

تأثیر توکسین بوتولینیوم در درمان مبتلایان به فیشر آنال مزمن آیدیوپاتیک

نسرین رحمانی بوئینی (M.D.)⁺ محمدعلی مهری فیروزجایی (M.D.)^{**} لیلا شهبازنژاد (M.D.)^{***}

چکیده

سابقه و هدف: فیشر آنال مزمن آیدیوپاتیک، بیماری طولانی مدتی است که با دفع دردناک مدفوع و خونریزی همراه است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه تأثیر تزریق توکسین بوتولینیوم (BT) و جراحی در درمان بیماران مبتلا به این بیماری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی ۴۰ بیمار مبتلا به CIAF، به طور مساوی (هر گروه ۲۰ نفر) تحت تزریق ۲۰ واحد BT در دو طرف فیشر یا جراحی اسفنکترتومی جانبی داخلی (LIS) قرار گرفتند. بیماران از نظر عوارض و بهبودی یک هفته، یک، دو و چهار ماه پس از درمان پیگیری شدند.

یافته‌ها: میزان بهبودی در گروه LIS در ماه اول، ۸۰ درصد (۱۶ نفر) بود در حالی که گروه BT بهبودی نداشت ($P < 0/05$). در ماه چهارم ۱۷ نفر از گروه جراحی و ۱۱ نفر از گروه BT بهبود یافته بودند ($P = 0/082$). شدت درد در هفته اول در هر دو گروه به طور معناداری کاهش یافت ($P < 0/05$). این کاهش در گروه BT تا ماه اول ادامه داشت و پس از آن تا پایان پیگیری کاهش معناداری نیافت. ولی به طور کلی میزان درد در تمام مراحل پیگیری در گروه LIS به طور معناداری کمتر از گروه BT بود ($P < 0/05$). عوارض جانبی در دو گروه تفاوت معنادار نداشت ($P > 0/05$).

استنتاج: بهبودی در بیماران پس از تزریق BT با LIS تفاوت معناداری نداشته ولی دیرتر ظاهر می‌شود. BT می‌تواند به عنوان اولین قدم درمانی برای بیماران CIAF انجام شود. جهت مشاهده اثرات درمانی آن پیگیری بیماران حداقل تا ۴ ماه ضروری است.

واژه‌های کلیدی: فیشر آنال مزمن آیدیوپاتیک، توکسین بوتولینیوم، اسفنکترتومی جانبی داخلی

مقدمه

و موجب افزایش هزینه‌های درمانی می‌شود (۲). علائم و نشانه‌های آن از خونریزی روشن از مقعد تا ناراحتی (Discomfort) تا درد شدید حین و پس از اجابت مزاج

فیشر آنال یک زخم طولی دردناک در آنودرم است که تا خط دندانه‌ای کشیده شده است (۱). فیشر آنال یک پاتولوژی بسیار شایع است که اتیولوژی مشخصی ندارد

[☞] این تحقیق طی شماره ۳۰-۸۵ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص جراحی عمومی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ⁺ **مؤلف مسئول:** ساری- بلوار امیرمازندرانی، مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

******* پزشک عمومی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** متخصص جراحی عمومی

[☞] تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۱۲/۲۸ تاریخ تصویب: ۸۶/۵/۳

روش جراحی LIS بود تا با توجه به نتایج این مطالعه، بتوان تصمیم درمانی مناسب برای بیمار با حداکثر اثربخشی و حداقل عوارض اتخاذ نمود.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی، انجام شد؛ جامعه مورد مطالعه، بیماران بالای ۱۸ سال مراجعه کننده به درمانگاه جراحی در مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره) ساری بودند که مبتلا به فیشر آنال مزمن آیدیوپاتیک علامت دار بوده، حداقل ۶ هفته از علائم آنها سپری شده و درمان‌های نگهدارنده موجب بهبودی آنها نشده بود.

معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی بود که قبلاً تحت عمل جراحی ناحیه آنال قرار گرفته، یا بنا به دلایل دیگر مانند هموروئید، فیستول آنوس، بیماری التهابی روده به فیشر آنال مبتلا شده بودند و یا آبنه آنوس، TB، بیماری‌های منتقله از راه تماس جنسی (STD) داشتند، تحت درمان با داروهای ضد انعقاد بوده یا باردار بودند. همچنین بیمارانی که تحت درمان با رادیوتراپی لگن یا داروهای سرکوبگر ایمنی یا شیمی درمانی بوده و یا به بیماری‌های قلبی مبتلا بودند نیز از مطالعه خارج شدند.

تعداد نمونه مورد نیاز:

با توجه به تعداد نمونه‌های مورد بررسی در مقالات متعدد، ۴۰ بیمار (۲۰ زن و ۲۰ مرد) وارد مطالعه شدند. این بیماران طی ۲ ماه وارد مطالعه شده و تا ۴ ماه پیگیری شدند.

روش اجرای مطالعه:

بیماران پس از ورود به مطالعه، در مورد روش‌های درمانی مورد مشاوره قرار گرفته و در مورد مضرات و

متغیر است. فیشر حاد، غالباً طی چند هفته، خود به خود بهبودی می‌یابد درحالی‌که برخی از آنها به صورت مزمن درآمده و با تغییرات مورفولوژیکی ناحیه، مثل ضایعه نگهبان پوستی (Sentinel skin tag)، پاپیل هایپر تروفیه، آشکار شدن فیبرهای عضلات اسفنکتر آنال و لبه‌های ملتهب زخم، همراهند (۲). شواهد اخیر نشان می‌دهد فیشر آنال به تنهایی می‌تواند به علت فشار بالای اسفنکتر آنال باشد که موجب ایسکمی ثانویه موضعی می‌شود (۳) تا ۵)، از این رو روش‌های درمانی که موجب کاهش تون اسفنکتر داخلی آنال (IAS) شوند، می‌توانند موجب بهبودی آن شوند (۶). اسفنکترتومی داخلی جانبی (LIS) مدتهاست که به عنوان استاندارد طلایی درمان فیشر آنال مزمن (CAF) شناخته شده و میزان اثربخشی آن بین ۹۴ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است. با این حال، نگرانی در مورد عوارض غیر قابل بازگشت روی اسفنکتر که با بی‌اختیاری مدفوع یا گاز در ۳۵ درصد موارد در گزارش‌های قبلی و کمتر از ۱۰ درصد در گزارش‌های اخیر، روش LIS را با محدودیت مواجه کرده است (۲). از اینرو روش‌های جدیدتری که اسفنکترتومی فارماکولوژیکی نامیده می‌شوند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. داروهای موضعی به علت عوارض جانبی مثل سردرد، سوزش و خارش موضعی (۷) به صورت محدود مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در این میان، توکسین بوتولینیوم با کمترین میزان عود همراه بوده و با کمترین عوارض جانبی همراه است (۸). نتایج مطالعات متعدد در مورد اثرات درمانی (اثربخشی درمانی) توکسین بوتولینیوم، متناقض است. در حالی که برخی مطالعات، تزریق توکسین را در درمان فیشر مؤثر می‌دانند (۹،۸،۶) برخی مطالعات آن را داروی بی‌تأثیری در درمان فیشر آنال معرفی کرده‌اند (۱۰).

لذا هدف از انجام این مطالعه، مقایسه تأثیر درمانی توکسین بوتولینیوم در درمان فیشر مزمن آیدیوپاتیک و

درحمام آب گرم آموزش داده شد. سپس بیماران هفته اول، ماه اول، دوم و چهارم پس از مداخله مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند. در هر ویزیت شدت درد (معیار VAS) پس از اجابت مزاج، خون در مدفوع با پرسش از بیمار ثبت شده و سپس محل فیشر مورد معاینه قرار گرفته و از نظر بهبودی (به صورت اپیتلیالیزه شدن مجدد Reepithelization فیشر (۸)) یا عوارض (بی‌اختیاری مدفوع، گاز یا مایع، آبه یا هموروئید ترومبوزه یا هماتوم) مورد بررسی قرار می‌گرفت.

آنالیز و تجزیه و تحلیل داده‌ها:

داده‌ها وارد نرم افزار آماری spss شده و با استفاده از آزمونهای آماری t. test و Chi2 تجزیه و تحلیل شدند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۰ بیمار مبتلا به فیشر مزمن ایدیوپاتیکی بررسی شدند. ۲۰ نفر تحت عمل LIS (گروه LIS) و ۲۰ نفر نیز تحت عمل تزریق توکسین بوتولینوم (گروه BT) قرار گرفتند.

ویژگی‌های بیماران در زمان ورود به مطالعه و پیش از مداخله در جدول شماره ۱ آورده شده است. تفاوت معناداری بین دو گروه به جز در مورد Skin tag وجود نداشت ($P > 0.05$).

پس از مداخله:

شدت درد در دو گروه در زمان‌های مختلف پیگیری بیماران در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. همانگونه که مشاهده می‌شود، علی‌رغم این که شدت درد در گروه LIS همواره کمتر از گروه BT بوده است ($P < 0.001$)، اما کاهش درد در هر دو گروه نسبت دوره قبل خود تفاوت داشت، به طوری که در گروه LIS

فواید شناخته شده هر یک از روش‌ها با آنها صحبت شد و پس از اخذ رضایتنامه از بیماران، به صورت تصادفی، در گروه مورد (تزریق توکسین بوتولینوم ۲۰ واحد در اسفنکتر داخلی آنال: ۱۰ واحد در هر طرف اسفنکتر) و گروه شاهد (LIS) بدون فیشرکتومی قرار گرفتند. تزریق توکسین به صورت سرپایی، در درمانگاه توسط جراح و با استفاده از سرنگ انسولین و سرسوزن ۲۵G انجام شد. روش تزریق به این صورت بود که بیمار در موقعیت سجده روی تخت قرار گرفته و در حالی که اسفنکتر داخلی آنال لمس می‌شد و انگشت اشاره در داخل آنوس قرار داشت، ۰/۵ سی سی از محلول توکسین (TM Refinex ساخت کارخانه Shandong Bioresearch Institute, China) که حاوی ۱۰ واحد توکسین بود در هر دو طرف اسفنکتر (ساعت ۳ و ۹) با سرنگ انسولین تزریق می‌شد (بدون نیاز به بی‌حسی موضعی). در گروه LIS، بیماران تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته و بیمار در وضعیت سجده قرار گرفته، ناحیه جانبی راست آنال با لمس مشخص شده و یک برش پوستی به طول ۰/۵ تا ۱ سانتی متر در شکاف بین اسفنکتری (Inter sphincteric groove) داده می‌شد. مخاط آنال از اسفنکتر داخلی جدا شده تا به خط دندانهای برسد. اسفنکتر داخلی دیستال با دید مستقیم برش داده شد. این برش به مدت ۵ دقیقه با فشار مستقیم دست فشرده شده و سپس تامپون می‌شد (این برش بخیه نمی‌شد).

اطلاعات بیماران مانند سن، جنس، طول مدت زمان بروز علائم، محل فیشر، یبوست، خونریزی، خارش با معاینه یا پرسش از بیمار و شدت درد با استفاده از VAS (Visual analogue score) پس از اجابت مزاج با استفاده از پاره خط ۱۰ سانتی متری در ابتدای مطالعه ثبت شد.

پیگیری بیماران:

به بیماران درمورد مصرف غذاهای پرفیبر و نشستن

بیشترین کاهش درد مربوط به هفته اول پس از مداخله بود، اما در گروه BT این کاهش معنادار تا ماه اول نیز ادامه داشت و پس از آن کاهش معناداری در میزان درد در دو گروه نسبت به پیگیری قبلی دیده نشد.

جدول شماره ۱: مشخصات بیماران در زمان ورود به مطالعه

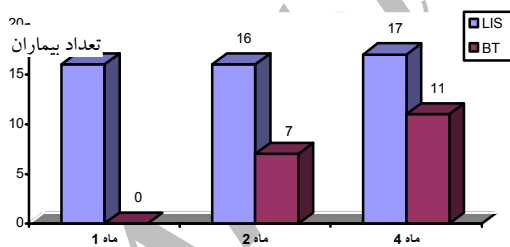
P Value	گروه های مورد مطالعه		مشخصات بیماران
	گروه شاهد (LIS)** تعداد: ۲۰ نفر	گروه مورد (BT)* تعداد: ۲۰ نفر	
	۱۰/۱۰	۱۰/۱۰	جنس: زن/مرد
	۳۷.۷ ± ۱۴.۵۸	۳۳.۴۰ ± ۱۲.۲۹	سن
	۲۸.۹ ± ۳۴.۱۸	۲۰.۹۵ ± ۲۴.۹۵	طول مدت علائم (هفته)
	۱۸/۲	۱۸/۲	محل فیشر (قدامی/خلفی)
	۱۶/(۸۰)	۱۴/(۷۰)	یبوست
	۱۷/(۸۵)	۱۶/(۸۰)	خونریزی حین اجابت مزاج
	۱۳/(۶۵)	۱۰/(۵۰)	خارش
	۸/(۴۰)	۱۸/(۹۰)	Skin Tag
	۵/۴۵ ± ۱/۷۳	۶/۴ ± ۱/۴۶	شدت درد

* BT: توکسین بوتولینیوم

** LIS: اسفنکتر تومی جانبی داخلی

مورد بی اختیاری مایع رویهم ۲۰ درصد از گروه LIS و یک نفر (۵ درصد) با بی اختیاری گاز در گروه BT طی هفته اول وجود داشتند. این بیماران تا ماه اول نیز همین مشکلات را داشتند. در ماه دوم یک بیمار از گروه LIS با بی اختیاری گاز بهبود یافت و در ماه چهارم تنها مورد بی اختیاری گروه BT نیز بهبود یافته بود. به طور کلی پس از ۴ ماه پیگیری فقط ۳ بیمار (۱۵ درصد) گروه LIS دچار بی اختیاری بودند که از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد.

بهبودی بیماران در ماه اول فقط ۱۶ نفر (۸۰ درصد) در گروه LIS مشاهده شد در مقابل صفر در گروه BT، ($P < 0.001$). در ماه دوم، ۷ نفر (۳۵ درصد) از گروه BT علائم بهبودی را نشان دادند و در گروه LIS تغییری مشاهده نشد ($P = 0.038$). در ماه چهارم پیگیری بیماران، ۱۷ نفر (۸۵ درصد) از گروه LIS و ۱۱ نفر (۵۵ درصد) از گروه BT بهبودی نشان دادند که از لحاظ آماری معنی داری نمی باشد ($P = 0.082$).



نمودار شماره ۲: فراوانی بیماران بهبود یافته در دو گروه مورد (BT) و شاهد (B) مطالعه. مقدار P در ماه اول و دوم معنادار و در ماه چهارم بیشتر از ۰/۰۵ بود.

* BT: توکسین بوتولینیوم

* LIS: اسفنکتر تومی جانبی داخلی

بحث

نتایج مطالعه نشان داد که با پیگیری طولانی بیماران که حدود ۴ ماه پس از تزریق توکسین بوتولینیوم می باشد، میزان بهبودی بیماران با گروه LIS تفاوتی ندارد



نمودار شماره ۱: میانگین امتیاز شدت درد در زمان های مختلف در مقایسه با دو گروه مورد (BT) و شاهد (B) مقدار P در تمام مراحل کمتر از ۰/۰۵ بوده است.

* BT: توکسین بوتولینیوم

* LIS: اسفنکتر تومی جانبی داخلی

طی ۴ ماه پیگیری بیماران، عوارضی نظیر هماتوم، هموروئید ترومبوزه مشاهده نشد. یک مورد (۵ درصد) آبه ناحیه آنال در گروه BT ($P = 0.474$) و ۳ مورد (۱۵ درصد) خونریزی در گروه LIS فقط در هفته اول پس از درمان وجود داشت. ۳ مورد بی اختیاری گاز و ۱

(۵۵ درصد در گروه BT و ۸۵ درصد در گروه LIS، $P=0/082$). اما در حالی که در ماه اول پس از درمان، ۸۰ درصد بیماران گروه LIS شواهد بهبودی فیشر را نشان می‌دادند، هیچ یک از بیماران گروه BT بهبود نیافته بودند. روند بهبودی بیماران گروه BT طی ماه دوم سیر صعودی یافته ولی همچنان کمتر از گروه LIS بود. بطور کلی میزان بهبودی بیماران پس از ۴ ماه در گروه BT و LIS تفاوت معناداری نداشت، هر چند بهبودی در گروه LIS سریعتر اتفاق افتاده است.

اگر چه همچنان LIS به عنوان درمان اصلی فیشر آنال مطرح است، اما احتمال عوارضی مانند بی‌اختیاری و یا نیاز به بی‌هوشی عمومی یا بی‌حسی موضعی موجب شده است تا روش‌های درمانی جایگزین که اصطلاحاً اسفنکترتومی شیمیایی گفته می‌شوند، بررسی شوند. توکسین بوتولینوم از طریق تأثیر بر پایانه‌های عصبی محیطی با بلوک محل اتصال عصب - عضله (Neuromuscular junction) موجب فلج شل عضلات می‌شود. این توکسین می‌تواند انقباضات عضلات صاف دستگاه گوارش را نیز مهار کند. بنابراین توکسین وقتی در اسفنکتر داخلی آنال تزریق می‌شود می‌تواند موجب بهبود فیشر آنال شود (۱۱)، و با عوارض جانبی ناچیز، نادر و قابل برگشتی مانند ترومبوز هموروئید، هماتوم آنال و اپیدیدیمیت همراه است (۸).

میزان بهبودی پس از تزریق BT در مطالعات مختلف و در فواصل زمانی گوناگون بررسی شده است. میزان بهبودی در ماه اول پس از تزریق توکسین BT در مطالعات مختلف و متفاوت بوده است. در مطالعه ماریا و همکاران (۹) ۵۳ درصد، بقایی و همکاران (۱۱) ۶۴ درصد بوده است که واضحاً بیشتر از این مطالعه است.

تغییری در میزان بهبودی گروه BT در مطالعه بقایی و همکاران در ماه دوم دیده نشد در حالی که در مطالعه ماریا و همکاران به ۷۳ درصد رسید که این افزایش تا حدودی مشابه این مطالعه است.

در آخرین پیگیری دکتر بقایی و همکاران (۱۱) در ماه ششم، میزان بهبودی کلی گروه BT، ۸۸ درصد و گروه LIS، ۱۰۰ درصد بوده است. در حالی که در این مطالعه مقدار بهبودی در هر دو گروه کمتر بوده است. میزان موفقیت در درمان فیشر با توکسین بوتولینوم می‌تواند به محل تزریق و دوز توکسین بستگی داشته باشد. در یک مطالعه، تزریق بیشتر توکسین در پیگیری طولانی، با بهبودی بیشتر همراه بوده است در حالی که عوارض آن بیشتر نشده بود (۱۲). انتخاب محل تزریق می‌تواند نتیجه بالینی را تحت تأثیر قرار داده و موجب کاهش بیشتر تون اسفنکتر شود. در مطالعه دیگر تزریق توکسین در هر طرف خط وسط قدامی (Anterior midline) مؤثرتر از تزریق در خط وسط خلفی می‌باشد (۱۳).

علی‌رغم نگرانی در مورد عوارض نامطلوب LIS، مانند بی‌اختیاری، شواهد این مطالعه حاکی از عدم تفاوت معنادار بین دو گروه بوده است. پس از ۴ ماه پیگیری، هیچ یک از بیماران گروه BT بی‌اختیار نبودند اما ۳ نفر از گروه LIS از بی‌اختیاری گاز یا مایع شکایت داشتند. سایر عوارض مانند آبسه، هموروئید ترومبوزه و هماتوم در دو گروه تفاوت معناداری نداشت. خونریزی در گروه LIS نیز فقط در هفته اول وجود داشت.

نکته مهمی که در مقایسه دو روش درمانی به چشم می‌خورد، کاهش درد است که در هر دو گروه طی هفته اول پس از درمان گزارش شد. این کاهش درد تا ماه اول پس از درمان در گروه BT ادامه داشت و پس از آن در هر دو گروه تغییری نکرد. در تمام مدت پیگیری میزان درد گروه LIS بسیار کمتر از گروه BT بوده است. نتایج این مطالعه در مورد وضعیت فراوانی عوارض جانبی و تأثیر دو روش درمانی در کاهش درد، تا حدودی مشابه مطالعات دیگر می‌باشد. در مطالعه بقایی و همکاران نیز میزان بی‌اختیاری گاز در گروه LIS بیشتر از گروه BT بود (۱۱ در مقابل ۲) در حالی که درد در گروه BT

شایعتر بود. اما خونریزی در برخی بیماران تا ماه ششم پیگیری نیز ادامه داشت (۱۱).

در مطالعه AIToyo و همکاران (۸) نیز بی اختیاری مدفوع در ماه دوم، در ۳ بیمار (۷/۵ درصد) گروه LIS و ۲ بیمار (۵ درصد) گروه BT وجود داشت و در ماه ششم فقط ۲ بیمار گروه LIS هنوز از بی اختیاری گاهگاهی گاز شکایت داشتند. که این حالت تا سال اول پس از درمان نیز ادامه داشت.

همانطور که مشاهده می شود، میزان بی اختیاری تقریباً تا ماه ششم به حداقل می رسد و معمولاً در گروه BT به صفر می رسد، اما در گروه LIS باقی می ماند. برخی مطالعات به تأثیر تزریق مجدد BT بر بهبودی پرداخته اند و میزان بهبودی را با این روش نزدیک به ۱۰۰ درصد گزارش کرده اند (۹). در این مطالعه، تزریق مجدد مورد بررسی قرار نگرفته، این که بیماران علی رغم وجود درد و یا طولانی بودن پاسخ به درمان حاضر به تکرار آن باشند نیز باید مورد توجه قرار گیرد.

میزان بهبودی بعد از تزریق BT کمتر از LIS بوده و نتایج حاصل از آن نیز در مدت طولانی تری حاصل می شود و میزان کاهش درد آن پس از عمل جراحی نیز بسیار کمتر از بیمارانی است که تحت عمل LIS قرار گرفته اند.

هزینه درمانی تزریق BT که به صورت سرپایی انجام می شود از هزینه جراحی کمتر است و عوارض دائمی آن مانند بی اختیاری نیز در حد صفر می باشد. مطالعات مختلف نیز از راه های گوناگون تلاش کرده اند تا موجب افزایش میزان بهبودی در روش درمانی تزریقی BT شوند مانند استفاده همزمان از نیترات های موضعی (۱) و تزریق مجدد توکسین (۹). در این مورد Essani و

همکاران (۲) پروتکلی را ترتیب داده اند که در آن بیماران در اولین قدم درمانی نیتروگلیسیرین موضعی دریافت می کردند، اگر طی ۴ هفته بهبودی حاصل نمی شد، در گام بعدی تزریق BT انجام می شد. در صورت عدم بهبودی بیماران تحت عمل LIS قرار می گرفتند. این مطالعه نشان داد که با این روش نه تنها تا حد ممکن از عوارض دائمی LIS پیشگیری کرده اند بلکه هزینه های درمان بیماران نیز کاهش یافت.

به طور کلی به نظر می رسد تصمیم گیری در مورد انتخاب روش درمانی باید با آگاهی کامل بیمار از میزان بهبودی و شرایط پس از درمان باشد ولی پیشنهاد شود تزریق توکسین بوتولینیوم در اولین قدم درمانی انجام شود و در صورت عدم پاسخ به درمان، عمل جراحی انجام شود.

پیشنهاد می شود مطالعات بعدی که نتایج تزریق های مکرر BT را مورد بررسی قرار داده و با تعداد نمونه های کافی جهت بررسی عوارض و فواید آن باشد، پیشنهاد می شود. بررسی سایر روش های درمانی با عوارض کمتر و بهبودی بیشتر در درمان بیماران مبتلا به فیشر مزمن آنال توصیه می شود.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله مراتب قدردانی خویش را از همکاران گرامی جناب آقای دکتر بقایی و سرکار خانم دکتر طلوعی به خاطر راهنمایی های ارزنده شان در طراحی و اجرای این مطالعه، اعلام می دارند. در پایان شایسته است از زحمات آقای دکتر محمد علی مهری فیروزجایی تشکر و قدردانی گردد.

فهرست منابع

1. Lysy J, Israelit Yatzkan Y, Sestiery- Ittah M, Weksler- Zangen S, Keret D, Goldin.

Topical nitrates potentiate the effect of botulinium toxin in the treatment of

- patients with refractory anal fissure. *Gut* 2001; 48: 221-224.
2. Essani R, Sarkisyan G, W Beart R, Ault G, Vukasin P, Kaiser AM. Cost saving effect of treatment algorithm for chronic anal fissure: A prospective analysis. *J Gastrointest Surg* 2005; 9(9): 1237-1244.
 3. Green field LJ, Mulholland MW, Oldhamt KT, et al. *Surgery scientific principles and practice*. Philadelphia: JB Lipponcott, 1993: 1071-1073.
 4. Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, at al. Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic primary anal fissure. *Dis Colon Rectum* 1989;32: 43-52.
 5. Schouton WR, Briel JW, Auwerda JJ. Relationship between anal pressure and anoderm blood flow: the vascular pathogenesis of anal fissure. *Dis Colin Rectum*. 1994; 37: 664-9.
 6. Giral A, Memisoglu K, Gultekin Y, Imeryuz N, Kalayc C, Ulusoy N, Tozun N. Botulinium toxin injection versus lateral internal sphincterotomy in the treatment of chronic anal fissure: a non randomized controlled trial. *BMC Gastroentroligy* 2004; 4: 7.
 7. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment chronic anal fissure- a review of literature. *Am J Gastroentrol* 2003; 98(5): 968-974.
 8. Arroyo A, Perez F, Serrano P, Candela F, Lacueva J, Calpena R. Surgical versus chemical(botulinium toxin) sphincterotomy for chronic anal fissure: long term results of a prospective randomized clinical and manometric study. *Am J Surg* 2005; 189(4): 429-434.
 9. Maria G, Cossetta E, Gui D, Brisinda G, Bentivoglio AR, Albanese A. A comparison of botulinium toxin and salin for the treatment of chronic anal fissure. *New Engl J Med* 1998; 338(4): 217-220.
 10. Iswariah H, Stephens J, Rieger N, Rodda D, Hewett P. Randomized prospective controlled trial of lateral internal sphincterotomy versus injection of botulinium toxin for the treatment of idiopathic fissure in ano. *ANZ J Surg* 2005; 75(7): 553-555.
 11. Baghai-Wadji M, Vahedian M, Toloioe B, Zohoor A. Botulinium toxin injection versus internal anal sphincterotomy for the treatment of chronic anal fissure. *Ann Saudi Med* 2005; 25(2): 140-142.
 12. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Botulinium toxin injection in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure: long term results after two different dose regimens. *Ann Surg* 1998; 228: 664-669.
 13. Maria G, Brisinda G, Bentivoglio AR, Cassetta E, Gui D, Albanese A. Influence of Botulinium toxin injection site of injection on healing rate in patients with chronic anal fissure. *Am J Surg* 2000; 179: 46-50.