

بررسی اثر تاموکسیفن در پیشگیری از ایجاد اسکار هیپرتروفیک متعاقب برش‌های جراحی

دکتر سیدرضا موسوی*، دکتر محمد زینل‌زاده**، دکتر علیرضا صابری‌قوچانی**، دکتر محمد امین سرشت**،
دکتر محسن طالبیان‌فر**، دکتر علی کاویانی**، دکتر سمیه سروریان***

چکیده:

زمینه و هدف: ایجاد اسکار هیپرتروفیک [Hypertrophic Scars (HTS)] متعاقب برش‌های جراحی که ناشی از اختلال عملکرد فیبروبلاست‌ها در طی پروسه ترمیم زخم می‌باشد، آثار روانی و اجتماعی قابل ملاحظه‌ای را باعث می‌شود. با توجه به شواهد قبلی دال بر اثر تاموکسیفن در فرایند رشد فیبروبلاست‌ها در مطالعات سلولی، این مطالعه جهت ارزیابی اثر بالینی داروی تاموکسیفن در پیشگیری از ایجاد HTS، در بیمارستان‌های شهدای تجریش و طالقانی در سال ۸۱ تا ۱۳۸۲ انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در یک کار آزمایشی بالینی دوسوکور تصادفی شده با پلاسبو، ۳۰۰ بیمار با سابقه HTS، که تحت عمل جراحی با برش‌های مختلف قرار گرفتند پس از کسب رضایت از آنها بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه مورد، پس از عمل جراحی قرص تاموکسیفن براساس پروتکل و به گروه شاهد، با همان دوز پلاسبو داده شد. پس از ۲ ماه میزان ایجاد HTS در هر دو گروه بررسی و نتایج مورد قضاوت قرار گرفتند.

یافته‌ها: در جمعیت مورد مطالعه ۲۳۵ نفر (۷۸/۳٪) مرد و ۶۵ نفر (۲۱/۷٪) زن بودند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۴۰/۲ سال بود. از کل جمعیت مورد مطالعه ۲۱۶ نفر (۷۲٪) متعاقب برش جراحی دچار HTS شدند، که این تعداد شامل، ۱۳۸ نفر (۹۲٪) در گروه شاهد و ۷۸ نفر (۵۲٪) در گروه مورد بوده‌اند.

نتیجه‌گیری: با توجه به فراوانی معنی‌دار ایجاد HTS در گروه شاهد در مقایسه با گروه مورد (۹۲٪ در مقایسه با ۵۲٪) به نظر می‌رسد که داروی تاموکسیفن در پیشگیری از ایجاد HTS متعاقب برش جراحی مؤثر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: اسکار هیپرتروفیک، تاموکسیفن، کارآزمایی بالینی

زمینه و هدف

اسکار هیپرتروفیک در واقع حاصل یک پاسخ است که محدود به همان زخم می‌باشد (برخلاف کلونید که شدیدتر بوده و به خارج از محدوده زخم اولیه نیز گسترش

اسکار هیپرتروفیک در واقع حاصل یک پاسخ است که محدود به همان زخم می‌باشد (برخلاف کلونید که شدیدتر بوده و به خارج از محدوده زخم نیز گسترش

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدرضا موسوی

تلفن: ۲۲۷۲۱۱۴۴

Email: seyed29@Yahoo.com

* استاد گروه جراحی عروق و تروما، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهداء تجریش

** دستیار گروه جراحی عروق و تروما، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بیمارستان شهداء تجریش

*** دستیار گروه جراحی قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان امام خمینی (ره)

تاریخ وصول: ۱۳۸۶/۰۶/۲۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۱۱/۰۱

می‌یابد). HTS سفت، برجسته و پر عروق بوده و از نظر بالینی ضایعه‌ای قرمز، برجسته و ندولار می‌باشد که اغلب در جایی که پوست ضخیم است، رخ می‌دهد.

HTS اغلب ۸ هفته پس از سوختگی، بستن زخم تحت کشش زیاد، عفونت زخم، هیپوکسی یا سایر آسیب‌های پوستی ایجاد می‌شود.

سیر HTS به شکل رشد سریع است که ممکن است تا ۶ ماه طول بکشد و سپس دورهٔ پسرفت آن در طی ۱۲ تا ۱۸ ماه بعدی می‌باشد.

تشخیص زودرس به دلیل پتانسیل رشد سریع HTS در درمان آن بسیار مهم می‌باشد، زیرا HTS علاوه بر ایجاد تغییرات نازیبایی ممکن است باعث درد، خارش، کنتراکچر و اختلال کارکرد عضو شده و درمان آن بسیار دشوار می‌باشد.^۱ در واقع HTS اگر چه باعث مرگ و میر یا ناتوانی قابل ملاحظه‌ای نمی‌شود، ولی مطالعات نشان داده‌اند که این عارضه، آثار روانی و اجتماعی قابل توجهی را باعث می‌شود که متعاقباً منجر به کاهش فعالیت‌های اجتماعی و زیان‌های اقتصادی ناشی از آن می‌شود.^۲

اگر چه مکانیسم اصلی ایجاد HTS هنوز شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد که سیستم ایمنی بدن در این امر دخیل باشد چرا که کراتینوسیت‌های بافت اسکار، HLA-2 و ICAM-1 را بروز می‌دهند در حالیکه در کراتینوسیت‌های زخم طبیعی، این امر مشاهده نمی‌شود.^۳

HTS بندرت بیش از ۴ میلی‌متر از سطح پوست برجسته می‌شود و در بیماران با پوست تیره رنگ، در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال و در برش‌های اطراف استرنوم، دلتوئید و در محل‌های فلکسور و تحت تنش بیشتر رخ می‌دهد و در قسمت‌هایی از بدن نظیر ژنیتالیا، پلک‌ها و کف دست و پا تقریباً هیچگاه ایجاد نمی‌شود.^۴

چون مکانیسم ایجاد HTS بطور دقیق شناخته نشده است لذا روش‌های متفاوتی برای درمان این عارضه بکار رفته است که هیچ کدام موفقیت کاملی را به همراه نداشته‌اند. این روش‌ها شامل اکسزیون جراحی، تزریق کورتیکواستروئید داخل ضایعه، رادیوتراپی، فشار خارجی، داروهای موضعی، کرایوتراپی، لیزرتراپی و استفاده از انالاپریل با دوز پایین می‌باشند.^۵

Leventhal و همکارانش در سال ۲۰۰۶، ۷۰ روش درمانی مطالعه شده که در Pubmed منتشر شده‌اند را متاآنالیز کردند و نتیجه گرفتند که میانگین میزان درمانی که با روش‌های

مختلف انتظار می‌رود حدود ۶۰٪ می‌باشد و اختلاف آماری معنی‌داری بین روش‌های درمانی متفاوت وجود ندارد و ذکر کرده‌اند که رژیم درمانی خاصی که بطور عمومی مورد قبول واقع شده باشد، وجود ندارد. بنابراین به نظر می‌رسد که پیشگیری از ایجاد HTS یک امر بسیار مهم و ضروری می‌باشد.

در مطالعات مختلف نشان داده شده است که داروی تاموکسیفن می‌تواند میزان رشد فیبروبلاست‌ها را دستخوش تغییراتی سازد.

در مطالعهٔ Grainger DJ و همکارانش در سال ۱۹۹۳ نشان داده شد که تاموکسیفن با طولانی کردن فاز میتوز در مرحله G2 تا M باعث کاهش میزان پرولیفراسیون سلول‌های عضله صاف موش می‌شود.^۶

در سال ۱۹۹۸ HU D و همکارانش نشان دادند که روش‌های جراحی و دارویی مرسوم در درمان HTS، رضایت بخش نیست و اثبات کردند که تاموکسیفن می‌تواند باعث مهار پرولیفراسیون فیبروبلاست‌ها در کشت بیوپسی کلونید شود.^۸ در سال ۲۰۰۱ Mikulec با بررسی فیبروبلاست‌های جنینی و فیبروبلاست‌های کلونید در حضور تاموکسیفن، نشان داد که فیبروبلاست‌های کلونیدی در مقایسه با فیبروبلاست‌های جنینی موارد زیادتری TGF- β تولید می‌کنند که برداشت تاموکسیفن توسط این سلول‌ها باعث کاهش تولید TGF- β می‌شود و نتیجه گرفتند که اضافه کردن تاموکسیفن باعث اصلاح التیام زخم از طریق کاهش تولید TGF- β می‌شود.^۹

در مطالعهٔ Zhu X و همکارانش با هدف بررسی نقش تاموکسیفن در کاهش کارکرد فیبروبلاست‌ها و کاهش تولید TGF- β نشان داده شد که تاموکسیفن باعث کاهش عملکرد فیبروبلاست‌های حاصل از فاشیای دوپیترون و کاهش تولید TGF- β در این فیبروبلاست‌ها می‌شود.^{۱۰}

در مطالعهٔ Del Pesog و همکارانش در سال ۲۰۰۳ با هدف بررسی اثر تاموکسیفن در درمان سندرم فیبروز رتروپریتون نشان داده شد که درمان بیماری با این دارو بسیار موفقیت‌آمیز است.^{۱۱}

در مطالعهٔ Tan Mo و همکارانش در سال ۲۰۰۳ با هدف مقایسه اثر تاموکسیفن و کورتیکواستروئید در درمان بیماران با اسکار ایدیوپاتیک فیبروز رتروپریتونال نشان داده شده که تاموکسیفن در مدت زمان کوتاه‌تر با عوارض جانبی کمتری همراه می‌باشد.^{۱۲}

کننده از اینکه بیمار در کدام گروه قرار دارد اطلاع نداشتند. یافته‌ها در فرم‌های اطلاعاتی ثبت شد. و متغیرهای کمی با آزمون تی و متغیرهای کیفی با آزمون کایدو بررسی و مورد قضاوت قرار گرفتند.

یافته‌ها

از میان ۳۰۰ نفر بیمار مورد مطالعه ۲۳۵ نفر (۷۸/۳٪) مرد و ۶۵ نفر (۲۱/۷٪) زن بودند محل برش جراحی در ۴۴/۳٪ در اندام‌ها، ۳۵٪ در تنه، ۲۰/۷٪ در سر بود.

۶۴ نفر از بیماران سابقه مصرف داروهای ایمنوساپرسیو را داشتند، که ۲۱ نفر در گروه مورد و ۴۳ نفر در گروه شاهد بودند.

۹۸ نفر از بیماران سابقه اختلالات پوستی داشتند که ۹۰ نفر در گروه مورد و ۸ نفر در گروه شاهد بودند.

۵۰ نفر از بیماران دیابت قندی نوع I داشتند که ۳۵ نفر در گروه مورد و ۱۵ نفر در گروه شاهد بودند. در مجموع از ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه ۲۱۶ نفر (۷۲٪) دچار HTS در محل برش جراحی شدند که ۱۳۸ نفر در گروه شاهد و ۷۸ نفر در گروه مورد بوده‌اند. به عبارتی در گروه مورد ۵۲٪ بیماران دچار HTS شدند و در گروه شاهد در ۹۲٪ بیماران HTS ایجاد شد.

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه از میان ۳۰۰ بیماری که تحت مطالعه بودند و سابقه HTS داشتند، ۲۱۶ نفر (۷۲٪) دچار HTS در محل برش جراحی شدند. دیگر مطالعات این رقم را، متفاوت و بعضاً کمتر گزارش کرده‌اند، اما چون اکثراً فراوانی HTS را در گروه‌ها و نژادهای خاص و یا در برش‌های خاصی ذکر کرده‌اند امکان مقایسه نتیجه مطالعه ما در این مورد با سایر مطالعات وجود ندارد، اما می‌توان نتیجه گرفت که احتمال تشکیل HTS در محل برش جراحی در کسی که سابقه‌ای از HTS دارد نسبتاً زیاد می‌باشد.

در مطالعه ما ایجاد HTS در گروهی که بلافاصله پس از عمل جراحی تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفتند، بطور معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد کمتر بوده است (۵۲٪ در مقابل ۹۲٪) و نشان می‌دهد که تاموکسیفن در پیشگیری از ایجاد HTS می‌تواند مؤثر باشد. نتایج مطالعه ما با آنچه که توسط HU D و همکاران در سال ۱۹۹۸ مبنی بر اثر تاموکسیفن در مهار زمانی وابسته به دوز بر روی فیبروبلاست‌ها مطرح شده بود، منطبق می‌باشد و همچنین فرضیه Zhu X در سال ۲۰۰۲

Ruffy MB و همکارانش در سال ۲۰۰۶ سلول‌های فیبروبلاست بالغ پوست طبیعی را در معرض غلظت‌های مختلف تاموکسیفن قرار دادند و نتیجه گرفتند که تاموکسیفن در غلظت Microg/ml باعث تأخیر در پرولیفراسیون سلول‌ها می‌شود و موجب کاهش تولید فاکتورهای رشد (BFGF, VEGF) می‌شود و ذکر کردند که استفاده بالینی از تاموکسیفن ممکن است موجب مهار تشکیل اسکار شود.^{۱۳}

با توجه به شواهد قبلی دال بر اثر تاموکسیفن در درمان فیبروز رتروپیریتون و نیز اثر آن بر رشد فیبروبلاست‌ها در مطالعات سلولی، این فرضیه مطرح شد که تاموکسیفن ممکن است بتواند در پیشگیری از ایجاد HTS نقش داشته باشد که این مطالعه جهت بررسی این موضوع انجام شده است.

تاموکسیفن یک ترکیب غیر استروئیدی است که به شکل رقابتی با اشغال رسپتورهای استروژن موجب مهار استرادیول می‌شود. نیمه عمر این دارو ۷ تا ۱۴ ساعت است و به وسیله کبد دفع می‌شود. به سبب اثرات ضد استروژنی، تاموکسیفن از مدت‌ها قبل برای درمان بدخیمی‌های پستان از نوع رسپتور استروژن مثبت بکار می‌رود همچنین برای درمان کانسر اندومتر مقاوم به پروژسترون کاربرد دارد. دوز معمولی دارو ۱۰ میلی‌گرم دوبر در روز می‌باشد که تا این میزان، بدون عوارض توکسیک می‌باشد. عوارض جانبی دارو در دوزهای معمول خفیف است. گرگرفتگی از عوارض شایع آن می‌باشد تهوع و گاهی احتباس ادرار نیز ذکر شده است.^{۱۴}

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که بصورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور انجام شده است، ۳۰۰ نفر از بیمارانی که در مراکز درمانی شهدای تجریش و طالقانی تهران تحت عمل جراحی با برش‌های مختلف قرار گرفتند و در سابقه آنها تشکیل HTS وجود داشت، انتخاب و به طور تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. پس از کسب رضایت و دادن اطلاعات لازم، اطلاعات اولیه بیماران در فرم‌های مربوطه ثبت شد. به افراد گروه مورد پس از عمل جراحی قرص تاموکسیفن با دوز ۱۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای ۲ ماه و به افراد گروه شاهد با همان دوز و همان مدت پلاسبو داده شد. بیماران در ابتدای طرح و سپس هر ۲ هفته یکبار و نهایتاً در انتهای طرح از نظر تشکیل HTS در محل برش جراحی بررسی شدند بیمار و فرد معاینه

در گروه مورد که تاموکسیفن باعث کاهش قابل توجه HTS شد، اختلالات پوستی بطور برجسته‌ای در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بوده است (۶۰٪ در مقایسه با ۳/۵٪). همچنین در گروه مورد میزان اختلالات ایمنی بیشتر بوده است (۴۰/۷٪ در مقایسه با ۱۸/۷٪) و می‌توان این احتمال را مطرح کرد که تاموکسیفن در کسانی که پاتولوژی مشخص پوستی دارند در جلوگیری از ایجاد HTS مؤثرتر است. براساس یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که تاموکسیفن برای پیشگیری از ایجاد HTS داروی مؤثر و قابل قبولی می‌باشد.

را که ذکر کرد تاموکسیفن باعث کاهش عملکرد فیبروبلاست‌های موجود در فاشیای دوپیترون و کاهش تولید $TGF-\beta$ می‌شود^۱ را تقویت می‌کند. Mikulec AA و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۱ ثابت کردند که تاموکسیفن باعث کاهش تولید $TGF-\beta$ توسط سلول‌های فیبروبلاست کلونید می‌شود.^۹

در این مطالعه فراوانی تشکیل HTS در بین زنان و مردان تفاوت معنی‌داری نداشت. به دلیل اینکه افراد مورد مطالعه همگی از یک نژاد بودند امکان بررسی فراوانی HTS در میان نژادهای مختلف وجود نداشت.

Abstract:

Evaluating Tamoxifen Effect in the Prevention of Hypertrophic Scars Following Surgical Incisions

Mousavi S.R. MD^{}, Zeinalzadeh M. MD^{**}, Saberi Ghochani A.R. MD^{**}, Aminseresht M. MD^{**}, Talebianfar M. MD^{**}, Kaviani A. MD^{**}, Sarvarian S. MD^{***}*

Introduction & Objective: Hypertrophic scars (HTS) following surgical incisions develop mainly due to fibroblast dysfunction in wound healing process, and it may cause significant psychological and social consequences in various patient populations.

With regard to growing evidence on tamoxifen effects on fibroblast growth patterns at the cellular level, this study was designated to evaluate the clinical utility of tamoxifen in the prevention of hypertrophic scars, which had been carried out in Shohadaye Tajrish and Ayatollah Taleghani Medical Centers in the 2000-2001 time interval.

Materials & Methods: In a double-blind randomized clinical trial after obtaining informed consent, of 300 patients with a history of HTS, who had undergone surgical operations with different skin incisions were assigned randomly into two groups. The first group received tamoxifen tablets postoperatively according to a standard protocol while the control group received placebo. After two months the two groups were compared according to the development of HTS and the result was statistically analyzed.

Results: The studied population, comprised of 235 men (78.7%) and 65 women (21.7%), developed HTS following surgical incision. Of these 138 patients (92%) were in the study group, while 78 patients (52%) belonged to control group.

Conclusions: Regarding the significant difference of HTS development between the study and control groups (92% vs. 52%), tamoxifen seems to be an effective agent in the prevention of Hypertrophic scars following surgery.

Key Words: Hypertrophic Scar, Tamoxifen, Clinical Trial

^{*} *Professor of Vascular and Trauma Surgery; Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran*

^{**} *Resident of Vascular and Trauma Surgery; Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services, Shohadaye Tajrish Hospital, Tehran, Iran*

^{***} *Resident of Cardiovascular Surgery; Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Emam Khomayni Hospital, Tehran, Iran*

References:

1. Joanna M. Zurodu: Topical treatment of hypertrophic scar. *J AM Acad Dermatol.* 2006; 55: 1024-31.
2. Leivis, San K: Hypertrophie scar: a genetic hypothesis. *Burn's.* 1990; 16: 176-9.
3. Niessen FB et al: on the nature of hypertrophic Scar and keloid: *plast reconstr surg.* 104: 1435, 1999.
4. Brody GS et al: the etiology of hypertrophic scar contracture. *Plast reconstr surg.* 1981; 67: 637.
5. Iannellos et al: Low dose enalapril in the treatment of surgical cutaneous hypertrophic scar and keloid-tow case report and literature review. *Med Gen Med.* 2006 Dec 20; 8(4):6.
6. Leventhal D et al: Treatment of keloid and hypertrophic scar: a meta-analysis and literature review. *Arch facial plast surg.* 2006 Nov-Dec: 8(6): 362-8.
7. Grainger DJ, Weissberg PL, Metcalfe JC. Tamoxifen decreases the rate of proliferation of rat vascular smooth-muscle cells in culture by inducing production of transforming growth factor beta. *Biochem J.* 1993 Aug 15; 294 (Pt 1): 109-12.
8. Hu D, Hughes MA, Cherry GW. Topical tamoxifen a potential therapeutic regimen in treating excessive dermal scarring? *Br J Plast Surg.* 1998 Sep: 51 (6): 462-9.
9. Mikulec AA, Hanasono MM, Lum J, Kadleck JM, Lum, J, Kadleck JM, Kita M, Koch RJ. Effect of tamoxifen on transforming growth factor beta 1 production by keloid and fetal fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg.* 2001 Apr-Jun; 3(2): 111-4.
10. Hu D, Zhu X, Xu M, Chen B, Margaret AH, George WC the inhibitory effect of tamoxifen on human dermal fibroblast-populated collagen lattices *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi.* 2002 May; 18(3): 160-2.
11. Del Peso G, Bajo MA, Gil F, Aguilera A, Ros S, Costero O, Castro MJ, Selgas R. Clinical experience with tamoxifen in peritoneal fibrosing syndromes. *Adv Perit Dial.* 2003; 19: 32-5.
12. Tan Mo, Uygur MC, Diker Y, Erol D. Remission of idiopathic retroperitoneal fibrosis after sequential therapy with corticosteroids and tamoxifen. *Urol Int.* 2003; 71(4): 426-9.
13. Ruffy MB et al: Effect of tamoxifen on normal human dermal fibroblast. *Arch facial plast surge.* 2006 sep-oct; 8(5): 329-32.
14. Chrousos G. Zoumakis E, Gravanis A. The gonadal hormones and inhibitors. *Mol HUM Reported* 1999 - Sep: 5(9): 789-96.