

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

تلفن: ۲۲۷۵۵۳۳۶

نشانی الکترونیکی:

SmSadrho@gmail.com

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۳: ۱۲۹-۱۳۴

● مقاله تحقیقی      کد مقاله: ۱۲

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

### چکیده

**زمینه:** این مطالعه به منظور بررسی اثر میتوماپسین در جلوگیری از چسبندگی پس از جراحی اندوسکوپی عملکردی سینوس در سینوس‌های اتموئید در بیمارستان امام خمینی طی سال‌های ۹۰-۹۱ انجام شده است.

**روش کار:** در این مطالعه مداخله‌ای ۳۰ بیمار مبتلا به پان ریوسینوزیت مقاوم به درمان مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی تهران طی سال‌های ۹۰-۹۱ وارد مطالعه شدند و در یک گروه آنها بعد از انجام عمل جراحی اندوسکوپی عملکردی سینوس از میتوماپسین و در گروه دیگر از نرمال سالین استفاده شد و در نهایت میزان چسبندگی و شدت آن و عوارض در دو گروه در فواصل یک و شش ماه تعیین و مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** بعد از گذشت یک ماه از عمل جراحی شش نفر (۷/۸۵ درصد) در سمت میتوماپسین C و شش نفر (۷/۶۶ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی جزئی و یک نفر (۳/۱۴ درصد) در سمت میتوماپسین C و سه نفر (۳/۳۳ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی کامل بعد از عمل شدند. بعد از گذشت شش ماه، هشت نفر (۹/۸۸ درصد) در سمت میتوماپسین C و شش نفر (۶۰ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی جزئی و یک نفر (۱/۱۱ درصد) در سمت میتوماپسین C و چهار نفر (۴۰ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی کامل بعد از عمل شدند. فراوانی موارد چسبندگی و شدت آن و نیز عوارض درمانی در دو گروه میتوماپسین C و نرمال سالین تفاوت آماری معناداری بعد از یک ماه و پس از شش ماه از آغاز درمان نداشتند.

**نتیجه‌گیری:** براساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه چنین استنباط می‌شود که میتوماپسین C تأثیری در پیشگیری از چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی اندوسکوپی عملکردی سینوس و یا کاهش شدت آنها ندارد.

**واژگان کلیدی:** عمل جراحی سینوس عملکردی، میتوماپسین C، چسبندگی

التهاب سینوس‌های پارانازال (سینوزیت) با شیوعی برابر ۲/۱۵ درصد از جمله بیماری‌های شایع در بالغین می‌باشد. در بررسی‌های انجام شده ۴/۲۲٪ از بیماران حداقل یک بار به علت سینوزیت خود به اورژانس مراجعه کرده و ۶/۳۳٪ از بیماران برای ادامه درمان به متخصصان گوش و حلق و بینی مراجعه می‌کردند. جراحی اندوسکوپیک سینوس از درمان‌های پذیرفته شده برای رینوسینوزیت مزمن مقاوم به درمان آنتی‌بیوتیک می‌باشد زیرا این عمل جراحی باعث حفظ عملکرد مژک‌های مخاطی می‌شود و در عین حال می‌تواند پاتولوژی‌های مربوط به بیماری را به صورت مؤثر برطرف کند. مؤثر بودن FESS به طور کامل شناخته شده است هر چند عوارضی چون چسبندگی بعد از عمل جراحی باعث مشکلات و نواقصی بعد از عمل می‌شود. یکی از عوارض ناشی از این عمل چسبندگی‌های بعد از جراحی می‌باشد که سبب کاهش کیفیت اعمال جراحی و در نهایت نارضایتی بیماران می‌شوند. مطالعات گذشته میزان بروز چسبندگی بعد از FESS را ۱۱-۳۶٪ نشان داده است و از این میان ۱-۲٪ نیاز به مداخله جراحی دارند. برای پیشگیری از چسبندگی بعد از جراحی روش‌های مختلفی پیشنهاد شده است که البته با نتایج رضایت بخشی همراه نبوده است.

لذا اتخاذ تدابیری جهت کاهش میزان بروز چنین عوارضی در این گونه اعمال جراحی از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. امروزه از شیوه‌های متعددی به منظور بهبود نتایج اعمال جراحی اندوسکوپیک بینی و سینوس استفاده می‌شود. یکی از روش‌های موجود استفاده از داروی میتومایسین C می‌باشد که در مطالعات پیشین بر روی نمونه‌های حیوانی و نیز نمونه‌های محدود انسانی اثربخشی متفاوتی را در کاهش میزان چسبندگی بعد از عمل اندوسکوپیک بینی و سینوس نشان داده است. در حقیقت میتومایسین سی یک نوع آنتی‌بیوتیک مشتق از استرپتومایسین اسپیتوسوس می‌باشد. در سال ۱۹۵۶ برای اولین بار نقش ضد آنتی‌بیوتیکی میتومایسین مشخص شد. به تدریج با مشخص شدن اثر آگالینی این دارو استفاده از آن جهت شیمی درمانی بالاحص در تومورهای جامد مانند تومور مثانه و دستگاه گوارش رواج پیدا کرد. از طرف دیگر با توجه به اثر ضد پرولیفراسیونی این دارو از طریق مهار فیروبلاست‌ها، استفاده از این دارو به منظور اثر ضد اسکار مدنظر قرار گرفت. هر چند که برخی از مطالعات نیز عوارضی مانند اختلال در تحرک مژک‌ها و گاه کارسینوزن بودن را برای آن گزارش نموده‌اند. مطالعات زیادی در جهت نقش ضد اسکاری این دارو به طور مثال در آترژی کوالن و جراحی اندوسکوپیک سینوس صورت گرفته است اما نتایج نامشخص بوده است. لذا با توجه به عدم وجود مطالعات کافی و مستدل در این زمینه به ویژه عدم مقایسه با دارو نما و نیز عدم وجود مطالعه مشابهی در ایران در مورد سینوس اتموئید در این مطالعه به بررسی اثر میتومایسین C در جلوگیری از چسبندگی پس از جراحی اندوسکوپیک عملکردی سینوس در سینوس‌های ذکر شده در بیمارستان امام خمینی طی سال‌های ۹۱-۹۰ پرداختیم.

## روش کار

جامعه مورد بررسی در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۳۰ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان امام خمینی تهران در طی سال‌های ۹۰ و ۹۱ بودند. نمونه‌های مورد مطالعه با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. مفاد این مطالعه براساس عهدنامه هلسینکی نوشته شده و پروتکل آن در کمیته اخلاق در پزشکی در سازمان نظام پزشکی تصویب شد. شرکت‌کنندگان در مطالعه باید [۱] مبتلا به رینوسینوزیت مزمن دو طرفه مقاوم به درمان [۲] عدم سابقه عمل جراحی FESS در گذشته [۳] عدم حساسیت به میتومایسین C [۴] عدم وجود اختلال آناتومیک قابل توجه [۵] رضایت برای شرکت در مطالعه را به عنوان معیارهای ورود به مطالعه داشتند. کلیه بیماران مبتلا به اختلال زمینه‌ای شامل سیستمیک فیبروزیس، کراتازنر، اختلال موبیلیتی مژک‌های تنفسی از مطالعه کنار گذاشته شدند. کلیه جراحی‌ها توسط یک تیم جراحی و تحت بیهوشی عمومی انجام شدند. لازم به ذکر است که کلیه بیماران تحت عمل جراحی FESS کامل دو طرفه با حفظ شاخک میانی دو طرف قرار گرفتند.

در طی این مطالعه مداخله‌ای در انتهای عمل جراحی در یک طرف حفره بینی مش‌پنبه‌ای آغشته به ۱.۵ سی‌سی ۰.۱ mg/ml داروی میتومایسین C و در طرف مقابل پنبه آغشته به ۱.۵ سی‌سی نرمال سالین به عنوان دارونما به مدت پنج دقیقه بر روی سقف و دیواره لترال و میدیال سینوس اتموئید قدیمی و خلفی و برای بیماران شرکت‌کننده قرار داده شد سپس هر دو حفره با نرمال سالین شسته شد. حفره بینی انتخاب شده برای قرارگیری میتومایسین به صورت تصادفی در نظر گرفته شد. کلیه بیماران با دستور یکسان دارویی شامل سفیکسیم ۴۰۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۰ روز و اسپری کورتیکو استروئید ۲ پاف هر طرف دو بار در روز برای یک ماه مرخص شدند. در نهایت میزان چسبندگی و شدت آن در سینوس اتموئید و همچنین علایم بیماری بعد از عمل در دو گروه مورد مطالعه به عنوان پیامد این کارآزمایی بالینی در فواصل یک و شش ماهه تعیین و مقایسه شدند. برای اندازه‌گیری میزان چسبندگی از مطالعه ناپاک و همکاران به شرح زیر استفاده شد:

الف- چسبندگی بسیار مختصر در محل اتصال شاخک میانی و دیواره لترال

ب- چسبندگی نسبی بین شاخک میانی و دیواره لترال

ج- چسبندگی کامل بین شاخک میانی و دیواره لترال

د- چسبندگی بین شاخک میانی و تیغه بینی

## تجزیه و تحلیل داده‌ها

در نهایت پس از جمع‌آوری اطلاعات برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ بهره گرفتیم. برای متغیرهای کیفی فراوانی و درصد فراوانی و برای متغیرهای کمی میانگین و انحراف معیار محاسبه شد. برای بررسی اختلاف در دو گروه از آزمون‌های مربع کای و در صورت لزوم دقیق فیشر استفاده شد. برای تمامی نتایج آزمون‌ها  $P$ -value‌های کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

## یافته‌ها

میانگین سنی بیماران شرکت‌کننده در مطالعه برابر (۱۸-۷۲)  $53/13 = 37/35$  سال بوده و بیشترین فراوانی جنسی شرکت‌کنندگان در مطالعه را خانم‌ها تشکیل می‌داند (۱۸ در مقابل ۱۲). یک ماه بعد از عمل میزان چسبندگی پس از عمل مشاهده شده در گروه میتومایسین کمتر از گروه نرمال سالین بوده ولی اختلاف مشاهده شده معنی‌دار نبود ( $P = 0.56$ ). شش ماه بعد از عمل جراحی نیز میزان چسبندگی در گروه دریافت‌کننده میتومایسین کمتر از گروه نرمال سالین بوده و این اختلاف نیز معنی‌دار نبود ( $P = 0.78$ ). عوارض درمانی مشاهده شده بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت. بعد از گذشت یک ماه از عمل جراحی، شش نفر (۷/۸۵ درصد) در سمت میتومایسین C و شش نفر (۷/۶۶ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی جزئی و یک نفر (۳/۱۴ درصد) در سمت میتومایسین C و سه نفر (۳/۳۳ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی کامل بعد از عمل شدند. اختلاف آماری معناداری بین شدت چسبندگی بین دو گروه وجود ندارد ( $P = 0.38$ ). بعد از گذشت شش ماه، هشت نفر (۹/۸۸ درصد) در سمت میتومایسین C و شش نفر (۶۰ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی جزئی و یک نفر (۱/۱۱ درصد) در سمت میتومایسین C و چهار نفر (۴۰ درصد) در سمت نرمال سالین دچار چسبندگی کامل بعد از عمل شدند. در این زمان نیز اختلاف آماری معناداری بین شدت چسبندگی بین دو گروه مورد مطالعه مشاهده نشد ( $P = 15/0$ ). هیچ‌گونه عارضه جانبی و سمیت موضعی و سیستمیک در این مطالعه دیده نشد. (جدول ۱ و نمودارهای (۲ و ۳))

## بحث و نتیجه‌گیری

جراحی عملکردی سینوس از درمان‌های مهم و اصلی در مبتلایان به اختلاف سینوس می‌باشد. این روش عموماً عمل جراحی نسبتاً کم خطری بوده و عوارض کمی نیز دارد [۶]: امروزه از شیوه‌های متعددی به منظور کاهش احتمال چسبندگی بعد از عمل به عنوان یکی از عوارض شایع FESS استفاده می‌شود. یکی از روش‌های موجود استفاده از داروی میتومایسین C می‌باشد که در مطالعات پیشین بر روی نمونه‌های حیوانی و نیز نمونه‌های محدود انسانی اثر بخشی متفاوتی را در کاهش میزان چسبندگی بعد از عمل اندوسکوپی بینی و سینوس نشان داده است.

هر چند که برخی از مطالعات نیز عوارضی مانند اختلال در تحرک مژک‌ها را برای آن گزارش نموده‌اند. لذا با توجه به عدم وجود مطالعه با دوز مذکور میتومایسین و همچنین عدم مطالعه بر روی سینوس‌های اتموئید و نیز عدم وجود مطالعه مشابه بر روی سینوس اتموئید در ایران در این مطالعه به بررسی اثر میتومایسین C در جلوگیری از چسبندگی پس از جراحی اندوسکوپی عملکردی سینوس در سینوس‌های اتموئید پرداختیم.

در مطالعه حاضر، اختلاف معنی‌داری بین میزان چسبندگی بعد از عمل در فاصله یک و شش ماه بعد از عمل وجود نداشت. همچنین عوارض عمل جراحی نیز در دو گروه مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. همچنین شدت چسبندگی نیز در فاصله یک و شش ماه بعد از عمل جراحی بین بیماران دو گروه مورد بررسی اختلاف معنی‌داری نداشت. در مطالعه Anand و همکاران در آمریکا در سال ۲۰۰۴ همانند مطالعه ما میتومایسین C تفاوتی با دارونما در جهت کاهش چسبندگی بعد از عمل جراحی FESS نداشت [۷]. مطالعه Kim و همکاران در کره جنوبی در سال ۲۰۰۶ نشان داد که اثر میتومایسین C تنها در ماه نخست بعد از درمان دیده می‌شود و بعد از آن نقشی در کاهش چسبندگی ندارد، که البته در مطالعه ما نه در ماه نخست و نه در ماه ششم اثر معناداری مشاهده نشد [۸]. مطالعه‌ای که Ingrams و همکاران در آمریکا در سال ۱۹۹۸ انجام دادند، نشان داد که میتومایسین C در کوتاه مدت سبب کاهش چسبندگی بعد از اعمال جراحی سینوس می‌شود [۹]. مطالعه Yamaoka و همکاران در برزیل در سال ۲۰۱۲ نیز همانند مطالعه ما نشان داد که میتومایسین C در جهت کاهش چسبندگی بعد از FESS مؤثر نمی‌باشد [۱۰]. مطالعه Venkatraman و همکاران در هند در سال ۲۰۱۲ نشان داد که میتومایسین C در کوتاه مدت اثرات ضد چسبندگی در جراحی‌های سینوس دارد، اما اثر آن در درازمدت ادامه ندارد که البته در مطالعه ما نه در یک ماه و نه در شش ماه اثرات مثبتی مشاهده نشد [۱۱]. مطالعه‌ای که Singh و همکاران در هند در سال ۲۰۱۱ انجام دادند نشان می‌داد که میتومایسین C اثر خوبی در پیشگیری از چسبندگی بعد از عمل جراحی FESS دارد که با یافته‌های به دست آمده در مطالعه ما و اکثر مطالعات مشابه همخوانی ندارد [۱۲].

در مطالعه‌ای که تبائی و همکاران در ایالات متحده در سال ۲۰۰۷ انجام دادند میتومايسين C به علت داشتن خواص آنتی‌میتوتیک سبب کاهش چسبندگی در فاز بعد از اعمال جراحی اندوسکوپیک سینوس و بینی شده بود که با یافته‌های مطالعه ما همخوانی ندارد [۱۳]. در مطالعه‌ای مداخله‌ای دیگری که گوپتا و همکاران وی در کشور هند در سال ۲۰۰۶ انجام دادند، میتومايسين C سبب کاهش چسبندگی در فاز بعد از اعمال جراحی اندوسکوپیک سینوس و بینی می‌شود که با یافته‌های مطالعه ما در یک راستا قرار ندارد [۱۴]. در مطالعه‌ای که چانگ و همکاران در ایالات متحده در سال ۲۰۰۲ انجام دادند، میتومايسين C سبب کاهش چسبندگی تا ۱۰ درصد بیشتر در قیاس با دارونما در فاز بعد از اعمال جراحی اندوسکوپیک سینوس و بینی می‌شود که با یافته‌های مطالعه ما همخوانی ندارد [۱۵]. در مجموع براساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه چنین استنباط می‌شود که میتومايسين C تأثیر قابل توجهی در دراز مدت در پیشگیری از چسبندگی‌های بعد از اعمال جراحی FESS در ناحیه سینوس اتموئید یا کاهش شدت آنها ندارد. البته که انتها توصیه می‌شود باز هم مطالعات بیشتری در این زمینه جهت تأیید یافته‌های به دست آمده در این مطالعه انجام گیرد.

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

## 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, Bengt 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, Tabaei A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The Role of Mitomycin 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 reduce synechia in the middle meatus in sinus surgery: 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- Tabaei 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.