‌كننده به بيمارستان امام خميني تهران در طي سال‌هاي ۹۰ و ۹۱ بودند. نمونه‌هاي مورد مطالعه با استفاده از روش نمونه‌گيري تصادفي ساده انتخاب شدند. مفاد اين مطالعه براساس عهدنامه هلسينكي نوشته شده و پروتكل آن در كميته اخلاق در پزشكي در سازمان نظام پزشكي تصويب شد. شركت‌كنندگان در مطالعه بايد [۱] مبتلا به رينوسينوزيت مزمن دو طرفه مقاوم به درمان [۲] عدم سابقه عمل جراحي FESS در گذشته [۳] عدم حساسيت به ميتومايسينC [۴] عدم وجود اختلال آناتوميك قابل توجه [۵] رضايت براي شركت در مطالعه را به عنوان معيارهاي ورود به مطالعه داشتند. كليه بيماران مبتلا به اختلال زمينه‌اي شامل سيستيك فيبروزيس،كارتاژنر، اختلال موبيليتي مژك‌هاي تنفسي از مطالعه كنار گذاشته شدند. كليه جراحي‌ها توسط يك تيم جراحي و تحت بيهوشي عمومي انجام شدند. لازم به ذكر است كه كليه بيماران تحت عمل جراحي FESS كامل دو طرفه با حفظ شاخك مياني دو طرف قرار گرفتند.

در طي اين مطالعه مداخله‌اي در انتهاي عمل جراحي در يك طرف حفره بيني مش پنبه‌اي آغشته به ۱.۵ سي‌سي ۰.۱ mg/ml داروي ميتومايسين C و در طرف مقابل پنبه اغشته به ۱.۵ سي‌سي نرمال سالين به عنوان دارونما به مدت پنج دقيقه بر روي سقف و ديواره لترال و مديال سينوس اتموئيد قدامي و خلفي و براي بيماران شركت‌كننده قرار داده شد سپس هر دو حفره با نرمال سالين شسته شد. حفره بيني انتخاب شده براي قرارگيري ميتومايسين به صورت تصادفي در نظر گرفته شد. كليه بيماران با دستور يكسان دارويي شامل سفيكسيم ۴۰۰ ميلي‌گرم روزانه به مدت ۱۰ روز و اسپري كورتيكو استروئيد ۲ پاف هر طرف دو بار در روز براي يك ماه مرخص شدند. در نهايت ميزان چسبندگي و شدت آن در سينوس اتموئيد و همچنين علايم بيماري بعد از عمل در دو گروه مورد مطالعه به عنوان پيامد اين كارآزمايي باليني در فواصل يك و شش ماهه تعيين و مقايسه شدند. براي اندازه‌گيري ميزان چسبندگي از مطالعه نياك و همكاران به شرح زير استفاده شد:

الف- چسبندگي بسيار مختصر در محل اتصال شاخك مياني و ديواره لترال

ب- چسبندگي نسبي بين شاخك مياني و ديواره لترال

ج- چسبندگي كامل بين شاخك مياني و ديواره لترال

د- چسبندگي بين شاخك مياني و تيغه بيني

تجزیه و تحلیل داده‌ها

در نهایت پس از جمع‌آوري اطلاعات براي تجزيه و تحليل اطلاعات از نرم‌افزار آماري SPSS نسخه ۲۰ بهره گرفتيم. براي متغيرهاي كيفي فراواني و درصد فراواني و براي متغيرهاي كمي ميانگين و انحراف معيار محاسبه شد. براي بررسي اختلاف در دو گروه از آزمون‌هاي مربع كاي و در صورت لزوم دقيق فيشر استفاده شد. براي تمامي نتايج آزمون‌ها value-Pهاي كمتر از ۰۵/۲ معني‌دار تلقي گرديد.

یافته‌ها

ميانگين سني بيماران شركت‌كننده در مطالعه برابر (۷۲-۱۸) ۵۳/۱۳=۳۷/۳۵ سال بوده و بيشترين فراواني جنسي شركت‌كنندگان در مطالعه را خانم‌ها تشكيل مي‌دادند (۱۸ در مقابل ۱۲). يك ماه بعد از عمل ميزان چسبندگي پس از عمل مشاهده شده در گروه ميتومايسين كمتر از گروه نرمال سالين بوده ولي اختلاف مشاهده شده معني‌دار نبود (P = ۰.۵۶) .شش ماه بعد از عمل جراحي نيز ميزان چسبندگي در گروه دريافت‌كننده ميتومايسين كمتر از گروه نرمال سالين بوده و اين اختلاف نيز معني‌دار نبود (P = ۰.۷۸).
عوارض درماني مشاهده شده بين دو گروه مورد مطالعه اختلاف معني‌داري نداشت. بعد از گذشت يك ماه از عمل جراحي، شش نفر (۷/۸۵ درصد) در سمت ميتومايسين C و شش نفر (۷/۶۶ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي جزئي و يك نفر (۳/۱۴ درصد) در سمت ميتومايسين C و سه نفر (۳/۳۳ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي كامل بعد از عمل شدند. اختلاف آماري معناداري بين شدت چسبندگي بين دو گروه وجود ندارد (P = ۰.۳۸).
بعد از گذشت شش ماه، هشت نفر (۹/۸۸ درصد) در سمت ميتومايسين C و شش نفر (۶۰ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي جزئي و يك نفر (۱/۱۱ درصد) در سمت ميتومايسين C و چهارنفر (۴۰ درصد) در سمت نرمال سالين دچار چسبندگي كامل بعد از عمل شدند. در اين زمان نيز اختلاف آماري معناداري بين شدت چسبندگي بين دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد (P = ۱۵/۰).
هيچگونه عارضه جانبي و سميت موضعي و سيستميك در اين مطالعه ديده نشد. (جدول ۱ و نمودارهاي ۱و۲)

بحث و نتیجه‌گیری

جراحي عملكردي سينوس از درمان‌هاي مهم و اصلي در مبتلايان به اختلاف سينوس مي‌باشد. اين روش عموماً عمل جراحي نسبتاً كم خطري بوده و عوارض كمي نيز دارد [۶]: امروزه از شيوه‌هاي متعددي به منظور كاهش احتمال چسبندگي بعد از عمل به عنوان يكي از عوارض شايع FESS استفاده مي‌شود. يكي از روش‌هاي موجود استفاده از داروي ميتومايسين C مي‌باشد كه در مطالعات پيشين بر روي نمونه‌هاي حيواني و نيز نمونه‌هاي محدود انساني اثر بخشي متفاوتي را در كاهش ميزان چسبندگي بعد از عمل اندوسكوپي بيني و سينوس نشان داده است.
هر چند كه برخي از مطالعات نيز عوارضي مانند اختلال در تحرك مژك‌ها را براي آن گزارش نموده‌اند. لذا با توجه به عدم وجود مطالعه با دوز مذكور ميتومايسين و همچنين عدم مطالعه بر روي سينوس‌هاي اتموئيد و نيز عدم وجود مطالعه مشابه بر روي سينوس اتموئيد در ايران در اين مطالعه به بررسي اثر ميتومايسين C در جلوگيري از چسبندگي پس از جراحي اندوسكوپي عملكردي سينوس در سينوس‌هاي اتموئيد پرداختيم.
در مطالعه حاضر، اختلاف معني‌داري بين ميزان چسبندگي بعد از عمل در فاصله يك و شش ماه بعد از عمل وجود نداشت.همچنين عوارض عمل جراحي نيز در دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معني‌داري با يكديگر نداشتند. همچنين شدت چسبندگي نيز در فاصله يك و شش ماه بعد از عمل جراحي بين بيماران دو گروه مورد بررسي اختلاف معني‌داري نداشت. در مطالعه Anand و همكاران در آمريكا در سال ۲۰۰۴ همانند مطالعه ما ميتومايسين C تفاوتي با دارونما در جهت كاهش چسبندگي بعد از عمل جراحيFESS نداشت [۷].
مطالعه Kim و همكاران در كره جنوبي در سال ۲۰۰۶ نشان داد كه اثر ميتومايسين C تنها در ماه نخست بعد از درمان ديده مي‌شود و بعد از آن نقشي در كاهش چسبندگي ندارد، كه البته در مطالعه ما نه در ماه نخست و نه در ماه ششم اثر معناداري مشاهده نشد [۸].
مطالعه‌اي كه Ingrams و همكاران در آمريكا در سال ۱۹۹۸ انجام دادند، نشان داد كه ميتومايسين C در كوتاه مدت سبب كاهش چسبندگي بعد از اعمال جراحي سينوس مي‌شود [۹]. مطالعه Yamaoka و همكاران در برزيل در سال ۲۰۱۲ نيز همانند مطالعه ما نشان داد كه ميتومايسين C در جهت كاهش چسبندگي بعد از FESS مؤثر نمي‌باشد [۱۰]. مطالعه Venkatraman و همكاران در هند در سال ۲۰۱۲ نشان داد كه ميتومايسين C در كوتاه مدت اثرات ضد چسبندگي در جراحي‌هاي سينوس دارد، اما اثر آن در درازمدت ادامه ندارد كه البته در مطالعه ما نه در يك ماه و نه در شش ماه اثرات مثبتي مشاهده نشد [۱۱]. مطالعه‌اي كه Singh و همكاران در هند در سال ۲۰۱۱ انجام دادند نشان مي‌داد كه ميتومايسين C اثر خوبي در پيشگيري از چسبندگي بعد از عمل جراحي FESS دارد كه با يافته‌هاي به دست آمده در مطالعه ما و اكثر مطالعات مشابه همخواني ندارد [۱۲].

در مطالعه‌اي كه تبائي و همكاران در ايالات متحده در سال ۲۰۰۷ انجام دادند ميتومايسين C به علت داشتن خواص آنتي‌ميتوتيك سبب كاهش چسبندگي در فاز بعد از اعمال جراحي اندوسكوپيك سينوس و بيني شده بود كه با يافته‌هاي مطالعه ما همخواني ندارد [۱۳]. در مطالعه‌اي مداخله‌اي ديگري كه گوپتا و همكاران وي در كشور هند در سال ۲۰۰۶ انجام دادند، ميتومايسين C سبب كاهش چسبندگي در فاز بعد از اعمال جراحي اندوسكوپيك سينوس و بيني مي‌شود كه با يافته‌هاي مطالعه ما در يك راستا قرار ندارد [۱۴]. در مطالعه‌اي كه چانگ و همكاران در ايالات متحده در سال۲۰۰۲ انجام دادند. ميتومايسينC سبب كاهش چسبندگي تا ۱۰ درصد بيشتر در قياس با دارونما در فاز بعد از اعمال جراحي اندوسكوپيك سينوس و بيني مي‌شود كه با يافته‌هاي مطالعه ما همخواني ندارد [۱۵].

در مجموع براساس نتايج حاصل از اين مطالعه و مقايسه آنها با ساير مطالعات انجام شده در اين زمينه چنين استنباط مي‌شود كه ميتومايسين C تأثير قابل توجهي در دراز مدت در پيشگيري از چسبندگي‌هاي بعد از اعمال جراحي FESS در ناحيه سينوس اتموئيد يا كاهش شدت آنها ندارد. البته در انتها توصيه مي‌شود باز هم مطالعات بيشتري در اين زمينه جهت تأييد يافته‌هاي به دست آمده در اين مطالعه انجام گيرد.

جدول شماره ۱- توزیع فروانی متغیرهای مورد مطالعه بین دو گروه مورد بررسی در مطالعه

متغیر مورد بررسی / گروه مورد مطالعه		گروه میتومایسین C	گروه نرمال سالین	value-P
داشتن چسبندگی بعد از عمل در فاصله یک ماه		۷ (%۲۳/۳)	۹ (%۳۰)	۰/۵۶
داشتن چسبندگی بعد از عمل در فاصله شش ماه		۹ (%۳۰)	۱۰ (%۳۳/۳)	۰/۷۸
داشتن عوارض بعد از عمل جراحی		۱ (%۳/۳)	-	۰/۳۱
شدت چسبندگی نسبی بعد از عمل در فاصله یک ماه	نسبی	۶ (%۸۵/۷)	۶ (%۸۵/۷)	۰/۳۸
	کامل	۱ (%۱۴/۳)	۳ (%۳۳/۳)	
شدت چسبندگی نسبی بعد از عمل در فاصله شش ماه	نسبی	۸ (%۸۸/۹)	۶ (%۶۰)	۰/۱۶
	کامل	۱ (%۱۱/۱)	۴ (%۴۰)	

مراجع

1- Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2009 Jul-Aug; 23 (4): 392-5.

2- Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2009 Mar-Apr; 23 (2): 139-44.

3- Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jun;16(3):231-6.

4- Williamson IG, Rumsby K, Benge S, Moore M, Smith PW, Cross M, Little P. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. JAMA. 2007 Dec 5;298(21):2487-96.

5- Tan BK, Lane AP. Endoscopic sinus surgery in the management of nasal obstruction. Otolaryngol Clin North Am. 2009 Apr;42(2):227-40.

6- Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2002 Feb;112(2):310-5.

7- Anand VK, Tabaee A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The Role ofMitomycin C in Preventing Synechia and Stenosis after Endoscopic Sinus Surgery. Am J Rhinol. 2004; 18: 311-14.

8- Kim ST, Gang IG, Cha HE, Ha JS, Chung YS. Effect of mitomycin C on the size of antrostomy after endoscopic sinus surgery. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006; 115: 673-8.

9- Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM. Sinus Surgery: Does Mitomycin C Reduce Stenosis? Laryngoscope. 1998; 108: 883-6.

10- Yamaoka WY, Gregorio LC. The use of mitomycin C to reduca synechia in middle meatus in sinus surhery: preliminary results: Braz Otorhinolaryngol. 2012; 78: 44-50.
11- Venkatraman V, Balasubramanian D, Gopalakrishnan S, Saxena SK, Shanmugasundaram N. Topical Mitomycin C in functional endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012; 269:1791-4.
12- Singh T, Lade H, Natesh V. Role of Mitomycin-C in Prevention of Post Operative Adhesions After Endoscopic Sinus Surgery—A Prospective Study. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011; 63: 249-54.
13- Tabaee A, Brown SM, Anand VK. Mitomycin C and endoscopic sinus surgery:where are we? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Feb; 15(1): 40-3.
14- Gupta M, Motwani G. Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery. J Laryngol Otol. 2006 Nov; 120(11): 921-3.
15- Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 May; 126(5): 468-74.