

# Prokalsitonin'in Multiorgan Alınımında Sepsis Belirleyicisi Olarak Önemi

## IMPORTANCE OF PROCALCITONIN AS A SEPSIS MARKER IN MULTIORGAN DONORS

Dr. Ali Emin AYDIN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, İSTANBUL

### ÖZET

**Amaç:** Yoğun bakım ünitelerinde(YBÜ) organ bağışi alınmış septik klinik ve labaratuvar gösteren donörlerde bir sepsis işaretleyicisi olan prokalsitoninin kan düzeyini belirleyerek organ alınımına karar vermek.

**Durum Değerlendirilmesi:** Lökositoz, ateş ve kültür pozitifliği gösteren septik donörlerin değerlendirilmesi amacı ile kan Prokalsitonin (ProCT) seviyesini ölçerek sepsisin seviyesini belirlemek.

**Yöntem:** Klinik ve labaratuvar olarak sepsis bulguları gösteren kültürleri pozitif ancak organ fonksiyonları normal ve normale yakın kadaverik vericilerde, bakteriyemi ve sepsisi ayırmada kan ProCT seviyesine ILMA yöntemi ile bakılarak 2ng/ml ve altındaki seviyeler organ alımı için uygun bulunmuştur.

**Çıkarımlar:** Klinik ve labaratuvar olarak bakteriyemi bulguları gösteren n=8 olgu'dan alınan 15/18 organ transplantasyon sonucu %83.5 oranında normal fonksiyon göstermiş olup, 3/18 organ ise primer graft yetmezliği ile kaybedilmiştir. Bir kalp graffi ise geç dönem infeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. Graft ve buna bağlı hasta kaybı 2/18 (11.1) 'dir.

**Sonuç:** YBÜ'de beyin ölümü gerçekleşmiş donörlerin klinik ve labaratuvar infeksiyon bulguları göstermesi durumunda, transplante edilecek organ fonksiyonları normal ve kan ProCT seviyesi 2ng/ml altında ise transplante organların alıcıya infeksiyon geçişi göstermediği ve normal fonksiyon gösterdiği saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Prokalsitonin, donör sepsis, organ transplantasyonu

### SUMMARY

Blood level of procalcitonin which is a sepsis marker, is used to determine the sepsis level in order to make the differentiation between bacteremia and sepsis in cadaveric donors whose blood cultures are positive and showing clinical and laboratory infections signs in Intensive Care Unit. ProCT levels are measured by immunoluminometric methods and levels below 2ng/ml are considered reliable. As 18 organs donated from 8 cases showing infections signs are transplanted, 15/18 of these organs seemed to show normal graft function. 3/18 of these transplanted organs showed graft failure. 2 patients were lost due to graft failure. It is determined that organ transplantation is safe when the donors blood procalcitonin (ProCT) levels are below 2ng/ml, showing normal organ function although bacteremia is present.

**Keywords:** Procalcitonin, donor sepsis, cadaveric, organ transplantation

Tüm dünyada artan organ ihtiyacı ile marjinal donör kapsamı giderek değişmeye başlamış ve beraberinde bakteriyemik, ancak organ fonksiyonları bozuk olmayan septik donörlerin ayrımı daha da önem kazanmıştır. Klinik infeksiyon parametreleri olan ateş, lokositoz ve kültürde üremesi olan Intensive Care Unit (ICU) hastalarında infeksiyonun şiddetini ve uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirecek yeni sepsis işaretleyicileri kullanılmaya başlanmıştır. CRP, IL-6'nın kısa yarılanma ömürleri ve SIRS, sepsis ayrımında düşük spesifitesi nedeniyle ile son zamanlarda kalsitonin hormon precürsörü olan Procalcitonin (ProCT) bu amaçla artarak kullanılmaktadır (1). ProCT bakteriyel, viral ve mantar infeksiyonlarında infeksiyonun şiddetine bağlı olarak artan bir sepsis markeri olup infeksiyonun şiddeti ile serum seviyesi arasında yakın ilişki mevcuttur. Bu amaçla ICU'da organ bağıışı alınmış, klinik infeksiyon bulguları gösteren, kültürde üremesi olan, biyokimyasal olarak organ fonksiyonları kabul edilebilir sınırlarda olan bu non ideal gurup donörlerde sepsis'in durumuna ve organ alımına ProCT seviyesine bakarak karar vermeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu amaçla 1998-2000 yılları arasında ünitemizde organ bağıışı alınmış klinik infeksiyon bulguları ateş, lokositoz ve kültür üremesi olan 8 olguda serum ProCT seviyesine bakarak bakteriyemik ancak organ yetmezliğine gitmeyen septik donörleri kullanmayı amaçladık. ProCT düzeyi immunoluminometrik (ILMA) yöntemle ölçüldü. ProCT <0.5 güvenli, 0.5-2 şüpheli, >2 ise sepsis kabul edildi.

ProCT seviyesi >2 olan 8 donör organ transplantasyonu amacı ile kullanıldı. Yaş ortalaması  $32 \pm 3$  ve yoğun bakımda kalış süresi:  $8 \pm 4$

olarak tespit edildi. Olgularda 4'ünde beyin ölümü nedeni olarak intrakranial kanama, 2'sinde kafa travması ve 2'sinde ise intra kranial ateşli silah yaralanması tespit edildi.

Klinik infeksiyon ve sepsis bulguları olan 3 donör ise ProCT seviyesinin >2 olması nedeni ile kullanılmadı. 8 olguda klinik infeksiyon ve kültür sonuçları ile transplante organların n = 18 erken dönem fonksiyonları karşılaştırılarak ProCT'nin güvenirliliği sorgulandı.

8 donörden alınan toplam 18 organ; 10 böbrek, 6 karaciğer ve 2 kalp değişik vericilere nakledildi. Tablo 1 ve Tablo 2'de transplante edilen organların donör bulguları özetlenmiştir.

## BULGULAR

ProCT seviyesi <0.5 olan 8 donör klinik ve bakteriyolojik infeksiyon bulguları göstermesine rağmen bakteriyemik, ancak düşük ProCT seviyesi nedeni ile ileri sepsis kabul edilmeyerek 10 böbrek transplante edildi. Transplante organlar alıcıda normal graft fonksiyonları gösterdi, erken dönem infeksiyon görülmedi.

Klinik infeksiyon bulguları olmamasına rağmen 4 alıcıda postoperatif 10. ve 14. günde E-koli üremesi klinik bulgu olmaması ve normal graft fonksiyonları nedeni ile infeksiyon transmisyonu kabul edilmedi.

Karaciğer nakli yapılan 6 vericiden ikisinde primer graft yetmezliği ile graft ve hasta kaybı oldu. Bunlardan birisinde kültürde staflokokus aureus üremesi tespit edildi. Akut fulminan hepatit nedeni ile ProCT seviyesi sınırda (1.92/2.07) olan donörden karaciğer nakli yapılan alıcıda normal graft fonksiyonu gösterdi. İnfeksiyon transmisyonu görülmedi.

**TABLO 1: BAKTERİYEMİ BULGULARI GÖSTEREN PROCT SEVİYESİ VE ORGAN FONKSİYONLARI NORMAL DONÖRLERİN DÖKÜMÜ**

	Donör-1	Donör-2	Donör-3	Donör-4
Ateş	36	35	38	35
Lokosit	18000	16000	17000	18000
Nph.Kl*	H.Inf +	-	H.Inf +	-
Kan Kl°	-	Staf au.	Stf au.	-
İdrar Kl	E-koli	-	E-koli	E-koli
Kr"	2.1	0.60	1.8	2.1
SGOT	78	34	43	78
SGPT	82	68	56	78
ProCT <sup>-</sup>	0.28/0.34	0.41/0.44	1.92/2.07	0.23/0.26

Nph. Kl: Nazopharyngeal Kültür\* - Kl: Kültürü° - Kr: Kreatinin" - ProCT: Prokalsitonin<sup>-</sup>

**TABLO 2: BAKTERİYEMİ BULGULARI GÖSTEREN PROCT SEVİYESİ VE ORGAN FONKSİYONLARI NORMAL DONÖRLERİN DÖKÜMÜ**

	Donör-5	Donör-6	Donör-7	Donör-8
Ateş	35	36	36	38
Lokosit	17000	14000	22000	26000
Nph.KI*	-	H.Inf +	-	-
Kan KI°	Stp.pnm	Klep	Stf.au.	Strep py
İdrar KI	E-koli	-	-	E-koli
Kr"	0.50	1.50	2.40	1.2
SGOT	105	24	45	88
SGPT	125	45	67	96
ProCT <sup>-</sup>	1.38/1.45	0.78/0.78	0.86-0.98	0.23/0.56

Nph. KI: Nazopharyngeal Kültür\* - KI: Kültürü° - Kr: Kreatinin" - ProCT: Prokalsitonin<sup>-</sup>

ProCT seviyesi normal (0.23/0.26) donörden yapılan kalp naklinde graft fonksiyonları 12 gün normal seyretti, post operatif 14.gün hemokültürde stafilokokus aureus ve maya üremesi sonucu klinik sepsis bulgularını takiben hasta postoperatif 17.gün hasta kaybedilmiştir. Aynı donörden transplante edilen organlar infeksiyon göstermez, normal graft fonksiyonları gösterdi. Bu nedenle kalp alıcısında görülen infeksiyon transmisyonu kabul edilmedi. Tablo 3'de transplante edilen organların dökümü görülmektedir.

### TARTIŞMA

Giderek artan organ ihtiyacı nedeni ile ICU'da yatan donör adaylarının sistemik inflamatuvar yanıt(SIRS), sepsis, multiorgan disfonksiyon sendromu (MODS) ayrımı önemlidir. SIRS'taki bir donör yoğun bakımda sepsis veya MODS olarak algılanıp adaylıktan çıkarılabilir. Bakteriemi bulguları olan bir donör ise ağır sepsis ve hatta MODS olarak ele alınıp organlar kullanılamaz. Halbuki günümüzde sepsisteki donörlerdebile organ fonksiyon bozukluğu yoksa enfeksiyonsuz donörler gibi başarılı transplantasyon sonuçları bildirilmektedir (2,3, 4).

ICU'lerdeki hastalarda yapılan çalışmalar

ateş, lokositoz, taşikardi ve takipne gibi klinik infeksiyon bulguları olan hastalarda bile infeksiyon olmadığını göstermiştir. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde antibiyotik baskısı nedeni ile sepsis'te olan hastalarda bile kültür çalışmaları negatif olabilmektedir (5). Bu nedenle hastanın infeksiyon statusunu gösterecek yeni sepsis markerlarına ihtiyaç duyulmuştur. Pratikte bakteriyel infeksiyonu ayıracak spesifik bir test yoktur. WBC sayısı ve CRP bu amaçla kullanılmıştır. CRP karaciğerden salgılanan bir akut faz reaktanı olup bakteriyel infeksiyon ve doku yaralanmasına yanıt olarak artabildiğinden sepsis için spesifik kabul edilmez. Bu nedenle ProCT serum seviyesinin bakteriyel infeksiyonla yakın ilgisi nedeni ile hastanın SIRS, sepsis ve MODS düzeyini belirlemede kullanılabilir. ProCT seviyesi normal bireylerde düşük iken, dışardan endotoksin verildiğinde ve hamsterlardaki deneysel Gram-negatif sepsis modellerinde ProCT seviyesinin arttığı gösterilmiştir (6). Bu ayrımın sağlanması ile son zamanlarda giderek artan organ ihtiyacını karşılamada, klinik infeksiyon bulguları gösteren olguların değerlendirilmesinde, akut faz proteinleri kullanılmaktadır. C-Reaktif protein, IL-6 bu amaçla kullanılan markerlar olup, yarılanma ömür-leri oldukça kısa olup amaçla kullanılan markerlar olup, yarılanma

**TABLO 3: TRANSPLANTE EDİLEN ORGANLARIN GRAFT YAŞAMI VE MORTALİTE DÖKÜMÜ**

	Pr.Fonksiyon"	Pr.Graft Yetm°.	Kan KI'	İdrar KI	Mortalite
Böbrek	10	-	-	E-koli + (5)	
Karaciğer	4	2	Staf* + (2)	-	2
Kalp	1	1(Geç dönem)	Staf + (1)	-	1

Pr.Fonksiyon": Primer fonksiyon- Pr.Graft Yetm°: Primer Graft Yetmezliği

Kan KI': Kan Kültürü - Staf\*: Stafilokok

olmaktadır. Gerek SIRS gerekse sepsis'te seviyeleri artar bu nedenle sepsise spesifik bir marker ihtiyacı ile ProCT güncel hale gelmiştir (7).

Bakteriyemik donörler non ideal donör olarak kabul edilmelerine rağmen, bunlardan yapılan transplantasyonlarda elde edilen sonuçlar, bakteriyemik olmayanlar ile benzerdir. Little ve arkadaşları non ideal septik donörlerden yapılan 6 karaciğer ve 11 renal transplantasyonda, ideal donörlerle aynı sonuçları vermişlerdir (8,7). Bizim olgularımızda da transplante edilen 10 böbrek, alıcılarda normal fonksiyon göstermiş erken graft kaybına rastlanmamıştır. Lopez-Novidad A ve arkadaşları yine meninjitisi sebebi ile beyin ölümü olan donörlerden alınan organları 16 alıcıda 4 ile 6 ay arasında takip etmişler ve enfeksiyona bağlı ölüm görülmemiştir (3,7). Ünitemizde 8 septik donörden alınan 18 organ alıcısından 8'inde erken dönem enfeksiyon görülmemiş ve graft fonksiyonları non enfeksiyöz grupla aynı seyretmiştir. Bu da bize non bakteriyemik olduğu düşünülen gruplarla aynı graft fonksiyonu ve 12 mortalite göstermiştir. İki karaciğer alıcısından birinde hemokültürde staflokok üremesi tespit edilmiş ve hasta kaybedilmiştir. Diğer alıcı ise primer nonfonksiyon ile yaşamını kaybetmiştir. Bir kalp alıcısı ise postop. 15.gün gelişen stafilokokus aureus ve maya enfeksiyonuna bağlı kaybedilmiştir. Aynı donörden alınan iki böbrek ve bir karaciğer ise alıcılarda normal fonksiyon göstermiş, bu da kalp alıcısındaki geç enfeksiyonun transmisyon olmadığına bir bulgusu kabul edilmiştir.

ProCT'nin kan seviyesinin artışı aynı klinik belirtileri gösteren akut rejeksiyon ile bakteriyel enfeksiyonun ayırımında klinik çalışma konusu olmuş ve Eberhard ve arkadaşları bakteriyel enfeksiyon ile akut rejeksiyon ayırımında kan ProCT seviyesinin önemli bir indikatör olacağını vurgulamışlardır(9).

Bu sonuçların değerlendirilmesi bize gittikçe daralan donör havuzunun artırılmasında bakteriyemik ancak organ fonksiyonları bozulmamış donörlerin kullanılmasında ProCT'nin sepsis belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Assicot M, Genderel D, Carsin H, Raymond J,

Guilbaud J, Bouhon C. High serum procalcitonin concentrations in patient with sepsis and infection. *Lancet* 1993;341:515-8

2. Cohen B, D'Amarro J, De Meester J, Persijn GG. Changing patterns in organ donation in Eurotransplant, 1990-1994. *Transpl Int* 1997;10(1):1-6
3. Lopez-Navidad A, Domingo P, Caballero F, Gonzalez C, Santiago C. Successful transplantation of organs retrieved from donors with bacterial meningitis. *Transplantation* 1997 Jul 27; 64(2):365-8
4. Freeman RB, Giatras I, Falagas ME, Supran S, O'Connor K, Bradley J, Snyman DR, Delmonico FL. Outcome of transplantation of organs procured from bacteremic donors. *Transplantation* 1999 Oct 27;68(8):1107-11.
5. Hector Ugarte, MD; Eliezer Silva, MD; Dany Mercan, MD; Arnaldo De Mendonça, MD; Jean-Luis Vincent, MD; Phd; FCMM Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 1999 Vol. 27(498-04)
6. Lammermeier DE, Sweeney MS, Haupt HE, Radovancevic B, Duncan JM; Fraizer OH. Use of potentially infected donor hearts for cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990 Aug;50(2):222-5.
7. Guido A. Wanner MD, Marius Keel MD, Ursula Steckholzer BS, Wilfried Beier Phd, Reto Stocker MD, Wolfgang Ertel MD. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, organ failure, and mortality in injured patients. *Critical Care Medicine* Volume 28. Number 4. April 2000.
8. Little DM, Farrell JG, Cunnigham PM, Hickey DP. Donör sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. *QJM* 1997 Oct;90(10):641-2
9. Eberhard OK, Langefeld I, Kuse ER, Brunkhorst FM, Klien V, Pichlmayr R, Koch Km, Brunkhorst R; Procalcitonin in the early phase after renal transplantation will it add to diagnostic accuracy? *Clin. Transplant* 1998 Jun ; 12(3):206-11.

#### YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Ali Emin AYDIN

İstanbul Tıp Fakültesi, Transplantasyon Ünitesi,  
Cerrahi Tıp Bilimleri Binası, 4. Kat 34390  
Çapa, İSTANBUL

# Kronik Anal Fissür Tedavisinde Nifedipin, Gliseril Trinitrat ve Botulinum Toksinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

## EFFICACY OF NIFEDIPINE, GLYCERYL TRINITRATE AND BOTULINUM TOXIN IN TREATMENT OF CHRONIC ANAL FISSURE

Dr.Haldun ULUUTKU, Dr.Mehmet Levhi AKIN, Dr.Cengiz ERENOĞLU  
Dr.Mehmet YILDIZ, Dr.Namık URKAYA, Dr.Tuncay ÇELENK

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, İSTANBUL

### ÖZET

**Amaç:** Anal fissürün cerrahi tedavisine bağlı komplikasyonların önlenmesi için alternatif tedavi yöntemleri olarak uygulanan nifedipin, gliseril trinitrat ve botulinum toksin tedavilerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

**Durum Değerlendirmesi:** Kronik anal fissür tedavisi için önerilen tedavi şekilleri olan anal dilatasyon ve lateral internal sfinkterotomide %85-95 oranlarında başarı bildirilmiş olmasına rağmen, bu işlemler internal sfinkterde kalıcı zayıflama ve buna bağlı olarak inkontinens, enfeksiyon ve anal deformite ile birlikte olabilmektedir.

**Yöntem:** Çalışmaya 1998-2000 yılları arasında kronik anal fissür tanısıyla Genel Cerrahi Servisine müracaat eden 75 ardışık hasta dahil edildi. Hastalar prospektif randomize olarak nifedipin (n=25), gliseril trinitrat (n=25) ve botulinum toksini (n=25) gruplarına ayrıldı. Nifedipin grubundaki hastalara 5 gün boyunca 20mg/gün oral nifedipin, gliseril trinitrat grubundaki hastalara 30 gün boyunca %0.2 topikal gliseril trinitratlı pomad ve botulinum toksini grubundaki hastalara internal anal sfinktere 25 ünite botulinum toksini enjeksiyonu uygulandı. Hastalar işlemler öncesi ve işlemler sonrası 30'uncu gün anal sfinkter basınçları, işlemler sonrası 15 ve 30'uncu günlerde fizik muayene bulguları ve mevcut semptomlar açısından değerlendirildi.

**Çıkarımlar:** Her üç tedavi grubunda da işlemler sonrası istirahat sfinkter basınçlarının işlem öncesi basınçlara göre anlamlı olarak azaldığı (p<0.05) tespit edildi. Hasta semptomları ile fizik muayene bulgularının da tüm tedavi gruplarında anlamlı olarak azaldığı saptandı. Tedavilere bağlı major komplikasyon saptanmadı.

**Sonuçlar:** Oral nifedipin, topikal gliseril trinitrat ve botulinum toksin enjeksiyon tedavilerinin cerrahi tedaviye alternatif teşkil edebilecekleri ve cerrahi tedaviye bağlı kalıcı komplikasyonları önleyebilecekleri kanısına varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Anal fissür, nifedipin, gliseril trinitrat, botulinum toksin

### SUMMARY

Although the recommended treatments of chronic anal fissure are anal dilatation and lateral internal sphincterotomy, which are successful in 85-90% of patients, these procedures permanently weaken the sphincter, which may be associated with incontinence, infection, and anal deformity. The aim of that study is to investigate the efficacy of alternative treatment methods such as nifedipine, glyceryl

Seventy-five consecutive patients who applied to Department of Surgery with the diagnosis of chronic anal fissure between 1998 and 2000 were included in the study. Patients were divided into nifedipine (n=25), glyceryl trinitrate (n=25), and botulinum toxin (n=25) groups in a prospective randomised manner. Oral nifedipine 20mg daily for five days in nifedipine group, topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment twice daily for 30 days in glyceryl trinitrate group, and a single injection of 25 unit botulinum toxin to internal anal sphincter in botulinum group were applied. The patient in each group were evaluated for their anal resting and squeeze pressures just before and 30 days after treatment, and for their physical signs and symptoms just before and 15 and 30 days after treatment. The resting anal pressures in all treatment groups were decreased significantly according to pre-treatment results ( $p<0.05$ ). Patients' signs and symptoms were also diminished or disappeared significantly in all treatment groups. No major complication due to applications was detected. It is concluded that oral nifedipine, topical glyceryl trinitrate, and botulinum toxin injection may be alternative to surgical treatment and may diminish permanent complications due to surgical management.

**Keywords:** Anal fissure, nifedipine, glyceryl trinitrate, botulinum toxin

Distal anal kanalda bir deri çatlağı veya yarığı olarak tanımlanabilen anal fissür, diğer yönlerden sağlıklı olan bireylerde ciddi morbiditeye sebep olan ve oldukça sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Fissürler genellikle anal kanalın posteriorunda orta hatta oluşmakla birlikte multipl veya lateral fissürler Crohn hastalığı, ülseratif kolit, tüberküloz veya sifiliz gibi diğer sebeplere bağlı olarak oluşabilmektedir (1).

Anal fissürle birlikte anal sfinkter hipertoni (2) olduğundan dolayı, fissürün tedavisinde sfinkter hipertoniinin azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına çalışılmıştır. Kronik anal fissür tedavisi için önerilen tedavi şekilleri olan anal dilatasyon ve lateral internal sfinkterotomi %85-95 oranlarında başarı bildirilmiş olmasına rağmen, bu işlemler internal sfinkterde kalıcı zayıflama ve buna bağlı olarak inkontinens, enfeksiyon ve anal deformite ile birlikte olabilmekte (3) ve uzun vadeli (35-40 yıl) sonuçları henüz bilinmemektedir (4). Ayrıca, Amerikan Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği (5) özellikle yaşlı veya diare, irritable barsak sendromu, diabet veya ilk cerrahiden sonra nüks fissür oluşan hastalarda lateral sfinkterotomi yapmadan önce gerekli önlemlerin alınmasını önermektedir.

Tıbbi tedavi ile geçici veya reversibl sfinkterotomi oluşturarak fissür iyileşene kadar sfinkter basıncını azaltmak mümkün olabilmektedir. Anal sfinkter basıncındaki üç ay veya daha uzun süreli azalma fissürün iyileşmesini sağlayabilmekte ve böylece cerrahi sfinkterotomiye gerek kalmamaktadır (6). Anal sfinkterde kalıcı hasar oluşmasını önlemek için medikal tedavi olarak oral nifedipin (7,8), topikal gliseril trinitrat (9,10) ve botulinum toksin enjeksiyonu (6,11,12) tedavileri uygulanmıştır.

Bu çalışmada cerrahi tedaviye bağlı komplikasyonların önlenmesi için alternatif tedavi yöntemleri olarak uygulanan oral nifedipin, topikal gliseril trinitrat ve botulinum toksin enjeksiyonu tedavilerinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1998 - 2000 yılları arasında Genel Cerrahi Polikliniğine ayaktan başvuran, sistemik bir hastalığı olmayan, başka bir hastalık sebebiyle tedavi görmeyen, gebelik ve puerperal dönemde olmayan, 18 yaş altı veya 70 yaş üzeri olmayan ve kronik anal fissürü bulunan ardışık 75 gönüllü hasta dahil edildi. Kronik anal fissür tanısı için; posterior anal kanalda ülser varlığı, anal kenarda nöbetçi cilt memesi, yara kenarlarında endurasyon ve internal anal sfinkter liflerinin görülmesi ile birlikte en az iki ay süreli olarak semptomların devam ediyor olması tanı kriterleri olarak kabul edildi. Semptomatik kriterler olarak defekasyon sonrası ağrı, kanama ve gece ağrıları alındı. Akut fissürü veya Crohn hastalığı, ülseratif kolit, tüberküloz, hemoroid, anal fistül, anal apse veya anal malignite gibi sebeplerle birlikte fissürü olan hastalar ve daha önce herhangi bir nedenle anal veya perianal cerrahi işlem görmüş hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma projesi hastane etik komitesi tarafından değerlendirilerek onaylandı. Ayrıca her hastadan çalışmada uygulanacak tedavi yöntemlerini kabul ettiklerine dair bir imzalı belge alındı.

Hastalar kapalı zarf usulu kura çekimi ile randomize olarak 25'er hastadan oluşan üç gruba ayrıldı. Hastalar en az iki ay süre ile takip edildi. Hastalar hemen tedavi öncesi ve tedavinin 15 ve

30'uncu günlerinde kontrol edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30ncu gün sonunda manometrik sfinkter basınçları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 15 ve 30'uncu gün ise fiziksel ve semptomatik değerlendirme yapıldı. Tedavi öncesi değerlendirme ve tedavi tek hekim tarafından, sonraki kontroller hastalara uygulanan tedaviden bilgisi olmayan bir diğer hekim tarafından yapıldı. Fissürün tamamen iyileşmesi başarılı tedavi, fissürün devamına rağmen semptomların olmaması semptomatik iyileşme olarak nitelendirildi. Tam iyileşme için fissürün epitelize olarak tamamen kapanması özelliği arandı. Anal sfinkterik manometrik ölçümler tedavi öncesi ve sonrası istirahat basıncı ve maksimum sıkma basıncı (MSB) olarak ölçülerek klinik laboratuvarının normal sfinkterik basınç değerleri ile karşılaştırıldı.

Nifedipin grubunda hastalara 5 gün boyunca 20 mg/gün tek doz oral nifedipin (Adalat<sup>®</sup> 10mg tbl., Bayer A.Ş., İstanbul) verildi. Gliseril Trinitrat grubundaki hastalar, hastane eczanesinde hazırlanmış olan %0.2 GTN kremi (lanolin hidrat ve vazelin blanch ile hazırlanmış) 30 gün süreyle günde 3 defa topikal olarak leblebi iriliğindeki dozu parmak ucu ile anal kanalın içine çepeçevre uyguladı. Botulinum toksini grubunda ise hastalara 25 ünite Botulinum Toxin Tip A (Botox, 100 IU/flakon, Allergan Inc., Irvine, CA) G-27 enjektör ile her iki lateralde internal sfinkter içine bölünmüş iki eşit doz olarak tek kez uygulandı. Hastalara liften zengin diyet almaları önerildi ve hepsine laktatif verildi. Hiçbir hastaya lokal anestezi içeren kremler verilmedi. Tedavi sırasında komplikasyonlar sonucu veya hastanın isteği üzerine tedavisi kesilen hastalar ile tedaviler sonucu semptomatik ve fiziksel iyileşme olmayan hastalar lateral internal sfinkterotomi için cerrahiye sevk edildi.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. İstatistiksel analizde; gruplarda tedavi

öncesi ve sonrası sfinkter basınçlarını değerlendirmek için t-test (önce ve sonra), gruplar arasında sfinkter basınçları açısından etkinliği değerlendirmek ve gruplardaki yaş farkı için tek yönlü ANOVA, hastalara ait semptom, cinsiyet, fiziksel ve semptomatik iyileşme değerlendirmesi için ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiklerde 0.05'den küçük "p" değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## SONUÇLAR

Posterior kronik anal fissürü olan 75 ardışık hasta prospektif olarak incelendi. Hastaların 25'ine oral nifedipin, 25'ine topikal gliseril trinitrat ve 25'ine botulinum toksini enjeksiyonu uygulandı. Nifedipin grubunda bir hasta tedavinin başlangıcında meydana gelen şiddetli baş ağrısı ve hipotansiyon sebebiyle, bir diğeri ise kontrole gelmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Bu gruptaki iki hastada basit analjeziklere cevap veren baş ağrısı ve üç hastada komplike olmayan hipotansiyon gözlemlendi. Gliseril trinitrat grubunda bir hasta şiddetli baş ağrısı ve çarpıntı, bir diğeri ise kontrole gelmediğinden çalışmadan çıkarıldı. Bu gruptaki dört hastada hafif baş ağrısı ve iki hastada makat bölgesinde yanma şikayetleri gelişti. Botulinum grubunda ise bir hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Bu gruptaki bir hastada makatta ağrı şikayeti oluştu ve bu ağrı 36 saat sonra spontan olarak kayboldu. Gruplardaki hiçbir hastada inkontinens saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ile tedavi öncesi istirahat ve maksimum sıkıştırma basınçları Tablo 1'de gösterildi.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, defekasyon sonrası ağrı, gece ağrısı, kanama, tedavi öncesi anal sfinkter istirahat ve maksimum sıkma basınçları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (hepsi için,  $p > 0.05$ ).

**TABLO 1: HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİ ÖNCESİ SFINKTER BASINÇLARI**

Özellikler	Nifedipin	Gliseril trinitrat	Botulinum
Yaş (yıl)	36.1	38.3	34.7
Cinsiyet (erkek/kadın)	13/10	14/9	13/11
Defekasyon sonrası ağrı $\pm$	24/0	24/0	24/0
Gece ağrısı $\pm$	11/12	9/14	10/14
Kanama $\pm$	15/8	14/9	16/8
İstirahat basıncı (cmH <sub>2</sub> O)	110.4	108.0	108.7
Maksimum sıkma basıncı (cmH <sub>2</sub> O)	74.6	67.4	67.3

**TABLO 2: TEDAVİ SONRASI FİZİKSEL VE SEMPTOMATİK İYİLEŞME SONUÇLARI**

	Nifedipin (%)	Gliseril trinitrat (%)	Botulinum (%)
Fiziksel iyileşme	13/23 (56.5)	17/23 (73.9)	20/24 (83.3)
Semptomatik iyileşme	17/23 (73.9)	19/23 (82.6)	21/24 (91.7)

Gruplara ait fiziksel ve semptomatik iyileşme oranları Tablo 2'de gsterildi. Fiziksel iyileşme oranları Nifedipin grubunda %56.5 iken Gliseril trinitrat ve Botulinum gruplarında sırasıyla %73.9 ve %83.3 idi ( $p > 0.120$ ). Semptomatik iyileşme oranları ise Nifedipin grubunda %73.9 iken Gliseril trinitrat ve Botulinum gruplarında sırasıyla %82.6 ve %91.7 idi ( $p > 0.216$ ).

Gruplara ait tedavi öncesi ve sonrası istirahat ve maksimum sıkma basınçları Tablo 3'de gsterildi. Nifedipin, Gliseril trinitrat ve Botulinum gruplarında tedavi sonrası anal manometrik istirahat basınçları tedavi öncesi ölçümlere göre anlamlı olarak düşük bulundu (hepsi için,  $p = 0.0001$ ). Nifedipin, Gliseril trinitrat ve Botulinum gruplarında tedavi öncesi ve sonrası maksimum sıkma basınçları açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla,  $p = 0.096$ ,  $p = 0.184$ ,  $p = 0.540$ ).

### TARTIŞMA

Anal fissürle birlikte anal sfinkter hipertoni (2) oluŐtuğundan dolayı, fissürün tedavisinde sfinkter hipertonisinin azaltılmasına veya ortadan kaldırılmasına çalışılmıştır. Kronik anal fissür tedavisi için önerilen lateral internal sfinkterotomide %85-95 oranlarında başarı bildirilmiş olmasına rağmen (3,13), bu işlemler internal sfinkterde kalıcı zayıflama ve buna bağılı olarak inkontinens, enfeksiyon ve anal deformite ile birlikte olabilmektedir (3).

Anal fissürün orijininde iskemik olayların etken

olduğı son zamanlarda gittikçe kabul gören bir hipotezdir (1,14-16). Otopsi çalışmalarında internal anal sfinkterin inferior rektal arterin perpendiküler kas liflerine gönderdiği daldan damarlandığı, posterior orta hatta bu arterin ilişkisinin zayıf olduğı tespit edilmiştir (17). Flowmetrik çalışmalarda anodermal kan akımını sağılayan arteriollerin yaklaşık 85 mmHg basıncıyla kan pompaladıkları saptanmıştır ve normal anal kanal istirahat basıncı da yaklaşık bu düzeydedir (16). Aynı çalışmada (16) anal fissürlü hastalarda tespit edilen yüksek basıncın arteriollerin kan akımını engellediğı saptanmıştır. Posterior orta hatta akut anal fissürü bulunan hastalarda, özellikle fissür alanında olmak üzere parsiyel oksijen basıncının düştüğü ve lateral internal sfinkterotomi uygulanarak anal basıncın düşürülmesinin anodermal kan akımını düzelterek fissürün iyileşmesini sağıladığı tespit edilmiştir (16,18).

Anal fissürün iskemik orijinli olması ve anal sfinkter basıncının düşürülmesiyle fissürün iyileŐbildiğinin gösterilmesi medikal yolla sfinkter basıncının azaltılabilmesi için çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Bunda amaç cerrahi komplikasyon neticesi oluşabilecek fekal inkontinans riskini azaltmaktır (19). Bu nedenle anal sfinkterde defekt yaratmayacak ve sfinkter basıncının reversibl olarak azalmasını sağılayacak medikal yöntemlerin daha ideal olduğunu iddia eden çalışmalar son yıllarda ön plana çıkarılmaktadır. (6,7,20,21). Bu çalışmada medikal olarak anal sfinkter tonusunu düşürdüğü bilinen nifedipin, gliseril trinitrat ve botulinum toksininin kronik anal fissür iyileşme-

**TABLO 3: TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI SFİNKTER BASINÇLARI (CMH<sub>2</sub>O  $\pm$  SS)**

	Nifedipin		Gliseril trinitrat		Botulinum	
	İB	MSB	İB	MSB	İB	MSB
Tedavi öncesi	110.4 $\pm$ 11.4	74.6 $\pm$ 10.7	108.0 $\pm$ 14.3	67.4 $\pm$ 14.8	108.7 $\pm$ 15.4	67.3 $\pm$ 24.0
Tedavi sonrası	90.2 $\pm$ 8.7*	70.0 $\pm$ 15.9	91.7 $\pm$ 15.6*	63.3 $\pm$ 15.3	91.9 $\pm$ 13.7*	64.8 $\pm$ 21.0
İB=istirahat basıncı; MSB= maksimum sıkma basıncı; SS= standart sapma; *= $p < 0.0001$						



sindeki etkinliklerinin prospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Kalsiyum, düz kas kontraksiyonunda rol oynayan önemli bir iyonudur. Nifedipin L-tip  $Ca^{++}$  kanal antagonistidir ve gastrointestinal sistemin değişik yerlerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (7). Bununla birlikte internal anal sfinkter ve rektal düz kasların tonusunun  $Ca^{++}$  iyonu ile kontrolünün mekanizması çok az bilinmektedir. İnternal anal sfinkter ve rektal sirküler kasda kolinerjik ve adrenerjik agonistlere karşı oluşan cevap, gastrointestinal traktüsdeki sfinkter spesifitesinin kanıtını ve nifedipinin internal anal sfinkter tonusunu düşürebileceğini göstermiştir (8). Tek doz sublingual nifedipinle maksimal anal basıncının düştüğü görülmüştür (8). Gönüllü hastalarda yapılmış kısa süreli bir çalışmada oral nifedipinin maksimum istirahat basıncını %36 oranında düşürdüğü ve %60 oranında iyileşme olduğu gösterilmiştir. Çizgili kaslara etkisi çok azdır ve maksimum sıkma basıncı açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler arasında fark tespit edilmemiştir (7). Yüzde flashing, ortostatik hipotansiyon ve diastolik kan basıncında düşme, basit analjeziklere cevap veren hafif derecede baş ağrısı görülebilecek yan etkilerdir (7,8).

Çalışmamızda nifedipin kullanan hastalarda 30 gün sonunda %56.6 oranında fiziksel iyileşme, %73.9 oranında ise semptomatik iyileşme saptanmıştır. Anal sfinkter istirahat basıncındaki azalma anlamlı derecede olmuştur ( $p=0.0001$ ). Nifedipine bağlı iyileşme muhtemelen anal sfinkter tonusunun azalmasına ve lokal kan akımının artmasına bağlı olarak oluşmuştur. Bir hasta tedavinin başlangıcında meydana gelen şiddetli baş ağrısı ve hipotansiyon sebebiyle çalışmadan çıkarılmış, iki hastada basit analjeziklere cevap veren baş ağrısı ve üç hastada komplike olmayan hipotansiyon gözlenmiştir.

Gliseril trinitrat organik nitrat gruplarının bir alt üyesidir. Vasküler düz hücrelerde aktif metaboliti olan nitrik okside dönüşmekte (22) ve nitrik oksit de gastrointestinal sistem düz kaslarının relaksasyonunda nonadrenarjik ve nonkolinerjik bir sinir mediatörü olarak önemli rol oynamaktadır (23,24). Gliseril trinitrat, nitrik oksit donörü olarak genellikle anjina pektoris tedavisinde kullanılmakta, terapötik plazma düzeyine pasif difüzyon yoluyla normal deriden kısa zamanda emilerek ulaşmaktadır (25). Olası yan etkilerinden baş ağrısı, ortostatik hipotansiyon, kardiyak aritmi, bulantı ve methemoglobineminin bazı vakalarda gözlenildiği rapor edilmiştir (26). Anal kanala topikal

nitrogliserin uygulamasının normal ve anal fissürlü bireylerde internal anal sfinkter basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (27,28). Bacher (29) %2 topikal gliseril trinitrat uygulanan olgularda iki hafta sonunda akut anal fissürlerde %91.6 oranında iyileşme tespit etmiştir. Ancak bu uygulama ile kronik anal fissürlerde başarı oranı %62.5'e düşmüş ve tedavi süresi uzamıştır. Daha sonraki bir çalışmada (30) %2'lik topikal gliseril trinitrat dozu ile %0.2'lik dozu arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Semptomatik tonusun düşmesi anal fissürde oluşan sürekli ağrı hissini hafifletmektedir. Aynı zamanda iyileşme oranının vasküler perfüzyonun ve bazal sfinkter tonusunun normalizasyonu ile sağlandığı da gösterilmiştir (16,31). Gorfine (32) %2'lik topikal gliseril trinitrat ile altı hafta sonunda %86 başarı elde etmiş, 10 gün içinde bütün hastaların ağrılarınin geçtiği, fiziksel iyileşme olmamasına rağmen semptomatik iyileşme olduğu ve 12nci hafta sonunda %88 başarı sağlandığı bildirilmiştir. Topikal gliseril trinitrat tedavisi haftalar sürebilse de tedavi ağrısız olarak devam etmekte, bu da hasta konforunu artırmaktadır. Basıncın düşmesi, üç ve altıncı haftalarda fissür bölgesindeki anodermal kan akımında anlamlı ölçüde düzelleme sağlamaktadır (16,21). Ancak Pitt ve ark. (33) nöbetçi cilt memesi varlığının iyileşmeyi olumsuz yönde etkilediğini ve uzun süreli fissür varlığının ilk iyileşme oranlarını azalttığını bildirmişlerdir. Kanada Kolorektal Cerrahi Araştırma Grubu ise kronik anal fissür tedavisinde lateral internal sfinkterotominin topikal gliseril trinitrat uygulamasından daha üstün olduğunu bildirmiştir (34).

Çalışmamızda gliseril trinitrat kullanan hastalarda 30 gün sonunda %73.9 oranında fiziksel iyileşme, %82.6 oranında ise semptomatik iyileşme saptanmıştır. Anal sfinkter istirahat basıncındaki azalma anlamlı derecededir ( $p=0.0001$ ). Gliseril trinitrata bağlı iyileşme muhtemelen anal sfinkter tonusunun azalmasına ve lokal kan akımının artmasına bağlı olarak oluşmuştur. Bir hasta şiddetli baş ağrısı ve çarpıntı sebebiyle çalışmadan çıkarılmış, dört hastada hafif baş ağrısı ve iki hastada makat bölgesinde yanma şikayetleri gelişmiştir.

Botulinum toksininin nörotoksik komponenti 150.000 Dalton ağırlığında, nontoksik proteinle kompleks hale getirilmiş bir protein ve hemaglutinindir. Toksin, presinaptik kolinerjik sinir terminallerine bağlanarak hızlı ve güçlü paralizi yaratmaktadır (35). Paralizi birkaç saat içinde başlamakta, böylelikle kas fonksiyonel olarak de-

nerve olmakta ve atrofiye uğramaktadır. Bundan sonraki aşamada yeni akson terminalleri oluşmakta ve aktivite normale dönmektedir (36). Bu yenilenme klinik olarak 4-6 ay arasında gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük doz (15-20 İÜ) botulinum toksininin anal sfinktere enjeksiyonu %60-76 arasında iyileşme sağlarken (11,37), daha yüksek doz (25 IU) uygulanması başarı oranını %96'ya çıkarmış ve komplikasyon oranlarında herhangi bir artış olmamıştır (6,12). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada (38) tedaviye dirençli olgularda 50 IU, hatta 100 IU doz uygulamalarının herhangi bir komplikasyona yol açmadan başarılı tedavi sonuçları verdiği bildirilmiştir. Fernandez Lopez ve ark. (39) 40 IU tek doz enjeksiyon ile 90 günde %67 tam, %25 önemli oranda iyileşme elde ettiklerini, işlemin iyi tolere edildiğini, hospitalizasyon gerektirmediğini ve komplikasyona neden olmadığını bildirmiştir. Lysy ve ark. (40) ise topikal nitratlarla kombine edilen botulinum toksini tedavisinin tek başına tedaviden daha etkili olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda 25 IU toksin uyguladığımız hastalarda %83.3 fiziksel ve %91.7 semptomatik iyileşme saptanmıştır. Anal kanal istirahat basıncındaki düşme istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.0001$ ). Botulinum toksin enjeksiyonuna bağlı iyileşme muhtemelen toksinin internal anal sfinkterde yaptığı geçici parsiyel paralizisi sonucu oluşan anal sfinkter tonus azalmasına bağlıdır. Bir hastada makatta ağrı şikayeti oluşmuş ve 36 saat sonra spontan olarak kaybolmuştur. Jost (41) botulinum toksininin internal anal sfinktere veya eksternal anal sfinktere enjeksiyonunun fissür iyileşmesinde efektif olduğunu bildirmiştir. Bizim eksternal anal sfinkterin içine yapılan botulinum toksininin etkinliği hakkında bir deneyimimiz yoktur. Anal fissür oluşma mekanizması açısından internal anal sfinkterin spazmının önemli rol oynadığı göz önüne alındığında, eksternal anal sfinkterin relaksasyonunun anal fissürün iyileşme mekanizması üzerindeki etkisi tam olarak net değildir.

Çalışmamızda, kronik anal fissürü olan hastalarda oral nifedipin, topikal gliseril trinitrat ve botulinum toksini enjeksiyonu karşılaştırmalı olarak çalışılmıştır. Her üç tedavi modelinde de anal kanal istirahat sfinkter basıncı anlamlı olarak düşmüştür ve komplikasyon oranları her üç grupta da ihmal edilebilecek kadar az olmuştur. Maksimum sıkma basıncında bir değişiklik olmamış ve eksternal sfinkter mekanizması yapılan tedavilerden etkilenmemiştir. Oral nifedipin, topikal gliseril

trinitrat ve botulinum toksini enjeksiyonu gruplarının hepsinde anlamlı oranlarda fiziksel ve semptomatik iyileşme olmuş, fiziksel iyileşme sırasıyla %56.5, %73.9 ve %83.3, semptomatik iyileşme %73.9, %82.6 ve %91.7 oranlarında saptanmıştır. Fiziksel ve semptomatik iyileşme, gliseril trinitrat ile tedavi edilenlerde nifedipin ile tedavi edilenlere göre ve botulinum ile tedavi edilenlerde diğer iki gruba göre belirgin olarak yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuçta, tedavi grupları arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki en önemli eksiklik takip süresinin kısa olmasıdır. Bu durum hastanemizin hizmet verdiği popülasyonun özelliğine bağlı olarak uzun süreli takiplerin güç, hatta bazen olanaksız olmasından kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla uzun vadeli nüks oranları bilinmemektedir. Bununla birlikte, fiziksel iyileşmeye göre daha belirgin olan semptomatik iyileşme oranlarının uzun vadede daha yüksek fiziksel iyileşme oranları ile birlikte olabileceği olasılığı da reddedilememektedir.

Sonuç olarak; her üç tedavi ajanı da anlamlı iyileşme sağlamaktadır. Tüm tedavi seçeneklerinde minimal yan etki izlenmekle birlikte, yan etki azlığı botulinum toksininde daha belirgindir. Nifedipin ve gliseril trinitratın uygulanması daha kolay olmasına rağmen, botulinum toksininin bir defada uygulanması avantajdır. Tedavi seçeneklerinin hiçbiri anal inkontinans oluşturmamaktadır, eksternal sfinkter mekanizmasını etkilememektedir ve cerrahi riskleri yoktur. Yapılacak uzun vadeli klinik çalışmalar bu medikal ajanların etkinlik ve güvenilirliklerinin tam olarak saptanmasını sağlayabilecektir. Her üç medikal tedavi yönteminin de emniyetli ve güvenilir olduğu, özellikle inkontinens riski bulunan yaşlı veya daha önce perianal bölge cerrahisi geçirmiş hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olabilecekleri kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Lund JN, Scholefield JH: Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 1335-1344.
2. Farouk R, Duthie GS, MacGregor AB, Bartolo DC: Sustained internal sphincter hypertonia in patients with chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 424-429.
3. Hsu TC, MacKeigan JM: Surgical treatment of chronic anal fissure. A retrospective study of 1753 cases. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 475-

- 478.
4. Timmcke AE, Hicks TC: Fissure-in-Ano. In: Zuidema GD, ed. *Shackelford's Surgery of The Alimentary Tract, Vol. IV, 4th Edition, Philadelphia: W.B.Saunders, 1996; 322-329.*
  5. Rosen L, Abel ME, Gordon PH, Denstman FJ, Fleshman JW, Hicks TC, Huber PJ, Kennedy HL, Levin SE, Nicholson JD: Practice parameters for the detection of colorectal neoplasms—supporting documentation. The Standards Task Force. *American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum 1992; 35: 391-394.*
  6. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A: A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med 1999; 341: 65-69.*
  7. Cook TA, Humphreys MM, McC Mortensen NJ: Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg 1999; 86: 1269-1273.*
  8. Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ: Effects of nifedipine on anorectal smooth muscle in vitro. *Dis Colon Rectum 1999; 42: 782-787.*
  9. Lund JN, Scholefield JH: Glyceryl trinitrate is an effective treatment for anal fissure. *Dis Colon Rectum 1997; 40: 468-470.*
  10. Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RKS: Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg 1996; 83: 771-775.*
  11. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A: Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet 1994; 344: 1127-1128.*
  12. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A: Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long-term results after two different dosage regimens. *Ann Surg 1998; 228: 664-669.*
  13. Fleshman JW: Fissure-in-ano and anal stenosis. In: Beck DE, Wexner SD, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery, 2nd edition, London: W.B.Saunders, 1998; 209-224.*
  14. Brown AC, Sumfest JM, Rozwadowski JV: Histopathology of the internal anal sphincter in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum 1989; 32: 680-683.*
  15. Sanaç Y. Anorektal kanal hastalıkları. In: Sayek İ, ed. *Temel Cerrahi, Cilt 1, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Sti., 1996; 1180-1187.*
  16. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJ: Relationship between anal pressure and anodermal blood flow. The vascular pathogenesis of anal fissures. *Dis Colon Rectum 1994; 37: 664-669.*
  17. Buğra D, Yamaner S, Bulut T: Anorektal Bölgenin Cerrahi Anatomisi. *Kolon Rektum Hast Derg 1999; 9: 1-7.*
  18. Neufeld DM, Paran H, Bendahan J, Freund U: Outpatient surgical treatment of anal fissure. *Eur J Surg 1995; 161: 435-438.*
  19. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Lowry AC, Madoff RD: Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Dis Colon Rectum 1996; 39: 440-443.*
  20. Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK: Reversible chemical sphincterotomy by local application of glyceryl trinitrate. *Br J Surg 1994; 81: 1386-1389.*
  21. Vouillamoz D: Anal fissure: conservative treatment. *Swiss Surg 1996; 1: 18-20. [İngilizce Özet].*
  22. Fung HL, Chung SJ, Bauer JA, Chong S, Kowaluk EA: Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Am J Cardiol 1992; 70: 4B-10B.*
  23. Lynn RB, Sankey SL, Chakder S, Rattan S: Colocalization of NADPH-diaphorase staining and VIP immunoreactivity in neurons in opossum internal anal sphincter. *Dig Dis Sci 1995; 40: 781-791.*
  24. Chakder S, Rattan S: Release of nitric oxide by activation of nonadrenergic noncholinergic neurons of internal anal sphincter. *Am J Physiol 1993; 264: G7-12.*
  25. Savonitto S, Motolese M, Agabiti-Rosei E: Antianginal effect of transdermal nitroglycerin and oral nitrates given for 24 hours a day in 2,456 patients with stable angina pectoris. The Italian Multicenter Study. *Int J Clin Pharmacol Ther 1995; 33: 194-203.*
  26. Bogaert MG: Clinical pharmacokinetics of glyceryl trinitrate following the use of systemic and topical preparations. *Clin Pharmacokinet 1987; 12: 1-11.*
  27. Guillemot F, Leroi H, Lone YC, Rousseau CG, Lamblin MD, Cortot A: Action of in situ nitroglycerin on upper anal canal pressure of patients with terminal constipation. A pilot study. *Dis Colon Rectum 1993; 36: 372-376.*
  28. Kua KB, Kocher HM, Kelkar A, Patel AG: Effect of topical glyceryl trinitrate on anodermal blood flow in patients with chronic anal fissures. *ANZ J Surg 2001; 71: 548-550.*
  29. Bacher H, Mischinger HJ, Werkgartner G, Cerwenka H, El-Shabrawi A, Pfeifer J, Schweiger W: Local nitroglycerin for treatment of anal fissures: an alternative to lateral sphincterotomy? *Dis Colon Rectum 1997; 40: 840-845.*
  30. Ciccaglione AF, Grossi L, Cappello G, Malatesta MG, Toracchio S, Ferri A, Marzio L: Short- and long-term effect of glyceryl trinitrate (GTN) ointment 0.2% and 2% on anal canal pressure in patients with chronic anal fissures. *Dig Dis Sci 2000; 45: 2352-2356.*
  31. Tottrup A, Glavind EB, Svane D: Involvement of the L-arginine-nitric oxide pathway in internal anal sphincter relaxation. *Gastroenterology 1992; 102: 409-415.*
  32. Gorfine SR: Treatment of benign anal disease

- with topical nitroglycerin. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 453-456.
33. Pitt J, Williams S, Dawson PM: Reasons for failure of glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure-in-ano: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 864-867.
  34. Richard CS, Gregoire R, Plewes EA, Silverman R, Burul C, Buie D, Reznick R, Ross T, Burnstein M, O'Connor BI, Mukraj D, McLeod RS: Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1048-1058.
  35. Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1186-1194.
  36. Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K: Pharmacology and histology of the therapeutic application of botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994; 119-157.
  37. Maria C, Cassetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A: A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998; 338: 217-220.
  38. Madalinski MH, Slawek J, Zbytek B, Duzynski W, Adrich Z, Jagiello K, Kryszewski A: Topical nitrates and the higher doses of botulinum toxin for chronic anal fissure. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 977-979.
  39. Fernandez Lopez F, Conde Freire R, Rios Rios A, Garcia Iglesias J, Cainzos Fernandez M, Potel Lesquereux J: Botulinum toxin for the treatment of anal fissure. *Dig Surg* 1999; 16: 515-518.
  40. Lysy J, Israelit-Yatzkan Y, Sestiery-Ittah M, Weksler-Zangen S, Keret D, Goldin E: Topical nitrates potentiate the effect of botulinum toxin in the treatment of patients with refractory anal fissure. *Gut* 2001; 48: 221-224.
  41. Jost WH, Schimrigk K: Therapy of anal fissure using botulin toxin. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1321-1324.

**YAZIŞMA ADRESİ:**

Dr.M.Levhi AKIN  
 GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi  
 Genel Cerrahi Servisi, 81327  
 Kadıköy, İSTANBUL