

**DENEYSEL ÇALIŞMA**

## LAZER MİRİNGOTOMİDE TOPIKAL MITOMİSİN C'NİN YERİ

### MITOMYCIN C IN LASER MYRINGOTOMY

Dr. Ö. Taşkın YÜCEL (\*)

**ÖZET: Amaç:** Effüzyonlu otitis mediada lazer miringotomi ventilasyon tüpü uygulamasına değişik bir alternatif olarak önerilmiştir. Bazı yararları olmakla beraber, perforasyon süresinin uzatılmasında yetersiz kaldığı görülmüştür. Mitomisin C bazı cerrahi uygulamalarda stenozu azaltmak amacıyla fibroblast aktivitesini engelleme özelliği nedeniyle kullanılmıştır. Çalışmamızda Mitomisin C' (MMC) nin perforasyon süresini uzatmadaki rolünü lazer miringotomi yapılmış sıçanlarda araştırdık.

**Yöntem - Gereç:** 20 sıçanın her iki kulağına lazer miringotomi yaptıktan sonra 1. grupta olan 10 sıçanın kulağına MMC'yi 2 mg/ml konsantrasyonunda, 2 gruptaki 10 sıçanın kulağına ise 1 mg/ml konsantrasyonunda uyguladık. 8 haftalık takipten sonra sıçanların her iki kulağı arasında ve MMC uygulananla, uygulanmayan arasındaki perforasyonun açık kalma süresini karşılaştırdık.

**Sonuçlar:**1. grupta perforasyonun açık kalma süresi ortalama 6 hafta iken, ikinci grupta bu süre ortalama 5.8 hafta olarak bulundu. MMC uygulananlarda bu süre ortalama 5.9 hafta iken, uygulanmayanlarda bu süre 1.5 hafta idi. İstatistiksel olarak grup 1 le grup 2 arasında fark bulunamazken, MMC kullanılanlarla, kullanılmayanlar arasında anlamlı fark bulundu ( $p < 0.01$ ). Mitomisin C sıçanlarda lazer miringotomide perforasyon süresinin uzatılmasında 1 mg/ml konsantrasyonunda dahi yararlı olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Effüzyonlu otitis media, ventilasyon, orta kulak, lazer cerrahisi, Mitomisin

**SUMMARY: Objective:** Laser myringotomy was suggested as a different treatment alternative in otitis media with effusion. Although use of it has some advantages, is limited in prolonging the patency rate of myringotomy. Mitomycin C (MMC) is being used in some surgical applications to reduce stenosis as it has the property to inhibit activity of fibroblasts. We explored the use of mitomycin C as an adjunct in prolonging the patency rate in laser myringotomy on rats.

**Methods:** We performed laser myringotomy on both ears of 20 rats. We, then applied MMC with a concentration of 2 mg/ml on 10 rats (Group 1) and in group 2 we used MMC with a concentration of 1 mg/ml. After a follow-up of 8 weeks we calculated the patency rate for two groups and the total of ears with MMC and without MMC.

**Results:** The mean patency rate observed for group 1 was found to be 6 weeks Whereas for group 2 it was 5.8 weeks. The overall patency rate for the ears with and without MMC is 5.9 and 1.5 weeks consecutively. While there was statistical difference between ears with and without MMC ( $p < 0.01$ ), there was no difference between two groups according to concentrations.

**Conclusion:** Mitomycin C has an adjunct effect in laser myringotomy in prolonging the patency rate of myringotomy on rats. Low concentrations of mitomycin C has the same effect in this issue.

**Key Words:** Otitis media with effusion, ventilation; middle ear, laser surgery, mitomycin

### GİRİŞ

Effüzyonlu otitis medianın cerrahi tedavisinde ventilasyon tüplerinden sıklıkla yararlanılmaktadır (2). Bu yerleştirilen tüplerin yaklaşık 12 ile 16 ay arasında kalarak bu dönem içerisinde orta kulağın havalanmasını sağlaması amaçlanmaktadır.

Ancak tüp uygulamasının da bazı sakıncaları bulunmaktadır. Bunlar arasında tekrar yerleştirilmesi, rezidüel perforasyonlar, enfeksiyonlar, granülasyon dokusu oluşumu gibi durumlar sayılabilir. Goode (6) kalıcı perforasyonların oranını araştırdığı bir çalışmada, oniki çalışmanın verilerini analizi ederek bu oranı % 11.5 olarak vermiştir. Tüp yerleştirilmesi ile ilgili olarak karşılaşılan diğer şekiller ise timpanoskleroz,

{\*} Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı - ANKARA

miringoskleroz, timpanik membranda retraksiyon ve atrofidir (2).

Yukarıda sayılan bu komplikasyonlar sonucunda orta kulağın havalanmasını sağlamak amacıyla değişik yöntemlerin arayışına girilmiştir. Miringotomi bunun için bir çözüm olabilir, ancak timpanik membranın hızlı iyileşme potansiyelinin olması sonucunda açılan perforasyonun yeterli süre açık kalmadığı görülmüştür. Lazer miringotomi yapma amacıyla ve perforasyonun süresini uzatma amacıyla kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda perforasyonun açık kalma süresinin 3 hafta ile 6 hafta arasında olduğu görülmüştür (13).

Mitomisin C göz hekimleri tarafından trabekülektominin kapanmasını önlemek amacıyla kullanılmaktadır (9). Antineoplastik bir ajan olan MMC fibroblastları ve epitel hücrelerinin replikasyonunu önlemektedir (8).

Çalışmamızda MMC 'yi lazer miringotomide değişik konsantrasyonlarda olmak üzere perforasyon süresini uzatmadaki rolünü araştırdık.

## YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamızda 200-350 gr. ağırlığında Sprague Dawley cinsi erişkin erkek sıçanları kullandık. Mikroskop altında (Zeiss, Opmi 6) CO2 lazer ile bilateral lazer miringotomi yaptıktan sonra sıçanların sağ kulağına Mitomisin C'yi 10 sıçanda 2.0 mg/ml konsantrasyonunda (grup 1), 10 sıçanda ise 1.0 mg/ml konsantrasyonunda olmak üzere (grup 2) uyguladık.

Sıçanlara bu işlemler sırasında ketamin ve xylazine ile 90/10 konsantrasyonunda olmak üzere anestezi uygulandı. MMC sıçanların sağ kulağına gelfoam emdirildikten sonra miringotomi bölgesine 10 dakika kalacak şekilde yerleştirildi. Sıçanların sol kulağına ise % 0.09 NaCl kontrol olarak kullanılmak üzere yerleştirildi.

Takipler otomikroskopi ile 8 hafta süre ile yapıldı ve miringotominin kapandığı haftalar kaydedildi.

Bütün hayvan çalışmaları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi laboratuvar hayvanları kullanımı etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Miringotominin açık kalma oranı miringotominin açık kaldığı süreyle hesaplanarak birinci grup, ikinci grup ve kontrol grubu arasındaki farklar karşılaştırılmıştır.

İstatistik analizi SSPS 6.0 kullanılarak ve Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmış iki grup arasındaki ve MMC kullanılanlarla, kullanılmayanlar arasındaki farkın önemliliğine bakılmıştır.

## SONUÇLAR

### *Mitomisin C ve kontrol:*

MMC kullanılanlarda miringotominin açık kalma süresi ortalama olarak 5.9 hafta iken, kullanılmayanlarda 1.5 hafta olarak bulunmuştur. Sıçanlarda tesbit edilen açık kalma süreleri tablo 1'de görülebilir.

	MMC'SİZ	MMC İLE
HAFTALAR	1	5
	2	6
	1	7
	2	4
	1	7
	0	8
	2	6
	1	5
	2	6
	1	6
	1	5
	1	5
	2	7
	2	7
	1	5
	3	7
	2	6
	1	5

**Tablo 1. MMC kullanarak ve kullanmadan perforasyonların açık kalma süreleri**

### *Grup 1 ve Grup 2 'de Mitomisin C*

MMC konsantrasyonuna göre ikiye bölünen sıçanlarda, birinci grup için miringotominin açık kalma süresi ortalaması 6 hafta, ikinci grup için ise 5.8 hafta olarak bulunmuştur (Tablo 2).

	1. GRUP 2mg /ml	2. GRUP 1 mg / ml
HAFTALAR	5	5
	6	5
	7	7
	4	7
	7	5
	8	7
	6	6
	5	5
	6	5
	6	6

**Tablo 2.** Grup 1 ve grup 2 için perforasyonların açık kalma süreleri

İstatistiki olarak MMC kullanılanlarla, kullanmayanlar arasında farklılık bulunurken ( $p < 0.001$ ), Birinci grup ile ikinci grup arasında farklılık bulunmamıştır.

#### TARTIŞMA:

Effüzyonlu otitis mediada ventilasyon tübü uygulaması tedavide sıklıkla kullanılan uygulamalardan birisidir. Bu tedavinin bazı mahzurları bulunmaktadır. Kısa kalan bir tüp yerleştirildiğinde kısa zamanda tüp atarak yeniden yerleştirilmesi ihtiyacı doğmakta, uzun süreli bir tüp kullanıldığında ise rezidüel perforasyonlar görülmektedir (12). Timpanik membranda travmaya bağlı olarak miringoskleroz gelişmekte ayrıca tüpe karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonu bazı kulaklarda otoreye neden olmaktadır (10).

Lazer miringotomi basit miringotominin zamanını uzatmak amacıyla kullanılmakta ve doza bağımlı olarak yararlı olmaktadır (3).

Mitomisin C *Streptomyces Caespitosisten* elde edilen bir antitümör antibiyotikidir. Doku kültüründe ki fibroblastlarda antiproliferatif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8). Mitomisin C drenaj fistulasının patensisini sağlamak amacıyla glokom cerrahisinde kullanılmaktadır (11).

Son zamanlarda MMC kulak burun boğazda bazı hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Antrostomi de kapanmayı önlemede başarılı olduğu gösterilmiş ve maksilla mukozasında herhangi bir yan etkiye sebep olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada 1 mg/ml

konsantrasyonunda 0.04 ve 0.4 mg/ml göre en fazla etkinin elde edildiği ortaya çıkmıştır (7).

Köpek modelinde laringotrakeal stenozu önlemek amacıyla yapılan çalışmada subglosttik stenozun klinik ilerlemesini önlemede ve daha iyi bir havayolu sağlamada önemli rolü olduğu ispatlanmıştır (4).

Estrem ve ark. (5) yaptıkları çalışmada MMC miringotomi patensisini uzatmak amacıyla 2 mg/ml konsantrasyonunda kullanmışlar ve süreyi 8.5 haftaya kadar uzatmışlardır. Ancak % 11.7 oranında otoreyle karşılaşmışlardır. Bunun nedenini de MMC uygulaması sırasındaki orta kulak mukozasının irritasyonu na bağlamışlardır.

Lazer miringotomi ile perforasyonun boyutunu ayarlayabilir ve açık kalma süresini uzatabiliriz, ancak bu sürenin daha da uzatılmasında MMC kullanımının yararlı olduğu görülmektedir. Biz çalışmamızda iki değişik konsantrasyonda MMC uyguladık ve perforasyon süresini uzatmak açısından arada farklılık olmadığını gördük, bu nedenle de MMC 'nin daha düşük konsantrasyonlarda uygulanmasının uyum olabileceğini ve daha az otoreyle karşılaşabileceğimizi söyleyebiliriz.

Açık kalma süresinin uzatmada yaralanılabilecek diğer faktörler uygulama süre ve sıklığını artırmak şeklinde olabilir. Ancak yapılan çalışmalarda her iki faktöründe fazla bir rolü olmadığı görülmüştür.

Glokom cerrahisi dışında da MMC bazı klinik çalışmalarda kullanılmıştır. Bunların arasında dakriyosistorinostomide ve endolenfatik sak cerrahisinde kullanımı sayılabilir (1,14). Bu çalışmaların bir kısmında iyi sonuçlar bildirilmekte, ancak bazılarında ise MMC kullanımının sonuçları değiştirmediği belirtilmektedir. (1,14,15).

Sonuç olarak sıçan kulaklarında lazer miringotomide mitomisin C kullanımı 1 mg/ml konsantrasyonunda bile zardaki perforasyonun açık kalma süresini uzatmaktadır. Bu bilgilerin insana direkt uyarlanması mümkün olmadığından MMC'nin insanlardaki kullanımının araştırılması için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Yazışma Adresi:** Dr. Ö. Taşkın YÜCEL  
Hoşdere Cad. No. 49/13  
06540 Y. Ayrancı  
ANKARA

## KAYNAKLAR

1. BELOGLAZOV VG, GRUSHA OV, SAAD-EL'DIN NM, AT'KOVA EL, MALAEVA LV.; The prevention and treatment of recurrences after dacryorhinostomies. *Vest Oftalmol* 1999 115 ; 14 - 7
2. BLUESTONE CD. Complications and sequela of nonsurgical management of otitis media. *Pediatrics* 1983; 71: 642-3.
3. DEROWE A, OPHIR D, KATZIR A, Experimental study of CO<sub>2</sub> laser myringotomy with alhand held otoscope and fiberoptic delivery system. *Lasers Surg Med* 1994; 15:248-53.
4. ELIASHAR R, ELIACHAR I, ESCLAMADO R, GRAMLICH T, STROME M.; Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis *Laryngoscope* 1999, 109(10): 1594-600
5. ESTREM SA, BATRA PS. Preventing myringotomy , closure with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 794-8
6. GOODE RL., Long term middle ear ventilation with T tubes: The perforation problem. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115:500- 1
7. INGRAMS DR, VOLK MS, BIESMAN BS, PANKRATOV MM, SHAPSHAY SM.; Sinus surgery: Does mitomycin C reduce stenosis *Laryngoscope* 1998; 108:883-86
8. KHAW PT, DOYLE JW, SHERWOOD MB, GRIERSON I, SHULTZ G, MCGORRAY S. Prolonged localized tissue effects from 5 minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophtalmol* 1993; 111:263-7.
9. KUPIN TH, JUZYCH MS, SHIN DH, et al. Adjunctive mitomycin C in primary trabeculectomy in phakic eyes. *Am J Ophtalmol* 1995; 119: 30-9
10. LUXFORD WM, SHEEHY JL. Myringotomy and ventilation tubes:a report of 1568 ears. *Laryngoscope* 1982; 92: 1293-9
11. MİRZA GE, KARAKUCUK S, DOĞAN H, ERKILİÇ K. Filtering surgery with mitomycin C in uncomplicated (primary open angle) glaucoma. *Acta Ophtalmol* 1994; 72: 155-61.
12. PARADISE JL. On tympanostomy tubes: rationale, results, reservations, and recommendations. *Pediatrics* 1977, 60: 86 - 90
13. SODERBERG O, HELLSTROM S, STENFORS LE. Myringotomy made by CO<sub>2</sub> laser an alternative to ventilation tubes? An experimental study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984; 97:335 - 41
14. YAZAWA Y, SUZUKI M, KITANO H, KITAJIMA K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: A pilot study. *ORL Jotrhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61 (4): 188 -94
15. ZİLEOĞLU G, UĞURBAS SH, ANADOLU Y, AKINER M, AKTÜRK T. Adjunctive use of mitomycin C in endoscopic lacrimal surgery. *Br J Ophtalmol* 1998; 82(1): 63-6.