

Anal Fissür ve Yüksek Doz Botulinum Toksini: 11 Hastalık Pilot Çalışma

Anal Fissure and High Dose Botulinum Toxin: A Pilot Study of 11 Patients

HOVSEP HAZAR

Özel Medica Tıp Merkezi, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Amaç: Anal fissürde medikal tedavinin yetersiz kaldığında cerrahiye alternatif olarak yüksek doz botulinum toksin ile geri dönüşümlü sfinkterotomi uygulamasının sonuçlarını araştırmak.

Yöntemler: 2008-2012 yılları arasında toplam 11 hastaya anal fissür tanısıyla 90 ünite (kişi başı) botulinum toksini enjeksiyonu yapılmıştır. Uygulama sonrası erken (lokal hematoma, enfeksiyon) ve geç komplikasyonlar (geçici inkontinans), fissürde epitelizasyon ve nüks açısından takip yapılmıştır.

Bulgular: Hiç bir hastada erken veya geç komplikasyon izlenmemiştir. 11 hastanın tamamında fissür iyileşmiştir. Bir hastada altıncı ayda fissür nüks etmiştir.

Sonuç: Yüksek doz botulinum toksininin sfinktere enjeksiyonu güvenlidir, fissürde yüksek oranda tedaviyi sağlamaktadır. Bulguların daha geniş kapsamlı randomize

ABSTRACT

Objective: To investigate the results of high dose botulinum toxin injection as an alternative to surgery for the medical treatment refractory anal fissure.

Methods: 11 patients were each injected 90 units of botulinum toxin in 2008-2012. Early (hematoma formation, infection) and late (temporary incontinence) complications, epithelialization of fissure and recurrence rates are noted.

Results: Neither early nor late complications were encountered. Fissures healed in all of the 11 patients, one recurrence was observed in six months.

Conclusion: High dose botulinum toxin injection to anal sphincters is safe and achieves a high success rate for the treatment of anal fissure. If these results can be confirmed by a randomized trial, high dose botulinum toxin injection treatment may become an alternative for

Başvuru Tarihi: 15.07.2012 Kabul Tarihi: 10.03.2012

Dr. Hovsep Hazar

Medica, Hüsrev Gered Cad. No 75 Teşvikiye,

Şişli 34367 İstanbul - Türkiye

Tel: 0532.2623584

e-mail: hazarh@excite.com

Kolon Rektum Hast Derg 2013;23:24-30

bir çalışmayla desteklenmesi durumunda yüksek doz botulinum toksini uygulaması kronik fissürde cerrahiye alternatif veya birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Anal fissür, Botulinyum toksini

Giriş

Anal kanalın son kısmındaki duysal sinir ağından zengin epitelde linea dentataya kadar uzanan ülser anal fissür olarak adlandırılır.¹ Dışkılama sırasında başlayıp, sonrasında bir müddet devam eden ağrı ve parlak kırmızı rektal kanama hekime başvuru sebebidir.

Anal fissür oluşumunda lokal travma en iyi bilinen etyolojik faktördür. Sert dışkılama, ishal sırasında basınçla tahliye edilen sıvı gaita, supozituar tarzındaki preparat veya rektal enema uygulamaları, cerrahi girişimlerde kullanılan aletler (stapler, anal ekartör vb.) anodermde yaralanmaya ve fissüre yol açabilirler. Anal fissür sıklıkla posterior orta hatta, vakaların %16'sında anterior orta hatta görülür. Anterior fissürler kadınlarda daha fazladır ve doğum sırasında gelişebilir. Orta hattın dışındaki fissürlerde crohn hastalığı, tüberküloz, HIV, sifiliz, anal kanser gibi spesifik sebepler düşünülmelidir.¹ Yeni gelişen fissür bazen zorlukla fark edilebilen yüzeysel bir yırtık şeklindedir. Spontan iyileşme olmaması durumunda; fissür kenarları ödemli hale gelir, tabanda internal sfinkter adalesi lifleri görülür, dışarıda nöbetçi meme olarak adlandırılan ödemli cilt plisi ve fissür proksimalinde hipertrofik papilla belirir. Akut fissür sonrası spontan iyileşme yerine kronik fissür gelişmesinde suçlanan birbirine bağlı iki faktör vardır: İnternal anal sfinkter adalesi spazmı ve buna bağlı gelişen anoderm kan dolaşımında bozulma. Fissürde ağrı internal sfinkter spazmı ile ilgilidir. Ancak lokal anesteziyle ağrının kesilmesi adale kasılmasında değişiklik yapmaz.² Anodermin anjiyografik incelenmesi sonucunda posterior orta hattın en kötü kanlanan bölüm olduğu anlaşılmış ve spazmlı internal sfinkterin bu zayıf kan akımını bozarak iskemik ülser gelişimine yol açtığı düşünülmüştür.^{3,4} Anal fissür tedavisinde tekrarlayan travmayı azaltmak için defekasyon alışkanlığı düzeltilmeli ve dışkı şekli yumuşak bir hale getirilmelidir. Bu amaçla posadan zengin beslenme ve sıvı tüketiminin artırılması hastalara yapılan ilk tavsiyedir.^{5,6}

Anodermin kapiller dolaşımını bozan ve şiddetli ağrı hissedilmesine yol açan internal sfinkter spazmının

surgery or even the first line treatment for chronic anal fissure.

Key words: Anal Fissure, Botulinum Toxin

giderilmesi için düz kas gevşetici etken maddeli krem veya jel formülasyonları fissür tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. % 0.2 nitroglycerin, %0.4'lük isosorbid mononitrat, %2'lik diltiazem, %2'lik nifedipin ve trimebutin kremlerin iyileşmeye yardım ettiği ve semptomatik rahatlamayı sağladığı düşünülür. Nitroglycerin içeren kremler üzerinde en çok çalışılan ve yan etki profili olarak en kötü şöhretli olanıdır. Nitroglycerinin baş ağrısı yan etkisi nedeniyle tedavinin yarım bırakılması nadir değildir.⁷ Klasik kanal blokerli preparatlarda yan etki daha azdır.^{2,8} Ancak sonuç olarak çalışmalarda bu topikal kremlerin plaseboya göre minimal bir üstünlük sağladığı düşünülmektedir.

Tıbbi tedavi ve diyet ile fissürde iyileşme sağlanamaması durumunda geleneksel olarak cerrahi tedavi gündeme gelir. Anal dilatasyon,^{9,10,11} subkutan fissürotomi,¹² mukozal veya dermal flep ile fissür tabanının kaplanması,¹³ kontrollü anal dilatasyon^{14,15} ve internal sfinkterotomi geçmişten bu yana fissür için en sık uygulanan cerrahi yöntemlerdir. Günümüzde anal fissür cerrahi tedavisinde standart, lateral internal sfinkterotomidir. Sfinkterotomi ilk başlarda fissür tabanından yapılırken, anahtar deliği deformitesinden kaçınmak için artık genellikle lateralden yapılmaktadır. Ancak sfinkterotominin yöntemi (açık vs. kapalı),^{16,17} miktarı (klasik vs sınırlı)¹⁸⁻²⁰ henüz tartışılan konulardan bazılarıdır. İnternal sfinkterotomi sonrasında anal fissürde çok yüksek iyileşme oranları yakalanmakla birlikte dışkı kontrolünü sağlayan adalelerden biri geri dönüşümsüz olarak zayıflamaktadır. Bu durumun anal kontinans hastanın hayatını etkileyebilecek bir değişiklik yapması mümkündür. Sfinkterotomi ile ilgili kontinans kusurları değişik serilerde farklı oranlarda görülmekle beraber ortalama olarak %2-3 civarındadır.¹ Sfinkterotomiye bağlı kontinans değişikliğini belirleyecek etkenlerden en önemli iki tanesi hastanın mevcut adale kütlesi ve ameliyatta kesilen adale miktarıdır.

Sfinkterotomi sonrası gelişecek kontinans kusuru düşük oranda olmakla beraber düzeltilmesi neredeyse

imkansızdır. Bu nedenle alternatif tedavi yolları aranmış ve sfinkteri geçici olarak gevşetecek maddeler gündeme gelmiştir. Bunlardan en iyi bilineni botulinum toksinidir. Son zamanlarda kabuklu deniz hayvanlarından (midye, istiridye) elde edilen gonyautoksin isimli bir maddeyle çok başarılı sonuçlar da bildirilmiştir.²¹

Botulinum toksini ile yapılan çalışmalarda toplam enjeksiyon dozu genellikle 25 ünite civarında olmuştur. Tıbbi literatürde enjeksiyon yeri (fissür tabanı, lateral bölgeler, intersfinkterik mesafe, internal sfinkter içine vb.) ve toplam dozun verileceği enjeksiyon sayısı (tek nokta, çok nokta) konusunda değişik önerilerde bulunulmuştur. Yayınlanmış pek çok çalışma gözden geçirildiğinde, anal fissürde botulinum toksini tedavisinin plaseboya göre üstün²²⁻²⁴ ancak lateral internal sfinkterotomiye göre daha kötü olduğu²⁵ görülmektedir. Kullanılan dozlar düşük olmakla beraber tedavi sonrası geçici de olsa inkontinans yaşanabileceği yazılmıştır. Botulinum toksini ile anal fissür tedavisinde pek çok çalışma olmasına rağmen gerçekten yüksek dozda kullanım ile ilgili literatürde sadece aynı araştırmacı tarafından bildirilmiş uygulamanın güvenli olduğunu ileri süren iki yazı vardır.^{26,27} Yayınlanmış bir sonuç olmamakla beraber ulusal ve uluslararası kolorektal toplantılarda konunun uzmanlarıyla yapılan fikir alışverişlerinde yüksek doz botulinum toksinin seçilmiş vakalarda sfinkterotomi öncesi denenebileceği izlenimi oluşmuştur. Bu noktadan hareketle her hastaya 100 ünitelik botulinum toksini flakonlarının tamamının kullanılacağı bir pilot çalışma planlanmıştır.

Materyal ve Metod

Hasta seçimi: Makatta ağrı, rektal kanama gibi şikayetleri 3 haftadan uzun süren ve anal fissür tespit edilen veya skin tag, hipertrofik anal papilla, ödemli fissür kenarları gibi kronisite bulguları olan tüm hastalar ilk değerlendirme sonrası konservatif tedavi protokolüne alınmıştır. Buna göre hastalar, bilinçli diet seçimi ve posa içeren preparat takviyeleri ile günlük 20-25 gram lif alınması konusunda bilgilendirilmiştir. Ayrıca anal sfinkter üzerinde dilatasyon etkisi olan bir krem (nitroglycerin, trimebutin vb) haricen uygulanmak üzere reçete edilmiştir. Şiddetli ağrı ataklarının tedavisinde ılık duş ile rahatlatma önerilmiş ancak rutin oturma banyosu tavsiye edilmemiştir. 6 hafta içinde herhangi bir iyileşme görülmeyen hastalara cerrahi seçenek ve lateral internal sfinkterotomi önerilmiştir. Girişimin risk

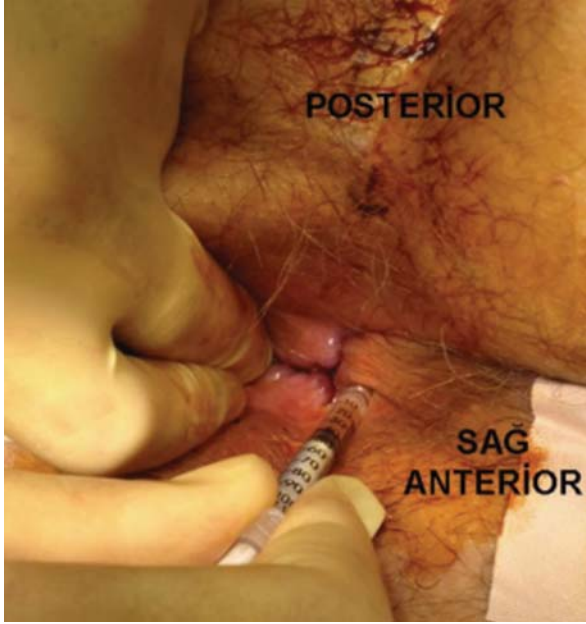


Resim 1. Resimde fissür yerleşim yeri ve enjeksiyon yeri görülmektedir.

ve faydaları detaylı olarak hastalara anlatılmıştır. Cerrahiye alternatif bir yol olarak botulinum toksini tedavisinden her hastaya bahsedilmiş, yöntemin zayıf



Resim 2. 100 Ünite Botoks 1 ml. serum fizyolojik ile sulandırıldığında, 1 ml.lik injektöre 0,9 ml. yani 90 ünite Botoks geri çekilebilmektedir.



Resim 3. Enjeksiyon yapıma şekli.

ve kuvvetli yönleri tarif edilmiştir. Botulinum toksini tedavisini denemek isteyen hastalara literatürde yazılandan yüksek doz uygulanacağı, bu tedavi sonrası geçici de olsa inkontinans dönemleri olabileceği, fissür iyileşmesi konusunda net bir oran verilemeyeceği tedavi yapılma gününden önce anlatılmıştır. Söylenenleri anlayan ve kabul eden hastalar başka bir güne (en erken bir hafta sonra) girişim için çağrılmıştır.

Hasta popülasyonu: 2008-2012 yılları arasında toplam 11 hastaya kronik anal fissür tanısıyla yüksek doz botulinum toksini uygulaması yapılmıştır. Hastaların dokuzu kadın, ikisi erkektir. Dokuz hastanın özgeçmişinde herhangi bir anorektal girişim yoktur. Kadın hastalardan birisi başka merkezde yapılan lateral internal sfinkterotomi sonrası nüksetmiş, diğer bir bayan hasta ise staplerle hemoroidopeksi girişimi sonrası gelişmiş ve 6 haftalık konservatif tedaviyle iyileşmemiş anal fissür tanısıyla Botox tedavisine alınmıştır. Kadın hastaların altısının özgeçmişinde normal doğum anamnezi vardır.

Botulinum Toksini Dozu ve Uygulama: Mevcut sağlık mevzuatına uygunluk sağlanmak amacıyla tüm uygulamalar tam teşekküllü bir özel hastanenin ameliyathanesinde gerçekleştirilmiştir. 100 ünite botulinum toksini içeren flakonlar (Botox 100 i.ü. liyofilize toz içeren flakon, Allergen Pharmaceuticals Ireland) soğuk zincir bozulmadan kullanım noktasına



Resim 4. Enjeksiyonun tamamlanmış hali.

getirilmiş ve bir mililitre (ml) serum fizyolojik ile sulandırılmıştır. Ucuna tüberkülin (PPD) iğnesi (26 G) takılmış bir ml.'lik enjektöre sulandırılan flakon içeriğinin tamamı çekilmiştir. Flakondan sulandırılan materyalin enjektöre alımı sonrasında 0.1 ml.'lik bir dozun flakonda kaldığı ve kullanılmadığı görülmüştür. Hazırlanan çözeltinin 0.1 ml.'sinde 10 ünite botulinum toksini vardır. Her hastaya tüm bir flakonun kullanılabilen içeriği, yani toplam 90 ünite botulinum toksini uygulanmıştır. Botox enjeksiyonu öncesi anoderm %10'luk povidone iodine solüsyonu ile hazırlanmıştır. 8 hastaya enjeksiyon herhangi bir anestezi uygulanmadan prone pozisyonunda yapılmıştır. İki hastada büyük skin tag ve hipertrofik papilla eksizyonu, bir hastada ise kişisel tercih nedenlerinden dolayı işlem laryngeal maske ile sedasyon eşliğinde litotomi pozisyonunda yapılmıştır. Botulinum toksini enjeksiyonu genellikle 3 değişik noktaya (anterior orta hattın sağına, soluna ve fissür tabanına) 30+30+30 ünite olarak yapılmıştır. Anterior fissürü olanlarda anterior orta hattın sağına ve soluna (45+45 ünite) olmak üzere iki nokta kullanılmıştır. Enjeksiyonlar intersfinkterik aralığa yapılmıştır.

Takip

Tüm hastalar enjeksiyondan 1, 2 ve 6 hafta ve 6 ay sonra görülmüşlerdir. Son kontrol sonrası şikayetlerin tekrar belirmesi durumunda hemen kontrole gelmesi önerilmiştir.

Bulgular

Anestezi verilmeden enjeksiyon yapılan hastalar işlemden

dolayı herhangi bir rahatsızlık duymadıklarını belirtmişlerdir. Birinci hafta kontrollerinde tüm hastalara rektal tuşe ağrı uyarısına yol açmadan yapılabilmiş, ayrıca sfinkter gevşemesinin başlamış olduğu teyit edilmiştir. Hiç bir hastada enjeksiyona bağlı lokal hematoma veya septik komplikasyon görülmemiştir. Hastalar dışkılama sırasında veya sonrasında devam eden ağrı şikayetlerinin işlemin üçüncü gününden sonra hızla azaldığını nakletmişlerdir. Gaz veya gaita inkontinansı konusunda ayrıntılı sorgulamaya rağmen hiç bir hastadan bu konuda bir geri bildirim alınmamıştır. 11 hastanın tamamının fissürünün altı haftada iyileşmiş olduğu saptanmıştır.

Bir kadın hastada altıncı ay kontrolünde fissürün nüksettiği görülmüş ve hastaya kendi seçimi sonucu lateral internal sfinkterotomi yapıp tedavi sağlanmıştır.

Tartışma

Tıp bilimi ilerledikçe çözümsüz kalan pek çok hastalığa çare bulunmakta, diğer yandan uzun yıllardan beri kullanılan gelenekselleşmiş tedavi yöntemleri bazen tartışılır hale gelmektedir. Yıllarca anal sfinkter basıncını en çok düşüren girişimlerin kullanıldığı geleneksel anal fissür tedavisi artık bu ikinci grupta düşünülebilir. Bu değişimin pek çok sebebi vardır. Öncelikle son yıllarda anal manometrinin yaygınlık kazanması, inkontinans ve hayat kalitesi skorlamalarının çalışmalara dahil edilmesiyle anal sfinkter basıncını geri dönüşümsüz olarak azaltan cerrahinin hastaların bir bölümünde kalıcı inkontinansa yol açtığı gösterilmiştir. Buradan hareketle anal fissürde cerrahi tedavi öneren bir cerrahın bilgilendirilmiş onam formunu hastaya imzalatmadan önce yapılacak ameliyata bağlı olarak düşük oranda da olsa kalıcı gaz inkontinansı gelişebileceğinden bahsetmesi kaçınılmazdır. Kitle iletişim araçlarının ve internetin çoğu eve girmesiyle, sanal ortamdaki bilgi kirliliği toplumlardaki sağlık konusunda bazen gereksiz endişeleri körüklemektedir. Bunun sonucu olarak zaten her türlü cerrahi tedaviye isteksiz tavır alan kimi hastalarda bahsedilen inkontinans riski çok büyümüş gibi algılanmaktadır. Ayrıca Kuzey Amerika kıtasından dünyanın her köşesine ihraç edilen ve son yıllarda ülkemize de hızla yerleşen malpraktis davaları hekimlerin, özellikle de uzmanlıkları gereği sıkça girişimsel tedavi uygulamak zorunda olan cerrahların, zaman zaman sıkıntılı süreçler yaşamalarına yol açabilmektedir.

Yukarıda sayılan bu faktörler anal fissür gibi hayatı tehdit etmeyen, hastaların çoğunda gelip geçen kronik şikayetlere yol açan, ayrıca tedavisi sonucu cerraha büyük bir manevi veya maddi tatmin sağlamayan bir hastalıkta yeni arayışları gerektirmiştir. Nitrogliserin gibi bazen hastalarda kabul edilemez yan etkilere yol açan ilaçlar uzun uzadıya incelenmiş, sayısız randomize çalışmalara konu olmuştur. Anal sfinkter basıncını geri dönüşümlü olarak azaltan birtakım nörotoksinler hakkında da pek çok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda kimyasal sfinkterotomi ile anal basıncın düşürülmesi sağlanmış ancak botulinum toksinin etkisi cerrahi sfinkterotomiye göre daha hafif kalmış ve arzu edilen iyileşme oranları yakalanamamıştır.²⁵ Botulinum toksininin dozunun ve enjeksiyon sayısının artırılmasıyla sonucun daha iyi olduğu eskiden beri bilinmektedir.^{29,30} Bu çalışmada kullanılan miktara yakın yüksek dozda botulinum toksinin anal sfinktere enjeksiyonun da güvenli olduğu da bir yazar tarafından bildirilmiştir.^{26,27} Bu yazıya konu olan pilot çalışmada yüksek doz botulinum toksini uygulamasının sonuçları araştırılmak istenmiştir. Bu araştırmanın pek çok eksiği olduğu açıktır. Denekler seçilirken randomizasyon yapılmadığı gibi, kadın hastaların çokluğundan görüldüğü üzere seçim sırasında sfinkter basıncının düşük olması muhtemel hastalar alınarak yanlı örnekleme yapılmıştır. Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası anal sfinkter basıncı ölçümü eksiktir. Ayrıca anal ultrasonografi de kullanılmadığı için botulinum toksini uygulaması yapılanların sfinkterlerinde tedavi öncesi vajinal doğuma veya başka nedene bağlı hasarlar araştırılamamıştır. Ancak küçük bir grup olması ve yakın takip yapılabilmesi sayesinde hastalarda belirecek enjeksiyona bağlı lokal yan etkiler ve inkontinans atakları iyi gözlemlenebilmiştir. Toplam 90 ünite gibi yüksek botulinum toksinin 2-3 değişik noktaya enjeksiyonu sonrasında arzu edilmeyen sonuçlar ile hiç karşılaşmamıştır. Özellikle hasta seçimi açısından düşük sfinkter basıncına sahip olduğuna varsaydığımız bu grupta inkontinansa bağlı bir şikayet gelişmemiş olması çok değerlidir.

Botulinum toksini anesteziye gerek olmadan rahatlıkla anal sfinktere enjekte edilebilmiştir. Toplam dozun farklı odaklara uygulanması hızlı ve kesin sonuç almayı sağlamaya muhtemelen olumlu etki etmiştir. Hastalardaki anal sfinkter gevşemesinin başladığı birinci hafta muayenesinde kolayca anlaşılabilir, ayrıca bu anal

muayenenin şiddetli ağrıya yol açmadığı tüm hastalarda teyit edilmiştir.

Yüksek doz botulinum toksini enjeksiyonu sonrası eksiksiz tüm hastalarda anal fissür epitelizeasyonun izlenmesi bu ön çalışmanın gösterdiği bir yeniliktir. Anal sfinktere botulinum toksini uygulaması anorektal hastalıklar ile ilgilenen genel cerrahi uzmanları için kolay ve güvenli bir girişimdir. Sağlık mevzuatına uygunluk sağlanması durumunda poliklinik veya muayenehane ortamında rahatlıkla yapılabilir. Botulinum toksini genelde estetik cerrahi amaçlı kullanıldığı için maliyetin yüksek olacağı konusunda bir önyargı vardır.100 ünite botulinum toksini içeren flakonun eczanedeki perakende satış fiyatı bu yazının hazırlandığı sırada 305 TL dir. Söz konusu ilacın SGK tarafından anal fissür endikasyonu için karşılanması, ilacın bedelini oldukça düşürecektir. Anal fissüre bağlı şikayetler nedeniyle işgücü kaybı oldukça fazladır. Ayrıca muayeneler, kontroller ve iyileşmeyen hastalarda cerrahi uygulamalarının ekonomik götürüsü ülkemiz koşullarında kesin bilinmemekle beraber azımsanmayacak boyutta olduğu düşünülebilir. Doğru planlanmış yeni bir çalışma

ile yukarıdaki başarılı sonuçlar desteklenirse, anal sfinktere yüksek doz botulinum toksini uygulaması medikal tedaviye dirençli anal fissürde cerrahi tedaviye alternatif olarak, hatta 3 haftayı aşan şikayetlerde veya kronisite bulgularının varlığında birinci seçenek olarak dahi uygulanabilir.

90 ünite botulinum toksinin tüm hastalarda anal fissürde epitelizeasyonu sağlamasına rağmen uzun vadedeki nüks oranı belli değildir. Burdaki 11 hastalık küçük gurupta 1 hastada altıncı ayda nüks görülmüş ve hastanın seçimi ile lateral internal sfinkterotomi yapılmıştır. Esasen botulinum toksini ve gonyautoksin gibi maddelerin en önemli özelliği etkinin geri dönüşümlü olmasıdır. Adaledeki fonksiyon kaybının geriye dönebilir olması bir avantaj olarak kabul edilmelidir. Nüks durumunda ilacın tekrar enjeksiyonu güvenle yapılabilir.

Sonuç olarak bu pilot çalışmada 90 ünite botulinum toksinin medikal tedaviye dirençli hastalarda kolayca ve herhangi bir yan etkiye yol açmadan uygulanabildiği, klinik iyileşmenin kısa sürede başladığı, fissür epitelizeasyonunun tüm hastalarda sağlandığı izlenmiştir.

Kaynaklar

1. Gordon PH, Nivatvongs S. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. 2nd edition. Quality Medical publishing Inc 1999;217-39.
2. Perrotti P, Bove A, Antropoli C, *et al.* Topical nifedipine with lidocaine ointment vs. active control for treatment of chronic anal fissure: results of a prospective, randomized, double-blind study. Dis Colon Rectum 2002;45:1468-75.
3. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H. *et al.* Topography of the inferior rectal artery: A possible cause of chronic, primary anal fissure. Dis Colon Rectum 1989;32:43-52.
4. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, *et al.* Ischemic nature of anal fissure Br J Surg 1996;83:63-5.
5. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure:prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. BMJ 1986;292:1167-9.
6. Jensen SL. Maintenance therapy with unprocessed bran in prevention of acute anal fissure recurrence. J R Soc Med 1987;80:296-8.
7. Bailey R, Beck D, Billingham, *et al.* A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures. Dis Colon Rectum 2002;45:1192-9.
8. 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 J Surg 2002;89:413-7.
9. Reclaimer JCA. Extension, massage et percussion cadecée dans le traitement de contracture musculaires. Revue Medicale 1838;1:74-89.
10. Goligher JC. An evaluation of internal sphincterotomy and simple sphincter stretching in the treatment of fissure-in-ano. Surg Clin North Am 1965;42:1299-1304.
11. Lord PH. Diverse methods of managing hemorrhoids:Dilatation. Dis Colon Rectum 1973;16:180-3.
12. Pelta AE, Davis KG, Armstrong DN. *et al.* Subcutaneous fissurotomy:a novel procedure for chronic fissure-in-ano. A review of 109 cases. Dis

- Colon Rectum 2007;50:1662-7.
13. Leong AF, Seow-Choen F. Lateral sphincterotomy compared with anal advancement flap for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995;38:69-71.
 14. Renzi A, Izzo D, Di Sarno G, *et al.* Clinical, manometric, and ultrasonographic results of pneumatic balloon dilatation vs. lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:121-7.
 15. Yücel T, Gönüllü D, Öncü M, *et al.* Comparison of controlled-intermittent anal dilatation and lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissures: a prospective, randomized study. *Int J Surg*. 2009;3:228-31.
 16. Kortbeek JB, Langevin JM, Khoo RE, *et al.* Chronic fissure-in-ano: a randomized study comparing open and subcutaneous lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:835-7.
 17. Wiley M, Day P, Rieger N, *et al.* Open vs. closed lateral internal sphincterotomy for idiopathic fissure-in-ano: a prospective, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2004;47:847-52.
 18. Menteş BB, Ege B, Leventoğlu S, *et al.* Extent of lateral internal sphincterotomy: up to the dentate line or up to the fissure apex? *Dis Colon Rectum* 2005;48:365-70.
 19. Cho DY. Controlled lateral sphincterotomy for chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1037-41.
 20. Menteş BB, Güner MK, Leventoğlu S, *et al.* Fine-tuning of the extent of lateral internal sphincterotomy: spasm-controlled vs. up to the fissure apex. *Dis Colon Rectum* 2008;51:128-33.
 21. Garrido R, Lagos N, Lattes K, *et al.* Gonyautoxin: New treatment for healing acute and chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2005;48:335-43.
 22. Maria G, Cassetta E, Gui D, *et al.* A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20.
 23. Çolak T, İpek T, Kanık A, *et al.* A randomized trial of botulinum toxin vs lidocain pomade for chronic anal fissure. *Acta Gastroenterol Belg* 2002;65:187-90.
 24. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, *et al.* Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD003431.
 25. Menteş BB, İrkörücü O, Akın M, *et al.* Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003;46:232-7.
 26. Madalinski MH, Slawek J, Zbytek B, *et al.* Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Hepatogastroenterology* 2001;48:977-9.
 27. Madalinski MH, Slawek J. Safety of botulinum toxin therapies. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1719-20.
 28. Hyman NH, Cataldo PA. Nitroglycerin ointment for anal fissures: effective treatment or just a headache? *Dis Colon Rectum* 1999;42:383-5.
 29. Minguez M, Melo F, Espi A, *et al.* Therapeutic effects of different doses of botulinum toxin in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1016-21.
 30. Brisinda G, Maria G, Sganga G, *et al.* Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures. *Surgery* 2002;131:179-84.