

DENEYSEL ÇALIŞMA

Kobay timpan membranında mitomisin-C uygulamasının insizyonel miringotominin kapanma süresine etkisi

The effect of topical mitomycin-C application before or after incisional myringotomy on patency times of guinea pig tympanic membrane perforations

Dr. Cenk EVREN, Dr. Mehmet EKEN, Dr. Günay ATEŞ, Dr. Ziya BOZKURT, Dr. Arif ŞANLI

Amaç: Bu çalışmada miringotomiden önce ve sonra topikal mitomisin-C uygulamasının timpan membran perforasyonunun kapanma süresine etkisi ve bu uygulamanın ventilasyon tüpüne alternatif olup olamayacağı araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 19 kobay (guinea pig) kullanıldı. Kobaylar çalışma (n=11) ve kontrol (n=8) olmak üzere iki gruba bölündü. Çalışma grubundaki kobayların her iki timpan membranlarına 0.4 mg/ml mitomisin-C perforasyon öncesi (n=6) veya sonrasında (n=5) beş dakika süreyle uygulandı. Kontrol grubuna ise aynı zaman ve süreyle 0.1 ml %0.09 NaCl uygulandı. Tüm gruplarının 1, 3, 5, 7, 10, 14 ve 21. günlerde kontrolleri yapıldı. Gruplarda perforasyonların kapanma süreleri, otore ve diğer komplikasyonlar kaydedildi.

Bulgular: Miringotomiden önce ve sonra mitomisin-C uygulanan gruplarda perforasyonların kapanma süreleri (sırasıyla 11.6±5.2 ve 14.2±4.7 gün) kontrol grubuna (7.0±1.5 gün) göre anlamlı derecede daha uzundu (p<0.05). Mitomisin-C'nin önce veya sonra uygulanması arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Hiçbir kulakta kalıcı perforasyon izlenmedi.

Sonuç: Efüzyonlu otitis media tedavisinde mitomisin-C ile gözlenen açıklık süresi yeterli ventilasyon sağlayacak uzunlukta değildir; ancak, daha kısa süreli ventilasyonun yeterli olabileceği durumlarda mitomisin-C (önce veya sonra) ventilasyon tüpüne bir seçenek olabilir.

Anahtar Sözcükler: Guinea pig; orta kulak ventilasyonu; mitomisin-C; efüzyonlu otitis media; timpanik membran/cerrahi.

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of topical mitomycin-C application before or after incisional myringotomy on patency times and to assess its use as an alternative to ventilation tube insertion.

Materials and Methods: Nineteen guinea pigs were divided into two groups. In the study group (n=11), mitomycin-C was applied in a concentration of 0.4 mg/ml over the perforation for five minutes before (n=6) or after (n=5) incisional myringotomies in both ears. Control animals (n=8) received 0.1 ml 0.09% NaCl for the same duration. Evaluations were made on days 1, 3, 5, 7, 10, 14, and 21. The patency times, otorrhea, and other complications were recorded.

Results: Compared to controls (7.0±1.5 days), the mean patency times of perforations were significantly longer in mitomycin-C treated groups before (11.6±5.2 days) and after (14.2±4.7 days) incisional myringotomies (p<0.05). Patency times did not differ significantly between the two mitomycin-C groups. None of the ears exhibited permanent perforation.

Conclusion: The length of patency provided by mitomycin-C is not sufficient for optimal ventilation in otitis media with effusion. However, in cases requiring shorter patency times mitomycin-C application before or after myringotomy may be an alternative to ventilation tube insertion.

Key Words: Guinea pigs; middle ear ventilation; mitomycin C; otitis media with effusion; tympanic membrane/surgery.

- Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (Department of Otolaryngology, Dr. Lütfi Kırdar Training and Research Hospital), İstanbul, Turkey.
- Dergiye geliş tarihi - 29 Haziran 2005 (Received - June 29, 2005). Düzeltme isteği - 18 Ekim 2005 (Request for revision - October 18, 2005). Yayın için kabul tarihi - 19 Ocak 2006 (Accepted for publication - January 19, 2006).
- İletişim adresi (Correspondence): Dr. Mehmet Eken. Alsancak Sitesi, B Blok, D: 16, 34660 Acıbadem, İstanbul, Turkey. Tel: +90 216 - 646 05 84 Faks (Fax): +90 216 - 575 34 68 e-posta (e-mail): memedeken@yahoo.com

Sistemik veya lokal olarak enfeksiyon belirti ve bulguları olmaksızın sağlam kulak zarı arkasında sıvı toplanmasına efüzyonlu otitis media (EOM) adı verilir.^[1-3] Günümüzde EOM'nin tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yöntem ventilasyon tüpü (VT) uygulanmasıdır. Ventilasyon tüpü takılmadan yapılan insizyonel miringotomide oluşan açıklık bir-iki günde kapanır.^[1,3,4] Bu kapanma süresi akut otitis media tedavisinde yeterli iken EOM tedavisi için kısadır. Efüzyonlu otitis media tedavisi için iki-üç hafta süreli açıklığın yeterli olabileceği bildirilmiştir.^[2] Bununla birlikte, EOM'nin tedavisi için orta kulakta ventilasyonun ne kadar olması gerektiğine dair fikir birliği yoktur.

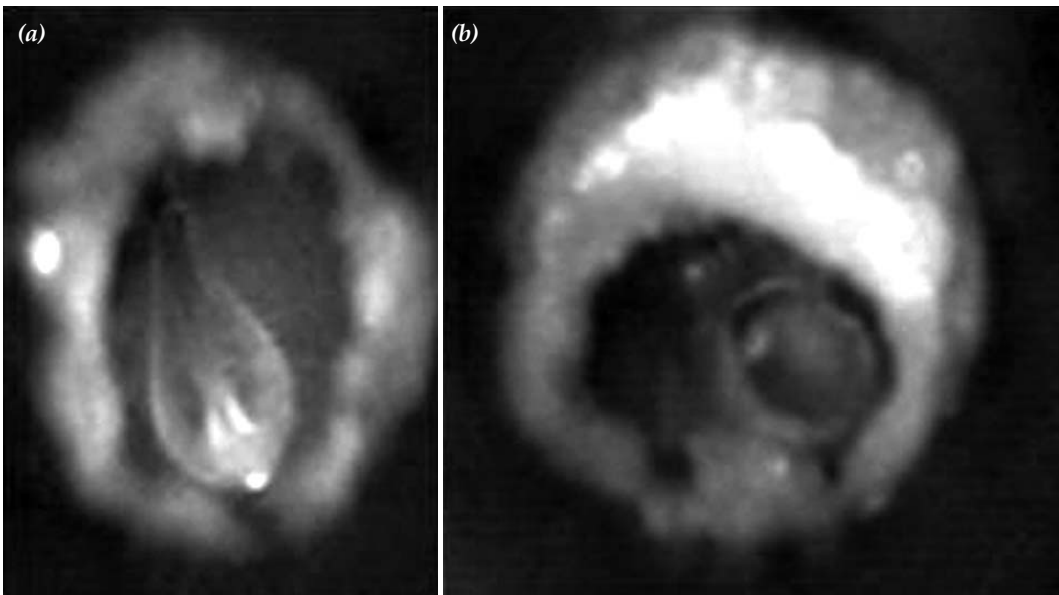
Uzun süre havalanmayı sağlayan tüplerin kalıcı perforasyon, otere, timpanoskleroz, atrofi, tüp tıkanması, kolesteatom, polip oluşumu gibi çeşitli komplikasyonları vardır.^[1-4] Efüzyonlu otitis media tedavisinde yaygın olarak kullanılan VT'lerin komplikasyonları ve sakıncaları nedeniyle, orta kulakta ventilasyonu düzeltmeye yönelik yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Mitomisin-C (MMC) kulak burun boğaz pratiğinde antiproliferatif etkisi nedeniyle çok çeşitli alanlarda kullanılmaya başlayan bir ilaçtır. Literatürde MMC kullanımının miringotomi açıklığını uzattığını gösteren yayınların çoğunda, miringotomi kapanma süresini zaten uzatan lazer veya termal miringotomi kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca, bu ilacın soğuk bıçak ile yapılan miringotomiden önce

ve sonraki kullanımını kıyaslayan bir çalışma yoktur. Bu çalışmayı, soğuk bıçakla perforasyon uyguladığımız kobay timpan membranlarında MMC'nin topikal olarak miringotomiden önce veya sonra uygulanmasının perforasyondaki kapanma süresine etkisini gözlemlemek, ventilasyon tüpüne alternatif olup olmayacağını belirlemek amacıyla planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesinde Haydarpaşa Numune Hastanesi Etik Kurulu'ndan deneysel hayvan çalışması için onay alındı. Çalışmamızda ağırlıkları 350-900 gr arasında değişen dış kulak yolu ve kulak zarları sağlam, sağlıklı yaklaşık altı haftalık toplam 19 kobay kullanıldı. Çalışma sırasında Helsinki Nihai Sene-di'nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Kobaylara deney öncesi intraperitoneal ketamin hidroklorür (50 mg/kg), ksilazin (10 mg/kg) ve isofluran inhalasyon anestezisi verildi. Görüntüleme "ZEISS OPMI-pico" diseksiyon mikroskobu (10x, 16x, 25x) kullanıldı. Görüntüler "Sony Handycam" aracılığıyla S-Video bağlantısı yapılarak "Pinnacle 500 plus" video capture kartı bulunan bir bilgisayara aktarıldı. Fotoğraflar bilgisayar ortamında seçilip JPEG formatında dosyalandı. Tüm kobayların cerrahi mikroskop altında spekulum eşliğinde timpan membranları açığa konuldu (Şekil 1a). Timpan membran pars tensa kısımlarının arka üst kadranına malleus boynuna yakın "Storz" marka "Morgenstein" piki yardımıyla 2 mm çapında deneysel perforasyonlar oluşturuldu (Şekil 1b).



Şekil 1 - Miringotomi (a) öncesi, (b) sonrası kobay timpan membranı.

TABLO I

MİRİNGOTOMİDEN ÖNCE VE SONRA MİTOMİSİN C UYGULANAN GRUPLAR İLE KONTROL GRUBUNUN KAPANMA SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Önce MMC	Sonra MMC	Kontrol	p
	Ort.±SS	Ort.±SS		
Kapanma süresi (gün)	11.6±5.2	-	7.0±1.5	0.036
	-	14.2±4.7	7.0±1.5	0.00001
	11.6±5.2	14.2±4.7	-	0.314

MMC: Mitomisin-C.

Kobaylar çalışma (n=11) ve kontrol (n=8) olmak üzere iki gruba bölündü. Çalışma grubundaki kobaylar iki alt gruba ayrıldı. Birinci grupta altı kobayın her iki timpan membranı üzerine miringotomi yapıldıktan sonra, ikinci grupta beş kobayın her iki timpan membranı üzerine miringotomiden önce, beş dakika süreyle 0.4 mg/ml MMC emdirilmiş 2 mm³lük sponj yerleştirildi. Uygulama bittikten sonra sponjlar alligator yardımıyla alındı. Kontrol grubunda ise, iki taraflı miringotomi sonrasında yalnızca serum fizyolojik emdirilmiş sponj yerleştirildi. Kobaylar anesteziden uyanana kadar takip edildi. Tüm gruplarının bir, üç, beş, yedi, 10, 14 ve 21. günlerinde isofluran anestezisi altında kontrolleri yapıldı. Kapanma süreleri, otere ve oluşabilecek diğer komplikasyonlar kaydedildi. Klinik olarak kulak zarları kapanan kobaylar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler bilgisayar yardımıyla SPSS 10.0 Windows programı kullanılarak yapıldı. Çalışma ve kontrol grubunda miringotomi yapılan kobaylarda kapanma günleri Mann-Whitney U-testiyle karşılaştırıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Miringotomiden önce veya sonra MMC uygulanan gruplar ile kontrol grubunun ortalama kapanma süreleri Tablo I'de gösterildi. Miringotomiden önce (p<0.05) ve sonra (p<0.001) MMC uygulanan grupların kapanma süreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzundu. Miringotomiden önce ve sonra MMC uygulanan gruplar arasında kapanma süresi açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Miringotomiden önce ve sonra uygulanan MMC ile kontrol gruplarının günlere göre açıklık oranları Şekil 2'de gösterildi. Mitomisin-C uygulanan gruplar birlikte değerlendirildiğinde,

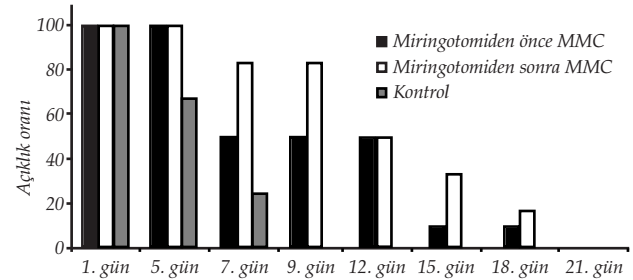
ortalama kapanma süresinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu görüldü (13.0±5.0 gün ve 7.0±1.5 gün; p<0.001).

Komplikasyon açısından, MMC uygulanan toplam 22 timpan membranının birinde (%4.5), kontrol grubunda ise 16 timpan membranının birinde (%6.3) miringoskleroz saptandı. Hiçbir kobayda kalıcı perforasyona rastlanmadı.

TARTIŞMA

Efüzyonlu otitis media tedavisinde amaç, orta kulak ventilasyonunun yeniden sağlanması; buna bağlı olarak da semptomların azaltılması ve geri dönüşümsüz patolojilerin ortaya çıkmasının önlenmesidir. Literatürde EOM'nin tedavisi için orta kulakta ventilasyonun ne kadar olması gerektiği, buna bağlı olarak da orta kulak ventilasyonu için kullanılan tüpün ne kadar süre kalması gerektiğine dair fikir birliği yoktur.^[5,6]

Mitomisin-C aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir.^[7] İlk zamanlarda antimikrobiyal^[8] ve tümör büyümesini engelleyici^[9] etkisi nedeniyle kullanılmasına rağmen son zamanlarda özellikle fibroblastları inhibe edici etkisinden faydalanılmaktadır.^[10,11] Karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir.^[12] Fibroblast ve epitelial hücre replikasyonunu önler, DNA kopyalanmasını durdurur.^[9-11]



Şekil 2 - Miringotomiden önce ve sonra uygulanan mitomisin-C (MMC) ile kontrol gruplarının günlere göre açıklık oranları.

Son yıllarda oftalmoloji ile KBB alanında özellikle topikal etkisinden faydalanılmaya ve araştırılmaya başlanmıştır. Oftalmolojide glokom cerrahisinde trabekulotominin kapanmasını önlemek amacıyla kullanılır.^[12] Kulak burun boğazda ise endoskopik dakriosistorinostomi, larengeal ve trakeal stenoz, endolenfatik şant cerrahisinde kullanılmaya başlanmıştır.^[13-15] Yazawa ve ark.^[13] Meniere hastalığında endolenfatik kese cerrahisinde, Chung ve ark.^[16] endoskopik sinüs cerrahisinde yapışıklıkları önlemek amacıyla kullanmışlardır.

Literatürde MMC kullanımının miringotomi açıklığını uzattığını gösteren yayınların çoğunda zaten miringotomi kapanma süresini uzatan lazer veya termal miringotomi kullanılmıştır. Ülkemiz şartlarında bakıldığı zaman bu miringotomi teknikleri her yerde bulunmamakta, ayrıca maliyeti çok artırmaktadır. Dolayısıyla, gerek maliyetin yüksekliği gerekse bu cihazların her KBB ünitesinde bulunması, ayrıca bu molekülün soğuk bıçak ile yapılan miringotomiden önce ve sonraki etkilerini kıyaslaması nedeniyle böyle bir çalışma yapmayı uygun gördük. Çalışmamızda miringotomiden önce uygulanan MMC'li kulakların ortalama kapanma süresi 11.6 gün, miringotomiden sonra MMC uygulanan kulaklarda ise 14.2 gün bulunmuştur. Kontrol grubunda bu süre 7.0 gündür. Tüm MMC grubunun ortalama kapanma süresi 13.0 gündür. Bu sonuçlar, miringotomiden önce veya sonra belirtilen doz ve sürelerde MMC uygulamasının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında perforasyonun kapanma süresini anlamlı derecede uzattığını göstermektedir.

Literatür araştırmamızda, kullanılan MMC konsantrasyonunun 0.1 mg/ml ile 2 mg/ml arasında değiştiğini gördük. Singh ve ark.^[17] pterijum eksizyonu sonrasında 1 mg/ml MMC'nin uzun süre kullanımda toksik olabileceğini, 0.4 mg/ml MMC'nin aynı ölçüde etkin olduğunu ve toksik etki göstermediğini bildirmişlerdir. O'Reilly ve ark.^[18] topikal olarak MMC'yi 0.2 mg/ml, Uslu ve Seven^[19] 0.4 mg/ml, Estrem ve Baker^[20] 2 mg/ml kullanmışlardır. Biz de çalışmamızda MMC'yi 0.4 mg/ml dozunda kullandık.

Mitomisin'in topikal olarak ne kadar süre uygulanması gerektiği de net değildir. Mitomisin'in 0.4 mg/ml konsantrasyonla bir dakika uygulanmasının fibroblast proliferasyonunu beş dakika uygulanmasındaki kadar engellediği *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir. Jampel'in^[21] yaptığı çalışmada, insan tenon kapsül

hücre kültüründe lokal olarak, MMC'nin bir dakika veya beş dakika uygulanmasının antiproliferatif etkisi benzer bulunmuştur. Mitomisin-C'nin 0.4 mg/ml bir dakika süreyle topikal olarak uygulanması H timidin alınımını %77, beş dakika süreyle uygulanması ise %90 oranında inhibe etmiştir. Çalışmamızda MMC'yi beş dakika süreyle topikal olarak uyguladık.

Jassir ve ark.^[22] 40 kobay timpan membranını argon lazer ile perfore edip ardından 0.05, 0.2, 0.4, 2.0 mg/ml MMC emdirilmiş sponju 10 dakika topikal olarak uygulamışlar ve ortalama kapanma sürelerini sırasıyla 7.0±1.6, 30.5±4.6, 46.6±7.5 ve 22.2±4.2 gün bulmuşlardır. Kontrol grubundaki tüm hayvanların timpan membranları yedinci güne kadar (ort. 3.5±0 gün) kapanmıştır. Doz olarak 0.05 mg/ml uyguladıkları hayvanların ise timpan membranları 14. güne kadar kapanmıştır. Tüm dozlarda açık kalma süresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Ancak, timpan membranın en uzun süre açık kalmasını sağlayan dozu 0.4 mg/ml olarak bulmuşlardır. Anılan çalışmada 2.0 mg/ml uygulanan gruptaki tüm kobaylarda anlamlı derecede artmış otore ve orta kulak mukozasında hasar meydana gelmiştir. Çalışmamızda hem miringotomiden önce hem de sonra beş dakika süreyle topikal uyguladığımız MMC ile kapanmada kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzama meydana gelmiştir. Jassir ve ark.^[22] çalışmasında doz aynı olduğu halde kapanma süresinin 40. günlere kadar uzaması, uygulama süresinin 10 dakika olmasına veya daha muhtemel olarak miringotominin argon lazerle yapılmış olmasına bağlı olabilir.

Mitomisin-C'nin oftalmoloji literatüründe glokom tekrarı, korneal ülser, perforasyon, katarakt, skleral kalsifikasyon, endoftalmitis gibi komplikasyonları belirtilmektedir. Ancak, bu komplikasyonlar MMC'yi düzenli olarak kullanan hastalarda görülmektedir. Literatürde bir kez topikal MMC kullananlarda komplikasyon bildirilmemiştir.^[23] Mitomisin-C'nin aminoglikozid türevi bir antibiyotik olması ototoksik yan etkisi açısından şüphelenilmesine yol açmıştır. Jassir ve ark.^[23] miringotomi sonrasında topikal olarak MMC uygulanmış hastalarda "distorsiyon product otokustik emisyon" ölçümü yapmışlar, sonuçta kontrol grubuyla MMC grubu arasında koklear fonksiyonlarda bir farklılık bulamamışlardır. Ayrıca, MMC'nin sistemik kullanımıyla ilişkili olabilecek ototoksite ile ilgili bir yayına rastlanmamıştır.

Olgularımızın takiplerde MMC uygulanan toplam 22 timpan membranın birinde (%4.5), kontrol grubunda ise 16 timpan membranın birinde (%6.3) miringoskleroz saptadık. Uslu ve Seven'in^[19] çalışmasında hem MMC hem de kontrol grubunda %27.7 komplikasyon bildirilmiştir. Her iki grupta da görülen tek komplikasyon miringosklerozdur. Bununla birlikte, kontrol grubunda da miringoskleroz gelişmesi bu komplikasyonun MMC değil de miringotomiye bağlı olduğunu desteklemektedir. Estrem ve Batra^[6] lazer ve MMC uyguladıkları sıçanların %11.7'sinde otore gözlemişlerdir. Kalıcı perforasyon veya başka bir komplikasyona rastlamamışlardır. Çalışmamızda da kalıcı perforasyon gözlenmedi. Doz ve uygulama süresinin bunda etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bulgularımız, soğuk bıçakla oluşturulan miringotomi öncesi veya sonrasında uygulanan MMC'nin VT takmaya göre düşük maliyeti, genel anesteziye ihtiyacının olmaması ve komplikasyon oranının çok daha az olması gibi avantajlarıyla, kısa bir süre ventilasyonun yeteceği komplikasyon yapmış akut otitis media, hiperbarik oksijen tedavisi, orta kulağa lokal uygulamalar gibi endikasyonlarda seçilebilecek bir tedavi olduğu düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız NA. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Cilt 1. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
2. Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, et al. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media with Effusion; American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(5 Suppl):S95-118.
3. Belmont MJ. Myringotomy and tympanocentesis. In: Alper C, Bluestone CD, editors. *Advanced therapy of otitis media*. London: BC Decker; 2004. p. 58-61.
4. Hızalan İM. Efüzyonlu otitis media. In: Çelik O, editör. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. 1. Baskı. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 116-43.
5. Silverstein H, Kuhn J, Choo D, Krespi YP, Rosenberg SI, Rowan PT. Laser-assisted tympanostomy. *Laryngoscope* 1996;106(9 Pt 1):1067-74.
6. Estrem SA, Batra PS. Preventing myringotomy closure with topical mitomycin C in rats. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:794-8.
7. Kayaalp O. Antineoplastik ilaçlar. In: Kayaalp O, editör. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 1. Cilt 9. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi; 2000. s. 390-6.
8. Miyamura S, Shigeno N, Matsui M, Wakaki S, Uzu K. The biological studies on mitomycin I. Antibacterial activities of mitomycin derivatives. *J Antibiot* 1967; 20:72-6.
9. Oboshi S, Matsui M, Ishii S, Masago N, Wakaki S. Antitumor studies on mitomycin derivatives. II. Effect of solid tumor of sarcoma-180. *Gann* 1967;58:315-21.
10. Bradner WT. Mitomycin C: a clinical update. *Cancer Treat Rev* 2001;27:35-50.
11. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rev* 1976;3:121-39.
12. Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope* 1999;109:1594-600.
13. Yazawa Y, Suzuki M, Kitano H, Kitajima K. Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: A pilot study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999;61:188-94.
14. Selig YK, Biesman BS, Rebeiz EE. Topical application of mitomycin-C in endoscopic dacryocystorhinostomy. *Am J Rhinol* 2000;14:205-7.
15. Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1-6.
16. 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; 126:468-74.
17. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988; 95:813-21.
18. O'Reilly RC, Goldman SA, Widner SA, Cass SP. Creating a stable tympanic membrane perforation using mitomycin C. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:40-5.
19. Uslu B, Seven H. Kobaylarda topikal mitomisin C uygulanmasının miringotomi üzerine etkisi. *Kulak Burun Boğaz Klinikleri* 2001;3:135-42.
20. Estrem SA, Baker TJ. Preapplication of mitomycin C for enhanced patency of myringotomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:346-8.
21. Jampel HD. Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 1992;99:1471-6.
22. Jassir D, Odabasi O, Gomez-Marin O, Buchman CA. Dose-response relationship of topically applied mitomycin C for the prevention of laser myringotomy closure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:471-4.
23. Jassir D, Buchman CA, Gomez-Marin O. Safety and efficacy of topical mitomycin C in myringotomy patency. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:368-73.