

## Kronik anal fissür tedavisinde, botoks ve lateral internal sfinkterotomi uygulanan hastaların tedavi sonuçlarının karşılaştırılması

### *Comparison of botox and lateral internal sphincterotomy treatment outcomes in chronic anal fissures*

Tolga Dinç<sup>1</sup>, Bahadır Ege<sup>2</sup>, Mehmet Fatih Karslı<sup>3</sup>, Faruk Coşkun<sup>4</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Botoks, anal sfinkteri gevşeterek fissür iyileşmesine zemin hazırlayan bir tedavi metodudur. Çalışmamızın amacı; Kronik anal fissür tanısı alan hastalarda uygulanan botoks ve lateral interanal sfinkterotomi tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmek ve komplikasyon oranlarını karşılaştırarak tartışmaktır.

**Yöntemler:** Ankara Dr. Sami Ulus Hastanesine Genel Cerrahi polikliniğine başvuran, kronik anal fissür tanısı alan ve konservatif tedaviden fayda görmeyen toplam 66 hastadan, ulaşılan 60 erişkin hasta çalışma kapsamına alındı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, fissür lokalizasyonları, şikayetleri (ağrı, kanama, kaşıntı, kabızlık), şikayet süreleri, tedavi sonrası nüks, inkontinans durumları ve komplikasyonlar kayıt altına alındı. Hastalar lateral internal sfinkterotomi (LİS) uygulananlar ve botoks ile tedavi edilenler olmak üzere gruplandırıldı.

**Bulgular:** Altmış hastanın, 38'i (%63,3) erkek, 22'si (%26,7) kadındı. Hastaların genel yaş ortalaması, 35,93 ± 11,45 (21 -60)'di. Ağrı, tüm hastalarda izlenen ortak şikayetti. Nüks açısından değerlendirildiğinde; botoks uygulanan grup-I'de 10 (%32,3) hastada, LİS uygulanan grup-II'de ise 1 (%3,4) hastada nüks saptandı. Grup-I'de inkontinans saptanmazken, grup II'de 3 (%10,39) hastada inkontinans saptanmıştır. İnkontinans saptanan 3 hastanın Cleveland Klinik Skorlama Sistemine göre değerlendirilmesinde, 2 hastada gaz inkontinansı, 1 hastada orta derecede gaita inkontinansı saptanmıştır.

**Sonuç:** Botulinum toksin enjeksiyonu, anal fissür tedavisinde, inkontinans gibi can sıkıcı komplikasyonların çok daha az izlendiği alternatif bir tedavi gibi görünse de, yüksek nüks oranları büyük dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Deneyimli ellerde LİS, daha düşük komplikasyon oranları ve yüksek tedavi başarısı ile halen en önemli tedavi metodudur.

**Anahtar kelimeler:** Botoks, lateral internal sfinkterotomi, inkontinans

#### ABSTRACT

**Objective:** Both botox and lateral internal sphincterotomy are treatment technics used in chronic anal fissure; provide the relaxation of anal sphincter and as a result of this, healing occurs. Aim of this study is to compare efficacy of botox and LIS treatment in chronic anal fissure and discussing with the literature.

**Methods:** 60 of 66 patients who has chronic anal fissure, that we reached, treated but not healed with medical therapy, appealed to the Dr. Sami Ulus Hospital included the study. Gender, age, fissure localization, complaints (pain, bleeding, itching, constipation), complaint length, recurrences after treatment, continence conditions and complications of patients were registered.

**Results:** Sixty patients were enrolled the study. Of the 60 patients; 38(63.3%) were male and 22 (27.7%) were female. Mean age of all patients was 35.93 ± 11.45 (21 -60). Pain was the common complaint of the all patients. 10 (32.3%) recurrence were detected in botox treatment group (Group-I), only 1 (3.4%) recurrence was in LIS group (Group-II). There was no complication as an incontinence in group-I but 3 cases with incontinence (10.39%) were obtained in group-II. In the evaluation of these 3 cases by Cleveland Clinic Continence Scoring System, 2 cases classified as gas incontinence and 1 case as moderate fecal incontinence.

**Conclusion:** Although botulinum toxin injection seen as an alternative treatment method with low complication rates such as incontinence, high recurrence is an important shortcoming of this technic. LIS performed by experienced surgeons remained the most popular treatment modality with low complication rates and great deal of healing success.

**Key words:** Botox, lateral internal sphincterotomy, incontinence

<sup>1</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Özel Koru Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup> Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği; Çorum, Türkiye

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Tolga Dinç,

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hast. EAH, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye Email : tolga\_dr@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 21.10.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 28.11.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

## GİRİŞ

Anal fissür, distal anal kanaldaki mukoza çatlaklarıdır [1]. Kronik anal fissür (KAF) tedavisinde lateral internal sfinkterotomi (LİS), %90'lara varan etkinliği ile halen günümüzde en kabul gören cerrahi operasyon seçeneğidir [2,3]. Bu tedavi seçeneğindeki en büyük sorun; % 8-30'lara ulaşan, bazı hastalarda da dirençli seyrebilen, gaz, mukus veya gaita inkontinansdır [4,5].

Tedavide temel amaç, ağrı ve internal anal sfinkter (IAS) spazm kısır döngünü kırmaktır. Ağrıyı azaltmak için; lokal anestezi kullanımı, lifli gıda alımı gibi medikal tedaviler önerilirken, sfinkter spazmını azaltmak için ise anal dilatasyon, sfinkterotomi gibi cerrahi tedavilere başvurulmaktadır [6]. Kısa süreli etkileri ve yüksek nüks oranları medikal tedavilerin en önemli eksikliklerindedir. Cerrahi tedavilerin ise etkin iyileşme sonuçlarına karşılık, inkontinans ve enfeksiyon gibi komplikasyonları ise önemli dezavantajlarıdır [6]. Çizgili kasları zayıflatma özelliği ile bilinen botoks tedavisi [7], Gram (+) anaerob bir bakteri *Clostridium botulinum* tarafından sentezlenen botulinum toksininin periferik kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini bloke edip kolinerjik aşırımı felç ederek IAS'daki basıncı -cerrahi gereksinim olmadan- azaltıp, fissür iyileşmesi için zemin hazırlama temeline dayanır [8]. Botulinum toksininin etkisinin geri dönüşlü olmasından dolayı ortaya çıkan nüks riski, LIS uygulanan hastalardaki inkontinans gelişme ihtimali her iki tedaviye de temkinli yaklaşmaya sebep olmaktadır.

Çalışmamızın amacı; KAF tanısı alan hastalarda uygulanan botoks ve LIS tedavilerinin etkinliklerini değerlendirmek ve komplikasyon oranlarını karşılaştırarak tartışmaktır.

## YÖNTEMLER

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine; Nisan 2012 – Ağustos 2012 tarihleri arasında Genel Cerrahi polikliniğine başvuran, Kronik Anal Fissür tanısı alan ve konservatif tedaviden fayda görmeyen toplam 66 erişkin hasta, Helsinki Deklarasyonu Kriterlerine bağlı alınarak, etik kurul onayı alınan çalışmaya dahil edildi. 6 hasta adres ve/veya telefon değişikliği nedeniyle çalışma dışı bırakılırken, daha önce proktolojik cerrahi geçirenler, malignitesi bulunanlar, inflama-

tuar barsak hastalığı olanlar, KAF ile beraber hemoroidi veya fistülü olan hastalar, gebelik sonrası fissür gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalardan detaylı anamnez alınıp, tümüne genel, abdominal ve anorektal muayene yapıldı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, fissür lokalizasyonları, şikayetleri (ağrı, kanama, kaşıntı, kabızlık), şikayet süreleri, tedavi sonrası nüks, inkontinans durumları ve komplikasyonlar, kayıt altına alındı.

KAF tanısı olan hastalar randomize olarak Botoks uygulananlar (Grup-I) ve Lateral internal sfinkterotomi uygulananlar (Grup-II) olarak gruplandırılmıştır.

Botoks enjeksiyonu, hastalara poliklinik şartlarında topikal anestezi altında uygulandı. İşlem sonrasında hastalar eve gönderildi. 100 U Botulinum toksin tip A (Botox, Allergan, Westport, Co. Mayo, Ireland) 40 U/ml salin ile seyreltilerek, fissür hattının her iki kenarına 10<sup>3</sup> ar cc olmak kaydıyla toplam 20 cc olarak, insülin iğnesi takılmış enjektör (26 gauge, 1 cm) ile uygulandı.

LIS; genel veya bölgesel anestezi altında, litotomi pozisyonunda gerekli hazırlıklar yapıldıktan sonra, saat 3 hizasından yapılan transvers kesi ile internal anal sfinkter izlenip, diseke edilip, kesilerek uygulandı. Kanama kontrolünün sonrasında, insizyon sütüre edilmeden bırakılıp operasyon sonlandırıldı.

Operasyon sonrası; kanamayı, ağrıyı, kabızlığı önlemek için, hastalara 2 hafta süre ile laksatif, yüksek lifli diyet ve sıcak oturma banyosu önerildi. Hastalar 1.hafta, 1. Ay, 2.ay, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 1.yılda kontrollere çağrılarak değerlendirildiler. Fissürün tam olarak iyileşmesi, ağrı ve lekelenmelerin kesilmesi için gerekli süre 2 ay olarak kabul edildi. İki aylık bu sürecin sonundaki iyileşmeyen fissürler tedavi başarısızlığı olarak değerlendirildi. Fissür hattının tamamen iyileşmesi, skar, epitelizasyonun oluşması ve ağrının tamamen kaybolması olarak kabul edildi. Kontinans durumu, Cleveland Klinik İnkontinans Skorlama Sistemi kullanılarak değerlendirildi. 0 = Mükemmel inkontinans, 1-7 = İyi inkontinans, 8-14 = orta derece inkontinans; 15-20 = ciddi inkontinans; 21 = komplet inkontinans olarak değerlendirildi. (Tablo-1)[9].

İkinci ayın sonundaki tamamen epitelize olarak iyileşmemiş KAF, tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi. Tamamen iyileşme sağlanan hastaların daha

sonraki 3, 6, 9, 12. ay takiplerinde, fissüre ait yakınmaların başlaması ve yapılan muayenede fissürün izlenmesi nüks olarak kabul edildi.

**Tablo 1.** Cleveland Klinik Kontinens Skorlama Sistemi

	Gaz	Sıvı	Katı	Ped
Nadir	1	4	7	1
Haftada >1	2	5	8	2
Günlük	3	6	9	3

Çalışma verileri SPSS 20 ile kayıt altına alınıp işlendi, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında independent student-t testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan toplam 60 hastanın, 38'i (%63,3) erkek, 22'si (%26,7) kadındı. Hastaların genel yaş ortalaması  $35,93 \pm 11,45$  (21 -60)'di. Grup-I ve II'deki hastaların cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları Tablo-2'de görülmektedir. Gruplar, cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları açısından benzer olarak izlenmektedir ( $p=0,734$ )(Tablo-2).

**Tablo 2.** Hastaların demografik özellikleri

	Grup I	Grup II	p
Kadın	12 (%38,7)	10 (%34,5)	0,734
Erkek	19 (%61,4)	19 (%65,5)	
Yaş	$33,93 \pm 10,75$	$38,85 \pm 11,98$	0,30

Saptanan fissürlerin 13'ü (%21,7) anterior, 47'si (%78,3) posterior yerleşimliydi. Gruplar fissür yerleşimi açısından istatistiki olarak farksızdır ( $p=0,423$ ).

Hastalardaki şikayetlerin görülme yüzdeleri ve gruplardaki dağılımı Tablo-3'de görülmektedir. Ağrı, tüm hastalarda izlenen ortak şikayetti. Şikayetler açısından her iki grup arasında istatistiki anlamlı fark saptanmamıştır ( $p < 0,05$ ).

Tedavi sonrası 2 aylık süreçteki tedavi başarısızlığı kriteri olan iyileşmeyen fissür sayısı ve oranları, grup-I'de 8 (%25,8), grup-II'de 1 (%3,4) ola-

rak saptandı ve botoks grubundaki başarısızlık LIS grubundan istatistiki olarak anlamlı yüksek olarak saptandı ( $p=0,015$ ).

Botoks yapılan hastaların birinde abse, birinde tromboze hemoroid ve 3'ünde enjeksiyon alanında ekimoz saptanırken, LIS uygulanan bir hastada post-operatif dönemde insizyon yerinden kanama meydana geldi. Tromboze hemoroid oluşan hastaya trombektomi, abse saptanan hastaya apse drenajı ve antibiyoterapi, kanaması olan hastaya eksplorasyon ve kanama kontrolü uygulandı. Enjeksiyon sahasındaki ekimoz alanları kendiliğinden iyileşti.

**Tablo 3.** Şikayetlerin yüzdeleri ve gruplardaki dağılımı.

Şikayetler	Grup I (%)	Grup II (%)	p
Kanama	25 (41,7)	21 (35,4)	0,451
Kabızlık	23 (38,3)	24 (40,0)	0,421
Kaşıntı	17 (28,3)	18 (30,0)	0,570

Nüks açısından değerlendirildiğinde; grup-I'de 10 (%32,3) hastada, grup-II'de ise 1 (%3,4) hastada nüks saptandı (Tablo 4). Nüks, Grup-I'de istatistiki olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ( $p=0,01$ ). Grup-I'de inkontinans saptanmazken, LIS uygulanan Grup-II'de 3 (%10,39) hastada inkontinans saptanmıştır. İnkontinans saptanan 3 hastanın, 2'sinde gaz inkontinansı, 1 hastada ise orta derecede gaita inkontinansı saptanmıştır (Tablo 4). Gaz inkontinansı olan hastaların şikayetleri 1. yıl takiplerinde tamamen gerilerken, gaita inkontinansı olan hasta sfinkteroplasti yöntemiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

**Tablo 4.** Hastalardaki nüks ve inkontinans durumları

	Grup I (%)	Grup II (%)
Nüks	10 (32,3)	1 (3,4)
İnkontinans	0 (0,0)	3 (10,4)

## TARTIŞMA

Distal anal kanaldaki mukoza çatlakları [1] olarak tanımlanan; ağrı, kanama, kaşıntı gibi şikayetlerle seyredabilen, genellikle 3.ve 4. dekatlarda ortaya çıkan [10], %90'ı posterior hatta bulunan [11] kronik anal fissürün tedavisinde, anal dilatasyon, cerrahi ve cerrahi dışı gibi birçok tedavi modalitesi öngörülmüştür [12]. İlk kez Notaras tarafından 1969 yı-

ında uygulanan LIS, internal anal sfinkter basıncını azaltıp fissür iyileşmesini sağlamaktadır [13]. LIS, %95'lik tedavi başarı oranları ile günümüzde fissür tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir [14].

Tıptaki ilerlemelerle birlikte tedavisi olmayan birçok hastalığa çare bulunmakta, yeni bulunan ilaçlarla ve geliştirilen tekniklerle geleneksel tedaviler de sorgulanır hale gelmişlerdir. Özellikle anal manometrik incelemelerin tıpta yaygın kullanılmaya başlanması ile anal fissür tedavisinde, cerrahi olarak anal sfinkter basıncının geri dönüşsüz olarak azaltıldığı operasyonların komplikasyonlarının önemi bir kez daha anlaşılmıştır.

Bu komplikasyonlardan dirençli anal inkontinans, doktorları, cerrahi olmadan anal sfinkter basıncını azaltan tedavi modaliteleri aramaya yöneltmiştir [15]. Sonuçta da, komplikasyon oranları daha az, kimyasal sfinkterotomi ve bunu sağlayacak etkin ajanlar ve yöntemler bulma gayretinde bulunmuşlardır [16,17,18]. Bu kriterleri sağladığı düşünülen botoks, öldürücü biyolojik bir toksin olup, presinaptik kolinerjik sinir uçlarına kuvvetle bağlanarak kas üzerinde, geri dönüşü 3-4 ayı bulan, bir paralizi ile etkisini gösterir [19]. Bu tedavi metodunun, uygun dozlarda %60-96 oranlarında tedavi sağladığını gösteren çalışmalarla birlikte [18,20] sonuçlarının cerrahi tedaviye oranla istenilen düzeye gelemediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur [21]. Bizim çalışmamızda; hastalardaki genel şikayetler, fissür lokalizasyonu ve hastalığın sık görüldüğü yaş aralığı, literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Bu hastalar, botoks veya LIS ile tedavi edilmişlerdir. Botoks grubunda 8 hastada tedavi sonrası fissürde iyileşme izlenmezken, 10 hastada ise nüks gelişmiştir. İyileşme izlenmeyen 8 hasta da, LIS ile tedavi edilmiştir. LIS grubunda ise bir hastada fissür iyileşmezken, bir hastada ise nüks saptanmıştır. İyileşmeyen hastaya tekrar LIS uygulandı, nüks olan diğer hasta ise yeniden ameliyat olmayı kabul etmedi. LIS grubundaki iyileşmeyen fissürün, tam olmayan sfinkter kesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Botoks grubundaki 31 hastadan 8'inde tedavi başarısızlığı ve 10 hastada nüks saptanması, literatürdeki botoks tedavisi başarı oranlarından daha düşük olarak saptanmıştır. Bu sonuçta, botoksun, sfinkter basıncını etkin olarak azaltamaması yada etkin olarak uygulanamamış olması rol oynuyor olabilir.

Prospektif randomize kontrollü dört çalışmanın sonuçlarını içeren bir meta-analizde, 279 kronik anal fissürlü hasta değerlendirilmiş, LIS'in botoks tedavisine göre daha yüksek tedavi başarısına ve düşük nüks oranına sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Deneyimli ellerde, inkontinans açısından, cerrahi sfinkterotominin düşük riskinin olduğu ve tedavide ilk seçenek olarak uygulanması gerektiği vurgulanmıştır [22-23]. Literatürde, LIS sonrası anal inkontinans gelişme riskinin %0 ile %35,1 arasında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, Nelson, lateral internal sfinkterotomi sonrası % 15 oranında gaz ve gaita inkontinansı bildirirken [24], Pernikoff ve arkadaşları bir başka çalışmada %9,8 oranında inkontinans bildirmişlerdir [25]. Hsu ve arkadaşlarının serilerin de ise postopertif anal inkontinans görülmemiştir [26]. Nasr ve arkadaşları, komplike olmayan fissürlerde botoks tedavisinin, inkontinans oranı düşük ancak nüks oranı yüksek bir tedavi metodu olduğunu savunurken ilk basamak tedavi seçeneği olarak önermişlerdir [27]. Nelson ve arkadaşları ise Botoks tedavisinin erişkin hastalarda cerrahi tedaviye göre daha az etkili olduğunu savunmuşlardır [28]. Çalışmamızda da botoks uygulanan hastaların 10'unda nüks izlenirken, cerrahi sfinkterotomi uygulanan bir hastada nüks izlenmiştir. Bu sonuç LIS'in tedavi açısından daha etkin olduğu sonucunu doğurmuştur. Ayrıca cerrahi tedavi sonrasında, bir hastada gaita inkontinansı iki hastada da gaz inkontinansı gelişmiş, gaz inkontinansları kendiliğinden gerilerken gaita inkontinansı olan hastaya sfinkteroplasti yapılmıştır.

Botulinum toksin enjeksiyonu, fissür tedavisinde inkontinans gibi komplikasyonların çok daha az izlendiği alternatif bir tedavi gibi görülse de, yüksek nüks oranları büyük handikap olarak karşımıza çıkmaktadır. Deneyimli ellerde LIS, daha düşük komplikasyon oranları ve yüksek tedavi başarısı ile halen en önemli tedavi metodudur. Komplikasyon oranları daha düşük, tedavi başarısı daha yüksek kimyasal sfinkterotomi ajanları bulmak amacı ile yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio A, Cassetta E. Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure. *Ann Surg* 1998;228:664-669.

2. Oh C, Divino M, Steinhagen M. Anal fissure: 20-year experience. *Dis Colon Rectum* 1995;38:378–382.
3. Arroyo A, Pe´rez F, Serrano P. Open vs. close lateral sphincterotomy performed as an outpatient procedure under local anesthesia for chronic anal fissure. *J Am Coll Surg* 2004;199:361–367.
4. Garcia J, Belmonte C, Perez. Incontinence after lateral internal sphincterotomy: anatomical and functional evaluation. *Dis Colon Rectum* 1998;41:423–427.
5. Madoff D, Fleshman W. Technical review on the diagnosis and care of patients with anal fissure. *Gastroenterology* 2003;124:235–245.
6. Mason P, Watkins M, Hall H, Hall A. The management of chronic fissure in ano with botulinum toxin. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:235-238.
7. Albanese A, Colosimo C, Carretta D. Botulinum toxin as a treatment for blepharospasm, spasmodic torticollis and hemifacial spasm. *Eur Neurol* 1992;32:112-117.
8. Cumaoglu A, Karasu C. Pharmacological aspects and therapeutic perspective. *J Int Med Sci* 2007;3:1-6.
9. Jorge M, Wexner D. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rec* 1993; 36:77-97.
10. Bennett R, Goligher C. Results of internal sphincterotomy for anal fissure. *Br Med J* 1962;2:1500-1503.
11. Keighley M, Williams N. Chronic anal fissures. Surgery of the anus, rectum and colon London: WB Saunders; 1993;428-485.
12. Khubchandani I, Reed J. Sequelae of internal sphincterotomy for chronic fissure. *Br J Surg* 1989;76:431–434.
13. Notaras M. Lateral subcutaneous sphincterotomy for anal fissure: a new technique. *J R Soc Med* 1969;62:713.
14. Lindsey I, Jones O, Cunningham C, Mortensen N. Chronic anal fissure. *Br J Surg* 2004;91:270–279.
15. Evans J, Luck A, Hewett P. Glyceryl trinitrate vs. lateral sphincterotomy for chronic anal fissure: prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2001;44:93–97.
16. Maria G, Cassetta E, Gui D, Brisinda G. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl JMed* 1998;338:217–220.
17. Dhawan S, Chopra S. Nonsurgical approaches for the treatment of anal fissures. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1312–1321.
18. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio A, et al. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65–69.
19. Jankovic J, Brin M. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-1194.
20. Gui D, Cassetta E, Anastasio G, et al. Albanese A. Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 1994;34:1127–1128.
21. Menteş B, İrkörücü O, Akın M. Comparison of botulinum toxin injection and lateral internal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum* 2003;46:232-237.
22. Sajid MS, Hunte S, Hippolyte S. Comparison of surgical vs. chemical sphincterotomy using botulinum toxin for the treatment of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2008;10:547–552.
23. Shao WJ, Li GC, Zhang ZK. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing botulinum toxin injection with lateral internal sphincterotomy for chronic anal fissure. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:995–1000.
24. Nelson R. Operative procedure for fissure ano. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18:2.
25. Pernikoff B, Eisenstat T, Rubin R, Oliver C, Salvati P. Reappraisal of partial lateral internal sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1291-1295.
26. Hsu T, Mac-Keigan M. Surgical Treatment of chronic anal fissure A. Retrospective study of 1753 cases. *Dis Colon Rectum* 1984;27:475-478.
27. 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 J Surg* 2010;34:2730-2734.
28. Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A. Non-surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15:3431-3432.