

## Injection of Mitomycin-C in Nasolacrimal Duct for Treatment of Partial Nasolacrimal Duct Obstruction

Zanjani H, MD; Hashemi N, MD; Heshmatipour B, MD

**Purpose:** To determine the safety and efficacy of mitomycin-C injection into the lacrimal duct for treatment of partial nasolacrimal duct obstruction in adults.

**Method:** This is a before-after clinical trial performed on 20 patients with partial primary acquired nasolacrimal duct obstruction. We injected 1.5 ml of mitomycin-C 0.2 mg/ml into the lacrimal duct and repeated it with concentration of 0.3 mg/ml for inadequate response.

**Results:** After 9 months of follow up, epiphora decreased in 80% of the patients, while the amount of obstruction decreased to 50%. In patients with low grade anatomical obstruction the improvement was 100% and with increasing degrees of obstruction, the success rate of this intervention decreased. Ophthalmic complications did not occur and nasal mucosal pallor was observed only in one patient.

**Conclusion:** Intraductal mitomycin injection can reduce epiphora in adults with partial primary acquired nasolacrimal duct obstruction and is a safe method.

**Key words:** nasolacrimal duct obstruction, mitomycin-C

- Bina J Ophthalmol 2005; 10 (2): 221-225.

### تزریق داخل مجرای میتومايسين-C جهت درمان انسداد نسبی مجرای اشکی در بزرگسالان

دکتر حبیباله زنجانی<sup>۱</sup>، دکتر نفیسه هاشمی<sup>۱</sup> و دکتر بهرام حشمتی پور<sup>۲</sup>

#### چکیده

**هدف:** تعیین اثر بخشی و بی‌زیانی تزریق داخل مجرای میتومايسين در درمان انسداد نسبی مجرای اشکی در بزرگسالان.

**روش پژوهش:** تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد، بر روی ۲۰ بیمار انجام شد. همه بیماران تحت تزریق داخل مجرای ۱/۵ میلی‌لیتر محلول میتومايسين با غلظت ۰/۲ mg/ml قرار گرفتند. در صورت پاسخ ناکافی، تزریق ۱/۵ میلی‌لیتر دیگر از محلول میتومايسين با غلظت ۰/۳ mg/ml، به فاصله یک هفته انجام شد. همه بیماران به مدت ۲ هفته کلرامفنیکل و بتامتازون موضعی دریافت نمودند و به مدت ۹ ماه پی‌گیری شدند.

**یافته‌ها:** در پی‌گیری ۹ ماهه، ۸۰ درصد بیماران کاهش اشک‌ریزش داشتند و انسداد به طور میانگین، به میزان ۵۰ درصد کاهش یافت. بیماران مبتلا به انسداد آناتومیک خفیف، بهبود ۱۰۰ درصد داشتند. افزایش شدت انسداد با کاهش میزان بهبود همراه بود. هیچ عارضه چشمی در بیماران دیده نشد و تنها در یک مورد، تغییر رنگ مخاط بینی به دنبال تزریق دوم مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** تزریق داخل مجرای میتومايسين C می‌تواند به عنوان روشی ارزان، موثر و بی‌خطر در درمان انسداد نسبی مجرای اشکی در بزرگسالان به کار رود.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۱۰، شماره ۲: ۲۲۵-۲۲۱.

• پاسخ گو: دکتر حبیباله زنجانی

۱- استادیار- چشم پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۲- استادیار- متخصص گوش و حلق و بینی- دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

📍 زاهدان- مرکز چشم پزشکی الزهرا

تاریخ دریافت مقاله: ۳ مهر ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۴ بهمن ۱۳۸۲

## مقدمه

اشکریز یک از شکایات شایع بیماران چشم پزشکی است که می تواند برای بیمار بسیار آزاردهنده باشد. غیر از عواملی که باعث افزایش ترشح اشک می شوند، انسداد اکتسابی و اولیه مجرای اشکی، عامل اصلی اشکریز در بزرگسالان است. به نظر می رسد که فیبروز مجرای اشکی به دلایل ناشناخته التهابی، عامل این انسداد می باشد و جهت رفع این مشکل، معمولاً جراحی داکریوسیستورینوستومی (DCR) توصیه می گردد.<sup>۱</sup>

با توجه به انجام عمل جراحی DCR با صرف هزینه زیاد، بی هوشی عمومی، خونریزی حین عمل و احتمال انسداد مجدد؛ یافتن روشی که هزینه و خطر کمتری داشته باشد، مطلوب به نظر می رسد. در مطالعه ای که در کشور تایوان صورت پذیرفت، میل زدن مجرا به همراه تزریق میتومايسين C با غلظت ۰/۲ mg/ml در ۳۲ بیمار در پی گیری ۹ ماهه، ۸۹ درصد موفقیت داشته است و در ۲ چشم از ۴ چشمی که به درمان پاسخ ندادند، با تکرار تزریق، انسداد بر طرف شد و در کل، میزان موفقیت به ۹۴ درصد رسید که قابل مقایسه بامیزان موفقیت DCR است.<sup>۲</sup>

در پژوهش حاضر، اثربخشی و بی زبانی تزریق داخل مجرای میتومايسين C در درمان انسداد نسبی مجرای اشکی در بزرگسالان مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش پژوهش

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به انسداد نسبی مجرای اشکی انجام شد. با اخذ شرح حال بیماری های چشمی و سیستمیک، سابقه مصدومیت صورت یا بینی، جراحی سینوس، بینی یا مجرای اشکی و مصرف دارو، سایر علل اشکریز با معاینه کامل چشم رد می شد.

آزمایش زمان قطع اشک (TBUT)، بررسی ناپدید شدن رنگ فلورسین (DDT) و آزمایش میکروفلاکس (MRT) انجام شد و در نهایت، با میل زدن قسمت فوقانی مجرای اشکی و تعیین وجود سختی تماسی و اطمینان از باز بودن کانالیکول به وسیله سوزن شستشو؛ شدت انسداد مجرای اشکی با انجام آزمایش شستشو، طبق جدول (۱) درجه بندی شد.

جدول ۱- شدت انسداد مجرای اشکی در آزمایش شستشو

درجه	تعریف
۰	عبور آزادانه مایع به بینی
۱	عبور مایع با فشار و عدم بازگشت آن از پونکتومها
۲	ورود بیش تر مایع به بینی و بازگشت مختصر مایع از همان پونکتوم یا پونکتوم مقابل
۳	ورود مختصری مایع به بینی و بازگشت بیش تر مایع از همان پونکتوم یا پونکتوم مقابل

**شیوه تزریق میتومايسين در مجرا:** ابتدا یک قطره تتراکایین در کولدوساک تحتانی بیمار چکانده شد و پونکتوم تحتانی با دیلاتور، گشاد شد. سپس ۱/۵ میلی لیتر محلول میتومايسين C با غلظت ۰/۲ mg/ml (رقیق شده با آب مقطر) توسط سوزن شستشوی مجرای اشکی شماره ۲۳ در مجرا تزریق گردید. از بیمار خواسته شد که محلول وارد شده به حلق را بیرون بریزد. سپس سطح چشم با ۱۰ میلی لیتر محلول نمکی طبیعی شسته می شد و مقداری محلول نمکی طبیعی جهت شستشوی حلق در اختیار وی قرار می گرفت.

بیمار به مدت یک هفته، قطره کلرامفنیکل و بتامتازون ۴ بار در روز مصرف می کرد و در پایان هفته اول مراجعه می نمود. در ویزیت هفته اول، تغییر اشکریز از بیمار پرسیده می شد و جهت تعیین دوباره شدت انسداد، شستشو با محلول نمکی طبیعی انجام می پذیرفت و در صورت وجود انسداد درجه یک یا بیش تر، تزریق مجدد ۱/۵ میلی لیتر میتومايسين با غلظت

دکتر حبیباله زنجانی- تزریق داخل مجرای میتومايسين C

فراوانی موارد انسداد درجه (۳)، در هفته اول ۵۰ درصد کاهش یافت و در ماه نهم برابر با مرحله قبل از تزریق بود.

جدول ۳- توزیع فراوانی بیماران براساس علایم به تفکیک زمان‌های بررسی

علامت	زمان	قبل از تزریق (تعداد)	هفته اول (تعداد)	ماه نهم (تعداد)
الف	۰	۸	۹	
ب	۰	۹	۷	
ج	۲۰	۳	۴	

جدول ۴- توزیع فراوانی بیماران براساس درجه انسداد مجرای اشکی به تفکیک زمان‌های بررسی

درجه انسداد	زمان	قبل از تزریق (تعداد)	هفته اول (تعداد)	ماه نهم (تعداد)
۰	۰	۶	۶	۶
۱	۸	۳	۵	۳
۲	۶	۵	۶	۵
۳	۶	۶	۳	۶

بررسی عوارض جانبی میتومايسين در چشم و بینی نشان داد که هیچ‌گونه عارضه چشمی ایجاد نشد و تنها یک مورد تغییر رنگ مخاط بینی پس از تزریق دوم مشاهده گردید.

### بحث

میتومايسين در چشم پزشکی مصرف روزافزونی پیدا کرده است؛ چنانچه در درمان ناخنک<sup>۳</sup>، جراحی فیلتریشن در گلوکوم<sup>۴</sup>، دیسپلازی و نئوپلازی اپی‌تلیال قرنیه و ملتحمه<sup>۵</sup>، پمفیگویید سیکاتریسی چشم<sup>۶</sup> و جراحی استرابیسم رستریکتیو<sup>۷</sup> موفقیت‌آمیز بوده است. مصرف میتومايسين موضعی حین اعمال جراحی چشمی، جهت جلوگیری از تشکیل اسکار، با مهار فیبروبلاست‌هاست<sup>۸</sup> و کاربرد آن در DCR اکسترنال و آندوسکوپیک<sup>۹،۱۰</sup> با جلوگیری از بسته شدن محل استئوتومی، منجر به افزایش موفقیت این عمل‌ها می‌شود.

۰/۳ mg/ml صورت می‌گرفت. سپس بیمار یک هفته دیگر نیز قطره‌های موضعی را دریافت می‌نمود.

جهت تعیین عوارض چشمی در هر ویزیت، معاینه با اسلیت‌لمپ انجام می‌شد و جهت بررسی عوارض احتمالی در بینی، معاینه یک هفته پس از هر تزریق صورت می‌گرفت. معاینه بینی توسط متخصص گوش و حلق و بینی انجام می‌شد. بیماران در هفته اول و ماه اول، سوم، ششم و نهم معاینه شدند؛ در هر نوبت، تحت شستشو مجرای اشکی قرار گرفتند و شدت انسداد مجرا تعیین گردید و تغییر علایم از بیمار پرسیده شد (جدول ۲).

جدول ۲- طبقه‌بندی علایم بیماران بعد از مداخله

الف	فقدان اشک‌ریزش
ب	کاهش اشک‌ریزش نسبت به میزان اولیه
ج	عدم تغییر اشک‌ریزش نسبت به میزان اولیه

### یافته‌ها

تعداد ۱۳ زن و ۷ مرد که بین ۱۵ تا ۷۰ سال (میانگین ۴۸ سال) سن داشتند و سابقه اشک‌ریزش آن‌ها بین ۱ ماه تا ۳ سال بود (میانگین ۱۱ ماه) مورد بررسی قرار گرفتند. همه بیماران، مبتلا به انسداد نسبی اولیه و اکتسابی مجرای اشکی بودند. تغییر علایم انسداد مجرا قبل از تزریق و هفته اول و ماه نهم پس از تزریق در جدول (۳) آورده شده است و نشان می‌دهد که در ۸۵ درصد موارد در هفته اول و در ۸۰ درصد موارد در ماه نهم، اشک‌ریزش بیمار بهبود یافته یا برطرف شده بود. چهار بیمار باقی‌مانده در ماه نهم که تغییری در اشک‌ریزش خود حس نمی‌کردند، دچار انسداد اولیه درجه (۳) بودند.

تغییر درجه انسداد مجرا در بیماران در مقاطع قبل از تزریق و هفته اول و ماه نهم پس از تزریق میتومايسين در جدول (۴) آمده است و نشان می‌دهد که در ۳۰ درصد موارد، انسداد برطرف شد که همه آن‌ها انسداد درجه (۱) داشتند. فراوانی موارد انسداد درجه ۱ و ۲ از ۷۰ درصد در مرحله قبل از تزریق به ۵۵ درصد در هفته اول و ۴۰ درصد در ماه نهم کاهش یافت.

تزریق میتومایسین در مجرا در مقایسه با DCR، نه تنها اسکار پوستی بر جای نمی‌گذارد بلکه با حفظ تمامیت ماهیچه اربیکولاریس و رباط پلکی داخلی، سازوکار پمپ عملکردی اشکی حفظ می‌شود و با توجه به عدم نیاز به بی‌هوش نمودن بیمار، از خطرات بی‌هوشی و خون‌ریزی حین عمل نیز به دور می‌باشد و نیاز به صرف هزینه گزاف عمل جراحی را نیز ندارد\*.

نتایج حاصل از تزریق میتومایسین در مجرای اشکی جهت درمان اشک‌ریزش در PANDO با حجم نمونه ۲۰ نفر و مدت پی‌گیری ۹ ماه نشان داد که این روش از بی‌زیانی و اثربخشی نسبتاً بالایی برخوردار است؛ به علاوه، روشی ارزان و در دسترس است و می‌توان قبل از اقدام به عمل جراحی DCR از آن استفاده نمود. توصیه می‌شود که مطالعات شاهددار وسیع‌تری با حجم نمونه بیشتر و مدت پی‌گیری طولانی‌تر در این زمینه صورت گیرد و با کمک سینتی‌گرافی، تغییر میزان انسداد به طور دقیق‌تری بررسی شود.

#### نتیجه‌گیری

تزریق میتومایسین با رقت ۰/۲-۰/۳ mg/ml جهت رفع اشک‌ریزش در انسدادهای آناتومیک خفیف، کاملاً علاج‌بخش (curative) است و در موارد انسدادهای با شدت بیش‌تر نیز می‌تواند باعث کاهش اشک‌ریزش و ناراحتی بیمار گردد. این روش، هم‌چنین بی‌خطر، کم‌هزینه و در دسترس است و به نظر می‌رسد که قبل از اقدام به جراحی DCR بتوان از آن در درمان موارد انسداد نسبی مجرای اشکی بهره جست.

#### سپاسگزاری

سپاس و قدردانی خود را از اساتید و دستیاران محترم چشم‌پزشکی بیمارستان الزهراء زاهدان و هم‌چنین از مسوولان کتابخانه، خانم‌ها میر و موسوی و کارکنان زحمتکش کلینیک به ویژه آقایان میرشکار و شهدادی ابراز می‌داریم.

بیست بیماری که در این تحقیق تحت تزریق میتومایسین قرار گرفتند، همه کسانی بودند که به دلیل اشک‌ریزش آزاردهنده ناشی از انسداد اولیه اکتسابی مجرای اشکی (PANDO: primary acquired nasolacrimal duct obstruction)، کاندید عمل DCR بودند و در پایان مطالعه، ۸۰ درصد بیماران کاهش اشک‌ریزش داشتند؛ به طوری که نیاز به انجام عمل جراحی نداشتند. همه بیمارانی که دارای انسدادهای درجه یک بودند، درمان شدند؛ به طوری که هیچ شکایتی از اشک‌ریزش نداشتند و در شستشوی مجرا، مایع آزادانه وارد بینی می‌شد. چهار نفر از ۲۰ بیمار (۲۰ درصد) در پایان مطالعه، هم‌چنان از اشک‌ریزش شاکی بودند؛ این‌ها بیمارانی بودند که انسداد اولیه مجاریشان در حد درجه ۳ بود. در نتیجه، این‌طور به نظر می‌رسد که میتومایسین با اثر آنتی‌فیبروبلاستی خود، از پیش‌رفت انسداد جلوگیری می‌کند و یا احتمالاً در انسدادهای خفیف می‌تواند باعث پس‌رفت روند فیروز گردد.

در انسدادهای شدید (درجه ۳)، میتومایسین گرچه به طور موقت می‌تواند باعث کاهش علائم شود (۵۰ درصد بیماران درجه ۳ در هفته اول کاهش اشک‌ریزش داشتند) ولی در پی‌گیری ماه نهم، تنها ۲ بیمار کاهش اشک‌ریزش داشتند و بقیه تغییری در اشک‌ریزش و یا شدت انسداد نشان نمی‌دادند. در مطالعه مشابه قبلی در کشور تایلند<sup>۲</sup>، در پی‌گیری ۹ ماهه ۳۲ بیمار، نتایج حاصل از نظر تغییر علائم، مشابه مطالعه حاضر بوده است (۸۳ درصد کاهش اشک‌ریزش) ولی در آن مطالعه، درجه‌بندی بیماران از نظر شدت انسداد صورت نگرفته بود بلکه فقط تایید براساس علائم غیرعینی بیماران بوده است. مزیت دیگر پژوهش حاضر این است که علل ثانویه مربوط به سینوس و بینی با بررسی دقیق توسط متخصص ENT کنار گذاشته شدند و عوارض احتمالی میتومایسین روی مخاط بینی بررسی گردید و یک مورد تغییر رنگ مخاط بینی پس از تزریق دوم مشاهده شده است.

منابع

- 1- Bartley CB. Acquired lacrimal drainage obstruction: an etiologic classification system, Case reports, and a review of the literafure. Part 1. (Review). *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1992;8:237-242.
- 2- Chih C, Chuan Kani TC, Dan HV, Tong A. Effecacy of probing the nasolacrimal duct with adjunctive mitomycin-C for epiphora in adults. *Ophthalmology* 2002;104:172-174.
- 3- Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988;95:813-821.
- 4- Palmor SS. Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy. *Ophthalmology* 1991;98:317-321.
- 5- Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Medreperla SA. Topical mitomycin for the treatment of conjuntival and corneal cpithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997;124:303-311.
- 6- Donnenfeld ED, Perry HD, Wallesstein A, Jorge G, Raoul D. Subconjunctival mitomycin-c for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1999;106:72-79.
- 7- Mabindraker A, Tandon R, Sharma MP, Khokbar S. Effectiveness of mitomycin C in reducing reformation of adhesion following surgery for restriction. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38:131-135.
- 8- Yamamoto T, Varai J, Soong HK, Lichter PR. Effects of S-fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97:1204-1210.
- 9- Ugurbas SH, Zileliglu G, Sargon MF, Kao SCS, Liao CL. Histopathologic effects of mitomycin-C on ednosopic transnasl dacryo cysterhinostomy. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997;28:300-304.
- 10- Camara JG, Bengzon AV, Henson RD. The safety and efficacy of mitomycin C in endonasal endoscopic Laser-assisted Dacryocystorhinostomy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;25:114-118.