

HIRSCHSPRUNG HASTALIĞINDA DÜZELTİCİ AMELİYAT SONRASI TOPİKAL NİTRİK OKSİT TEDAVİSİ

TOPICAL NITRIC OXIDE TREATMENT AFTER DEFINITIVE OPERATIONS FOR HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

Tuğrul TİRYAKİ, Fatih AKBIYIK, Emrah ŞENEL, Ervin MAMBET, Ziya LİVANELİOĞLU, Halil ATAYURT

Ankara Dışkapı Çocuk
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Cerrahisi
Kliniği, ANKARA

Yazışma Adresi:
Dr. Tuğrul TİRYAKİ
Cevizlidere Cad. 58/11 Balgat
ANKARA
E-posta:
htiryaki@hotmail.com

ÖZET

Amaç: Hirschsprung hastalığında (HH) cerrahi sonrası genellikle iyi sonuçlar alınırken bazı olgularda barsak disfonksiyonu devam eder. Düzeltici ameliyat sonrası obstrüktif semptomların bir kısmına refleks olarak gevşemeyen internal anal sfinkter yol açar. Nitrik Oksit internal anal sfinkterin gevşemesinde rol oynayan mediatördür. Organik nitratlar hücrel metabolizma ile degrade olarak Nitrik Oksite (NO) dönüşerek ekzojen olarak uygulandıklarında internal anal sfinkterde gevşemeye neden olurlar. Çalışmamızda düzeltici ameliyat sonrası obstrüktif semptomları devam eden Hirschsprung hastalıklı olgularda topikal NO kullanımının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve Metod: Hirschsprung hastalığında nedeni ile opere olan 13 semptomatik olguda topikal NO kullanımı değerlendirildi. Olgularımızda anorektal manometri sonuçları ile, fonksiyonel ve klinik iyileşme değerlendirmeye alındı. Sekiz olguda enterokolit, beş olguda dirençli kabızlık mevcuttu. NO pomad günde iki kez, altı hafta süre ile uygulandı ve manometrik ölçümler tedavi sonrası tekrarlandı.

Bulgular: Anorektal manometre değerlendirilmesinde 13 olguda refleks olarak gevşemeyen internal anal sfinkter izlendi. 6 haftalık NO pomad uygulaması sonrası belirgin semptomatik düzelmeye saptanırken, Maksimum anal istirahat basıncının (MAİB) % 34 oranında düştüğü belirlendi. Tedavinin kesilmesinden sonra MAİB değerleri tedavi öncesi değerlere geri döndü.

Sonuç: Refleks olarak gevşemeyen internal anal sfinkter tek başına obstrüktif semptomlara neden olmasa da basıncın düşürülmesi klinik düzelmeye yol açmaktadır. Internal anal sfinkterin basıncı NO pomad uygulaması ile yetersiz kolonik peristaltizmin aşabileceği düzeye indirildi. Topikal NO kullanımı reversible kimyasal sfinkterotomi sağlayarak başarılı bir şekilde obstrüktif bulguları olan Hirschsprung hastalıklı olgularda kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Hirschsprung hastalığı, nitrik oksit.

ABSTRACT

Aim: Surgery for Hirschsprung's disease generally results in a satisfactory outcome, but some patients continue to have persistent bowel dysfunction. The symptoms of obstruction after surgery for Hirschsprung's disease may result from non-relaxing internal anal sphincter. Nitric oxide (NO) has been identified as the chemical messenger mediating relaxation of the internal anal sphincter. Organic nitrates are degraded by cellular metabolism, liberating NO and exogenous application results in a relaxation response. The purpose of this study is to investigate the topical Nitric oxide application for obstructive symptoms after surgery for Hirschsprung's disease.

Material and Method: We reviewed application of topical NO on thirteen symptomatic children who were operated for Hirschsprung's disease. Thirteen patients were evaluated for anorectal manometric, functional and clinical outcomes. The symptoms included enterocolitis in eight and constipation in five patients. NO ointment was applied twice daily for six weeks in symptomatic patients and manometry was repeated.

Results: Anorectal manometric evaluation of thirteen patients has shown a non-relaxing internal anal sphincter without reflex relaxation on applying distending pressure to the rectum. Marked improvement of symptoms were noted after 6 week application of topical NO and also maximum anal resting pressure (MARP) decreased significantly (34 % reduction). After ceasing the application of topical ointment, MARP increased again.

Conclusion: We conclude that impaired colonic peristalsis could pass the decreased internal anal sphincter pressure after NO ointment application. Although non-relaxing anal sphincter is not thought to be the causative reason for obstructive symptoms alone, relaxation of anal sphincter may improve the symptoms causing a reversible chemical sphincterotomy. The symptomatic patients with Hirschsprung's disease showing the signs of obstruction should be managed applying topical NO ointment

Key Words: Hirschsprung's disease, Nitric oxide.

GİRİŞ

Hirschsprung hastalıklı (HH) olgularda düzeltici ameliyatların sonuçları genellikle yüz güldürücüdür (1-4). Pekçok hastada düzeltici ameliyat sonrası çocukluk çağı boyunca yaşla beraber anorektal fonksiyonlarda giderek artan bir iyileşme görülür (4-7). Ancak hastaların bir kısmında dirençli kabızlık ve enterokolit atakları devam edebilir (8-11). Düzeltici ameliyat sonrası izlenen bu dirençli kabızlık ve enterokolit atakları sıklıkla sfinkterin anormal invazyonuna bağlı refleks olarak gevşemeyen internal anal sfinkter ve yetersiz kolonik peristaltizm sonucu ortaya çıkar (12). Erişkin hastaların anorektal manometrik

değerlendirmelerinde dinlenme ve sıkıştırma basıncı kontrol hastalarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu düşük dinlenme basıncı internal anal sfinkter yetersizliğini gösterir ve erişkinlerde dışkı kaçırmının esas nedeni olarak ileri sürülmektedir (3). Bu nedenle obstrüktif bulgulara yol açan ve refleks olarak gevşemeyen internal anal sfinkter, herhangi bir yetersizliğe ve sfinkterde kalıcı zedelenmeye yol açmadan invazif olmayan seçenekler ile tedavi edilmelidirler.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda internal anal sfinkterin gevşemesinde rol alan non-adrenerjik non-kolinergik (NANK) sistemin mediatörünün Nitrik Ok-

sit (NO) olduğu belirlenmiştir (13). Hirschsprung hastalıklı olgularda inhibitör NANK sisteminin defektif olmasından ötürü internal anal sfinkter gevşemeyen bir durumda bulunmaktadır (14). Anal kanala ekzojen uygulanan NO içerikli maddelerin, anal fissürlü ve internal anal sfinkter akalazyalı olgularda internal anal sfinkterin gevşemesine neden olarak tedaviye katkıları olduğu bildirilmektedir (15-17). Çalışmamızda ekzojen NO kaynağı olarak % 0,2 Gliseril trinitrat pomadının anal kanala topikal olarak uygulanmasının düzeltici ameliyat sonrası obstrüktif bulguları olan Hirschsprung hastalıklı olguların tedavisindeki rolü araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde 2000-2004 yılları arasında düzeltici ameliyatları tamamlanan 3 yaşında büyük 35 hastadan, kabızlık ve tekrarlayan enterokolit atakları yakınmaları nedeni ile anal kanala topikal NO pomad uygulaması yapılan 13 olgu değerlendirildi. Olguların hepsinde Hirschsprung hastalığı tanısı rektal biopsi ile konuldu. Bu seride yer alan olgularımız koruyucu kolostomi işlemi ile aşamalı yapılan Duhamel operasyonu ile tedavi edildiler. Tüm olgularımız fonksiyonel, klinik ve anorektal manometre değerlendirmeleri ile izleme alındı. Tekrarlayan ciddi kabızlık ve enterokolit atakları geçiren onüç olgumuzda rektal muayene, baryumlu enema ve rektal biopsiler yapılarak, anastomoz striktürü ve rezidüel aganglionozis olasılığı ekarte edildi.

Çalışmaya alınan olgularımızın aileleri ile yüz yüze yapılan görüşmelerde Farrugia ve arkadaşlarının Duhamel ameliyatı sonrası barsak fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile hazırladıkları anket baz alınarak hazırlanan sorgulamalar kullanıldı (18). Hastalarda anketler dışkı inkontinansını değerlendirebilmek için, üç yaşını doldurduktan sonra uygulandı. Ankette dışkılama sıklığı, içeriği, kontrol, kontinans, herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadığı, kaçırma, kabızlık, dışkı tutamama ve enterokolit bulguları sorgulandı. Baucake'nin belirlediği kriterler esas alınarak, haftada 3' den az dışkılama, ağırlı dışkılama, rektal yada karında fekalom varlığı kabızlık olarak kabul edildi (19). Karında

şişlik, diare, kanlı dışkı, kusma ve ateş enterokolit olarak değerlendirildi.

Tüm hastalarda anorektal manometre incelemesi sol lateral dekubit pozisyonunda devamlı perfüze edilen kateterler ile ölçülerek maksimum anal istirahat basıncı (MAİB) ve rektoanal inhibisyon refleksi (RAİR) değerlendirmeye alındı. RAİR rektuma yerleştirilen ölçüm kateterinin balonunun 30 ml hava ile şişirilmesine anal sfinkterin 20 mmHg' dan daha fazla gevşeyerek cevap vermesi olarak değerlendirildi.

Kabızlık ve tekrarlayan enterokolit atakları geçiren onüç olgumuzun manometrik değerlendirilmesinde gevşemeyen internal anal sfinkter saptandı. Aileler bilgilendirilip onayları alındıktan sonra anal fissür tedavisinde NO kaynağı olarak kullanılan % 0.2 gliseril trinitrat (GTN) pomad anüsün dıştan görülebilen yaklaşık 1 santimetrekarelik bir yüzeyine günde iki kez haricen sürülerek uygulandı (20-22). Uygulanacak 0.5 ml' lik miktar enjektörle işaret parmağının ucuna konularak ailelere hastanede öğretildi. İlk uygulama öncesi ve sonrası tansiyon ölçümleri ve takipleri yapılan hastalar başağrısı, baş dönmesi ve dışkı kaçırma bulgularının aileler tarafından izlenilmesi önerilerek periyodik kontrollere çağrıldılar. NO pomad uygulanan olgularımızın başlangıç ve tedavi sonrası MAİB değerleri Wilcoxon testi ile, yakınması olan 13 olgu ile asemptomatik 22 olgunun MAİB değerlerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile, olgularımızın kontrollerinde gruplar halinde yıllar içerisindeki MAİB karşılaştırmaları ANOVA testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Düzeltilen ameliyat sonrası dirençli kabızlık ve tekrarlayan enterokolit yakınması olan 11 erkek ve 2 kız olgu (ortalama 67 aylık) değerlendirmeye alındı. 9 olgu yenidoğan döneminde, 3 olgu 3-5 aylık iken, bir olgunun ise 17 aylık iken Hirschsprung hastalığı tanısı aldığı belirlendi. 10 olguda aganglionik segment rekto-sigmoid bölgede iken, 3 olgumuz da ise uzun kolonik yerleşimliydi. Olguların defnif ameliyat yaşı ortalama 13 ay (9 ay - 2 yaş), ortalama izlem süresi 5.5 yıl idi. 2 olguda tanı öncesi enterokolit atağı belirlenmiş iken,

düzeltilici ameliyat sonrası enterokolit atağı sekiz olguda saptandı. 5 olguda ise ciddi kabızlık belirlendi. Tüm olgularda manometrik değerlendirmede gevşemeyen internal anal sfinkter saptanırken, Rektoanal inhibitör refleksinin olmadığı görüldü. Olgularda Maksimum anal istirahat basıncı 54 ± 12 mm Hg idi. Olgularda 6 hafta boyunca anal kanala % 0,2' lik GTN pomad uygulanarak anorektal manometre ölçümleri tekrarlandı. Maksimum anal istirahat basıncının 18 ± 5 mm Hg (% 34) oranında anlamlı düşüş ($Z=1,97$ $p<0,05$) gösterdiği belirlendi. 6 haftalık topikal GTN uygulaması sonrası 13 olgunun tümünün bulgularında klinik iyileşme gözlemlendi. Aileler topikal GTN pomad uygulaması süresince dışkı kaçırmaması olmadığını, karında distansiyon veya enterokolit atakları gözlemlemediklerini belirtti. Topikal GTN uygulamasının kesilmesinden 4 hafta sonra bazı olgularımızda kabızlık, karında şişlik ve kötü kokulu dışkı yapma yakınmalarının tekrarladığı belirlendi. GTN uygulaması kesildikten 6 hafta sonra tekrarlanan manometre değerlendirmesinde ise internal anal sfinkter basıncının tekrar tedavi öncesi değerlere döndüğü saptandı. 8 olgumuzda 5 yaşına kadar aralıklı olarak GTN pomad kullanılması gerekti. 3 olguda 5 yaşından sonra da obstrüktif yakınmalar nedeni ile tedavide GTN pomad kullanılmıştır. Herhangi bir yakınması olmayan 22 olgumuzun anorektal manometre değerlendirmesinde ise RAİR dört olguda anormal olarak saptanırken, 18 olguda RAİR yoktu. MAİB değerleri karşılaştırıldığında semptomatik ve asemptomatik olgular arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($Z=0,952$ $p>0,05$).

Hastalarımızın yıllık kontrollerinde yapılan manometre değerlendirilmelerinde MAİB değerlerinin aynı olgularda yıllar içerisinde değişik yaş gruplarında farklı olmadığı ($p>0,05$), RAİR' in ise tüm olgularda tekrarlanan manometrelerde yine bulunmadığı ya da anormal olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

Hirschsprung hastalığına sahip olgularda düzeltilici ameliyat sonrası genellikle klinik iyileşme sağlanırken bir grup hastada barsak disfonksiyonu yakınmaları devam etmektedir (1-4). Bazı çocuklarda gevşemeyen

internal anal sfinktere bağlı olarak obstrüktif semptomlar görülmektedir (7,11,12). Internal sfinkter myektomisi, zorlu dilatasyon, botulium toksin enjeksiyonu bu sorunun tedavisinde kullanılan seçeneklerdir. İnternal sfinkter myektomisi ve botulium toksin enjeksiyonu kalıcı hasara yol açabilir. Zorlu dilatasyon ise ağırlı ve anestezi gerektiren bir tedavi seçeneğidir (23,24). Hirschsprung hastalıklı olgularda gevşemeyen internal anal sfinktere ek olarak düzeltilici cerrahi sonrası gastrointestinal motor disfonksiyonların devam ettiği, kolonik motilitede yetersizlikler olduğu görülmektedir (25). Erişkin yaşa ulaşan HH olgularda ise dışkı kaçırmaması esas yakınma olarak ortaya çıkmaktadır. Erişkin yaşındaki olgularda internal anal sfinkter yetersizliğine bağlı MAİB değerlerinin düşük olması, ayrıca çocukluk yaş grubunda yaşla beraber obstrüktif yakınmaların kendiliğinden azalması bu tür hastalarda sfinktere yönelik daha konservatif tedavi yaklaşımlarının aranmasına neden olmuştur.

Son yıllarda gastrointestinal sistemde inhibitör NANK sistemin mediatörünün NO olduğu bulunmuştur. Nitrik Oksit' in NANK lifler yoluyla insanda internal anal sfinkterin gevşemesinden sorumlu olduğu gösterilmiştir (13). Hirschsprung hastalıklı olgularda ganglion hücrelerinin ve NANK gevşemeyi sağlayan internöronların bulunmaması hastalığın esas nedenini oluşturmaktadır (14). Düzeltilici ameliyat sonrası ganglion hücreleri bulunan kolon anüse indirilse de, NANK sistemin eksikliği internal anal sfinkterde devam eder. Duhamel ameliyatında internal anal sfinkterin 1/3 proksimal kısmına myektomi uygulanması internal anal sfinkter basıncını düşürerek, olguların daha rahat dışkılamalarını sağlar. Ancak kolon içeriği, motilite yetersiz olduğu için, önündeki spastik sfinkter engelini aşmayı bazı olgularda başaramaz. Zaman içerisinde ganglion hücrelerinin maturasyonu, motilitenin düzelmesi, karın kaslarının aktif kullanımının öğrenilmesi hastalarda daha rahat dışkılamayı sağlar (25,26). Erişkin döneme gelindiğinde internal anal sfinkterin dinlenme ve sıkıştırma basınçlarında yetersizlik söz konusu ise dışkı kaçırmaya yakınmaları belirgin hale gelir.

Hirschsprung hastalıklı olguların manometrik

değerlendirilmelerinde semptomatik olsun yada olmasın refleks gevşemesi olmayan, obstrüktif bir anal sfinkter ile karşılaşılır.

Bazı çalışmalarda "pull through" operasyonları sonrası rektosfinkterik refleksin geliştiği belirtilmektedir (4). Ancak olgularımızın hemen tamamında anormal refleks ve gevşemeyen internal anal sfinkter saptanmıştır. Gliseril trinitrat gibi ekzojen NO kaynakları anal mukozaya topikal olarak uygulandıklarında mukozada emildikten sonra nitrik oksite çevrilerek internal anal sfinkteri gevşetip anal sfinkter basıncını geriye dönüşümlü olarak düşürürler (7,12,16,22,23). Olgularımızda olduğu ekzojen kaynaklı NO kesildiği takdirde, internal sfinkter tekrar spastik haline geri dönmektedir.

Manometrik bulgular klinik semptomlarla korele olmamasına rağmen internal anal sfinkter basıncının düşürülmesinden sonra olgularımızın yakınmalarında düzelme görülmektedir. 13 semptomatik olgumuz lokal GTN uygulaması ile reversible kimyasal sfinkterotomi yapılarak tedavi edilmiştir. İnternal anal sfinkter basıncı NO pomad uygulaması ile yetersiz kolonik peristaltizmin aşabileceği düzeye indirilmiştir. 13 olgunun sekizinde aralıklı topikal GTN kullanımları gerekirken, 5 yaşından sonra sadece 3 olguda GTN pomad kullanımı gereksinimi olmuştur. Hastaların izlemeleri sırasında yılda bir kez yapılan anorektal manometrik değerlendirilmelerinde değişiklik olmasa da yaşla beraber klinik iyileşmenin olduğu saptanmıştır.

GTN pomad uygulaması sonrası baş ağrısı, hipotansiyon, dışkı kaçırmaya gibi yan etkiler literatürde belirtilmiş olmasına rağmen uygulamamızda karşılanmamıştır (22,27,28). % 0,2 GTN konsantrasyonunda kullanımının uygulamamızda herhangi bir yan etkisinin olmadığını, baş ağrısı, hipotansiyon gibi yan etkilerinin daha çok yüksek konsantrasyon ve dozlarda görülebileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak; internal anal sfinkterin gevşemeyen yapısı ve yetersiz barsak hareketleri definitif ameliyatı yapılmış HH olgularda önemli rol oynamaktadır. İnternal anal sfinkterin manometrik değerlendirmeleri arasında fark olmayan olgulardan bir kısmında

kabızlık ve obstrüktif yakınmaların olması, olguların kolonik motilitelerinin farklı olduğunu düşündürmektedir. İnternal anal sfinkter basıncı düşürüldüğünde yetersiz kolonik motilite önündeki spastik sfinkterik engel ortadan kalktığı için bulguların gerilemesi de kolon motilitesinde yetersizlikler bulunduğunu dolaylı olarak işaret etmektedir. Pek çok olguda zamanla kendiliğinden düzelme görülmektedir. Bu yüzden semptomatik olgularda daha az invazif tedavi seçenekleri öngörülmelidir. Topikal NO pomad uygulaması sonrası semptomlarda düzelme görülmektedir. NO pomad tedavi protokolleri semptomatik hastalarda güvenle kullanılabilir. Kolonik motilitenin değerlendirilmesi ile obstrüktif yakınmaların nedenleri daha ayrıntılı olarak ortaya konabilir.

KAYNAKLAR

1. Marty TL, Seo T, Matlak ME, Sullivan JJ, Black RE, Johnson DG. Gastrointestinal function after surgical correction of Hirschsprung's disease: Long term follow-up in 135 patients. J Pediatr Surg 1995;30: 655-658.
2. Bai Y, Chen H, Hao J, Huang Y, Wang W. Long term outcome and quality of life after the Swenson procedure for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 2002;37:639-642.
3. Heikkinen M, Rintala R, Luukkanen P. Long term anal sphincter performance after surgery for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 1997;32:1443-1446.
4. Heij HA, de Vries, Bremer I, Ekkelkamp S, Vos A. Long term anorectal function after Duhamel operation for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 1995;30: 430-432.
5. Sherman JO, Snyder ME, Weitman JJ, Jona JZ, Gillis DA, O'Donnell B, Carcassonne M, Swenson O. 40-year multinational retrospective study of 880 Swenson procedures. J Pediatr Surg 1989; 24:833- 838.
6. Moore SW, Millar AJ, Cywes S. Long term clinical, manometric and histological evaluation of obstructive symptoms in the postoperative Hirschsprung's patient. J Pediatr Surg 1994; 29; 106-111.
7. Tiryaki T, Şenel E, Akbıyık F, Mambet E, Livanelioğlu Z, Atayurt H. Hirschsprung hastalıklı olgularda düzeltici ameliyat sonrası klinik seyirin anorektal manometre tetkiki ile değerlendirilmesi. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2007;1:29-33.
8. Tariq GM, Brereton RJ, Wright VM. Complications of endorectal pull-through for Hirschsprung's disease. J Pediatr Surg 1991;26: 1202-1206.

9. Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS, de Sousa NM. Investigations for incontinence and constipation after surgery for Hirschsprung's disease in children. *Pediatr Surg Int* 2003;19:4-8.
10. Mishalany HG, Woolley MM. Postoperative functional and manometric evaluation of patients with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1987; 22: 443-446.
11. Di Lorenzo C, Solzi GF, Flores AF, Schwankousk L, Hyman PE. Colonic motility after surgery for Hirschsprung's disease. *Am J Gastroenterology* 2000; 95: 1759-1764.
12. Fortuna RS, Weber TR, Tracy TF, Silen ML, Craddock TV. Critical analysis of the operative treatment of Hirschsprung's disease. *Arch Surg* 1996; 131: 520-524.
13. Tomita R, Munakata K, Kurosu Y, Tanjoh K. A role of nitric oxide in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 437-440.
14. O'Kelly T, Brading A, Mortensen N. Nerve mediated relaxation of the human internal anal sphincter: the role of nitric oxide. *Gut* 1993; 34: 689-693.
15. Tander B, Güven A, Demirbağ S, Ozkan Y, Ozturk M, Çetinkuşun S. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in the treatment of children with anal fissure. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1810-1812.
16. Tiryaki T, Demirbağ S, Atayurt H, Çetinkuşun S. Topical nitric oxide treatment after pull through operations for Hirschsprung's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 390-392.
17. Millar AJ, Steinberg RM, Raad J, Rote H. Anal achalasia after pull-through operation for Hirschsprung's disease. Preliminary experience with topical nitric oxide. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12; 207-211.
18. Farrugia MK, Alexander N, Clarke S, Nash R, Nicholls EA, Holmes K. Does transitional zone pull-through in Hirschsprung's disease imply a poor prognosis? *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1766-1769.
19. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patients characteristics, treatment, and long term follow up. *Gut* 1993; 34: 1400-1404.
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. Watson SJ, Kamm MA, Nicholls RJ, Phillips RK. Topical glyceryl trinitrate in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 1996; 83: 771-775.
22. Scholefield JH, Bock JU, Marla B, Richter H J , Athanasiadis S, Pröls M, Herold A. A dose finding study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 2003; 52: 264-269.
23. Banani SA, Farooten H. Role of anorectal myectomy after failed endorectal pull-through in Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1994; 29; 1307-1309.
24. Langer Cj, Bimbaum E. Preliminary experience with intrasphincteric botulinum toxin for persistent constipation after pull-through for Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 1997; 32; 1059-1062.
25. Miele E, Tozzi A, Staiano A, Toraldo C, Esposito C, Clause RE. Persistence of abnormal gastrointestinal motility after operation for Hirschsprung's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1226-1230.
26. Murphy MS. Achievement of voluntary control. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton JR, et al eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. Philadelphia BC Decker Inc. 1991: 95-6.
27. Altomare DF, Rinaldi M, Milito G, Arcanà F, Spinelli F, Nardelli N, Scardigno D, Pulvirenti-D'Urso A, Bottini C, Pescatori M, Lovreglio R. Glyceryl trinitrate for chronic anal fissure--healing or headache? Results of a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 174-179.
28. Carapeti EA , Kamm MA, Mc Donald PJ, Chadwick SJ, Melville D, Phillips RK. Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999; 44: 727-730.