

## بررسی اثر درمانی ژل موضعی ال-آرژینین و مقایسه آن با جراحی اسفنکترتومی، در درمان بیماری شقاق مزمن مقعد

دکتر فریبرز عشقی<sup>۱</sup>، دکتر حافظ فاخری<sup>۲</sup>، دکتر مژگان جمشیدی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

<sup>۳</sup> پژوهشگر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

### چکیده

#### زمینه و هدف

در حال حاضر، درمان شقاق مزمن مقعد عمل جراحی است. اما در سالهای اخیر به علت شناخت پاتوژنز و عملکرد اسفنکتر داخلی، گرایش به درمان طبی پیدا شده است. به طوری که داروهای متعددی مانند گلیسیرین تری نیترات، ایزوسورباید، بتانکول، دیلتیازم و حتی سم بوتولینوم مورد بررسی و استفاده قرار گرفته و اخیراً استفاده از ژل ال-آرژینین مطرح و در مورد آن اختلاف نظر وجود دارد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات درمانی ژل موضعی ال-آرژینین با جراحی اسفنکترتومی در بیماران مبتلا به شقاق مزمن مقعد و بررسی میزان بهبودی آنها بوده است.

#### روش بررسی

این تحقیق به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به شقاق مزمن مقعد صورت گرفته است. بیماران به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه تحت درمان با جراحی استاندارد شقاق (گروه شاهد) و گروه دیگر تحت درمان با ژل موضعی ال-آرژینین (گروه مورد) قرار گرفتند. پس از درمان در فواصل معین به مدت سه ماه از نظر میزان درد، خونریزی و ترمیم زخم، بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند. کلیه یافته‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 11 و آمار توصیفی و کای-دو و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

#### یافته‌ها

نتایج به دست آمده نشان داد که در گروه ال-آرژینین، درد در ۷۰٪ موارد کاهش یافت، خونریزی در ۷۰٪ موارد از بین رفت و فقط در ۲۶/۷٪ ترمیم کامل زخم وجود داشت. در مقایسه، در گروه شاهد ۱۰۰٪ بیماران بدون درد و خونریزی بوده‌اند و در ۵۶/۷٪ بیماران ترمیم کامل زخم صورت گرفته است.

#### نتیجه‌گیری

درمان با ژل موضعی ال-آرژینین نمی‌تواند جایگزین عمل جراحی اسفنکترتومی داخلی باشد و تنها در موارد خاص مانند مشکلات زمینه‌ای یا عدم تمایل بیمار به جراحی می‌تواند کمک کننده باشد.

**کلید واژه:** ال-آرژینین، شقاق مقعد، جراحی، پیامد درمان

گوارش / دوره ۱۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۵، ۹۸-۱۰۱

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۲۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۵/۵/۱۸

تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۱

#### زمینه و هدف

بیماری شقاق یکی از شایعترین بیماریهای ناحیه مقعد می‌باشد که علائم بالینی آن به صورت درد شدید بعد از دفع مدفوع توأم با خونریزی به صورت قطرات روشن است. (۱). پاتولوژی آن به درستی مشخص نشده است ولی عوامل مؤثری در ایجاد آن دخیل هستند، مانند: دفع مدفوع سفت، زور زدن زیاد و طولانی در هنگام اجابت مزاج، رژیم غذایی

نویسنده مسئول: ساری، خیابان امیر مازندرانی، مرکز آموزشی-درمانی

امام خمینی

تلفن و نمابر: ۰۱۵۱-۲۲۶۴۰۳۷

E-mail: fariborzeshghi404@msn.com

کم فیبر که در تمام این موارد، در هنگام عبور مدفوع یک پارگی خطی در مقعد و در زیر خط دندانهای به وجود می‌آید که در صورت تداوم عوامل فوق این زخم عمیق می‌شود و به صورت زخم مزمن ظاهر می‌گردد. سپس به تدریج اسپاسم و هیپرتروفی عضله صاف و دکمه پیشقراول (sentinel tag) در قسمت پایین زخم و پاییل هیپرتروفیه در قسمت فوقانی آن پیدا می‌شود که به این مجموعه شقاق مزمن ایدیوپاتیک گفته می‌شود. (۱)

شقاق مقعد در مرحله حاد به درمانهای طبی به خوبی جواب می‌دهد. در صورتی که به درمانهای طبی جواب ندهد و یا عوامل مؤثر ایجادکننده آن تداوم یابد و بیش از شش هفته طول بکشد، شقاق

بودند که با درد و خونریزی مراجعه کردند و توسط متخصص جراح عمومی مورد معاینه قرار گرفتند. کلیه بیمارانی که مبتلا به بیماریهای شناخته شده‌ای از قبیل کرون، سل، سرطان مقعد، ایدز و سابقه بیماریهای مقاربتی و دیابت بودند، از مطالعه خارج شدند.

گروه مورد تحت درمان با ژل ال-آرژینین موضعی ۵٪ قرار گرفتند، فرمولاسیون این دارو توسط گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه و ساخته شد. دارو توسط خود بیمار (بعد از گرفتن آموزش لازم)، روزی دو بار به میزان تقریبی نیم گرم به طور موضعی و به مدت ۳ ماه مورد استفاده قرار گرفت. گروه شاهد نیز تحت درمان جراحی با روش استاندارد (lateral internal sphincterotomy) توسط یک جراح عمومی قرار گرفت.

بیماران هر دو گروه به مدت ۳ ماه در فواصل یک هفته، دو هفته، یک ماه، سه ماه بعد از درمان از نظر میزان درد، خونریزی و ترمیم زخم مورد بررسی قرار گرفتند. در هر بار مراجعه میزان درد بر اساس سیستم (VAS) ارزیابی، نمره گذاری و ثبت گردید.

خونریزی بیمار بر اساس معیار شدید، متوسط و خفیف از بیمار سؤال و ثبت گردید (معیار خونریزی نوع خفیف: ترشح خونابه‌ای به همراه موکوس بدون ارتباط با اجابت مزاج. نوع متوسط: گاهی اوقات به همراه اجابت مزاج خونریزی وجود دارد و در نوع شدید: هر بار اجابت مزاج توأم با خونریزی بوده است). بررسی ترمیم زخم نیز بر اساس مشخصات ظاهری شقاق مزمن مقعد درجه بندی شد (درجه ۱ شامل التیام خوب و کامل: هیچ‌گونه زخم و یا ترک خوردگی در محل شقاق مشاهده نگردید. درجه ۲ شامل التیام متوسط و نسبی: زخم و یا شکاف طولی ساده به همراه نوارهای فیبری عضله اسفنکتر داخلی در کف زخم. درجه ۳ شامل التیام بد و بدون تغییر: شکل ظاهری زخم هیچ‌گونه تغییری با قبل نداشته و زخم عمیق به همراه دکمه پیش قراول دیده می‌شود. درجه ۴ شامل التیام خیلی بد: به زخم شقاق مزمن آبسه و یا فیستول اضافه شده است).

کلیه اطلاعات در یک چک لیست ثبت گردید و مورد تجزیه و تحلیل آماری توسط نرم افزار SPSS 11 و با استفاده از آمار توصیفی (فراوانی، میانگین، انحراف معیار) و نیز آمار استنباطی  $t$ -test و  $\chi^2$ -test قرار گرفت. کلیه نتایج در سطح  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

کلیه بیماران مورد مطالعه ۶۰ نفر (۳۰ نفر در گروه شاهد و ۳۰ نفر در گروه مورد) بودند، که در گروه مورد ۲۳ نفر زن (۷۷ درصد) و ۷ نفر مرد (۲۳ درصد) و در گروه شاهد ۱۸ نفر زن (۶۰ درصد) و ۱۲ نفر مرد (۴۰ درصد) بوده‌اند. میانگین سنی بیماران گروه مورد  $36/2 \pm 11$  سال و گروه شاهد

به صورت مزمن در خواهد آمد و اسپاسم مداوم اسفنکتر داخلی مقعد باعث تشدید زخم و عمیق تر شدن آن می‌شود و به درمانهای معمول طبی پاسخ نمی‌دهد و نیاز به عمل جراحی دارد. (۴-۲)، درمان استاندارد شقاق مزمن جراحی است که در آن لاترال اسفنکتروتومی داخلی انجام می‌شود. (۸-۵)، این نوع عمل جراحی علاوه بر مشکلات معمول هر عمل جراحی ممکن است با عوارضی چون بی اختیاری مدفوع و یا بی اختیاری در دفع گاز در ۳۰-۵ درصد موارد همراه باشد. (۲)، مطالعات نشان داده که در افراد مستعد ابتلا به شقاق مقعد، عضله اسفنکتر داخلی (از نوع عضله صاف)، چه در حال استراحت و چه در زمان اجابت مزاج، فشاری بیشتر از افراد عادی دارد و به همین منظور تحقیقات جدید بر روی کاهش فشار بر روی این عضله متمرکز شده است و در سالهای اخیر درمانهای دارویی شامل استفاده از شل‌کننده‌های عضله صاف بیش از درمان جراحی مورد توجه قرار گرفته است. (۵ و ۶)، داروهای موضعی که در حال حاضر برای درمان شقاق استفاده می‌شود مانند کرم نیتروگلیسیرین، ایزوسورباید، دیلتیازم، بتانکول و حتی سم بوتولینوم (برای فلج کردن عضله) همگی عوارضی مانند سردرد به خصوص در جوانها دارند و به طور کامل مؤثر نمی‌باشند، به همین منظور تحقیقات برای پیدا کردن داروی کم عارضه و مؤثر ادامه دارد. (۲)

اخیراً مطالعاتی درباره استفاده از ترکیبات نیترات از جمله ژل موضعی ال-آرژینین به عنوان آزاد کننده اکسید نیتریک به منظور کاهش فشار اسفنکتر داخلی در درمان شقاق مزمن مورد بررسی قرار گرفته و نتایج مطلوبی به دست آمده است (۱۲-۷) و نشان داده شد که ژل موضعی آرژینین می‌تواند در درمان شقاق مقعد حتی در آنهایی که به درمانهای طبی دیگر پاسخ نداده‌اند مؤثر باشد (۱۳)، اما کارایی آن در مقایسه با روش استاندارد (عمل جراحی اسفنکتروتومی داخلی) مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از این مطالعه تعیین کارایی ژل موضعی ال-آرژینین در کاهش فشار اسفنکتر داخلی ناحیه مقعد (chemical sphincterotomy) و مقایسه آن با قطع اسفنکتر داخلی در ناحیه مقعد (surgical sphincterotomy) می‌باشد.

### روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به شقاق مزمن مقعد که به درمانگاه جراحی بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۸۴ مراجعه نموده بودند، انجام شد. شایان ذکر است که تعداد نمونه با توجه به  $P1 = 0/62$  و  $P2 = 1$  و ضریب اطمینان ۹۵٪ محاسبه شده است. (۱۳)، بیماران به صورت تصادفی و پشت سر هم در دو گروه مورد (۳۰ نفر) و گروه شاهد (۳۰ نفر) قرار گرفتند.

همه بیماران مورد مطالعه، مبتلا به شقاق مزمن ایدیوپاتیک مقعد

\* Visual Analog Scale

۱۴±۳۴/۴ سال بوده است.

بیشترین شکایت بیماران در هنگام مراجعه در هر دو گروه درد و خونریزی بوده است (۸۶/۷ درصد در گروه مورد و ۹۰ درصد در گروه شاهد) و طول مدت بیماری در هر دو گروه حداقل در حدود ۸-۶ هفته بوده است (۶۲/۳ درصد در گروه مورد و ۷۶/۷ درصد در گروه شاهد). طبق نتایج به دست آمده متوسط میزان درد در طول بررسی بیماران در هفته‌های اول و دوم و ماه اول در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بوده و این اختلاف از نظر آماری نیز معنی دار بوده است ( $p = 0/001$ ). همچنین متوسط درجه خونریزی در طول هفته‌های اول و دوم و ماه اول در گروه مورد به طور معنی داری بیش از گروه شاهد بوده است ( $p = 0/001$ ). متوسط میزان ترمیم زخم نیز در طی هفته‌های اول و دوم و ماه اول در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بوده است، که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی دار می‌باشد ( $p = 0/001$ ).

در پایان ماه سوم بررسی بیماران نشان داد که در گروه مورد ۲۱ نفر (۷۰ درصد) به کاهش مطلوب درد رسیدند و ۴ نفر (۱۳/۳ درصد) دردشان بدون تغییر یا افزایش یافته بود، ولی در گروه شاهد تمام بیماران کاهش درد مطلوب داشته‌اند. بررسی میزان خونریزی بیماران نیز در پایان ماه سوم نشان داد که در گروه مورد ۲۱ نفر (۷۰ درصد) فاقد خونریزی، ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) کاهش خونریزی و در ۲ نفر (۶/۷ درصد) میزان خونریزی تغییر نداشت ولی در گروه شاهد تمامی بیماران فاقد خونریزی بوده‌اند. در پایان بررسی سه ماهه در گروه مورد ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) ترمیم کامل، ۷ نفر (۲۳/۳ درصد) بهبود نسبی و ۱۴ نفر (۴۶/۷ درصد) بدون تغییر و یک نفر (۳/۳۱ درصد) بدتر شد ولی در گروه شاهد ۱۷ نفر (۵۶/۷ درصد) ترمیم کامل و ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) بهبود نسبی پیدا کردند. کلیه بیماران در فواصل زمانی تعیین شده مراجعه نمودند. تنها در یک بیمار تحت درمان طبی عارضه جانبی سردرد و سرگیجه مشاهده شد ولی در گروه جراحی عارضه جانبی دیده نشد.

## بحث

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که در پایان درمان سه ماهه با ژل موضعی ال-آرژینین در ۷۰ درصد بیماران کاهش درد مشاهده گردید. حدود ۷۰ درصد بیماران فاقد خونریزی بودند و فقط حدود ۲۶/۷ درصد محل شقاق به طور کامل ترمیم یافته و ۲۳/۳ درصد موارد بهبود نسبی حاصل شد.

در حالی که با درمان جراحی بعد از سه ماه تمامی بیماران بدون درد و فاقد خونریزی بودند، در ۵۶/۷ درصد موارد نیز ترمیم کامل و در ۴۳/۳ درصد بهبود نسبی حاصل شد.

شقاق مقعد یکی از شایعترین مشکلات ناحیه آنورکتوم می‌باشد که

مطالعات گوناگونی در زمینه انواع درمانهای طبی و جراحی بر روی آن صورت گرفته (۲) ولی در زمینه استفاده از ژل موضعی ال-آرژینین تعداد مطالعات محدود بوده است.

در مطالعه‌ای که توسط گوس لینک\* و همکارانش در سال ۲۰۰۵ انجام شد، تعداد ۱۵ بیمار مبتلا به شقاق مقعد تحت درمان طبی با ژل موضعی آرژینین قرار گرفتند که بعد از ۱۸ هفته درمان ۶۲ درصد موارد بهبود کامل پیدا کردند. همچنین فشار اسفنکتر مقعد که توسط مانومتر اندازه‌گیری شد به‌طور بارز بعد از مصرف ژل آرژینین کاهش یافته بود. (۱۳)، در بیماران مبتلا به شقاق مقعد، فشار اسفنکتر داخلی مقعدی بیش از افراد عادی و همراه با ایسکمی ناحیه خلفی کانال مقعدی می‌باشد، درد و تحریک‌پذیری و التهاب ناشی از زخم شقاق باعث اسپاسم اسفنکتر داخلی و در نتیجه عمیق‌تر شدن شکاف در هنگام اجابت مزاج و تشدید زخم می‌شود.

ال-آرژینین می‌تواند با آزادسازی NO باعث کاهش اسپاسم عضلانی اسفنکتر مقعد و در نتیجه در ترمیم شقاق مزمن مؤثر واقع شود. (۲)، در مطالعه گریفین\*\* و همکارانش که در سال ۲۰۰۲ انجام شده است، فشار اسفنکتر مقعد با استفاده از مانومتری مقعد متعاقب استفاده از ژل موضعی آرژینین اندازه‌گیری شد که مشخص گردید این دارو می‌تواند فشار اسفنکتر مقعد را به‌طور بارزی در مقایسه با دارونما کاهش دهد. (۶) در مطالعات گذشته، گلیسرین تری‌نترات به‌عنوان یک آزادکننده NO باعث کاهش فشار اسفنکتر داخلی مقعد و در نتیجه باعث بهبود زخم می‌گردید، ولی به علت عوارض شدید مانند سردرد، ژل آرژینین، به عنوان جایگزین آن در حال بررسی است (۲، ۱۴ و ۱۵)، این دارو فاقد عوارضی مانند سردرد می‌باشد و حتی در مطالعاتی که به‌منظور بررسی فیزیولوژیک کیسه صفرا و مری انجام شد، تجویز آرژینین خوراکی نیز هیچ‌گونه سردردی گزارش نگردید. (۱۶ و ۱۷)

با توجه به آنکه استفاده از ژل موضعی ال-آرژینین به‌صورت مکرر، عوارض بسیار ناچیزی ایجاد می‌کند (۶)، ممکن است بتوان از آن در مواردی که عمل جراحی مقدور نمی‌باشد و یا به‌طور موقت به‌عنوان درمان جایگزین به جای عمل جراحی در درمان شقاق مزمن مقعد استفاده نمود.

## نتیجه‌گیری

درمان با ژل موضعی ال-آرژینین نمی‌تواند جایگزین عمل جراحی اسفنکترتومی داخلی باشد و تنها در موارد خاص مانند مشکلات زمینه‌ای یا عدم تمایل بیمار به جراحی می‌تواند کمک‌کننده باشد.

\* Gosselink

\*\* Griffin

## References

- 1- Kelli M, Rotenberger B. Colon, rectum and anus. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE. Schwartz's principles of surgery: New York: McGraw Hill; 2005: 1103-4.
- 2- Lindsey I, Jones OM, Cunningham C, Mortensen MCC. Chronic anal fissure. *BJS* 2004; 91:270-9.
- 3- Gibbons GP, Read NW. Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986; 73: 443-5.
- 4- Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal pressure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-9.
- 5- Lund JN, Scholefield JH. Aetiology and treatment of anal fissure. *B J Surg* 1996; 83: 1335-44.
- 6- Griffin N, Zimmerman EDD. Topical L-Arginine gel lowers resting anal pressure. Annual meeting of the American society of colon and rectal surgeons. New Orleans. *Louisiana*. 2003; 45: 1332-6.
- 7- Koyunca A, Yildirim S, Aydin C, Bogcivan L, Sarac B. Relaxation effects of adrenomedullin in carbanchol-precontracted rabbit internal anal sphincter. *J Gastroentrol* 2003; 38(5): 460-4.
- 8- Neal K, Scholefield JH, Schouten WR. Topical L-Arginine gel lowers anal pressure: possible treatment for anal fissure. *Dis colon rectum* 2002; 45(1):132-6.
- 9- Kennedy ML, Sowter S, Nguyen H, Lubowski DZ. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure: results of a placebo-controlled trial and long-term follow-up. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1000-6.
- 10- Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Chadwick SJ, Melville D, Phillips RK. Randomized controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999; 44:727-30.
- 11- Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Reversible chemical sphincterotomy' by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg* 1994; 81:1386-9.
- 12- Singh M, Rajnish M, Shaji T, Niladhar S H. Randomized, double-blind trial comparing topical nitroglycerine with xylocaine and Proctosedyl in idiopathic chronic anal fissure. *I J G* 2004; 23(3): 91-3.
- 13- Gosselink MP, Darby M, Zimmerman DD, Gruss HJ, Schouten WR. Treatment of chronic anal fissure by application of L Arginie gel: a phase II study in 15 patients. *Dis colon and rectum* 2005; 48(4): 832-7.
- 14- Lund JN, Scholefield JH. A randomized prospective double blind, placebo- controlled trial of glyceril trinitrate ointment of anal fissure. *Lancet* 1997; 349: 11-4.
- 15- Lund JN, Scholefield JH. Glyceryl trinitrate is an effective treatment for anal fissure. *Dis colon rectum* 1997; 40:468-70.
- 16- Luking JC, Weusten BL , Portincasa P, Van der meer R , Smout AJ, Addermans LM. Effects of long-term oral L-Arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans. *Am j physiology* 1998; 274: G 984-91.
- 17- Smith SD, Wheeler MA, FASTER HE, Weiss RM. Improvement in interstitial cystitis symptom scores during treatment with oral L- Arginine. *J urol* 1997; 158: 703-8.

## Evaluation of Topical L-Arginine Gel and Comparison with Lateral Internal Sphincterotomy in Treatment of Chronic Anal Fissure

### ABSTRACT

**Background:** At present, surgery is the best method for chronic anal fissure, but by acquiring more knowledge about the pathogenesis and function of internal anal sphincter, non surgical treatment such as using of Glycerin trinitrate, Isosorbide, Bethanacol, Diltiazem and Butilinum toxin has been suggested. There is controversy about using of L-Arginine.

The aim of the present study was to compare the effect of L-Arginine (chemical Sphincterotomy) with lateral internal Sphincterotomy (surgical Sphincterotomy) in treatment of chronic anal fissure.

**Materials and Methods:** This clinical trial study was performed on 60 patients referring to our hospital complaining for chronic anal fissure. They were randomly divided in tow groups of equal number: patients undergoing internal Sphinctrotomy (control), and using of topical L-Arginine gel (case). All of the patients under study where followed for three months, data about pain, bleeding, and wound healing were recorded, and analyzed by SPSS 11 software, chi- square and t-test.

**Results:** The results observed in this study showed that in case group, rectal bleeding discontinued in 70% and pain controlled in 70%, while wound healing occurred in only 26.7%. in control group, 100% had no pain and no bleeding after treatment and wound healing occurred in 56.7% .

**Conclusion:** Local application of L-Arginine can not replace internal sphinctrotomy, but can be used when patient is unwilling for surgery and in cases with underlying disease. *Govaresh/ Vol. 11, No. 2, Summer 2006; 98-101*

**Keywords:** L-Arginine, Anal fissure, Surgical, Outcome

**Eshghi F**

Department of Surgery,  
Mazandaran University of  
Medical Sciences

**Fakheri H**

Department of Internal  
Medicine, Mazandaran  
University of Medical Sciences

**Jamshidi M**

Mazandaran University of  
Medical Sciences

**Corresponding Author:**

Fariborz Eshghi M.D., Imam  
Khomeini Medical Center, Amir  
Mazandarani Ave., Sari, Iran.  
Telefax: +98 151 2264037  
E-mail:  
fariborzeshghi404@msn.com