

Anal Fissürde Semptom Süresinin Botulinum Toksini Uygulaması Sonrası Sonuçlara Etkisi

Duration of the Sympmtoms Influence the Outcome after Botulinum Toxin Injection in Anal Fissure

© Naciye Çiğdem Arslan, © Yaşar Özdenkaya

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Anal fissürde semptom süresinin botulinum toksini uygulaması sonrası tedaviye yanıtı ve nüks üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Mart 2016'dan itibaren anal fissür nedeniyle botulinum toksini uygulanan hastaların verileri incelendi. Takip süresi en az 18 ay olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalara internal sfinktere 4 kadrandan 100 IU botulinum toksin-A uygulandı. İşlem sonrası 7, 15, 30. günlerde poliklinik kontrolü ile; 3, 6, 12 ve 18. aylarda telefonla aranarak değerlendirme yapıldı. Botulinum toksini uygulamasına yanıtı ya da nüks başarısızlık olarak kaydedildi. Semptom süresi ve başarısızlık arasındaki ilişki alıcı işletim karakteristiği analizi ile araştırıldı ve bulunan kesme değerine göre iki gruba ayrılan botulinum toksini uygulanan hastalar aynı dönemde lateral internal sfinkterotomi ile tedavi edilmiş hastalarla karşılaştırıldı.

Bulgular: Botulinum toksini uygulanan 56 hastada ortalama yaş 33,1±9,4 idi. Hastaların 39'u (%69,6) kadındı. Ortalama semptom süresi 8,5±7,4 aydı. Ortanca 21 (18-28) aylık izlem süresinde 47 (%83,9) hastada iyileşme oldu. Semptom süresinin 8,5 aydan uzun olması tedavi başarısızlığını öngörmekteydi (Eğri altındaki alan: 0,721, güven aralığı: 0,500-0,942, p=0,037). Hastalar semptom süresine göre 2 gruba ayrılarak aynı dönemde lateral internal sfinkterotomi yapılan 32 hasta ile sonuçları karşılaştırıldı. İyileşme oranları semptom süresi uzun olan botulinum toksini grubunda %61,1, semptom süresi kısa olan botulinum toksini grubunda %94,7 ve lateral internal sfinkterotomi grubunda %96,2 idi (p=0,003). Botulinum toksini uygulaması sonrası 1 hastada lokal hematoma, lateral internal sfinkterotomi uygulaması sonrası 1 (%3,1) hastada minör inkontinens görüldü.

Sonuç: Anal fissür tedavisinde botulinum toksini uygulaması semptom süresi kısa olan hastalarda lateral internal sfinkterotomi ile benzer etkinliktedir. Botulinum toksini uygulamasında hasta seçimi tedavi başarısını etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Botulinum toksini, anal fissür, lateral internal sfinkterotomi

ABSTRACT

Aim: To assess the effect of duration of the symptoms on outcome after botulinum toxin injection in anal fissure treatment

Method: Data of the patients who underwent botulinum toxin injection for chronic anal fissur were reviewed. Patients with a minimum follow-up of 18 months were included. One-hundred IU botulinum toxine was injected in the internal anal sphincter through 4 quadrants. Follow-up was carried out by clinic visits on post-procedure days 7, 15 and 30 and by telephone survey in 3, 6, 12 and 18th months. Refractory symptoms or recurrence were recorded as failure. The relationship between duration of the symptoms and failure was investigated and a cut-off value was determined. Patients were divided into two groups according to duration of the symtoms and outcome was compared with the patients who underwent lateral internal sphincterotomy within the same period.

Results: There were 56 patients fulfilling inclusion criteria. Mean age was 33.1±9.4 and 39 (69.6%) patients were female. Presence of the symptoms longer than 8.5 months was predicting treatment failure (Area under curve: 0.721, confidence interval: 0.500-0.942, p=0.037). There were 38 patients in shorter symptoms group, 18 patients in longer sympmtoms group and 32 patients in lateral internal sphincterotomy group. The compelte healing rates after 21 (18-28) months of median survival were 61.1% in longer symptom botulinum toxin group, 94.7% in shorter symptom botulinum toxin group and 96.2% in lateral internal sphincterotomy group (p=0.003). One patient in botulinum toxin groups had local hematoma and one (3.1%) had minor incontinence in lateral internal sphincterotomy group.

Conclusion: Botulinum toxin has similar outcome with lateral internal sphincterotomy in patients with shorter suration of sympmtoms. Proper patient selection may enhance the success of the treatment in chronic anal fissur.

Keywords: Botulinum toxin, anal fissure, lateral internal sphincterotomy



Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Naciye Çiğdem Arslan,
İstanbul, Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 531 389 09 75 E-posta: cigdemarslan@hotmail.it ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2282-7207
Geliş Tarihi/Received: 29.06.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 24.10.2018

Giriş

Anal fissür (AF) anal kanaldan dentat çizgiye uzanan ağrılı bir yırtıktır. Kesin patofizyolojisi bilinmemekle birlikte anal tonusta artış, azalmış anodermal kan akımı ve lokal iskemi sorumlu tutulan mekanizmadır.¹ Hastaların çoğunda değişik derecelerde kabızlık ve dışkılama sorunları vardır. Bu hastalar ağrı, artmış anal tonus ve zorlu dışkılamanın birbirini tetiklediği bir kısır döngü içindedir. Bu döngü kronik inflamasyon ve iyileşmeyen, iskemik bir ülserle sonuçlanır. Semptomların 8 haftadan daha uzun sürmesi kronik AF olarak tanımlanır.² Kronik AF'de genellikle anal kanaldaki yırtıktan internal sfinkter lifleri görünmektedir. Hipertrofik anal papilla ve skin tag eşlik edebilir. Topikal nitratlar ve kalsiyum kanal blokörleri hastaların yarısından fazlasında yakınmaları giderir ancak %50'ye varan nüks oranları ve yan etkiler topikal tedavilerin kronik AF'de kullanımını sınırlandırmaktadır.^{3,4} Kronik AF'de en etkin tedavi yöntemi lateral internal sfinkterotomidir (LİS) ve seçilmiş hastalarda topikal tedavilerle başarısızlık beklenmeden ilk basamak olarak kullanımı önerilmektedir.⁽²⁾ Birçok randomize kontrollü çalışmada LİS sonrası iyileşme oranlarının topikal nitrat, kalsiyum kanal blokörleri ve botulinum toksini (BT) tedavilerine göre daha yüksek ve nüksün daha az olduğu gösterilmiştir.^{5,6,7} Ancak LİS sonrası inkontinens oranları halen %8-30 gibi yüksek düzeylerde bildirilmektedir.^{8,9}

BT AF tedavisinde topikal tedavilerle karşılaştırıldığında benzer iyileşme oranları ve daha düşük yan etki profili sunan güvenilir ve etkin bir yöntemdir.^{10,11,12} Kalıcı yan etkileri olmaması, kolay uygulanabilirliği ve tekrarlanabilir olması BT'yi LİS'e alternatif olarak gündeme getirmiştir. Amerikan Kolorektal Cerrahlar Derneği (ASCRS) 2017 kılavuzunda kronik AF tedavisinde ilk basamakta BT ve topikal tedavilerin eşit etkinlikte olduğu, topikal tedavilere yanıtı olmayan hastalarda ikinci basamak olarak BT'nin daha iyi iyileşme oranlarıyla sonuçlandığı ve bu grupta BT'nin ilk seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.² Yeni bir meta-analizde de LİS'nin etkinliği vurgulanmış ancak yüksek postoperatif komplikasyon oranları nedeniyle tedavi seçiminde risk-fayda analizinin göz önünde bulundurulması önerilmiştir.¹³

Kronik AF tedavisinde hangi hastada hangi tedavinin en etkin ve güvenilir olduğuna dair algoritmalar ve geniş kabul gören kılavuzlar halen yoktur. Literatürde bu konuyla ilgili fazla bilgi olmasa da yakınmaları çok uzun süredir olan, hipertrofik papilla ve skin tag gibi kronik inflamasyon bulgularının ve kronik kabızlığın eşlik ettiği hastalarda klinik pratikte konservatif tedaviler yerine LİS tercih etme eğilimi vardır. BT gibi daha az girişimsel olan yöntemlerden hangi hastaların fayda görebileceği belirlenirse tedavi sonrası başarısızlık ve maliyetler azaltılabilir; cerrahi tedavinin

komplikasyonlarından kaçınılabilir. Çalışmamızda semptom süresi daha kısa olan hastaların BT uygulamasından daha çok fayda görebileceği hipoteziyle semptom süresinin sonuçlara etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada AF nedeniyle tedavi edilen hastaların kaydedilmiş verileri retrospektif olarak kullanılmıştır. Tüm hastalar tedavi seçeneklerinin sonuçları ve komplikasyonları hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Ayrıca verilerinin kaydedilmesi ve çalışmalarda kullanılmasıyla ilgili bilgilendirilmiş yazılı onamları alınmıştır. Çalışma için üniversite etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmacıların akut AF tedavisindeki ilk basamak yaklaşımı 8 haftalık topikal diltiazemli pomad, bol lifli diyet, dışkı yumuşatıcılar ve sıcak su oturma banyosudur. Yakınmaları 8 haftadan daha uzun olan hastalar daha önceki topikal tedavi öyküsünden bağımsız olarak kronik AF olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalara ilk basamak tedavide BT ya da LİS önerilmiştir. Yaş, cins, doğurganlık, kontinens, sosyo-ekonomik koşullar ve hasta isteği değerlendirilerek tedavi yöntemi kararlaştırılmıştır. Çalışma için bu yaklaşımın standart olarak uyguladığı ve BT uygulamasına başlanılan Mart 2016 tarihinden itibaren AF nedeniyle tedavi edilen hastaların bilgileri geriye yönelik olarak incelendi. Kronik AF nedeniyle BT ya da LİS uygulanan ve izlem süresi en az 18 ay olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen enflamatuvar barsak hastalığı, malignitesi, geçirilmiş anorektal cerrahisi ve eşlik eden başka perianal patolojisi (anal fistül, hemoroid, vb) olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Tüm hastalarda AF tanısı öykü ve rektal dijital muayene ile konuldu. Sekiz haftadan uzun süren yakınmalarla birlikte anal kanalda yerleşmiş ülser ya da yırtık kronik AF olarak değerlendirildi. Eşlik eden hipertrofik papilla ve/veya skin tag varlığı kaydedildi. Anal tonus rektal muayene sırasında cerrah tarafından öznel olarak düşük, normal ve yüksek olarak kaydedildi. Ekonomik nedenlerle her hastada uygulanmadığından anal manometrik inceleme sonuçları çalışmada kullanılmadı. Kronik kabızlık tanısı Rome IV kriterleriyle konuldu.¹⁴

Botulinum Toksini Uygulaması

İşlemler kendi isteğiyle genel anestezi alan bir hasta dışında poliklinik koşullarında anestezi olmadan yapıldı. Liyofilize 100 IU BT Tip-A (BOTOX, Alergan, CA, USA) 1 cc serum fizyolojik ile dilüe edilerek 26-G enjektörle internal anal sfinktere saat 12, 3, 6 ve 9 olmak üzere 4 kadrana 25'er ünite olarak uygulandı.

Lateral Internal Sfinkterotomi

Ameliyatlar spinal anestezi altında ameliyathanede gerçekleştirildi. Litotomi pozisyonunda saat 3 hizasından

yapılan insizyondan elektrokoterle internal sfinkter bölündü. Yara açık bırakıldı. Hastalar ameliyat sonrası aynı gün taburcu edildi.

İzlem

Tüm hastalar işlem sonrası 7, 15 ve 30. günlerde poliklinikte muayene edildi. Yakınmalar, fissür epitelizeasyonu ve komplikasyonlar değerlendirildi. İnkontinens tanısında Cleveland Klinik İnkontinens Skoru kullanıldı.¹⁵ İlk 30 gün sonunda iyileşme olan hastalara yakınmaları olması halinde polikliniğe başvurmaları önerildi. Tüm hastalar 3, 6, 12 ve 18. aylarda telefonla aranarak nüks açısından sorgulandı. Telefonla sorgu sırasında yakınması olan hastalar muayeneye çağırıldı.

Semptomların tamamen geçmesi ve fissürde epitelizeasyon olması tam iyileşme “başarılı tedavi” olarak kabul edildi. Uygulama sonrası 30. gün kontrolünde hastanın halen ağrı ya da kanamadan yakınması fissür epitelizeasyonundan bağımsız olarak tedaviye yanıtızsızlık olarak kabul edildi. Tam iyileşme gerçekleştikten sonra yakınmaların yeniden ortaya çıkması nüks olarak tanımlandı. Tedaviye yanıtızsızlık ve nüks durumunda hastalara yeniden BT uygulaması ya da LİS önerildi. Yanıtızsızlık ve nüks görülen hastalar “başarısız tedavi” olarak kaydedildi.

Çalışma Grupları

BT uygulamasının başarısı için belirleyici olacak bir semptom süresi kesme değeri hesaplandı ve hastalar semptom süresine göre iki gruba ayrıldı. Semptom süresi kısa olan ve semptom süresi uzun olan hasta gruplarının sonuçları aynı dönemde LİS uygulanan hastaların sonuçları ile kıyaslandı.

İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS 21 programı ile yapıldı. Değişkenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi, sürekli değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örnekler *t* testi kullanıldı. Tedavi başarısızlığını öngören faktörlerin kesme değerleri ROC analizi ile belirlendi.

Bulgular

Mart 2016-Temmuz 2018 arasında 117 hastaya AF nedeniyle tek cerrah tarafından BT uygulandı. İzlem süresi 18 aydan kısa olan 38 hasta çalışmaya alınmadı. Eşlik eden başka perianal patoloji nedeniyle 13 hasta, geçirilmiş anorektal cerrahi nedeniyle 4 hasta, enflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle 2 hasta, malignite nedeniyle 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. Üç hastaya 3. ay kontrollerinden sonra ulaşamadı. Çalışmaya toplam 56 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 33,1±9,4 (dağılım, 18-57), 39 (%69,6) hasta kadın ve 17 (%30,4) hasta erkek idi. Ortalama semptom süresi 8,5±7,4

(dağılım, 2-36) ay, kabızlık süresi 18,9±34 (dağılım, 2-200) aydı. Hastaların 35'inde (%62,5) kronik kabızlık vardı. Kadın hastaların 11'inde (%28,2) semptomların başlangıcı gebelik ya da doğumla ilişkiliydi. Detaylı demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

İlk 30 gün sonunda 53 (%94,6) hastada tam iyileşme görüldü. Üç (%5,4) hasta tedaviye yanıtızsızdı. Bunlardan birine yeniden BT, ikisine LİS uygulandı ve hepsinde tam iyileşme oldu.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

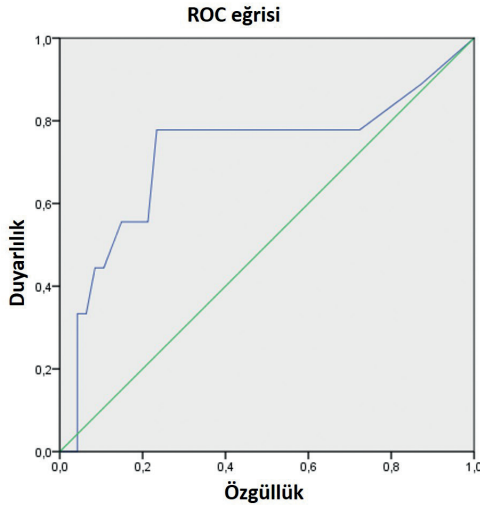
	n (%)
Yaş (yıl, ort ± SS)	33,1±9,4
Cins	
Kadın	39 (69,6)
Erkek	17 (30,4)
Semptom süresi (ay, ort ± SS)	8,5±7,4
Kabızlık süresi (ay, ort ± SS)	18,9±34
Kronik kabızlık	
Hayır	22 (33,8)
Evet	42 (66,2)
Önceki medikal tedavi	
Hayır	11 (19,6)
Evet	45 (80,4)
Fissür yeri	
Posterior	50 (89,3)
Anterior	4 (7,1)
Birden fazla	2 (3,6)
Skin tag/anal papilla	
Hayır	25 (44,6)
Evet	31 (55,4)
Anal tonus	
Normal	13 (23,2)
Yüksek	43 (76,8)
Gebelik/doğum ile ilişki	
Hayır	28 (71,8)
Evet	11 (28,2)
Sonuç	
Tam iyileşme	47 (83,9)
Yanıtızsız	3 (5,4)
Nüks	6 (10,7)
Nükse kadar geçen süre (ay, ort ± SS)	7,3±1,9

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

Tablo 2. Botulinum toksini uygulanmış hastaların semptom süresine göre alt grup analizleri ve aynı dönemde lateral internal sfinkterotomi yapılan hastalarla karşılaştırılması

	BT (n=56)		LİS (n=32)	p
	Semptom süresi <8,5 ay (n=38)	Semptom süresi ≥8,5 ay (n=18)		
Yaş (yıl, ort ± SS)	33,2±9,3	32,7±10,2	30±9,1	0,151
Cins				0,318
Kadın	28	11	21	
Erkek	10	7	11	
Sonuç				0,003
Tam iyileşme	36 (%94,7)	11 (%61,1)	31 (%96,2)	
Yanıtsız	-	3 (%16,6)	-	
Nüks	2 (%5,3)	4 (%22,2)	1 (%3,1)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BT: Botulinum toksini, LİS: Lateral internal sfinkterotomi



Şekil 1. Semptom süresi ve tedavi başarısı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi (eğri altındaki alan: 0,721, güven aralığı: 0,500-0,942, p=0,037)

İkinci kez BT uygulanan hastada 5. ayda nüks görüldü. Bu üç hasta başarısız tedavi grubunda değerlendirildi. İzlemede 6 hastada ortalama 7,3±1,9 ayda AF nüksetti. Bu hastaların hepsinde LİS sonrası tam iyileşme gerçekleşti. Hiçbir hastada işlem sonrası inkontinens görülmedi. Bir (%1,7) hastada anal bölgede lokal hematoma gelişti ve 1 hafta içinde kendiliğinden geriledi.

Ortanca 21 (18-28) ay izlem sonunda 47 (%83,9) hastada tam iyileşme mevcuttu. Yanıtsız 3 hasta ve nüks saptanan 6 hasta ile birlikte hastaların %16,1'i başarısız tedavi olarak kaydedildi. Ortalama semptom süresi tedavinin başarılı olduğu hastalarda 7,5±6,68 ay, tedavinin başarısız olduğu hastalarda 13,8±8,9 aydı (p=0,017). Semptom süresinin 8,5 aydan uzun olması %78 duyarlılık ve %77 özgüllükle tedavi başarısızlığını öngörmekteydi (eğri altındaki alan: 0,721, güven aralığı: 0,500-0,942, p=0,037) (Şekil 1).

Mart 2016'dan itibaren çalışmacılar tarafından kronik AF nedeniyle LİS uygulanmış 51 hastanın verileri incelendi. On sekiz aylık takip süresini doldurmayan ya da takip dışı olan 13 hasta, eşlik eden perianal hastalık nedeniyle 5 hasta, daha önce hemoroidektomi olan 1 hasta çalışmadan çıkarıldı. BT uygulanan hastalar analizlerimiz sonucunda bulduğumuz 8,5 aylık kesme değerine göre gruplandırılarak aynı dönemde LİS uygulanmış ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 32 hasta ile karşılaştırıldı. BT uygulanmış hastalardan semptom süresi 8,5 aydan kısa olanlarda tam iyileşme oranı (%94,7) LİS yapılan hastalardaki tam iyileşme oranı (%96,2) ile benzerken, BT uygulanan hastalardan semptom süresi 8,5 aydan daha uzun olanlarda (%61,1) anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,003) (Tablo 2). Hastalardan LİS grubundaki birinde (%3,1) minör inkontinens gelişti (Cleveland Klinik inkontinens Skoru: 4).

Tartışma

AF tedavisinde en etkili yöntem LİS'dir. Her ne kadar gününbirlik bir işlem olsa da LİS genel ya da spinal anestezi altında uygulanır ve işlem sonrasında anüste ağrılı ve akıntılı bir yara meydana gelir. İnkontinens dışındaki ağrı, kanama, perianal sepsis, hematoma gibi daha az önemli görülen komplikasyonlar literatürde çok iyi araştırılmamış olsa da klinik pratikte oldukça baş ağrıtıcı olabilmektedir. Bu nedenle AF tedavisinde daha az girişimsel tedaviler her zaman ilgi odağı olmuştur. Topikal kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlardan oluşan medikal tedavi seçenekleri tatmin edici uzun dönem sonuçlar sunmamaktadır.^{3,4} Bu tedavilere hasta uyumunun düşük olması ve nitratların neden olduğu baş ağrısı da başarısızlıkla ilişkilendirilmiştir.⁽¹⁶⁾ Medikal tedavi günümüzde akut AF tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır.²

İnternal anal sfinkterde geçici felç yaratarak etki gösteren BT, LİS'e alternatif daha az girişimsel ve güvenli bir seçenektir. Anal BT uygulamasında genel kabul görmüş doz ve enjeksiyon noktaları yoktur. 2016'da yayımlanan iki meta-analizde iyileşme, inkontinens ve nüks açısından BT'nin doz bağımlı bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmış, ancak çalışmaların çok heterojen ve takip sürelerinin kısa olduğu vurgulanmıştır.^{17,18} Her iki meta-analizde enjeksiyon noktaları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Daha yeni ve medyan takip süresi 25 ay olan bir çalışmada yüksek doz (80-100 IU) BT'nin düşük doza (20-40 IU) göre hasta tatmini (%90'a %78, $p=0,05$) ve nüks (%23'e %53, $p=0,0001$) açısından daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. İki grupta da uzun dönem inkontinens bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastalara 100 IU BT uygulandı ve inkontinens gözlenmedi.

Topikal nitrat ve BT'yi karşılaştıran 393 hasta ve 6 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını sunan bir meta-analizde tedaviye yanıtızlık BT için %28,6, nitratlar için %42,1 olarak bildirilmiştir ($p=0,24$).¹² Çalışmamızda tedaviye yanıtızlık oranı %5,4'tür. Bu oran 8,5 aydan uzun zamandır yakınmaları olan hastalarda %16,6'ya çıkmaktadır. Aynı meta-analizde BT ve nitrat sonrası nüks %18,5 ve %25,1'dir ($p=0,22$). Geçici inkontinens oranı BT sonrası (%10,4) nitratlara (%4,4) göre yüksek iken ($p=0,06$) genel yan etkiler açısından BT nitratlarda göre daha üstün bulunmuştur (%33'e %6,4, $p=0,01$). Bu meta-analizdeki çalışmalarda topikal tedavi süreleri, BT dozları ve izlem süreleri çok heterojen, ayrıca kronik AF ve iyileşmeyle ilgili tanımlar değişkendir. Bu sonuçlar klinik pratikte AF tedavisiyle ilgili kafa karışıklığını destekler niteliktedir.

Başka bir meta-analizde anal dilatasyon, LİS, anoplasti ve/veya fissürektomi, BT ve topikal tedavilerle ilgili 3268 hasta içeren 44 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir.¹³ Medyan izlem süresi 2 yıl olan bu analizde tam iyileşme oranları BT ve LİS için %25-96 ve %38-100'dür. İnkontinens oranları BT için %0-10, LİS için %0-44'tür. Bizim çalışmamızda BT sonrası inkontinens gelişmedi, LİS uygulanan 1 (%3,1) hastada minör inkontinens gelişti. Bu meta-analizde BT sonrası başarısızlık oranları %0-78'dir. Bizim hastalarımızda BT sonrası başarısızlık oranı %16 idi. Bu oran semptom süresi kısa olan hastalarda LİS'le (%3,1) kıyaslanabilir bir değer olan %5,3'e düşmektedir.

Kronik AF tedavisinde ilk basamak tedavi olarak kullanımı giderek yaygınlaşan BT için geniş kabul görmüş hasta seçim kriterleri ve algoritmalar yoktur. Klinisyenler genellikle hasta bazında yarar-risk analizi yaparak tedavi seçeneğini bireysel olarak belirlemektedir. Literatürde bu görüşü destekleyecek kanıt olmasa da semptom süresi uzun olan ve kronik kabızlığın eşlik ettiği hastalarda cerrahi tedavinin daha iyi sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Teorik olarak,

sfinkter spazmı ve anal travma ile ilişkili faktörler BT etkisi geçtikten sonra devam ediyorsa hastalığın nükssetmesi kolaylaşacaktır. Uzun süreli semptomları olan hastalarda bu olasılığın daha yüksek olduğuna inanıyoruz.

BT uygulaması sonrası yanıtızlık ya da nüks için risk faktörlerinin belirlenmesi BT'den daha fazla fayda görecektir hastaların seçimini olanaklı hale getirebilir. Literatürde BT uygulaması sonrası nüksle ilişkili faktörleri araştıran çok az çalışma mevcuttur.^{19,20} Bu çalışmalarda işlem sonrası 30. gün kontrolünde halen ağrı olması ve anal tonusun yüksek olmaması nüksle ilişkili bulunmuştur. 2015'te İran'da 99 hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada parsiyel LİS ve topikal diltiazemle kombine uygulanan BT'nin sonuçları karşılaştırılmıştır.²¹ Bir yıllık izlem sonunda iyileşme oranları BT + diltiazem grubunda %65, LİS grubunda %94 olarak bulunmuştur. Semptom süresi 12 aydan kısa olan hastalarda hem BT hem LİS için iyileşme oranları %100 olarak bildirilmiştir. Semptom süresi 12 aydan uzun olan hastalarda LİS ve BT + diltiazemin tam iyileşme oranları %86 ve %23'tür ($p<0,001$). Biz bu çalışmadan farklı olarak semptom süresinin öngörücü değerini istatistiksel olarak hesapladık ve kendi serimizde 8,5 aydan daha kısa süreli semptomları olan hastalarda BT'nin daha iyi sonuçlar verdiğini gördük. Bizim çalışmamızdaki hastalarda BT uygulaması ya da LİS ile birlikte herhangi bir topikal tedavi uygulanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları geriye yönelik tasarım ve hasta sayısının az olmasıdır. Geriye yönelik tasarım nedeniyle tedavi seçenekleri randomize edilmemiştir. Ayrıca gerek hasta sayısının azlığı gerekse verilerdeki eksiklikler nedeniyle LİS uygulanan hastalarda semptom süresine göre bir alt gruplandırma yapılmamıştır. Takip süremiz literatürdeki diğer çalışmalar ve nükslerin çoğunun ilk 12 ay içinde bildirildiği düşünülürse yeterlidir.

Anal BT uygulaması az girişimsel, güvenli ve etkin bir tedavidir. İyileşme oranları yüksek ancak yanıtızlık ve nüks oranları LİS'le kıyaslandığında halen tatmin edici değildir. Semptom süresi kısa olan kronik AF hastalarında anal BT uygulaması daha başarılı sonuçlar verebilir. Daha geniş randomize kontrollü çalışmalarla BT'den daha fazla yarar görecektir hasta grubu belirlenebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay numarası: 10840098-604.01.01-E.45124).

Hasta Onayı: Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ç.A., Konsept: N.Ç.A., Y.Ö., Dizayn: N.Ç.A., Y.Ö., Veri Toplama veya İşleme: N.Ç.A., Y.Ö., Analiz veya Yorumlama: Y.Ö., N.Ç.A., Literatür Arama: Y.Ö., Yazan: N.Ç.A., Y.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Schouten WR, Briel JW, Auwerda JJA, De Graaf EJR. Ischaemic nature of anal fissure. *Br J Surg* 1996;83:63-65.
2. Stewart DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Dis Colon Rectum* 2017;60:7-14.
3. Berry SM, Barish CF, Bhandari R, Clark G, Collins GV, Howell J, Pappas JE, Riff DS, Safdi M, Yellowlees A. Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol* 2013;13:106.
4. Pardhan A, Azami R, Mazahir S, Murtaza G. Diltiazem vs. Glyceryl trinitrate for symptomatic relief in anal fissure: A randomised clinical study. *J Pak Med Assoc* 2014;64:510-513.
5. Arroyo A, Pérez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical (botulinum toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: Long-term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 2005. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.06.045.
6. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, Paroutoglou G, Dimiropoulos S, Souparis A, Atmatzidis K. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: Long-term follow-up. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:179-183.
7. Brown CJ, Dubreuil D, Santoro L, Liu M, O'Connor BI, McLeod RS. Lateral internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin for healing chronic anal fissure and does not compromise long-term fecal continence: Six-year follow-up of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2007;50:442-448.
8. Hyman N. Incontinence after Lateral Internal Sphincterotomy: A Prospective Study and Quality of Life Assessment. *Dis Colon Rectum* 2004;47:35-38.
9. Menteş BB, İrkörücü O, Akin M, Leventoğlu S, Tatlıcioğlu E. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003;46:232-237.
10. Berkel AEM, Rosman C, Koop R, van Duijvendijk P, van der Palen J, Klaase JM. Isosorbide dinitrate ointment vs botulinum toxin A (Dysport) as the primary treatment for chronic anal fissure: a randomized multicentre study. *Colorectal Dis* 2014;16:O360-366.
11. Sajid MS, Vijaynagar B, Desai M, Cheek E, Baig MK. Botulinum toxin vs glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2008;10:541-546.
12. Sahebally SM, Meshkat B, Walsh SR, Beddy D. Botulinum toxin injection vs topical nitrates for chronic anal fissure: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Color Dis* 2018;20:6-15.
13. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, Schmied BM, Herold A, Post S, Marti L. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol* 2017;52:663-676.
14. Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:126-134.
15. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG, Wexner SD, Bliss D, Lowry AC. Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: the fecal incontinence severity index. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1525-1532.
16. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003431.
17. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, Studniarek A, Ledwosifski W, Paszkowski J, Drews M, Banasiewicz T. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg* 2016;40:3064-3072.
18. Lin JX, Krishna S, Su'A B, Hill AG. Optimal Dosing of Botulinum Toxin for Treatment of Chronic Anal Fissure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 2016;59:886-894.
19. Dat A, Chin M, Skinner S, Farmer CI, Wale R, Carne P, Bell S, Warrier SK. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: Where are we at currently? *ANZ J Surg* 2017;87:E70-E73.
20. Chan DL, Ravindran P, White SI. Anal tone may predict recurrence after botulinum toxin for chronic anal fissure. *ANZ J Surg* 2018;88:385-386.
21. Gandomkar H, Zeinoddini A, Heidari R, Amoli HA. Partial lateral internal sphincterotomy versus combined botulinum toxin A injection and topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissure: A randomized clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2015;58:228-234.