

Larengotrakeal Stenozlarda Topikal “Mitomisin-C” Uygulaması

İ. Aslan, A. Ulubil, Ç. Oysu, E. Yazıcıoğlu, N. Başerer

Topical Application of Mitomycin-C by Laryngotracheal Stenosis

Laryngotracheal stenosis constitutes one of the most challenging problems in ENT practice that a physician may face with. Despite many treatment modalities have been tried, there is no agreement. Topical application of mitomycin-C is a new treatment modality which presents a promising treatment alternative. In this report, we present our clinical experience on this new treatment modality which has not been published in Turkish literature before. We present the early postoperative follow up results of topical mitomycin-C application for 4 revision and 3 primary cases of laryngotracheal stenosis. We have the impression that mitomycin-C is an alternative treatment modality in laryngotracheal stenosis.

Key Words: Laryngotracheal stenosis, mitomycin-C.

Özet

Larengotrakeal stenozlar kulak burun boğaz hekimlerinin meslek yaşantıları boyunca karşılaşılabilecekleri çözümü en güç hastalık gruplarından birini oluşturmaktadır. Tedavisinde bir çok yöntem denenmiş olmasına karşılık halen soruna mutlak çözüm sağlayan bir tedavi yöntemi üzerinde hemfikir olunamamıştır. Mitomisin-C bu konuya çözüm alternatifleri sunan ve ümit vaadeden yeni bir uygulamadır. Bu yayında ülkemizde yayınlanmış sonuçları bulunmayan bu yöntem ile ilgili tecrübelerimizi aktardık. Daha önceden uzun yıllar boyu takip edilen fakat bir sonuç alınamayan 4 adet revizyon larengotrakeal stenoz olgusunda ve ilk girişimleri yapılan 3 adet larengotrakeal stenoz olgusunda uygulanan mitomisin-C'nin erken dönem takip sonuçlarını verdik. Erken dönem de olsa mitomisin-C'nin larengotrakeal stenozların tedavisinde ümit verici bir yöntem olduğu izlenimimiz mevcuttur.

Anahtar Sözcükler: Larengotrakeal stenoz, mitomisin-C.

Türk Arch ORL, 2001; 39(2): 109-112

Türk ORL Arşivi, 2001; 39(2): 109-112

Giriş

Son yıllarda tıp biliminde ve özellikle reanimasyon bilim dalındaki gelişmeler sonucunda eskiden erken evrede kaybedilen majör organ travmalı olgular günümüzde yaşatılabilmekte fakat bunun bir faturası olarak bazı sekeller kalmaktadır. Otomotiv teknolojisindeki gelişmeye paralel olarak hız sınırları aşılmakta ancak ülkemiz koşullarında sürücü eğitimi ve karayollarının düzgünlüğü aynı oranda iyiye gitmemektedir. Bütün bunların neticesi olarak

ölümcül kazalar artmakta ve yaşatılabilen hastalarda bazı ağır sekeller kalabilmektedir. Larengotrakeal stenozlar bu sekeller arasında en başta gelenlerdendir. Yukarıda anlatılan nedenlerden dolayı larengotrakeal stenoz insidansı son 10 yıl içinde çok artmıştır.

Larengotrakeal stenozlar KBB hekimlerinin meslek yaşantıları boyunca karşılaşılabilecekleri çözümü en güç hastalık gruplarının başında gelmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmı bir çok kereler endoskopik ya da açık rekonstrüktif yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılmışlardır. Bu yöntemler ile başarılı olan olgular da bulunmasına karşılık bir çok olguda da girişimler başarısız kalmakta ve hastalar trakeotomiye bağımlı olarak yaşamlarına devam etmektedirler.

Bu hastaların tedavi yöntemlerini 2 ana başlık altında toplamak mümkündür: 1) Nispeten hafif olgularda konservatif endoskopik girişimler (dilatasyon, lazer vb), 2) Daha ağır olgularda açık teknik rekonstrüktif yöntemler. Açık teknik rekonstrüktif yöntemler arasında iki seanslı larengotrakeal fissür ve cilt grefti, "rotary door" strep kas flebi ile rekonstrüksiyon, anterior-posterior krikoid split ve kartilaj interpozisyon greftleri ve "end to end" anastomozlar sayılabilir.¹ Konservatif endoskopik girişimler sonrasında ise glotto-subglottik hava pasajındaki açıklığın restenozuna engel olmak üzere bir çok medikal ajan denenmiştir. Bunlar arasında antibiyotikler, steroidler ve penisillamin ve N-asetil sistein gibi çeşitli ajanlar mevcuttur.¹⁻³ Lazerle skar eksizyonu ya da skar kesilmesi sonrasında da bu medikal ajanlar denenmiştir.

Tüm bu yöntemler kullanılarak başarılı olan olgularımız bulunmasına karşılık her türlü olasılığı deneyerek sonuç alamadığımız ağır larengotrakeal stenoz olgularımız da mevcuttur. Bu nedenle yeni arayışlar içine girdik ve uygun olgularda mitomisin-C topikal uygulamasını denedik. Kesin sonuçlar için henüz erken olmasına karşılık erken postoperatif dönemde elde ettiğimiz neticeler yüz güldürücüdür.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2000 - Aralık 2000 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi KBB Kliniğinde 7 olguya endoskopik dilatasyon ve takiben topikal "mitomisin-C" uygulaması yapılmıştır. Kyo-

wa Hakko Kogyo Co., Ltd. (Tokyo, Japonya) şirketi tarafından üretilen mitomisin-C'nin ülkemizde 2, 10 ve 20 mg'lık flakonlar halinde piyasadan temin edilen formları bulunmaktadır. Dilüsyon solüsyonu olarak % 0.9'luk NaCl kullanılmaktadır. Uygulamalar 0.2 mg konsantrasyonlarda uygulanmakta olup bunun için 2 mg'lık toz halindeki mitomisin-C 10 cc serum fizyolojik içinde eritilmektedir.

Uygulama genel anestezi altında fakat entübe edilmeden apneik teknik ile yapılmaktadır. Stenotik segmentin genel endoskopik tanısından sonra stenozun şiddetine ve hastanın yaşına göre bujinaj ile dilatasyon gerçekleştirilir. Stenotik segmentin giderilmesi lazer ile de yapılabilir fakat biz 7 olguluk serimizde lazer kullanmadık.

Mitomisin-C uygulaması uzun bir aplikatöre sarılı pamuk parçası yardımı ile topikal olarak yapılır. Dilate edilen segmentin üzerine apneik dönemde 1.5-2 dakika uygulanarak işlem tamamlanır. İşlemin 2 kez tekrarlanmasını önerenler olsa da biz birden fazla deneme yapmadık. Olgulardan operasyon esnasında ve operasyondan 1 hafta sonra olası agranülositoz takibi yapmak amacıyla hemogram tetkikleri istendi.

Olgu 1

İA 38 yaşında bayan hasta. Araç içi trafik kazası nedeniyle 7 ay reanimasyon servisinde komada kalma hikayesi ve erken evrede trakeotomi açılmasına rağmen subglottik stenoz gelişimi mevcuttu. Hastaya bir çok kereler açık teknik larengotrakeal rekonstrüktif girişimler yapıldı. Her seferinde başarısızlık ve belli bir müddet sonrasında (ortalama 3 hafta) restenoz ile karşılaşıldı. Nisan 2000'de hastaya endoskopik dilatasyon ve sonrasında mitomisin-C uygulaması yapıldı ve hasta aynı seansta dekanüle edildi. Hastanın postoperatif hiçbir solumun sıkıntısı yaşamadı. Postoperatif 6. ayında uygulanan muayene amaçlı endoskopisinde hava pasajının yeterli olduğu saptandı.

Olgu 2

JK 16 yaşında bayan hasta. 2 yıl önce zehirlenme sonucunda yoğun bakımda kalma hikayesi mevcuttu. Subglottik bölgede lokalize yaklaşık 3 cm boyunda stenotik segment vardı. İki yıl boyunca bir çok açık teknik larengotrakeal rekonstrüktif tedaviler yapılmış, her seferinde solumun rahatlamış fakat ortalama 3 haftalık bir periyot sonrasında

sıkışıp hasta tekrar kanüle edilmek durumunda kalmış. Hastaya Mayıs 2000 tarihinde endoskopik dilatasyon ve sonrasında mitomisin-C uygulaması yapıldı ve hasta aynı seansta dekanüle edildi. Postoperatif hiçbir solunum sıkıntısı yaşamayan hastada 6 aydır şikayet mevcut değildir.

Olgu 3

GT 57 yaşında bayan hasta. Guillan-Barré sendromu nedeniyle 1 ay reanimasyon ünitesinde kalıyor. Entübe olan hastaya aynı serviste trakeotomi açılıyor. Hasta uzun süre dekanüle edilemiyordu ve sonra yapılan muayenesinde glottik seviyeden başlayan ve subglottik 4 cm aşağı kadar inen stenozu mevcuttu. Hastaya Haziran 2000 tarihinde endoskopik dilatasyon ve aynı seansta mitomisin-C uygulaması yapıldı. Hasta operasyon sonunda dekanüle edildiye de ertesi gün sıkışarak tekrar kanül takıldı. 3 ay sonra yapılan kontrolünde stenozun halen devam etmekte olduğu saptanması üzerine hastaya açık teknik larengotrakeofissür, stenotik segment eksizyonu ve sonrasında T tüpü yerleştirilmesi yapıldı. Hasta şu anda T tüpü ile takip altındadır.

Olgu 4

İÇ 4 yaşında erkek hasta. Kardiak anomali nedeniyle açık kalp ameliyatı sonrasında reanimasyon ünitesinde kalma ve yüksek trakeotomi açılması sonrasında subglottik stenoz gelişimi olan hasta. Hasta trakeotomizedi ancak solunum sıkıntısı içindeydi. Hastaya Temmuz 2000 tarihinde endoskopik dilatasyon ve sonrasında mitomisin-C uygulaması yapıldı. Müdahaleyi takiben hastanın trakeotomi kanülü çıkarıldı ve yerine silikon Montgomery T tüpü kondu. Üç ay T tüpü taşıyan olgu daha sonra poliklinikte ambulan şekilde detübe edildi.

Olgu 5

MD 55 yaşında erkek hasta. Geçirilmiş miyokard infarktüsü sırasında bilincini kaybedip kaldığı yoğun bakım süresince entübe edilen hastada glottik seviyenin 1 cm altında başlayan ve yaklaşık 1.5 cm aşağı uzanan stenotik segment mevcuttu. Hastaya genel anestezi altında endoskopik dilatasyon ve sonrasında mitomisin-C uygulaması yapıldı. Hastanın postoperatif bir sorunu olmadı. Serimizdeki yegane trakeotomi açılmamış ve dolayısıyla en hafif olan larengotrakeal stenoz olgumuz bu hastamızdır. Hasta şu anda sorunsuz takip altındadır.

Olgu 6

KZ 7 yaşında erkek hasta. Araç dışı trafik kazası sonrasında yoğun bakımda kalma ve entübasyon sonrasında gelişen subglottik stenoz nedeniyle trakeotomi açılmış. Hastaya Ekim 2000 tarihinde endoskopik dilatasyon ve sonrasında mitomisin-C uygulaması yapıldı. Girişim sonrasında hasta dekanüle edilip hastaya Montgomery T tüpü takıldı. Hasta şu anda halen T tüpü ile beraber sorunsuz ve takip altındadır.

Olgu 7

GÇ 4 yaşında kız çocuğu. Balkondan düşme hikayesi sonrasında gelişen kafa travması ve bunun neticesinde uzun süre reanimasyon ünitesinde kalmış. Daha önceden mükerrer dilatasyonların başarısız kalması nedeniyle Kasım 2000 tarihinde endoskopik dilatasyon ve mitomisin-C uygulaması yapıldı. Hasta henüz kanüllü ve takip altındadır.

Tartışma

Mitomisin-C *Streptomyces caespitosus* isimli bakteri suşlarından 1955 yılında elde edilen bir antibiyotiktir.^{4,5} Asıl kullanım alanı antitümör aktivitesinden dolayı dissemine adenokarsinomlar ve genitöüriner traktusun değişken hücreli karsinomlarıdır. Etki mekanizması çapraz bağlar oluşturarak selektif olarak DNA sentezinin inhibisyonudur.^{4,6} Bu özellikle guanin ve sitozinde ortaya çıkar ve dolayısıyla uygulamanın etkinliği, uygulama alanındaki bu nükleik asitlerin yoğunluğuna bağlıdır. Yüksek ilaç konsantrasyonlarında RNA ve protein sentezleri baskılanır. İlacın bu özellikleri skar oluşmasını azaltan bir ajan olarak kullanımını sağlamıştır.

Granülasyon dokusu gelişimi yara iyileşmesinin önemli bir safhasıdır fakat bu dokunun aşırı büyümesi skar ve dolayısıyla fibröz doku gelişimine yol açar.^{7,8} Hava yolunda ise granülasyon dokusu konstantrik kontraksiyonlara ve sonrasında stenoza neden olur. Mitomisin-C tedavisi yara iyileşmesinin erken fazına etkili olarak hava yolu hasarının minimum granülasyon dokusu ile iyileşmesini sağlar.^{7,8} Oturmuş konstantrik bir stenozda ise dilatasyon sonrası uygulanımı başarı şansı verir.

Yine aynı etki mekanizması ile fibroblast proliferasyonunu ve vasküler büyümeyi inhibe etme özelliği sayesinde mitomisin-C oftalmolojik cerrahide de kullanım alanı bulmuştur.⁹ Skleral flap üze-

rinde oluşan skar gelişimini azaltması nedeniyle glokoma trabekülektomi tedavisinde ve pterygium cerrahisi sonrasında rekürrensi engellemek amacıyla kullanılmıştır. Üst solunum yolları üzerinde ise ilk uygulanımı burun mukozasında dakriosistorinostomi sonrasında kanalın açıklığını sağlamak amacıyla. Bunun yanında seröz otitis media tedavisinde yapılan parasentez deliklerinin ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde maksiller antrostomi deliklerinin erken kapanmasına engel olmak amacıyla da kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur.¹⁰ Yapılan elektron mikroskopi çalışmalarında solunum epitelinde mitomisin-C uygulananından sonra kalıcı bir hasar olmadığı ortaya çıkarılmıştır.⁶ İlk zamanlarda silialarda bir kayıp gözlenirse de bir hafta sonra normal silia fonksiyonunun geri döndüğü ve kalıcı hiçbir hasar olmadığı ortaya çıkarılmıştır.

Mitomisin-C antikanser ilaç olarak sistemik kullanıldığı zaman primer olarak gösterilen toksisitesi miyelosüpresyondur.⁵ Biz her ne kadar sistemik olarak kullanmıyorsak da uygulama gününde ve uygulamadan bir hafta sonra hemogram kontrolleri yapıyoruz. İnsanlarda topikal uygulamada ortaya çıkan komplikasyonlar şu ana kadar yalnız göz cerrahisinde gösterilmiştir. Skleral ve korneal ülserasyonlar, skleromalazi, simbleferon, kalsifikasyon, iritis, korneal perforasyon, matür katarakt oluşması ve oküler hipotoni olarak gözlenen bu komplikasyonlar doz ve uygulama süresi kısaltılarak en aza indirilmiştir.⁹

Kulak burun boğaz alanında uygulanımı yeni bir ajan olması nedeniyle mitomisin-C'nin uygulanması bakımından bir takım belirsizlikler olabilir. Mevcut literatürde de bu konu hakkında kesin bilgi veren çalışmalar bulabilmek güçtür. Biz olgularımıza dilatasyon sonrası tek seferde yaklaşık 1.5 dakika süren topikal uygulamalarda bulunduk. Aynı seans- ta üç defa ikişer dakika ve tek seferde iki dakika uyguladığımız iddia eden ekoller de mevcuttur. Bu konuda yapılan bir hayvan çalışmasında tek sefer uygulamanın yeterli olduğu, 2 gün sonra yapılan uygulama tekrarlarının herhangi bir sonuca müspet katkısının olmadığı gösterilmiştir.

Mitomisin-C'nin klinik kullanım alanları şu şekilde özetlenebilir:

- 1- Uzamış entübasyonun tedavisi
- 2- Hava yolu travmasının tedavisi (stent yerleştirme öncesi)

- 3- Trakeotomi komplikasyonlarının önlenmesi
- 4- Hava yolu stentleri ile ilgili olan problemlerin önlenmesi
- 5- Larengotrakeal stenozlarda endoskopik dilatasyon ve lazer cerrahisi sonrası
- 6- Larengotrakeal stenoz gibi olası komplikasyonu bulunan bazı otoimmün hastalıkların tedavisi (Wegener granülomatozu vb.).

Sonuç

Klinik kulak burun boğaz pratiğinde çözümün son derece güç olan larengotrakeal stenozlarda topikal olarak mitomisin-C kullanılması ümit vaadeden bir uygulamadır. Erken dönem sonuçlarının yüz güldürücü olmasının yanında geç dönem sonuçlarının ve olası geç dönem komplikasyonlarının gözlenmesi için zamana ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. **Ward RF, April MM.** Mitomycin-C in the treatment of tracheal cicatrix after tracheal reconstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 44(3): 221-6.
2. **Ingrams DR, Volk MS, Biesman BS, Pankratov MM, Shapshay SM.** Sinus surgery: does mitomycin-C reduce stenosis? *Laryngoscope* 1998; 108(6): 883-6.
3. **Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M.** Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999; 109(10): 1594-600.
4. **Correa AJ, Reinisch L, Sanders DL ve ark.** Inhibition of subglottic stenosis with mitomycin-C in the canine model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108(11 Pt 1): 1053-60.
5. **Campbell BH, Dennison BF, Durkin GE, Strigenz MA, Toohill RJ.** Early and late dilatation for acquired subglottic stenosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 95(5): 566-73.
6. **Montgomery WW.** Subglottic stenosis. *Int Surg* 1982; 67(3): 199-207.
7. **Nowak P, Cohn AM, Guidice MA.** Airway complications in patients with closed-head injuries. *Am J Otolaryngol* 1987; 8(2): 91-6.
8. **Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM ve ark.** Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992; 99(11): 1647-54.
9. **Supance JS.** Antibiotics and steroids in the treatment of acquired subglottic stenosis. A canine model study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92(4 Pt 1): 377-82.
10. **Livingston GL, Schild JA.** Lathyrogenic agents as therapy for subglottic stenosis- a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97(5): 446-51.

İletişim Adresi: Dr. İsmet Aslan
Kardelen 4-5 D: 3 Ataşehir
Kadıköy 81120 İSTANBUL
Tel: (0532) 614 99 11
Faks: (0212) 635 26 46
e-posta: ismetaslan@istanbul.edu.tr