

مقایسه اثر تزریق توکسین بوتولیسم و نیتروگلیرین موضعی در درمان شقاق مزمن مقعد

دکتر حسن سلمان روغنی^۱ - دکتر طاهره دبستانی تفتی^۲

چکیده

شقاق مقعد بیماری شایع ناحیه آنورکتال می باشد. با بررسی های مانومتریک ثابت شده که اسپاسم اسفنکتر آنال و افزایش فشار مقعد، عامل ایجاد شقاق می باشد بنابراین هدف از درمان فیشر آنال بر روی کاهش تونیسیت و فشار اسفنکتر متمرکز شده است. این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش Clinical Trial انجام و دو روش درمان طبی شقاق مقعد که خطر بی اختیاری دایم مدفوع را بدنال ندارد مورد مقایسه قرار داده و بیماران مورد مطالعه ۷۰ نفر بودند که بطور تصادفی به دو گروه جهت درمان بوسیله تزریق موضعی ۸۰ cc واحد توکسین بوتولیسم داخل اسفنکتر آنال و در قدام و طرفین خط میانی و استفاده از پماد نیتروگلیرین ۰/۳ درصد دوبار در روز بمدت ۸-۴ هفته تقسیم کردیم. از مجموع ۶۰ بیمار که مطالعه را به پایان رسانیدند بهبود زخم و ترمیم علائم در ۲۷ بیمار از ۳۰ بیمار (۹۰٪) در گروه بوتولیسم و در ۲۴ بیمار از ۳۰ بیمار (۸۰٪) در گروه نترات مشاهده شد. یک مورد بی اختیاری گذرا در گروه بوتولیسم وجود داشت. در گروه نترات، ۵ بیمار دچار سردرد شدند (۱۶/۷٪) که گذرا و قابل تحمل بوده یا با مصرف استامینوفن خوراکی بهبودی داشت و در یک مورد سردرد غیر قابل تحمل ایجاد شد که با تغییر روش درمان به گروه بوتولیسم داده شد که بهبودی یافت. سوزش مقعد در ۲ بیمار (۶/۷٪) ایجاد شد که قابل تحمل بود. در یک بیمار از گروه بوتولیسم به علت عدم پاسخ به درمان پماد نیتروگلیرین داده شد که موفق بود و دو مورد دیگر تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در گروه نترات ۵ مورد عدم پاسخ به درمان وجود داشت که به آنها پیشنهاد جراحی یا تغییر روش درمان به نوع بوتولیسم داده شد. در گروه نترات ۴ مورد (۱۶/۶٪) و در گروه بوتولیسم ۲ مورد (۷/۴٪) عود وجود داشت. این مطالعه نشان داد که درمان با پماد نیتروگلیرین یا تزریق موضعی بوتولیسم در درمان شقاق مؤثر است و می تواند جایگزین مناسبی به جای جراحی اسفنکترتومی می باشد.

واژه های کلیدی: توکسین بوتولیسم - پماد نیتروگلیرین - شقاق مزمن مقعد

مقدمه

شقاق مقعد از مشکلات شایع مربوط به ناحیه آنورکتال می باشد. شقاق مقعد یک برش یا شکاف در کانال آنال یا لبه آن است که از لایه جلدی مخاطی تا خط دندانهای (Dentate line) می تواند گسترده شود. علائم شقاق مزمن

بصورت ترکیبی از علائم خونریزی، درد موقع اجابت مزاج و بیوست می باشد. بعلاوه بیماران ممکن است وجود یک برآمدگی که ناشی از بخش آویخته کانال آنال است را اذعان نمایند (skin tag) همچنین وجود ترشح از زخم باز، خارش و ترشح موکوس و... از شکایت دیگر بیماران می باشد^(۱). هرچند که اتیولوژی های مختلف برای شقاق معرفی شده است ولی حدس زده می شود که علت آن میتواند افزایش فشار اسفنکتر آنال و ایجاد ایسکمی ثانویه باشد. یک نقص نسبی در عروق خونی قسمت خلفی کانال آنال در بیشتر افراد وجود دارد که

۱- استادیار گروه بیماریهای داخلی

۲- دستیار گروه بیماریهای داخلی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

این مطالعه از نوع تحلیلی و به روش Clinical Trial می باشد. کلیه بیماران مبتلا به شقاق مقعد که در طی ۱۳ ماه (آبان ۱۳۷۸ الی آذرماه ۱۳۷۹) به درمانگاه داخلی بیمارستان شهید رهنمون یزد مراجعه کرده و دارای کرابتریای بالینی تشخیص شقاق مزمن مقعد بودند مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با شقاق حاد یا بیماری به دنبال علل دیگر مثل هموروئید، فیستول آنال یا بیماریهای التهابی روده و نیز بیمارانی که قبلا عمل جراحی شده بودند از مطالعه خارج شدند.

جهت ثبت پاسخهای بیماران به درمان، آنها هر دو هفته یکبار مورد معاینه کلینیکی، معاینه اندوسکوپی و دیدن اسکار قرار می گرفتند و پیگیری بیماران به مدت ۶ ماه انجام گردید انتخاب نمونه‌ها از جامعه مورد بررسی به روش آسان (سرشماری) بوده و تا زمان رسیدن به حجم مورد نظر (حداقل ۷۰ مورد) انجام گرفت. انتساب نمونه‌ها به دو گروه A (انجام تزریق بوتولیسیم) و گروه B (استفاده از پماد نیتروگلسیرین بصورت موضعی) به روش تصادفی ساده انجام شده است. صحت فرضیه با روش Chi-Square و آزمون Z ارزیابی شده است. روش اخذ اطلاعات بصورت مستقیم و از طریق گرفتن شرح حال و معاینه فیزیکی و یافته‌های آندوسکوپی و ثبت در برگه پرسشنامه مربوطه توسط پزشک غیرمعالج صورت گرفته است.

تکنیک درمان طبی

توکسین بوتولیسیم A (Dysport - Ipsen - Market) در سالیین با غلظت ۸۰ واحد در ۰/۸ میلی‌لیتر رقیق گشته و بعد از لمس اسفنکتر آنال Niddlele شماره ۲۷ در حالیکه بیمار به پهلو چپ قرار گرفته تزریق شد. هر بیمار ۰/۸ میلی‌لیتر از محلول (۸۰ واحد) را بصورت دو تزریق با حجم مساوی (۰/۴ میلی‌لیتر) یا ۴۰ واحد در هر طرف خط میانی قدامی اسفنکتر داخلی آنال دریافت نمود. به بیمار هیچگونه آرامبخش یا بی‌حسی موضعی در طی تزریق داده نشد. در مورد بیماران گروه B، ۷/۵ گرم پماد نیتروگلسیرین ۲٪ (موجود در بازار) را در ترکیب با پارافین به

بطور طبیعی باعث کاهش خون رسانی در این قسمت میشود. بیماران با شقاق مقعد بطور تیبیک دارای فشار بالای اسفنکتر آنال در حال استراحت و عدم شل شدن خود بخود در اسفنکتر آنال میباشد. به علت اینکه میزان خون مورد نیاز آنودرمال از اسفنکتر داخلی آنال می‌گذرد این فشار بالا می‌تواند باعث ممانعت از جریان خون شود. نیز به علت کم بودن پرفیوژن آنودرمال در قاعده شقاق درد و عدم بهبودی خودبخود شقاق ایجاد میشود^(۵). امروزه مدارک قوی وجود دارد که شل شدن اسفنکتر آنال به واسطه اکسیدنیتیک که یک نوروترانسمیتر مهاری در اسفنکتر داخلی آنال است می‌باشد و نیتروگلسیرین موضعی از این طریق باعث کاهش فشار در حال استراحت اسفنکتر و افزایش جریان خون آنودرمال میشود. برخورد داروئی دیگر با فیشر مزمن آنال استفاده از توکسین بوتولیسیم است که از طریق جلوگیری از آزاد شدن استیل کولین از انتهای عصبی پره سیناپتیک می‌باشد و به این ترتیب فشار اسفنکتر آنال در حال استراحت بطور بارزی کاهش یافته و باعث کمک به بهبودی و ترمیم زخم میشود^(۱). با توجه به عوارض گزارش شده در روشهای مختلف جراحی و نیز جهت اجتناب از عوارض بیهوشی و عدم نیاز به بستری در بیمارستان که باعث صرفه جویی در وقت و هزینه بیماران و سیستم درمانی کشور میشود بنظر میرسد که استفاده از روشهای درمان طبی جدید از این قبیل به دلیل امکان تکرار درمان و کم هزینه بودن می‌تواند به عنوان قدم اولیه در درمان شقاق مزمن مقعد قبل از انجام جراحی مفید باشد.

این مطالعه به منظور بررسی میزان تأثیر و مشاهده نتایج درمان سرپائی بیماران به وسیله پماد نیتروگلسیرین و تزریق توکسین بوتولیسیم در شقاق مزمن مقعد و تعیین میزان عوارض درمان صورت گرفته است.

روش بررسی

۲۷ بیمار از ۳۰ بیمار (۹۰٪) در گروه بوتولسم و در ۲۴ نفر از ۲۹ بیمار (۸۰٪) در گروه نیترا ایجاد شد. یک مورد بی‌اختیاری گذرا در گروه بوتولسم وجود داشت. در گروه نیترا، ۵ بیمار دچار سردرد شدند (۱۶/۷٪) که گذرا و قابل تحمل بوده یا با مصرف استامینوفن خوراکی بهبودی داشت و در یک مورد به علت سردرد غیرقابل تحمل تغییر روش درمان به گروه بوتولسم داده شد که موفق بود. سوزش مقعد در ۲ نفر (۶/۶۷٪) بیمار ایجاد شد که قابل تحمل بود. تحمل دارویی در هیچ مورد وجود نداشت به یک بیمار از گروه بوتولسم به علت عدم پاسخ به درمان پماد نیتروگلیرین داده شد که موفق بود و دو مورد دیگر تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در گروه نیترا ۵ مورد عدم پاسخ به درمان وجود داشت که به آنها پیشنهاد جراحی یا تغییر روش درمان به نوع بوتولسم داده شد. در گروه نیترا ۴ مورد (۱۶/۶٪) و در گروه بوتولسم ۲ مورد (۷/۴٪) عود وجود داشت (جدول ۲).

۵۰ گرم رسانده و به این ترتیب نیترا ۰/۳ درصد بدست آمده و به صورت موضعی و دو بار در روز در ناحیه آنودرمال مورد استفاده قرار گرفت. ضمناً در هردو روش بیماران توصیه به استفاده از رژیم پرفیبر شده و ملین داده شد.

نتایج

۶۰ بیمار (۳۰ نفر از گروه بوتولسم و ۳۰ نفر از گروه نیترا) مطالعه را به پایان رسانیدند مشخصات بیماران در دو گروه مورد مطالعه براساس جدول (۱) می‌باشد. سن متوسط بیماران $۱۱/۴ \pm ۳۵/۶$ سال و سابقه بیماری بطور متوسط $۹/۷۱ \pm ۸/۳$ ماه و ۵۳/۳٪ از بیماران مرد و ۴۶/۷٪ را زنان تشکیل می‌دادند. از نظر محل زخم ۴۷ مورد در ناحیه خلفی (۷۸/۳٪) و ۱۳ مورد (۲۱/۷٪) در ناحیه قدامی بود. شایعترین علائم ذکر شده توسط بیماران درد موقع اجابت مزاج (۱۰۰٪)، خونریزی (۷۰٪) و درد شبانه (۲۱/۷٪) بود. بهبود زخم و ترمیم علائم در

جدول ۱: مشخصات و عوارض بیماران مبتلا به شقاق مزمن مقعد در دو گروه مورد بررسی

مشخصات بیماران	گروه A تزریق توکسین بوتولسم	گروه B پماد نیتروگلیرین
سن (متوسط)	$۳۷/۵ \pm ۱۲/۲$	$۳۴ \pm ۱۱/۳$
جنس (مرد و زن)	۲۲ مرد و ۸ زن	۱۰ مرد و ۲۰ نفر زنان
طول مدت بیماری (ماه)	$۱۰/۵ \pm ۸/۵$	$۸/۹ \pm ۸/۱$
محل ضایعه (خلف / قدام)	۲۴/۱۲	۲۵/۹
درد هنگام دفع مدفوع (درصد)	٪۱۰۰	٪۱۰۰
خونریزی (درصد)	٪۷۳/۷	٪۶۶/۷
درد شبانه (درصد)	٪۲۶/۶	٪۱۶/۶
عوارض درمان		
سردرد شدید	—	۱ (٪۲/۸)
سردرد قابل تحمل	—	۶ (٪۲۰)
سوزش مقعد	—	۲ (٪۲۲/۸)
بی‌اختیاری گذرای مقعد	۱ (٪۳/۳)	—

جدول ۳: سیر درمان در بیماران مبتلا به شقاق مزمن مقعد

Pvalue	گروه B پماد نیتروگلوسیرین	گروه A تزریق توکسین بوتولیسم	عدم مراجعه برای پیگیری
	۴ بیمار	۶ بیمار	خروج از مطالعه به دلیل عوارض
	۱ بیمار	—	بهبودی شقاق بعد از دو هفته
	—	۵ (٪۱۶/۷)	بهبودی شقاق بعد از ۴ هفته
Pvalue=0.05	۶ (٪۲۰)	۱۲ (٪۴۰)	بهبودی شقاق بعد از ۸ هفته
Pvalue=0.17	۱۹ (٪۶۳/۳)	۲۴ (٪۸۰)	بهبودی شقاق بعد از ۶ ماه
Pvalue=0.28	۲۴/۳۰ (٪۸۰)	بیمارانی که مطالعه را به پایان رسانیده اند (PPA) ۲۷/۳۰ (٪۹۰)	بهبودی شقاق بعد از ۶ ماه
Pvalue=0.68	۲۴/۳۴ (٪۷۰/۵)	بیمارانی که از اول در مطالعه وارد شده اند (ITTA) ۲۷/۳۶ (٪۷۵)	
	۵/۳۰ (٪۱۶)	۳/۳۰ (٪۱۰)	عدم پاسخ به درمان
	۴/۲۴ (٪۱۶/۶)	۲/۲۷ (٪۷/۴)	عود بیماری بعد از ۶ ماه

بحث و نتیجه گیری

بطوریکه این نوع اسفنکترتومی طبی سبب بهبودی زخم در ۲۷ بیمار از ۳۰ بیمار (٪۹۰) از گروه بوتولیسم و ۲۴ بیمار از ۲۹ بیمار (٪۸۰) از گروه نیترات شد.

در مطالعه انجام شده توسط Giusepp و همکاران در سال ۱۹۹۹ میزان موفقیت درمان با تزریق توکسین بوتولیسم ۹۶٪ و در گروه استفاده از نیترات ۶۰٪ گزارش شده است و نشان داده شده است که تزریق بوتولیسم و استفاده از نیترات یک روش مؤثر به جای جراحی در بیماران با شقاق مزمن مقعد است و علاوه بر این بوتولیسم مؤثرتر می باشد (۱).

در این مطالعه فواصل پیگیری را نسبتاً کوتاه (۲ و ۴ و ۸ هفته و ۶ ماه) در نظر گرفتیم تا وضعیت بیماران و میزان پاسخ دهی به درمان و یا احتمالاً ایجاد عوارض جانبی از نزدیک و بطور دقیقتر مورد بررسی قرار گیرند که البته این مسئله در نهایت باعث افزایش تمایل و علاقه بیماران و همکاری جهت پیگیری درمان شد. در ضمن مشاهده نمودیم بعد از دو هفته از شروع درمان در مورد بوتولیسم ۵ مورد ترمیم زخم (٪۱۶/۷) ایجاد شد در حالیکه در گروه نیترات تا این زمان ترمیم زخم وجود نداشت که این موضوع میتواند به علت کاهش فشار اسفنکتر و خون گیری بهتر محل^(۱) و در نتیجه تسهیل در ترمیم زخم باشد.

در مطالعه انجام شده توسط Brisinda G و همکاران در سال

اسپاسم اسفنکتر آنال عامل ایجاد فیشر آنال می باشد و سالهای متعددی است که هدف از درمان فیشر آنال بر روی کاهش تونسیته اسفنکتر از این طریق متمرکز شده است^(۱). لترال اسفنکترتومی داخلی (Lateral Internal Sphincterotomy) یک روش ساده و مؤثر در ۹۵-۹۰٪ از موارد می باشد^(۱). اشکال اساسی در این روش ایجاد عوارضی است که مهمترین آنها بی اختیاری در دفع گاز و مدفوع می باشد که اغلب پایدار می ماند^(۱). دو روش درمان طبی که امروزه با هدف کاهش خطر جراحی و نیز آسیب به اسفنکتر داخلی مورد توجه قرار گرفته است، شامل تزریق موضعی توکسین بوتولیسم و استفاده موضعی از پماد نیتروگلوسیرین می باشد^(۱). مطالعات نشان داده است که استفاده از نیترات موضعی باعث کاهش درد در ۵ دقیقه بعد از مصرف دارو میشود^(۱). همینطور بهبودی در ۹۶٪ از بیماران درمان شده با توکسین بوتولیسم و ۶۰٪ از بیماران درمان شده با نیترات موضعی همراه با کاهش در فشار اسفنکتر آنال گزارش شده است^(۱).

در این مطالعه نشان دادیم که درمان با پماد نیتروگلوسیرین یا تزریق موضعی توکسین بوتولیسم در درمان شقاق مؤثر است و میتواند جایگزین مناسب به جای جراحی اسفنکترتومی باشد.

بعد از ۳ ماه در ۵۹ بیمار (۶۷٪) بهبودی کامل در ۲۵٪ بیمار بهبودی نسبی مشاهده شده است و ۸٪ بدون بهبودی بوده اند. همچنین بی‌اختیاری گذرا در دفع گاز در ۲ بیمار (۲۶٪) و در یک مورد هموروئید ترومبوزه گزارش شده است.^(۳)

در مورد پماد نیتروگلسیرین با توجه به مطالعات قبلی^(۶) مبنی بر تأثیر بهتر افزایش دوز نیترات نسبت به دوزهای قبلی (۲/۰ درصد) در این مطالعه از نیترات موضعی با دوز ۰/۳ درصد استفاده شده است.

عارضه مهم بدنبال مصرف نیترات سردرد بود که تا پایان مطالعه در ۵ مورد (۱۶/۷٪) از بیماران وجود داشت که البته گذرا و قابل تحمل بوده و با مصرف استامینوفن خوراکی بهبود یافت و تنها در یک مورد به علت عدم تحمل بیمار تغییر روش درمانی به نوع بوتولیسم داده شد که نتیجه درمان موفقیت آمیز بود. عارضه دیگر سوزش مقعد بود که تا پایان مطالعه در یک نفر (۳/۲٪) از بیماران وجود داشت که قابل تحمل بود. همینطور در این مطالعه هیچ مورد ایجاد تحمل به دارو که در بیماران قلبی مصرف کننده نیتروگلسیرین^(۱) و همینطور در استفاده موضعی در ناحیه آنال^(۱) دیده شده است مشاهده نشد.

در مطالعه ای که توسط Brisinda و همکاران بر روی ۵۰ بیمار دارای شقاق مزمن مقعد که اثرات نیترات و بوتولیسم (در هر گروه ۲۵ نفر) مقایسه شده است، ۵ مورد سردرد (۲۰٪) بدنبال مصرف نیترات گزارش شده که گذرا بوده و با مسکن خوراکی بهبود یافته‌اند و یک مورد قطع درمان (بعد از ۳۲ روز) به علت سردرد شدید انجام شده است. همینطور در این مطالعه دو مورد (۸/۱٪) سوزش متوسط مقعد گزارش شده است ولی در هیچ مورد بی‌اختیاری مدفوع و نیز ایجاد تحمل به دارو ایجاد نشده است.^(۱)

در پیگیری بعد از ۶ ماه در گروه بوتولیسم ۲ مورد (۷/۴٪) و در گروه نیترات ۴ مورد (۱۶/۷٪) عود مشاهده شد.

در این مطالعه تفاوت آماری بین سن، جنس، سابقه بیماری

۱۹۹۹ نیز نشان داده شده است که در گروه استفاده از بوتولیسم چه در ماه اول و چه در ماه دوم Resting Anal Pressure (فشار استراحت اسفنکتر آنال) پایتیر بوده ولی در Maximal Valum Pressure در هر دو گروه تفاوت چندانی از میزان پایه مشاهده نشده است و بعد از ۱ ماه از درمان ۲۲ بیمار از گروه بوتولیسم (از ۲۵ نفر) و ۱۰ بیمار از گروه نیترات (۲۵ نفر) بهبود زخم داشته و در پیگیری بعد از دو ماه ۲۴ بیمار (۹۶٪) از گروه بوتولیسم و ۱۵ بیمار (۶۰٪) از گروه نیترات بهبودی را نشان داده‌اند.^(۱)

توکسین بوتولیسم در دسترس و مورد استفاده در مطالعه ما (Dysport-Ipsen Market) می‌باشد که با توجه به اینکه قدرت Botox مورد استفاده در مطالعات مشابه قبلی^(۵) حدوداً ۲/۵ برابر Dysport می‌باشد^(۱) و با توجه به مطالعه انجام شده توسط Maria و همکاران در سال ۱۹۹۸ که نشان می‌دهد دوزهای بالاتر توکسین بوتولیسم در ایجاد بهبودی به مدت طولانی‌تر و بدون ایجاد عوارض جانبی مؤثر می‌باشد^(۷) ما دوز بوتولیسم را ۸۰ u (Dysport) معادل ۳۲ u (Botox) انتخاب نمودیم که همانطور که گزارش شد عارضه جانبی بدنبال آن بوجود نیامد.

در این مطالعه عمل تزریق بوتولیسم در قدام و طرفین خط وسط در نظر گرفته شد. در یک بررسی مشابه که توسط Maria و همکاران در ژانویه سال ۲۰۰۰ بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به شقاق مزمن مقعد انجام شده، بیماران را از نظر محل تزریق به دو گروه انجام تزریق در محل قدام خط وسط و محل خلف خط وسط اسفنکتر آنال مورد مقایسه قرار داده‌اند و نتیجه گرفته شده است که تزریق در محل قدام و طرفین خط وسط در کاهش فشار اسفنکتر و ترمیم زخم از تزریق در محل خلفی مؤثرتر است.^(۸)

در این مطالعه عارضه‌ای بدنبال مصرف بوتولیسم دیده نشد، به جز یک مورد (۳/۳٪) بی‌اختیاری گذرا که در چند روز اول تزریق وجود داشت و در پیگیری بعد از ۲ هفته اول برطرف شد. در بررسی مشابه انجام شده توسط Fernandes و همکاران در سال ۱۹۹۸ که بر روی ۷۶ بیمار مبتلا به شقاق مزمن بدون عارضه با تزریق ۴۰ واحد توکسین بوتولیسم در دو طرف زخم انجام شده

تسهیل در سرعت ترمیم زخم و بهبود علائم بدون نیاز به پیگیری و مداومت بیمار در سیر درمان میشود درمان شقاق مقعد از طریق تزریق موضعی توکسین بوتولیسم ارجح است.

همینطور با یادآوری این مطلب که امروزه در درمان فیشر آنال توجه به درمان طبی معطوف شده است، پیشنهاد مطالعه و بررسیهای بعدی دیگر در زمینه حداکثر دوز و میزان مؤثر داروهای بکار رفته در این مطالعه (TNG موضعی و توکسین موضعی) با ایجاد کمترین عارضه، طول مدت درمان و زمان پاسخ به درمان و همینطور پیگیریهای طولانی مدت در مورد میزان بروز عود و مقایسه آن در دو روش درمانی و با تعداد نمونه‌های بیشتر انجام شود. همچنین پیشنهاد میشود مطالعات و بررسیهای بعدی در جهت آزمون روشهای دیگر درمان طبی که در مقالات جدید آورده شده است از جمله استفاده خوراکی از آنتاگونیستهای 1α Adrenoceptor^(۹) و استفاده موضعی از سایر ترکیبات از جمله ژل دیلتیازیم و بتانکول^۲ که احتمالاً عارضه سردرد را در مقایسه با نیتروگلسیرین بدنبال ندارد انجام شود.

و موارد پاسخ یا عدم پاسخ به درمان بدست نیامد که در سایر مطالعات بررسی شده نیز در این مورد اشاره‌ای نشده است.

پیشنهادها

پیشنهاد میشود که با توجه به مجموعه مطالب عنوان شده، و اثر بخشی بالای توکسین بوتولیسم و پماد نیتروگلسیرین در درمان شقاق مقعد و ناچیز بودن عوارض و همینطور قابل برگشت بودن درمان و عدم نیاز به بستری در بیمارستان و اجتناب از عوارض بیهوشی و جراحی، استفاده از روشهای طبی به عنوان آزمون اولیه (Trial) و قبل از جراحی در درمان بیماران مورد استفاده قرار گیرد و در این مورد بنظر میرسد از آنجا که استفاده از پماد نیتروگلسیرین مستلزم همکاری و حوصله بیشتر بیمار در ادامه درمان به جهت استفاده حداقل ۲ بار در روز بمدت ۴-۶ هفته و نیز قبول و تحمل عوارض احتمالی جانبی که مهمترین آنها سردرد و سوزش مقعد (باوجود گذرا بودن) می‌باشد و با توجه به این نکته که درمان با توکسین بوتولیسم بدون عارضه بوده و از طرفی باعث

References:

- 1-Brisinda G; Maria G; 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 Jul 8; 341(2): PP: 65-9
- 2-Carapeti EA, et al. *Topical diltiazem and bethanechol decrease anal sphincter pressure and heal anal fissures without side effects*. Dis. Colon & Rectum. 2000 Oct, Vol 43, No.10.
- 3-Fernandez F; Condefreire R; et al. *Botulinum toxin for the treatment of anal fissure*. Dig-Surg. 1999; 16(6): PP:515-8.
- 4-Giargio Maria ; Cassetta E; et al. *A comparison of botulinum toxin and salin for the treatment of chronic anal fissure*. N.England Med. 1998, vol 338(4), Number 4, PP:217-20.
- 5-Hasegawa H, et al. *Audit of topical glyceryl trinitrate for treatment of fissure in ano*. Ann R coll Surg Engl 2000 Jan; 82(1): PP:27-30.
- 6-Lysy J; Israelit - Yat Zkan Y; et al. *Treatment of chronic anal fissure with Isosorbide dinitrate long-term results and dose determination*. Dis Colon Rectum 1998 No; 41(11): PP:1406-10.
- 7-Maria G; Brisinda, et al. *Botulinum toxin injections in the internal anal sphincter for the treatment of chronic anal fissure : Long - treatment after two different dosages regimens*. Ann Surg 1998 Nov, 228(5); PP:664-9.
- 8-Maria G; Brisinda, et al. *Influence of botulinum toxin site of injections on healing rate in patient with chronic anal fissure*. Am.J.Surg, 2000 Jan; 179(1): 46-50.
- 9-Pasricha PJ, Ravich WJ, et al. *Intra sphincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia*, N.Eng-Med, 1995 vol, 332, PP:774-778.
- 10-Schawrtz, Principle of Surgery. Anal fissure 1999. PP:1298-99.
- 11-Thomas R. Russell MD, (Anorectum) Current Surgical Diagnosis & treatment, 1994. Chapter 32 PP: 693-694 , 698-699.