

مقایسه اثر دو دوز مختلف سم بوتولیسم در درمان شقاق مزمن مقدد

حسن سلمان روغنی^{۱*}، سعید کارگر^۲، ضیاء بوترابی^۳

خلاصه

سابقه و هدف: شقاق مزمن مقدد بیماری شایع ناحیه انورکتال می‌باشد. بررسی‌های مانومتریک افزایش فشار در ناحیه اسفنکتر داخلی مقدد را عامل جلوگیری از بهبودی شقاق می‌داند. بنابراین درمان بر روی کاهش فشار اسفنکتر مقدد متمرکز شده است. یکی از روش‌های درمانی تزریق سم بوتولیسم در اسفنکتر مقدد می‌باشد اما دوز ایده‌آل آن هنوز مشخص نشده است. هدف بررسی حاضر مقایسه تأثیر دو دوز مختلف سم بوتولیسم بر روی میزان بهبودی و عوارض درمان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۷۰ بیمار مبتلا به شقاق مزمن مقدد که سابقه بیماری بیش از ۳ ماه داشتند و در معاینه مقدد عالیم مزمن شدن به صورت پیدایش skin tag و یا دیده شدن فیبرهای عضله داخلی مقدد در کف زخم داشتند وارد مطالعه شدند. بیماران به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند، گروه اول (I) توکسین بوتولیسم ۸۰ واحد و گروه دوم (II) ۲۰۰ واحد دریافت داشتند. بیماران به مدت یک سال پیگیری شدند. بهبودی عالیم و یا پیدایش اسکار ناشی از بهبودی زخم به عنوان پاسخ درمانی مناسب منظور شد.

یافته‌ها: ۳۸ بیمار مرد و ۳۲ بیمار زن بودند متوسط سنی بیماران $۱۱/۲ \pm ۳/۵$ سال، متوسط طول بیماری $۱۵/۴ \pm ۴/۲$ ماه بود $۸۵/۸۲\%$. بیماران شقاق در ناحیه خلفی مقدد داشتند. شایع‌ترین علامت، درد هنگام دفع مدفوع بود. یک بیمار از گروه با دوز کم و در چهار بیمار از گروه با دوز بالا ب اختیاری اسفنکتر مقدد برای گاز بوجود آمد که در چهار بیمار ب اختیاری اسفنکتر مقدد قبل از ۴ هفته، و یک بیمار قبل از ۸ هفته بهبودی کامل یافت و هیچ بیماری عارضه دائمی نداشت. ۶۲ بیمار مطالعه را به پایان رسانیدند.

و هر دو گروه ۴ نفر برای پیگیری مراجعه نکردند بعد از یک هفته تنها در گروه دوز بالا (II) ۴ بیمار بهبودی شقاق داشتند و هیچ کدام از بیماران گروه دوز کم (I) بهبودی نداشتند. بعد از دو هفته $۲۰/۲\%$ بیماران گروه I و $۵۰/۰\%$ بیماران گروه II بهبودی داشتند. در پایان ۸ هفته $۸۰/۰\%$ بیماران گروه اول و $۹۰/۶\%$ بیماران گروه دو بهبودی داشتند. دو بیمار در گروه دوز کم (I) قبل از پایان شش ماه دچار عود سریع شدند ولیکن در گروه دوز بالا (II) هیچ بیمار دچار عود سریع نشد. بعد از پایان مطالعه ۲۲ بیمار از گروه دوز کم و ۲۹ بیمار از گروه دوز زیاد بهبودی کامل داشتند. بعد از پایان مطالعه، ۶ بیمار در گره دوز کم و ۳ بیمار در گروه دوز زیاد عدم بهبودی داشتند که ۳ بیمار در گروه I و دو بیمار در گروه II مبتلا به شقاق قدامی بودند. بعد از یک سال پیگیری چهار بیمار در گروه یک و دو بیمار در گروه دو عود بیماری داشتند.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد افزایش دوز توکسین بوتولیسم باعث افزایش پاسخ درمان در بیماران مبتلا به شقاق مقدد می‌شود این افزایش دوز همراه با عوارض جانبی دائم نیست.

واژه‌های کلیدی: شقاق مزمن مقدد، سم بوتولیسم، آنورکتال

^۱ - استادیار بخش داخلی و فوق تخصص بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد (نویسنده مسئول)

^۲ - استادیار بخش جراحی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

^۳ - استادیار بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

مزمون مقعد بکار گرفته شده است [۱۶]. میزان LD50 سم بوتولیسم در انسان حدود 10 mg/kg می‌باشد و تا کنون موارد مرگ در استفاده از این دارو گزارش نشده است [۸] مشکل عمده در ارتباط با سم بوتولیسم مقدار تزریق آن است زیرا در ۳۰ درصد از بیماران با دوز اول تزریق پاسخ مناسب بوجود نمی‌آید و نیاز به تزریق دوز دوم داروی بوتولیسم می‌شود، به نظر می‌رسد، عدم بهبودی اولیه مربوط به دوز ناکافی دارو باشد [۱۱] پیدایش آنتی‌بادی علیه سم بوتولیسم می‌تواند از کارایی دوز دوم جلوگیری کند و این پدیده باعث می‌شود که تعدادی از بیماران به دوز دوم دارو پاسخ ندهنند [۲]. بنابراین چنانچه از اول دوز بالاتری برای درمان این بیماری انتخاب کنیم می‌توانیم تعداد بیمارانی که نیاز به دوز دوم پیدا می‌کنند را کاهش داد. در مطالعات محدود انجام شده قبلی افزایش دوز ضمن اینکه بر کارایی دارو می‌افزاید اما عوارض مهمی ایجاد نکرده است [۲۲، ۲۳] در این مطالعات دوز بالاتر دارو را به بیمارانی دادند که قبل از دوز کم را دریافت داشته بودند و بیماران را به طور تصادفی به دو گروه دوز کم و زیاد تقسیم نکرده‌اند [۴، ۲۱، ۲۶، ۲۸] لذا ما در این مطالعه سعی کردیم که بیماران را از ابتدا به صورت تصادفی وارد مطالعه کنیم و به آن‌ها دوز کم و زیاد را بدھیم. هم‌چنین با توجه به مطالعات قبلی که بعضی از بیماران سرانجام با دوز چندین برابر دوز اولیه به درمان پاسخ داده‌اند، بنابراین ما در این مطالعه دوز متوسطی که بیماران سرانجام به درمان پاسخ داده‌اند را به عنوان دوز بالا انتخاب کردیم. بنابراین دوز ۸۰ واحد توکسین را که اغلب بیماران در مطالعات مختلف به آن پاسخ داده‌اند [۱۱، ۲۱، ۳۴] را به عنوان دوز کم و دوز ۲۰۰ واحد توکسین که متوسط دوز مورد نیاز برای بیمارانی که به دوز اولیه پاسخ نداده بودند و نیاز به دوز بالاتر داشتند را، به عنوان دوز بالا انتخاب کردیم [۲۶، ۲۸، ۴، ۲۱]. هدف ما در این مطالعه بررسی تأثیر افزایش دوز دارو بر میزان بهبودی و بررسی میزان عوارض ناشی از افزایش دوز بود تا با انجام این مطالعه حداقل دوز مؤثر سم بوتولیسم را در درمان شقاق مشخص کنیم.

مقدمه

شقاق مقعد یکی از بیماری‌های شایع انورکتال است که به دلیل دردناک بودن آن باعث ایجاد مشکلات بسیاری برای بیماران می‌شود. در این بیماری یک شکاف در ناحیه کانال آنال بوجود می‌آید که می‌تواند تا خط دندانه‌ای ادامه یابد. به دلیل وجود اعصاب سوماتیک در این محل درد موقع اجابت مزاج از علایم بسیار شایع بیماری می‌باشد. درد شبانه نیز وجود دارد و گاهی باعث خونریزی می‌گردد. خارش مقعد و پیدایش ترشح از شکایات بیماران است [۱، ۱۵، ۳۰، ۳۵]. اگرچه اتیولوژی‌های مختلف برای شقاق مزمن مطرح شده است، اما افزایش فشار اسفنکتر آنال و پیدایش ایسکمی ثانویه به عنوان علت عدم بهبودی زخم و مزمون شدن آن، مورد قبول همگان می‌باشد [۱۸]. بیماران با شقاق مقعد دارای فشار بالای اسفنکتر آنال در حال استراحت و عدم شل شدن خودبخود در اسفنکتر آنال در هنگام اجابت مزاج هستند [۱۷، ۳۳، ۳۶]. امروزه دلایل قوی مبنی بر این که اکسیدنیتریک (NO) یک میانجی عصبی شل‌کننده اسفنکتر داخلی مقعد، می‌باشد و احتمالاً نیتروکلیسیرین موضعی از این طریق یعنی افزایش میزان (NO) باعث کاهش فشار در اسفنکتر آنال می‌شود [۲۸]. اگرچه استفاده از این دارو مؤثر است اما کاهش فشار خون و پیدایش سردرد استفاده از دارو را برای اغلب بیماران غیرقابل تحمل می‌سازد، به همین دلیل امروزه استفاده از مواد دیگر نظیر مهار کننده‌های کانال کلسیم و آنتاگونویست‌های گیرنده‌های الفا-آدرنرژیک، که از عوارض جانبی کمتری برخوردار است توصیه می‌کنند [۶].

استفاده از سم بوتولیسم برای درمان شقاق مزمن مقعد پیشنهاد شده است. اگرچه تنها در یک مطالعه تأثیر آن با پلاسبو یکسان گزارش شده است [۳۷] اما در اغلب مطالعات کارایی آن اثبات گردیده است. سم بوتولیسم از طریق مهار غیرقابل برگشت رهایش استیل کولین از انتهاهای عصبی پیش سیناپسی در اسفنکتر داخلی مقعد باعث کاهش بارز در فشار اسفنکتر شده است و به این ترتیب به بهبودی و ترمیم زخم کمک می‌کند [۱۰، ۱۱، ۱۳، ۲۱، ۲۴]. این اثر کوتاه مدت بوده و حدود ۱۲ هفته طول می‌کشد [۳۲]، این مدت برای بهبودی شقاق مزمن کافی می‌باشد و از سال ۱۹۹۳ در درمان شقاق

نتایج

روش بررسی

۳۸ بیمار مرد و ۳۲ بیمار زن بودند متوسط سنی بیماران $۱۰/۲۹\pm۴/۱۵$ ماه بود و $۸۲/۸۵\%$ بیماران شقاق در ناحیه خلفی مقعد داشتند. شایع ترین علامت، درد هنگام دفع مدفوع بود. در یک بیمار از گروه با دوز کم و در چهار بیمار از گروه با دوز بالا بی اختیاری مقعد بوجود آمد که در چهار بیمار بی اختیاری مقعد قبل از ۴ هفته، و یک بیماری قبل از ۸ هفته بهبودی کامل یافت و هیچ بیمار عارضه دائمی نداشت. ۶۲ بیمار مطالعه را به پایان رسانیدند و در هر دو گروه ۴ نفر برای پیگیری مراجعه نکردند بعد از یک هفته تنها در گروه دوز بالا (II) ۴ بیمار بهبودی شقاق داشتند و هیچ کدام از بیماران گروه دوز کم (I) بهبودی نداشتند ($p=0/۱۱$). بعد از دو هفته ۲۰% بیماران گروه یک و $۸/۵\%$ بیماران گروه دو بهبودی داشتند ($p=0/۱۴$). در پایان ۸ هفته $۸/۰\%$ بیماران گروه یک و $۹/۰/۶\%$ بیماران گروه دو بهبودی داشتند ($p=0/۲۹$). دو بیمار در گروه با دوز پایین دارو (I) قبل از پایان شش ماه دچار عود سریع شدند ولیکن در گروه دوز بالا (II) هیچ بیماری دچار عود سریع نشد، بنابراین بعد از پایان مطالعه ۲۲ بیمار از گروه دوز کم و ۲۹ بیمار از گروه دوز زیاد بهبودی کامل داشتند ($p=0/۰۷$). بعد از پایان مطالعه، ۶ بیمار در گروه دوز کم و ۳ بیمار در گروه دوز زیاد عدم بهبودی داشتند که از این تعداد ۳ بیمار در گروه دوز کم (گروه I) و دو بیمار در گروه دوز زیاد (گروه II) مبتلا به شقاق مزمن قدامی بودند، بعد از یک سال پیگیری چهار بیمار در گروه یک و دو بیمار در گروه دو عود بیماری داشتند (جداول ۱ و ۲).

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش کارآزمایی بالینی می باشد که بر روی ۷۰ بیمار انجام شده است. پزشک معالج در ابتدا تزریق دارو را برای بیمار انجام می داد و سپس پیگیری بیماران توسط همکاران که از میزان داروی تزریق شده اطلاع نداشتند انجام می شد. کلیه بیماران مبتلا به شقاق مقعد که سابقه بیماری بیش از ۳ ماه داشتند، و در معاینه مقعد علایم مزمن شدن به صورت پیدایش skin tag و یا دیده شدن فیبرهای عضله داخلی مقعد در کف زخم، داشتند از اسفند سال ۱۳۷۹ تا تیر سال ۱۳۸۲ در بیمارستان های تحت پوشش دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد وارد مطالعه شدند، بیماران با شقاق حاد، و یا همراه بودن شقاق با فیستول و بیماران با بیماری های التهابی روده، سابقه عمل جراحی قبلی و زنان حامله از مطالعه خارج شدند. روش درمان و مکانیسم اثر دارو و عوارض احتمالی آن برای بیماران توضیح داده شد و از همه بیماران رضایت کتبی گرفته شد. انتخاب نمونه ها از جامعه مورد بررسی به صورت روش آسان (سرشماری) صورت گرفت و بیماران به روش تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول (گروه I) یا گروه دوز کم و گروه دوم (گروه II) یا گروه دوز بالا که به ترتیب سم بوتولیسم را به میزان ۸۰ و ۲۰۰ واحد دریافت کردند. سم بوتولیسم (Dysport-Ipsen- Market) با استفاده از سرنگ شماره ۲۷ در حالی که بیمار به پهلوی سمت چپ قرار گرفته بود، بعد از لمس ناودان بین دو اسفنکتر داخلی و خارجی و هدایت سوزن به سمت اسفنکتر داخلی در قدام خط میانی در دو طرف تزریق شد [۲۷]. به بیماران هیچ گونه آرام بخش یا بی حسی موضعی طی تزریق داده نشد.

پاسخ درمانی بعد از یک هفته، دو هفته، چهار هفته و هشت هفته و سپس هر یک ماه تا ۶ ماه و سپس هر ۳ ماه یکبار تا یکسال بررسی گردید. بهبودی کامل زخم و یا عدم وجود درد هنگام اجابت مزاج به عنوان پاسخ مناسب درمان قلمداد گردیدند. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمون Fisherexact و مجدور کای مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و نتایج با $p<0/۰۵$ معنی دار فرض شدند.

جدول ۱: مشخصات و عوارض درمان بیماران مبتلا به شفاق معدن در دو گروه مورد بررسی

P.Value	(۳۶) II	(۳۴) I	گروه‌ها (تعداد)
	مشخصات بیماران		
۰/۹۵	۳۵/۴±۱۱/۵	۳۵/۲±۱۰/۹	متوسط سن (سال)
۰/۷۹	۱۷/۱۹	۱۵/۱۹	جنس، مرد / زن (تعداد)
۰/۳۵	۱۱/۳۸±۴/۳	۹/۲±۴/۰/۷	طول مدت بیماری (ماه)
۰/۱۶	۴/۳۲	۸/۲۶	محل ضایعه (خلف / قدام)
—	٪۱۰۰	٪۱۰۰	درد هنگام دفع مدفوع (درصد)
۰/۸	٪۳۱	٪۲۳	خونریزی (درصد)
۰/۹۵	٪۱۶	٪۱۴	درد شبانه (درصد)
—	•	•	عارض درمان
—	•	•	التهاب محل تزریق
—	•	•	مشکلات عمومی
	۴	۱	بی اختیاری گذرای معدن برای گاز

گروه I تزریق سم بوتولیسم به میزان ۱۰ واحد و گروه II تزریق سم بوتولیسم به میزان ۲۰۰ واحد انجام شده است.

p, اختلاف بین گروه I و II را نشان می‌دهد.

جدول ۲: سیر پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به شفاق مزمن معدن در دو گروه مورد بررسی

P.value	گروه II	گروه I	گروه‌ها
	سیر پاسخ		
—	۴	۴	عدم مراجعه برای پیگیری
—	•	•	خروج از مطالعه به دلیل عوارض
۰/۱۱	(٪۱۲/۵) ۴	•	بهبودی شفاق بعد از ۱ هفته
۰/۰۱۴	(٪۵۰) ۱۶	(٪۲۰) ۶	بهبودی شفاق بعد از ۲ هفته
۰/۱۲	(٪۵۹/۳۷) ۱۹	(٪۴۰) ۱۲	بهبودی شفاق بعد از ۴ هفته
۰/۲۹	(٪۹۰/۶) ۲۹	(٪۸۰) ۲۴	بهبودی شفاق بعد از ۸ هفته
۰/۰۷۵	(٪۹۰/۶) ۲۹	(٪۷۳/۳) ۲۲	بهبودی شفاق بعد از ۶ ماه
۰/۰۷۵	٪۹۰/۶	٪۷۳/۳۳	بهبودی شفاق در پایان مطالعه
	۳	۶	عدم پاسخ به درمان
	•	۲	عود سریع قبل از ۶ ماه
	۲	۴	عود بیماری بعد از ۱۲ ماه

p, اختلاف بین گروه I و II را نشان می‌دهد.

بحث

افزایش فشار در اسفنکتر آنال عامل عدم بهبودی شقاق مقدمه و مزمن شدن آن است [۳۹، ۳۶، ۲۴، ۱۷]. بنابراین درمان در شقاق مزمن مقدمه بر روی کاهش فشار اسفنکتر آنال متمرکز شده است. بریدن اسفنکتر عضله داخلی^۱ یک روش ساده و مؤثر در درمان شقاق مزمن مقدمه می‌باشد. و در ۹۰ تا ۹۵٪ موارد مؤثر است [۱۵] عود با این روش بسیار نادر است اما عوارض احتمالی این روش به خصوص بی‌اختیاری گاز و مدفعه که می‌تواند برای همیشه پایدار بافی بماند از محبوبیت این روش می‌کاهد [۱۵]. میزان بی‌اختیاری اگرچه قبل از تصور می‌شد کم است، اما گزارش اخیر حاکی از قابل ملاحظه بودن تعداد موارد بی‌اختیاری مدفعه است و به طور کلی خطر بی‌اختیاری در حدود ۱۰٪ می‌باشد. [۱۲] در یک مطالعه اسفنگترتومی لاتال در مقابل توکسین بوتولیسم بررسی شده است. در این مطالعه ۱۱۱ بیمار در دو گروه مورد بررسی قرار گرفته‌اند در ۶۴٪ از بیماران گروه سم بوتولیسم بهبودی ظرف دو ماه بوجود آمد و ۱۰٪ بیمارانی که بهبود نیافرته بودند با تزریق مجدد دارو بهبود یافته‌اند بنابراین ۷۸٪ بیماران ظرف ۶ ماه بهبود یافته‌اند اگرچه پاسخ سریع درمانی در گروه جراحی سریع تر بوجود آمد اما نتیجه نهایی بعد از شش ماه از درمان در دو گروه یکسان بود. و لیکن در گروه جراحی عوارض دائمی قابل توجهی بوجود آمد [۲۵]. جهت جلوگیری از پیدایش عوارض دائمی ناشی از عمل جراحی، استفاده از درمان‌های طبی که بتواند فشار در اسفنکتر مقدمه را کاهش دهد، پیشنهاد شده است.

وجود میانجی عصبی اکسید نیتریک (NO) در کاهش فشار مقدمه سبب استفاده از داروی نیتروگلیسرین شده است [۳۸، ۳۷، ۳۶] اما پیدایش عارضه سردید که در ۶۰-۳۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد باعث عدم پذیرش این دارو در بین بیماران شده است. اما اغلب مطالعات اثر بخشی بسیار خوبی از این دارو را در درمان شقاق مزمن مقدمه ثابت کرده است [۲۶، ۲۰، ۱۹، ۷]. همچنین نقش کانال‌های کلسمی در اسپاسیم اسفنکتر آنال باعث استفاده از داروهای مهارکننده

کانال کلسمیم به طور موضعی و یا خوراکی در درمان شقاق مزمن مقدمه شده است [۶]. در بین داروهای کاهنده فشار اسفنکتر آنال، سم بوتولیسم از اهمیت خاصی برخوردار است. زیرا طریق استفاده آن آسان است و پذیرش بیماران بسیار خوب است همچنین عوارض استفاده از آن بسیار کم می‌باشد. تنها در یک مطالعه اهمیت برای سم بوتولیسم قائل نشده است [۲۹]. اما اغلب مطالعات حاکی از تأثیر خوب این دارو در درمان شقاق مزمن مقدمه است [۳۱، ۳۰].

هنوز بر روی دوز مؤثر سم بوتولیسم مطالعه کافی نشده است. اما شواهد اولیه بر این دلالت دارد که افزایش دوز توکسین می‌تواند باعث افزایش پاسخ بهبودی در بیماری شقاق مزمن مقدمه شود [۴]، اگرچه پیکری طولانی مدت بیماران حاکی از موارد عود زیادبا این دارو می‌باشد. اما موارد عود اغلب در بیمارانی اتفاق می‌افتد که شقاق ناحیه قدامی دارند که به نظر می‌رسد فیزیوپاتولوژی پیدایش شقاق در ناحیه قدامی با ناحیه خلفی که شایع‌ترین نوع شقاق است و به سم بوتولیسم پاسخ می‌دهد متفاوت می‌باشد؛ بنابراین اگرچه موارد عود وجود دارد اما در بسیاری از بیماران مبتلا به شقاق مزمن مقدمه در ناحیه خلف، درمان با سم بوتولیسم، با عود همراه نیست [۲۹]. در مطالعه مانیز اغلب بیمارانی که به درمان پاسخ نداده اند اگرچه در گروه دوز کم و چه در گروه دوز زیاد مبتلا به شقاق مزمن قدامی هستند و به نظر می‌رسد فیزیوپاتولوژی شقاق مزمن قدامی با شقاق مزمن خلفی متفاوت است. اگرچه اظهار نظر دقیق در این خصوص به دلیل تعداد کم بیماران محدود نمی‌باشد.

در مطالعات انجام شده قبلی بیماران بعد از عدم پاسخ به دوز اولیه سم بوتولیسم با تزریق دوز مجدد با میزان بیشتر، بهبود یافته‌اند، اگرچه دادن دوز دوم همراه با بهبودی بوده است اما به نظر می‌رسد در تعدادی از بیماران در مقابل دوز دوم سم بوتولیسم مقاومت ایجاد می‌شود و اثر بخشی آن از بین می‌رود و گاهی باعث عوارض شدید می‌شود [۲۹، ۲۵] بنابراین به نظر می‌رسد دادن دوز اولیه کافی در بیماران سبب افزایش بهبودی نهایی بشود در این مطالعه ما دو دوز مختلف واحد و ۲۰۰ واحد سم بوتولیسم^۲ را در ایجاد بهبودی و

1- Lateral Internal sphincterotomy

تعداد افرادی که به درمان پاسخ می‌دهند را افزایش می‌دهد. مطالعات نشان داده‌اند که در بعضی از بیماران که به دوز معمول پاسخ نمی‌دهند افزایش دوز و استفاده از دوزهای بالا در حدود ۱۵۰ واحد بوتوكس (Botox) و معادل ۵۰۰ واحد Dysport باعث بهبودی بیمار می‌گردد [۴]، اما مشخص کردن اینکه کدام بیمار به چه دوزی از داروی بوتوكس پاسخ می‌دهد مشکل است و هیچ کدام از یافته‌های کلینیکی و مانومتری نمی‌تواند مشخص کند که کدام بیمار به چه دوزی از دارو نیاز دارد، بنابراین یک دوز متوسط باید مشخص شود و درمان با آن شروع گردد و سپس در صورت عدم پاسخ به سراغ دوز بالاتر دارو برویم.

دو بیمار از گروه یک (دوز کم) عود سریع داشتند یعنی بیماران بعد از بهبودی در پایان هفته هشتم مجدداً چار عود عالیم قبل از شش ماه پس از درمان شدند، چنین مشکلی در بیماران با دوز بالا اتفاق نیفتاد که خود نکته قابل تأملی است همچنین در پایان یک سال بعد از درمان شش بیمار در گروه دوز کم (گروه یک) و دو بیمار در گروه دوز بالای دارو (گروه دو) عود داشتند آیا این کاهش میزان عود در بیماران گروه دوز بالای دارو نتیجه افزایش دوز دارو است یا خیر؟

اگر چه در پایان مطالعه اختلاف معنی‌داری در پاسخ به درمان در دو گروه وجود ندارد اما اگر تعداد بیمارانی که عدم پاسخ به درمان دارند و یا عود سریع و عود بعد از یک سال داشته‌اند را در هر دو گروه با هم مقایسه کنیم به نظر می‌رسد، که افزایش دوز داروی بوتولیسم قادر به ایجاد بهبودی بیشتر در بیماران مبتلا به شقاق مزمن مقعد می‌باشد. از آنجایی که دو گروه مورد مطالعه ما از هر جهت به صورت تصادفی در نظر گرفته شده، لذا با توجه به اینکه P.Value پایان مطالعه به عدد معنی‌داری نزدیک است. بنابراین احتمالاً مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران می‌تواند کمک کننده باشد. اگر چه میزان عوارض در گروه بادوز بالایشتر است اما کلیه این عوارض با گذشت زمان برگشت پذیر می‌باشد و تنها توضیح دادن برای بیماران جهت رفع نگرانی آنها کافی است بنابراین افزایش دوز با عوارض دائمی در درمان شقاق مقعد همراه نیست.

میزان عود و عوارض بررسی نمودیم. در مطالعه قبلی نشان دادیم که دوز ۸۰ واحد سم بوتولیسم در درمان بیماران مؤثر است [۱]. با توجه به اینکه دوز ایده‌آل سم بوتولیسم در درمان شقاق مشخص نمی‌باشد، هدف ما در این مطالعه بررسی حداقل دوز مؤثر در درمان شقاق است. در اغلب مطالعات دوز توکسین بین ۱۵-۳۰ واحد (Botox) انتخاب شده است و با توجه به اینکه هر واحد Botox تقریباً حدود ۲/۵ برابر قوی تر از Dysport است [۳۲] بنابراین در حدود ۴۵-۹۰ واحد بکار رفته است همچنین مطالعات نشان داده‌اند که دوز بالای سم بوتولیسم می‌تواند در افرادی که به دوز کم سم توکسین بوتولیسم پاسخ نداده‌اند بدون افزایش عوارض جانبی خطرناک باعث بهبودی شود [۲۱،۲۸]. لذا در مطالعه حاضر دو دوز ۸۰ و ۲۰ واحد سم بوتولیسم (Dysport) را با هم مقایسه نموده‌ایم یعنی دوز را حدود ۲/۵ برابر افزایش دادیم تا اثر افزایش دوز را در بهبود بیماری مشاهده کنیم. نتایج بدست آمده در این مطالعه نشان داد که این افزایش دوز پاسخ به درمان را در هفته دوم بعد از تزریق در گروه با دوز بالا به طور قابل ملاحظه (معنی‌دار) افزایش داد به نظر می‌رسد این اثر مربوط به گسترش دوز بالای سم از عضلات داخلی اسفنکتر به عضلات خارجی و در نتیجه کاهش بیشتری در فشار پایه اسفنکتر آنال می‌باشد. مشخص شده است که افزایش دوز سم باعث یک اثر کلی بر عملکرد تمام عضله اسفنکتر داخلی و تا حدودی اسفنکتر خارجی مقعد می‌شود. و دوز کم تنها بر فیبرهای نزدیک به محل تزریق مؤثر است [۴] به طوری که در مطالعه ما در بیماران گروه دوز بالا در مقایسه با بیماران گروه دوز پایین عارضه بی‌اختیاری مقعد بیشتری داشتند بنابراین به نظر می‌رسد کاهش بیشتر فشار پایه در اسفنکتر داخلی مقعد هنگام استفاده از دوز بالا باعث تسریع پیدایش بهبودی و افزایش پاسخ‌دهی نهایی درمان می‌گردد. پیگیری این بیماران نشان داد که این عارضه دائمی نبوده و همه بیماران بعد از گذشت زمان، بهبودی کامل در عملکرد عضله اسفنکتر داخلی و خارجی پیدا می‌کنند در بیماران ما بعد از پایان مطالعه ۲۹ بیمار از گروه دوز بالا و ۲۲ بیمار از گروه دوز پایین بهبودی کامل داشتند، لذا به نظر می‌رسد افزایش دوز

منابع

- [1] سلمان روغنی ح، دبستانی ط: مقایسه بین اثر توکسین بوتولیسم و نیتروگلیسیرین موضعی در درمان شقاق مزمن مقعد. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، ۱۳۸۱، جلد ۹، شماره ۲، صفحات: ۲۱-۱۶.
- [2] Borodic GE, Pearce LB: New concepts in botulinum toxin. *Drug Saf.*, 1994; 11(3): 145-52.
- [3] Brisinda G, Maria G, et al: A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Eng J Med.*, 1999; 341(2): 65-9.
- [4] Brisinda G, Maria G, Sganga G, et al: Effectiveness of higher dose of botulinum toxin to induce healing in-patient with chronic anal fissure. *Surgery*, 2003; 131(2): 179-84.
- [5] Bhatia KP, Munchau A, Thompson PD, Houser M, Chauhan VS, Hutchinson M, Shapira AH, Marsden CD: Generalised muscular weakness after botulinum toxin injections for dystonia report of three cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999; 67(1): 90-3.
- [6] Carapeti EA, Kamm MA, Phillips RK: Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects. *Dis Colon Rectum.*, 2000; 43(10):1359-62.
- [7] Carapeti EA, Kamm MA, Mc Donald PJ, et al: 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(5): 727-730.
- [8] Curtis D Klaassen: principles of toxicology and treatment of poisoning in GOOD MANS & GILLMANS. Tenth edition. MC GRAW HILL NewYork. chapter 4, pp: 67-80
- [9] Deui S, Rossi, M Ranfola: Botulinum toxin in the therapy of gastro intestinal disorder. *BMJ*, 2003; 327: 354-355.
- [10] GUID; Rossi S, Runfola M, Magalini S: Botulism toxin in the therapy of gastrointestinal disorder. *Alimentary pharmacol & therap*. 2003; 18(1): 1-16.
- [11] Giargio Maria, Cassetta E, et al: A comparison of botulism toxin and saline for the treatment of chronic and fissure. *New. England Med.* 1998, vol. 338 (4): No 4, pp: 217- 20.
- [12] Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Lowry AC, Modoff RD: Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long - term results. *Dis Colon Rectum.*, 1996; 39(4): 440-3.
- [13] Hambleton P, Cohen HE, Palmer BJ, Melling J: Antitoxins and botulinum toxin treatment. *BMJ*, 1992; 304(6832): 959-60.
- [14] Hasegawa H, Radley S, Morton DG, et al: Audit of topical glyceryl trinitrate for treatment of fissure-in-ano. *Ann R Coll Surg Engl*, 2000; 82(1): 27-30.
- [15] Iraj Kodner, Robert D, Fry Jame W, et al: Anal fissures in Schwartz, principle of surgery. 7th ed NewYork McGraw-HILL. 1999. pp: 1298- 99.
- [16] Jost WH, Schimringk K. et al: Use of botulinum toxin in anal fissure. *Dis Colon Rectum.*, 1993; 36(10): 974.
- [17] Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C: Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. *Dis colon Rectum.*, 1989; 32(1): 43-52.
- [18] Lund JN, Scholefield JH: Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg.*, 1996; 83(10): 1335-44.
- [19] Lysy J, Israelit Y, Zkan Y, et al: Treatment of chronic anal fissure with Isosorbide dinitrate. Long term results and dose determination. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41(11): 1406- 10.
- [20] Lund JN, Scholefield JH: A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled

- trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet*, 1997; 349(9044): 11-14.
- [21] Maria G, Brisinda G, and et al: Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long- term after two different dosage regimens. *Ann Surg* 1998; 228(5): 664-9.
- [22] Madalinski MH, Slawek J: Safety of botulinum toxin therapies. *Dis Colon Rectum.*, 2003; 46(12): 1719-20.
- [23] Madalinski MH, Slawek J, Dnzynski W, et al: Side effect of butolinum injection for benign anal disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 2002; 14(8): 853-6.
- [24] Miquel M, Belen Heroes, et al: chronic anal fissure. Current treatment option in gastroentrology 2003; 6: 257-262.
- [25] Mentes BB, Irkorucu O, Akin M, et al: Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum.*, 2003; 46(2): 232-7.
- [26] Madalinsk MH, Slawek J, et al: Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Hepaticgastroenterology* 2001; 48(40): 977-9.
- [27] Maria G, Brisinda G, et al: Influence of botulinum toxin site injections on healing rate inpatient with chronic anal fissure. *Am J Surg.*, 2000; 179(1): 46-50.
- [28] Minguez M, Melo F, Espi A, et al: Therapeutic effects of different doses of Botulinum toxin in chronic anal fissure *Dis Colon Rectum.*, 1999 Aug; 42(8): 1016-1021.
- [29] Minguez M, Herreros B, Espi A, et al: Long- term follow -up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroentrology*, 2002; 123(1): 112-7.
- [30] Nelson R: Treatment of anal fissure. *BMJ*, 2003; 327: 354-5.
- [31] Nelson R: A systemic review. Medical therapy for anal fissure. *Dis Colon Rectum.*, 2004, 47 (4): 422 –431.
- [32] Odergren T, Hjultason H, KaKcolas, et al: A Double blind randomised,Parallel ground study to investigate the dose equivalence of dysport. and Botox in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurgery psychiatry.*, 1998; 67:6-12.
- [33] Prohm P, Bonner C: Is Manometry essential for surgery of chronic fissure-in-ano? *Dis Colon Rectum.*, 1995; 38(7): 735-738.
- [34] Pasricha PJ ,Ravich WJ , et al: Intrasphincter botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med.* 1995; 332(12): 774-778.
- [35] Robert D, Madoff, James W. Fleshman.AGA technical reviews on the diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroentrology.*, 2003; 124: 235-245.
- [36] Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ: Relationship between anal pressure and Mucosal Blood flow. *Dis Colon Rectum.*, 1994; 37:664-67.
- [37] Siproudhis L, Sebille V, pigot F, et al: lack of efficacy of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Aliment pharmacol Ther.*, 2003; 18(5): 515-24.
- [38] Viyay Shah, Grey lyford, Grey Gores, Gianrico Farragia G: Nitric oxide in gastrointestinal health and diseases. *Gastroentrology*, 2004; 26(3): 903-913.
- [39] Yanek. S. Y. Chiu. Anal fissure in current surgical therapy.7th ed. Missouri. Mosby 2001 P281-283.

Comparison of the Effects of Two Different Doses of Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Anal Fissure

H. Salmanroghani MD^{1*}, S. Kargar MD², Z. Butorabi MD³

1- Assistant Professor, Dept. of Internal Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

2- Assistant Professor, Dept. of Surgery, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

3- Assistant Professor, Dept. of Internal Medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Background: Chronic anal fissure is a common disease of the anorectal area. According to manometric studies, the increase of anal sphincter pressure is the most common cause of chronic anal fissure. Therefore, treatment is focused on decreasing the anal sphincter pressure. The injection of botulinum toxin into anal sphincter is one of the treatments, but its ideal dose has not been identified yet.

The aim of the study was to compare the effects of the two different doses of toxin on fissure healing rate, and also assessment of the complication of the treatment.

Materials and Methods: 70 patients with history of more than 3 months anal problem, with signs of chronic anal problems, such as skin tag and/or visible internal anal sphincter muscle fiber at the base of ulcer were enrolled.

Results: 38 patients were men and 32 patients were women. Mean age was 35.3+11.2 years, and average length of illness was 10.29+4.15 months. The results showed 82.85% of patients had posterior anal fissure. The most common symptom was pain with defecation. In each group, four patients were lost from the study and 62 patients completed the study. One of the patients from the low dose group (I) and 4 patients from the high dose group (II) had gas incontinence. After one week, only 4 patients from the high dose group (II) had recovery, but no patient of the low dose group (I) had recovery. After two weeks, 20% of the patients in group I and 50% of the patients in group (II) had recovery. After 8 weeks, 80% of the patients in the group I and 90.6% of group II had recovery ($P=0.29$). Two patients in group I had rapid recurrence before six months. There wasn't any rapid recurrence in group II. At the end of the study, 22 patients from group I and 29 patients from group II had complete recovery. Six patients from group I and 3 from group II showed no response to the treatment, and most of them had chronic anterior part fissure. Four patients in group I and 2 patients in group II had recurrence after the one year follow-up.

Conclusion: It seems that higher doses of botulinum toxin in-patients with chronic anal fissure increases the treatment response without permanent side effects.

Key words: Chronic anal fissure, Botulism toxin, Anorectal

* Corresponding author Tel: (0351) 8224000

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(2): 67-75