



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ İLAÇLARIN SIÇAN REKTUM KASI İLE İNTERNAL
VE EKSTERNAL ANAL SFİNKTER KASLARI ÜZERİNE İN
VİTRO ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ALİ ONUR ERDEM

DANIŞMAN

Doç. Dr. Sezen ÖZKISACIK

AYDIN 2012

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

ÇEŞİTLİ İLAÇLARIN SIÇAN REKTUM KASI İLE İNTERNAL
VE EKSTERNAL ANAL SFİNKTER KASLARI ÜZERİNE İN
VİTRO ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ ONUR ERDEM

DANIŞMAN
Doç. Dr. Sezen ÖZKISACIK
AYDIN 2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, ayrıca tezimin yürütülmesinde de bana yol göstererek ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Sezen Özkısacık’a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, emeği geçen hocalarım Sayın Prof. Dr. Harun Gürsoy’a, Prof. Dr. Mesut Yazıcı’ya, Yrd.Doç.Dr. Barlas Etensel’e,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hayatımızın her anını paylaştığımız ve paylaşacağımız asistan arkadaşım, kardeşim Dr. Özge Durmaz Coşkun’a,

Servisimizde büyük özveri ile çalışan hemşirelerimize ve diğer tüm bölüm çalışanları ile personelimize,

Bu sürenin her anında bana destek olan sevgili eşim Dr. Fulya Erdem’e, hayatımda bu ana gelmemde en büyük katkıyı sağlayan anneme, babama ve sevgili kardeşlerime

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

DANIŞMAN	1
DANIŞMAN	2
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	i
TABLO DİZİNİ	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
RESİM DİZİNİ.....	v
EKLER DİZİNİ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	6
I. GENEL BİLGİLER.....	7
1.1. Kolon Anatomisi	7
1.1.1. Arteriyel Kanlanması	7
1.1.2. Venöz Kanlanması	7
1.1.3. Sinirleri.....	8
1.1.4. Kolonun Fizyolojisi	8
1.2. KABIZLIK.....	16
1.2.1. Tanım	16
1.2.2. Fonksiyonel Kabızlık.....	18
1.2.2.1.Hikaye	20
1.2.2.2. Fizik Muayene	20
1.2.2.3. Labaratuvar Çalışmaları	22
1.2.2.3.1 Direkt Karın Grafisi	22
1.2.2.3.2 Kolon Grafisi.....	22
1.2.2.3.3 Endosonografi	22
1.2.2.3.4 Sinedefekografi	23
1.2.2.3.5 Anorektal Manometri	23
1.2.2.3.6 Rektal Biyopsi	24
1.3. ANAL FİSSÜR	24
1.3.1. Klinik Bulgular	24
1.3.2. Akut Kronik Anal Fissür Ayırımı	25
1.4. KABIZLIK VE ANAL FİSSÜR TEDAVİSİ	25
1.4.1. Eğitim	26
1.4.2. Birikmiş Dışkının Temizlenmesi.....	26

1.4.3. Biyofeedback Tedavisi	27
1.4.4. Oturma Banyosu	28
1.4.5. Sistemik Tedaviler	28
1.4.5.1 Topikal Uygulamalar	28
1.4.6 Kimyasal Sfinkterotomi	29
1.4.6.1 Gliseril Trinitrat	29
1.4.6.2 Botolinium Toksini Enjeksiyonu.....	30
1.4.6.3 Nifedipin	30
1.5 Cerrahi Tedavi	31
1.5.1 Anal Dilatasyon	31
1.5.2 İnternal Anal Sfinkter Myemektomisi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış. 2
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
2.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması.....	33
2.2. İzole Organ Banyosu Deneysel Protokolü.....	33
2.3. Deneyde Kullanılan Araçlar.....	36
2.4. Deneyde Kullanılan İlaçlar	36
3. BULGULAR	37
3.1 Verilerin Analizi	43
4. TARTIŞMA	45
ÖZET	52
KAYNAKLAR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
EKLER	59

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Ach Kasılma değerleri.....	39
Tablo 2: Atropin gevşeme cevapları.....	40
Tablo 3: Nifedipin gevşeme değerleri.....	41
Tablo 4: Gliseril trinitrat gevşeme cevapları	42
Tablo 5: sfinkter halkaları gevşeme yüzdeleri	45

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Kalsiyum Kanal Blokörlerinin etki mekanizması.....	31
Şekil 2: Ach kasılma ve Atropin gevşeme eğrileri.....	38
Şekil 3: : Nifedipin gevşeme eğrileri.....	40
Şekil 4: Gliserol trinitrat gevşeme cevapları	42
Şekil 5: Ach uygulaması sonrası nifedipin gevşeme eğrileri	43
Şekil 6: Ach uygulaması sonrasında gliserol trinitrat gevşeme eğrileri	43

KISALTMALAR DİZİNİ

GİS: Gastrointestina Sistem

İAS : İnternal Anal Sfinkter

EAS: Eksternal Anal Sfinkter

AF : Anal Fissür

GTN : Gliseril trinitrat

BOTOKS : Botilinium toksini

Ach : Asetil Kolin

DHP : Dihidropridin

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Anal kanal Sfinkter dokusu35

Resim 2: Organ Banyosuna Asılı Sfinkter Halkası35

Resim 3: İzole Organ Banyosu Deneyisel Protokolü36

EKLER DİZİNİ

Ek: 1 Etik Kurul Onayı.....59

GİRİŞ VE AMAÇ

Konstipasyona sekonder olarak oluşan sfinkter spazmı ve neticesinde anal fissür ile seyreden tablo çocukluk çağında da çok ciddi problemlere sebep olmaktadır. Özellikle ağrılı defakasyona sebep olan anal fissür sonrası çocuk kakasını yapmak istememekte ve ağrı nedeniyle sürekli olarak ertelemektedir.

Çocuklarda anal fissür ve kabızlık tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri çok kısıtlıdır. Özellikle ilerlemiş anal fissür olgularında artmış sfinkter spazmını azaltmak için bir çok yöntem denenmiş ve halen denenmektedir. Medikal tedaviye ek olarak cerrahi tekniklerin yanı sıra kimyasal sfinkterotomi denilen medikal yöntemlerle de sfinkter spazmı çözülmeye çalışılmış ve sfinkterdeki bozulmuş kan akımının düzelmesi ile tedavi süreci tamamlanmaya çalışılmıştır.

Kimyasal sfinkterotomide Kalsiyum kanal blokörleri, gliseril trinitrat, Botox toksini enjeksiyonu gibi başlıca üç yöntem önem kazanmış olup bu uygulamaların çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Yine aynı maddelerin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan yetişkin çalışmalarında bir çok yan etkidenden bahsedilmiş ve genel olarak lokal etkili uygulamalar daha fazla tercih edilmektedir.

Çalışmamızda çocuklarda kullanımı oldukça kısıtlı olan gliseril trinitrat ve nifedipin gibi kimyasal sfinkterotomide kullanılan ilaçların, in vitro şartlarda rat anal sfinkterinde, (anal fissür olgularında olduğu gibi) artmış anal sfinkter basıncında gevşemeye olan etkilerini göstermeyi ve bunu somut verilere dayandırmayı amaçladık.

1.GENEL BİLGİLER

1.1.KOLON ANATOMİSİ

Kolon; gastrointestinal sistem (GİS)'in ileoçekal valv (Bauhin valvi) ile anüs arasında kalan yaklaşık 150-200 cm'lik bölümüdür. Sırasıyla çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur. Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısı orta barsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise son barsaktan (hindgut) köken alırlar. Kolon duvarı histolojik olarak içten dışa sırasıyla mukoza, submukoza, sirküler kaslar, longitudinal kaslar ve serozadan oluşur. Longitudinal kaslar tenya coli adı verilen üç düz banta ayrılır. Tenyalar arasındaki keselenmelere haustra coli denir ve plika semilunarisler ile birbirinden ayrılırlar. Çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik fleksuraların arka yüzleri genellikle retroperitoneal iken çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal yerleşimlidir . [1]

Kanlanması

1.1.1 Arteriyel:

Kolon aortadan ayrılan süperior ve inferior mezenterik arterden beslenir. Süperior mezenterik arterden çıkan ileokolik ve orta kolik dallar çekum, çıkan kolon ve transvers kolonu besler. Inferior mezenterik arter; inen kolonu, sigmoid kolonu besler. Rektumun üst kısmı ise; inferior mezenterik arterin sol kolik, sigmoidal ve süperior rektal dallarıyla beslenir. Rektum ve anal kanal süperior, medial, inferior rektal arterler ve median sakral arter tarafından beslenir.[2]

1.1.2 Venöz:

Superior mezenterik ven; çekumu, çıkan kolonu ve transvers kolonu drene ederek splenik venle birleşir. Inferior mezenterik ven ise inen kolonu, sigmoid kolonu ve proksimal rektumu drene

ederek splenik vene ulaşır. Rektum ve anal kanalın venöz drenajı ise süperior, medial ve inferior rektal venler aracılığıyla sağlanır. [3]

1.1.3 Sinirleri

Çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun üçte iki sağ tarafı sempatiklerini çölyak ve süperior mezenterik pleksusdan, parasempatiklerini nervus vagustan alırlar. Transvers kolonun üçte bir sol kısmı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatiklerini sempatik trunkusun lomber kısmından ve süperior hipogastrik pleksustan, parasempatiklerini pelvik splanknik sinirlerden (nervi erigentes) inferior hipogastrik pleksus (pelvik pleksus) vasıtasıyla alırlar . Rektumun inervasyonu pelvisin ürogenital organları ile birliktedir. Hem sempatik hem parasempatik inervasyonu vardır. Sempatik inervasyonunu hipogastrik sinirler, parasempatik inervasyonunu ise nervus erigentes sağlar.[3]

1.1.4 KOLONUN FİZYOLOJİSİ

Sindirim artıkları kolon tarafından depolanmakta ve kolonun kütleli itici etkisi ile bu artıklar anüse doğru ilerletilmektedir. Ayrıca kolonda sodyum ve klor emilirken, potasyum, bikarbonat ve mukus salgılanmaktadır. Bu da karbonhidrat ve proteinlerin sindirimi ve K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir. Kolonun bu emilim fonksiyonu su ve elektrolit dengesini düzenlemektir. Kolon, su ve elektrolitlerin % 90' ından fazlasını emerek enterik içeriğin hacmini azaltarak kıvamını artırır. Rektuma gittikçe barsak kanalı içerisindeki yapı katı bir hal almaya başlar ve rektumda depolanır. Kolon; barsaktaki fekal volümü azaltmada ve kolay defekasyon için gaitanın kıvamlanmasında son geçiş yoludur. Sağlıklı bir insan barsağı, gelen içeriğin miktarına göre emilim kapasitesini artırabilir. Ancak diyare oluştuysa emilim azalır. Safra tuzları ya da yağ asitleri gibi karışımlar kolondaki solüt yükü arttırarak diyareye neden olup epitelyal transportu bozabilir. Hızlanan geçiş, emilim ile beraber içeriklerin rektumdaki bekleme süresini de azaltabilir .[4]

Konturollü bir dışkılama için pelvik kas ve sinirlerin gelişiminde ve fonksiyonlarında hiçbir aksaklığın olmaması gerekir. Dışkılama üzerinde sadece pelvik kasların değil karın ön duvarındaki kasların da rolü vardır. Dışkılamanın konturolünde pelvik taban kaslarından en önemlileri; internal ve eksternal sfinkter kaslar ve levator ani kas kompleksidir. Bu kas kompleksinin anorektal bölgede meydana getirdiği direnç bölgesi, büyük çocuklar ve yetişkinlerde 3,5-5 cm uzunluğundadır. İnternal anal sfinkter, rektumun kompliansı ve hassasiyeti istem dışı mekanizmalarla çalışırken, puborektal kas grubu, eksternal anal sfinkter isteğe bağlı mekanizmalarla çalışmaktadır. Normal bir dışkılama ve kontinans için, motor fonksiyonlar yanında, rektum duvarındaki basınç reseptörleri ve anal kanalda dentat çizgi civarında yer alan ağrı, dokunma ve ısı reseptörleri gibi duyu fonksiyonlarının da çalışır durumda olması gerekir. Özetle kontinans ve defekasyon işlemi istemli ve istemsiz mekanizmaların bir arada çalışmasıyla sağlanır.

Rektum, rektosigmoid kolon üzerindeki tenia kolinin genişleyerek barsağı longitudinal kas kılıfının üzerinden sarmaya başladığı noktadan başlar, pelvik taban kaslarını geçerken geriye doğru açıldığı noktada sona erer. Anal kanal ise bu noktayla perineal deri arasında yer alır. Rektum mukus salgılayan kübik epitelle döşelidir. Anal kanalın proksimali de aynı epitel dokusu ile kaplı iken, aşağıya doğru inildikçe mukozanın histolojik yapısı önce arasında goblet hücreleri içeren silendirik epitele, sonra anal kriptaların (morgagni kolonları) 1-1,5 cm üzerinde çok katlı silendirik epitele ve hemen altından itibaren de çok katlı yassı epitele dönüşür. İşte bu çok katlı silendirik epitelin (transizyonelepitelin) çok katlı yassı epitele dönüştüğü hat cerraha bu bölgeyle ilgili ameliyatlarda yol gösteren dentat veya pektinat çizgi olarak adlandırılır. Bu çizginin altından itibaren epitelin yapısı çok katlı silendirik epitelden çok katlı yassı epitele dönüşür. Bu bölgedeki epitelin içinde anal kanalın çeşitli uyarılara yanıt verebilmesini, katı ve sulu dışkıyı ve gazı ayırt edebilmesini sağlayan reseptörler yer alır. Dentat çizgi aynı zamanda internal sfinkterin dışında yer alan ve onu çepeçevre saran eksternal sfinkterin proksimal sınırını da temsil eder. Eksternal anal sfinkter dentat çizgide sonlanırken, internal anal sfinkterin 2/3'ü dentat çizginin daha proksimaline kadar uzanır. Yani anal kanal internal ve eksternal sfinkterler tarafından sarmalanmış durumdadır. İnternal sfinkter rektum

duvarındaki sirküler kasların kalınlaşmış ve anal kanala devam eden uzantısıdır. Mukozanın hemen altında yer alır. Daha dışta yer alan eksternal sfinkter ile internal sfinkter arasında yukarıdan gelen longitudinal kaslara ait lifler vardır. Longitudinal kaslar pelvik taban seviyesinde levator aninin iç lifleriyle birleşirler. Bu birleşik longitudinal kaslardan ayrılan lifler internal sfinktere mukozanın hemen altına ulaşacak kadar penetre olur ve tekrar dışa doğru eksternal sfinkteri geçip deri altı yağ dokusu ve perineal derinin altında yüzeye çıkarlar. Eksternal ve internal sfinkterler iki ayrı birim olarak tanımlansalarda birlikte hareket ederler. Anüsü tam sarmamasına rağmen üçüncü sfinkter kasıda puborektal kastır. Levator ani kas grubunun bir elemanı olan puborektal kas rektumun arkasından dolanarak onu asar. Fonksiyonel açıdan puborektal kasın derin lifleri eksternal sfinkterle birleşir ve puborektal ve eksternal sfinkter kaslarının birbirine kaynaşmasından oluşan bu fonksiyonel kas grubuna çizgili kas kompleksi adı verilir.[4]

Puborektal kas rektumu asarken, eksternal ve internal sfinkterler istirahat halinde kasılı durumda kalarak anal kanalda yüksek bir basınç bölgesi meydana getirir ve anüsün dışkılama ihtiyacı dışındaki zamanlarda kapalı kalmasını sağlar. Anorektal bölgeyi kontrol eden otonomik sinir sisteminin sempatik lifleri L2-L4 segmentlerinden , parasempatik lifleri de S2 ve S4'ün ön boynuzlarından çıkar. Bu iki sistemin birbiriyle uyumlu bir şekilde çalışması, dışkılama işlevinin düzenli olmasını sağlar. Bu nedenle dışkının kontrolü, S2-S4 segmentlerinden çıkan sinirler tarafından inerve edilen pelvik taban kasları (levator kas grubu), internal ve eksternal anal sfinkterler sayesinde mümkün olur. Perianal deri ve anüs, rektum, mesane ve üretranın inervasyonu da S2-S4 segmentleri tarafından sağlanır.

Rektumun sirküler düz kas tabakasının kalınlaşmasından meydana gelmiş olan internal anal sfinkter istirahat anında anüsün sürekli kapalı durumda kalmasını sağlar. Mukozanın hemen altında yer alır ve pektinat hattın proksimaline kadar uzanır. Duvar içinde yer aldığından internal anal sfinkterin lokalizasyonu rektumun lokalizasyonuna bağlıdır ve anorektal malformasyonlarda rektum yukarıda bir yerlerde sonlanmış olduğundan internal anal sfinkter çizgili kas kompleksinin uzağında kalmıştır. İstirahat halinde istemsiz olarak sürekli kasılı durumdadır ve istirahat halindeki

anal kanal basıncının %85'ni sağlar. İnternal anal sfinkter, kontinansı sağlayan en önemli faktördür. İnternal anal sfinkter istirahat halindeki durumuna göre ancak biraz daha kasılabilir. Asıl görevi rektumdaki gerilmeye tam gevşemeyle yanıt vererek anal kanalı açmaktır. Myenterik plexus aracılığı ile gerçekleşen bu refleks ekstrinsik inervasyondan bağımsız intrinsik bir reflekstir.

İnternal anal sfinkter barsak kanalındaki en son sirküler kas segmenti olup tam olarak bilinmeyen karmaşık bir inervasyona sahiptir. Bu sfinkter başlıca beş nöronal aktivitenin etkisi altındadır: (1) hipogastrik sinirlerin içinde seyreden ve sfinkterin tonusunu α -reseptör yoluyla idame ettiren adrenerjik uyarıcı sinirler (2) farmakolojik uyarıları kasların gevşemesine yol açan β -adrenerjik inhibitör reseptörler (3) etkileri henüz iyi bilinmemekle beraber bifazik etkisi olabilen kolinerjik nöronlar (4) hem peristaltik gevşeme fazı hemde internal sfinkterin gevşemesinden sorumlu olan non-adrenerjiknon-kolinerjik (NANC) nöronlar (5) diğer kolinerjik ve adrenerjik motor etkileri modifiye ettiği öne sürülmüş olan NO, VIP, P-maddesi ve diğer peptiderjik nöronlar.

L2-L4 lumbal spinal sinirler ve inferior mezenterik gangliyonun gelen hipogastrik sinirlerle simpatik inervasyon sağlanır. Simpatik innervasyon primer olarak internal anal sfinkterin kasılmasını sağlar. α -adrenerjik uyarı harekete geçirici, β -adrenerjik uyarı ise inhibe edici özelliktedir. Parasempatik inervasyon S2-S4'ten çıkar ve genellikle internal anal sfinkterin gevşemesini sağlar. Pelvik taban ve özellikle puborektal kas doğrudan S3-S4, eksternal anal sfinkter de pudental sinirler aracılığı ile S2-S4 kökleri tarafından inerve edilir. S2-S4 seviyesindeki spinal kordun ön boynuzlarından çıkan n. erigentes (pelvikspinal sinirler) inferior hipogastrik plexusuna ait sinirlerle birleşerek rektum duvarının yakınından aşağıya doğru inerler. Bu sinirler rektumdaki dolma hissinin spinal korda iletilmesine ve eksternal sfinkter fonksiyonlarının denetimine aracılık ederler. Yine S2-S4 köklerinden çıkan pudental sinirlere ait motor ve duyu lifleri de iskiorektal fossadan geçerek eksternal anal sfinktere ve perianal bölgeye ulaşırlar. Yani rektumdan çıkan mesajların üst bölgelere iletilmesi için S2-S4 segmentlerinde bir sorun olmaması gerekmektedir. Sağlıklı insanlarda sadece bir tarafta bile S1-S3 segmentlerinin çalışır durumda olması kontinans ve anorektal kanal duyularının algılanabilmesi için yeterli olmaktadır. Pelvik sinir plexusları rektum duvarının yanlarında seyredip

dağıldıklarından, pull-through ameliyatlarında rektum diseke edilirken bu sinirlerin kolayca zedelenmeleri mümkündür.

İnternal anal sfinkter intrinsik inervasyon ile rektal distansiyona gevşemeyle yanıt verir. Bu nedenle spinal anestezi yapılsa bile internal anal sfinkter rektumdaki gerilmeye gevşemeyle yanıt vermeyi sürdürürken, eksternal anal sfinkter devre dışı kalır. intrinsik sinir sistemi (auerbach), derin submukozal (henle) ve submukozal (meissner) pleksuslardan oluşur ve non-adrenerjik , non-kolinerjik kökenlidir. Bu pleksusların eksik olduğu Hirschsprung hastalığında anal sfinkterin gevşeme yeteneği yoktur.[4]

Eksternal anal sfinkter istemli kontrol altında olan çizgili bir kastır. Bu kas dentat hattın aşağısında kalan anal kanalı çepeçevre sarar, önde perineal cisimciğe arkada da anokoksigeal rafeye tutunur. Anatomik olarak subkutan, yüzeysel ve derin olmak üzere üç parçadan oluşur. Subkutan lifler anüs ağzının buruşukluğunu sağlarken, yüzeysel lifler internal anal sfinkterin çevresinde yer alır. Derin liflerin oluşturduğu halkanın ağzı posteriorda açıktır ve bu lifler anüsü puborektal askının ters istikametinde asar. Dışkı kontrolünde eksternal sfinkter de, en az levator adeleleri kadar etkilidir. Eksternal sfinkter ve puborektal kas istirahat halinde hatta uykudayken bile anorektal kanalı 60-105 (ortalama 90) derecelik bir açıyla öne ve yukarı doğru sıkıştırır. Dışkılama sırasında ıkmak bu kas gurubunun gevşemesini, anorektal kanalın aşağıya ve arkaya itilmesini sağlar. Aynı zamanda anorektal kanalın açısı da genişleyerek 140 dereceye kadar ulaşır. Eksternal anal sfinkter tonusu ancak 1,5-2 yaşlarında spinal ve supraspinal kortikal merkezlerin devreye girmesiyle devamlılık kazanır. İstemli kontinans mekanizmaları çalışmaya başlamadan önce defekasyon, rektal distansiyon nedeniyle eksternal anal sfinkterin elektriksel aktivite ve tonusunun düşmesine bağlı olarak meydana gelir. Eğer bu dönemde rektunda sürekli distansiyon olur ise eksternal anal sfinkter giderek mevcut tonusunu yitirir. Dışkının rektumu doldurup pektinat çizgideki duyarlı epitele ve morgagni kolonlarına temas etmesiyle internal sfinkter gevşer. O anda dışkılama engellenmek isteniyorsa tuvalete ulaşana kadar eksternal anal sfinkter ve puborektal kas tonusu istemli şekilde artırılarak anüs kapatılır. Bir süre sonra rektum içindeki basınç artışına uyum sağlar ve sfinkter aktiviteleri normale döner.

Dışkılama ihtiyacı bastırılmış olur. Bir süre sonra rektum daha fazla dışkı gelmesiyle eksternal sfinkter ve puborektal kasların gücü tükenir ve dışkılamanın bu aşamadan sonra engellenmesi mümkün olmaz. İstemli fazik kontraksiyon yapabilme yeteneği yanında eksternal anal sfinkter tıpkı internal anal sfinkter gibi tonik kontraksiyon yeteneğine de sahiptir. Ancak eksternal anal sfinkterin tonik kontraksiyonu internal anal sfinkterin aksine ekstrinsik eferent inervasyon tarafından kontrol edilir. Eksternal anal sfinkterin inervasyonu sakral korddan pudental sinir yoluyla sağlanır. Pudental sinirin yaralanması eksternal anal sfinkterin felciyle sonuçlanır. İster istemli ister istemsiz tonik kontraksiyon şeklinde olsun, eksternal anal sfinkter istirahat anındaki anal sfinkter tonusunun %10-15 'ni meydana getirir.

Katı dışkının kontrolünde eksternal anal sfinkterin varlığı şart değildir, zaten bu nedenle eksternal anal sfinkterotomi sonrasında inkontinansla karşılaşmaz. Bu sfinkterin asıl görevi sulu dışkının diğer kontinans mekanizmaları tarafından kontrolünün mümkün olmadığı durumlarda istemli olarak kasılıp dışkı kontrolünü sağlamasıdır. Pelvik diyafram, pelvik taban veya pelvik askı olarak da bilinen levator ani dört çizgili kas grubundan meydana gelir: iliokoksigeus, iskiokoksigeus , pubokoksigeus ve puborektalistir. Bu kas grubu ters duran bir koni yapısındadır, önde pubik kemiğe arkada da sakrumun ucuna tutunur, rektumu çevreler ve derin lifleri eksternal anal sfinkterle birleşir. Bu kas grubu önde pubise sıkıca tutunur ve vaginal ve üretral sfinkterleri oluşturur. Puborektal kas, pelvik tabanı oluşturan kaslardan en önemlisi ve levator grubunun kontinans üzerinde en fazla etkisi olan üyesidir. Simfizis pubisten başlar, anal kanal ve rektumun arkasından bir askı gibi dönüp tekrar simfizis pubise döner. Puborektal kasın arkada tutunduğu bir yer yoktur. Kasıldığında rektumu öne çekerek anüsle rektum arasında bir açının (anorektal aç) meydana gelmesini sağlar. Levator ani adele kompleksinin pubokoksigeal ve iliokoksigeal komponentleri ise, önde perineal cisme tutunur ve rektumu daha üst seviyeden sararak, arkada koksikse yapışır. Arkaya tutunduklarından vertikal planda kasılırlar. Bu nedenle, levator ani kas grubu içinde yer alan puborektal kasın hem işlev hem de anatomik bakımdan eksternal anal sfinkterle birlikte davrandığı ve çizgili kas kompleksini oluşturduğu kabul edilir.

Çizgili kas olmalarına rağmen eksternal sfinkter ve puborektal kaslar istirahat halinde hatta uykudayken bile anorektal kanalı 90 derecelik bir açıyla öne ve yukarı doğru sıkıştırırlar. Bu kontraksiyon anorektal açının idame ettirilebilmesini sağlar. Ayakta duran bir insanda anorektal açısı hiç farkında olmasa da mevcuttur. Sırt üstü yatıldığında bu kasa daha az gereksinim duyulduğundan puborektal kas bir miktar gevşer. Yataktan kalkılır kalkılmaz puborektal kasın tonik aktivitesi yeniden artar ve anorektal açısı yeniden oluşur. Puborektal kas öksürme , ıkınma veya karın içi basıncını artıran başka durumlarda otomatik olarak tonik kontraksiyonunun derecesini artırarak kontinansın sürmesini sağlar. Puborektal kas tonusunu hem istemli hem istemsiz olarak idame ettirebilir. Dışkılama sırasında ıkınmak bu kas grubunun gevşemesini, anorektal kanalın aşağıya ve arkaya itilmesini sağlar.

Dışkılamanın konturölünde en önemli göreve sahip olan levator ani adelesinin inervasyonu da S2-S4 ganglionlarından gelen duyu ve motor sinirlerle sağlanır. Bu nedenle sakral agenezis durumunda çizgili kas kompleksinin inervasyonu bozuktur. Eksternal anal sfinkterle puborektal kasın birlikte uyum içinde görev yaparak dışkı konturölünü sağlayabilmeleri için en az 2 sakral segmentin sağlam olması gerekir. Levator ani adelesinin yeterince fonksiyon görebilmesi için, 2 ve 3. Sakral sinirlerin sağlam olması yeterlidir. S2-S5 segmentlerinde doğumsal olarak çift taraflı defekt varsa dışkının kontrol edilebilme olasılığı hemen hemen hiç yoktur. Posterior anorektoplasti (PSARP) gibi arka orta hattın girilerek yapılan cerrahi işlemler sırasında, pelvik sinir pleksusunun çift taraflı yaralanma olasılığı daha düşük olduğundan kontinansla ilgili problem yaşanması olasılığı oldukça düşüktür.

Dışkılama sürecinin 5 evresi vardır: (1) birinci evrede; yemek sonrası ortaya çıkan gastrokolik refleksle beraber kolon motilitesinde bir hızlanma olur ve kolon içeriği sigmoid kolona doğru itilmeye başlar. Kolon içeriği sigmoid kolona ulaştıktan sonra dışkının ilerlemesi lokalize segmental kontraksiyonlar ve retrograd peristaltik hareketlerle yavaşlatılarak su geri emilmesi ve dışkının belli bir kıvama gelmesi sağlanır. Daha sonra rektum basıncı aşılarak dışkı rektal ampullayı doldurmaya başlar. Bu evrede eksternal anal sfinkter ve puborektal kas refleks olarak kasılırken internal anal

sfinkter de gevşer. Bu sırada henüz rektumda doluluk hissi oluşmamıştır. (2) İkinci evrede; rektumun dörtte birinin dışkıyla dolması sonucu kişi dışkılama ihtiyacı hissetmeye başlar. Normalde rektumun boş olması gerekir. Rektumun görevi geçici bir süre için dışkı depolamak ve içi yeterince dolduğunda da duvarından kalkan uyarılarla dışkılamayı başlatmaktır. Dışkılama ihtiyacının duyulabilmesi için rektumun en az dörtte birinin dolması gerekir. Rektum içindeki basınç arttığında eksternal anal sfinkter ve puborektal kas kasılır (=inflasyon refleksi). Çizgili kas kompleksi kasılırken internal anal sfinkter eş zamanlı olarak gevşer (=relaksasyon refleksi) ve rektum içeriğinden küçük bir parça anal kanalda dentat çizginin hemen üstündeki algılayıcı bölgeye ulaşır. Bu bölgede ağrı, ısı, sürtünme ve basınç algılayabilen sinir uçları vardır. Rektumun daha yukarı bölgelerinde duyu reseptörleri yoktur. Bu reseptörler yukarıdan gelen materyali değerlendirerek, sert yada sulu dışkı veya gaz olup olmadığını ayırt ederler. Rektal içeriğin dışarı atılıp atılmayacağına bu değerlendirmenin sonucunda karar verilir. Kişi istiyorsa tuvalete gidip puborektal kas gurubu ve eksternal anal sfinkteri gevşeterek defekasyon işlemini tamamlar. Dışkılamanın bir süre ertelenmesine karar verilirse, dışkı sigmoide doğru itilir, rektum içindeki basıncı düşürülür dışkılamanın aciliyeti azaltılmış olur. İnfant ve küçük çocuklarda anorektum kısa, anorektal açılanma ve rektal valv yapıları tam gelişmemiş olduğundan dışkı sigmoide geri itilemez ve rektumda birikir. (3) Üçüncü evrede; çizgili kas kompleksinin giderek artan tonik kontraksiyonuna rağmen bu refleksin gücü giderek azalmaya başlar. Bu sırada rektum içindeki basıncın artmasıyla internal anal sfinkter çizgili kas kompleksinin tersine iyice gevşer ve kişi aceleyle tuvalete gider. Tuvalete yetişilene kadar yukarıdan rektuma giderek daha fazla dışkı gelmeye devam ederse kontrol kaybedilebilir ve uygun olmayan bir durumda dışkılamak durumunda kalınabilir. (4) dördüncü evre; defekasyondur. Eksternal anal sfinkter ve puborektal kasların tonik aktivitesi tamamen inhibe olmuş, internal anal sfinkter tam olarak gevşemiştir. Tuvalete yetişilebildiği takdirde, kişi oturur pozisyonda glottisi kapatarak valsalva manevrası yaptığında karın içi basınç artar. Bu pozisyonda anorektal açılı düzleşir, levator ani aşağıya iner, anal kanal açılır, kolonda peristaltik olmayan kütsel hareketler başlar ve içerik dışarı itilir. (5) Beşinci evre; dışkılamanın bitmesiyle, eksternal anal sfinkter ve puborektal kasın yeniden eski tonik durumlarına döndükleri, anorektal

açının yeniden kurulduğu, rektumun kollabe olduğu ve anal kanalın boşaldığı dönemdir. Bu duruma deflasyon refleksi de denir.

Dışkının kontrol edilebilmesi için normal çalışan internal ve eksternal anal sfinktere, puborektal kasa, rektum ve anal kanal duvarındaki duyu reseptörlerine, dışkının geçici olarak depolanabileceği rektuma ve normal kolonik motiliteye ihtiyaç vardır. Bu parametrelerden herhangi birindeki eksiklik dışkının kontrol edilememesiyle sonuçlanabilir. Kaba kontinans sert veya sulu büyük hacimli dışkının istemli olarak tutulabilmesidir ve bu puborektal kasın kasılarak anorektal açığı oluşturmasıyla sağlanır. İnce kontinans ise sfinkterlerin koordinasyonu ile mümkün olur. İnce kontinansın yapılabilmesi için dentat çizginin üstünde kalan birkaç santimetrelik algılayıcı bölgesinin normal çalışır durumda olması gerekir. Gaz ve sıvı barsak içeriğinin kontinansı internal anal sfinkter tarafından sağlanırken, solid içeriğin kontinansı puborektal kas grubu ve anorektal açılanma ile sağlanır. Eksternal anal sfinkterin diyare sırasında istemli kontinansa katkısı vardır.

Çocukların büyük bir kısmında dışkı konturölünün 6-18 aylar arasında gerçekleşmesi beklenir. Yaşla birlikte barsak geçiş zamanı da uzadığından çocukların dışkılama sayısı da yaşla birlikte azalır. Barsak geçiş zamanı 3 aylık bir bebekte 8 saat iken, 4-24 aylarda 16 saate, 3-13 yaşlarda 26 saate çıkar. Yenidoğanların %97'sinde ilk hafta içerisindeki dışkılama sayısı 1-9 arasında iken, 1-4 yaş arasında çocukların %85'inde bu sayı günde bir veya iki günde birdir.

1.2 KABIZLIK

Kabızlık “konstipasyon “ Roma III kriterlerine göre çocuklarda dışkılama sıklığı dikkate alınmadan dışkının katı olması, dışkılama sıklığının az olması ve beraberinde istemsiz gaita kaçırması, sert ve beraberinde ağırlı dışkılama ve hacim olarak büyük miktarlarda dışkı çıkarılması şeklinde tanımlanmaktadır [5] [6] [7;8]. Kabızlık tanıdan ziyade bir semptomdur. Kabızlık nedenleri: (1)defekasyonun evrelerindeki bir veya bir kaçındaki bozukluklar (2)barsak ve kolonu ilgilendiren genel bir motilite bozukluğu (3)defekasyon paterni ve barsak motilitesi normal olmasına rağmen

dışkının kendisinden kaynaklanan anormallikler. Dışkı hem katı hem de dışkılama sıklığı seyrek ise bu duruma da “obstipasyon” denmektedir. Tedavi edilmemiş kabızlık sonucunda kolon içerisinde biriken dışkı taşlaşabilir (fokal impaksiyon) ve taşma şeklinde dışkı kaçırılmasına neden olabilir (enkoprezis = kilot kirlenmesi = soiling).

Konstipasyon ve enkoprezis çocuklarda sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak hastaların az bir kısmında kabızlık şikayetleri olmadan sadece enkoprezis de bulunabilmektedir [9]. Bu çocuklarda dışkılama sıklığı ve hacmi normal olabilir. Kabızlık tanıdan ziyade sık olmayan dışkılama, dışkılamada zorluk ve ağrılı dışkılamayı içeren bir semptomdur. Kabızlığın önemli bir nedeni de dışkı kompozisyonundaki anormalliklerdir. Bu durum genellikle beslenme yetersizliği içindeki çocuklarda görülür. Çocuklarda kabızlık multifaktöriyeldir ve ilaçlar, fiziksel aktivite düzeyi, diyet ve hidrasyon durumu gibi durumlarla ilişkilidir [10]. Malnutrisyon, aşırı inek sütü ve mamaların yeterince sulandırılmaması dışkı hacminin azalmasına ve çok sert veya yapışkan kıvamda olmasına neden olur. Aynı zamanda kabızlık demir, antikolinergikler ve vinka alkaloidleri gibi ilaçlara ve opioid kullanımına bağlı olarak da sık görülür. Ekmek ve peynir gibi nişastalı gıdalardan zengin besinlerle yada lif içeren meyve ve sebzelerden fakir gıdalarla beslenilmesi de konstipasyona neden olabilir [10]. Kistik fibrozis, annuler pankreas, malrotasyon, konjenital pilor stenozunda da dışkı yapısı normal değildir ve kabızlık sık görülür. Rektal stenoz, anterior ektopik anüs, presakral kitleler, anal fissür veya abse gibi lokal konjenital veya kazanılmış yapısal anormallikler de kabızlığın diğer nedenleri arasında yer alır [5;6;10].

Kabızlığı olan hastalarda tanının gecikmesi genellikle enkoprezisle sonuçlanır [11;12]. Kronik kabızlığa bağlı sol alt kadranda veya suprapubik yerleşimli karın ağrısı olabilir ve bu ağrı genellikle katılaşmış gaitayı itmeye çalışan normal kolon kontraksiyonlarına bağlıdır [13]. Bu komplikasyonların getireceği sosyal ve emosyonel sıkıntıları önleyebilmek için kabızlık tanısı erkenden konulmalı ve gerekli önlemler erkenden alınmalıdır [14].

1.2.2 FONKSİYONEL KABIZLIK

Çok sayıdaki etyolojik faktörün varlığına rağmen fonksiyonel kabızlık çocuklarda en sık (%90-95) görülen dışkılama ve kolonik motilite bozukluğudur. Bu çocuklarda kabızlığı açıklayacak anatomik , nörojenik veya başka bir neden bulunamaz. Bu tip kabızlığa kronik retansif kabızlık, idiopatik kabızlık veya habitüel kabızlıkta denilmektedir. Çocuklardaki kronik kabızlık tanımı yaşa göre üçe ayrılabilir: (1) yenidoğan ve okul öncesi yaş, (2) okul çağı çocukları, (3) adölesan yaş grubu [15]. Yenidoğan ve okul öncesi kronik kabızlığı olan çocuklarda tedaviye başlamadan önce detaylı bir hikaye alınması ve fizik muayene ile sonraki değerlendirmeler için hastalığın tedavisindeki yönetim planı oluşturmada çok yardımcı olacaktır. Yenidoğan dönemindeki kabızlıklarda Hirschsprung hastalığı, anal stenoz veya anterior ektopik anus ile birlikte olan anorektal malformasyonlar düşünülmelidir. Bu patolojilerin dışlanabilmesi için mekonyum pasajında gecikme hikayesi, kusma abdominal distansiyon ve kilo alamama gibi durumlar mutlaka sorgulanmalıdır. Bir çok term(%98) ve preterm (%78) bebek mekonyumunu doğumundan sonraki 24 saatte çıkarır. Yenidoğanların çoğu ilk 48 saat içerisinde mekonyumlarını çıkarırlar. Mekonyum çıkışlarında 48 saatten fazla gecikme olan tüm yenidoğanlarda mutlaka ileri inceleme yapılmalıdır [16]. Yenidoğan dönemi dışında yaşamın 4 haftasından sonra başlayan konstipasyon semptomlarının Hirschsprung hastalığı olma ihtimali azalır[17]. Bu dönemdeki konstipasyon diyetle bağlı olabilir ve günlük sıvı alımının artırılması ve diyetin düzenlenmesi ile giderilebilir. Bazı yenidoğanlar tekrarlayan suppozituar uygulamaları sonrasında refrakter kabızlık görülebilir[15;17]. Okul çağı çocuklarında kronik kabızlık aylarca hatta yıllarca fark edilmeyen daha sonra beraberindeki gaita kaçırma ile tanı alan kabızlıklar şeklinde de karşımıza çıkabilir[18]. Fekal soiling (kaka kaçırma) kabızlık nedeniyle takip edilen hastalarda, 4 yaşında %2.8, 6 yaşında % 1.9'da, 7-8 yaşlarında çocukların % 1.5'de ve 10-11 yaşlarında ise %1.6'sında görülmektedir[19;20;20]. İnfantlarda gaita tutmaya bağlı kabızlığın erken tedavisi ile yaşamın ileri dönemlerinde oluşabilecek kronik kabızlık ve beraberinde oluşabilecek olan fekal taşlaşma insidansı azaltılabilir[15]. Bu durum önemsenmediği veya yanlış tedavi edildiği zaman

enkoprezis veya taşma inkontinansı gibi çok ciddi sorunlara neden olabilir. Fonksiyonel kabızlığın; yanlış beslenme, bozuk tuvalet alışkanlığı, barsak motilitesinin yavaş olması, nöronal intestinal displazi ve hipoganglionozis gibi sebepler yanında, internal sfinkter akalazyası veya çok kısa segment Hirschsprung hastalığından kaynaklandığı da düşünülmektedir[21;22].

Kronik kabızlık ve enkoprezis çocukların %25'inde 1 yaşından önce başlarsa da, hastaların çoğunda şikayetlerinin ortaya çıkış yaşı 2-4 yaş arasındır. İlk yaşlarda başlıca şikayet çocuğun dışkılama sırasında ağrı duyması ve bazen de gaitadaki bulaşmış kandır. Çocuk ağrıdan dolayı gaitasını tutmaya çalışır ve rektumda sürekli dışkı birikir. Bu nedenle fonksiyonel kabızlığın tanımı çocuğun dışkılamasını istemli veya istemsiz olarak bastırmasıdır şeklinde yapılabilir. Bu durum rektumun genişlemesine, rektumda daha büyük hacimde gaita birikmesine ve daha zor defekasyona neden olur[15]. Rektum düzenli bir biçimde boşaltılmadığından giderek genişler, tonusunu kaybeder, gerilmeye karşı duyarsızlaşır ve zamanla normal dışkılama hissinin oluşabilmesi için normalden daha yüksek intrarektal basınca ihtiyaç duyulmaya başlanır. Bundan dolayı da defekasyonun başlaması için rektum içine daha fazla dışkının birikmiş olması gerekir. Dışkının rektumda birikmesiyle kıvamı da sertleşir. Rektum duvarındaki gerilimin kronikleşmesiyle refleks arkı inaktive olur ve internal anal sfinkterin sürekli açık kalması nedeniyle olguların %70'inde kilotta dışkı bulaşıkları (soiling , kilot kirlenmesi) görülmeye başlanır. Kilot kirlenmesi genellikle çocuğun daha aktif olduğu saatlerde öğleden sonra ve akşamları daha fazla olur. Çocuk genellikle dışkısının geldiğinin farkında değildir. Çünkü bu çocuklarda rektumda gerilme hissinin başlaması için gereken dışkı miktarı normalden daha fazladır. Buna karşılık internal anal sfinkterin gevşemesine yetecek kadardır. Bu nedenle, dışkılama hissi daha başlamadan internal anal sfinkter gevşemekte, anal kanal da kısa olduğundan rektumu dolduran dışkının bir kısmı kilota kaçırılmaktadır. Fonksiyonel kabızlığın ciddiyeti çocuğun psikolojik sorunlarıyla birlikte artış gösterir. Çocukların %20'sinde kabızlık ve kilot kirlenmesine sekonder olarak ciddi psikolojik problemler gelişmektedir. Kabızlık nedeniyle takip edilen 36 aydan küçük 74 çocuğun %86'sında defekasyonda ağrı, %71 de fekal taşlaşma, % 97'de ciddi gaita tutma saptanmış. Buna rağmen yaşı daha büyük olan kabızlık nedeniyle takipli 155 çocuk incelendiğinde % 85'inde soiling tarzı

inkontinans, %57'sinde ağırlı defekasyon, %73'ünde fekal taşlaşma, % 96'sında gaita tutma olduğu saptanmıştır[23] [20]. Kronik konstipasyonlu hastaların kaka kaçırmaları incelendiğinde okul çağı ve öncesi dönemde erkek/kız oranı 2.6/1 iken adölesan dönemde erkek/kız oranı 6/1 olarak bulunmuştur[24;25].

Enkoprezisi olan çocukların %40'ında tuvalet alışkanlığı düzenlenemez ve bu çocukların %30'da aynı zamanda enürezis de vardır. Kronik konstipasyonu olan çocukların %13'ünde ise tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları da görüldüğünden üriner sistem sorgusulaması mutlaka yapılmalıdır[15].

1.2.2.1 HİKAYE

Kabızlığın ve dışkı inkontinansının nedenlerinin anlaşılabilmesinde ayrıntılı bir hikaye ve fizik muayene çok önemlidir. Hikayede, kabızlığın ne zaman başladığı, dışkının kıvamının ve dışkılama sıklığının ne olduğu, ağırlı ve ağrsız kilot kirlenmesiyle birlikte olup olmadığı, daha önce bu konuda uygulanmış tedavi yöntemleri ve kullanılan ilaçlar öğrenilmelidir. Kilot kirlenmesinin sıklığı ve kilota bulaşan dışkı miktarı önemlidir. Az miktarda dışkı ve gaz kaçırma minör inkontinans, normal defekasyon olmadan çok miktarda dışkı kaçırma majör inkontinans olarak tanımlanır .

1.2.2.2 FİZİK MUAYENE

Kabızlık ve dışkı inkontinansı ile başvuran çocuklarda gastrointestinal, genitoüriner ve ihtiyaç duyulduğu takdirde nörolojik muayene yapılmalıdır. Karın muayenesinde ele gelen sertleşmiş dışkı, abdominal distansiyon veya dolu bir mesane olup olmadığına dikkat edilmelidir. Sertleşmiş dışkılar daha çok karının sol alt kadranında yer alırlar. Özellikle presakral bölgenin spinal disrafizm, sakral agenezi, gluteal oluğun gelişimi, sinüs, pigmentasyon, kıllanma açısından değerlendirilmesi kabızlığın etyolojisinde nörolojik defektlerin rolünün olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olur.

Perine bölgesinin muayenesi çok önemlidir. Önce anüsün lokalizasyonuna bakılır. Normalde anüsün skrotumun altıyla koksiks kemiği arasındaki mesafenin tam ortasında olması gerekir. Anüsün anterior yerleşimli olup olmadığı anogenital indekse göre değerlendirilebilir. Normalde kızlarda

vajenin arka duvarının anüse uzaklığı ile koksiks tepesine uzaklığının oranı en az 0,45 olmalıdır. Anterior yerleşimli anüste eksternal anal sfinkterin yerleşimi anal kanalın çevresindedir. Ancak anterior ektopik anüste anal kanal sadece internal anal sfinkter ile sarılmışken, eksternal anal sfinkter daha posteriorda normal yerinde kalmıştır. Böyle bir durumda anüs önde olduğundan arkada keskin bir anorektal açılanma mevcuttur. Bu anormal açılanma dışkılamayı güçleştiren bir faktördür. Anterior ektopik anüste semptomlar genelde yenidoğan döneminde başlar ve kızlarda daha sıktır. Önde yerleşmiş anüslerde genellikle tam arkada bir deri katlantısı da (skin tag) vardır. Bu deri katlantısı doğrudan kabızlığın nedeni de olabilir. Perianal bölgenin muayenesi sırasında çocuktan ıkınması istenir ve ıkınma sırasında perinenin aşağıya inişi ve rektal mukozanın prolabe olup olmadığı kontrol edilir. Anüs çevresindeki deriye bir pamuk parçasıyla dokunulduğunda refleks olarak anüsün büzülüp büzülmediği ve perinenin yukarı çıkıp çıkmadığı izlenebilir. Çocuğun kilotu da dışkı bulaşığı yönünden gözden geçirilir. Perine bölgesinin muayenesinde fistül, abse, nadir de olsa hemoroid gibi genellikle akut konstipasyona neden olan patolojiler saptanabilir. Ayrıca A Grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonuna sekonder perineal eritem görülebileceği gibi, chron hastalığından şüphelendirebilecek anüste fissür de izlenebilir[26]. Fizik muayene sırasında tespit edilen soiling bulgusu hastanın tedavisinin planlanması için çok önemlidir.

Kabızlığı olan çocukların rektal tuşesinde anal kanalın boyu kısalmış ve sfinkter tonusu azalmıştır. 4-12 yaş arası çocuklarda anal kanalın boyu ortalama 4 cm'dir. Rektal ampulla genişlemiş ve dışkıyla doludur. Kronik konstipasyona sekonder megarektumu olan çocuklarda fekal taşlaşma da tespit edilebilir. Konstipasyonu olan çocukların rektal muayenelerinde rektumun arkası sakrumun önü bir kitlenin varlığı bakımından dikkatle incelenmelidir. Parmak dışarı çekilirken anusun kapanma refleksi izlenmelidir. Nöropatik barsakla birlikte olan meningomyelosel ve sakral disgenezide görülen düşük anal sfinkter tonusunu ve sıkma basıncını ayırmada rektal tuşe yardımcı olur[15].

1.2.2.3 LABORATUVAR ÇALIŞMALARI

Bir çok klinisyen tanıyı hikaye ve fizik muayene ile koyabilmektedir. Ancak bunların yanında tanıya yönelik olarak elektrolit inbalansına dair kan tetkikleri, hipotroideye yönelik troid fonksiyon testleri, Ca metabolizmasına yönelik olarak kan tetkikleri, rektal biyopsi, radyolojik çalışmalar, anorektal manometri ve endoanal sonografi gibi yardımcı tetkikleri de kullanılmaktadır[15]. Buna rağmen bir çok infant ve çocukta ileri incelemelere gerek olmadan yaş ve klinik incelemeler ile tanı konulabilir.

1.2.2.3.1 Direkt Karın Grafisi

Direkt karın grafisinde kalın barsağın bol miktarda dışkı ve gazla dolu olduğu görülür. Bu grafide spinal disrafizm yönünden lumbosakral vertebralar da incelenmelidir. Hastada üriner inkontinansla ilgili yakınmalar veya alt ekstremiteye ait nörolojik defisitler varsa ayrıca iki yönlü sakral grafi de çekilmelidir. Bu grafilerde spinal bir defekttten şüphelenildiği takdirde hasta spinal ultrasonografi veya manyetik rezonansla değerlendirilmelidir.

1.2.2.3.1 Kolon Grafisi

Önceden barsak temizliği yapılmamalı, hatta film öncesinde rektal tuşe dahi yapılmamalıdır. Kolon ve rektumun anorektal açığa kadar dilate görünmesi kısa segment Hirschsprung şüphesini ortadan kaldırmaya da şikayetlerin büyük olasılıkla fonksiyonel bir konstipasyondan kaynaklandığına işaret eder.

1.2.2.3.3 Endosonografi

Anal kanalın USG ile incelenmesi giderek yaygınlaşmıştır. Rektuma kadar USG probu ilerletilerek yavaş yavaş dışarıya doğru çekilir ve bu sırada anal kanalı kuşatan kas yapıları incelenir. İçte hipoekoik olarak internal anal sfinkter, onun etrafında hiperekoik olarak eksternal anal sfinkter yer alır. Sfinkterik kasların çapı ve kanalı çepeçevre sarıp sarmadıklarına bakılır. Komplike olmayan konstipasyon vakalarında yapılmasına gerek yoktur. Manometri çalışması ile birlikte inkontinansın değerlendirilmesinde kullanılır[27;28] Endoanal sonografinin eksternal anal sfinkterdeki defektleri

saptamada spesifitesi ve sensitivitesi % 100 'dür. İnternal anal sfinkter'deki defektler için ise spesifitesi % 100, sensitivitesi %95'dir. Kronik idiopatik konstipasyonu olan çocuklarda yapılmış olan bir çalışmada internal anal sfinkter kalınlığının artığı saptanmıştır(ortalama kalınlık kontrol grubunda 0.4-0.9 iken kronik idiopatik konstipasyonu olan çocuklarda 0.3-2.8 olarak bulunmuş). İnternal anal sfinkter kalınlığının semptomların süre ve ciddiyeti, megarektumun boyutu, rektal amplitüt, internal anal sfinkter aktivitesi ve çocuğun yaşı ile koreleli olarak artış olduğu saptanmış[29].

Levator ani ve çizgili kas kompleksiyle ilgili sorun olduğu düşünülen hastalarda bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans pelvik taban kaslarıyla ilgili anatominin gösterilmesinde yardımcı olur. Anal ultrasonografi de sfinkter defektlerinin ortaya konulmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu tetkikler fonksiyonel kabızlığın rutin tetkikleri arasında yer almazlar[30].

1.2.2.3.4 Sinedefekografi

Büyük çocuklarda defekasyon mekanizmasının dinamik şekilde değerlendirilebilmesi için baryumlu kolon grafisi yanında sinedefekografi de çekilebilir. Çocuğun rektumu kontrast madde ile doldurulduktan sonra bu işlem için hazırlanmış oturaklı koltuğa oturtulur. Çocuğa sıkması söylendiğinde pelvik tabanın yukarı çıkması ve anorektal açının daralması beklenir. Dışkılarken de pelvik taban aşağıya iner, anorektal aç düzleşir ve rektum boşalır. Bütün bu görüntüler videoya kayıt edilir ve anal kanalın uzunluğu, anorektal aç ve pelvik tabanın ne kadar aşağı inebildiği ölçülür. Ancak bu çalışma hasta kooperasyonu gerektirdiğinden çocuklarda yapılması oldukça zordur[10].

1.2.2.3.5 Anorektal Manometri

Anorektal manometri ile fonksiyonel konstipasyonun Hirschsprung hastalığı ve ya diğer nörolojik problemlerden ayırt edilmesi sağlanır. Normalde rektumun 10-30 ml havayla şişirilmesi rektumda refleks bir kasılma, internal sfinkterde gevşeme ve eksternal anal sfinkterde kasılmasıya neden olur. Kronik konstipasyonu olan çocuklarda internal anal sfinkterin gevşemesi için rektumun daha fazla bir hacimle gerilmesi gerekir[31]. Hirschsprung hastalığında rektumun gerilmesi ile internal anal sfinkter gevşemez.

1.2.2.3.6 Biyopsi

Bazen tam tabaka veya submukozal rektal biyopsiye ihtiyaç duyulabilir. Tam tabaka biyopsi için çocuğa genel anestezi verileceğinden aynı zamanda sinir stimülatörüyle anüsün sfinkter kompleksi içinde yer alıp almadığı da kontrol edilebilir. Klinikte genel olarak uygulama kolaylığı ve sonuçlarının benzer nitelikte güvenilir olaması nedeniyle submukozal biyopsi daha sık kullanılmaktadır[32]. Konstipasyonun başlangıcı yenidoğan döneminden sonra ise rektal biyopsi nadiren ihtiyaç duyulur[33]. Ancak ilk 48 saat içerisinde mekonyumlarını çıkarmayan tüm yenidoğanlarda rektal biyopsi önerilir[34].

1.3 ANAL FİSSÜR

1.3.1 KLİNİK BULGULAR

Anal fissür (AF) çocuklarda sıktır ve herhangi bir yaşta görülebilir. En önemli yakınma ağrıdır. Ağrı, defekasyonla başlar, sonrasında devam eder, şiddetli ve keskindir. Ağrı çok şiddetli olduğunda hastalar defekasyona çıkmaktan sakınırlar. Bazen ağrıyla beraber kanama da olabilir. Kanama genellikle az miktarda taze kan şeklindedir ve genellikle defekasyon sırasında görülür. Fissür kanalından akıntı olabilir ve bu akıntı perianal bölgenin nemli ve ıslak kalmasına neden olur. Buna bağlı gelişen irritasyon sonucu inatçı kaşıntılar görülebilir. Tanı semptomların varlığıyla beraber anal mukozada, anal sınırdan dentat çizgiye uzanan yırtığın ve hipertrofik anal papillanın görülmesi ile doğrulanır[35] AF'nin kesin nedeni bilinmemektedir. En sık başlangıç nedeni sert dışkılama veya diyaredir. Anal fissür etyolojisinde diğer iki faktör; yüksek bazal internal sfinkter tonusu ve iskemidir. Ancak anal fissür patogenezinde bozulmuş kan akımının rolü açık değildir. Literatürde olan birçok yayında belirtildiği gibi internal anal sfinkter tonusunda artış fissür ve semptomların açıklanmasında en kabul görmüş nedenlerdir[36-39].

Anal kanaldaki lezyonun büyüklüğü ile ağrı arasında bir ilişki yoktur. Tedavide ağrıya bağlı dışkılamanın tutulması kısır döngüsünün kırılması önemlidir. Anal fissürdeki bu yoğun ağrının nedenleri; açtaki fissürün zeminindeki duyuşal sinir uçlarının açığa çıkması, internal sfinkterdeki

spazm. Fissürün ağrısız olduğu durumlarda ise etyolojik faktörler arasında enflamatuvar barsak hastalıkları, tüberküloz, sifiliz gibi nedenler göz önünde bulundurulmalıdır[4]. Kronikleşen anal fissürlerde ağrı ve kanama yakınmaları akut formlardaki kadar ön planda değildir. Bu hastalar defekasyondan sonra ele gelen hipertrofik papilla sebebiyle de hekime başvurabilirler. Kronik fissür zemininde enfeksiyon nedeniyle oluşan püy ve akıntı iç çamaşırları ıslatacak kadar fazla olabilir ve hastalarda anal kaşıntıya neden olabilir. Ağrının yoğun olduğu anal fissürlerde dizüri, idrar retansiyonu ve genital sistemi ilgilendiren yakınmalar olabilir.[2;40]

1.3.2 Akut-Kronik anal fissür ayırımı

Kronik anal fissür 8-12 haftadan fazla süren semptomlar, fissür tabanında kas liflerinin görülmesi, sentinel pilinin olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bazı kaynaklarda ise 4 haftadan fazla süren ağrı ya da daha kısa süreli ama geçmişte de benzer semptomların yaşanmış olması şeklinde de tanımlanır. Kronik anal fissürün fizik muayene bulguları; fissürün distalinde sentinel pili olması, fissür traktının hissedilmesi ya da fissürün proksimal sınırında polip bulunması şeklindedir. Sentinel pili, hipertrofik papilla ve fissür tabanındaki oluşan değişiklikler kronik anal fissürü akut anal fissürden ayırır. Tüm bunlar iyileşme sürecinde oluşan değişikliklerdir[41].

1.4 TEDAVİ

Çocuklarda kabızlık tedavisi öncelikli olarak medikal (geneleksenel) tedavi seçenekleri ile başlar. Medikal tedavi yüksek sıvı ve lif içeren diyet, laksatif kullanımı, fitil ve enema ile gaitanın taşlaşmasının engellenmesi, tuvalet eğitimi ile normal barsak alışkanlığının sağlanması, psikososyal tedavi, biyofeedback eğitimi ile ebeveyn ve çocukların eğitimlerini içerir[15]. Anal Fissür tedavisi ise ılık oturma banyosu, analjezik ajanların topikal kullanımı, dışkı yumuşatıcılar ve davranış tedavisinden oluşmaktadır. Bunlarla geçici iyileşme sağlanmasına rağmen tedavi başarısız olabilir ve rekürrensle sonuçlanabilir. Çocuklarda anal fissür tedavisinin amacı; anal kanal kasındaki basıncı azaltmak ve böylece anal fissürün iyileşmesini hızlandırmaktır. İnternal anal sfinkter'in bazal tonusu nifedipin ve

gliseril trinitrat gibi değişik maddelerden etkilenmektedir ve çocuklarda bu ilaçların anal tonus üzerine olan etkilerine dair daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır[42;43].

1.4.1 EĞİTİM

Aileye öncelikle dışkılama bozukluğunun onların hatalarından kaynaklanmadığı, kabızlığın ve aynı zamanda kilot kirlenmesinin çocuğun isteği dışında olduğu iyice açıklanmalıdır. Yapılacaklar hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra, tedavinin uzun bir süreyi (6 ay ile 2-3 yıl arasında) kapsayacağı ve bu dönem içinde hastanın yakından izleneceği anlatılmalıdır. [4]

1.4.2 BİRİKMİŞ DIŞKININ TEMİZLENMESİ

Şiddetli fonksiyonel kabızlıklarda genellikle rektosigmoid ve rektumu dolduran bol miktarda dışkı vardır. Bu dışkı zaman zaman taşlaşmış da olabilir. Bu nedenle tedaviye önce birikmiş dışkının temizlenmesi ile başlanmalıdır. Bu temizlik kabızlığın ve biriken dışkının miktar ve yapısına göre ayaktan veya hastaneye yatırılarak yapılır. Hatta çok şiddetli kabızlığı, mental retardasyonu olan veya önceden uygulanmış tedavilere direnç göstermiş hastalarda barsak temizliğine genel anestezi altında başlanması daha uygun olabilir. Barsak temizliğinin hastanede yapılmasına karar verilirken hastalara günde üç-dört kez serum fizyolojik ile hiperfosfat veya sabun içeren lavman boşaltıcı lavman yapılır. Bu sıklıkta yapılan hiperfosfat lavmanlarının hipernatremi, hiperfosfatem, hipokalsemi, hipokalemi, ve dehidratasyon gibi ciddi yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır. Sabunlu lavmanlar barsak nekrozu ve perforasyona neden olabilmektedir. Serum fizyolojik lavmanı daha güvenli olmasına karşılık çok etkili değildir. Son zamanlarda lavmanla birlikte, barsağın daha kısa sürede ve daha güvenli biçimde temizlenmesi amacıyla oral olarak veya nazogastrik tüp yolu ile polietilen glikol içeren dengeli elektrolit solüsyonu verilmesi önerilmektedir. Onun yerine kabızlığın şiddetine ve hastanın yaşına göre değişen miktarda laktuloz, mineral yağ veya magnezyum içeren laksatiflerden yararlanılabilir. Laktuloz genel olarak kullanılmakta olan bir laksatif ajandır. Laktuloz kolonik mukoza

tarafından tutularak metabolize edilir ve gaitada suyun retansiyonunu engelleyen düşük moleköl ağırlıklı organik asitler üretilir[15]. Bu arada hastaya berrak diyet ile veya parenteral olarak sıvı desteği verilmesi de ihmal edilmemelidir. Barsağın tam olarak temizlendiğinden emin olmak için kontrol karın grafisi çekilmelidir.

Tedavisine ayaktan başlanan hastalarda yaşına göre günde bir veya iki kez suppozituar veya lavman verildikten sonra tedaviye laksatif ilaçlarla devam edilir. Laksatif tedavinin düzenli olarak aylarca kullanılması gerekebilir. Kronik idiopatik kabızlığı olan çocukların izleminde % 44'nün ilk 20 ayda laksatif tedaviyi bıraktıkları, hastaların % 56'nın 1 yıldan daha uzun süre laksatif tedaviye ihtiyaç duydukları gözlenmiştir[6;24]. Kronik idiopatik kabızlığı olan çocuklarda çok uzun süre laksatif kullanımının ve laksatiflerin etkili olamamalarının en önemli nedeni ise laksatiflerin yanlış dozda verilmesi ya da tedavinin doğru olmayan bir evresinde laksatif tedavisine başlanmasıdır[44]. Kronik idiopatik kabızlığı olan çocuklarda randomize kontrollü yapılan çalışmalarda konvensiyonel tedavi ve beraberinde anorektal manometri veya yüzey elektromyografi ile biyofeedback eğitimi verildiğinde defekasyonda % 86'a varan düzelme olduğu saptanmıştır. Buna rağmen hastaların 1 yıllık izlem sonuçlarında biyofeedback eğitimi ile normal defekasyon eğitiminin kazanılması arasında uzun dönem fayda sağlamadığı görülmüş. Bu yüzden düzenli konvensiyonel laksatif tedavisi ilk seçenek olarak önerilmektedir[45;46].

1.4.3 BİYOFEEEDBACK

Fonksiyonel kabızlığı olan çocukların %25 ila %53'ünün dışkılama sırasında eksternal anal sfinkter ve puborektal kas gibi istemli kaslarını gevşetmek yerine tam tersine kastıkları tespit edilmiştir. Rektal hassasiyeti azalmış olan ve istemli kas grubu paradoksik olarak kasılı olan hastalar tedaviye daha dirençlidirler. Böyle anormal defekasyon dinamiği gösteren hastalar, normal defekasyon dinamiği olan hastalara nazaran uygulanan laksatif tedaviye daha az yanıt verirler. Bu

çocuklar biofeedback tedavisinden yararlanabilir. Çocuğa özel bir cihaz yardımıyla çizgili kaslarını nasıl kullanacağını öğretilmesine biofeedback tedavisi denir. Biofeed back tedavisi belli bir program çerçevesinde uygulandığında, kısa vadede ortalama tedavi süresini kısaltmakta, fakat uzun vadede medikal tedaviye göre üstünlük taşımamaktadır.

1.4.4 Ilık suya oturma banyoları:

İnternal sfinkter basıncını düşürmekte faydalıdır. Ancak uzun süreli tedavide internal anal sfinkterde yeterli gevşeme sağlayamaması nedeniyle genellikle çocuklarda ek tedaviye gereksinim duyulur[40].

1.4.5 Sistemik Tedaviler

Sistemik tedavide oral analjezikler, benzodiazepin türevleri ve antispazmolitikler kullanılabilir. Kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ve diltiazem, anal istirahat basıncını düşüren ve anal fissür semptomlarını gideren bir ilaç olarak tedavide yer bulabilir ancak ciddi yan etkileri sistemik kullanımlarını sınırlamaktadır[47].

1.4.5.1 Topikal uygulamalar

Cilt hipersensitivitesini ortadan kaldırmak için topikal anestezikler, kullanılabilir. Lokal antinfalmatuar etkilerinden yararlanmak için topikal steroidler de kullanılmış, ancak anestezik maddelere ve sıvı parafine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu hastalarda sıcak su banyolarının anal kanala uygulanması ile anal kanal basıncının düşürüldüğü ve semptomatik rahatlama sağladığı düşünülmektedir[47;48].

Nonsteroidal pomatların ağrı kontrolü ve ülser alanın iyileşme sürecindeki granülasyon dokusunun düzgün oluşmasında etkili oldukları söylenmektedir. AgNO₃ preparatları da bu gruba

girmişlerdir[2]. Steroidli pomatlar: İnflamasyonu azaltmak kullanılabilir, ancak çocuklardaki etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır[49].

1.4.6 Kimyasal sfinkterotomi

Son yıllarda cerrahi girişimlere bağlı komplikasyonlardan kaçınmak için kimyasal sfinkterotomi uygulanmaya başlanmıştır. Başlıca üç yöntem uygulanmaktadır: 1. Anal kanala topikal Gliseril Trinitrat (GTN) uygulanması, 2. Botulinium toksini (BOTOX) enjeksiyonu, 3. Anal kanala topikal Ca kanal inhibitörü (diltiazem/ nifedipin) uygulanması.

1.4.6.1 Gliseril Trinitrat(GTN)

Nitrik asit internal anal sfinkterde gevşemeye neden olur. Nitrik asit donörü olan GTN merheminin topikal uygulanması ile anal kanalda gevşeme sağlanarak anal fissür tedavisine katkıda bulunabilmektedir. Topikal uygulamalar sonrası yapılan anal manometrik çalışmalarla bu ilacın anal kanalın istirahat basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. %1'lik 4.8 ml GTN solusyonu ile 10'ar gram lanolin hidrat ve vazelin black karışımından elde edilen ve cam kavanozlarda saklanan GTN'nin 30 gün süreyle günde üç defa anal kanala uygulanması ile anal fissür tedavi edilmektedir. Başarı oranı yetişkin yayınlarında ortalama %80 olarak bulunurken çocuklarda yapılmış çalışmalarda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu raporlanmıştır. Ucuz olması, başarı oranındaki yükseklik gibi avantajlarının yanısıra; geçici baş ağrısına neden olması, taşiflaksi gelişme riski ve anal kanalda yanma hissine neden olması gibi dezavantajları da vardır.[37;49;50]

1.4.6.2 Botulinum Toksini Enjeksiyonu

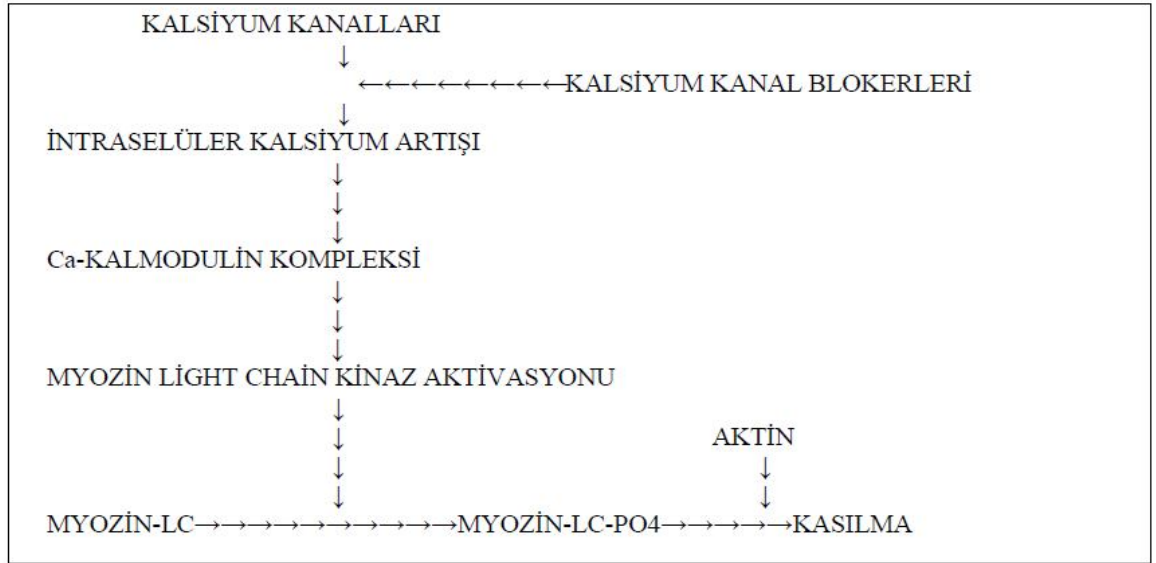
Botulinum toksini erişkin ve çocuklarda strabismus ve spastisite tedavisinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir ajandır[51]. Özofagus akalazyası tedavisinde de kullanılmaktadır[52]. Anal fissür ve düzelmeyen konstipasyonlarda da botulinum toksini enjeksiyonları kullanılmaktadır[53;54]. Botolinium toksininin lokal enjeksiyon ile presinaptik kolinerjik sinirlerden Ach salınımını inhibe olur ve beraberinde Ach reseptörlerinde kayıba neden olur. Bu da eksitatör sinaptik iletide azalma ile sonuçlanır[55]. Botulinum toksininin internal anal sfinkter üzerindeki majör etkisinin nöromusküler bileşkedeki noradrenalin salınımında azalmaya neden olarak sempatik stimülasyondaki blokaj üzerinden olduğu düşünülmektedir[56]. Botulinum toksini fokal ve geçici şekilde çizgili ve düz kas kontraktibilitesini azaltır, gerekirse doz tekrarlanabilir ve sfinkter hasarlanmalarındaki potansiyel uzun dönem etkilere neden olmadan internal anal sfinkter myemektomisi ile aynı etkileri sağlar[15]. Hayvan deneylerinde salin ve botilinium kullanılarak yapılan internal anal sfinkter histolojik incelemelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sfinkter hasarı ile ilgili kanıt bulunamamıştır[3].

1.4.6.3 Nifedipin

Nifedipin 1,4-dihidropridin (DHP) türevleri türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyum iyonunun yavaş kanallardan kalp kası ve damar düz kas hücre membranlarına geçişini engeller. Anal fissür tedavisinde nifedipin, kasta kalsiyum pompasını inhibe edip sfinkter gevşemesi sağlayarak etki göstermektedir. Topikal nifedipin ile ilgili literatürde çok az yayında çocuklarda etkili olduğuna dair bulgulara rastlanmakla beraber hayvan deneylerinde ve yetişkin çalışmalarında sfinkterde gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir[12;47].

Kasılma fizyolojisiyle ilgili olarak çizgili, düz ve kalp kası arasında farklar bulunmaktadır. Kalsiyum iyonlarının düz kas liflerini uyarma mekanizması iskelet kaslarından çok farklıdır. Hücre

içindeki kalsiyum artışıyla birlikte iskelet kaslarında troponin C'ye çok benzeyen ve kalmodulin adı verilen proteine bağlanır. Kalmodulin ile kalsiyum iyonlarının bağlanma ürünü, myozin başlarındaki hafif polipeptidlerden birine bağlanır ya da onu aktive eder. Bu da miyozin başındaki ATP-az aktivitesinin aktivasyonunu sağlar. Myozin-PO₄ aktin (myofibril) ile birleşerek kasılma gerçekleşir[57].



Şekil 1:Kalsiyum kanal blokerlerinin etki mekanizması

1.5 CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda endikedir. Cerrahi tedavi seçenekleri sert gaitanın rektumdan genel anestezi altında çıkarılması, anal dilatasyon veya internal anal sfinkter myektomisi, botulinum toksininin intrasfinkterik enjeksiyonu, antegrad kolonik enema ile stoma oluşturma, kolon veya megarektumun eksizyonu ve stoma oluşturma içerir[15].

1.5.1 ANAL DİLATASYON

1838'de Recaimer tarafından ilk olarak tanımlanmış olan anal dilatasyon, 1892'de anal fissür tedavisi için Goodsall tarafından önerilmiş ve daha sonra 1969'da Lord tarafından 3. derece

hemoroidler için popularize edilmiştir[58]. Anal dilatasyon asıl olarak cerrahlar tarafından anal fissür tedavisinde internal anal sfinkterdeki spazm ve fibrozis ile ilişkili olarak artmış istirahat basıncı nedeniyle uygulanmıştır[59]. Anal dilatasyon veya internal anal sfinkterin parsiyel myektomisi idopatik megarektumu olan çocuklarda kullanılmıştır. Bu şekilde internal anal sfinkter tonusunun azaldığı ve ağrısız defekasyon sağlandığı düşünülmüştür[15]. 106 idiopatik kronik konstipasyonlu çocuk hasta üzerinde yapılan araştırmada hastaların 64'ünde tek, güçlü bir anal dilatasyon ile anlamlı cevap alınmış (%39), hastaların postoperatif 1 veya 2. aylarında laksatif kullanımları kesilmiş, diğer grupta ise devam eden anal dilatasyon ve internal anal sfinkterotomi sonrasında %48 düzelme sağlanmış. 79 hastaya anorektal manometri uygulanmış ve internal anal sfinkter ve rektumda göze çarpan ritmik dalgalanmalar izlenmiştir[24]. Yine çift kör randomize bir çalışmada 60 kronik idiopatik konstipasyonlu çocuk hastada gruba anal dilatasyon uygulanmış, diğer gruba uygulanmamıştır. Sonuçlarda her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamış fakat iki grup arasında izlemde 3 ve 12 aylarda semptomlarda dilatasyon uygulan grupta anlamlı düzelmeler olduğu saptanmıştır[60].

1.5.2 Internal Anal Sfinkter Myemektomisi

Sfinkterotomi ve sfinkter myetomisinde internal anal sfinkterin üst yarısı kesilip çıkartılmaktadır. Bu prosedürler anal dilatasyon başarısız olduğu ve Hirschprung hastalığı benzeri internal sfinkter akalazyasına bağlı oluşan kronik idiopatik konstipasyonlarda yapılmalıdır[21;24].

61 kronik idiopatik konstipasyonlu hastada yapılan çalışmada, güçlü anal dilatasyon ve anorektal myektomi karşılaştırılmış. Anorektal myemektomi yapılan 16 çocuğun 14 tanesinde postoperatif 6 aylık izlemde fekal inkontinans olmadan bu prosedürden fayda görmüşler (%87.5) anal dilatasyon yapılan 33 çocuğun 22 tanesinde (%67) semptomlar gerilemiş fakat bu gruptan 5 hastaya daha sonra myemektomi yapılmak zorunda kalmıştır[61].

Altta yatan başka bir hastalık saptanmamışsa, çocuk uzun yıllar yüksek miktarda laksatif kullanmış ve kullanmaya devam etmek zorunda ise, kolon filminde ileri derecede dilatasyon varsa en

son olarak cerrahi tedavi gündeme gelmelidir. Böylece genişleyen rekto-sigmoid çıkarılarak kolonun geçiş süresi hızlandırılmış olur, hiç olmasa çocuğun ihtiyaç duyduğu laksatif miktarı azalır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma çeşitli ilaçların sıçan rektum kası ile internal ve eksternal sfinkter kasları üzerine in vitro etkilerini araştırmak üzere 29 Eylül 2010 tarih ve 098 sayılı Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu onayı ve Adnan Menderes Üniversitesi elektrofizyoloji araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığınca (proje No: TPF-11006) desteklenmiştir.

2.1. Deney Hayvanlarının Hazırlanması

Çeşitli ilaçların sıçan rektum kası ile internal ve eksternal anal sfinkter kasları üzerine in vitro etkileri amacıyla başlanan çalışmamız, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edilen ağırlıkları 250-300 gram arasında değişen 18 adet genç sağlıklı dişi Wistar-Albino cinsi ratlar kullanılarak ADÜ elektrofizyoloji Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Ratlar, deney öncesi tel kafeslerde, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık sirkadiyen ritimde ve sıcaklığı 20- 25 santigrat derece olacak şekilde kontrollü odada tutuldular. Tüm bu protokol Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu ile koordineli olarak yürütülmüştür.

2.2. İzole Organ Banyosu Deneysel Protokolü

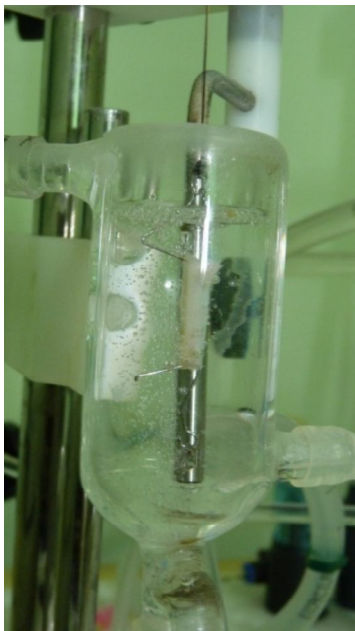
Sıçanlardan elde edilen anal kanal kas dokuları 37°C 'de ısıtılan ve sirküle edilen (Isıtıcı ve Sirkulatuar sistem – May WBC 3044V3) , karbojenize (%95 oksijen, %5 karbondioksit) Krebs Henseleit solusyonuna (118.3 mM NaCl , 4.7 mM KCl, 1.2 mM MgSO₄, 1.22 mM KH₂PO₄, 2.5 mM CaCl₂, 25.0 mM NaHCO₃ ve 11.1.mM glukoz , Sigma-Aldrich) zaman geçirilmeden asıldı. Her bir sfinkter halkası iki adet paslanmaz çelik kancadan geçirilerek 25 ml krebs henseleit solusyonu ile dolu organ banyosuna (May IOBS 99 Ankara-Türkiye) asıldı. İki çengelin üstte olanı transducer'a (May GTA0303 ve Biopac Systemes Inc. Model MP 100) uygun uzunluktaki ip yardımı ile bağlanarak mg olarak

kasılmaları ölçüldü. Bilgisayar programı olarak Acq Knowledge 3.8.2 kullanıldı. Daha sonra her bir sfinkter halkası için standart Equilibrium evresi uygulandı. Burada önce sfinkter halkası 4 gr. ile gerildikten sonra 10 dk. beklendi, sonra gerilim 6 gr.'a çıkıldı, 10 dk. beklendi, ardından 8 gr.'a çıkıldı ve 30 dk. beklendi. Kasılma eğrileri stabil olduktan sonra 10^{-4} M(Molar Konsantrasyon) derişimli asetil kolinden her 4 banyoya da mikropipet yardımı ile 0,1 ml verilerek kasılma yanıtları alındı. Kasılma pik değeri geçildikten sonra 5 dk beklenip 0,25 mgr derişimdeki atropinden her 4 banyoyada mikropipet yardımı ile 0,1 ml verilerek gevşeme yanıtları alındı . Kasılma eğrileri düz seyredince banyo iki kez krebs solüsyonu ile yıkandı. Her 4 banyonun kasılma eğrileri düz seyredinceye kadar (base line) yaklaşık 30 dk beklendi ve 1 ve 3 nolu banyoya 10 mg nifedipin preperatından 4 damla (5 mg) ilave edildi , 2 ve 4 nolu banyolara ise 1 ml de 1 mg içeren gliserol trinitrat preperatından 0,2 ml (0,2 mgr) ilave edildi. Her 4 banyodaki gevşeme yanıtları değerlendirildi. Kasılma eğrileri düz çizmeye başladıktan sonra (base line seviyesi) her 4 banyoda 3 kez krebs solusyonu ile yıkandı. Kasılma eğrilerinin stabil olması için 15 dk beklendi. 10^{-4} M(Molar Konsantrasyon) derişimli asetil kolinden her 4 banyoya da mikropipet yardımı ile 0,1 ml verilerek kasılma yanıtları alındı.kasılma pik değeri geçildikten sonra 5 dk beklenip 1 ve 3 nolu banyoya 10 mg nifedipin preperatından 4 damla (5 mg) ilave edildi , 2 ve 4 nolu banyolara ise 1 ml de 1 mg içeren gliserol trinitrat preperatından 0,2 ml (0,2 mgr) ilave edildi. Her 4 banyodaki Ach kasılması sonrası oluşan gevşeme yanıtları değerlendirildi.

Resim 1 Anal kanal Sfinkter dokusu



Resim 2 Organ Banyosuna Asılı Sfinkter Halkası



Resim 3 İzole Organ Banyosu Deneysel Protokolü



2.3. Deneyde Kullanılan Araçlar

Isıtıcı ve Sirkulatuar sistem – May WBC 3044V3

Transducer sistemi -- May GTA0303 ve Biopac Systemes Inc. Model MP 100

Deney yazılım programı olarak Acq Knowledge 3.8.2 kullanıldı.

2.4. Deneyde Kullanılan İlaçlar

Deneyde kullanılan ilaçlar aşağıda gösterilmektedir.

Farmakolojik Ajan

Üretici Firma

Asetilkoline Sigma (St. Louis, MO, ABD)

Atropine Sigma (St. Louis, MO, ABD)

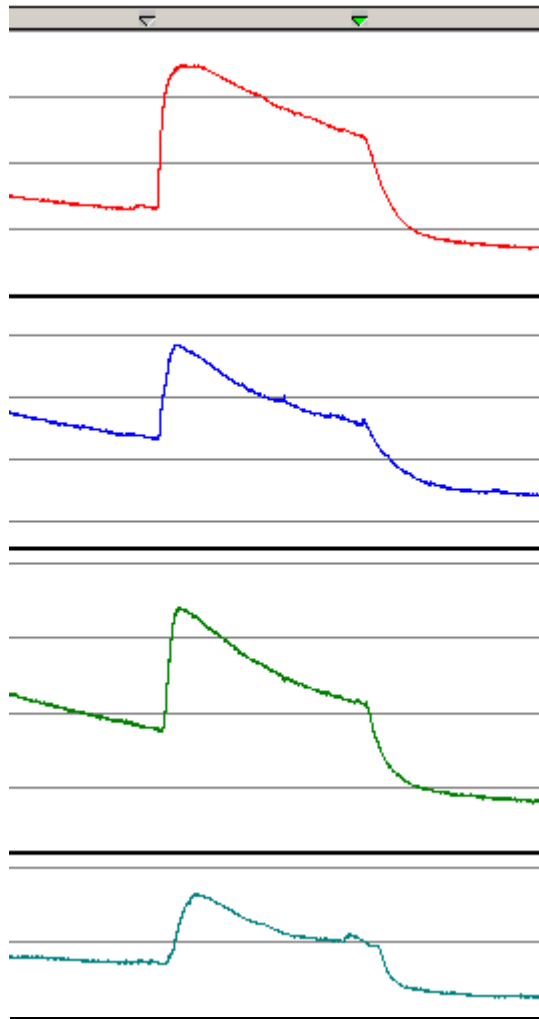
Nifedipine----- Sigma (St. Louis, MO, ABD)

Gliserol trinitrat ----- Sigma (St. Louis, MO, ABD)

Diğer stok solüsyonlarında kullanılan tüm ilaçlar Sigma (St. Louis, MO, ABD) den temin edilmişlerdir.

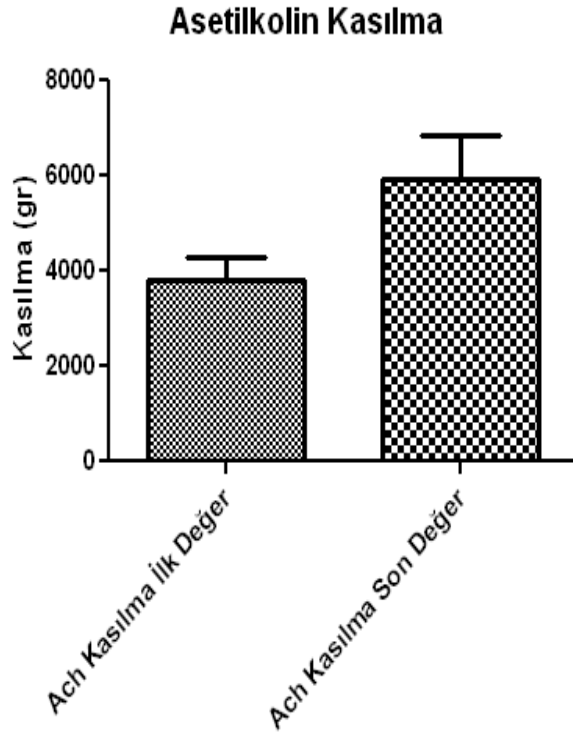
3. BULGULAR

Sfinkter Ach kasılma cevapları



Şekil 2 : Ach kasılma ve Atropin gevşeme eğrileri (Fonksiyonel bir doku varlığının gösterilmesi için)

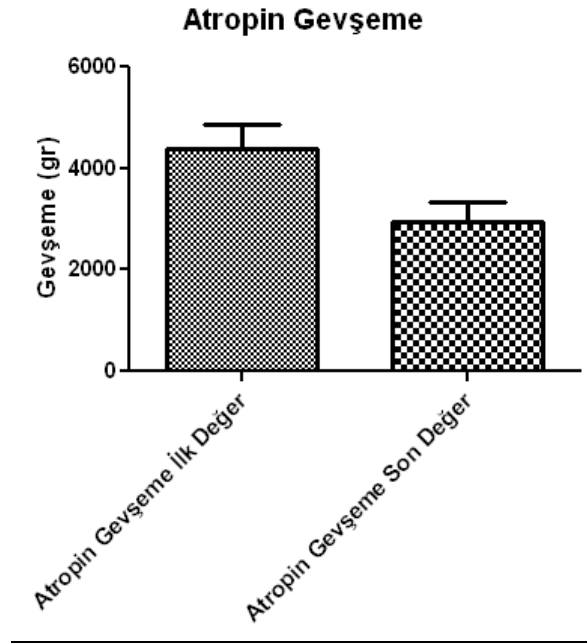
Organ banyosuna asılan sfinkter halkalarının canlılığının korunduğunu ve in-vitro şartlarda ilaçlarla olan tepkimelerinin standartlize edilebilmesi için ilk olarak banyolara Ach verilmiş ve dokuların verdiği kasılma cevapları şekil 2’de gösterilmiştir. Yine dokuların gram cinsinden kasılma cevapları da Tablo 1’de gösterilmiştir.



Tablo 1: Ach Kasılma değerleri

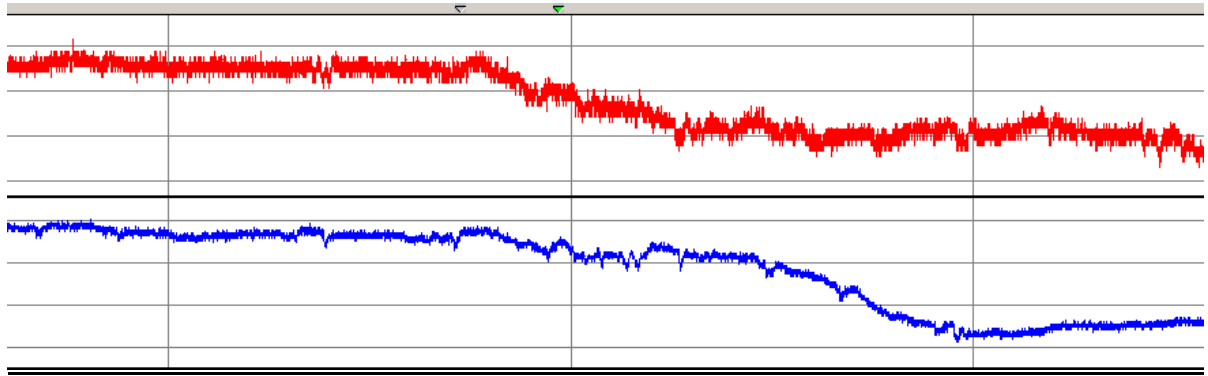
Sfinkter Atropin gevşeme cevapları

Organ Banyosuna asılan sfinkter halkalarına uygulanan Ach sonrasında dokuların İn Vitro şartlarda gevşeme cevaplarının gösterilmesi için her banyoya Atropin uygulanmış ve cevapların istatistiki analizi Tablo 2' de gösterilmiştir.



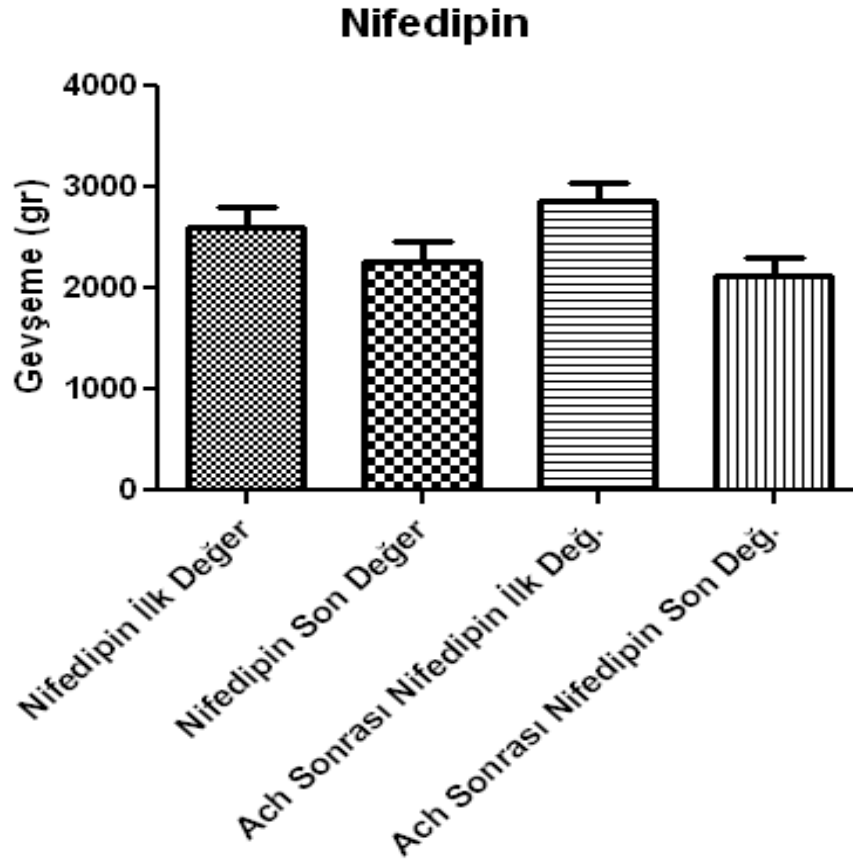
Tablo 2 : Atropin gevşeme cevapları

Sfinkter Nifedipin gevşeme cevapları



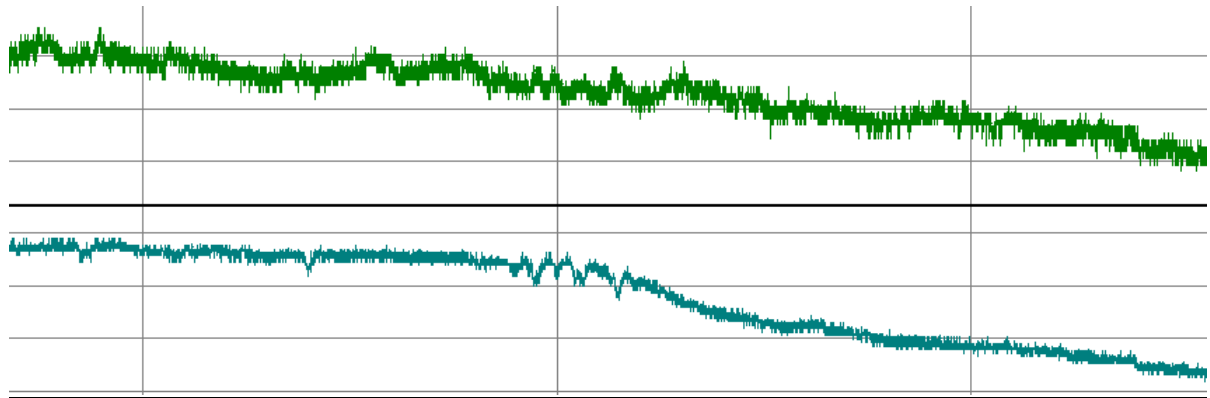
Şekil 3 : Nifedipin gevşeme eğrileri

Organ banyosuna asılmış olan sfinkter halkalarının kasılma eğrileri baze line seviyesine gelene kadar beklendikten sonra dokulara nifedipin uygulaması sonrası oluşan gevşeme eğrileri şekil3’ de gösterilmiş ve daha sonra aynı dokulara Ach uygulaması sonrası bazal kasılma değerleri artırılarak uygulanan nifedipin sonrasında oluşan gevşeme eğrileri ve gevşeme cevaplarının gram değerlerinin şematize edilmiş hali tablo 3’ de gösterilmiştir.



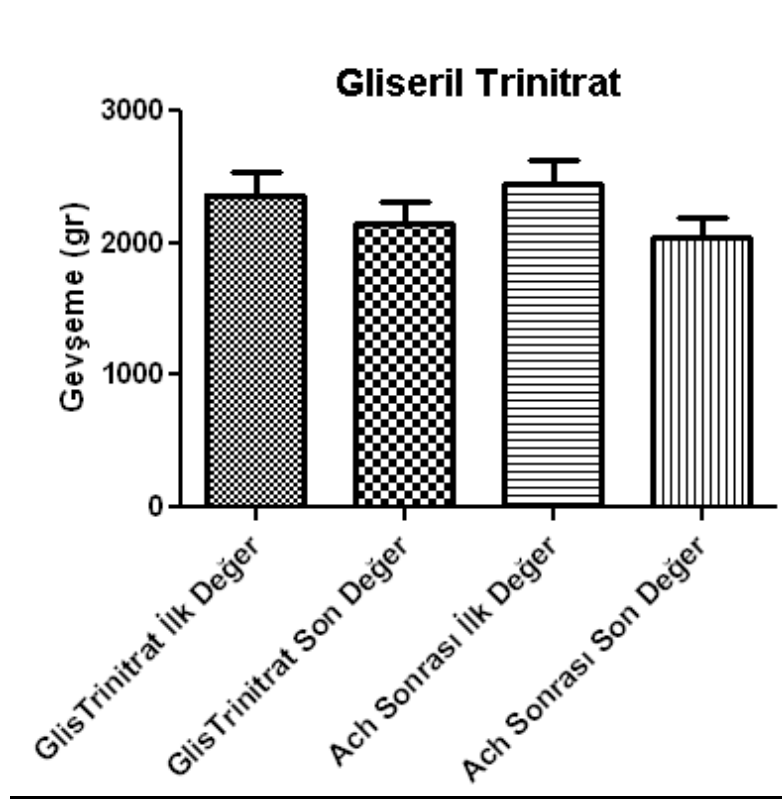
Tablo 3 : Nifedipin gevşeme değerleri

Sfinkter Gliserol trinitrat gevşeme cevapları



Şekil 4 : Gliserol trinitrat gevşeme cevapları

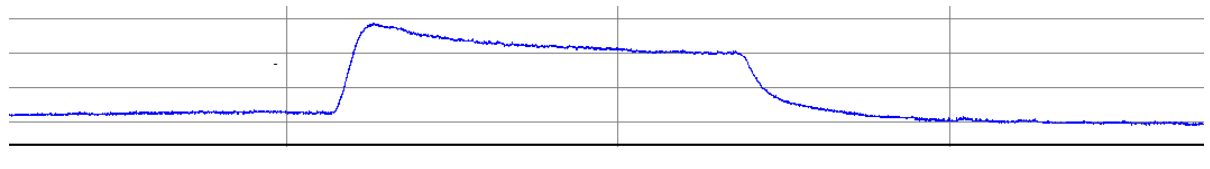
Organ banyosuna asılmış sfinkter dokularına uygulanan gliserol trinitrat sonrasında oluşan gevşeme cevapları şekil 4’ de gösterilmiştir.



Tablo 4 : Gliseril trinitrat gevşeme cevapları

Organ banyosuna asılı sfinkter dokularına uygulanan gliseril trinitrat sonrasında oluşan gevşeme cevaplarının gram cinsinden oluşturulmuş grafiksel görünümü tablo 4’ de gösterilmiştir. Dokulara uygulanan Ach ile bazal kasılma değerleri artırılmış ve bu durumda uygulanan gliserol trinitrat ile daha fazla gevşeme cevabı alınmıştır.

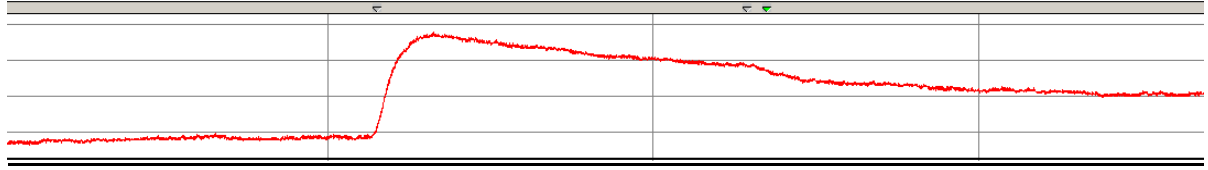
Sfinkter Ach sonrası nifedipin gevşeme cevapları



Şekil 5: Ach uygulaması sonrası nifedipin gevşeme eğrileri

Organ banyosuna asılı sfinkter halkalarına Ach uygulaması sonrasında sfinkter dokularının bazal kasılma değerleri artırılmış ve dokulara bu noktada uygulanan nifedipin ile daha fazla gevşeme cevabı elde edilmiştir. Bu değerler şekil 5’ de gösterilmiştir.

Sfinkter Ach sonrası gliserol trinitrat gevşeme cevapları



Şekil 6 : Ach uygulaması sonrasında gliserol trinitrat gevşeme eğrileri

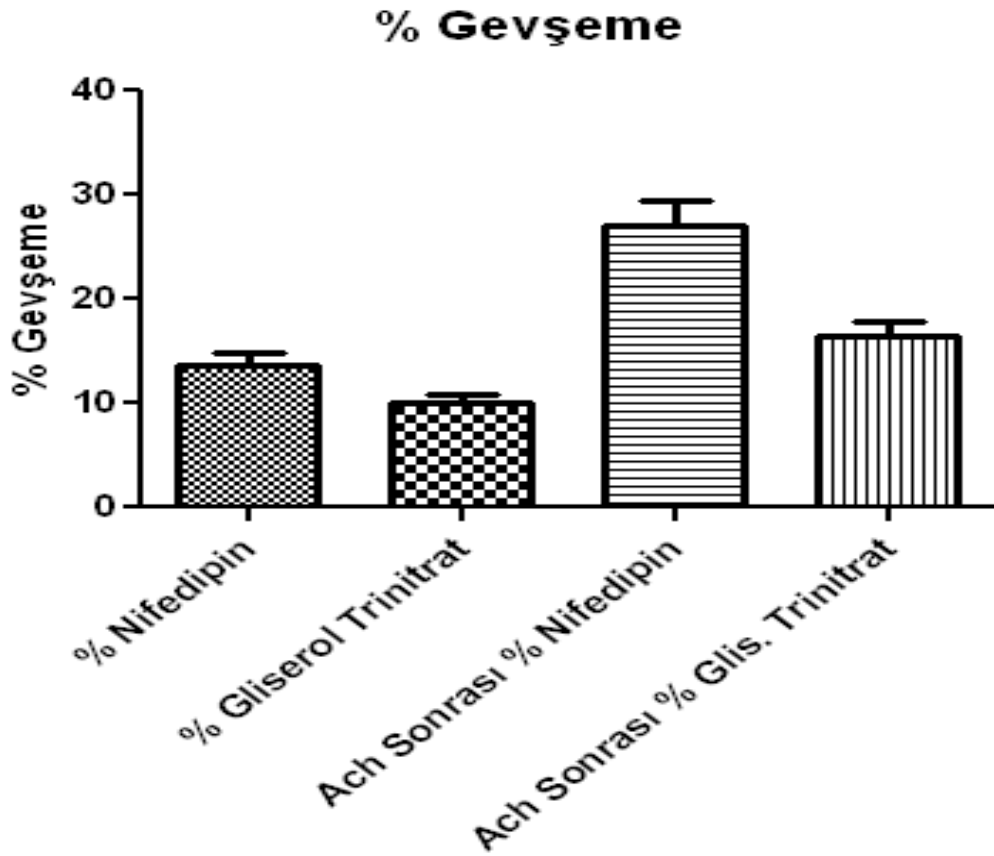
Organ banyosuna asılı sfinkter halkalarına Ach uygulaması sonrasında sfinkter dokularının bazal kasılma değerleri artırılmış ve dokulara bu noktada uygulanan gliserol trinitrat ile daha fazla gevşeme cevabı elde edilmiştir. Bu değerler şekil 6’da gösterilmiştir.

3.1 Verilerin Analizi

Bütün veriler ortalama ve $\pm$ standart hata şeklinde hesaplandı. Gruplar t testi genel lineer modeli ve Anova Tukey’s multiple comparison test kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlar p değerinin 0,05’den küçük olması durumunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Organ banyosuna asılan sfinkter halkalarının in vitro şartlarda uygulanan nifedipin ve gliserol trinitrata karşı baz eline seviyesindeki doku gerginliğinde ve Ach uygulaması sonrası oluşturulan artmış sfinkter doku gerginliğinde oluşturdukları gevşeme cevapları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine hem Nifedipinin hem de gliserol trinitratın oluşturdukları gevşeme cevaplarının

Ach uygulaması sonrasında istatistiki olarak anlamlı derecede artığı görülmüştür. Organ banyosunda asılı olan sfinkter halkalarının baz eline gerginlik seviyelerinde iken uygulanan nifedipin ve gliserol trinitratın gevşeme yüzdeleri hesaplandığında nifedipinin gliserol trinitrattan daha fazla gevşeme cevabı sağladığı ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Organ banyosundaki sfinkter halkalarının oluşturduğu gevşeme cevapları hem nifedipin için hem de gliserol trinitrat için Ach uygulaması sonrasında oluşan bazal tonusu artmış dokuda daha fazla olduğu görüldü ve istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı ve nifedipinin yaptığı gevşemenin Ach sonrası gliserol trinitratdan daha yüksek gevşeme oranı oluşturduğu saptandı.



Tablo 5 : sfinkter halkaları gevşeme yüzdeleri

4. TARTIŞMA

Kolon; GİS'in son kısmını oluşturan yaklaşık 150-200 cm'lik bir barsak segmentidir. Sağ kolon genellikle emilimde görev alırken, sol kolon çoğunlukla gaitayı depolar ve rektuma doğru iletir. Alınan gıdanın orofarenksten anal kanala hareketi, sindirim kanalının düzenli motilitesine bağlıdır. Bu fonksiyon nöral, hümorale ve musküler yapıların lokal ve santral koordinasyonu ile sağlanmaktadır[62]. Kolon, sindirim artıklarını depolayıp rektuma iletiminin sağlanması yanında, su, sodyum ve klorür, bikarbonat ve mukus salgılar. Tüm bunlar karbonhidratların, proteinlerin sindirimi için ve K vitamininin bakteriyel üretimini sağlayan ortamın oluşturulması için gereklidir[4].

GİS motilitesi hormonal ve sinirsel olmak üzere başlıca iki sistemin etkisi altındadır. Kolon hareketlerinin fizyolojisi GİS'in diğer bölgelerine nazaran daha az bilinmektedir. Kolonun proksimali sadece sempatik sinirlerle innerve olurken, distalinde sakral sisteminde katıldığı çift inervasyon vardır. Bu nedenle proksimal kolonda oldukça yavaş olan peristaltik hareketler distale gelindiğinde daha güçlü bir hal alır. Herhangi bir ajan aksiyon potansiyelinin süresini, amplitüdünü ve sayısını değiştirerek GİS'de kasılmaların gücünü ve süresini belirleyebilir[1;63].

Emosyonel durum da kolon motilitesini etkileyen faktörlerden biridir. Kavg ve öfke motiliteyi artırırken, anksiyete ve korku motiliteyi azaltır. Egzersizin segmenter ve peristaltik motilite aktivitesini artırdığı gösterilmiş, uykunun ise kolon motilitesini azalttığı saptanmıştır[64].

Kolon motilitesine ait çalışmalarda, intraluminal içeriğin rektuma doğru ilerleyişi, kolon duvarının hareketleri ve bu hareketleri kontrol eden sistemler incelenmiştir. Kolon motilitesi üzerinde çalışma yapmak, kolondaki bölgesel farklılıklar ve kontraktıl dalgaların düzensiz karakterde olması nedeniyle, GİS'teki diğer bölgelere göre daha zordur[65].

Çocuklarda yapılan çalışmalarda barsak hareketlerinin sıklığının çok değişken olduğu gösterilmiştir[66]. Anne sütü ile beslenen çocukların günde 5-8 kez gaita yapması normal olarak kabul edilir[16]. Yenidoğan dönemi sonrasında kabızlığın en sık nedeni (%90-95) fonksiyonel kabızlıktır[10].

Sağlıklı bebeklerin günlük gaita sayıları 0-4 ay arasında 1-7 kez/gün, 4.aydan sonra 2 kez/gün ve 1 yaşından sonra 1 kez/gün civarındadır. Anne sütüyle beslenen bebekler inek sütü ve formuyla beslenen bebeklere göre daha sık ve yumuşak kıvamda gaita yaparlar. Anne sütüyle beslenen bebeklerde kabızlık çok nadirdir. Anne sütünden inek sütüne, formula veya karışık beslenmeye geçiş dönemlerinde kabızlık olasılığı artar[67].

Anal fissür, sık karşılaşılan bir anorektal hastalıktır. İnternal anal sfinkter spazmı ve azalmış mukozal kan akımı sonucu anal ülserler daha geç iyileşirler yada iyileşmezler. Anal kanalın mukokutanöz sınırının hemen distalinde yer alırlar ve yassı epitelden oluşurlar. Her iki cinste de eşit sıklıkta görülür. Tipik olarak defekasyon sırasında ağrıya neden olurlar ve ağrı 1-2 saat kadar sürer[59;68].

Anal fissür 3 yaş altındaki çocuklarda daha sık görülür. Daha önceki çalışmalarda çocukların %63–86’ında 36 aylık olmadan ağrılı defekasyonla birlikte olan külot kirlenmesi öyküsü olduğu belirtilmiştir[69]. Çocuklarda anal fissürün erken tedavisi ile fekal taşlaşma ve megarektum oluşumunun engellenmesi amaçlanır. Ancak çocukluk çağında medikal tedaviye kalsiyum kanal blokörü pomad eklenmesi faydalı olabilmektedir. Lidokain pomad anal fissür tedavisinde ağrıyı azaltarak ve internal anal sfinkter spazmını çözerek etkili olabilir. Bu tedavi semptomları azaltır fakat anal fissürün iyileşmesine katkıda bulunmaz. Bu nedenle lokal anestezi (lidokain) ile tedavinin rekürrens oranı yüksektir ve iyileşme oranı diğer tedavilere göre düşüktür. Daha önceki çalışmalarda anal fissür tedavisi ile iyileşme oranının internal anal sfinkter basıncı düşük olanlarda %90’ın üzerinde olduğu gösterilmiştir[70]. İnternal anal sfinkter basıncını düşürmek için, kalsiyum kanal blokörleri, nitrik oksit vericileri, botulinum toksini gibi birçok ilaç kullanılmıştır[69]. Bizde çalışmamızda in vitro şartlarda gliseril trinitrat ve kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin ratlardan elde edilen anal sfinkter dokusunda anlamlı gevşeme cevapları olduğunu ve sonucunda anal sfinkter basıncını düşürdüğünü gösterdik.

Anal fissürlü hastalarda internal anal sfinkter spazmı ve yetersiz gevşemesi sık görülen bir bulgudur. Bu da anal kanal epitelindeki kan akımı daha da azalmaktadır. İyileşmeyi hızlandırmak için

iskemik bölgeye olan kan akımını arttırılması tedavinin amaçları arasında en önemli yeri almaktadır. Bu da internal anal sfinkterin istirahat basıncının azaltılması ile sağlanabilir[68;71;72]. Anal fissürlerdeki tedavi girişimlerinin hepsinde temel amaç; inflamasyon, ağrı ve sfinkter spazmindan oluşan kısır döngüyü kırmaktır. Akut anal fissür tedavisi konservatiftir; gaita yumuşatıcıları, sıcak oturma banyosu ve yumuşatıcı kremler kullanılmaktadır[39;42;73].

Kronik anal fissürlerde ise pek çok tedavi yöntemi tanımlanmıştır. Sfinkterotominin etkili bir tedavi yöntemi olduğu konusunda çok çelişki yaşanmamaktadır. Bu noktada en önemli sorun 'kronik anal fissürü kimyasal sfinkterotomi ile mi yoksa cerrahi sfinkterotomi ile mi tedavi etmeliyiz?' sorusudur. Kronik anal fissürün tedavisinde geleneksel cerrahi teknikler olarak anal dilatasyon ya da kısmi internal anal sfinkterotomi yer alır. Bu yöntemler ile çoğunlukla hastaların iyileşme süreci daha hızlı olmaktadır. Ancak her iki yöntemde de kalıcı inkontinans riski bulunmaktadır. Bu önemli komplikasyon kronik anal fissürde alternatif tedavi yöntemlerinin denenmesine neden olmuştur. Çocukluk çağındaki fissürlerin internal anal sfinkterdeki kronik spzama, artmış tonusa veya iskemiye bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, anal fissürü olan çocuklarda cerrahi girişime nadir olarak başvurulmakta ve tedavinin temelini bu zamana kadar laksatif uygulamaları ve lokal uygulanan pomadları içeren medikal tedavi seçenekleri oluşturmuştur[21;68;74].

Sağlıklı kişilerde inferior rektal arterin arterioleri bazal anal basıncından (80-100 mmHg) etkilemektedir. Bazal anal basıncın sürekli yüksek olması sonucu intrasfinkterik kan akımı bozulmaktadır. Anal fissür olgularının %85'inde anal kanalın posterior duvarında arteriollerin relatif yetmezliği mevcuttur[38;72]. Bu alan erişkinlerdeki kronik fissürlerin olduğu alan ile aynı yerdir[38;75]. Çocuklarda anal kanalın her yerinde relatif iskemik alanlar olabilir. Daha önceki çalışmalarda anal istirahat basıncının yüksek olmasının ve buna bağlı anal kanaldaki relatif iskeminin anal fissürün kendiliğinden iyileşememesinin primer nedeni olduğu gösterilmiştir .Bu iskemik alanın oluşmasında anal basınç ile anal kan akımı arasındaki ilişkinin etkili olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak daha önceki çalışmalarda anal tonus yüksekliğinin sfinkter spazmına sekonder olduğu gösterilmiştir[68;70;76]. Anal kanal epitelinin mikrotravmaları ve anal fissürün kendisi ağrıya neden

olarak internal anal sfinkter spazmını daha da arttırır ve artan anal kanal basıncı anal perfüzyonun daha da bozulmasına neden olan bir kısır döngüyü başlatır. Genel olarak anal basıncın düşmesiyle anal kanal epitelindeki perfüzyonun iyileştiği düşünülmektedir[75;76].

Lokal uygulanan tedaviler arasında; topikal anestezikler, topikal steroidler kullanılabilir. Bu hastalarda sıcak oturma banyolarının anal kanala uygulanması ile anal kanal basıncının düşürüldüğü ve semptomatik rahatlama sağladığı düşünülmektedir[47;48].

Yine topikal olarak uygulanan nonsteroid pomatlar ağrı kontrolü ve ülser alanının iyileşme sürecini etkilemektedir. AgNO₃ preparatları da nonsteroid pomatlar gibi etki göstermektedir[2]. İnflamasyonu azaltmak için steroidli pomatlar kullanılabilir, ancak çocuklardaki etkinliği ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır[49].

Son yıllarda topikal tedavi seçeneği olarak kimyasal sfinkterotomi uygulamaları da denenmeye başlamıştır. Bu zamana kadar uygulanmış olan yöntemler; 1. Anal kanala topikal Gliseril Trinitrat (GTN) uygulanması, 2. Botulinium toksini (BOTOX) enjeksiyonu, 3. Anal kanala topikal Ca kanal inhibitörü (diltiazem/ nifedipin) uygulanması şeklindedir.

Gliseril trinitratın pomad formunun kullanıldığı klinik çalışmalarda anal fissürün %40.4–68’inde iyileşme olduğu görülmüştür ve gliseril trinitrat kullanımının plasebo ve lidokain kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir[36;68;72]. Ancak, baş ağrısı, dermatit, ortostatik hipotansiyon, gaz çıkarmada zorluk gibi yan etkiler topikal gliseril trinitrat kullanımını kısıtlar[36;72;77]. Gliseril trinitrat tedavisi ile %7.9–50 rekürrens oranı bildirilmiştir[68;77]. Buna rağmen başka bir çok merkezli randomize çalışmada topikal %0.2 gliseril trinitratın tedavisinin plaseboya üstünlüğü gösterilememiş ve uzun dönem sonuçlarda hasta popülasyonunun sadece %6’sında 12 ay sonra iyileşme olduğu görülmüştür[75]. Doz cevaplı çalışmalarda %2 topikal kalsiyum kanal blokörünün (diltiazem) yan etki olmadan efektif olarak anal basıncı düşürdüğü, %67-89.4 arasında iyileşme oranı olduğu ve yan etkisinin olmamasının da muhtemelen minimal sistemik absorpsiyon nedeniyle olduğu belirtilmiştir[36;50]. Diltiazem ile yapılan tedavilerin incelendiği çalışmalarda rekürrens oranı %11.8 olarak bildirilmiştir[42]. Çevik ve ark.’nın 82 anal fissürlü çocuk hasta ile yaptığı çalışmada diltiazemin

gliseril trinitrat ve lidokaine göre anlamlı olarak daha etkili olduğu ve daha az yan etki görüldü, ayrıca semptomların gerilemesinin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Yine nüks oranının gliseril trinitrata oranla çok daha düşük olduğunu belirtilmiştir. Yine de çocuk yaş grubunda bu konuyla ilgili olarak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır[49].

Nitrik asit donörü olan gliseril trinitrat internal anal sfinkterde gevşemeye neden olur. Bu ajanın topikal uygulanması ile anal kanalda gevşeme sağlanabilmekte ve anal kanal tonusunu azaltıp buradaki basıncı düşürerek anal fissür tedavisine katkıda bulunabilmektedir. Anal manometrik çalışmalarla bu ilacın topikal uygulaması sonrası anal kanalın istirahat basıncını düşürdüğü gösterilmiştir. GTN'nin topikal formunun 30 gün süreyle günde üç defa anal kanala uygulanması ile anal fissür tedavi edilebilmektedir. Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda başarı oranı ortalama %80 olarak bildirilmektedir, ancak çocuklarda yapılmış çok fazla çalışma bulunmadığından daha fazla ileri çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Avantajları; ucuz olması, başarı oranının yüksek olması iken geçici baş ağrısına neden olması, taşikardi gelişme riski ve anal kanalda yanma hissine neden olması gibi dezavantajları da vardır[37;49;50]. Son dönemlerde erişkinlerde yapılan çalışmalarda Gliseril trinitrat kullanımının uzun dönem sonuçları incelenmiş ve 12 ay sonunda hastaların sadece %6'sında iyileşme saptanmıştır[7;71;78;79]. Bundan dolayı uzun dönem tedavide çokta etkin sonuçlarının olmadığı kanısına varılmıştır. Bu sonuçlar çerçevesinde bu kadar fazla yan etkileri olan ve uzun dönemdeki tedavi etkinliği düşük olan bu ajanın çocuklarda kullanımının yaygınlaşması olası görülmemektedir.

Nifedipin 1,4-dihidropridin (DHP) türevi bir kalsiyum kanal blokeridir. Kalsiyum iyonunun yavaş kanallardan kalp kası ve damar düz kas hücre membranlarına geçişini engeller. Anal fissür tedavisinde nifedipin, kasta kalsiyum pompasını inhibe edip sfinkter gevşemesi sağlayarak etki göstermektedir. Yukardaki çalışmaların ışığında oral nifedipin ve oral diltiazem kullanımı gündeme gelmiş ve gliseril trinitrata alternatif tedavi olarak sunulmuştur. Ancak bunların da yetişkin çalışmalarında önemli yan etkileri olmasından dolayı çocuklarda kullanıma girememiştir. Son günlerde yapılan çalışmalarda ise yetişkin ve çocuklarda da topikal kalsiyum kanal blokörü

(diltiazemin, nifedipin) kullanımının anal fissürü iyileştirmede etkili olduğu ve yan etkilerinin minimal olduğu ileri sürülmektedir[37;49;78]. Kalsiyum kanal blokeri olan diltiazemin topikal formu erişkin anal fissürlerinin tedavisinde kullanılmıştır Fakat çocuklarda bu ilacın kullanımına yönelik çok sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır[49]. Topikal nifedipin ile ilgili literatürde çok az yayında çocuklarda etkili olduğuna dair bulgulara rastlanmakla beraber hayvan deneylerinde ve yetişkin çalışmalarında sfinkterde gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir[12;47].

Botulinum toksini erişkin ve çocuklarda strabismus ve spastisite tedavisinde yaygın olarak kullanılan güvenilir bir ajandır[51]. Özofagus akalazyası tedavisinde de kullanılmaktadır[52]. Anal fissür ve düzelmeyen konstipasyonlarda da botulinum toksini enjeksiyonları kullanılmaktadır[53;54]. Botulinum toksininin lokal enjeksiyon ile presinaptik kolinerjik sinirlerden Ach salınımını inhibe olur ve beraberinde Ach reseptörlerinde kayıba neden olur. Bu da eksitator sinaptik iletide azalma ile sonuçlanır[55]. Botulinum toksininin internal anal sfinkter üzerindeki majör etkisinin nöromusküler bileşkedeki noradrenalin salınımında azalmaya neden olarak sempatik stimülasyondaki blokaj üzerinden olduğu düşünülmektedir[56]. Botulinum toksini fokal ve geçici şekilde çizgili ve düz kas kontraktibilitesini azaltır, gerekirse doz tekrarlanabilir ve sfinkter hasarlanmalarındaki potansiyel uzun dönem etkilere neden olmadan internal anal sfinkter myemektomisi ile aynı etkileri sağlar[15]. Hayvan deneylerinde salin ve botilinium kullanılarak yapılan internal anal sfinkter histolojik incelemelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sfinkter hasarı ile ilgili kanıt bulunamamıştır[3].

Kronik anal fissür tedavisinde anal sfinkter basıncını düşürmek için botulinum toksini enjeksiyonu da denenmiş ve hastaların %90'ından fazlasında iyileşme sağlanmıştır. Ancak bu yöntemi topikal pomad uygulamalarına göre hem daha invaziv hem de daha masraflı olmaktadır. Ayrıca enjeksiyon sırasında ve sonrasında ağrı, perianal sepsis ve inkontinans gibi yan etkileri de mevcuttur[80].

Bir diğer tedavi seçeneği olan cerrahi lateral internal sfinkterotomide de anal kanaldaki basıncın düşürülmesi hedeflenir. Anal kanal basıncı yüksek olan hastalarda lateral internal sfinkterotomiden sonra %40-50 oranında basıncın düştüğü ve buna paralel olarak anal fissürün

iyileştiği saptanmıştır[81]. Ancak cerrahinin, diğer tedavi yöntemlerine göre dezavantaj olarak sayılabilecek kanama, enfeksiyon, fistül gelişimi, gaz ya da gaita inkontinansı gibi bazı komplikasyonları olabilmektedir. Bunun yerine invaziv olmayan ve yan etkileri minimal sayılabilecek kimyasal sfinkterotomi ile anal kanal basıncı düşürölerek anal fissür iyileşmesi sağlanabilir. Biz de yaptığımız deneysel çalışmada nifedipin ve gliserol trinitrat ile etkili olarak anal tonusun düşürölülebileceğini ve anal fissür gibi anal tonusun daha da artığı hallerde ise çok daha etkili bir gevşeme elde edilerek cerrahiye alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kimyasal sfinkterotomide kullanılan bu ajanların(gliseril trinitrat, nifedipin) anal kanal ve sfinkterler üzerinde in vitro şartlarda istirahat ve tonusunun arttığı durumda etkilerinin farkını ölçtük. Yetişkin çalışmalarında bile sistemik yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlandırılmak zorunda olan gliseril trinitrat ile çocuk anal fissürlerinde yeterince çalışmaya sahip olmayan kalsiyum kanal blokörü kullanımının (nifedipin) etkilerini in vitro olarak değerdendirdik. İstirahat basıncına daha yakın değerdelerde elde edilen verilerde her iki ilacın istatistiksel olarak anlamlı gevşeme cevapları olduğunu, ancak gliseril trinitratın daha fazla gevşemeye neden olduğunu gördük. Anal fissürlerde anal sfinkter kasında refleks kasılma olduğundan, çalışmamızda doğal sürece yakın olması için öncelikle anal sfinkterde kasılma oluşturunp, daha sonra ilaçları uyguladık ve gevşeme yanıtlarına baktık. Elde ettiğimiz gevşeme cevapları değerdendirildiğinde, hem nifedipinde hemde gliseril trinitratda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme cevapları aldık. Her iki ilacında gevşeme cevaplarını kasılı durumdaki sfinkterde istirahat halindeki sfinkterden anlamlı olarak fazla bulduk. Ancak her iki ilacın birbirine herhangi bir üstünlüğünü saptamadık. Her iki ilacın kendi içinde istirahat ve kasılı sfinkterlerdeki etkileri karşılaştırıldığında nifedipinin hem kasılı hem de gevşek haldeki sfinkterde etkili gevşeme sağlarken kasılı sfinkterde daha fazla gevşemeye neden olduğu, gliserol trinitratın ise istirahat halinde ve kasılı sfinkter dokusunda etkili gevşemeye neden olduğu ancak bu cevapların birbirine karşı istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 4). Anal fissür etyolojisinde önemli bir yeri olan anal sfinkter spazmının gevşetilmesinde her iki preperatın da etkisi bulunmaktadır. Ancak topikal uygulamalarda dahi yetişkinlerde yapılan çalışmalarda oldukça fazla yan etkileri olan gliseril

trinitratın çocuklarda daha dikkatli olarak kullanımı gerekmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme cevabı aldığımız nifedipinin klinik uygulamalarda yer alabilmesi için daha fazla ileri çalışmalarının yapılması ve tedavideki yerinin tekrar değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

5.Özet

Konstipasyona sekonder olarak oluşan sfinkter spazmı ve neticesinde anal fissür ile seyreden tablo çocukluk çağında da çok ciddi problemlere sebep olan , özellikle ağrılı defakasyona ile birlikte anal fissür sonrası çocuk kakasını yapmak istememekte ve ağrı nedeniyle sürekli olarak ertelemektedir.Çocuklarda anal fissür ve kabızlık tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleri çok kısıtlıdır.. Kimyasal sfinkterotomide Kalsiyum kanal blokörleri, gliseril trinitrat, Botox toksini enjeksiyonu gibi başlıca üç yöntem önem kazanmış olup bu uygulamaların çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Yine aynı maddelerin sistemik kullanımı ile ilgili yapılan yetişkin çalışmalarında bir çok yan etkiden bahsedilmiş ve genel olarak lokal etkili uygulamalar daha fazla tercih edilmektedir.Çalışmamızda çocuklarda kullanımı oldukça kısıtlı olan gliseril trinitrat ve nifedipin gibi kimyasal sfinkterotomide kullanılan ilaçların, in vitro şartlarda rat anal sfinkterinde, (anal fissür olgularında olduğu gibi) artmış anal sfinkter basıncında gevşemeye olan etkilerini göstermeyi ve bunu somut verilere dayandırmayı amaçladık. Hem nifedipin hemde gliserol trinitrat ile yaptığımız in vitro çalışmaların neticesinde anlamlı gevşeme cevabları elde ettik. Özellikle anal fissürde oluşan spazmı taklit ettiğimiz kasılı kas kompleksinde gevşeme cevapları istatistiki olarak daha anlamlı idi. Anal fissür etyolojisinde önemli bir yeri olan anal sfinkter spazmının gevşetilmesinde her iki preparatın da etkisi bulunmaktadır. Ancak topikal uygulamalarda dahi yetişkinlerde yapılan çalışmalarda oldukça fazla yan etkileri olan gliseril trinitratın çocuklarda daha dikkatli olarak kullanımı gerekmektedir. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı gevşeme cevabı aldığımız nifedipinin klinik uygulamalarda yer alabilmesi için daha fazla ileri çalışmalarının yapılması ve tedavideki yerinin tekrar değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız

Reference List

- 1 Romolo JL.: Embryology and anatomy of the colon, Shackelford's Surgery of the alimentary ; 1996, pp 3-16.
- 2 Sayek İ.: Gastrointestinal Sistem Anatomisi. Güneş kitabevi; Ankara, 1996, p 901.
- 3 Langer JC, Birnbaum EE, Schmidt RE: Histology and function of the internal anal sphincter after injection of botulinum toxin. J Surg Res 1997;73:113-116.
- 4 Başaklar AC: Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları. Palme Yayıncılık; Ankara, 2006, p 605.
- 5 Voskuijl WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiau JA, Benninga MA: Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. J Pediatr 2004;145:213-217.
- 6 Loening-Baucke V: Factors determining outcome in children with chronic constipation and faecal soiling. Gut 1989;30:999-1006.
- 7 Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DF, Taminiau J: Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. Gastroenterology 2006;130:1519-1526.
- 8 Rasquin A, Di LC, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS: Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology 2006;130:1527-1537.
- 9 Benninga MA, Buller HA, Heymans HS, Tytgat GN, Taminiau JA: Is encopresis always the result of constipation? Arch Dis Child 1994;71:186-193.
- 10 Van OH: Constipation: an overview of treatment. J Pediatr Health Care 2004;18:320-322.
- 11 Bulloch B, Tenenbein M: Constipation: diagnosis and management in the pediatric emergency department. Pediatr Emerg Care 2002;18:254-258.
- 12 Felt B, Wise CG, Olson A, Kochhar P, Marcus S, Coran A: Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. Multidisciplinary team from the University of Michigan Medical Center in Ann Arbor. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:380-385.

- 13 Leung AK, Sigalet DL: Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician* 2003;67:2321-2326.
- 14 Voskuil WP, van der Zaag-Loonen HJ, Ketel IJ, Grootenhuys MA, Derkx BH, Benninga MA: Health related quality of life in disorders of defecation: the Defecation Disorder List. *Arch Dis Child* 2004;89:1124-1127.
- 15 Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS: Diagnosis and management of children with intractable constipation. *Semin Pediatr Surg* 2004;13:300-309.
- 16 Clark DA: Times of first void and first stool in 500 newborns. *Pediatrics* 1977;60:457-459.
- 17 Ghosh A, Griffiths DM: Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 1998;79:266-268.
- 18 Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS: Diagnosis and management of children with intractable constipation. *Semin Pediatr Surg* 2004;13:300-309.
- 19 Bellman M: Studies on encopresis. *Acta Paediatr Scand* 1966;Suppl.
- 20 Schaefer CE: Treating psychogenic encopresis: a case study. *Psychol Rep* 1978;42:98.
- 21 De CD, Yoneda A, Akl U, Puri P: Internal anal sphincter achalasia: outcome after internal sphincter myectomy. *J Pediatr Surg* 2001;36:736-738.
- 22 Neilson IR, Yazbeck S: Ultrashort Hirschsprung's disease: myth or reality. *J Pediatr Surg* 1990;25:1135-1138.
- 23 Partin JC, Hamill SK, Fischel JE, Partin JS: Painful defecation and fecal soiling in children. *Pediatrics* 1992;89:1007-1009.
- 24 Clayden GS, Lawson JO: Investigation and management of long-standing chronic constipation in childhood. *Arch Dis Child* 1976;51:918-923.
- 25 Levine MD: Encopresis: its potentiation, evaluation, and alleviation. *Pediatr Clin North Am* 1982;29:315-330.
- 26 Kiely EM, Chopra R, Corkery JJ: Delayed diagnosis of congenital anal stenosis. *Arch Dis Child* 1979;54:68-70.
- 27 Law PJ, Kamm MA, Bartram CI: A comparison between electromyography and anal endosonography in mapping external anal sphincter defects. *Dis Colon Rectum* 1990;33:370-373.
- 28 Felt-Bersma RJ, Cuesta MA, Koorevaar M, Strijers RL, Meuwissen SG, Dercksen EJ, Wesdorp RI: Anal endosonography: relationship with anal manometry and neurophysiologic tests. *Dis Colon Rectum* 1992;35:944-949.
- 29 Hosie GP, Spitz L: Idiopathic constipation in childhood is associated with thickening of the internal anal sphincter. *J Pediatr Surg* 1997;32:1041-1043.

- 30 Berger MY, Tabbers MM, Kurver MJ, Boluyt N, Benninga MA: Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review. *J Pediatr* 2012;161:44-50.
- 31 Rodriguez L, Siddiqui A, Nurko S: Internal anal sphincter relaxation associated with bisacodyl-induced colonic high amplitude propagating contractions in children with constipation: a colo-anal reflex? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1023-e545.
- 32 Gherardi GJ: Pathology of the ganglionic-aganglionic junction in congenital megacolon. *Arch Pathol* 1960;69:520-523.
- 33 Ghosh A, Griffiths DM: Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 1998;79:266-268.
- 34 Andrassy RJ, Isaacs H, Weitzman JJ: Rectal suction biopsy for the diagnosis of Hirschsprung's disease. *Ann Surg* 1981;193:419-424.
- 35 Goligher JC.: Surgery of the Anus, Rektum and Colon; in Goligher JC, (ed): Anal fissure. In. London, Baillere Tindall., 1984, pp 170-191.
- 36 Knight JS, Birks M, Farouk R: Topical diltiazem ointment in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2001;88:553-556.
- 37 Lund JN, Scholefield JH: A randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of glyceryl trinitrate ointment in treatment of anal fissure. *Lancet* 1997;349:11-14.
- 38 Poh A, Tan KY, Seow-Choen F: Innovations in chronic anal fissure treatment: A systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:231-241.
- 39 Sajid MS, Rimple J, Cheek E, Baig MK: The efficacy of diltiazem and glyceryltrinitrate for the medical management of chronic anal fissure: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1-6.
- 40 Sanac Y.: Anorektal Kanal Hastalıkları. in: Temel Cerrahi.; in Sayek i., (ed): Güneş Kitabevi. Ankara, 1996, pp 1179-1186.
- 41 Schuster MM.: Action of Rectum and Anal Sphincters in Continence and Defecation. in American Physiological Society., (ed): Washington DC, 1968, pp 2121-2152.
- 42 Nelson RL, Thomas K, Morgan J, Jones A: Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003431.
- 43 Sonmez K, Demirogullari B, Ekingen G, Turkyilmaz Z, Karabulut R, Basaklar AC, Kale N: Randomized, placebo-controlled treatment of anal fissure by lidocaine, EMLA, and GTN in children. *J Pediatr Surg* 2002;37:1313-1316.
- 44 Clayden G, Keshtgar AS: Management of childhood constipation. *Postgrad Med J* 2003;79:616-621.
- 45 van der Plas RN, Benninga MA, Buller HA, Bossuyt PM, Akkermans LM, Redekop WK, Taminau JA: Biofeedback training in treatment of childhood constipation: a randomised controlled study. *Lancet* 1996;348:776-780.

- 46 Nolan T, Catto-Smith T, Coffey C, Wells J: Randomised controlled trial of biofeedback training in persistent encopresis with anismus. *Arch Dis Child* 1998;79:131-135.
- 47 Cook TA, Brading AF, Mortensen NJ: Effects of nifedipine on anorectal smooth muscle in vitro. *Dis Colon Rectum* 1999;42:782-787.
- 48 Duthie HL, BENNETT RC: The relation of sensation in the anal canal to the functional anal sphincter: a possible factor in anal continence. *Gut* 1963;4:179-182.
- 49 Cevik M, Boleken ME, Koruk I, Ocal S, Balcioglu ME, Aydinoglu A, Karadag CA: A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy of diltiazem, glyceryl trinitrate, and lidocaine for the treatment of anal fissure in children. *Pediatr Surg Int* 2012;28:411-416.
- 50 Carapeti EA, Kamm MA, McDonald PJ, Chadwick SJ, Melville D, Phillips RK: Randomised controlled trial shows that glyceryl trinitrate heals anal fissures, higher doses are not more effective, and there is a high recurrence rate. *Gut* 1999;44:727-730.
- 51 Jankovic J, Brin MF: Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991;324:1186-1194.
- 52 Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN: Intraspincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Engl J Med* 1995;332:774-778.
- 53 Hallan RI, Williams NS, Melling J, Waldron DJ, Womack NR, Morrison JF: Treatment of anismus in intractable constipation with botulinum A toxin. *Lancet* 1988;2:714-717.
- 54 Gui D, Cassetta E, Anastasio G, Bentivoglio AR, Maria G, Albanese A: Botulinum toxin for chronic anal fissure. *Lancet* 1994;344:1127-1128.
- 55 Avila OL, Drachman DB, Pestronk A: Neurotransmission regulates stability of acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. *J Neurosci* 1989;9:2902-2906.
- 56 Jones OM, Brading AF, Mortensen NJ: Mechanism of action of botulinum toxin on the internal anal sphincter. *Br J Surg* 2004;91:224-228.
- 57 Eisenberg E, Greene LE: The relation of muscle biochemistry to muscle physiology. *Annu Rev Physiol* 1980;42:293-309.
- 58 Lord PH: A day-case procedure for the cure of third-degree haemorrhoids. *Br J Surg* 1969;56:747-749.
- 59 Gibbons CP, Read NW: Anal hypertonia in fissures: cause or effect? *Br J Surg* 1986;73:443-445.
- 60 Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS, Sanei A: Role of anal dilatation in treatment of idiopathic constipation in children: long-term follow-up of a double-blind randomized controlled study. *Pediatr Surg Int* 2005;21:100-105.
- 61 Freeman NV: Intractable constipation in children treated by forceful anal stretch or anorectal myectomy: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984;77 Suppl 3:6-8.

- 62 Menteş B İO: Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları ; in Alemdaroğlu K ATBD, (ed): Kolon Fizyolojisi. 2004, pp 31-37.
- 63 James M.Becker.: Motility of the Gastrointestinal Tract.; The Surgical Clinics of North America. 1993, pp 73-100.
- 64 Brunicardi F ADBTDDHJPRE: Principles of Surgery.; in Mc Grawe Hill, (ed): New York, 1999, p 1907.
- 65 DAVIDSON M, Sleisenger MH, Steinberg H, Almy TP: Studies of distal colonic motility in children. III. The pathologic physiology of congenital megacolon (Hirschsprung's disease). Gastroenterology 1955;29:803-824.
- 66 Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di LC, Ector W, Nurko S: Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;29:612-626.
- 67 Forsyth JS, Varma S, Colvin M: A randomised controlled study of the effect of long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on stool hardness during formula feeding. Arch Dis Child 1999;81:253-256.
- 68 Nelson R: A systematic review of medical therapy for anal fissure. Dis Colon Rectum 2004;47:422-431.
- 69 Keshtgar AS, Ward HC, Clayden GS: Transcutaneous needle-free injection of botulinum toxin: a novel treatment of childhood constipation and anal fissure. J Pediatr Surg 2009;44:1791-1798.
- 70 Farid M, El NA, Youssef M, Omar W, Fouda E, Youssef T, Thabet W, Elmoneum HA, Khafagy W: Idiopathic hypertensive anal canal: a place of internal sphincterotomy. J Gastrointest Surg 2009;13:1607-1613.
- 71 Griffin N, Acheson AG, Jonas M, Scholefield JH: The role of topical diltiazem in the treatment of chronic anal fissures that have failed glyceryl trinitrate therapy. Colorectal Dis 2002;4:430-435.
- 72 Klosterhalfen B, Vogel P, Rixen H, Mittermayer C: Topography of the inferior rectal artery: a possible cause of chronic, primary anal fissure. Dis Colon Rectum 1989;32:43-52.
- 73 Yakoot M, Abdel SM: Study of efficacy and safety of a new local cream ('healer') in the treatment of chronic anal fissure: a prospective, randomized, single-blind, comparative study. Arq Gastroenterol 2009;46:179-182.
- 74 Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ: Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure--a review of the literature. Am J Gastroenterol 2003;98:968-974.
- 75 Medhi B, Rao RS, Prakash A, Prakash O, Kaman L, Pandhi P: Recent advances in the pharmacotherapy of chronic anal fissure: an update. Asian J Surg 2008;31:154-163.
- 76 Madalinski MH: Identifying the best therapy for chronic anal fissure. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2011;2:9-16.

- 77 Tankova L, Yoncheva K, Kovatchki D, Doytchinova I: Topical anal fissure treatment: placebo-controlled study of mononitrate and trinitrate therapies. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:461-464.
- 78 Kocher HM, Steward M, Leather AJ, Cullen PT: Randomized clinical trial assessing the side-effects of glyceryl trinitrate and diltiazem hydrochloride in the treatment of chronic anal fissure. *Br J Surg* 2002;89:413-417.
- 79 Richard CS, Gregoire R, Plewes EA, Silverman R, Burul C, Buie D, Reznick R, Ross T, Burnstein M, O'Connor BI, Mukraj D, McLeod RS: Internal sphincterotomy is superior to topical nitroglycerin in the treatment of chronic anal fissure: results of a randomized, controlled trial by the Canadian Colorectal Surgical Trials Group. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1048-1057.
- 80 Jonas M, Speake W, Scholefield JH: Diltiazem heals glyceryl trinitrate-resistant chronic anal fissures: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1091-1095.
- 81 Chowcat NL, Araujo JG, Boulos PB: Internal sphincterotomy for chronic anal fissure: long term effects on anal pressure. *Br J Surg* 1986;73:915-916.