

## مقایسه اثرات درمانی پماد نیتروگلیسرین و اسفنکتروتومی در مبتلایان به شقاق مزمن ایدیوپاتیک مقعد

\*لیلی مهاجر زاده<sup>۱</sup> MD، محمد قائمی<sup>۲</sup> MD، علی جنگجو<sup>۳</sup> MD، سید محمد معتمد الشریعتی<sup>۴</sup> MD،  
حبیب ... اسماعیلی<sup>۵</sup> PhD

<sup>۱</sup>متخصص جراحی عمومی، <sup>۲</sup>استاد جراحی عمومی، <sup>۳</sup>استادیار جراحی عمومی، <sup>۴</sup>استادیار جراحی پلاستیک و ترمیمی،  
<sup>۵</sup>استادیار آمار زیستی - بیمارستان امام رضا (ع)  
تاریخ دریافت: ۸۵/۹/۱ - تاریخ پذیرش: ۸۶/۵/۴

### خلاصه

**مقدمه:** شقاق مقعد مزمن یکی از مشکلات بسیار شایع است و روشهای مختلفی برای درمان وجود دارد. هدف این مطالعه مقایسه آثار درمانی و عوارض استفاده از نیتروگلیسرین موضعی و جراحی اسفنکتروتومی در درمان شقاق مقعد مزمن بوده است.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی در سال ۸۱ - ۱۳۸۴ در بیمارستان بستری در بخش جراحی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شده است. ۲۰۰ بیمار مبتلا به شقاق مزمن علامتدار مقعد که به صورت تصادفی به دو گروه ۱۰۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شده بودند مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه مورد (A) تحت درمان با پماد ۰/۰۲٪ نیتروگلیسرین روزی ۲ بار تا ۶ هفته و گروه شاهد (B) تحت اسفنکتروتومی قرار گرفتند. مشخصات فردی، نتایج عمل جراحی و استفاده از نیتروگلیسرین در پرسشنامه جمع آوری و با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمون دقیق فیشر پردازش شد.

**نتایج:** نتایج نشان داد که بهبودی پس از ۶ هفته در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. اما پس از گذشت ۶ ماه تفاوت معنی داری داشت ( $p=0/11$ )، به طوری که گروه جراحی ۱۰۰ درصد بهبود یافتند. همچنین نتایج حاکی از آن بود که سردرد به طور معنی داری در گروه درمان طبی بیشتر از گروه جراحی بود ( $p<0/001$ ). ولی بین دو گروه از نظر حمله کاهش فشار خون، گیجی و تپش قلب و تهوع، تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** اسفنکتروتومی داخلی مافوق نیتروگلیسرین موضعی ۰/۲ درصد در درمان شقاق مقعد مزمن است و میزان بالایی از بهبودی، عوارض جانبی کم و خطر پائینی از بی اختیاری به صورت زودرس را دارا می باشد.

**کلمات کلیدی:** شقاق مقعد، اسفنکتروتومی، نیتروگلیسرین

## مقدمه

شقاق مزمن مقعد ایجاد یک شکاف طولی در ناحیه آنودرم و در قسمت دیستال به خط دندانهای است (۱). شایعترین علائم بالینی آن درد به هنگام اجابت مزاج و خونریزی بوده و پر فشاری اسفنکتر داخلی به عنوان شایعترین زمینه ایجاد شقاق مزمن مقعد ذکر شده است (۲).

درمان نوع حاد بیماری ضمن اصلاح رژیم غذایی به نحوی که فرد مجبور به زور زدن نباشد، استفاده از تشت آب گرم و مسکن معمولی است (۳).

در شکل مزمن بیماری که به درمان‌های نگاهدارنده جواب نمی‌دهد، جراحی تنها روش مناسب برای درمان است (۴). اخیراً اسفنکتروتومی طبی با استفاده از ترکیبات نیتروگلیسرین که خاصیت شل کننده عضلانی دارد به عنوان روش جایگزین پیشنهاد شده است (۵). این مطالعه با هدف مقایسه نتایج درمانی نیتروگلیسرین با اسفنکتروتومی است.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی از طی سالهای ۱۳۸۱ - ۱۳۸۴ در بیماران بستری در بخش جراحی بیمارستان امام رضا (ع) مشهد انجام شده است. ۲۰۰ نفر از بیماران مبتلا به شقاق مقعد مزمن که به طور تصادفی به دو گروه ۱۰۰ نفری مورد و شاهد تقسیم شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند.

بیماران مبتلا به شقاق مقعد بر اساس وجود فیروز در قاعده شقاق همراه با اسفنکتر مقعد داخلی قابل رؤیت، پاپیلاری مقعد، هیپرتروفیه در پروگزیمال شقاق یا یک تکه پوستی در دیستال به شقاق و معاینه توسط جراح تشخیص داده شدند.

در گروه مورد (A) از پماد نیتروگلیسرین ۰/۲ درصد، ۲ بار در روز (صبح و شب) به مدت ۶ هفته استفاده گردید. در این مدت بیماران معادل ۳ تیوب پماد مصرف کردند.

بر اساس اطلاعات کتابهای مرجع میزان مطلوب، ۰/۵ گرم پماد ۰/۲٪ نیتروگلیسرین می‌باشد (۷). به علت این که در حال حاضر در بازار دارویی ایران چنین دارویی موجود نیست، پس از هماهنگی با مسئول محترم پخش داروی بیمارستان امام رضا پماد ۰/۲٪ تهیه و در اختیار بیماران گروه (B) قرار گرفت. آموزشهای لازم در مورد عوارض جانبی داروی نیتروگلیسرین مانند کاهش فشار خون و

سرگیجه به بیماران داده شد و به آنها توصیه گردید در صورت سردرد از استامینوفن کدئین استفاده کنند. رژیم غذایی حاوی مواد فیبردار - پودر پسیلیوم سه بار در روز - استفاده از لگن آب گرم سه بار در روز هر بار ۱۵ دقیقه نیز انجام دهند. آموزشهای فوق توسط نویسنده انجام گرفت. پی گیری و معاینه بیماران گروه (A) ۲ هفته، ۶ هفته و ۶ ماه بعد از درمان ادامه داشت. بهبود شقاق به عنوان پی تالیازیه شدن مجدد کامل آنودرم تعریف شد.

در ضمن این داروها به صورت رایگان در اختیار بیماران قرار گرفت. با کلیه بیماران قبل از ورود به مطالعه در مورد روشهای درمانی و عوارض احتمالی صحبت شد و چنانچه رضایت به انجام روش درمانی موردنظر محقق را نداشتند، از مطالعه حذف گردیدند. گروه شاهد (B) در ابتدا معاینه شدند و یک هفته بعد تحت جراحی اسفنکتروتومی قرار گرفتند.

این بیماران شب قبل از عمل جراحی در بخش بستری می‌شدند. یک نوبت قبل از عمل جراحی تنقیه و از شب قبل ناشتا بودند یک نوبت سفازولین به میزان یک گرم، نیم ساعت قبل از عمل دریافت کردند. برای این بیماران از بیهوشی عمومی استفاده شد و وضعیت حین عمل لیتوتومی بود. اسفنکتروتومی داخلی طرفی به روش باز و در طرف چپ مقعد انجام و تکه پوستی حذف شد. ولی شقاق دست نخورده باقی ماند.

سپس دستکش بتادینی در مقعد گذاشته و پانسمان شد. رژیم غذایی بیماران بعد از هوشیاری کامل معمولی بود. روز بعد از جراحی دستکش بتادینی خارج و از لگن بتادین استفاده شد. به بیماران توصیه شد از روز اول بعد از عمل از پودر پسیلیوم ۳ بار در روز همراه با لگن آب گرم ۳ بار در روز به مدت ۱۵ دقیقه استفاده کنند. در صورت وجود درد از مسکن تا مدت ۲ هفته بعد از جراحی استفاده گردید.

پی گیری این بیماران ۲ هفته، ۶ هفته و ۶ ماه بعد از عمل انجام و توسط جراح معاینه گردیدند. بیماران روز بعد از عمل جراحی با دستورات و توصیه‌های فوق مرخص گردیدند. مشخصات فردی، نتایج درمان و پی گیری عوارض، اختیار مدفوعی و بهبود درد در پرسشنامه جمع آوری شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از آمار توصیفی و جداول توزیع فراوانی و آزمونهای دقیق فیشر و کای دو پردازش شد. سطح معنی دار در آزمونها ( $\alpha = 5\%$ ) در نظر گرفته شد.

### نتایج

بیماران در دو گروه ۱۰۰ نفری قرار گرفتند. افراد گروه مورد (A)، ۲۹ نفر (۲۹٪) مذکر و ۷۱ نفر (۷۱٪) مؤنث بودند و گروه شاهد (B) ۳۳ نفر (۳۳٪) مذکر و ۶۷ نفر (۶۷٪) مؤنث. دو گروه از نظر جنس همگن بودند. به طوری که در گروه طبی ۲۹٪ مذکر و در گروه جراحی ۳۳٪ مذکر بودند ( $p=0/54$ ) و  $\chi^2=0/37$ ). بیمارانی که تحت اسفنکترتومی قرار گرفتند، به

مدت ۶ هفته پیگیری شدند، که در ۹۵ بیمار (۹۵٪) بعد از ۶ هفته بهبودی کامل شقاق رویت گردید و ۵ بیمار (۵٪) بعد از ۶ هفته هنوز شقاق به صورت کامل بهبودی نداشت و از سوزش ناحیه مقعد شاکی بودند. اما در گروه درمان طبی از ۲۹ نفری که تا ۶ هفته به درمان ادامه دادند، ۲۵ نفر (۸۷٪) بهبودی یافتند که از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱). ۷۱ نفر به علت سردرد به درمان طبی ادامه ندادند.

جدول ۱- مقایسه نتایج درمانی در گروه‌های مورد مطالعه

P-Value	درمان جراحی (B)		درمان طبی (A)		گروه‌های مورد مطالعه
	تعداد (درصد)	تعداد کل	تعداد (درصد)	تعداد کل	
0/11	95(95)	100	25(87)	29	بهبودی در 6 هفته
0/007	100(100)	100	22(88)	25	بهبودی بعد از 6 ماه
0/007	0	100	3(12)	25	عود بعد از درمان
$p<0/001$	0	100	71(71)	100	قطع درمان به علت عوارض

هفته و ۶ ماه بعد، از بیماران هر دو گروه به عمل آمد، در گروه جراحی، ۱۵ بیمار در هفته های اول بعد از عمل از سوزش ناحیه مقعد شاکی بودند که با ادامه درمان طبی ۱۰ بیمار در عرض یک ماه و ۵ بیمار بعد از سه ماه کاملاً بهبود یافتند ولی در گروه دارویی فقط یک نفر دچار سوزش و تحریک مقعد به دنبال استعمال پماد گردید که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $p<0/001$ ) (جدول ۲).

در گروه اسفنکترتومی بعد از ۳ ماه از عمل جراحی، با ارائه درمان طبی به صورت لگن آب گرم و استفاده از مواد حجیم کننده مدفوعی ۵ بیمار باقیمانده نیز بهبود یافتند، طوری که بعد از ۶ ماه زخمشان به صورت کامل بهبود یافت. اما در گروه دارویی از ۲۵ نفری که تا ۶ هفته بهبود یافته بودند، تا پایان ۶ ماه ۳ نفر دچار عود شدند که اختلاف معنی داری از نظر آماری در میزان عود دو گروه وجود داشت ( $p=0/007$ ) (جدول ۱).

در معایناتی که بعد از عمل جراحی در ۲ هفته و سپس ۶

جدول ۲- مقایسه عوارض بیماران مورد مطالعه به تفکیک روش درمان در گروه‌های مورد مطالعه

p-Value	درمان جراحی		درمان طبی		گروه های مورد مطالعه
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
$<0/001$	0	0	95	95	سردرد
0/34	0	0	3	3	حمله هیپوتانسیون
0/49	0	0	2	2	گیجی و تپش قلب
0/34	0	0	3	3	تهوع
$<0/001$	7	7	0	0	بی اختیاری گاز
$<0/001$	15	15	1	1	سوزش و تحریک مقعد

استفاده کرده‌اند، بهبودی کامل داشته‌اند آنها عودی حدود ۱/۵ درصد در بیمارانی که پماد نیتروگلیسرین استفاده نموده‌اند گزارش کرده‌اند (۱۱)؛ در این مطالعه عود در ۸۲٪ بیماران مشاهده شد.

در مطالعه‌ای که یک گروه ۳۸ نفره تحت اسفنکتروتومی داخلی و یک گروه ۴۱ نفره تحت درمان با پماد نیتروگلیسرین قرار گرفتند، ابتدا از پماد ۰/۵٪ سه بار در روز استفاده شد، صد درصد بیماران دچار سردرد شدند و در ادامه درمان از پماد ۰/۲۵٪ سه بار در روز به مدت ۶ هفته استفاده گردید.

میزان بهبودی با نیتروگلیسرین، ۲۹/۵ درصد بوده است و به این نتیجه رسیدند که اسفنکتروتومی به روش جراحی درمان استاندارد شقاق مقعد مزمن بوده و بسیار بهتر از روش طبی با نیترو گلیسرین در درمان شقاق مقعد مزمن می‌باشد (۱۲، ۱۴).

آقای واتسون<sup>۲</sup> و همکارانش معتقدند که غلظت حداقل ۰/۳٪ نیتروگلیسرین جهت شل کردن اسفنکتر داخلی لازم می‌باشد تا اجازه بهبود شقاق را بدهد ولی با استفاده از پماد ۰/۲۵٪ که در دانشگاه مونترال به کار رفته است ۸۰٪ بیماران دچار سردرد شده که ۲۰٪ آنها از ادامه درمان با نیتروگلیسرین امتناع نمودند (۱۳).

در گزارشات اخیر آمده است که اسفنکتروتومی داخلی باعث اشکال در اختیار مدفوعی در ۲۰٪ بیماران می‌شود (۷). ولی در این تحقیق فقط ۷ بیمار (۷٪) از مختصری بی‌اختیاری گازی همراه با مختصری آلودگی لباس به مدفوع شاکمی بودند. هر چند بهتر بود مانومتري جهت ارزیابی وضعیت اسفنکتر مقعد به کار می‌رفت.

در هر صورت ترس از بی‌اختیاری مدفوعی حتی به میزان کم یکی از اشکالات وارد شده به اسفنکتروتومی جراحی است که البته در این مطالعه عملاً در بررسی کوتاه مدت میزان آن خیلی مختصر بود ولی در هر صورت ارزیابی‌های بیشتری در درازمدت جهت بررسی قدرت اختیار مدفوعی و گازی لازم می‌باشد (۳).

عوارض جانبی پماد نیتروگلیسرین در بررسی انجام شده نسبتاً خیلی بالا بود که منجر به قطع درمان دارویی توسط بیماران گردید (۱۵).

ولی در هیچ مطالعه‌ای میزان کمتر از ۰/۵ گرم پماد ۰/۲٪ به صورت ۲ بار در روز بررسی نشده است که مسلماً با کاهش دوز

در گروه جراحی ۷ مورد از بیماران تا حدود ۳ ماه بعد از عمل از بی‌اختیاری گازی که همراه با مختصری آلودگی مدفوعی بود شاکمی بودند که بعد از ۳ ماه بهبودی کامل داشتند ولی در گروه دارویی بی‌اختیاری گازی مشاهده نگردید که از نظر آماری، اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $p < 0/001$ ) در گروه دارویی ۹۵ بیمار (۹۵٪) از سردرد با شدت‌های مختلف شاکمی بودند که به علت سردرد ۷۱ نفر در فواصل مختلف، درمان را قطع نمودند و از ادامه درمان طبی سرباز زدند ولی در گروه جراحی این عارضه مشاهده نگردید که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $p < 0/001$ ).

تهوع و حمله هیپوتانسیون در ۳ نفر از بیماران دارویی مشاهده گردید و در گروه جراحی دیده نشد. و گیجی و تپش قلب نیز در ۲ نفر از بیماران درمان طبی به وجود آمد که در گروه دیگر این عارضه ایجاد نگردید.

## بحث

بر اساس مطالعات گذشته میزان بهبودی شقاق مقعد مزمن با استفاده از نیتروگلیسرین موضعی از هشت تا هشتاد و پنج درصد متغیر بوده است (۹). در این مطالعه ۲۹ بیماری که درمان طبی را ادامه دادند، در ۸۷٪ موارد، بهبودی مشاهده گردید. میزان مصرف و تعداد استعمال در این مطالعات متغیر بوده است و از ۰/۲ تا ۰/۵ درصد به میزان دو تا چهار بار در روز متفاوت بوده است.

در اغلب مطالعات بیماران با شقاق مقعد حاد یا مزمن را شامل بوده‌اند و با توجه به این که نیتروگلیسرین بیشتر در بهبود شقاق حاد مؤثر بوده است، میزان بهبود بیش از ۸۵٪ در بیماران با شقاق مقعد مزمن گزارش شده است (۱۰). هر چند بیشتر این مطالعات محدود بوده‌اند و به طور نسبی مدت زمان پی‌گیری کوتاه ۱-۱۲ هفته داشته و به صورت غیرقابل کنترل بوده است.

در یک مطالعه‌ای که توسط لاند و شلفیلد<sup>۱</sup> انجام شده است، در بین ۷۷ بیمار که شقاق مقعد مزمن داشته‌اند از پماد نیتروگلیسرین ۰/۲ درصد به صورت دوبار در روز در مقابل پماد دارونما استفاده نموده‌اند.

بعد از ۶ هفته بهبود کامل در ۶۸٪ بیمارانی که از پماد نیتروگلیسرین استفاده نموده‌اند، در مقابل ۷/۶ درصد که پلاسبو

<sup>2</sup> Watson

<sup>1</sup> Schole field & Lund

معناداری بالاتر بود. اما مشکل اساسی در واقع عارضه سردرد در مصرف نیتروگلیسرین است که حتی در دوزهای پایین نیز باعث امتناع بیمار از ادامه درمان می گردد لذا برای بیماران، تحمل درمان جراحی بسیار بهتر می باشد چرا که عوارض و عود پایین تری در بردارد. بنابراین اسفنکترتومی داخلی به عنوان درمان انتخابی شقاق مقعد مزمن باقی می ماند (۹).

از شدت سردرد کاسته می شود، ولی به همان نسبت میزان بهبودی نیز کاهش خواهد یافت.

### نتیجه گیری

این تحقیق نشان داد که میزان بهبودی در مدت ۶ هفته در دو روش اسفنکترتومی و نیتروگلیسرین تفاوت چندانی نداشت و میزان عود بعد از درمان در روش نیتروگلیسرین به صورت

\*\*\*\*\*

**References:**

- 1- Brunnicardi F, Andersen D, Billar R. Colon , Rectum And Anus . In: Bullard E M, Rotnenberger DA. Schwartz's principles of surgery, 8<sup>th</sup>ed. New York: MC Graw Hill; 2005. 1055-119.
- 2- Souba W, Fink MP, Kaiser L. Colorectal procedures. In: Schrock TR. American College of surgeons Surgery. Newyork: Web MD; 2004. 637-49.
- 3- Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox L. Anus. In: Nelson H. Sabiston Textbook of Surgery, 17<sup>th</sup> ed. Vol 2. Re bane T; 2004. 1483 -513.
- 4- Kocher HM, Steward M, Leather Aj, et al. Randomized clinical trial assessing the side effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. Br Surg 2002; 89: 413 – 7.
- 5- Jensen SL. Treatment of first episode of acute anal fissure: Prospective randomized study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. BMJ 1986; 292: 1167-9.
- 6- Lund JN, scholefield JH. A randomized, prospective, double blind, placebo – controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. Lancet 2002; 349: 11-4.
- 7- Minguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long term follow – up of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. Gastroenterol 2002; 123. 112-7.
- 8- Madoff RD, Fleshman JW. AGA technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. Gastroenterol 2003; 124: 235 – 45.
- 9- Richard CS, Gregoire R, Plewes EA, Silverman R, et al. Internal Sphincterotomy is superior to topical Nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure. Diseases of colon & Rectom 2003; 43(8): 1-20.
- 10- Jonas M, Barrett DA, Shaw pv, Scholefiels JH. Systemic levels of glyceryltrinitrat following topical application to the anodem do not corre late with the measured reduction in anal pressure. Brit j surg 2004; 88: 1613-16.
- 11- Engel AF, Eijsbouts Q A, Balk AG. Fissurectomy and isosorbide dinitrate for chronic fissure in ano not responding to Conservative treatment. Brit j surg 2005; 89: 79-83.
- 12- Kenny SE, Irvine T, Driver CP, Nunn AT, Losty PD, jones MO. Double blind randomised Controlled trial of topical glyceryl trinitrate in anal fissure. Arch Dis child 2003 Nov; 85: 404-7.
- 13- Mingues M, Herreros B, Benages A. Chronic anal fissure. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6:257.
- 14- Bailey H, Beck D, Billingham R et al . A study to determine the nitroglycerine ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissure. Dis colon Rectum 2002; 45: 1192-3.
- 15- Jonas M, Speak W, Scholefield j. Diltiazem heals glyceryltrintrate resistant chronic anal fissures: A prospecte study. Dis Colon rectum 2002; 45: 1091.