



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

**ANAL FİSSÜRDE BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONUNA
EK OLARAK UYGULANAN TOPIKAL DİLTİAZEM
TEDAVİSİNİN İYİLEŞME VE NÜKS ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. EMRE KARAGÖZ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2022



T.C
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ

**ANAL FİSSÜRDE BOTULİNUM TOKSİN ENJEKSİYONUNA
EK OLARAK UYGULANAN TOPIKAL DİLTİAZEM
TEDAVİSİNİN İYİLEŞME VE NÜKS ÜZERİNE ETKİSİNİN
RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr.EMRE KARAGÖZ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: Dr.Öğr.Üyesi UYGAR DÜZCİ

Bu Araştırma için Etik Kurul Onayı, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/02/2022 Tarihinde 89 karar numarası ile verilmiştir

İSTANBUL-2022

KABUL VE ONAY

T.C İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

UZMANLIK TEZİ İNCELEME-DEĞERLENDİRME TUTANAĞI*

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği' nin 19' uncu maddesi gereğince yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisinin uzmanlık tezinin inceleme ve değerlendirilmesi 09/03/2022 tarihinde saat 10:00' da yapılmıştır.

Tez İnceleme jürisinin değerlendirmesi sonucu uzmanlık tezi hakkında;

- OY BİRLİĞİ ile OY ÇOKLUĞU ile
 KABUL DÜZELTME RED

kararı verilmiştir.

TEZ İNCELEME-DEĞERLENDİRME JÜRİ ÜYELERİ	İMZASI
ASİL ÜYE Prof.Dr.Mustafa ÖNCEL	
ASİL ÜYE Prof.Dr.Yunus Emre ALTUNTAŞ	
ASİL ÜYE Doç.Dr.Naciye Çiğdem ARSLAN	

ETİK İLKE VE KURALLARA BEYAN

“Anal Fissürde Botulinum Toksin Enjeksiyonuna Ek Olarak Uygulanan Topikal Diltiazem Krem Tedavisinin İyileşme ve Nüks Üzerine Etkisinin Retrospektif Analizi” isimli çalışmanın kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tez Sahibinin

Adı ve Soyadı: Dr. Emre KARAGÖZ

İmza:

ÖN SÖZ

Zorlu cerrahi uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde benden emek, destek, hoşgörü ve sabrını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim, akademik süreçte rol model olarak yolumu aydınlatan, literatür okumayı sevdiren Genel Cerrahi Anabilim Başkanımız sayın hocam; Prof.Dr.Mustafa ÖNCEL 'e

Cerrahi eğitimim süresince hoşgörüsünü ve değerli bilgilerini esirgemeyen, zorlu nakil ameliyatlarını bana sevdiren ve bu süreçlerde interaktif olarak keyifle çalıştığım hayatım boyunca sevgi ve saygıyla anacağım Prof.Dr.Murat Dayangaç hocama, bu meşakkatli yolda mesleğimde en iyi şekilde yetişmem için teorik ve pratik uygulamalarla benden kıymetli bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ayrıca akademik süreçlerde psikososyal manevi desteklerini ve etkilerini unutamayacağım, İstanbul Medipol Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, sayın hocalarım; Prof.Dr.Cem GEZEN, Prof.Dr.Onur Yaprak, Prof.Dr. Hüseyin Çağatay Aydın, Doç.Dr.Mustafa HAKSAL, Doç.Dr.Nuri OKKABAZ, Doç.Dr.Yaşar ÖZDENKAYA, Doç.Dr.Pelin BASIM'a

Asistanlığım boyunca meslektaşlarım olarak saygı ve hoşgörüsüyle yaklaştığım, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımızda fedakârca çalışan servis, poliklinik ve ameliyathane personeline, tez çalışmamda desteğinden dolayı minnettar olduğum, Dr. Bora Cem Karakoç'a

İlim yolunda her daim yanımda olan, bu yolda tüm adımları beraber attığım, maddi ve manevi desteklerini hayatım boyunca benden sakınmayan sevgili aileme,

ve tez çalışmam süresince araştırmamın her aşamasında yardımcı olan, yoğun çalışma şartlarına rağmen benden desteğini esirgemeyen, eğitimime zaman ayıran Dr.Öğr.Üyesi Uygur DÜZCİ ve Doç.Dr.Naciye Çiğdem ARSLAN hocama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre KARAGÖZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KABUL VE ONAY	iii
ETİK İLKE VE KURALLARA BEYAN	iv
ÖN SÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi-vii
KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
ÖZET	1-2
ABSTRACT	3-4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5-6
2. GENEL BİLGİLER	6-29
2.1. Anorektumun Embriyolojisi.....	6-7
2.2. Anorektumda Anatomi ve Histoloji.....	7-14
2.2.1. Rektum Histolojisi.....	7
2.2.2. Rektum Anatomisi.....	8-9
2.2.3. Anal Kanal Anatomisi ve Histolojisi.....	9-10
2.2.3.1. Perianal Sfinkterler.....	9-10
2.2.3.1.1. Pelvik Taban ve Levator Ani.....	10
2.2.4. Rektum ve Anal Kanal Vaskülaritesi.....	10-11
2.2.5. Rektumun ve Anal Kanalın Lenfatik Drenajı.....	11
2.2.6. Pelvik Taban, Rektum ve Anal Kanalın İnnervasyonu.....	12-13
2.2.7. Anorektal Bölge Fossaları.....	14
2.3. Rektum ve Anal Kanal Fizyolojisi.....	14-20
2.3.1. Kontinensin Bileşenleri.....	14-16
2.3.2. Defekasyonun Fizyolojisi.....	17-20
2.3.3. İnkontinans.....	20-21
2.4. Anal Fissür.....	21-29

2.4.1. Klinik Bulgu ve Tanı.....	21-22
2.4.2. Tedavi.....	22-29
2.4.2.1. Kimyasal Sfinkterotomi.....	23-27
2.4.2.1.1. Topikal Nitrogliserin.....	24
2.4.2.1.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	24-25
2.4.2.1.3. Botulinum Toksini.....	25-27
2.4.2.2. Cerrahi Tedavi.....	27-29
2.4.2.2.1. Anakutanöz Flep.....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	30-32
3.1 Anal Botulinum Toksin Uygulaması.....	31
3.2. Topikal Diltiazemli Krem.....	31
3.3. İzlem.....	31
3.4. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	32-38
5. TARTIŞMA.....	38-42
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44-49

KISALTMALAR

AF: Anal Fissür

ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons

BT: Botulinum Toksini

BT-A: Botulinum Toksini Serotip A

DP: Diltiazemli Pomad

EAS: Eksternal Anal Sfinkter

Fİ: Fekal İnkontinans

GTN: Gliseril Trinitrat

İAS: İnternal Anal Sfinkter

İMA: İnterior Mezenterik Arter

KKB: Kalsiyum Kanal Blokerleri

LİS: Lateral internal sfinkterotomi

NO: Nitrik oksit

Ort: Ortalama

Otc: Ortanca

RAIR: Rektoanal inhibitör refleks

SS: Standart sapma

S3: Üçüncü Sakral vertebra

S4: Dördüncü Sakral vertebra

S2: İkinci Sakral Vertebra

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	34
Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arasında dağılımı...36	
Tablo 3. Tedaviye yanıt ve sonlanım noktaları	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Akış Şeması.....33



ÖZET

Amaç: Anal fissürde botulinum toksin enjeksiyonuna ek olarak uygulanan topikal diltiazemli pomad tedavisinin semptomatik iyileşme ve nüks oranları üzerine olan etkisini araştırmak.

Yöntem: Ekim 2017-Şubat 2022 tarihleri arasında anal fissür tanısıyla botulinum toksin enjeksiyonu uygulanan ve botulinum toksini enjeksiyonuna ek topikal diltiazemli pomad uygulanan iki ayrı gruptaki hastaların verileri analiz edildi. Hastalardan takip süresi en az 18 ay olanlar çalışmamıza dahil edildi. Hastalara internal anal sfinktere 4 ayrı kadrandan 100 IU Botulinum Toksin Serotip A uygulandı. Hastalara işlem sonrası 3.gün, 10.gün ve 2.ay poliklinik kontrolü yapıldıktan sonra 6, 12 ve 18. aylarda hastalar telefonla aranarak değerlendirildi. Botulinum Toksini uygulaması sonrası 8. haftadaki poliklinik kontrolünde hastanın semptomlarının tamamen geçmesi ve fissürde epitelizasyon mevcudiyeti tam iyileşme olarak tanımlandı. Hastaların 8. Hafta poliklinik kontrolünde perianal ağrı ve kanama şikayetlerinin devam etmesi fissür epitelizasyonu olsun ya da olmasın tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirildi. Takiplerde tam iyileşme gerçekleştikten sonra yakınmaların tekrarlama ise nüks olarak kabul edildi. Botulinum toksin ve botulinum toksinine ek topikal diltiazem krem uygulamasının iyileşme, nüks, tedaviye yanıtızsızlık oranları üzerine etkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda ortalama yaş 34.5 ± 10.6 olup 157/217 (%72.4) hasta kadın ve 60/217 (%27.6) hasta erkek idi. Ortalama izlem süresi 55.9 ± 18.4 aydı ve minimum izlem süresi 19 ay ve maksimum izlem süresi 242 aydı. Çalışmamızda toplam 161/217 (%74.2) hastada tam iyileşme görüldü. Sadece botulinum toksini uygulanan grupta 107/143 (%74.8) hastada tam iyileşme görüldü. Botulinum toksin enjeksiyonuna ek topikal diltiazem pomad uygulanan grupta 54/74 (%73) hastada tam iyileşme görüldü ($p= 0.328$). Tam iyileşme oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda 24/217 (%11.1) hasta tedaviye yanıt vermedi. Sadece botulinum toksini uygulanan grupta 18/143 (%12.6) hasta tedaviye yanıtızsızdı. Botulinum toksini enjeksiyonuna ek topikal diltiazem pomad uygulanan grupta 6/74 (%8.1) hasta tedaviye yanıtızsızdı ($p=0.661$). Tedaviye yanıtızsızlık oranları her iki grup arasında benzerdi. Çalışmamızda 32/217 (%14.7)

hastada nüks görüldü. Sadece botulinum toksin uygulanan grupta 18/143 (%12.6) hastada nüks görüldü. Botulinum toksin enjeksiyonuna ek topikal diltiazem pomad uygulanan grupta 14/74 (%18.9) hastada nüks görüldü (p= 0.661). Nüks oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı.

Çalışmamızda sadece botulinum toksini uygulanan grupta nükse kadar geçen ortalama süre 8.9 ± 2.5 aydı. Botulinum toksini enjeksiyonuna ek topikal diltiazem pomad uygulanan grupta nükse kadar geçen ortalama süre 8.4 ± 3.2 aydı (p= 0.661). Nükse kadar geçen süre gruplar arasında benzerdi. Çalışmamızda sadece botulinum toksini uygulanan grupta 4/143 (%2.8) hastada, botulinum toksini enjeksiyonuna ek topikal diltiazem pomad uygulanan grupta 2/74 (%2.7) hastada minör inkontinans görüldü ve geçici minör inkontinans oranları her iki grup arasında benzer oranlarda dağılmıştı.

Sonuç: Kronik anal fissürde kombine botulinum toksin ve topikal diltiazem pomad tedavisi, botulinum toksin enjeksiyonu tedavisine üstün değildi. Her iki grupta da semptomatik tam iyileşme, tedaviye yanıtızsızlık ve nüks oranları benzer olarak bulundu. Araştırmamızın sonucu olarak, kimyasal sfinkterotomiden potansiyel olarak fayda görebilecek kronik anal fissürlü hasta alt gruplarını belirlemek için uzun süreli takiplerle daha fazla hastayı içeren daha çok randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Anal fissür, botulinum toksini, topikal diltiazem

ABSTRACT

Aim: To investigate the effect of topical diltiazem ointment applied in addition to botulinum toxin injection in anal fissure on symptomatic relief and recurrence rates.

Methods: The data of patients from two different groups were collected between October 2017 and February 2022. One group consisted of patients who were administered botulinum injection due to anal fissure and the other group of patients who were applied topical diltiazem in addition to botulinum toxin. Patients with a follow-up period of at least 18 months were included in the study. The patients were administered 100 IU botulinum toxin serotype A from 4 quadrants to the internal anal sphincter. Evaluation was made with an outpatient clinical control on the 3rd day, 10th day, and 2nd month after the procedure as well as by phone call at 6, 12 and 18 months. Complete regression of symptoms and epithelialization in the fissure was accepted as complete recovery at the 8th week post-application control. If a patient still complained of pain or bleeding at the 8th week follow-up period, it was considered unresponsive to treatment, regardless of the epithelialization of the fissure. Reappearance of symptoms after complete recovery was defined as recurrence. The effects of botulinum toxin and topical diltiazem application in addition to botulinum toxin on healing, recurrence, as well as unresponsiveness to treatment were compared.

Results: In our study, the mean age was 34.5 ± 10.6 , 157/217 (72.4%) patients were women, and 60/217 (27.6%) patients were men. The mean follow-up time was 55.9 ± 18.4 months, the minimum follow-up time was 19 months, and the maximum follow-up time was 242 months.

Complete recovery was observed in a total of 161/217 (74.2%) patients in our study, of whom were 107/143 (74.8%) patients in the botulinum toxin-only group and 54/74 (73%) patients in the group that received topical diltiazem in addition to botulinum toxin injection ($p= 0.328$).

There was no statistically significant difference between the two groups in terms of complete recovery rates. In our study, 24/217 (11.1%) patients did not respond to treatment. In the group who was applied only botulinum toxin, 18/143 (12.6%) patients were unresponsive to treatment. In the group that received topical diltiazem

in addition to botulinum toxin injection, 6/74 (8.1%) patients were unresponsive to treatment ($p=0.661$). The rates of non-response to treatment were similar between both groups. In our study, recurrence was seen in 32/217 (14.7%) patients, of whom were 18/143 (12.6%) patients in the botulinum toxin-only group and 14/74 (18.9%) patients in the group that received topical diltiazem in addition to botulinum toxin injection ($p= 0.661$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of recurrence rates. In our study, the mean time to recurrence in the botulinum toxin group was 8.9 ± 2.5 months. The mean time to recurrence in the group that received topical diltiazem in addition to botulinum toxin injection was 8.4 ± 3.2 months ($p= 0.661$). There was no statistically significant difference between the groups in time of recurrence.

In our study, minor incontinence was seen in 4/143 (2.8%) patients in the botulinum toxin-administered group, and in 2/74 (2.7%) patients in the group that received topical diltiazem in addition to botulinum toxin injection. Transient minor incontinence rates were similarly distributed between the two groups.

Conclusion: Combined botulinum toxin and topical diltiazem therapy is not superior to botulinum injection therapy. Symptomatic complete recovery, unresponsiveness to treatment and recurrence rates were similar in both groups. We think that more randomized controlled trials involving more patients with long-term follow-up are needed to identify subgroups of patients with chronic anal fissures that could potentially benefit from chemical sphincterotomy.

Keywords: anal fissure, botulinum toxin, topical diltiazem

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anal fissürler her yaş grubunda görülebilmekle birlikte; yaşamın ikinci ve dördüncü dekadında prevalansları yüksektir. Anal fissürler erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürler. Ömür boyu insidans %11,1 risk ile anal fissürler rutin tıbbi bakımda yaygın bir sorundur.¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 342.000 yeni vaka teşhis edilmektedir. Yaşam boyu insidans 1000 kişi başına 1,1 olarak bulunmuştur.²Anal fissür (AF) anal kanaldan dentat çizgiye uzanan sıklıkla posterior orta hatta lokalize ağrılı bir yırtıktır. AF'nin patofizyolojisinde anal tonusta artış, tonus artışına sekonder anodermal kan akımının azalması ve iskemi temel sebeptir. AF tolere edilemeyen şiddetli ağrı ve düşük yaşam kalitesiyle ilintili bir hastalıktır.³⁻⁶ Tedaviler sıklıkla internal anal sfinkter (İAS)'ı gevşetmeyi amaçlar⁷. İAS basıncını düşüren topikal merhemler, botulinum toksini (BT) enjeksiyonu ve lateral internal sfinkterotomi (LİS) en sık tercih edilen ve güvenilirliği kanıtlanmış yöntemler olup yakınmaların 8 haftadan uzun sürdüğü kronik AF'de güncel klavuzlara göre en etkin tedavi yaklaşımı LİS olarak belirtilmiştir.^{8,9} Sanei B ve arkadaşlarının çalışmasında anoderme günde üç defa en az 8 hafta %2 Diltiazemli krem (DP) uygulamasında fissür iyileşme oranları %65-%95 arasında bulunmuştur.¹⁰ Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda AF'de LİS tedavisi sonrasında iyileşme oranlarının topikal nitrat, kalsiyum kanal blokörleri ve BT tedavilerine göre daha yüksek ve fissür nüksünün daha az olduğu belirtilmiştir¹¹⁻¹⁴. Ancak LİS uygulaması sonrası fekal inkontinans (Fİ) insidansı %8-30 olarak bildirilmektedir ve bu oran kimyasal sfinkterotomi uygulamalarından yüksektir.⁹ Kronik AF tedavisinde BT enjeksiyonu, topikal tedavilere göre benzer iyileşme oranları sunmaktadır ve yan etkisinin az olması ile birlikte etkin bir tedavi seçeneğidir.^{8,15} Ayrıca LİS'e göre kalıcı yan etki bırakmaması, kolay uygulanabilmesi ve tekrarlanabilir olması gibi üstünlükleri nedeniyle birçok merkez anal BT uygulamasını, kronik AF'de alternatif tedavi seçeneği olarak ön görmektedir. Kronik AF tedavisinde 2017 Amerikan Kolorektal Cerrahlar Derneği (ASCRS) kılavuzuna göre, ilk basamakta anal BT uygulaması ve topikal tedaviler benzer etkinliktedir, topikal tedavilere yanıtız hastalarda ikinci basamak olarak anal BT uygulaması sonrası iyileşme oranları daha yüksektir ve ayrıca bu grupta anal BT'nin birincil seçenek olarak kullanılabileceği de

gösterilmiştir.⁹ Ebinger SM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, LİS'in kronik AF'de etkin bir tedavi olduğu fakat anal inkontinans gibi postoperatif komplikasyon oranlarının yüksek olması sebebiyle tedavi seçiminde risk fayda analizinin yapılması önerilmiştir⁶. Günümüzde 8 haftalık topikal tedaviye hasta uyumunun güç olması, topikal tedavilerdeki yan etkiler ve etkinliğin BT ile benzer olması nedeniyle BT birçok merkezde ilk basamak tedavi olarak uygulanmaktadır. Yeni bir yaklaşım ise BT ile birlikte topikal tedavilerin kombine olarak uygulanmasıdır. Gandomkar H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kombine BT ve DP tedavisinin kronik AF de iyileşme oranı %65 olarak sonuçlanmıştır.¹⁶ Henüz geniş seriler üzerinde sonuçları bilinmeyen bu kombine yaklaşımların (BT'ye ek topikal tedaviler) etkinliği Herreros B ve arkadaşlarının çalışmasında %47-66 aralığında bulunmuştur ve tek başına BT uygulamasıyla benzerdir.¹⁷ Literatürde kronik AF'de tedavi seçiminde hangi tedavinin hangi hastada daha etkin ve daha güvenilir olduğuna dair bir algoritma ya da klavuz mevcut değildir. BT enjeksiyonuna ek topikal DP uygulaması gibi, LİS'e göre daha az girişimsel tedavi seçeneklerinden hangi hastaların daha çok fayda görebileceği tespit edilebilirse tedavi sonrası başarısızlık oranları ve tedavi maliyetleri azaltılabilir ayrıca bu kombine medikal tedavilerle cerrahi tedavinin komplikasyonlarından kaçınılabilir. Bu nedenle çalışmamızda kronik AF tedavisinde tek başına BT enjeksiyonu uygulanan hastalar ile kombine BT enjeksiyonu ve DP tedavisi verilen hastaların 8.hafta sonundaki iyileşme oranlarını ve 18.ay sonundaki nüks oranlarını karşılaştırarak bu iki yöntemden hangisinin hastalara daha çok fayda sağlayacağını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANOREKTUMUN EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik gastrointestinal kanal gebeliğin üçüncü haftasında gelişmeye başlar. İlkel barsak endodermden türer ve üç segmente ayrılır: ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve son barsak (hindgut). Son barsak segmentinden, transvers kolonun distaldeki 1/3'lük kısmı, inen ve sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın bir kısmı gelişir. Son barsağın uç kısmı, endoderm ile döşeli bir boşluk olan kloakaya doğru uzanır. Kloakal membran ektoderm ile endodermin birbirine yaklaştığı alanda bulunur. Embriyo gelişiminin sonraki evrelerinde allantois ve hindgut arasında

ürorektal septum oluşur. Bu septum inferiora doğru gelişerek, kloakayı önde primitif ürogenital sinüs, arkada ise anorektal kanal denilen iki kısma böler. Embriyonun yedinci haftasında, ürorektal septum perinenin geliştiği bölgede kloakal membrana ulaşır. Ardından Kloakal membran arkada anal membran, önde ise ürogenital membrana ayrılır. Embriyonun dokuzuncu haftasında ise anal membran yırtıldıktan sonra rektum dışarıya açılır. Anal kanalın proksimali endoderm, distal 1/3'ü ise ektodermden kaynaklanır. Endodermal ve ektodermal bölümlerin birleşim yeri pektinat çizgi (linea pectinea) olarak tanımlanır. Pektinat çizgi distalinde epitelyum yapısı silindirik epitelten çok katlı yassı epitele dönüşür.¹⁸⁻²⁰

2.2. ANOREKTUMDA ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

2.2.1. Rektumun Histolojisi

Rektum histolojik olarak 4 tabakaya ayrılır bunlar mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza tabakalarıdır. Rektumun en iç tabakası olan mukoza ise epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Mukozanın muskularis mukoza tabakası, mukozada lokal hareketi sağlar. Mukoza gastrointestinal sistemde yol boyunca dört noktada, bir formdan diğerine ani bir geçişe uğrar bunlar gastroözofageal bileşke, gastroduodenal bileşke, ileoçekal bileşke ve rektoanal bileşkedir. Rektumun en iç tabakası olan mukoza su, sodyum, vitamin ve minerallerin emilmesini sağlarken, potasyum ve bikarbonatı barsak lümenine salgılar. Rektumun mukozasında villus yoktur. Çoğunlukta olan hücreler goblet hücreleri ve enterositlerdir. Enteroendokrin hücreler ise dağınık olarak yerleşir. Proksimal kolona göre rektumda mukoza tabakası daha kalındır, venler ise daha belirgin izlenmektedir ve lieberkühn kriptaları da daha uzundur. Mukozanın Lamina propriası lenfositler ile plazma hücrelerini barındırır.^{18,20} Submukoza mukozanın hemen altında mukozayı destekler bu tabaka vasküler yapılar ile lenfatikleri içerir. Ayrıca mukozal glandlara ve muskularis mukozaya dallar veren sinir ağına sahiptir, bu sinir ağına Meissner pleksusu denir.^{18,20} Rektumun muskularis propriası iç sirküler kas ve dış longitudinal kas tabakalarından oluşur. Bu iki kas tabakası arasında Auerbach pleksusu bulunur ve bu sinir ağı barsakların peristaltizminden sorumludur.^{18,20} Seroza (Adventisya) tabakası rektumun en dış tabakasıdır, en üst parçası peritonla, aşağıdaki parçası ise mezotel ile çevrilmiştir.^{18,20}

2.2.2. Rektum Anatomisi

Rektum pelviste bulunur. Rijit rektoskop ile bakıldığında rektum anal girimden itibaren 12-15 cm yukarısı şeklinde tanımlanır. Promontorium hizasından anal kanala doğru uzanır gastrointestinal sistemin en son kısmıdır. Proktoskopik bakıda 0- 7 cm arası aşağı rektum (ekstraperitoneal rektum), 7-12 cm arası orta rektum ve 12-15 cm arası üst rektum (intraperitoneal) olarak tanımlanır. Rektum yapısında tenia coli, epiploik apendiksler ve haustra yer almaz. Rektum, sakral üçüncü (S3) vertebra seviyesinden başlayıp anal kanalda sonlanır. Sigmoid kolon promontorium hizasında aşağı, sakrum konkavitesine doğru döner bu kısım rektosigmoid köşe olarak tanımlanmıştır. Bu düzeyde kolonun üç tenyası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluşturur.²⁰⁻²³ Houston valfleri denilen üç ayrı submukozal kıvrım rektum lümenine doğru uzanır. Houston valfleri üst, orta ve alt şeklinde üç kısma ayrılır. Anal Kanal, anal vergeden itibaren 0-4 cm'lik kısımdır. Anal kanal cerrahlar ve anatomistler tarafından iki farklı şekilde tanımlanır: Anatomik anal kanal, anal verge ile linea dentata arasında kalan 2 cm'lik bölümdür. Cerrahi anal kanal, anorektal halka ile anal verge arasındaki 4 cm'lik kısımdır. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortasında bulunur. Cerrahi uygulamalarda, cerrahi anal kanal tanımı kabul edilir.²⁰⁻²³ Rektum büyük oranda ekstraperitonealdir. Üst rektumun ön yüzünde visseral peritoneal yaprak peritoneal refleksiyonu oluşturur. Peritonun rektum üzerinden öne doğru döndüğü kısma peritoneal refleksiyon denir. Bu bölge erkeklerde anal verjden 8-9 cm yukarıda yer alırken, kadınlarda ise anal verjden 5-8 cm yukarıda bulunur. Üst rektumun anterior ve lateral yüzleri, orta rektumun sadece anterior yüzü periton ile kaplıdır, alt rektum ise tamamen ekstraperitoneal'dir. Periton, erkekte rektovezikal çukuru geçerek vezikula seminalisler ile mesaneyi sarar. Kadında ise, periton rektouterin çukuru oluşturup vagina ve uterus üzerine geçer. Sonuç olarak rektumun distal 1/3'ünde periton bulunmaz.^{21,22} Presakral fasya (waldeyer fasyası), endopelvik fasyanın paryetal yaprağının kalınlaşması ile oluşur, rektumu ve rektumun çevresindeki yağ dokusunu, damarları, lenf düğümlerini çevreleyip mezorektumu oluşturur.²¹⁻²³ Waldeyer fasyasından ayrılan fasya yaprakları dördüncü sakral (S4) vertebra seviyesinde aşağı yönde ilerleyerek anorektal halkanın üzerinde perirektal fasyaya karışıp, rektosakral fasyayı oluşturur. Rektumun ve perirektal

fasyanın önünde Denonvillier fasyası bulunur bu yapı erkekte rektum ile prostat ve vezikula seminalisler arasındayken, kadında rektum ile vagen arasında bulunur.¹⁹⁻²³

2.2.3. Anal Kanal Anatomisi ve Histolojisi

Anorektal bileşkeden anal verge uzanan anal kanalda, mukoza ve anoderm arasındaki sınır linea pektinea ya da linea dentata olarak adlandırılır. Linea pektinea, anal valvlerin yerleşimini temsil eder ve mukokutanöz birleşim yeridir. Proktodeal membran kalıntıları olan bu valvler, proktodeumdan son barsağı ayırır. Anal kanalın ortasında yer alan pektinat çizgiden sonra rektumun epiteli kolumnar epitelden yassı epitele dönüşür. Anal kanalda morgagni kolonları olarak tanımlanan 8-14 adet longitudinal kolumna bulunur. Bunlara Morgagni kolonları denir. Yan yana uzanan iki kolon linea dentata hizasında anal kriptlerin bulunduğu anal valv ile birleşir. Bu valvlerin arkasına mukozal bezler açılır. Bu glanduler yapı intersfinkterik yüzeye uzanır ve anal kanalın kayganlaşmasını sağlar. Linea pectinea üzerinde bulunan mukoza, internal hemoroidal pleksusa uzanır, anal kanal linea dentata altında cilt ile kaplıdır. Bu cilt kıl köklerini, ter ve yağ bezlerini içermemekte olup anoderm olarak isimlendirilir.^{18,21,22,24}

2.2.3.1. Perianal Sfinkterler

Anal kanalda internal ve external anal sfinkterler, longitudinal bileşik kas ve levator ani kası bulunur. Anüs düzeyinde rektal muskularis proprianın iç sirküler tabakası kalınlaşarak İAS'I oluşturur. İAS, düz kas yapısına sahiptir, 0,2-0,3 cm kalınlığındadır ve anal kanalı çevreler. Eksternal anal sfinkter (EAS) ise somatik kökenlidir, anal kanalı saran sirkumferansiyal çizgili kastan oluşur ve levator ani içerisine doğru uzanır. EAS lifleri yukarı geçerek puborektal alt liflerle birleşir. EAS lifleri de anal kanalı çevreler, bazıları ise puborektalisle birlikte ve pubis anterioruyla ilişkilidir. Bazı lifler koksikse bağlanır. Millian Morgan EAS'ı superfisiyal, subkutanöz ve profundus olarak 3 komponente ayırmıştır. Anal kanal distalinde longitudinal bileşik kas bulunur; yaklaşık 2,5 mm kalınlığında olup İAS ve EAS arasında vertikal olarak yayılır. Bunlar perianal ciltten eksternal sfinktere doğru radial olarak genişler. Longitudinal bileşik kas, düz kas liflerinden ve elastik dokudan, rektumdaki longitudinal liflerin inferiorda genişlemesiyle oluşmaktadır. Bu kas, ince bir yağ dokusu tabakası içeren intersfinkterik boşlukta bulunur.

Longitudinal rektal kas liflerinin bir uzantısı olarak anorektal halkada başlar ve kaudale iner.^{20,25,26}

2.2.3.1.1. Pelvik Taban ve Levator Ani

Pelvik taban kompleksi kas, ligaman ve fasya yapılarından oluşur. Levator ani ve koksigeus kası pelvik diyaframı oluşturur bu yapı perine ile pelvisi iki ayrı kısma böler. Levator ani kası: Pubokoksik kas, iliokoksik kas ve puborekal kastan oluşur. Levator ani epey incedir ve pelvik yüzey endopelvik fasia, lenfatikler ve yağ ile kaplıdır. İçteki lifler simfiz pubisten doğan puborektalisten oluşur. Bu lifler vajinayı, prostatı ve anorektumu sarar, sfinkterlerin hemen üzerinde, simfiz pubisin karşı taraftaki yanına yapışır. Pubokoksigeus lifleri, obturator internusun fasyası ve pubik koldan başlar ve koksikte sonlanır. İliokoksigeus da arkus tendineustan kaynaklanır ve koksiks ve anakoksigeal rafe içine girer. İskiokoksigeus iskiyal omurga ucundan başlayarak koksiks ve sakrumun alt kısmında sonlanır. İskiokoksigeusun perineal yüzeyi sakrotuberal ligament ve gluteus maksimus tarafından oluşturulmuştur. Anteriorda, iki ayrılmış rafeli pubokoksigeus prostat, mesane ve anterior anorektuma tutunur ve sırasıyla puboprostatik, pubovezikal ve puboanal ligaman olarak adlandırılır.^{22,23,27}

2.2.4. Rektum ve Anal Kanal Vaskülaritesi

Rektumun arteriyel beslenmesi aort bifurkasyonu üzerinde aort ön yüzünden çıkan inferior mezenterik arter (İMA) aracılığı ile olur. İMA ilk olarak sol kolik arter ve sonrasında sigmoidal arterleri oluşturacak şekilde dallanır ve son bölümü süperior rektal (hemoroidal) arter olarak rektum mezosu içerisinde aşağı doğru uzanır. Süperior rektal arter, rektum proksimalinin üst 1/3'ünü besler. Yapılan spesmen çalışmalarında superior rektal arterin olguların %40-80'inde olmadığı görülmüştür. Ayrıca internal iliak arterden gelen orta rektal (hemoroidal) arter rektumun orta 1/3 ünü, internal pudental arterin dalı olan inferior rektal (hemoroidal) arter de rektum alt 1/3 ünü besler. Embriyolojik olarak ektodermden gelişen, pektinat çizginin distalindeki anal kanal beslenmesi ise inferior rektal arter ile sağlanır. Abdominal aort bifurkasyosundan ayrılan median sakral arter de rektumun arteriyel beslenmesine katkıda bulunur.^{21,22} Süperior mezenterik arter (SMA) ile İMA arasındaki anastomozlar Riolan arkını oluşturur. İMA'nın terminal kısmı yukarıda

mezokolon içinde pelvik girime doğru seyrederek ve superior hemoroidal arter olarak devam eder; sağ ve sol dallara ayrılır ve son olarak rektumun beslenmesini sağlayan terminal anterior ve posterior uç arterleri haline gelir. Orta hemoroidal arter, internal iliak arterin ön dalından veya vezikal dalından meydana gelir. Orta hemoroidal arter, lateral ligamentlerden infraperitoneal pelvise geçer ve rektum orta 1/3'ünü besler. İnférieur hemoroidal arter internal iliak arterin anterior dalıdır. Pelvisten geçip endopelvik fasiaya bağlanır, piriformisin altında, büyük siyatik foramenden geçer. Anlak sfinkterleri, levator ani'yi aynı zamanda alt rektum ve anal kanalı besler. Bu uç hemoroidal arter, alt rektum ve anal kanalda submukoza içinde kapsamlı anastomozlar oluşturur. Rektumun venöz dönüşü arteryel sistemi takip edecek şekilde superior rektal ven olarak başlar, sigmoidal ve sol kolik venleri olarak inferior mezenterik veni oluşturup splenik ven ile birleşerek portal vene drene olur. İnférieur rektal ven ise arteryel yapıya uyumlu olarak internal iliak vene dökülerek kaval sisteme drene olur.^{20,22,27}

2.2.5. Rektumun ve Anal Kanalın Lenfatik Drenajı

Rektum ve anal kanal lenfatikleri pektinat çizginin üstünde ve altında iki yol izler. Pektinat çizginin altında lenfatik akım inguinal lenf nodlarına doğrudur. Pektinat çizginin proksimalinde ise lenfatik akım peritoneal refleksiyonun üstünde yukarı doğru iken, peritoneal refleksiyon altında hem yukarı hem de yanlara doğrudur. Yukarı yöndeki lenf akımı önce süperior rektal lenf bezlerine olur ve buradan inferior mezenterik lenf bezlerine doğru devam eder. Pelvik yanlara doğru lenf akımında ise drenaj önce orta rektal lenf bezlere ve obturatuvar lenf bezlerine sonra internal iliak lenf bezlerine doğrudur. Anorektumdaki lenfatik drenaj da vasküler akışı izler. Üst anal kanal ve rektum lenfatik kanalları, rektum çevresinde birleşerek başa doğru drene olur; bu akım perirektal lenf nodlarına uğrayarak kesintiye uğrar. Proksimal drenaj İMA ve preaortik nodlar boyunca olur. Linea pectinea altında alt anal kanal perianal pleksus lenfatiklerinin kaudaline ve aynı zamanda inguinal nodlara drene olur.^{20,22,27}

2.2.6. Pelvik Taban, Rektum ve Anal Kanalın İnnervasyonu

Rektumun innervasyonu parasempatik ve sempatik sinirler ile olur. Parasempatik innervasyon, sakral parasempatik sinirler (N.Erigentes) aracılığıyla gerçekleşir; S2, S3 ve S4 sakral sinirlerden oluşur. Bu sinirler aşağıya, öne ve laterale doğru uzanıp sempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu meydana getirir. Rektumun sempatik sinirleri L1, L2 ve L3 segmentlerinden ayrılır. Paravertebral sempatik sinirlerden geçerek preaortik pleksusları ve aşağı doğru uzanarak aort bifurkasyonunun altındaki süperior hipogastrik pleksusu oluştururlar. Rektum cerrahisinde cerrahın pelvik sinirlerin lokalizasyonu ve seyri bilmesi cerrahinin fonksiyonel sonuçları için önemlidir. Promontoryumun proksimalinde L5 vertebranın önünde T10-L2 segmentlerinden ayrılan sempatik liflerin oluşturduğu süperior hipogastrik pleksus bulunur. Bu pleksustan ayrılan sağ ve sol hipogastrik sinirler ise pelvik yan duvarda üreterlere paralel ve onların medialinde aşağı doğru ilerlerler. Her iki pelvik yan duvarda bu dallar S3-S4 sakral köklerden gelen parasempatik liflerle birleşerek inferior hipogastrik pleksusu (pelvik pleksus) oluştururlar. İMA disseksiyonu esnasında oluşacak süperior pelvik pleksus ya da buradan ayrılan hipogastrik sinirler seviyesinde oluşacak herhangi bir hasarlanmada erkekte ejakülasyon bozukluğu meydana gelirken kadınlarda önemli bir cinsel disfonksiyon görülmez. Parasempatik sinir liflerinin katılımıyla oluşan inferior hipogastrik pleksus ve distalinde meydana gelecek yaralanmada ise erkekte erektil disfonksiyon, kadında ise vajinal kuruluk, dispareni, orgazm bozuklukları gibi cinsel problemler ve her iki cinsiyette mesanede atoni, boşalma güçlüğü ya da idrar inkontinensi gibi ürolojik fonksiyon bozuklukları görülür. Sempatik gövdeden gelen pregangliyonik lifler, aorta bifurkasyonunu düzeyinde sakral promontoryumda birleşerek hipogastrik pleksusu oluşturur. Hipogastrik pleksustan ayrılan lifler, pelvik parasempatiklerle birlikte presakral sinir sinirleri oluşturur. Presakral sinirler, rektal disseksiyon boyunca kolayca görünür. Bunlar pelvik peritonun altından ve arkasında uzanır ve aorta bifurkasyonunun altından pelvisin lateral duvarlarından seyreder. Dolayısı ile mezorektum ve superior hemoroidal venlerin arkasında yer alır. Presakral sinirler, orta hemoroidal arterlerin internal iliak arterlerden köken aldığı yerde yakın komşuluk gösterirler. Hipogastrik pleksustan gelen lifler; üretra, prostat,

seminal vezikul, penis, vajina, mesane tabanı ve bunun yanı sıra rektum ve anal kanalı besleyen arterlerle birlikte seyrederek bu organları innerve eder. Sol kolon, rektum ve anal kanalın yanı sıra pelvik organların parasempatik innervasyonu S2, S3, S4 sinir köklerinden kaynaklanan liflerle olur; sakral foraminadan çıkıp priformiste ortaya çıkarlar. Parasempatik lifler, lateralde nervi erigentes olarak devam eder ve presakral sinirlere katılırlar. Genital organların, mesanenin ve anorektumun innervasyonunu sempatiklerle birlikte sağlarlar. Birkaç lif hipogastrik pleksusa katılır ve aorta bifurkasyonun üzerinden seyrederek sigmoid ve inen kolonun innervasyonuna katılır. Nervi erigentes, presakral sinire katılmadan önce Waldeyer fasyasının arkasından uzanır ve sakrum fasyasının soyulması sırasında hasar görebilirler. Presakral sinirler, rektumun lateral diseksiyonu sırasında veya malign hastalıklar için internal iliak arter çevresi lenf nodu diseksiyonu sırasında hasar görebilir.

Pelvik taban oluşumuna katılan Levator ani S2 ve S4'ten çıkan sinirlerin perineal dallarından direk innervasyon alır; bunlar iskiokoksigeus ve iliokoksigeus arasındaki pelvik taban aracılığıyla pelvisten perineye geçer. S4'ten çıkan sinirden kaynaklanan perineal dal, puborektalisi innerve eder; aynı zamanda anal kanal ve perianal deriye giden afferent sinir liflerine sahiptir. EAS ve levator aninin periferik kısmı pudental sinir tarafından innerve edilir, bu sinir piriformis ve iskiokoksigeus arasından pelvise geçmektedir. Kalça içinde kısa bir seyirden sonra yeniden sakrospinoz ligament üzerinden, obturator internus ve internal pudental arterle birlikte, küçük siyatik foramen aracılığıyla pelvise girer. Bu noktada, iskiorektal fossanın lateral kısmından Alcock kanalına girer. Pudental sinir, levator aninin altından geçer ve inferior hemoroidal sinir dalını verir. Ana dal ise perineal sinir ve dorsal penis siniri dallarına ayrılır. İnférieur hemoroidal sinir, puborektalisin altında seyrederek EAS'a girer, perianal ciltle ilişkili iletimi sağlar.^{20,22,27}

2.2.7. Anorektal Bölge Fossaları

Perianal Fossa: En yüzeysel boşluk olup sağda ve solda transvers septumun hemen altındadır. Sınırları: superiorda dentate line, inferiorda perianal deri, lateralde EAS, medialde anodermdir. İntersfinkterik boşlukla bağlantısı vardır. İki fossa süperfisyel posterior anal fossa ile birbiriyle ilişkilidir. Anorektal apse en sık perianal fossada meydana gelir.

İntersfinkterik Fossa: Anal kanalı boyu boyunca sarar. İki sfinkterin arasındadır. Perianal boşlukla bağlantısı vardır. İnternal hemoroidal yastıkçıkları içerir.

İskiorektal Fossa: proksimalde levator ani, yanlarda lateral pelvik duvarlar ve medialde EAS ile sınırlı olup altında iskiorektal fossanın transver septumu vardır. Bu fossa rektumun her iki yanında bulunur ve derin posterior anal fossa ile bağlantısı vardır. İki birleştiğinde at nalı apse.

Supralevator Fossa: Altta levator ani, yanda pelvik duvarlarla sınırlı yağ ile bağ dokusu içeren bir alandır ve retrorektal fossa ile bağlantılıdır.

Retrorektal Fossa: Pelvik diyafram ile levator ani arasındadır. Yanda pelvik duvar, medialde ise rektumla sınırlıdır.

Derin Posterior Anal Fossa: Her iki tarafta iskiorektal fossayı birbirine bağlar. Altta süperfisyel EAS ile sınırlıdır.^{20,22,27}

2.3. REKTUM VE ANAL KANAL FİZYOLOJİSİ

Defekasyon ve kontinens anorektal fizyolojinin birbirini tamamlayan farklı ve ayrılmaz iki sürecidir. Defekasyon ve kontinens intakt gastrointestinal trakt ve bununla birlikte çoklu fizyolojik sistemlerin koordinasyonunu içerir.²⁸⁻³⁰

2.3.1. Kontinensin Bileşenleri

Fekal kontinensin sürdürülmesi en az defekasyonun sağlanması kadar karmaşıktır. Kontinans için fekal bolusu içine alacak yeterli rektal duvar kompliyansı, pelvik taban kaslarının uygun nörojenik kontrolü ve fonksiyonel İAS, EAS kasları gerekir. Puborektalis kası distal rektum etrafında bir band oluşturur, bu şekilde dar açığa sebep olur bu da intraabdominal kuvvetin pelvik taban üzerine yayılmasını sağlar.²⁷ Normal kontinens birbiri ile ilişkili birçok mekanizma ile sağlanır ve kontinensin sağlanmasında multifaktöryel etkenler rol oynar. Bunlar şunlardır: Dışkı yoğunluğu ve hacmi, rektumun rezervuar fonksiyonu, anal

sfinkterlerin fonksiyonu, nörolojik yolaklar, rektal ve anal duyusal algılama, rektoanal refleksler, rektoanal açılanma ve hemoroidlerin etkisidir.³¹

1. Dışkı yoğunluğu ve hacmi: Kontinensin sağlanmasında, dışkı kıvamı en önemli etkenlerdendir. Erişkinlerde dışkının ağırlığı ve hacmi kişiye göre ve yaşadığı coğrafik bölgeye göre değişir. Gaitanın kolondan geçiş zamanı da kontinenste rol oynar çünkü hızlı geçiş yeterli kolonik absorpsiyonu engeller. Normal kontrolü sağlamak büyük ölçüde rektal içeriğin katı, sıvı veya gaz olmasına da bağlıdır. Bazı insanlar gaz ve sıvı içeriğe inkontinent iken katı içeriğe kontinenttir. Anal inkontinensi olan hastalarda bu faktör tedavide çok önemlidir. Sadece gaita kıvamının düzeltilmesi hastanın kontinent olması için yeterli olabilmektedir.³¹
2. Rezervuar fonksiyonu: Sigmoid kolonun lateral açılanması ve rektumun Houston'ın valfleri fiziksel bir duvar oluşturarak dışkının ilerlemesini durdurur. Buna ek olarak rektumun kompliyansı da rezervuar fonksiyonunda etkilidir.³¹
3. Sfinkter fonksiyonu: Anal sfinkterlerin gerilim gücü, kontinensin sağlanmasındaki en önemli etkendir. İntrarektal basınca karşılık bir bariyer oluşturmaya çalışır. Yüksek basınç alanı pull-throug kayıtlar ile tanımlanmıştır, ortalama 3,5 cm uzunluğa sahiptir ve temel olarak her iki sfinkterin devamlı tonik kasılması sonucu oluşur. Anal dinlenme basıncı 40-80 mm Hg civarındadır. İAS, dinlenme basıncının %70-85'ini oluşturur. EAS sıkma basıncı ve istemli kontrolde büyük rol oynarken anal kanal dinlenme basıncına katkısı azdır.^{27,31}
4. Rektal Duyusal Algılama: Rektal distansiyon rektumdaki mekanoreseptörler ile algılanır.^{30,31}
5. Anal Duyusal Algılama: Anal kanalda farklı tiplerde duyusal reseptörler bulunur. Bunlar; ağrı, dokunma, basınç, sürtünme duyularının reseptörleridir. Özellikle distal anal kanalda yerleşmişlerdir; linea pectineanın 5-15 mm üzerine kadar bulunabilirler.^{30,31}
6. Nörolojik Yolaklar: İAS'ın, sempatik sinirleri L5'ten kaynaklanır. S2-S4'ten kaynaklanan pregangliyonik parasempatik lifler de İAS'ı etkiler. Bu sinirlerin kolinerjik aksonları, agangliyonik sfinterik alanın proksimalinde anal kanal duvarında postganglionik parasempatik sinirlerin gövdeleri ile sinapslar yapar. Bu

nöronların aksonları, aşağı doğru yol alarak İAS'a ulaşır. Bunlardan α -adrenerjik reseptörler kontraksiyona yol açarken diğerleri gevşemeyi indüklerler.^{27,31}

7. Refleksler: Anal bölge sivri bir cisim ile uyarıldığında EAS kasılır buna "anal refleks" denir. Bu refleks S2-4 köklerini kullanır; pudental sinir aracılığı ile gerçekleşir. Diğer önemli refleks ise rektoanal inhibitör refleks (RAIR) veya örnekleme refleksi'dir. Rektal distansiyona cevap olarak İAS'da gevşeme görülürken EAS'da kasılma görülmesidir.^{30,31}

8. Rektum ve Anal Kanal Arasındaki Açılanma: Bu açılanma puborektal kasın devamlı kasılması ile oluşur; kontinensin sağlanmasındaki en önemli etkidir. Defakografide, dinlenme sırasında 65–108° olan bu açının defekasyon sırasında genişlediği görülür.^{28,31}

9. Hemoroidler: Hemoroidal yastıkcıklar anal kanalı mekanik olarak tıkayarak kontinansa katkıda bulunurlar.²⁷ Damarlar, düz kaslar ve elastik bağ dokusundan oluşan anal kanalda sfinkterlerin arasında karşılıklı gelen bu yapılar, anal kanalın kapalı ve su geçirmez olmasını sağlarlar.

Rezervuar fonksiyonuna ek olarak rektum, kapasitesindeki değişme potansiyeli ile büyük hacim değişikliklerine uyum sağlayabilir. Bu uyum kapasitesi olmaz ise rektum içi basıncın hızla yükseldiği durumlarda anal basıncı aşarak inkontinens ortaya çıkabilir. Defekasyon, gaitanın rektuma girerek kitle etkisiyle rektal gerilme oluşturmasıyla başlar. Bu rektal gerilme, örnekleme refleksi veya RAIR'ın uyarılmasına yol açar. Bu olay, İAS'ın istemsiz olarak gevşemesi ile karakterizedir ve eş zamanlı olarak EAS'da kasılma ortaya çıkar. Bu sayede rektal içerik proksimal anal kanala ulaşır. Anal kanaldaki duyuşal sinir lifleri gelen içeriğin katı, sıvı, gaz ayrımını yaptıktan sonra rektumun dolu olduğu ve defekasyonun başlayabileceği uyarısını iletir buna örnekleme refleksi denir.²⁷ Bu noktada, birey gaz çıkmasına ve/veya defekasyonun gerçekleşmesine izin verip vermemeyi kararlaştırır. Defekasyon gerçekleşecek ise puborektal kas gevşer; böylece anorektal açı düzleşir. Aynı zamanda EAS'da gevşeyerek anal basıncın düşmesini sağlar.^{28,29,31} Eğer defekasyon olmazsa rektum gevşer ve defekasyon dürtüsü geçer buna akomodasyon cevabı denir²⁷.

2.3.2. Defekasyonun Fizyolojisi

Defekasyon rektum içi basıncın anal kanal basıncını aşması ile gerçekleşir ve bazen istemli olarak valsalva manevrası ile bu basıncın aşılmasına yardım edilir. Eğer birey defekasyon yapmamayı seçerse, EAS'daki ve puborektal kastaki gevşeme azalır. Bu da anorektal açının ve anal kanal basıncının yeniden artmasına yol açarak rektumdaki içeriğin çıkışı engellenir. Sonrasında, defekasyon ihtiyacı azalarak İAS dinlenme tonusunu yeniden kazanır. Bu kontraksiyon sayesinde rektum içeriği orta veya üst rektuma doğru geri hareket eder.^{28,29,31}

2.3.2.1. Defekasyonun Fazları ve Kontinens

Defekasyon karmaşık koordineli bir hareket olup, kolonik kitle hareketi, intraabdominal basınç artışı ve pelvik taban gevşemesini içerir.²⁷

Defekasyon dört ayrı fazda gerçekleşir. Bunlar; bazal faz, boşaltma öncesi faz, boşaltma fazı ve sonlanma fazıdır.^{28,29,31}

1. Bazal Faz

Defekasyon koordine edilirken zamanın çoğu bu fazda geçer. Normal kolorektal motor fonksiyonların başlaması ile ortaya çıkar; defekasyon ihtiyacı yoktur. Periyodik kolonik motor aktivite ya da motor kompleksler fazik ve tonik kontraksiyonlar ile karakterizedir; bu aktivite ile hem kolon içeriğinin karıştırılarak kıvamlanması hem de ilerletilerek rektuma ulaştırılması hedeflenir. Özellikle sigmoid kolondaki motor kompleksler, siklik güçlü kasılmalar ile karakterizedir ve feçesin rektuma doğru ilerlemesini sağlar. Rektal motor aktivite, tekrarlayan motor kompleksler ile karakterizedir. Rektal motor komplekslerin sıklığı, oral gıda alımından etkilenmez. Rektal motor komplekslerin geriye doğru hareketi, zamansız olarak kolonik içeriğin rektuma gelmesini önler. Dinlenme sırasında; levator ani, puborektal kas ve EAS devamlı kasılı haldedir. Bu refleks otonomik kasılmaya postural refleks denir ve pelvik organların ağırlığını taşımaya yardımcı bir mekanizmadır. Puborektal kas, pubik kemiğin posterior yüzünden kaynaklanır; anorektal bileşkenin inferolateral çevresinden geçer ve bir askı kayışı gibi anorektal bileşkeyi sarıp karşı lifleri çaprazlayarak devam eder. Puborektal kasın innervasyon

değişkenlik gösterir; genellikle S3 ve S4'ün anterior dallarından köken alan direkt dalları ile innerve olur. Dinlenme sırasında, puborektalisin kontraktıl traksiyonu, anorektal açığı oluşturur. Anorektal açı rektumun uzun eksenini ile anal kanalın uzun eksenini arasındaki açı olarak tanımlanır. Bu açılanma, kontinensinin sağlanmasına yardımcı olurken keskinlikte artış da obstrükte defekasyon ile ilişkilidir. Dinlenme sırasında, anal kanal kapalıdır. Anal sfinkter kompleksi, ileri derecede dinamik bir yapıdır. Çeşitli reflektler ile değişkenlik gösterir ve pasif bir bariyerden ziyade daha yüksek merkezler tarafından kontrol edilen aktif bir mekanizmadır. Defekasyon ve gaz çıkışı tüm zamanlarda hava geçirmez şekilde bariyer oluşturur. Anal kanal, internal ve eksternal sfinkterlerin tonik aktivitesi ve hemoroidler sayesinde kapalı durur. İAS, dinlenme sırasındaki kontinensi sağlayan esas yapıdır ve yavaş kasılan yorulmaya dirençli düz kasların karışımından oluşur. Elektromyografik incelemelerde, dinlenme sırasındaki mutlak aktivitenin respirasyon ve hatta genel anestezi uygulaması ile dahi etkilenmediği görülmüştür. Anal kanal aktivitesi, dinamik bir yapıdır; geçici ve aralıklı gevşemeler gösterir. Bu gevşemeler sayesinde rektal içerik üst anal kanala ulaşır; ulaşan içeriğin yapısının bilinçli ve bilinç dışı duyuvar tarafından algılanmasını sağlar. Buna örnekleme refleksi denir; sağlıklı bireylerde saatte yaklaşık olarak yedi kere olduğu gösterilmiş iken inkontinensi olan bireylerde daha az sayıda olduğu gösterilmiştir. Bu reflekt laboratuvar koşullarında yeniden oluşturulabilir; rektal distansiyon İAS'de reflekt gevşemeye yol açarken EAS'de kontraksiyona yol acar. Bu reflekte RAIR denilir. Bu reflekt, enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilir; bu kontrol belli derecede spinal kord tarafından düzenlenir; rektal basınç, anal kanal basıncına eşit ya da daha fazla olur. Anal kanal epiteli, yüksek derecede duyarlı sinir uçlarıyla döşenmiştir. Bu sinir uçları; duyuvar, motor, otonomik ve enterik sinir sistemi sinirlerine ait olan sinir uçlarıdır. Anal duyuvar bölge, özelleşmiş duyuvar yapılar içerir; bunlar, Krausenin uç soğanı, Golgi Mazzoni cisimleri, Meisner cisimcikleri ve Pacinian cisimciklerdir.²⁸⁻³¹

2. Boşaltma Öncesi Faz: Bu faz sırasında, spesifik motor olaylar meydana gelir. Bu aktivite sonucunda birey defekasyon ihtiyacının farkına varır. Kolon, rektum, anüs, rektum dışı dokular ve puborektalis defekasyonun algılamasında rol alır. Rektum, defekasyon ihtiyacının algılandığı birincil bölge olarak kabul edilmektedir. Artan

rektal distansiyon, önce gaz çıkarma hissi doğururken devam ettikçe defekasyon ihtiyacı ve son olarak maksimum tolere edilebilen hacim ve basınca ulaşıldığı zaman rahatsızlık hissi ve yoğun defekasyon ihtiyacı ortaya çıkar. Defekasyon ihtiyacı sadece rektum değil rektum dışı dokular tarafından da algılanır. Defekasyon isteğinin, puborektal kas ve rektuma komşu yapıların uyarılması ile de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Restoratif proktokolektomi ve poş anal anastomoz yapılan hastalarda, neorektal dolma hissini normal bireyler ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Hem rektum hem de pelvik taban defekasyon ihtiyacını ortaya konulmasında rol oynar. Bu fazda pelvik taban devamlı kontraksiyon durumundadır. Defekasyon ihtiyacı ortaya çıktığında, defekasyon için uygun zaman değilse; puborektal kas dahil olacak şekilde pelvik taban kasları ve EAS istemli olarak kasılır. Bu anorektal açının keskinleşmesine, pelvik tabanın yükselmesine ve anal kanalın yüksek basınç bölgesinin uzamasına yol açar.^{28,31}

3. Boşaltma Fazı: Defekasyon ihtiyacı olan birey bilinçli olarak boşaltma kararı alırsa rektal içerik ve kolon içeriğinin bir kısmı bu fazda boşaltılır. Boşaltmanın etkinliği ıkınma ve posturun uygunluğu ile ilişkilidir. Rektal basınçtaki artış, pelvik taban ve anal kanalın gevşemesi ile boşaltma hedeflenir. Defekasyon sırasında rektumla beraber kolonun da bir kısmı boşalır. Bir sintigrafik çalışmada, sağ kolonun %20'sinin, sol kolonun %32'sinin ve rektumun %66'sının boşaldığı gösterilmiştir. Eş zamanlı olarak sintigrafik inceleme, sol kolon ve anal manometrik incelemesinde yutmaya benzer itici peristaltizm gözlenmiştir; bu peristaltik dalga anal kanalda de gevşemeye yol açarak defekasyonda rol alır. Rektal içeriğin boşaltılabilmesi için rektum içi basıncının anal kanal basıncını geçmesi gerekir. Rektum basıncının artması ıkınma ile olurken rektal kasılmaların bunda etkisi vardır. Boşaltmada istemli ıkınma ve kolorektal kasılmalar birlikte rol almaktadır. Buna; dışkıının hacim ve içeriği, davranışsal ve kültürel özellikler, defekasyon ihtiyacının zamanlaması ve yeri etki eder.²⁶ Bu faz sırasında, pelvik taban kaslarında refleks inhibisyon ortaya çıkar. Pelvik taban refleks yollarının, daha üst merkezlere ulaşan yollarının olduğu çeşitli kaynaklarda gelen uyarılar ile karın içi basınç artışı, pelvik organ distansiyonu gibi önleyen veya izin veren bir geçiş kontrol mekanizması gibi çalıştığı ortaya konulmuştur. Pelvik taban gevşemesi ile aşağı doğru düşer ve tabanı huni şeklini alır

ve hunin ucunda anorektal bileşke yer alır. Puborektalisin gevşemesi ile de anorektal açı düzleşir; bu açının düzleşmesi kalça eklemının fleksiyonu ile daha iyi hale gelir. Bu fazda, anal kanalda gevşeme ortaya çıkar. Rektal distansiyona bağlı istemsiz gevşeme ortaya çıkar. Defekasyon için uygun postüre geçildiyse birey Valsalva manevrası yaparak ıkınır. Bu durumda EAS'da gevşeme oluşur. Levator ani ve longitudinal anal kaslar, boşaltma sırasında eş zamanlı kasılır. Bileşke vektörel kuvvet, posterior ve aşağı doğru yönlenererek anorektal açının düzleşmesi ile sonuçlanır. Bu pubokoksigeous kasın kasılması ile kolaylaştırır; perineal cisim sabitlenir. Böylece, rektum anterior duvarı hareket etmez iken posterior duvarı arkaya doğru açılır. Anal longitudinal kasların kasılması, anal yastıkçıkların düzleşmesine ve anal kanalın kısılmasına yol açar böylece defekasyon gerçekleşir.^{28,29,31}

4. Defekasyonun Sonlandırılması: Bu faz, yarı istemli kontrol ile başlar; bu kontrolü başlatan, rektumun boşaldığının algılanması ile pelvis içi basıncı arttıran manevraların durdurulmasıdır. Bundan sonra EAS ve pelvik taban kaslarının istemsiz kasılması ile anal kanal kapanır ve basınç farkı rektuma doğru yönelir. Dışkı çıkışına benzer şekilde anal kanala traksiyon uygulanıp bırakıldığı zaman EAS aktivitesini arttırarak anal kanalı kapatmaya çalışır; buna kapama refleksi denir. Rektum distansiyonun azalması ile İAS üzerindeki inhibisyon kalkar; İAS yeniden tonusunu kazanana kadar anal kanalı kapatmaya çalışır. ıkınmanın sona erdiğinde postural refleks değişimi sonrası pelvik taban kasları ve puborektal kasın kasılmasıyla anorektal açı istirahattaki pozisyona geri döner defekasyon sonlandırılır.^{22,28,29,31}

2.3.3 İnkontinans

Fekal inkontinansın 65 yaş ve üzeri 1000 kişiden 10-13'ünde olduğu tahmin edilmektedir. İnkontinansın şiddeti, ara sıra oluşan gaz ve sıvı dışkı sızıntısından, her gün katı dışkı kaybına kadar değişiklik gösterebilir. İnkontinansın altında yatan nedenler multifaktöryel olup, ishal en sık sebeplerdendir. İnkontinans etyolojisi nörojenik ve anatomiktir. Nörojenik nedenlerde santral sinir sistemi ve pudental sinir hasarı ile spinal kord hastalıkları yer alır. Anatomik nedenler ise konjenital anomaliler, rektal prolapsus, tümör ya da dış bası nedeni ile taşma inkontinansı, travmatik durumlardır. İnkontinansın en sık travmatik nedeni vajinal doğum sırasında

oluşan anal sfinkter hasarı olup diğer nedenler içerisinde anorektal cerrahi, pelvis kırıkları bulunur. İnkontinansın olası nedenlerinin araştırılması için anal sfinkter ve pudental sinirler araştırılmalıdır. Pudental sinir terminal motor gecikme testi var olan nöropatiyi tespit edebilir. Anal manometri düşük istirahat ve sıkma basıncını gösterir. Fizik muayene ve defekografi rektal proapsusu ortaya koyar. Endoanal ultrasonografi sfinkter hasarını göstermede çok değerlidir. Tedavi altta yatan patolojiye bağlıdır. Örneğin İshal gibi sık sulu dışkılama durumunda lifli gıdalar diyetle eklenerek kontinans düzeltilebilir. Bazı hastalar biyofeedbacke yanıt verebilir. Sfinkter defekti olan birçok hasta overlapping sfinkteroplastiye adaydır. Uzun dönemde sakral sinir stimülasyonu Fİ epizodlarını azaltmaktadır. Yapay barsak sfinkteri gibi yeni teknolojiler diğer yöntemlerin başarısız olduğu hastalarda yararlı olabilir. Anal kanala radyofrekans enerji dağılımı (SECCA prosedürü) ön çalışmalarda güvenli ve efektif görünmektedir. Manyetik anal sfinkter, dolgu madde enjeksiyonu da popülerite kazanmaktadır, ancak uzun dönem etkileri henüz kanıtlanmamıştır³²⁻³⁴. Ciddi inkontinansı olan hastalar diğer müdahalelerin yetersizliği durumunda stoma açılması ile rahatlayabilmektedir.^{27,34}

2.4. ANAL FİSSÜR

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 342.000 yeni vaka tanımlanmaktadır. AF her yaşta görülmekle birlikte genç ve orta yaşlılarda daha sık rapor edilmektedir.³⁵ AF perianal bölgenin en sık görülen ve en ağrılı hastalıklarından birisidir. Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte sert dışkıya bağlı anal travma, diyareye bağlı irritasyon ve anorektal prosedürler temel sebeplerdir.⁶ Fizyopatolojisi temel olarak yüksek internal sfinkter basıncı ve bölgesel kanlanma azalmasına bağlıdır. Bu nedenle ki literatürdeki tedavi yöntemleri esas olarak anal basıncın azaltılmasına ve anodermal kan akımının artırılmasına yöneliktir.^{7,22}

2.4.1. Klinik Bulgu ve Tanı

AF anal kanalda dentate çizginin altında longitudinal bir ülser olarak tanımlanır ve yaşam kalitesini kötü etkiler. En sık anodermin arka orta hattına lokalize olur. Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülür ve genellikle genç erişkinlerin hastalığıdır.⁶ Fissürlerin %85'i anüsün posteriorunda yerleşse de kadınların %25'inde, erkeklerin ise %8'inde anterior orta hatta yerleşir.^{9,36} Atipik yerleşim

saptanması, sayıca fazla olması, ağrısız olması durumunda etyolojide rol alabilen Crohn hastalığı, malignite, tüberküloz, HIV ve diğer seksüel geçişli hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.^{9,22,37} AF tanısı klinik öykü ve anorektal muayene ile konur. En belirgin semptomlar sıklıkla defekasyon esnasında başlayan ve dakikalarca süren yoğun anal ağrı, rektal kanamadır. AF Akut ve kronik olarak sınıflandırılır.

8 haftadan daha uzun süredir şikayetleri mevcut olduğu takdirde fissürler kronik olarak kabul edilir.³⁻⁵ Akut AF anodermde basit bir yırtık olarak görülürken kronik AF fibrozis varlığı ve sentinel pili, hipertrofik papilla, eksternal sfinkter liflerinin yırtık tabanında görülmesiyle karakterizedir.²² AF gelişimde rol oynayan üç ana faktör vardır. Bunlar anal travma, iskemi ve yükselmiş anal kanal basıncıdır. Düzensiz beslenme, hatalı dışkılama alışkanlığı, kabızlık, ishal, perianal bölgede lokal hijyene dikkat edilmemesi diğer yardımcı faktörlerdir.^{22,25}

2.4.2. Tedavi

Fissür tedavisinde temel amaç anal sfinkterde gevşeme sağlayarak sfinkter spazmı, yırtılma, ağrı döngüsünün kırılmasıdır. Böylelikle fissürün iyileşmesine zaman tanınmış olacaktır. Fissürün akut ya da kronik olduğunun belirlenmesi tedavi planlamasında önemlidir. Akut AF'nin başlangıç tedavisi konservatiftir anal travmayı önlemeyi ve İAS'ı gevşetmeyi amaçlar. Günde 2-3 kez sıcak oturma banyosu, lifli diyet (günde 25-30 g lif), sıvı alımının artırılması temel tedaviyi oluşturur.^{9,22,35,38} Akut AF vakalarında konservatif tedavi ile vakaların %87'sinde kür sağlanırken, kronik AF'de ise bu oran %50 olarak bildirilmiştir.³⁹ Akut AF'si olan hastalarda, topikal anestetikler, topikal steroidler eklenerek veya eklenmeden, oturma banyoları ve pisilyum lifi gibi hacim artırıcı ajanların kullanımı şeklindeki konservatif yaklaşımlar ile hastaların yaklaşık yarısında perianal semptomlar giderilmiştir.^{9,38} Oturma banyosu uygulanmasının internal ve eksternal sfinkterde spastisiteyi azaltarak ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Günümüzde oturma banyosu uygulaması yerine, duşta sıcaklığı belli düzeye getirilmiş su akımının lokal olarak uygulanması daha fazla önerilmektedir. Oturma banyosu ve lif takviyesi ile tedavi, topikal anestetikler ve topikal hidrokortizon ile karşılaştırıldığında anal ağrıda semptomatik rahatlama daha üstün bulunmuştur.⁹ Lif takviye tedavisi, plaseboya kıyasla daha düşük fissür nüksü oranları ile ilişkilidir.^{9,40} Diyetteki lif oranının

artırılmasının üç hafta içerisinde %87 olguda iyileşme sağladığı, lif takviyesinin bir yıl süresince olması durumunun ise nüksleri anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁴⁰ Topikal lokal analjeziklerin, antiinflamatuvar ajanların ve suppozituar ilaçların sıklıkla günlük uygulamada kullanıldığı bilinmekte olup bunların plasebodan daha iyi olduğu gösterilememiştir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tedavide etkin olmamakla birlikte anal ağrının azalmasına yardımcı olarak hasta konforunun artırılmasını sağlayabilir. Cerrahi olmayan tedavilere ilişkin bir Cochrane incelemesi, topikal lidokainin akut AF'lerin yönetiminde herhangi bir önemli fayda sağlamadığını bulmuştur.³⁵ AF'de diğer bir tedavi iç anal sfinkterin spazmını azaltmak için topikal bir anal merhem kullanmaktır.^{41,42} Bu tıbbi tedavi, topikal kalsiyum kanal blokerlerinin (diltiazem, nifedipin) veya topikal nitratların (nitrogliserin) uygulanmasını içerir. Bu ajanlar, kan akışını artırarak fissür iyileşmesini desteklemeye yardımcı olan düz kas gevşemesine ve vazodilatasyona neden olur.³⁵ Nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, BT ile kimyasal sfinkterotomi; ağrının hızla giderilmesi, hafif yan etkilerinin olması, cerrahi ve anestezinin sebep olabileceği komplikasyon risklerinin olmaması sebebiyle güvenlidir, ancak kronik AF'ler için LİS'ten istatistiksel olarak daha az etkin tedavilerdir.²² Bu cerrahi dışı müdahaleler hastalar tarafından iyi tolere edilir ve minimal yan etkileri vardır.⁹ Tıbbi tedavi uygulanmasını takiben erken sürede tedavinin kesilmesi nüks olasılığını arttırmaktadır.⁴² Konservatif önlemlere rağmen fissürler tekrar ederse, diğer tıbbi veya cerrahi tedaviler endikedir.³⁵ ASCRS 2017 klavuzuna göre kronik AF'ler için altın standart tedavi LİS'tir.⁹ LİS sonrası İyileşme oranları %88-%100 olarak raporlanmıştır.^{9,36} Son çalışmalarda LİS sonrası nüks oranı %6, inkontinans sıklığı ise %3,4-%44 arasında bildirilmiştir.^{38,43}

AF tedavisinde optimal yaklaşım hastanın yaşına, başlangıçtaki sfinkter tonusuna kontinans durumuna, önceki tedavi modalitelerine, geçirdiği anorektal operasyonlara ve diğer tıbbi komorbiditelerine bağlıdır.³⁵

2.4.2.1. Kimyasal Sfinkterotomi

Bu tedavide amaç cerrahi yapılmaksızın dinlenme basıncının yüksek olduğu İAS'da ilaçların (nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri, Botulinum Toksin) yardımı ile gevşemenin sağlanmasıdır.⁹

2.4.2.1.1. Topikal nitrogliserin

Nitrogliserin doz bağımsız, nitrik oksit (NO) düzeyini artırarak İAS'da gevşemeyi sağlar. ^{39,44}AF'ler topikal nitratlarla tedavi edilebilir, ancak yan etkiler etkinliklerini sınırlamaktadır. Başlıca yan etki, hastaların %50 kadarında görülen baş ağrısı ve daha az sıklıkla anal kaşıntıdır. ⁴⁵ Steele SR ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde gliseril trinitrat (GTN) kullanımını sonrası %80-86 fissür iyileşme oranları bildirilmiştir. ⁴⁴ Nelson RL ve arkadaşlarının Cochrane 2012 metaanalizinde ise topikal nitratlar kronik AF'lerin yaklaşık %48.9'unda iyileşme sağlamıştır. ⁴⁶Doz artışı iyileşme oranlarını iyileştirmez, ancak artan dozlar, artan ilaç yan etkileri insidansı ile ilişkilidir. ^{9,39,47} Berry SM ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %69.9'unda baş ağrısı görülmüştür. ⁴⁸ Bu yan etki doza bağlıdır ve hastaların %20 kadarında tedavinin kesilmesine neden olur. ⁴⁹ Ek olarak, bu ilaçla tedavi edilen hastaların %51-67'sinde cerrahi tedavide gözlemlenen önemli ölçüde daha yüksek bir yüzdeyle nüks görülür. ⁴⁶Kullanım dozu genel olarak günde iki kez uygulama şeklinde 6-8 haftalık tedavi şeklindedir. ³⁹ NO donörleri esas olarak GTN önceki çalışmalarda %46 ile %68'lik bir etkinlik göstermiştir. ^{17,39} ancak yan etkiler %30'a kadar kullanımını sınırlar. ^{17,47} Nitrogliserin ile tedavi edilmeyen hastalar botulinum toksin uygulamasına veya cerrahiye sevk edilmelidir. ⁹

2.4.2.1.2. Kalsiyum kanal blokerleri

İAS'daki düz kaslarda gevşemeye neden olarak etkinlik gösterirler. Gerek topikal gerekse oral kullanımı için literatürde farklı dozlar denenmiştir. Bugün için %2'lik doz kullanım için kabul edilen orandır, AF iyileşme oranının %65-95 arasında olduğu bildirilmiştir. ⁹ Yine bir çalışmada bir kalsiyum kanal blokeri olan Diltiazem (%2) kremi, anoderme en az 8 hafta boyunca günde 3 kez uygulamanın %65-%95 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir. ⁴³

Oral ile topikal preparatları karşılaştıran bir çalışmada, topikal form ortalama dinlenme anal basıncında önemli ölçüde daha fazla azalmaya neden olmuş ve daha yüksek bir iyileşme oranı ile ilişkilendirilmiştir (%65'e karşı %38, P= 0.09). Bu çalışmada oral diltiazem, baş ağrısı, mide bulantısı ve koku ve tat kusurları dahil olmak üzere daha yüksek yan etki riski ile ilişkilendirilmiştir (%33'e karşı %0, p=0.001). Topikal kullanım sistemik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle tercih

edilir⁵⁰. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) topikal nitratlarla karşılaştırıldığında daha az yan etkiye ve benzer fissür iyileşme oranlarına sahiptir.⁹ En sık görülen yan etkisi %10 oranında görülebilen baş ağrısı ve perianal kaşıntıdır.⁵¹ Daha önce topikal nitrogliserin kullanımına cevap vermeyen olguların %50'sinin KKB'ye cevap verdiği görülmektedir⁵¹. Buna karşın hastaların kullanım sonrası takiplerinin bir yıldan daha uzun süre takip edildiği hasta gruplarında nüks oranı %59'a kadar artmıştır⁵¹. Topikal nitratlar ve KKB hastaların yarısından fazlasında yakınmaları giderir ancak %50'ye varan nüks oranları ve yan etkiler topikal tedavilerin kronik AF'de kullanımını sınırlandırmaktadır.^{51,52}

2.4.2.1.3. Botulinum Toksin

Botulinum Toksin (BT) subgrup A anaerobik bir bakteri olan Clostridium tarafından üretilen yedi subtipten biri olup, nöromuskuler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek nöromuskuler blokaj yapar ve İAS'ta paraliziyeye sebep olur⁵. BT enjeksiyonu kolorektal hastalıklarda birçok alanda kullanılmaktadır. Bu hastalıklar şunlardır: Dissinerjik defekasyon, kronik fonksiyonel anal ağrı, kronik AF, hemoroidektomi sonrası ağrı, Hirsprung hastalığı, İAS akalazyası.⁵ BT enjeksiyonu 1993' den beri kullanılmaktadır.⁵³ BT'nin doğrudan anal sfinktere enjeksiyonu, topikal ajanlarla karşılaştırıldığında benzer iyileşme oranlarına sahiptir.⁴³ Uzun vadede cerrahi kadar etkili olmasa da BT, topikal KKB'ye yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir. Uygun cerrahi aday olmayan veya cerrahi bir prosedürden kaynaklanan kontinans değişikliği riskine rıza göstermek istemeyen hastalar için uygulanabilir.⁵⁴ Nöromusküler transmitter olan Asetil Kolin'in inhibisyonu ile sfinkter kasının kasılması ortadan kaldırılarak artmış İAS'ın basıncını ortadan kaldırır bu ise fissürün iyileşmesine zaman tanınır.¹¹ Halen uygulanacak doz, uygulama yeri ve enjeksiyonun uygulama sayısı açısından ortak bir görüş bulunmamaktadır. Doz olarak literatürde 30-100 IU arasında değişen dozlar önerilmiştir. Düşük dozlarda dahi etkinlik olabileceği belirtilmiştir.⁴⁶ Cochrane 2012 incelemesi, BT'nin dozu, hazırlığı veya enjeksiyon bölgesi ile ilişkili iyileşme oranları arasında net bir eğilim bulamamıştır.⁴⁶ BT'nin öncelikli olarak posteriora olmak üzere laterallerde iki tarafa internal sfinktere yapılması önerilmiştir.⁴⁶

Literatürde etkinliği değişik olmak üzere 2012 Cochrane analizinde bir yıllık izlem sonrası ortalama iyileşme oranı %67.5, nüks oranı %50 olarak bulunmuştur.⁴⁶ Wald A ve arkadaşlarının çalışmasında ise BT enjeksiyonu sonrası iyileşme oranı %60-80 olarak raporlanmıştır.³⁸Yine bu çalışmada BT enjeksiyonu sonrası gaz inkontinansı %18, gayta inkontinansı %0-5 olarak raporlanmıştır.³⁸ BT'nin etki süresi yaklaşık 6 ay civarındadır. Girişim sonrası geçici olarak idrar retansiyonu, idrar inkontinansı ve flatus ve Fİ görülebilir. Flatus için görülme oran %18'e kadar varmakta iken gaita inkontinansı %5 civarındadır.^{44,46,55}

KKB, GTN, BT'nin karşılaştırıldığı bir Cochrane meta-analizinde tüm medikal tedavi yöntemlerinin etkinliğinin eşit düzeyde olduğu ancak nitrogliserin tedavisinin daha fazla yan etkilerinin olduğu bildirilmiştir.⁴⁶ Jin J ve arkadaşlarının meta-analizinde 89 randomize çalışma değerlendirilmiş ve yine BT ile diğer medikal tedavilerin iyileşme üzerine etkilerinin benzer olduğu bulunmuştur.⁷

Kimyasal sfinkterotomi uygulamalarında BT, AF tedavisinde topikal tedavilerle karşılaştırıldığında benzer iyileşme oranları ve daha düşük yan etki profili sunan güvenilir ve etkin bir yöntemdir.^{8,15,56} Ancak yine de çalışmalar kimyasal sfinkterotomi sonrası nüksün yüksek olduğunu bildirmektedir. Nüks oranları GTN için %51 ve %67 ; BT için %40 ve > %50 , diltiazem için >%60 olarak raporlanmıştır.^{16,52,53,57-62} De Robles ve arkadaşlarının BT ile LİS'i karşılaştırdığı çalışmada ise LİS sonrası nüks oranı %5, BT enjeksiyonu sonrası %15 olarak bulunmuştur (p=0.012).³⁶ Bu çalışmada göstermiştir ki BT sonrası nüks oranları anlamlı olarak LİS'ten daha yüksektir.³⁶ Ebinger SM ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LİS'in kronik AF'de etkin bir tedavi olduğu fakat anal inkontinans gibi postoperatif komplikasyon oranlarının yüksek olması sebebiyle tedavi seçiminde risk fayda analizinin yapılması önerilmiştir.⁶

LİS'e göre kalıcı yan etki bırakmaması, kolay uygulanabilmesi ve tekrarlanabilir olması gibi üstünlükleri nedeniyle birçok merkez anal BT uygulamasını, kronik AF'de alternatif tedavi seçeneği olarak ön görmektedir. Kronik AF tedavisinde 2017 Amerikan Kolorektal Cerrahlar Derneği (ASCRS) kılavuzuna göre ilk basamakta anal BT uygulaması ve topikal tedaviler benzer etkinliktedir, topikal tedavilere yanıtız hastalarda ikinci basamak olarak anal BT uygulaması sonrası iyileşme

oranları daha yüksektir ve ayrıca bu grupta anal BT'nin birincil seçenek olarak kullanılabilmesi de bildirilmiştir.⁹

Değişik ülkelerdeki fissür yaklaşımına bakıldığında farklılık olduğu göze çarpmaktadır. Fransa'da tıbbi tedavi için bir fikir birliği olmasa da nonspesifik medikal tedavi ilk seçenek olarak sunulmaktadır. Bunun cevap vermediği durumda ise %0,4'lük nitrogliserin uygulanmaktadır.⁵¹ İtalya'da %0,4'lük nitrogliserin ilk seçenek olmasına karşın botox tedavisi önerilmemektedir⁵¹. İngiltere KKB'nin %2'lik konsantrasyonunun 6-8 hafta uygulanmasını takiben cevap alınmaz ise 20-25 IU Botox uygulamasını önermektedir⁵¹. ABD'de ise ilk basamak tedavisi için nitrogliserin veya KKB'nin kullanılabilmesi cevap alınmaz ise veya hasta operasyonu reddediyorsa botox uygulanabilir denilmektedir.⁵¹

2.4.2.2 Cerrahi Tedavi

Şiddetli anal ağrısı olan, semptomları tekrarlayan ve medikal tedaviye yanıtız kronik AF'li hastalarda cerrahi düşünülür.⁶³ LİS, anal kanal basıncını düşürmek için uygulanan cerrahi bir yöntemdir. Bu teknik ilk kez 1951'de Eisenhammer tarafından uygulanmıştır.⁶⁴ Başlangıçta fissür yatağından posterior orta hat sfinkterotomisini savunmuş olsada, daha sonra daha az fonksiyonel bozulma ve daha iyi yara iyileşmesi ile ilişkili olduğuna inandığı LİS kullanılmasını tavsiye etmiştir.^{64,65} Operasyonun amacı internal sfinkterdeki basıncın azaltılmasıdır. İnternal sfinkterotominin başarısı iyileşmemiş veya nüks etmiş fissür oranı, yara ile ilişkili sorunlar, inkontinans oranı ile değerlendirilir. Başlangıçta posterior sfinkterotomi sonuçları önemli nüks oranı, uzun iyileşme süresi ve anahtar deliği deformitesi nedeniyle hayal kırıklığı yaratmıştır. Aynı sonuç fissürektomi operasyonu için de geçerlidir. Bu nedenle iki operasyon da artık büyük oranda terkedilmiş durumdadır.⁶⁶ ve LİS fikri öne sürülmüştür.^{51,53} Nasr M ve arkadaşlarının çalışmasında LİS sonrası iyileşme oranı %90 olarak raporlanmıştır.¹¹ LİS'in önemli riskleri rekürrens ve anal inkontinanstır. Son çalışmalarda LiS sonrası nüks oranının %6 ve anal inkontinans oranının %3,4-4,4 arasında olduğu görülmüştür.³⁵ Bir meta-analizde LİS sonrası inkontinans oranı yüksek ve %14 olarak bulunmuştur.⁶ LİS kapalı veya açık teknik kullanılarak yapılabilir. Açık LİS'de cerrah, iç sfinkter kas liflerini doğrudan ortaya çıkarmak için mukozayı açar ve onları doğrudan görüş altında böler. Kapalı LİS'de

mukoza bozulmadan bırakılır ve cerrah kası bölmeden önce ya doğrudan mukozanın altından ya da intersfinkterik oluk içinden geçer, ardından kası keser. Tedavi edici sonuçları arasında farklılık yoktur.⁴⁶Açık veya kapalı LİS uygulanan 350 hastanın retrospektif incelemesinde iki yöntem arasında iyileşme veya inkontinans oranlarında hiçbir fark bulunamamıştır.⁶⁷Açık yaklaşımlı 324 hasta ile kapalı sfinkterotomili 225 hastayı içeren başka bir retrospektif incelemede, semptomatik rahatlama, nüks oranı veya yeniden ameliyat gereksinimi açısından hiçbir fark olmamakla birlikte açık teknikte inkontinans oranı daha yüksek bulunmuştur.⁶⁸İnsizyon radial veya sirkumferensiyal olabilir. Bir çalışmada sirkumferensiyal insizyonların iyileşme zamanının (19.1 gün), radial insizyon iyileşme zamanına (24 gün) göre daha kısa olduğu bildirilmiştir.⁶⁹Sfinkterotominin nasıl yapılacağı yanı sıra kesilecek kısmın ne kadar olması konusunda da fikir birliği yoktur. Dentate hat sfinkterotomi esnasında referans alınacak tek noktadır.⁴⁴LİS esnasında kesilen internal sfinkter kısmının fissür boyunca olması nüks oranını artırırken inkontinans gelişme oranının düşmesine neden olmaktadır. Buna karşın kesinin dentate hat düzeyine kadar olması halinde ise inkontinans gelişme oranı artmasına karşın bu sefer nüks oranı azalmaktadır. Bu durumun ortadan kaldırılması için her hasta için kendine uygun (tailored) sfinkterotomi uygulanması girişimi öne sürülmüştür.^{55,70,71}Tailored sfinkterotomi LİS sonrası rastlanan minör inkontinansın azaltılması için her hastanın durumu değerlendirilerek uzunluğu ayarlanan sfinkterotomi olarak tanımlanır. Bunun için iki farklı yaklaşım vardır.⁷²Bunlardan birincisi ameliyat esnasında sfinkterotomi uzunluğunun fissür boyu kadar yapılması diğeri ise anal kalibrasyon yapılarak internal sfinkterde istenilen gevşeme sağlanıncaya kadar işleme devam edilmesidir. Fissür apeksine kadar kesinin yapıldığı durumlarda nüks daha fazla inkontinans olasılığı daha az iken kesinin dentate çizgi hizasına kadar yapıldığı durumda ise bunun tam tersi durumun geçerli olduğu gösterilmiştir.⁷³AF nüksü bir yana bırakılacak olursa postoperatif dönemde görülebilecek diğer sorunlar inkontinans, kanama, sekonder enfeksiyon gelişimi ve uzamış iyileşme dönemidir. İnkontinans oranları çok farklılık göstermekte olup %3-45 arasında değişmektedir. Daha çok kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir. Çünkü kadınlarda sfinkter boyu kısadır, anamnezde vajinal doğum yapılmış olması ve

menapozun yanı sıra operasyonla internal sfinkter bütünlüğünün bozulması Fİ olasılığını artırmaktadır.^{41,74}

2.4.2.2.1. Anokutanöz Flep

Kronik AF'de Fissür zeminindeki açıklığın deri flebi veya rektum mukozası ile kapatılması işlemidir (V-Y ya da House). Sfinkter tonusunun düşük olduğu veya nüks perianal fissür gibi sfinkterotomiden kaçınılması gereken durumlarda kullanılması önerilir.²⁵ Daha çok perianal bölgeden House flep veya V-Y ilerletme flebi şeklinde hazırlanır. Gerginliksiz flep hazırlanması, büyüklüğünün uygun hazırlanması yoluyla flep'te kanlanmanın bozulmaması gibi konulara özellikle dikkat edilmelidir. ASCRS 2017 klavuzunda kronik AF 'de anakutanöz flep uygulaması LİS'e göre daha az iyileşme oranına sahipken Fİ riski oranını düşürmüştür.⁹Yine bu klavuzda belirtilen bir çalışmada anakutanöz flep kaydırmanın %81-%100 iyileşme oranına sahipken, düşük oranlarda (%0-6) Fİ'ye sebep olduğu izlenmiştir.⁷⁵ Anal kaydırma flebini LİS ile karşılaştıran bir çalışmada inkontinans oranları LİS'e göre daha düşük olarak raporlanmıştır. Yine bu meta-analizde iyileşme oranlarının LİS'e göre daha düşük olduğu bildirilmiştir, yara komplikasyonları ise her iki grupta benzer bulunmuştur.⁷⁶ ASCRS 2017 klavuzuna göre kronik AF'de en etkin tedavi yöntemi LİS'tir ve seçilmiş hastalarda topikal tedavilerle ilk basamak olarak kullanımı önerilmektedir.⁹ Birçok randomize kontrollü çalışmada LİS sonrası iyileşme oranlarının topikal nitrat, KKB ve BT tedavilerine göre daha yüksek ve nüksün daha az olduğu gösterilmiştir.¹²⁻¹⁴ LİS, %90'ın üzerinde uzun vadeli iyileşme oranları ile oldukça etkilidir.⁹Ancak LİS sonrası inkontinans oranlarının halen %8-30 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmektedir.^{9,40,77-79}

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03/02/2022 tarihinde 89 karar numarası ile onaylanmıştır. Hastaların verileri geriye yönelik olarak üniversitemizin veri tabanından alındı. Kliniğimizde anal botoks uygulanmaya başlanan Ekim 2017'den Şubat 2022'ye kadar kronik AF tanısıyla polikliniğe başvuran 1296 hastanın geriye yönelik olarak kaydedilmiş verileri tarandı. Kliniğimizde Akut AF tedavisindeki ilk basamak yaklaşımımız 2017 ASCRS klavuzuna uygun olarak 8 haftalık topikal DP, bol lifli diet, laksatifler ve sıcak su oturma banyosudur.⁹ Semptomları 8 haftadan uzun olan hastalar önceki topikal tedavi öykülerinden bağımsız Kronik AF olarak değerlendirildi.⁵Bu hastalara ilk basamak tedavide BT ya da BT'ye ek topikal DP önerildi. Hastalara tedavi seçeneklerin sonuçları ve komplikasyonları hakkında detaylı bilgi verilerek işlemler ve verilerin çalışmada kullanımı için yazılı onamları alındı. Yaş, cins, doğurganlık, kontinens, sosyoekonomik koşullar ve hasta isteği değerlendirilerek tedavi yöntemi kararlaştırıldı. Çalışma için bu yaklaşımın standart olarak uygulandığı ve Şubat 2022 tarihinden itibaren AF nedeniyle tedavi edilen hastaların bilgileri geriye yönelik olarak incelendi. Kronik AF nedeniyle BT ya da BT ye ek topikal DP uygulanan ve izlem süresi en az 18 ay olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen inflamatuvar bağırsak hastalığı, malignitesi, geçirilmiş anorektal cerrahisi ve eşlik eden başka perianal patolojisi (anal fistül, hemoroid, vb) olan hastalar, son 3 ay içinde DP tedavisi alanlar, daha önce topikal tedaviler dışında AF tedavisi (cerrahi, BT) uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 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.⁹ 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 uygulanamadığından anal manometrik inceleme sonuçları çalışmada kullanılmadı. Kronik kabızlık tanısı Rome IV kriterleriyle konuldu⁸⁰.

3.1. Anal Botulinum toksin uygulaması

İşlemler 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 İAS'a dört kadrandan uygulandı.

3.2. Topikal Diltiazemli Krem

Topikal diltiazemli %2 kremin (LOCAFEN) her 1 gramı 0,02 gram diltiazem hidroklorür içermektedir. Hastalara BT uygulamasından sonra aynı gün başlamak şartıyla günde 2 defa anoderme topikal diltiazemli kremi sürmeleri söylenerek 10 gün boyunca kullanmaları söylendi.

3.3. İzlem

Botulinum toksin enjeksiyonu yapılan tüm hastalar işlem sonrası 3, 10. günlerde ve 8.haftada poliklinikte muayene edildi. Yakınmalar, fissür epitelizasyonu ve komplikasyonlar (hematom/ekimoz, apse, minör inkontinans) değerlendirildi. Minör inkontinans: Geçici anal inkontinanstır, mukus, gaz, feçes veya bunların bir kombinasyonunun geçici olarak kontrolünün kaybolmasını içerir.⁸ İnkontinans tanısında Cleveland Klinik Kontinans Skoru kullanıldı.⁸¹ İlk 8 hafta sonunda iyileşme olan hastalara yakınmaları olması halinde polikliniğe başvurmaları önerildi. Tüm hastalar 6, 12 ve 18. aylarda telefonla aranarak nüks açısından sorgulandı. Telefonla sorgu sırasında yakınması olan hastalar muayeneye çağırıldı. Botulinum Toksini uygulaması sonrası 8. haftadaki poliklinik kontrolünde hastanın semptomlarının tamamen geçmesi ve fissürde epitelizasyon mevcudiyeti tam iyileşme olarak tanımlandı.⁸ Hastaların 8. Hafta poliklinik kontrolünde perianal ağrı ve kanama şikayetlerinin devam etmesi fissür epitelizasyonu olsun ya da olmasın tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi.⁸ Takiplerde tam iyileşme gerçekleşikten sonra yakınmaların tekrarlaması ise nüks olarak kabul edildi.⁸ Tedaviye yanıtızlık ve nüks durumunda hastalara yeniden BT uygulaması ya da LİS önerildi. BT uygulanan

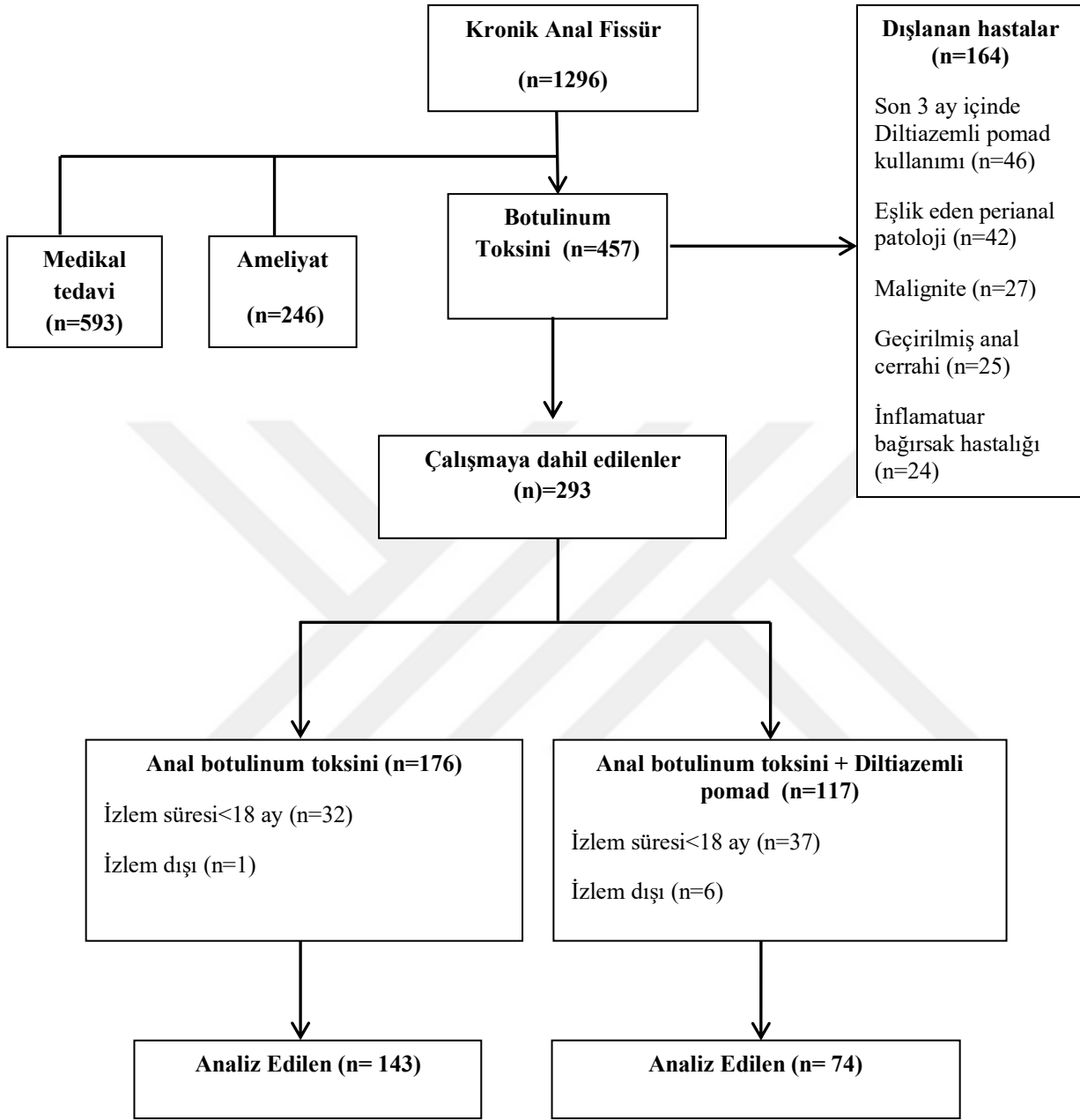
hastalarda analizler tamamlandıktan sonra, BT'ye ek topikal diltiazem uygulanan hastalarınkiyle kıyaslandı.

3.5. İstatistiksel analiz

Analizler SPSS 26.0 programı ile yapıldı. Değişkenler ortalama, ortanca ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda ki-kare testi, sürekli değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda bağımsız örnekler *t* testi kullanıldı ve $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı farklılık kabul edildi.

4. BULGULAR

Kliniğimizde Ekim 2017'den Şubat 2022'ye kadar kronik AF tanısıyla polikliniğe başvuran 1296 hastanın kaydedilmiş verileri geriye yönelik olarak tarandı. Bu hastaların ortalama izlem süresi 55.9 ± 18.4 aydı, minimum izlem süresi 19 ay ve maksimum izlem süresi ise 242 aydı. Kliniğimizde Ekim 2017'den Şubat 2022'ye kadar 1296 hastadan 246'sı opere edildi, 593 hastaya ise sadece medikal tedavi verildi. Kronik AF tanılı 1296 hastadan 457 hastaya tek cerrah tarafından anal BT enjeksiyonu uygulandı. BT uygulanan 457 hastadan, eşlik eden başka perianal patoloji nedeniyle 42 hasta, geçirilmiş anorektal cerrahi nedeniyle 25 hasta, inflamatuvar bağırsak hastalığı nedeniyle 24 hasta, malignite nedeniyle 24 hasta, son üç ay içinde topikal DP kullanan 46 hasta çalışmadan çıkarıldı. Böylece dahil edilme kriterlerini karşılayan 293 hasta analize dahil edildi (Şekil 1). Kliniğimizde çalışmaya dahil edilen 293 hastadan 176 hastaya sadece anal BT enjeksiyonu uygulandı, hastaların 117'sine ise anal BT uygulamasına ek topikal DP uygulandı. Sadece anal BT uygulanmış hastalardan izlem süresi 18 aydan kısa olan 32 hasta ve izlem dışı 1 hasta dışlandı. BT'ye ek topikal DP uygulanan 117 hastadan izlem süresi 18 aydan kısa olan 37 hasta ve izlem dışı 6 hasta dışlandı. Çalışmaya toplam 217 hasta dahil edildi. Çalışmadan dışlanan hastalar akış şemasında (Şekil 1) gösterilmektedir.



Şekil 1: Akış Şeması

Çalışmamızda ortalama yaş 34.5 ± 10.6 idi, 157/217 (%72.4) hasta kadın ve 60/217 (%27.6) hasta erkek idi. Ortanca semptom süresi 6 (2-36) aydı, ortanca kabızlık süresi 9 (0-200) aydı. Hastaların 125'inde (%58.5) kronik kabızlık vardı. Hastaların 113'ü (%52.1)'i önceden medikal tedavi almıştı. Çalışmamızda 200/217 (%92.2) hastada AF; posterior yerleşimli, 12/217 (%5.5) hastada anterior yerleşimliydi, 5/217 (%2.3) hastada ise multiple yerleşimli AF vardı. Hastaların 146'sında (%67.3) skin tag vardı. Hastaların 180'inde (%82.9) anal tonus yüksek olarak değerlendirildi. Detaylı demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikler

	n (%)
Yaş (yıl, ort±SS)	34.5±10.6
Cins	
Kadın	157 (72.4)
Erkek	60 (27.6)
Semptom süresi (ay, otc, aralık)	7 (2-36)
Kabızlık süresi (ay, otc, aralık)	7 (0-200)
Kronik kabızlık	
Yok	90 (41.5)
Var	125 (58.5)
Önceki medikal tedavi	
Yok	104 (47.9)
Var	113 (52.1)
Fissür yeri	
Posterior	200 (92.2)
Anterior	12 (5.5)
Birden fazla	5 (2.3)
Skin tag/anal papilla	
Yok	71 (32.7)
Var	146 (67.3)
Anal tonus	
Normal	37 (17.1)
Yüksek	180 (82.9)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Otc: Ortanca

Sadece BT uygulanan grupta ortalama yaş 34.7 ± 11.1 , BT+DP uygulanan grupta 33.9 ± 9.6 idi ($p=0.628$). Sadece BT uygulanan grupta 108/143 (%75.5) kadın, 35/143(%24.5) erkek , BT+DP uygulanan grupta 49/74 (%66.2) kadın, 25/74 (%33.8) erkek hasta mevcuttu ($p=0.099$). Yaş ve cinsiyet dağılımı iki grupta da benzerdi. Sadece BT uygulanan grupta ortalama semptom süresi 7.8 ± 6.8 ay, BT+DP uygulanan grupta ortalama semptom süresi 6.9 ± 5.1 ay idi ($p=0.252$). Semptom süreleri her iki grupta da benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Sadece BT uygulanan grupta ortalama kabızlık süresi 16.1 ± 31.5 ay, BT+DP uygulanan grupta ortalama kabızlık süresi 11.9 ± 16.4 ay idi ($p=0.205$). Kabızlık süreleri arasında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda sadece BT uygulanan grupta 72/143 (%50.3) hastada kronik kabızlık vardı. BT+DP uygulanan grupta 55/74 (%74.3) hastada kronik kabızlık bulundu ($p<0.001$). Kronik kabızlık oranı BT+DP uygulanan hasta grubunda, BT uygulanan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. BT uygulanan grupta 72/143 (%50.3) hasta önceden medikal tedavi almıştı. BT+DP grubunda 41/74 (%55.4) hasta önceden medikal tedavi almıştı ($p=0.287$). Her iki grupta da hastaların önceden medikal tedavi alma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. BT grubunda 130/143 (%90.9) hastada fissür posterior yerleşimliydi, BT+DP grubunda ise 70/74 (%94,6) hastada posterior yerleşimliydi ($p=0.264$). BT grubunda 8/143 (%5.6) hastada fissür anterior yerleşimliydi, BT+DP grubunda ise 4/74 (%5.4) hastada anterior yerleşimliydi ($p=0.264$). BT grubunda 5/143 (%3.5) hastada fissür multiple yerleşimliydi, BT+DP grubunda ise multiple yerleşimli fissür yoktu 0/74 ($p=0.264$). Fissürlerin lokalizasyonu her iki grupta da benzerdi. BT grubunda 100/143 (%69.9) hastada skintag vardı, BT+DP grubunda 46/74 (%62.2) hastada skintag vardı ($p=0.158$). Her iki grupta da skintag oranları benzerdi. BT grubunda 121/143 (%84.6) hastada anal tonus yüksekti, BT+DP grubunda 59/74 (%79.7) hastada anal tonus yüksekti ($p=0.235$). BT grubunda 22/143(%15.4) hastada, BT+DP grubunda 59/74(%20.3) hastada anal tonus normal olarak değerlendirildi ($p=0.235$). Her iki grupta da anal tonus benzer olarak bulundu. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, semptomların süresi, kabızlık süresi ve fissür özellikleri, anal tonus açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Gruplar arasında demografik ve klinik özelliklerin dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arasında dağılımı

n (%)	BT (n=143)	BT + DP (n=74)	p
Yaş (yıl, ort±SS)	34.7±11.1	33.9±9.6	0.628
Cins			0.099
Kadın	108 (75.5)	49 (66.2)	
Erkek	35 (24.5)	25 (33.8)	
Semptom süresi (ay, otc, aralık)	9.1±7.9	6.7±4.3	0.447
Kabızlık süresi (ay, otc, aralık)	15.8±32.6	11.9±16.4	0.264
Kronik kabızlık			<0.001
Yok	71 (49.7)	19 (25.7)	
Var	72 (50.3)	55 (74.3)	
Önceki medikal tedavi			0.287
Yok	71 (49.7)	33 (44.6)	
Var	72 (50.3)	41 (55.4)	
Fissür yeri			
Posterior	130 (90.9)	70 (94.6)	0.264
Anterior	8 (5.6)	4 (5.4)	
Birden fazla	5 (3.5)	0	
Skin tag/anal papilla			0.158
Yok	43 (30.1)	28 (37.8)	
Var	100 (69.9)	46 (62.2)	
Anal tonus			0.235
Normal	22 (15.4)	15 (20.3)	
Yüksek	121 (84.6)	59 (79.7)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Otc: Ortanca, DP: Diltiazemli pomad

Çalışmamızda toplam 161/217 (%74.2) hastada tam iyileşme görüldü. BT grubunda 107/143 (%74.8) hastada tam iyileşme görüldü. BT+DP grubunda 54/74 (%73) hastada tam iyileşme görüldü (p= 0.328). Tam iyileşme oranları benzerdi. Çalışmada 24/217 (%11.1) hasta tedaviye yanıt vermedi. BT grubunda 18/143 (%12.6) hasta tedaviye yanıt vermedi. BT+DP grubunda ise 6/74 (%8.1) hasta tedaviye yanıt vermedi (p=0.661). Tedaviye yanıt vermemesi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Toplamda 32/217 (%14.7) hastada nüks görüldü. BT grubunda 18/143 (%12.6) hastada nüks görüldü. BT+DP grubunda 14/74 (%18.9) hastada nüks görüldü (p= 0.661). Nüks oranları iki grup arasında benzer olarak bulundu. Çalışmamızda nükse kadar geçen ortalama süre 9 (4-16) aydı. BT grubunda nükse kadar geçen ortalama süre 8.9±2.5 aydı. BT+DP grubunda nükse kadar geçen ortalama süre 8.4±3.2 aydı (p= 0.661). Nükse kadar geçen süre için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Çalışmamızda 6/217 (%2.7) hastada minör inkontinans görüldü. BT grubunda 4/143 (%2.8) hastada, BT+DP grubunda 2/74 (%2.7) hastada minör inkontinans görüldü. Geçici minör inkontinans oranları her iki grup arasında benzer oranlarda dağılmıştı. Çalışmamızda toplamda 1/217 (%0.4) hastada işlem sonrası apse görüldü. BT grubunda 4/143 (%2.8) hastada, BT+DP grubunda 2/74 (%2.7) hastada işlem sonrası apse görüldü. Her iki grupta benzer oranda apse görülmüştü. Çalışmamızda 3/217 (%1.3) hastada işlem sonrası ekimoz/hematom görüldü. BT grubunda 2/143 (%1.4) hastada, BT+DP grubunda 1/74 (%1.3) hastada işlem sonrası ekimoz/hematom görüldü. Her iki grupta benzer oranda ekimoz/hematom görüldü. Tedaviye yanıt ve sonlanım noktaları Tablo 3'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 3. Tedaviye yanıt ve sonlanım noktaları

	n=217	BT (n=143)	BT + DP (n=74)	p
Sonuç (n, %)				0.328
Tam iyileşme	161 (74.2)	107 (74.8)	54 (73)	
Yanıtsız	24 (11.1)	18 (12.6)	6 (8.1)	
Nüks	32 (14.7)	18 (12.6)	14 (18.9)	
Nükse kadar geçen süre (ay, ort±SS)	9 (4-16)	8.9±2.5	8.4±3.2	0.661
Komplikasyon (n, %)				
Minör inkontinans	6 (2.7)	4 (2.8)	2 (2.7)	-
Apse	1 (0.4)	1 (0.6)	0	-
Ekimoz/hematom	3 (1.3)	2 (1.4)	1 (1.3)	-

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, BT: Botulinum toksini, DP: Diltiazemli pomad

5. TARTIŞMA

Birçok çalışma göstermektedir ki kronik AF tedavisinde en etkili yöntem LİS'tir ve iyileşme oranları %88-100 olarak raporlanmıştır⁹. Ancak LİS sonrası inkontinans oranları %8-10 olup halen yüksektir⁹. Bu nedenle günümüzde kronik AF de birinci basamak tedavide LİS uygulaması terk edilmeye başlanmış ve alternatif tedavi arayışına girilmiştir. LİS'in cerrahi komplikasyonlarından dolayı İAS'da gevşetici etkisi olan topikal medikal tedaviler (nitratlar, KKB) kullanılmıştır.

Berry SM ve arkadaşlarının çalışmasında gliseril trinitrat (GTN) kullanımı sonrası fissür iyileşme oranı %80-86 olarak raporlanmıştır.⁴⁴ Ancak GTN kullanımı sonrası hastaların %50 kadarında baş ağrısı görülmüştür.⁴⁵ Bu nedenle GTN yerine bir KKB olan Diltiazem içerikli kremler kullanılmaya başlanmış ve topikal diltiazem krem kullanımı sonrası AF iyileşme oranının %65-95 arasında olduğu bildirilmiştir.⁹ ASCRS 2017 klavuzuna göre KKB, topikal nitratlarla karşılaştırıldığında daha az yan etkiye ve benzer fissür iyileşme oranlarına sahip olmakla birlikte⁹, çalışmalar

göstermiştir ki topikal nitratlar ve diltiazemli kremler hastaların yarısından fazlasında yakınmaları gidermektedir ancak %50'ye varan yüksek nüks oranları ve yan etkiler topikal tedavilerin kronik AF'de kullanımını sınırlandırmaktadır.^{51,52}

BT'nin anal fissür tedavisinde kullanılabileceğinin gösterilmesiyle BT; baş ağrısı, perianal kaşıntı gibi hasta uyumunu zorlaştıran yan etkilere sahip topikal tedavilere alternatif olmuştur⁷. BT birçok alanda kullanılmaktadır. Botulinum toksin subgrup A anaerobik bir bakteri olan Clostridium tarafından üretilen yedi subtipten biri olup, nöromuskuler kavşakta asetilkolin salınımını engelleyerek nöromuskuler blokaj yapar¹¹. BT bu etkisinden dolayı daha çok kozmetik sektöründe kullanılmakla birlikte günümüzde İAS'ı paraliz edici etkisinden de faydalanılmıştır. BT'nin iyileşmedeki etkinliği ile ilgili olarak Wald A ve arkadaşlarının çalışmasında anal BT injeksiyonu sonrası iyileşme oranı %60-80 olarak raporlanmıştır.³⁸ BT, AF tedavisinde topikal tedavilerle karşılaştırıldığında daha düşük yan etki profili sunan güvenilir ve etkin bir yöntemdir.^{8,15,56} BT'nin kalıcı yan etkilerinin olmaması, kolay uygulanabilirliği ve tekrarlanabilir olması, BT'nin sık kullanılan tedaviler arasına girmesine neden olmuştur. Ancak yine de topikal krem tedavileri ve tek başına BT uygulamaları AF iyileşmesinde cerrahi kadar etkin olmadıkları için kombine tedavi denemeleri başlamış, bu arayış sonunda BT uygulamasına ek topikal kremlerle kombine medikal tedavi yaklaşımı gündeme gelmiştir. Literatürde cerrahiye alternatif olarak BT sabit kalmak üzere yanına GTN ve DP'nin eklendiği çalışmalar mevcut olup¹⁷, biz çalışmamızda anal BT enjeksiyonuna ek, bir KKB olan topikal DP tedavisinin kronik AF de iyileşme ve nüks oranlarına iyileştirici etkisini araştırdık. Literatür taraması yaptığımızda bizim çalışmamıza benzer, Herreros B ve arkadaşları tarafından 55 hasta üzerinden yapılan randomize bir çalışmada tek başına BT ve kombine BT+DP tedavileri karşılaştırılmış ve bu çalışmada kronik AF de 12 hafta sonundaki iyileşme oranları iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur¹⁷. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya uygun olarak 8.hafta sonundaki iyileşme oranlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı. Yine aynı çalışmada 24 aylık takip sonrası tek başına BT ve kombine BT+DP tedavisi uygulanan iki grup arasında nüks oranları karşılaştırılmış ve her iki grup arasında nüks oranları benzer olarak bulunmuştur.¹⁷ Bizim çalışmamızda da 18.aydaki nüks

oranları bu çalışmayla uyumlu olarak gruplar arasında benzer bulundu. Bu çalışma da bizim çalışmamızda olduğu gibi kombine anal BT enjeksiyonuna ek topikal DP tedavisinin yalnızca anal BT enjeksiyonu tedavisine göre iyileşme ve nüks oranlarında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını göstermiştir.

Jones OM ve arkadaşlarının yaptığı başka bir benzer randomize çalışmada 30 hasta analiz edilmiş, BT ile kombine BT'ye ek GTN tedavisi karşılaştırılmıştır⁸². Bu çalışmada 8 hafta sonunda iyileşme oranlarında bizim çalışmamızda olduğu gibi iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak DP yerine GTN kullanılmıştır. Her iki çalışmada farklı ilaçlar kullanılmış olsa da her iki ilacın da tedavi başarılarının benzer olduğu göz önüne alınırsa bu çalışmanın da bizim çalışmayla uyumlu olduğu düşünülebilir⁹. Sonuç olarak Jones OM ve arkadaşlarının çalışması da göstermiştir ki BT 'ye ek kombine medikal tedavilerin iyileşme oranlarında BT'ye üstünlüğü yoktur.

Gandomkar H ve arkadaşlarının yaptığı başka bir randomize kontrollü klinik çalışmada 99 hasta analiz edilmiştir ve BT'ye ek Topikal Diltiazem ile parsiyel LİS karşılaştırılmıştır ve 12 ay sonunda Parsiyel LİS'in iyileşme oranları BT+DP uygulanan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.¹⁶

Gandomkar H ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kombine tedavi grubu bizden farklı olarak cerrahi uygulanan grupla ile kıyaslandığından bizim çalışmamızla korele olmamakla birlikte, bizim çalışmamızda BT+DP grubundaki iyileşme oranı %73 olup, bu çalışmadaki iyileşme oranıyla (%65.3) benzerdir. Yine bu çalışmada BT+DP grubunda %10.2 nüks görülmüş.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise BT+DP grubunda %18.9 nüks görüldü. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak kombine tedavi uygulaması sonrası fissür iyileşmesinde başarı sağlanmıştır ancak nüks oranları yüksektir. Sahebally SM ve arkadaşlarının BT ile GTN'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmasında ise 6 çalışma analizi sonrası BT grubunda fissür nüksü %18.5 bulunmuştur⁸, bizim çalışmamızda ise BT grubunda fissür nüksü %12.6 bulundu. Bu çalışmalar incelendiğinde kombine BT tedavisi ve sadece BT tedavisi uygulanan gruplarda uzun dönem takiplerde AF'de nüks oranlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Yine Sahebally SM ve arkadaşlarının çalışmasına göre BT enjeksiyonu uygulaması sonrası takiplerde bazı hastalarda semptomatik rahatlama olmamaktadır ve hastaların şikayetleri devam etmektedir⁸. BT ile GTN'yi karşılaştıran bu randomize kontrollü meta-analizde tedaviye yanıtızlık oranı BT grubunda %28.6 bulunmuştur⁸, bizim çalışmamızla uyumlu olmamakla birlikte bizim çalışmamızda ise BT grubunda tedaviye yanıtızlık oranı %12.6, BT+DP grubunda ise %8.1 olarak bulundu, sonuç olarak BT'ye ek DP tedavisi yanıtızlık oranlarını azaltmakla birlikte BT tedavisine üstün değildir. Bu çalışmalarda tedaviye yanıt oranları arasındaki farklılık, hastaların coğrafik konumuyla da ilişkili olabilir, kişilerin beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı ülkelere göre farklılık gösterdiğinden, beslenme alışkanlıklarının fissür iyileşmesindeki önemi düşünülduğünde, bu durumun kronik AF'deki iyileşme, tedaviye yanıtızlık ve nüks oranlarında etkili olabileceğini düşündürmektedir⁸³.

İyileşme oranlarından bağımsız olarak BT uygulaması sonrası komplikasyonlar değerlendirildiğinde birçok çalışmada gösterilmiştir ki anal BT enjeksiyonu uygulaması sonrası geçici minör inkontinans, apse gibi komplikasyonlar düşük oranda görülebilmektedir⁸. Herreros B ve arkadaşları tarafından yapılan randomize çalışmada %3 oranında geçici minör inkontinans gelişmiştir, kombine tedavi grubunda 2/25 kişide, sadece BT uygulanan grupta 9/30 kişide geçici minör inkontinans gelişmiştir.¹⁷ Yine bu çalışmada 2 hastada işlem sonrası anal apse gelişmiştir¹⁷. Bizim çalışmamızda ise BT grubunda 4/143 (%2.8) hastada, BT+DP grubunda 2/74 (%2.7) hastada minör inkontinans görülürken, 1 (%0.4) hastada ise işlem sonrası anal apse görüldü. Bizim çalışmamız da bu çalışmaya benzer olarak göstermektedir ki minör inkontinans ve apse gibi komplikasyonlar düşük oranda olup gruplar arasında benzer dağılmıştır. Sonuç olarak LİS kronik AF tedavisinde daha başarılı olsa da kombine tedavi uygulamalarındaki düşük komplikasyon oranları LİS'e göre üstünlük sağlamaktadır.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde kronik AF tanısında birinci basamak tedavide kimyasal sfinkterotomi en çok önerilen yaklaşımdır⁹, yine de cerrahi prosedürler çoğu vakada daha kalıcı bir iyileşme sunmaktadır.⁴³ Kimyasal sfinkterotomi uygulamaları cerrahiye göre suboptimal etkililik, gecikmiş semptomatik rahatlama sağlamakla birlikte iyileşme sonrası nüks oranları yüksektir,

bu nedenle inkontinans geliştirme risk faktörleri olmayan seçilmiş hastalarda, tavsiye edilen ilk küratif seçenek LİS'tir. Komorbiditeler ve inkontinansa yatkınlık yaratan faktörlerin yanı sıra, kronik AF tedavisinin seçiminde diğer sağlık ve maliyetle ilgili faktörler de dikkate alınmalıdır, çünkü konservatif tedavileri sıklıkla tekrarlayan ağrı ve nüks atakları takip edebilir. Uzayan hastalık süresi^{12,57}, fissürün anterior yerleşimi⁵⁷ ve hipertrofik anal papilla varlığı¹² gibi bazı klinik faktörler BT enjeksiyonundan sonra daha yüksek nüks riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle hasta seçiminde risk fayda analizi yapılmalı ve her hasta için uygun tedavi yöntemi belirlenmelidir.

Burada irdedeğimiz her çalışmada belirli kısıtlamaların olduğunu gözlemledik. Bizim çalışmamızda ise araştırmamıza dahil edilebilen birey sayısının az olması, çalışmamızın retrospektif yapılması, hastaların semptomatik rahatsızlıklarının ağrı skorlaması kullanılmadan subjektif değerlendirilmesi ve anal tonus değerlendirirken hastaların ekonomik olarak farklı sosyal statü durumlarından dolayı her hastada anal manometri kullanılamaması olarak sıralanabilir.

Sonuç olarak bulgularımız, kronik AF'de BT enjeksiyonunun iyileşmeye etkisini arttırmak için BT tedavisine topikal DP eklenmesini desteklememekle birlikte kombine kimyasal sfinkterotominin kronik AF yönetimi algoritmalarındaki rolünün daha doğru bir şekilde belirlenmesine ve kronik AF'nin uzun vadeli doğal seyri hakkındaki bilgileri geliştirmeye katkıda bulunabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda BT'ye ek topikal DP kullanımını tam iyileşme açısından tek başına BT uygulanmasına üstün değildi. Tedaviye yanıtızlık oranları her iki grup arasında benzerdi. Kombine tedavinin tek başına BT kullanan gruba göre nüks açısından üstünlüğü yoktu. Geç dönemde nüks her iki grupta da benzer olarak bulundu, yine nükse kadar geçen süre için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Çalışmamız, kronik AF'de BT enjeksiyonunun iyileşmeye etkisini artırmak için anal BT enjeksiyonu tedavisine topikal DP eklenmesini desteklememektedir.

Kronik AF'de Anal BT uygulaması LİS'e göre daha az komplikatif, güvenli ve etkin bir tedavidir ancak tedaviye yanıtızlık ve nüks oranları LİS'ten yüksektir^{36,43}. LİS ise yüksek etkinlik (>%95), erken semptomatik rahatlama ve düşük nüks oranları (%1-3) ile kronik fissür iyileşmesi için genel kabul gören tedavi yöntemidir¹⁷.

Sonuç olarak çalışmamız kronik AF tedavisinde BT enjeksiyonu ve topikal diltiazem ile kombine tedavinin tek başına BT enjeksiyonundan üstün olmadığını göstermekteydi. Sonuçlarımızı doğrulamak ve kimyasal sfinkterotomiden fayda görebilecek kronik AF'li hasta alt gruplarını belirlemek için uzun süreli takiplerle daha fazla hastayı içeren, daha geniş randomize kontrollü araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz ve böylece BT'ye ek topikal DP tedavisinden daha fazla yarar görecektir potansiyel hasta grubu belirlenebilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Cross KLR, Massey EJD, Fowler AL, Monson JRT, ACPGBI. The management of anal fissure: ACPGBI position statement. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2008;10 Suppl 3:1-7. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01681.x
2. Mapel DW, Schum M, von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterology*. 2014;14(1). doi:10.1186/1471-230X-14-129
3. Salem AE, Mohamed EA, Elghadban HM, Abdelghani GM. Potential combination topical therapy of anal fissure: Development, evaluation, and clinical study. *Drug Delivery*. 2018;25(1):1672-1682. doi:10.1080/10717544.2018.1507059
4. Siddiqui J, Fowler GE, Zahid A, Brown K, Young CJ. Treatment of anal fissure: a survey of surgical practice in Australia and New Zealand. *Colorectal Disease*. 2019;21(2):226-233. doi:10.1111/codi.14466
5. Carter D, Dickman R. The Role of Botox in Colorectal Disorders. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16(4):541-547. doi:10.1007/s11938-018-0205-z
6. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R, et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Gastroenterology*. 2017;52(6):663-676. doi:10.1007/s00535-017-1335-0
7. Jin JZ, Bhat S, Park B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery*. Published online January 2022. doi:10.1016/j.surg.2021.11.030
8. 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. *Colorectal Disease*. 2018;20(1):6-15. doi:10.1111/codi.13969
9. Stewart DB, Gaertner W, Glasgow S, Migaly J, Feingold D, Steele SR. Clinical Practice Guideline for the Management of Anal Fissures. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2017;60(1):7-14. doi:10.1097/DCR.0000000000000735
10. Sanei B, Mahmoodieh M, Masoudpour H. Comparison of topical glyceryl trinitrate with diltiazem ointment for the treatment of chronic anal fissure : A randomized clinical trial. *Acta Chirurgica Belgica*. 2009;109(6):727-730. doi:10.1080/00015458.2009.11680524
11. Nasr M, Ezzat H, Elsebae M. Botulinum toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: A randomized controlled trial. *World Journal of Surgery*. 2010;34(11):2730-2734. doi:10.1007/s00268-010-0736-5
12. 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. *American Journal of Surgery*. 2005;189(4):429-434. doi:10.1016/j.amjsurg.2004.06.045
13. Katsinelos P, Papaziogas B, Koutelidakis I, et al. Topical 0.5% nifedipine vs. lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure: Long-term follow-up. *International Journal of Colorectal Disease*. 2006;21(2):179-183. doi:10.1007/s00384-005-0766-x
14. 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. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2007;50(4):442-448. doi:10.1007/s10350-006-0844-3
15. 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 Disease*. 2014;16(10):O360-O366. doi:10.1111/codi.12615
 16. 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. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2015;58(2):228-234. doi:10.1097/DCR.0000000000000307
 17. Herreros B, Espi A, Montón Rodríguez C, et al. Botulinum Toxin Injection Plus Topical Diltiazem for Chronic Anal Fissure: A Randomized Double-Blind Clinical Trial and Long-term Outcome. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2021;64(12):1521-1530. doi:10.1097/dcr.0000000000001983
 18. Young B WPOG. Wheater's Functional Histology. In: *Wheather's Functional Histology*. 6th ed. ; 2014:252.
 19. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's Human Embryology FIFTH EDITION*.; 2014. doi:10.1016/B978-1-4557-0684-6.01001-8
 20. Dujovny N, Quiros RM, Saclarides TJ. Anorectal anatomy and embryology. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2004;13(2):277-293. doi:10.1016/j.soc.2004.01.002
 21. Bruncardi FC. Principles of Surgery. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. Vol 2. ; 2019:1259-1263.
 22. Yeo CJ. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 2019;2.
 23. Lee JM, Kim NK. Essential anatomy of the anorectum for colorectal surgeons focused on the gross anatomy and histologic findings. *Annals of Coloproctology*. 2018;34(2):59-71. doi:10.3393/ac.2017.12.15
 24. Dujovny N, Quiros RM, Saclarides TJ. Anorectal anatomy and embryology. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2004;13(2):277-293. doi:10.1016/j.soc.2004.01.002
 25. Townsend CM. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. (Townsend CM, ed.); 2017.
 26. Bharucha AE. Pelvic floor: Anatomy and function. *Neurogastroenterology and Motility*. 2006;18(7):507-519. doi:10.1111/j.1365-2982.2006.00803.x
 27. Bruncardi FC. Schwartz's Principles of Surgery. In: *Schwartz's Principles of Surgery*. Vol 2. ; 2019:1313.
 28. Heitmann PT, Vollebregt PF, Knowles CH, Lunniss PJ, Dinning PG, Scott SM. Understanding the physiology of human defaecation and disorders of continence and evacuation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2021;18(11):751-769. doi:10.1038/s41575-021-00487-5
 29. Bajwa A, Fellow R, Emmanuel A. The physiology of continence and evacuation. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. 2009;23(4):477-485. doi:10.1016/j.bpg.2009.06.002
 30. Gurjar S v., Jones OM. Physiology: Evacuation, pelvic floor and continence mechanisms. *Surgery*. 2011;29(8):358-361. doi:10.1016/j.mpsur.2011.05.010
 31. Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2012;57(6):1445-1464. doi:10.1007/s10620-012-2071-1
 32. Forte ML, Andrade KE, Lowry AC, Butler M, Bliss DZ, Kane RL. Systematic Review of Surgical Treatments for Fecal Incontinence. *Diseases of the colon and rectum*. 2016;59(5):443-469. doi:10.1097/DCR.0000000000000594
 33. Ganio E, Ratto C, Masin A, et al. Neuromodulation for fecal incontinence: outcome in 16 patients with definitive implant. The initial Italian Sacral Neurostimulation

- Group (GINS) experience. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(7):965-970. doi:10.1007/BF02235484
34. Paquette IM, Varma MG, Kaiser AM, Steele SR, Rafferty JF. The American Society of Colon and Rectal Surgeons' Clinical Practice Guideline for the Treatment of Fecal Incontinence. *Diseases of the colon and rectum*. 2015;58(7):623-636. doi:10.1097/DCR.0000000000000397
 35. Lu Y, Kwaan MR, Lin AY. Diagnosis and Treatment of Anal Fissures in 2021. *JAMA*. 2021;325(7):688. doi:10.1001/jama.2020.16705
 36. de Robles MS, Young CJ. Real world outcomes of lateral internal sphincterotomy vs botulinum toxin for the management of chronic anal fissures. *Asian Journal of Surgery*. 2022;45(1):184-188. doi:10.1016/j.asjsur.2021.04.027
 37. Parés D, Abcarian H. Management of Common Benign Anorectal Disease: What All Physicians Need to Know. *American Journal of Medicine*. 2018;131(7):745-751. doi:10.1016/j.amjmed.2018.01.050
 38. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG clinical guideline: Management of benign anorectal disorders. *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109(8):1141-1157. doi:10.1038/ajg.2014.190
 39. Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M, Villani RD. The management of patients with primary chronic anal fissure: A position paper. *Techniques in Coloproctology*. 2011;15(2):135-141. doi:10.1007/s10151-011-0683-7
 40. Jensen SL. *Maintenance Therapy with Unprocessed Bran in the Prevention of Acute Anal Fissure Recurrence*. Vol 80.; 1987.
 41. W.Brian Perry SLDWDBJFR. Practice parameters for the management of anal fissures. *Diseases of the colon and rectum*. 2010;53(8):1110-1115. doi:10.1007/DCR.0b013e3181e23dfe
 42. Dhawan S, Chopra S. Nonsurgical approaches for the treatment of anal fissures. *American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(6):1312-1321. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01203.x
 43. Nelson RL, Manuel D, Gumienny C, et al. A systematic review and meta-analysis of the treatment of anal fissure. *Techniques in Coloproctology*. 2017;21(8):605-625. doi:10.1007/s10151-017-1664-2
 44. Steele SR, Madoff RD. Systematic review: The treatment of anal fissure. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;24(2):247-257. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02990.x
 45. Sileri P, Mele A, Stolfi VM, et al. Medical and surgical treatment of chronic anal fissure: A prospective study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2007;11(11):1541-1548. doi:10.1007/s11605-007-0255-3
 46. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online February 15, 2012. doi:10.1002/14651858.cd003431.pub3
 47. Scholefield JH, Bock JU, Marla B, et al. *A Dose Finding Study with 0.1%, 0.2%, and 0.4% Glyceryl Trinitrate Ointment in Patients with Chronic Anal Fissures*. Vol 52.; 2003:264-269. doi:10.1136/gut.52.2.264
 48. Berry SM, Barish CF, Bhandari R, et al. Nitroglycerin 0.4% ointment vs placebo in the treatment of pain resulting from chronic anal fissure: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterology*. 2013;13(1). doi:10.1186/1471-230X-13-106
 49. Randolph Bailey H, Beck DE, Billingham RP, et al. *A Study to Determine the Nitroglycerin Ointment Dose and Dosing Interval That Best Promote the Healing of Chronic Anal Fissures*. Vol 45.; 2002:1192-1199. doi:10.1007/s10350-004-6392-9

50. Jonas M, Neal KR, Abercrombie JF, Scholefield JH. A randomized trial of oral vs. topical diltiazem for chronic anal fissures. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2001;44(8):1074-1078. doi:10.1007/BF02234624
51. Higuero T. Update on the management of anal fissure. *Journal of visceral surgery*. 2015;152(2):S37-S43. doi:10.1016/j.jviscsurg.2014.07.007
52. Nash GF, Kapoor K, Saeb-Parsy K, Kunanadam T, Dawson PM. The long-term results of diltiazem treatment for anal fissure. *International journal of clinical practice*. 2006;60(11):1411-1413. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.00895.x
53. Jost WH, Schimrigk K. Use of Botulinum Toxin in Anal Fissure. *Dis Colon Rectum*. Published online 1993.
54. Boland PA, Kelly ME, Donlon NE, et al. Management options for chronic anal fissure: a systematic review of randomised controlled trials. *International journal of colorectal disease*. 2020;35(10):1807-1815. doi:10.1007/s00384-020-03699-4/Published
55. Yiannakopoulou E. Botulinum toxin and anal fissure: Efficacy and safety systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*. 2012;27(1):1-9. doi:10.1007/s00384-011-1286-5
56. 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 Disease*. 2008;10(6):541-546. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01387.x
57. Minguez M, Herreros B, Espi A, et al. Long-term follow-up (42 months) of chronic anal fissure after healing with botulinum toxin. *Gastroenterology*. 2002;123(1):112-117. doi:10.1053/gast.2002.34219
58. Sileri P, Stolfi VM, Franceschilli L, et al. Conservative and Surgical Treatment of Chronic Anal Fissure: Prospective Longer Term Results. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(5):773-780. doi:10.1007/s11605-010-1154-6
59. Parellada C. Randomized, Prospective Trial Comparing 0.2 Percent Isosorbide Dinitrate Ointment With Sphincterotomy in Treatment of Chronic Anal Fissure: A Two-Year Follow-up. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2004;47(4):437-443. doi:10.1007/s10350-003-0090-x
60. Pitt J, Williams S, Dawson PM. Reasons for failure of glyceryl trinitrate treatment of chronic fissure-in-ano. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2001;44(6):864-867. doi:10.1007/BF02234710
61. Jonas M, Lund JN, Scholefield JH. Topical 0.2% glyceryl trinitrate ointment for anal fissures: long-term efficacy in routine clinical practice. *Colorectal Disease*. 2002;4(5):317-320. doi:10.1046/j.1463-1318.2002.00355.x
62. Graziano A, Svidler López L, Lencinas S, Masciangioli G, Gualdrini U, Bisisio O. Long-term results of topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissures are disappointing. *Techniques in Coloproctology*. 2001;5(3):143-147. doi:10.1007/s101510100016
63. Mathur N, Qureshi W. Anal fissure management by the gastroenterologist. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2020;36(1):19-24. doi:10.1097/MOG.0000000000000599
64. EISENHAMMER S. The evaluation of the internal anal sphincterotomy operation with special reference to anal fissure. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1959;109:583-590.
65. EISENHAMMER S. The surgical correction of chronic internal anal (sphincteric) contracture. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. 1951;25(28):486-489.

66. Abcarian H. Surgical correction of chronic anal fissure: results of lateral internal sphincterotomy vs. fissurectomy--midline sphincterotomy. *Diseases of the colon and rectum*. 1980;23(1):31-36. doi:10.1007/BF02587197
67. Lewis TH, Corman ML, Prager ED, Robertson WG. Long-term results of open and closed sphincterotomy for anal fissure. *Diseases of the colon and rectum*. 1988;31(5):368-371. doi:10.1007/BF02564886
68. Garcia-Aguilar J, Belmonte C, Wong WD, Lowry AC, Madoff RD. Open vs. closed sphincterotomy for chronic anal fissure: long-term results. *Diseases of the colon and rectum*. 1996;39(4):440-443. doi:10.1007/BF02054061
69. Kang WH, Lim CH, Choi DH, et al. Comparison of skin incisions used for open lateral internal sphincterotomies - Radial versus circumferential incisions: Aretrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2014;12(11):1141-1145. doi:10.1016/j.ijssu.2014.09.005
70. N K Nyam DC, Pemberton JH. *Long-Term Results of Lateral Internal Sphincterotomy for Chronic Anal Fissure with Particular Reference to Incidence of Fecal Incontinence*. Vol 42.; 1999:1306-1310. doi:10.1007/BF02234220
71. Pescatori M, Rome MD. *Anal Sphincter Repair: What's in a Name?* Vol 42.; 1999:688-689. doi:10.1007/BF02234155
72. Nelson RL. *Meta-Analysis of Operative Techniques for Fissure-In-Ano*. Vol 42.; 1999:1424-1428; discussion 1428-31. doi:10.1007/BF02235041
73. Menteş BB, Güner MK, Leventoglu S, Akyürek N. Fine-tuning of the extent of lateral internal sphincterotomy: Spasm-controlled vs. up to the fissure apex. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2008;51(1):128-133. doi:10.1007/s10350-007-9121-3
74. Boyle DJ, Knowles CH, Murphy J, et al. The effects of age and childbirth on anal sphincter function and morphology in 999 symptomatic female patients with colorectal dysfunction. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2012;55(3):286-293. doi:10.1097/DCR.0b013e31823fe7f1
75. Giordano P, Gravante G, Grondona P, Ruggiero B, Porrett T, Lunniss PJ. Simple cutaneous advancement flap anoplasty for resistant chronic anal fissure: A prospective study. *World Journal of Surgery*. 2009;33(5):1058-1063. doi:10.1007/s00268-009-9937-1
76. Sahebally SM, Walsh SR, Mahmood W, Aherne TM, Joyce MR. Anal advancement flap versus lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure- a systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*. 2018;49:16-21. doi:10.1016/j.ijssu.2017.12.002
77. Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceryl trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Diseases of the colon and rectum*. 2001;44(1):93-97. doi:10.1007/BF02234828
78. Jensen SL. Treatment of first episodes of acute anal fissure: prospective randomised study of lignocaine ointment versus hydrocortisone ointment or warm sitz baths plus bran. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1986;292(6529):1167-1169. doi:10.1136/bmj.292.6529.1167
79. Hananel N, Gordon PH. Re-examination of clinical manifestations and response to therapy of fissure-in-ano. *Diseases of the colon and rectum*. 1997;40(2):229-233. doi:10.1007/BF02054993
80. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031
81. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. *Patient and Surgeon Ranking of the Severity of Symptoms Associated with Fecal Incontinence The Fecal Incontinence Severity Index*.; 1999.

82. Jones OM, Ramalingam T, Merrie A, et al. Randomized clinical trial of botulinum toxin plus glyceryl trinitrate vs. botulinum toxin alone for medically resistant chronic anal fissure: Overall poor healing rates. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2006;49(10):1574-1580. doi:10.1007/s10350-006-0679-y
83. TAZEÖĞLU A, İDİZ C, TAZEÖĞLU D, SAĞLAM F, ALEMDAR A. Evaluation of the Relationship Between Benign Anorectal Diseases and Lifestyle and Nutritional Habits. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*. 2020;3(3):361-366. doi:10.5336/jtracom.2020-75680

