

ANAL FİSSÜRLERDE MEDİKAL TEDAVİ*

Yılmaz ERSAN, Nihat YAVUZ, Yusuf ÇİÇEK, Sabri ERGÜNEY, Ramazan KUŞASLAN

Background and Design.- Fissure-in-ano or anal fissure is a linear longitudinal defect in the lining of the anal canal extending usually from the dentate line to the anal verge. Anal fissures affect all age groups, but predominantly occur in young and otherwise healthy adults. Although, most anal fissures are acute and relatively short-lived, resolving spontaneously, those that persist and require intervention cause considerable morbidity. Recent researches to the physiology and pharmacology of the internal anal sphincter has elucidated the importance of this structure in health and disease. Current investigations consider raised resting pressure of internal sphincter and ischemia in posterior midline of anal canal as primary factors in the appearance and maintenance of this lesion. Much work has gone into the development of new pharmacological agents that can promote healing of anal fissures by production of a reversible chemical sphincterotomy. Recent innovations that have largely replaced surgery as first line treatment for anal fissure and the literature about these current treatment modalities has been reviewed.

Conclusion.- The discovery of pharmacologic agents that effectively cause a chemical sphincterotomy and heal most fissures has led to approximately two thirds of patients avoiding surgery. Many of these drugs have a high rate of side effects in the short term. However, clinical trials have yet to establish the optimum doses, dose intervals and routes of administration for many of these drugs. Furthermore, it is uncertain whether this medical manipulation should be applied to all patients. Treatment of anal fissure must be individualized, depending on the clinical profile of patients. In particular, the occurrence of side effects limits their use and they are not always effective at healing fissures. However, despite these drawbacks, they remain excellent first line treatments of acute and chronic anal fissures. Furthermore, chemical sphincterotomy is particularly suitable in patients associated inflammatory bowel disease, syphilis, immunosuppression including immunodeficiency virus (HIV) infection. When medical treatment fails or fissures recur, surgical treatment is indicated.

Ersan Y, Yavuz N, Çiçek Y, Ergüney S, Kuşaslan R. Medical treatment in anal fissures. Cerrahpaşa J. Med. 2004; 35: 194-199.

Anal fissür ilk kez, 1934'de bir klinik antite olarak kabul edilmiştir.¹ Tüm yaş gruplarında görülebilir de, daha ziyade 3.-4. dekatlarda ortaya çıkar. Her iki cinste eşit oranda görülür.^{2,3} Anal fissür, hastaların fiziksel ve mental sağlığını, yaşam kalitesini bozan bir hastalıktır.⁴ Fissürlerin çoğu arka orta çizgide görülürse de, kadınların %10'unda, erkeklerin %1'inde ön orta çizgide yerleşir.^{3,5} Multipl fissürlerde, lateral pozisyondaki fissürlerde, konvansiyonel tedaviye direnen fissürlerde gerçek sebebin, enflamatuvar bağırsak hastalığı, tüberküloz, sifiliz lökoplaki, AIDS, geçirilmiş anal ameliyatlar, anal tümör olabileceği unutulmamalıdır.^{5,6,7} Akut ve kronik olmak üzere iki tip fissür vardır. Akut fissürler, Linea Dentate'den anal verge'ye kadar uzanan, sınırları keskin, linear veya armut şeklinde, tabanında granülasyon dokusu olabilen, anal mukoza ülserleridir. Kronik fis-

sürlerin tabanında, internal sfinkterin horizontal lifleri görülürken. "Hipertrofik anal papilla ve Sentinal skin tag" gibi ilave lezyonlarda bulunabilir. Klinik olarak, akut ve kronik fissürlerin ayırımında, kesin bir tanımlama yoksa da, teşhis konulduktan 4-6 hafta sonra, spontan olarak veya diyetle iyileşmeyen fissürler, kronik olarak kabul edilir.^{5,8} Postpartum anal fissürlerin, vaginal doğum sırasında, nispeten desteksiz olan anal kanal ön cidarı üzerine, fetüs başının bası yapması sonucu meydana geldiği, bu sebeple, çoğunlukla ön orta çizgide bulunduğu ileri sürülmüştür. Postpartum anal fissürlerin sıklığı konusunda, çeşitli serilerde %9⁵, %11⁹ ve %3¹⁰ gibi oranlar verilmiştir. Kabızlık durumunda, katı feçesin anal kanaldan pasajı sırasında, arka cidardaki "Minör rezistans" bölgesinde direkt travmaya sebep olduğu teorisi akla yatkinsa da, anal fissürlü hastaların, neden sadece %25'inde kabız-

***Anahtar Kelimeler:** Medikal tedavi anal fissürler; **Key Words:** Medical treatment anal fissures; **Alındığı Tarih:** 10 Aralık 2004; Prof. Dr. Yılmaz Ersan, Doç. Dr. Nihat Yavuz, Prof. Dr. Yusuf Çiçek, Prof. Dr. Sabri Ergüney, Dr. Ramazan Kuşaslan: İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul; **Yazışma Adresi (Address):** Prof. Dr. Yılmaz Ersan, İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul
<http://www.cff.istanbul.edu.tr/dergi/online/2004v35/s4/044d2.pdf>

lık anamnezi olduğunu, ayrıca neden hastaların %4-7'sinde aksine diare anamnezi olduğunu izah edememektedir.^{3,5,11} Anal fissür oluşuktan sonra da, ağrı korkusuyla hastaların defekasyon yapmaktan kaçınmaları, kuşkusuz konstipasyona sebep olur. Bir anal fissür geliştiği zaman ekseriya internal anal sfinkterin aşırı aktivitesi, yükselmiş bir istirahat anal basıncı mevcuttur. Böyle bir sfinkter spazmı, anal ağrı-defekasyon korkusu-internal sfinkter aktivitesini daha fazla stimüle eden katı gaita pasajı şeklindeki fasit daireden sorumludur.

Günümüzde anal fissür tedavisinin temeli, medikal ve cerrahi yöntemlerle bu siklusun kırılmasına yöneliktir.³ Anal fissür oluşmasında en önemli iki etkenden biri anal sfinkterdeki yüksek istirahat basıncıdır. Bu basıncın medikal tedavi ile geçici, cerrahi tedavi ile kalıcı olarak ortadan kalktığı, basıncın en yüksek olduğu bölgenin anal kanalın arka cidarı olduğu gösterilmiştir. Anal hipertoni, B-adrenerjik reseptör agonistlerin veya α -blokerlerin yetersizliği ile aşırı sempatik aktiviteden doğar.^{12,13}

Anal fissürlü hastalarda fissürün en sık olarak yerleştiği arka cidarda A.Rektalis inferior dallarının az olduğu önce kadavra çalışmalarında¹⁴ sonra canlılarda, Laser Doppler flowmetre ile ölçümler yapılarak ispatlandı.¹⁵ Anal mukozaya gelen damarlara, hipertonik sfinkterin bası yapması sonucu, anal mukoza ve fissür bölgesinde perfüzyonun bozulması da muhtemeldir. Bu sebeplerle, arka yüz fissürleri "İskelemlik Ülserler" olarak da isimlendirilir.

TEDAVİ

Çoğu otörler, akut anal fissürlerin %90'ının spontan olarak veya konservatif/medikal tedavi yöntemleriyle iyileşeceğinde hemfikirdirler.^{8,16} Kronik anal fissürlerde ise bu tedaviye cevap vermek oranı, 1990'lı yılların başlarında %40⁵ iken, günümüzde %70'e çıkmıştır.¹⁷

Anal Bölge Hijyeni: Anüs ve perine bölgesinin temiz ve kuru tutulması önemlidir. Defekasyon temizliğini takiben yumuşak bir havlu ile kurulmalıdır, günde 2-3 defa 15-20 dakika süre ile asit borik tozu, betadine solüsyonu ile ılık oturma banyoları yapılmalıdır.

Hasta en az günde iki defa dışkılama yapmaya teşvik edilmelidir. Dışkılama sırasında duyulacak ağrıyı azaltmak için gerekirse lokal aneztezik içeren pomad (Lidocaine, Xylocaine gibi) kullanılabilir. Böylece anal ağrı-defekasyon korkusu- sfinkter spazmını daha da arttıran katı gaita pasajı-şeklindeki fasit dairenin kırılması ile hastaların "eziyet" olarak tanımladıkları dışkılamanın kolaylaşması sağlanabilir.¹⁸

Hastalar ya uzun süreden beri kabızdırlar veya ağrı korkusuyla kabızlık çekmektedirler. Bu hastalar için ideal olan kitlesel dışkılama yaparak anal dilatasyonu sağlamak, dolayısıyla sfinkter spazmını yenerek ağrıyı ortadan kaldırmaktır. Kabızlığa sebep olan buğday ekmeği, unlu gıdalar, domuz eti, pastırma, sucuk gibi gıdaların yenmesi yasaklanmalı. Saf kepek, kepek ekmeği, lifli yapraklı sebzelerin, lifli meyvelerin yenmesi, bol sıvı içilmesi şeklinde bir günlük diyet önerilmelidir. Aynı sebeple, methylcellulose, isphagula gibi kitlevi laksatifler veya bisacodyl gibi ılımlı laksatifler önerilebilir.¹⁸

Topikal steroidler (Proctedyl gibi) uzun süre tedavi edici olarak denenmiş, faydalı olmadığı gibi anal herpes gibi viral enfeksiyonlara sebep olabileceği de tespit edilmiştir.^{5,18}

W-A-S-H (Warm water sitz baths-Analgesics-Stool Softeners-High fiber diet): Ilık oturma banyoları-Ağrı kesiciler-Dışkı yumuşatıcılar-Yüksek oranda lifli diyet: Popüler, iyi, konservatif tedaviler zinciridir. a) Tek başına bir tedavi yöntemi olarak kullanılmış, akut fissürlerde %30-%50 oranında başarılı sonuçlar alınırken, kroniklerde yaşamı daha kolay hale getirmiştir. b) Diğer medikal tedavilerle birlikte ve cerrahi girişim öncesi ön tedavi olarak uygulanmıştır. Geçici ve kısa süreli de olsa sfinkter spazmını ortadan kaldıracaktır.¹⁸

Konservatif tedavideki son gelişme internal sfinkterin yüksek istirahat basıncını azaltan farmakolojik ajanların kullanılmaya başlanmasıdır.

Organik Nitrate'lar: Presinaptik hücrelerden salgılanan, internal anal sfinkterin gevşemesinde aracılık eden Nitric oxide'in bulunma-

sı organik nitrate'ların anal fissürlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Isosorbide Dinitrate (ISDN) ve Glyceril Trinitrate (GTN) anal fissürlerin iyileştirilmesinde başarıyla kullanılmış Nitric oxide donörleridir. Nitrate'ların internal sfinkter üzerine etkileri geçicidir. Fissürler iyileştikten sonra ilaç kesildiğinde anal basınçlar 3 ay içinde tedavi öncesi değerlere düşer.³ GTN pomadın optimal dozu yaklaşık 0,5 gr'dır, günde 2-3 defa %0,2 oranda topikal olarak uygulanır. Optimal tedavi süresi 6-8 hafta olup, akut fissürler için %83¹⁹, %81²⁰, kronik fissürler için %50²⁰, %56²¹, %60²² ve %70²³ iyileşme oranları verilmiştir. GTN pomad ile tedavinin başlıca yan etkisi baş ağrısıdır. Ekseriya ılımlı, kısa süreli ve kolay tolere edilebilirse de, bazen tedavinin bırakılmasını gerektirecek kadar şiddetli olabilir. Yüksek konsantrasyonda kullanıldığı zaman baş ağrıları daha sıklıkla görülür. GTN pomad'ın topikal tatbiki ile bu komplikasyonun görülme sıklığı için %55²¹, %60^{20,22}, %77¹⁹ oranları verilmiştir. Tedavi kesildikten sonra 3 ay içinde internal sfinkter aktivitesi ve dolayısıyla anal basınç değerleri, tedavi rejimi öncesi rakamlara döneceğinden nüks ihtimali mevcuttur. Nükse karşı en doğru profilaksi W-A-S-H rejimi uygulanmasıdır. %13²⁰, %27²¹ ve %67¹⁹ gibi nüks oranları verilmiştir. Nüks olgularda GTN'nin konsantrasyonu yükseltilebilir.^{24,25}

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Daha önceden antihipertansif ve antianginal ajanlar olarak kullanılan Nifedipine ve Diltiazem'in internal anal sfinkter istirahat basıncını da düşürdüğü anlaşıldıktan sonra, anal fissür tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Nifedipine'nin spazmolizis yapıcı etkisine ilaveten vasküler düz adelelerde dilatasyon da sağladığı için lokal kan akımını arttırabilir. Oral Nifedipine'nin esas yan etkisi yüz ve alt ekstremitelerde "Flushing"e sebep olmasıdır. Flushing, ilacın alınmasından sonra 1 saatten az süren kısa süreli bir fenomendir. Az sayıda hastada ılımlı baş ağrıları da görülebilir. Oral veya topikal olarak kullanılabilir. Oral Nifedipine (2x1) ile anal fissür iyileşmesinde %60'lık başarı oranı verilirken²⁶ Nifedipine pomad ile topikal tedavide %89²⁷ ve %95²⁸ başarı oranları verilmiş-

tir. Bir prospektif çalışmada Nifedipine GTN ile mukayese edilmiş; kronik fissürü iyileştirmek oranı GTN ile %60 Nifedipine ile %89, yan etkiler (baş ağrısı, flushing) GTN ile %40, Nifedipine ile %5 iken, nüks oranı GTN ile %30 Nifedipine ile %42 bulunmuştur.²⁷

Aynı ilaç grubundan Diltiazem'de oral veya topikal olarak kullanılabilir. Oral ve topikal tedavi sonuçlarını karşılaştıran bir prospektif çalışmada 8 haftalık tedavi süresinin sonunda, anal fissürü iyileştirme oranı: Oral Diltiazem ile %38, Topikal Diltiazem ile %65'dir. Yan etkiler (Flushing, baş ağrıları, bulantı, kusma, koku ve tat almak hislerinde azalma) oral tedavi ile %33,3 oranında görülmüş topikal tedavi grubunda hiçbir yan etki görülmemiştir.²⁹ İki ayrı çalışmada, GTN ile iyileşme sağlanamamış hastalarda Diltiazem jel kullanılmış, bir seride %70¹⁷, diğer seride %75³⁰ başarı elde edilmiştir.

Anal fissür olgularında oral yolla kullanılan Lacidipine ile alınan ilk sonuçlar 4. hafta sonunda %90 oranında fissür iyileşmesi ile olumludur.³¹ L-Arginine jel önemli yan etkilere sebep olmaksızın internal sfinkter istirahat basıncını azaltabilir. Nitric oxide'in ön maddesi ise de miyojenik tonusu indirmek yeteneği, Nitric oxide'den bağımsızdır. Bu etkide major faktör osmolalitedir. L-Arginine jel ile %60'lık başarı oranları verilmiştir.³²

α -Adrenoreseptör Antagonistleri: Bir araştırmada bir α -adrenoreseptör antagonisti olan İndoramine 20 mg (2x1) verilmiş, internal sfinkter istirahat basıncı %30 oranında düşürülmüş, ancak kronik anal fissürlerin iyileşmesinde etkili görülmemiştir.³³

β -Adrenoreseptör Agonistleri: β -adrenerjik stimülasyon internal anal sfinkterin gevşemesini sağlayabilir. Bir araştırmada Salbutamol 4 mg oral olarak verilmiş gönüllülerde ve kronik fissürlü hastalarda sfinkter istirahat basıncını azalttığı tespit edilmiştir.³⁴

Botulinum A Toksini: Clostridium Botulinum'dan yapılmış en lethal toksinlerden biridir. Bir nörotoksin olup, presinastik kolinerjik sinir uçlarına bağlanır, nöromusküler bileşke-deki acetylcholine salgısını inhibe eder. Yeni

sinir uçlarının akson rejenerasyonu ile oluşturduğu 3-4 aylık süre sonuna kadar etkisi devam eder. Toksinin eksternal sfinkter üzerindeki etkisi kabul edilmektedir. Ancak internal sfinkter üzerindeki etkisi anlaşılammıştır. İnternal sfinkter içine enjeksiyon tedavisi yapılarak uygulanır. Optimal doz 20 ünedir. Bir araştırmada kronik fissürlerde %82'lik iyileşme oranı, %6'lık nüks, %10 perianal tromboz, %7'sinde de fekal inkontinans oranları verilmiştir.³⁵ Başka bir araştırmada %73'lik iyileşme oranı verilmiştir.³⁶ Bir seride GTN ile iyileşmeyen hastalarda botulinum toksini ile tedavi uygulanmış, bunların %57'sinde başarılı sonuçlar alınmıştır.³⁷

SONUÇLAR

1- Anal kanal ile internal ve eksternal sfinkter fizyolojilerinin ve bazı farmakolojik ajanların özellikle internal sfinkter üzerinde etkilerinin daha iyi anlaşılması anal fissür medikal tedavisinde önemli adımlar atılmasına sebep olmuştur.

2- Şimik sfinkterotomi; enflamatuvar bağırsak hastalığı tüberküloz sifiliz HIV enfeksiyonu ile birlikte olabilen sekonder fissürlerde mutlak endikedir.

3- Akut ve kronik tüm anal fissürlerde önce medikal tedavi uygulanmalıdır.

4- Bir farmakolojik ajan ile fissür iyileşmesi sağlanamazsa veya fissür nüks ederse başka bir ajan ile medikal tedavi uygulanabilir veya cerrahi tedaviye gidilebilir.

5- Bazı medikal tedavi ajanları (Lacidipine, L-Arainine jel gibi) henüz inceleme ve deneme aşamasındadırlar. Bazılarında ise (GTN, Botulinum toksin A gibi) yan etkiler tedaviyi yarıda bıraktıracak kadar şiddetli olabilmektedir. Şu an için en fazla gelecek vaat eden ajanlar Nifedipine pomad ve Diltiazem jeldir.

ÖZET

Fissura in-ano veya anal fissür anal kanalda genellikle Linea Dentatadan anal vergeye kadar uzanan anal kanal mukozasındaki defektir. Anal fissürler tüm yaş gruplarını etkilese de

çoğunlukla sağlıklı gençlerde ve sağlıklı erişkinlerde görülürler. Her ne kadar anal fissürlerin çoğu akut ve nispeten geçici olup spontan düzelse de, inatçı ve müdahale gerektirenler bir hayli morbiditeye neden olurlar. Internal sfinkterin fizyolojisi ve farmakolojisine yönelik son çalışmalar bu yapının sağlıkta ve hastalığındaki önemini ortaya koymuştur.

Güncel çalışmalar bu lezyonun görülmesi ve devamında primer faktörler olarak internal sfinkterin istirahat basıncının yükselmiş olması ve anal kanalın posterior orta hattaki iskemiye ortaya koymuştur. Yeni farmakolojik ajanlarla ilgili çalışmalar sonucu geçici şimik sfinkterotomi yapılarak anal fissür tedavisi sağlanmıştır.

Çalışma Dizayını: Anal fissürün ilk tedavisinde büyük oranda cerrahinin yerini alan son gelişmeler ve geçerli tedavi modaliteleri ile ilgili literatürler gözden geçirildi.

Efektif olarak şimik sfinkterotomiye sağlayan ve birçok fissürün iyileşmesine neden olan farmakolojik ajanların keşfi hastaların yaklaşık 2/3'ünün cerrahiden kaçınmasını sağlamıştır. Bu ilaçların çoğunun kısa sürede yüksek oranda yan etkileri mevcuttur. Fakat klinik deneyimlerle çoğu ilacın optimum dozları, doz aralıkları ve ilaçların uygulamada izlenecek yol henüz anlaşılmmıştır. Ayrıca bu medikal manipulasyonların tüm hastalara uygulanıp uygulanamayacağı açık değildir. Anal fissür tedavisi hastanın klinik profiline özel olmalıdır, özellikle yan etkilerin görülmesi kullanımlarını sınırlar ve bu ajanlar fissürün iyileşmesinde her zaman etkili değildir. Bununla birlikte bu dezavantajlara rağmen, akut ve kronik anal fissürlerde mükemmel ilk basamak tedavisi olmuşturlardır. Ayrıca şimik sfinkterotomi özellikle inflamatuvar barsak hastalığı, sifiliz, immün sistemin zayıfladığı virüs enfeksiyonlu (HIV enfeksiyonunu kapsayan) hastalarda uygundur.

Medikal tedavinin başarılı olmadığı durumlarda veya nüks fissürlerde cerrahi tedavi endikasyonu mevcuttur.

KAYNAKLAR

1. Lockhart Mummery JP. Diseases of the rectum and colon and their surgical treatment. Toronto: Mac Millan, 1934

2. Bennett R.C., Goligher J.C. Results of internal sphincterotomy for anal fissure. *BMJ*; 1962; 2: 1500-3
3. Lund J.N., Scholefield J.H. Aetiology and treatment of anal fissure. *Br J Surg*. 1996; 83: 1335-44
4. Griffin N., Acheson A.G., Tuna P., Sheard C., Glazebrook C., Scholefield J.H. Quality of life in patients with chronic anal fissure. *Colorectal Dis*. 2004; 6: 39-44
5. Keighley M.R.B., Williams N.S. Fissure-in-ano, Surgery of the anus, rectum and colon, Vol-1, 3rd ed. W.B.Saunders, London, 1993; 13: 428-55
6. Graham-Stewart C.W., Greenwood R.K., Lloyd-Davies R.W. Review of 50 patients with fissure-in-ano Surg. *Gynaecol Obstetr*. 1961; 113: 445-48
7. Flesher P.R., Schoetz D.J. Jr., Roberts P.L., Murrau J.J., Collier J.A. Anal fissure in Crohn's disease: A plea for aggressive treatment. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1137-43
8. Jonas M., Scholefield J.H. Anal Fissure. *Gastroenterol. Clin. N.Am.* 2001; 30: 167-181
9. Martin J.D. Postpartum anal fissure. *Lancet*; 1953; 271-3
10. Lock M.R., Thompson J.P.S. Fissure-in-ano: The initial management and prognosis *Br J Surg*. 1977; 64: 355-58
11. Mazier W.P. Hemorrhoids, fissures and pruritis ani Surg. *Clin. N.Am.* 1994; 74: 1277-92
12. Arabi Y., Alexander-Williams J., Keighley M.R.B. Anal pressures in hemorrhoids and anal fissures. *Am J Surg*. 1977; 134: 608-16
13. Keck J.O., Staniunas R.J., Collier J.A., Barrett R.C. Oster ME Computer generated profiles of the anal canal in patients with anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 72-9
14. Klosterhalfen B., Vogel P., Rixen H., Mittermayer C. Topography of the inferior rectal artery: A possible cause of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 43-52
15. Shouten, W.R. Briel J.W., Auwerda J.J.A. Relationship between anal pressure and anodermal blood flow *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 664-9
16. Frezza, E.E., Sandie F., Leoni G., Biral M. Conservative and surgical treatment in acute and chronic anal fissure: A study on 308 patients *Int J Colorect Dis* 1992; 7: 188-191
17. Das Gupta R., Franklin I., Pitt J., Dawson P.M. Successful treatment of chronic anal fissure with diltiazem gel *Colorectal Dis*. 2002; 4: 20-2
18. Jensen S.L. Treatment of first episodes of acute anal fissure: Prospective randomized study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran *BMJ* 1986; 292: 1167-69
19. Graziano A., Suidler-Lopez L., Lencinas S., Masciangioli G., Gualdrini U., Bissisio O. Long-term results of topical nitroglycerine in the treatment of chronic anal fissures are disappointing. *Tech Coloproctol* 2001; 5: 143-7
20. Hasegawa H., Radley S., Morton D.G., Dorricott N.J., Campell D.J. Audit of topical glyceryl trinitrate for treatment of fissure-in-ano *Ann R Coll Surg Engl*. 2000; 82: 27-30
21. Dorfman G., Levitt M., Platell C. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1007-10
22. Kennedy M.L., Sowter S., Nguyen H., et al. Glyceryl trinitrate ointment for the treatment of chronic anal fissure. Results of a placebo – controlled trial and long-term follow-up *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1000-6
23. Chaudhuri S., Pal A.K., Ackau A., Dey A., Chowdhury A., Santra A. Treatment of chronic anal fissure with topical glyceryl trinitrate: A double-blind, placebo-controlled trial *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 101-2
24. Scholefield J.H., Bock J.U., Marla B., Richter H.J., Athenasiadis S., et al. A dose finding study with 0,1%, 0,2% and 0,4% glyceryl trinitrate ointment in patients with chronic anal fissures. *Gut* 2003; 52: 264-9
25. Bailey H.R., Beck D.E., Billingham R.P., Bindrerirow S.R. et al. A study to determine the nitroglycerine ointment dose and dosing interval that promote the healing of chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1192-9
26. Cook T.A., Humphreys M.M. et al. Oral nifedipine reduces resting anal pressure and heals chronic anal fissure. *Br J Surg* 1999; 86: 1269-73
27. Ezri T., Susmallion S. Topical nifedipine vs topical glyceryl trinitrate for treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 805-808
28. Perrotti P., Bove A., Antropoli C., Molino D., Antropoli M., Balzano A., De Stefano G., Attena F. 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
29. Jonas M., Neal K.R., Abercrombie J.F., Scholefield J.H. A randomized trial of oral vs topical diltiazem for chronic anal fissures. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1074-8
30. Griffin N., Acheson A.G., Jonas M., Scholefield J.H. The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy *Colorectal Dis*. 2002; 4: 430-5
31. Ansaloni L., Bernabe A., Ghetti R., Riccardi R., Tranchino R.M. Oral lacidipine in the treatment of anal fissure. *Tech Coloproctol* 2002; 6: 79-82
32. Acheson A.G., Griffin N., Scholefield J.H., Wilson W.G. L-Arginine-induced relaxation of the internal anal sphincter

- is not mediated by nitric oxide. *Br J Surg* 2003; 90: 1155-62
33. Pitt J, Dawson PM, Halan Rİ, Boulos PP. A double-blind randomized placebo-controlled trial of oral. Indoramine to treat chronic anal fissures. *Colorectal Dis* 2001; 3: 165-8
34. Pitt J, Ojo-Aromokudu MD, Craggs MD. The role of alpha and beta adrenoceptors in chronic fissure-in-ano, *Colorectal Dis* 1999; 1: 55-9
35. Jost WH. One hundred case of anal fissure treated with botulin toxin: Early and long-term results. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 1029-32
36. Maria G, Birisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albenesse 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: 664-9
37. Lindsey I, Jones OM, Gunningham C, George BD, Mortensen NJ. Botulinum toxin as second-line therapy for chronic anal fissure failing 0,2 percent glycerol trinitrate *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 361-6.