

## CZĘŚĆ II. WDROŻENIA

### PRZETOKA OKOŁOODBYTNICZA – ISTOTA CHOROBY I LECZENIE

Człowiek i Zdrowie, nr 1 (VI), 2012

Marek Tomaszewski <sup>1,2</sup>, Monika Tomaszewska <sup>3</sup>, Grażyna Olchowik <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Anatomii Prawidłowej Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>2</sup>Państwowa Szkoła Wyższa im. Papieża Jana Pawła II w Białej Podlaskiej, Instytut Zdrowia

<sup>3</sup>I Zakład Radiologii Lekarskiej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Biofizyki Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Streszczenie:** Przetoka okołoodbytnicza (-przetoką odbytu) jest trudnym do leczenia i uciążliwym schorzeniem, którym zajmują się chirurdzy proktolodzy. Przyczynę tego stanu upatruje się w zakażeniu obejmującym krypty Morgagniego i uchodzących do nich gruczołów odbytowych Hermanna, na sąsiednie tkanki kanału odbytu i odbytnicy. Wśród innych przyczyn powstawania przetoki okolic odbytu wymienia powikłania w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit: choroby Leśniowskiego-Crohna (około 4% pacjentów), czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (u 1,5% chorych). Poniższy artykuł zawiera aktualny stan wiedzy na temat metod diagnostycznych oraz sposobów zapobiegania ujawnienia się ww. choroby.

**Słowa kluczowe:** przetoka okołoodbytnicza, choroba Leśniowskiego-Crohna, leczenie biologiczne

#### Wstęp

Przetoka to kanał, łączący narządy jamiste ze sobą lub głębsze narządy bądź tkanki (jama kostna lub stawowa, jelito, trzustka) z powierzchnią skóry (Goodsall i Miles, 1982). Powstawać mogą wskutek wad rozwojowych (-wrodzone), bądź jako powikłania urazowe (-połączenie tętnic z żyłami) czy pooperacyjne (np. przetoka dwunastnicy po resekcji żołądka) - tzw. nabyte. Mogą to być wreszcie połączenia powstałe w konsekwencji stanów zapalnych (ostre, przewlekłe, ropne, swoiste) obejmujące narządy sąsiadujące ze sobą (np. między żołądkiem i okrężnicą poprzeczną, pomiędzy odbytnicą a pochwą). Wśród przetok nabytych istnieją tzw. przetoki sztuczne, które są wynikiem celowej ingerencji o charakterze leczniczym (np. zespolenie jelitowe, czy zespolenie pęcherzyka żółciowego z dwunastnicą). Z powodu miejsca otwarcia przetoki dzielimy na wewnętrzne i zewnętrzne (Starý i in., 2010; Iesalnieks i in., 2010).

Przetoka okołoodbytnicza (łac. *fistula ani*, ang. *perirectal fistula*) (Arendt i in., 2000; Hughes, 1960) zwana też przetoką odbytu jest trudnym do leczenia i uciążliwym schorzeniem, którym zajmują się chirurdzy proktolodzy. Przetoka okołoodbytnicza to wąski kanał wysłany ziarniną zapalną, który swe ujście wewnętrzne ma w odbytnicy lub kanale odbytu (zwykle w krypcie odbytu), a zewnętrzne na powierzchni skóry lub anodermie. Już w V wieku przed naszą erą Hipokrates podkreślał ważność wczesnego nacięcia ropnia i konieczność zapobieżenia przedwczesnemu zamknięciu się przetoki.

#### Etiologia

Przyczyny powstawania przetok okołoodbytniczych, najczęściej upatrywane są w ekspansji zakażenia obejmujące krypty Morgagniego i uchodzących do nich gruczołów odbytowych Hermanna, na sąsiednie tkanki kanału odbytu i odbytnicy (Arendt i in., 2000; Goodsall i Miles, 1982; Kołodziejczak, 2003). Najczęściej mamy do czynienia z zakażeniami mieszaną florą bakteryjną z udziałem bakterii G (-) tlenowych (*Escherischia Coli*) i bez-tlenowych (*Bacteroides Fragilis*) (Dziki i in., 1996). Uważa się, że w wyniku ostrego zakażenia tej okolicy powstaje ropień (często poprzedzający pojawienie się przetoki), podczas gdy przewlekły proces zapalny prowadzi do wytworzenia się przetoki okołoodbytniczej (De Lorenzi, 1997; Schaefer i in., 2004).

Wśród drugorzędowych przyczyn powstawania przetoki okolic odbytu wymienia się (Arendt i in., 2000; Goligher, 1975; Kołodziejczak, 2003; Miles i in., 1990; Parks, 1961; Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996; Rosen, 1994; Sangwan i in., 1996; Triantafillidis i in., 1998): choroby zapalne jelita grubego, w tym także jako powikłanie choroby Leśniowskiego-Crohna (u około 4% pacjentów), czy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (u 1,5% chorych); zakażenia swoiste przewodu pokarmowego; zakażenia skóry i tkanki podskórnej (chłoniaki, gruźlica); u pacjentów zakażonych wirusem HIV (15% wszystkich chorób okolicy odbytniczo-odbytowej); szerzenie się zakażenia w przebiegu: szczeliny odbytu, zakrzepowo zmienionych żyłaków odbytu, torbieli nadguzicznej,

zapalenia okostnej kości krzyżowej, guzicznej lub kulszowej; stany zapalne obejmujące miednicę mniejszą; zapalenie gruczołów przedsionkowych Bartholiniego; torbiel włosowata; urazy i rany odbytu i odbytnicy; zmiany popromienne; obecność nowotworów bądź ciał obcych odbytu i odbytnicy (Iesalnieks i in., 2010).

## Klasyfikacja

Istnieje wiele rozmaitych klasyfikacji przetok okołodbytniczych, w których kierowano się umiejscowieniem ujścia wewnętrznego i zewnętrznego przetoki oraz przebiegiem jej kanału w odniesieniu do układu zwieraczowego odbytnicy.

Goodsall i Miles (Goodsall i Miles, 1982) podzielili przetoki okołodbytnicze na trzy grupy: przetokę całkowitą, posiadającą dwa ujścia: przez skórę na zewnątrz i przez błonę śluzową do światła odbytnicy, przetokę ślepą zewnętrzną, w której otwór zewnętrzny jest niewidoczny oraz przetokę ślepą wewnętrzną z niewidocznym otworem wewnętrznym. Przetoki te zależnie od przebiegu kanału, dzielili dalej na: podskórne, podśluzówkowe i podmięśniowe.

Milligan i Morgan (Milligan i Morgan, 1934) podzielili przetoki na: podśluzówkowe, podskórne oraz złożone. Przetoki złożone podzielono w zależności od położenia w stosunku do pierścienia odbytniczo-odbykowego na: niskie- z głównym kanałem drążącym od krypt w kierunku obwodowym, wysokie- z głównym kanałem drążącym od krypt w kierunku dogłowym, odbytniczo-odbykowe- zaczynające się powyżej pierścienia odbytniczo-odbykowego (posiadające wewnętrzne ujście w odbytnicy, nieposiadające wewnętrznego ujścia, posiadające wewnętrzne ujście poniżej pierścienia odbytniczo-odbykowego).

Thompson (Thompson, 1962) wprowadził pojęcie przetoki prostej i złożonej. Przez złożoną rozumiał przetokę z pierwotnym otworem powyżej pierścienia odbytko-odbytniczego lub obejmującą  $\frac{3}{4}$  przekroju zwieracza zewnętrznego. Pozostałe przetoki klasyfikował jako proste.

Goligher (Goligher, 1975) podzielił wysokie przetoki okołodbytnicze na: kulszowo-odbytnicze (-podźwigaczowe), penetrujące w kierunku dołu kulszowo-odbytniczego, miedniczno-odbytnicze (-nadźwigaczowe), penetrujące do tkanek leżących powyżej dźwigacza odbytu.

Obecnie najczęściej stosowanym podziałem jest klasyfikacja przetok zaproponowana przez Parksa (Parks i in., 1976). Podstawą dla jej przeprowadzenia było założenie, iż przetoki okołodbytnicze powstają w kryptach Morgagniego z uwzględnieniem kierunku oraz stosunku kanału przetoki do mięśni zwieraczy i dźwigacza odbytu. Zależnie od przebiegu kanałów w przetokach podzielono na: międzyszwieraczowe, przezszwieraczowe, nadzwieraczowe, pozaszwieraczowe.

Eisenhammer (Eisenhammer, 1978) uważał, że wszystkie przetoki nadzwieraczowe i pozaszwieraczowe są pochodzenia jatrogennego, co wiąże się z nieostrożnym postępowaniem chirurgicznym, a nie zakażeniem krypt Morgagniego. Podzielił przetoki na: niskie międzymięśniowe, wysokie międzymięśniowe, międzymięśniowe przezszwieraczowe.

Rosen (Rosen, 1994) stosował następujący podział przetok okołodbytniczych: powierzchowne- (odnosiły się do przetok podskórnych), proste (posiadały ślepy kanał w przestrzeni międzyszwieraczowej oraz przetoki przezszwieraczowe z kanałem o nieskomplikowanym przebiegu i dającym się zidentyfikować ujściu wewnętrznym), złożone, nawrotowe.

Gruk (Gruk i in., 1977) zaproponował następujący podział przetok okołodbytniczych: niskie (gdy ujście wewnętrzne znajduje się poniżej lub w linii grzebieniastej, ale kanał przetoki przebiega poniżej tej linii), wysokie (kiedy ujście wewnętrzne znajduje się powyżej linii grzebieniastej lub na jej poziomie, ale przy kanale przetoki przebiegającym w związkach zwieraczy powyżej tej linii, względnie na jej poziomie, lecz na przedniej ścianie odbytu).

## Diagnostyka

Niejednokrotnie przetoka okołodbytnicza poprzedzona jest obecnością ropnia (Korzenik i in., 2005; Rosen, 1994). Jego nieskuteczne leczenie sprowadza pacjentów ponownie do chirurgów ze stale bądź okresowo nawracającym wyciekiem ropnym, pieczeniem, uczuciem znacznego dyskomfortu, czy podrażnieniem skóry okolic odbytu. Ponadto nieprofesjonalne zamknięcie ujścia zewnętrznego przetoki prowadzi do powstania ropnia nawrotowego i silnych dolegliwości bólowych tej okolicy.

Celem potwierdzenia rozpoznania przetoki okołodbytniczej w diagnostyce przedoperacyjnej wykorzystuje się ultrasonografię przezodbytniczą, fistulografię, rezonans magnetyczny oraz tomografię komputerową. Fistulografia (Bitter i in., 1985) polega na podaniu środka kontrastowego do ujścia zewnętrznego przetoki. Umożliwia ona skuteczną lokalizację ujścia wewnętrznego w 17–25%, a w lokalizacji i przebiegu przetoki z początkiem w tylnej krypte — w 90%. Ponadto fistulogram w 48% umożliwia skuteczną ocenę obecności dodatkowych patologii i zmian związanych z wcześniejszymi zabiegami chirurgicznym. Stąd jego niezwykła użyteczność w nawrotowych przetokach.

Ultrasonografia przezodbytnicza (*endorectal ultrasound*, ERUS) (Bożko i in., 1995; Graf i Aeberhard, 1995; Maor i in., 2005; Pascual Miguelanez i in., 2005) jest doskonałym badaniem dającym możliwość obrazowania i diagnostyki różnicowej niewydolności zwieraczy oraz ropni i przetok okołodbytniczych. Dzięki temu badaniu można dokonać wstępnej przedoperacyjnej klasyfikacji przetoki, określić jej umiejscowienie oraz przebieg kanału w stosunku do układu zwieraczowego odbytnicy. Jej skuteczność w odnajdywaniu ujścia wewnętrznego przetoki ocenia się na 53%.

W celu dokładniejszej oceny patologii dolnego odcinka przewodu pokarmowego badanie ultrasonograficzne można wzbogacić podając do kanału przetoki roztwór nadtlenku wodoru (woda utleniona) (Ortiz i in., 2004). Iniekcja taka pozwala oprócz uwidocznienia kanału i ujścia wewnętrznego przetoki także zobrazować jej dodatkowe rozgałęzienia w ponad 30% przypadków (Maor i in., 2005). Należy zdawać sobie sprawę z możliwości wystąpienia groźnego dla życia żylnego zatoru powietrznego. Owa sytuacja pojawić się może wówczas, gdy kanał owej przetoki umiejscowiony jest w pobliżu przestrzeni żylnych (Jones, 2004).

Jedną z dokładniejszych metod diagnostycznych jest subtrakcyjna MRI-fistulografia z dożylnie podawanym kontrastem (gadobenate dimeglumine Gd-BOPTA). Uzyskany tą metodą obraz jest w 90% zgodny z obrazem śródoperacyjnym. Dodatkowo metoda ta pozwala na wykrycie kompleksów przetok i ropni powstających na przykład w przebiegu choroby Crohna (Schaefer i in., 2004). Doskonale sprawdza się w sytuacji, gdy rozpoznawanie przetoki budzi wątpliwości, przy obecności procesu zapalnego gruczołów kanału odbytu oraz w razie istnienia ropnia (Dwarkasing i in., 2005). Ponadto pozwala uwidocznić nie tylko sama przetokę, ale również dokładnie zróżnicować otaczające tkanki oraz określić intensywność procesu zapalnego, pozwalającego na dokładniejsze określenie właściwego marginesu operacyjnego (Al-Khawari i in., 2005; Schaefer i in., 2005). Ze względu na wysoki koszt oraz brak oceny wyników odległych (Buchanan i in., 2004) metoda ta nie jest powszechnie dostępna, pomimo jej dużej dokładności.

Badaniem obrazowym, dobrze dostosowanym do oceny anatomii odbytu i do wiarygodnego opisu ropni i przetok tej okolicy jest badanie techniką rezonansu magnetycznego metodą STIR (*short-tau inversion-recovery*) przy użyciu cewki doodbytniczej (Halligan i in., 1998; Szyszko i in., 2005). Jej wysoka czułość doskonale sprawdza się w obrazowaniu otworu wewnętrznego przetoki, kanału przetoki, mięśni zwieraczy odbytu oraz w diagnostyce stanów ropnych okolicy odbytu o niejasnej etiologii (podskórne, okołodbytowe, kulszowo-odbytnicze, międzyzwieraczowe i naddźwigaczowe ropnie). Wartość diagnostyczna tomografii komputerowej w diagnostyce przetoki okołodbytniczej jest oceniana niżej od rezonansu magnetycznego i ultrasonografii przezodbytniczej (Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996).

Niebagatelne znaczenie ma również posiew bakteriologiczny wydzieliny z przetoki. Odkrywając etiologię biologiczną można zastosować odpowiednie celowane leczenie (celowana antybiotykoterapia) (Lunniss i Phillips, 1994; Nicholls, 1990). Ponadto szczegółowa ocena gatunku bakterii ma znaczenie prognostyczne albowiem wyhodowane bakterie jelitowe w materiale pobranym do analizy z ropnia okołodbytniczego pozwalają przewidzieć około 30% nawrotów choroby związanych z obecnością przetoki.

Zabieg operacyjny jest trudny technicznie i wymaga dużego doświadczenia oraz dokładnej znajomości anatomii okolicy odbytowo-odbytniczej. Przed leczeniem operacyjnym należy ocenić czynność układu zwieraczowego odbytu. Do tego celu wykorzystuje się manometrię anorektalną oraz elektromiografię.

Manometria anorektalna polega na pomiarze ciśnień w bańce odbytnicy i strefie zwieraczy odbytu (czynność wewnętrznego i zewnętrznego zwieracza odbytu) przy pomocy specjalnych sond pomiarowych (Arendt i in., 1977; Herman i Wałęsa, 2000; Rao i in., 1999). Wyróżnia się dwie metody badania: statyczną (pomiar ciśnień w stałych punktach) i dynamiczną (rejestracja ciśnienia podczas przeciągania sondy przez strefę zwieraczy). Wykorzystywana jest w diagnostyce nietrzymania stolca i przewlekłych zaparć, do oceny stanów pooperacyjnych i przy podejrzeniu schorzeń wymagających leczenia chirurgicznego.

Elektromiografia (EMG) polega na ocenie aktywności mioelektrycznej zewnętrznego zwieracza odbytu i mięśnia łonowo-odbytniczego podczas spoczynku, dowolnego skurczu zwieracza i aktu parcia na stolec (Bodnar i Vadusek, 2000; Herman i Wałęsa, 2000; Podnar i in., 2002). Badanie przeprowadza się z użyciem cienkich elektrod igłowych, umieszczonych równolegle do kanału odbytu, które przekazują informację do specjalnego rejestratora.

Decydującą o sposobie leczenia jest diagnostyka śródoperacyjna (Góral, 1993). Przy pomocy anoskopu i proktosigmoidoskopu kontroluje się kolejne krypty, celem ustalenia położenia ujścia wewnętrznego i zewnętrznego przetoki okołodbytniczej i określenia przebiegu jej kanału w stosunku do zwieracza odbytu (tzw. sondowanie przetoki). Ponadto podejmuje się próbę oceny kanału przetoki przy pomocy odpowiednich sond. Należy przy tym pamiętać o zasadzie Goodsalla, zgodnie z którą ujścia zewnętrzne położone do tyłu od linii poprzecznej biegnącej przez odbyt oraz do przodu od tej linii, ale w odległości większej niż 3 cm od brzegu odbytu, przebiegają łukowato do krypty tylnej. We wszystkich pozostałych ujściach zewnętrznych kanał przetoki biegnie zwykle prosto promieniście do najbliższej krypty przedniej (Goodsall i Miles, 1982). Badanie takie należy przeprowadzić z wielką ostrożnością, aby nie spowodować wytworzenia fałszywego kanału przetoki lub ujścia wewnętrznego. Aby uwidocznić ujście wewnętrzne, można również w czasie wziernikowania podać do zewnętrznego ujścia przetoki wodę utlenioną (Ortiz i in., 2004) lub błękit metylowy, który jednak, barwiąc tkanki, utrudnia powtarzalność badania.

## Leczenie

Metody postępowania w leczeniu przetoki okołodbytniczej zależne są od (Góral, 1993): rodzaju przetoki-rozpoznania, doświadczenia- dokładnej znajomości anatomii okolicy odbytowo-odbytniczej, preferencji lekarza operującego i możliwości wyboru odpowiedniej metody.

Występowanie przetoki okołodbytniczej związane jest z przewlekłymi zakażeniami, nawracającymi ropniami oraz dolegliwościami bólowymi okolicy odbytowo-odbytniczej. Oprócz leczenia przyczynowego, jakim jest zabieg operacyjny, celem zmniejszenia objawów zgłaszanych przez pacjentów (Loungnarath i in., 2004), od wielu lat stosowane są maści zawierające: środki opioidowe, ksylokainę, chlorowodorek tetrakainy, cynchokainę- zmniejszające dolegliwości bólowe, preparaty pokrzywy wilczej jagody (*atropa belladonna*) przynoszące ulgę w przypadku skurczu zwieraczy, azotan srebra pobudzający gojenie przetoki.

Według ostatnich doniesień, po aplikacji żelu ketanserynowego oraz mieszaniny 5% roztworów prilokainy i lidokainy lub kombinacji polikrezulenu z cynchokainą, obserwuje się przyspieszenie gojenia oraz zmniejszenie się dolegliwości bólowych (Gupta, 2004). W leczeniu zachowawczym przetoki okołodbytniczej stosowany jest także klej fibrynowy. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na 46 pacjentach wykazano małą efektywność (31% wyleczeń) użycia kleju fibrynowego i dużą częstość nawrotów. Z uwagi na brak przeciwwskazań do jego stosowania, brak powikłań i łatwość w użyciu, autorzy zalecają użycie kleju fibrynowego jako pierwszej metody leczenia przetoki odbytu (Loungnarath i in., 2004). Zmora i in. (Zmora i in., 2005) zaś w swojej pracy przy użyciu kleju fibrynowego, uzyskali 53% wyleczeń, u 29% chorych nastąpiła poprawa stanu miejscowego, w pozostałych przypadkach niezbędne było leczenie operacyjne.

Postępowanie wg *American Society of Colon and Rectal Surgeons* (Whiteford i in., 2005) w przypadku ropnia okołodbytniczego powinno polegać na: jego nacięciu, drenażu oraz zapobieganiu nawrotowi spowodowanemu przedwczesnym zarośnięciem nacięcia. To ostatnie zalecenie, polega na głębokim nacięciu oraz wycięciu fragmentu skóry i umieszczeniu drenu lub setonu. Dodatkowo, powinno się podać antybiotyki u osób obciążonych poniższymi czynnikami: zwiększającymi ryzyko rozwoju zakażenia (immunosupresja, cukrzyca), przebycie w przeszłości bakteryjnego zapalenia wsierdza lub zabiegu kardiochirurgicznego, wrodzone wady serca, wady zastawkowe, kardiomiopatia przerostowa, wypadanie płata zastawki dwudzielnej. W pozostałych przypadkach nie jest wskazana antybiotykoterapia z uwagi na brak zmniejszania się częstości nawrotów oraz nie skracania się czasu leczenia.

W celu prewencji rozwoju przetoki okołodbytniczej Epstein i Giordano opisali metodę drenażu ropni międzyzwieraczowych pod kontrolą ERUS (Epstein i Giordano, 2005). Być może w przyszłości będzie ona powszechnie stosowana z uwagi na niewielkie ryzyko uszkodzenia zwieraczy, w porównaniu z tradycyjnym nacięciem ropnia.

W przypadku, gdy brak jest wycieku treści ropnej (tzw. przetoka bezobjawowa) rozległe zabiegi chirurgiczne są przeciwwskazane. Nie wymaga on postępowania terapeutycznego.

Zasadniczym sposobem leczenia przetok okołodbytniczych jest zabieg operacyjny (Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996; Whiteford i in., 2005). Do jej podstawowych metod należą: nacięcie przetoki, usunięcie ziarninującej tkanki i zastosowanie kleju fibrynowego, wycięcie przetoki wraz z ujściem wewnętrznym lub z rozcięciem zwieraczy i następowym ich zszyciem, wycięcie przetoki ze stopniowym przecinaniem zwieraczy za pomocą nici, zamknięcie ujścia wewnętrznego za pomocą przesuniętego płata błony śluzowej bądź anoderny z retunelizacją kanału przetoki. Jednak z uwagi na wysoki odsetek powikłań takiego leczenia, poszukuje się wciąż nowych metod (Gupta, 2004). Zatem wybór odpowiedniego sposobu leczenia ma istotne znaczenie dla zminimalizowania powikłań, którymi może być nawrót przetoki lub nietrzymanie stolca i gazów.

Sposób leczenia przetoki okołodbytniczej zależy od umiejscowienia ujścia wewnętrznego oraz przebiegu jej kanału. Przed wykonanie zabiegu operacyjnego powinno się zastosować do poniższych zaleceń (Mierczyński i in., 1963): określić grubość mięśniówki zwieraczy objętych przez kanał przetoki, unikać przecinania podczas operacji części głębokiej oraz przedniego obwodu części powierzchownej zwieracza zewnętrznego (szczególnie u kobiet, u których część przednia jest słabiej rozwinięta) oraz pierścienia odbytowo-odbytniczego. Zwieracz wewnętrzny oraz część podskórną zwieracza zewnętrznego można przeciąć bez narażania chorego na przykre następstwa (Starý i in., 2010, Ikenaga i in. 2010).

W leczeniu przetok powierzchownych, międzyzwieraczowych i niskich przezwieraczowych stosuje się rozcięcie lub wycięcie przetoki (De Lorenzi, 1997; Dziki i in., 1996). Ograniczeniem leczenia tą techniką niskich przetok przezwieraczowych są następujące przypadki: kobiety u których rozpoznano przednie przetoki, chorzy na cukrzycę, pacjenci z osłabionymi zwieraczami.

Wycięcie przetoki jest rzadziej zalecaną metodą, ponieważ rana chirurgiczna jest większa i pociąga za sobą znaczące wydłużenie czasu jej gojenia. Ponadto nietrzymanie stolca jest trzykrotnie częstsze po wycięciu przetoki niż po jej rozcięciu, a częstość nawrotów jest podobna w obu grupach (Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996). Nietrzymanie stolca po rozcięciu i wycięciu przetoki wiąże się głównie z okresem gojenia rany pooperacyjnej



i powstawaniem rynnowatej blizny. Doświadczenie operacyjne autorów niniejszej pracy nie potwierdziło częstszych powikłań po wycięciu przetoki niż po jej nacięciu. Dlatego też w leczeniu niskich przetok operacyjnych najczęściej wykonywali oni ich radykalne wycięcie.

Kolejną grupę wymagającą odmiennego postępowania stanowią chorzy u których stwierdzono (De Lorenzi, 1997; Dziki i in., 1996; Pescatori i in., 1995; Sowula i Wala, 2000; Starzewski i in., 2000; Vrzgula i in., 1996): wysoką przetokę przezwieraczową, przetokę pozazwieraczową, kobiety z przetoką przednią, z towarzyszącymi schorzeniami zapalnymi, z obniżoną odpornością (np. zakażeni wirusem HIV), starsi z osłabioną czynnością zwieraczy, z niezidentyfikowanym stosunkiem kanału przetoki do zwieraczy, z kilkoma przetokami, po wcześniejszych operacjach przetoki okołodbytniczej i uszkodzeniach zwieraczy. W przypadku chorych spełniających wyżej wymienione kryteria powinno się rozważyć inne sposoby leczenia (De Lorenzi, 1997; Dziki i in., 1996; Pescatori i in., 1995; Sowula i Wala, 2000; Starzewski i in., 2000; Vrzgula i in., 1996; Whiteford i in., 2005): użycie setonu, usunięcie martwiczo zmienionych tkanek i zastosowanie kleju fibrynowego, zamianę przetoki pozazwieraczowej na podśluzówkową, wypreparowanie i przesunięcie płata śluzówki odbytnicy lub anodermę wycięcia przetoki z jednoczasowym przecięciem i odtworzeniem zwieracza zewnętrznego odbytu.

Istnieje kilka sposobów leczenia z użyciem setonu. W jednym z nich seton, drażniąc ścianę przetoki, powoduje włóknienie w otaczających tkankach. W innym za pomocą setonu przecina się stopniowo zwieracz zewnętrzny. Można stosować stałe napięcie setonu gumowego lub stopniowe przecinanie zwieracza przez poruszanie samego setonu. Metodą jedną z częściej używanych, ale nie zalecanych, jest zastosowanie powoli usuwanego setonu bez przecięcia zwieracza (Buchanan i in., 2004). Skuteczność tej metody wynosi 75% przy częstości powikłań rzędu 80%, w tym 65% wymagających leczenia operacyjnego. U około 30% chorych może występować przejściowe, a u 2-15% trwałe nietrzymanie stolca (Whiteford i in., 2005). Technika ta jest obciążona dużym ryzykiem nawrotu, większym niż w przypadku dwuetapowej fistulotomii (Dziki i in., 1996) oraz powikłaniem w postaci zakażenia, z sepsą włącznie.

Badania szwajcarskie (Hamel i in., 2004) przedstawiają jednak odmienny punkt widzenia: użycie setonu pozwala na minimalne manipulowanie w okolicy przetoki i ogranicza dolegliwości, dodatkowo technika ta może być użyta ambulatoryjnie, bez podawania środków znieczulających. Autorzy jednak nie przedstawili powikłań stosowanej przez siebie metody.

Wieloletnie doświadczenia w leczeniu operacyjnym przetok okołodbytniczych przedstawiono w doniesieniu autorów z Włoch (Pagano i in., 2004). Stosowali oni przede wszystkim rozcięcie przetoki lub jej wycięcie z następowym użyciem setonu. Ze względu na ryzyko wystąpienia nietrzymania stolca, rozcięcie zwieracza odbytu wykonywali tylko w odosobnionych przypadkach. Wyniki ich badania przedstawiały się następująco: całkowite wyleczenie uzyskano u 90% chorych, powikłania mniejszego stopnia wystąpiły u 11% pacjentów. Nie obserwowano ciężkich powikłań, takich jak utrwalone nietrzymanie stolca, chociaż pojawiało się przejściowo u niektórych chorych. Zatem leczenie operacyjne przetoki okołodbytniczej musi być definitywne z jednoczesnym uniknięciem uszkodzenia mięśnia zwieracza odbytu.

Najtrudniejszą technicznie metodą leczenia operacyjnego i nie zawsze możliwą do wykonania jest zastosowanie anorektoplastyki z wykorzystaniem przesuniętego, uszypułowanego płata błony śluzowej odbytnicy (*rectal mucosal advancement flap*) lub przesuniętego płata anodermę, którym zamyka się otwór wewnętrzny przetoki (Sowula i Wala, 2000). Kanał przetoki w części pozazwieraczowej można leczyć przez jego wycięcie lub drenaż po uprzednim wyłżeczowaniu. Korzystny w takim postępowaniu jest fakt nieprzecinania zwieraczy oraz skrócenie czasu leczenia.

Athanasiadis i wsp. przedstawili wyniki badania prospektywnego (Athanasiadis i in., 2004), obejmującego 90 chorych leczonych w latach 1995-1999 z powodu przetoki przezwieraczowej. Chorym zamykano ujście wewnętrzne przetoki bez mobilizacji tkanek, tzn. bez przesuwanego płata błony śluzowej z trzywarstwowym, beznapięciowym zszyćciem (zamknięcie błony śluzowej, warstwy podśluzowej oraz wewnętrznego i zewnętrznego zwieracza odbytu). Po zabiegu u 6% chorych wystąpiło nietrzymanie stolca, a u 14% pacjentów stwierdzono rozejście się linii szwu. Autorzy proponują tę metodę jako bezpieczną i skuteczną, dającą dobre efekty funkcjonalne, z niewielkim ryzykiem rozejścia w linii szwu.

Przeciwnego zdania są natomiast lekarze z Wielkiej Brytanii (Thompson, 1962), którzy przeprowadzili w latach 1987-2001 46 takich zabiegów, nie uzyskując lepszych efektów niż w przypadku przesuniętego płata błony śluzowej. Niekorzystny wynik leczenia dotyczył aż 35% chorych.

Szczególnymi postaciami przetok okolicy okołodbytniczej, wymagającymi oddzielnego traktowania, są przetoki odbytniczko-pochwowe (Góral, 1993). W ich leczeniu operacja składa się najczęściej z następujących etapów: całkowitego rozcięcie przegrody odbytniczko-pochwowej, zamknięcia otworu przetoki wypreparowanymi płacami śluzówki odbytnicy i pochwy, zamknięcia przegrody odbytniczko-pochwowej wraz z plastyką mięśni dna miednicy.

Inną szczególną postacią przetoki okolicy odbytniczko-odbytowej jest przetoka odbytniczko-pochwowej powstała po radioterapii przezpochwowej (Góral, 1993). W jej leczeniu często konieczne jest wykonanie odbarczającej kolostomii jako pierwszy etap postępowania chirurgicznego. Przetoki wysokie i pozazwieraczowe można leczyć z dojścia kroczonego, połączonego z drenażem przez skórę w sąsiedztwie odbytu, lub z dojścia brzuszne-

go, które umożliwia dokładne zamknięcie otworu przetoki i pokrycie go np. siecią. W niektórych przypadkach należy rozważyć także resekcję odbytnicy i zespolenie okrężniczo-odbytnicze lub okrężniczo-odbytowe.

W uzasadnionych przypadkach powinno się prowadzić leczenie chirurgiczne pacjentów zakażonych wirusem HIV, choć z uwagi na specyficzne okoliczności chirurg powinien się zaznajomić z charakterystycznymi objawami i zasadami gojenia się ran pooperacyjnych u tych chorych. Czas przeżycia po takim leczeniu i gojenie się 94% ran okolicy odbytowo-odbytniczej uzasadniają takie postępowanie (Miles i in., 1990).

W przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna (*Crohn disease*, CD) leczenie chirurgiczne podejmowano w typowy sposób w fazie remisji choroby (Rosen, 1994). W 1998 roku po wprowadzeniu do terapii infliksimabu poprawiła się skuteczność leczenia zachowawczego CD. Infliksimab to pierwszy preparat biologicznego chimerycznego przeciwciała blokującego wybiórczo czynnik martwicy nowotworu *alfa* (*tumor necrosis factor alfa*, TNF- $\alpha$ ). Powoduje on zwiększenie odsetka indukcji i podtrzymania remisji, trwałe efekty związane z procesami gojenia błony śluzowej i zamknięciem przetok okołodbytniczych oraz znaczącą poprawę jakości życia chorych na CD (Freeman, 2012; Sono i in., 2012). W leczeniu oprócz infliksimabu znajdują zastosowanie: antybiotyki (metronidazol i ciprofloksacyna), leki immunomodulujące- analogi puryn (6-merkaptopuryna, azatiopryna), takrolimus (Sandborn i in., 2003, Crandall i in., 2009).

Takrolimus (Sandborn i in., 2003) jest inhibitorem kalcyneuryny, którego mechanizm działania podobny jest do mechanizmu cyklosporyny. W przeprowadzonych badaniach po zastosowaniu tego preparatu, uzyskano zamknięcie co najmniej połowy przetok u 43% badanych w porównaniu do *placebo*. Jednak po dziesięciodniowej obserwacji w badanych grupach nie stwierdzono różnic w liczbie całkowitych remisji w grupie leczonej i w grupie otrzymującej *placebo*.

Zastosowanie infliksimabu stało się standardem leczenia postaci CD przebiegającej z przetokami oraz powikłaniami pozajelitowymi. Ogromna skuteczność leczenia tym preparatem skłoniła naukowców do poszukiwań innych związków hamujących lub blokujących działanie TNF-  $\alpha$ . Wśród nich należy wymienić: CD 571- zawierający niewiele ponad 5% komponentów mysich (Hanauser i in., 2003), CDP 870- będący fragmentem humanizowanego przeciwciała przeznaczonego do podawania podskórnego (Winter i in., 2003), Etanercept (Van Assche i in., 2005), Certolizumab pergol- fragment przeciwciała przeciwko TNF-  $\alpha$  Fab połączony z glikolem polietylenowym (Van Assche i in., 2005), Wizilizumab- humanizowane przeciwciało przeciw CD3, którego mechanizm działania polega na indukcji procesu apoptozy aktywowanych limfocytów T i hamowaniu receptora chemokin CXCR3, Adalimumab (Targan i in., 2005).

Adalimumab (Shen i in., 2004) jest w pełni ludzkim monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1, wiążący zarówno krążącą, jak i błonową postać TNF-  $\alpha$ . Mechanizm jego działania polega na indukcji apoptozy limfocytów T i monocytów odpowiedzialnych za produkcję TNF. Wykazuje znacznie mniejszą immunogenność niż infliksimab i dlatego obserwuje się zmniejszoną liczbę powikłań związanych z podawaniem tego leku oraz brakiem obecności przeciwciał przeciw jego komponentom. W badaniu doświadczalnym przeprowadzonym przez Hanausera i wsp. (Hanauser i in., 2004), którzy podawali preparat przez 2 tygodnie chorym z 3 grup zróżnicowanych pod względem dawki leku w porównaniu z *placebo*, stwierdzono że po 4 tygodniach obserwacji remisję uzyskano u 30% pacjentów, podczas gdy w grupie kontrolnej u 12% chorych. Shen i in. (Shen i in., 2005) ocenili skuteczność indukcji apoptozy przez adalimumab i porównali ją z infliksimabem. Wyniki doświadczenia były następujące: adalimumab w warunkach *in vitro* indukuje apoptozę aktywowanych monocytów CD33+ w takim samym stopniu jak infliksimab, a odsetek indukowanych przez entercept monocytów jest mniejszy niż 5%.

Wciąż prowadzone są badania nad poszukiwaniem nowych leków biologicznych, wywierających efekt hamujący na inne cytokiny zapalne występujące u chorych na CD. Należą do nich (Grosh i in., 2003): Fontolizumab- humanizowane przeciwciało przeciw interferonowi gamma (IF- $\gamma$ ), Ludzkie przeciwciała przeciw interleukinie 12 (IL-12) (ABT-847), produkowanej w nadmiarze przez limfocyty Th1 w zmienionej chorobowo błonie śluzowej jelita. Zastosowanie tych preparatów pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u ponad 70% pacjentów, a u 38-54% obserwowano remisję. Do innych leków biologicznych mogących poprawić stan kliniczny chorych na CD należą: natalizumab- humanizowane monoklonalnie przeciwciało klasy IgG4, jest selektywnym inhibitorem molekuly adhezyjnej (alfa-4-integryny) spotykanej na leukocytach, zapobiegając adhezji leukocytów do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, hamuje w ten sposób rekrutację i migrację komórek zapalnych do ściany jelita (Grosh i in., 2003), sagramostim- preparat immunostymulujący, wpływający na czynnik stymulujący powstawania kolonii makrofagów (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*- GM-CSF) (Korzenik i in., 2005), alicaforfen- wybiórczy inhibitor cząsteczek przylegania ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) (Miner i in., 2005; Van Deventer i in., 2005).

Gupta (Gupta, 2004) w swojej pracy przedstawił możliwość leczenia przetoki za pomocą lokalnie stosowanej fali elektromagnetycznej. Metoda ta polega na nacięciu przetoki przy użyciu igłowej elektrody wysyłającej falę o częstotliwości radiowej (*radiofrequency* - RF) i oceny jej wpływu na patologię okolicy odbytniczo-odbytowej. Wyniki jego obserwacji są zdumiewające, albowiem spośród 180 chorych zoperowanych w ten sposób, jedynie u 2 wystąpiły nawroty przetoki, a powikłania w postaci nietrzymania stolca nie występowały. Leczenie metodą RF trwa krócej, daje mniejsze krwawienie śródoperacyjne i dobre gojenie. Czas powrotu do aktywności zawodowej po zabiegu wynosił około 5 dni, a całkowite wyleczenie rany pooperacyjnej nastąpiło w ciągu 28-40 dni.

Dla porównania należy nadmienić, że w przypadku technik konwencjonalnych (badania przeprowadzone na 232 chorych leczonych w ciągu 3 lat) czas gojenia wynosi 65-75 dni, a odsetek pacjentów, u których obserwowano nietrzymanie stolca sięgał 12-20%, u 13 % pacjentów obserwuje się opóźnione gojenie, a od 4-10% nawroty choroby (Gupta, 2004). Tak optymistyczne wyniki wymagają jednak potwierdzenia w innych badaniach przeprowadzonych z udziałem większej liczby chorych z oceną odległą.

Lekarze z ośrodka włoskiego (Filingeri i in., 2004) przedstawili porównanie metody RF z metodą diatermiczną. Wyniki ich badań były następujące: użycie fali elektromagnetycznej jest łatwiejsze do wykonania zabiegu, związane jest z mniejszym bólem pooperacyjnym z uwagi na zastosowanie niższej temperatury i krótszego czasu koagulacji, powoduje szybsze gojenie się rany pooperacyjnej.

## Podsumowanie

Przetoka okołoodbytnicza (- przetoką odbytu) jest trudnym do leczenia i uciążliwym schorzeniem, którym zajmują się chirurdzy proktolodzy. Niejednokrotnie jest ona poprzedzona obecnością ropnia. Jego nieskuteczne leczenie sprowadza pacjentów ponownie do chirurgów ze stale bądź okresowo nawracającymi niepokojącymi objawami (ból, pieczenie, dyskomfort). Oprócz leczenia przyczynowego, jakim jest zabieg operacyjny, dołącza się szereg środków farmakologicznych zmniejszających zgłaszane dolegliwości. Na szczególną uwagę zasługuje tzw. leczenie biologiczne, które w dużym stopniu umożliwia zamknięcie powstałej przetoki (zwłaszcza w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna).

## Literatura

1. Al-Khawari H.A., Gupta R., Sinan T.S. i wsp. (2005), *Role of magnetic resonance imaging in the assessment of perianal fistulas*. Med Princ Pract. 14, 46-52
2. Arendt J., Gruk M., Rechlewicz A. (1977), *Przydatność aparatu własnego pomysłu w ocenie układu zwieraczowego odbytnicy*. Pol Przegl Chir. 49, 371-372
3. Arendt J., Trompeta J., Michalski P., Bichalski W., Bula G., Podwiński A. (2000), *Ropień okołoodbytniczy- problemy rozpoznawcze i lecznicze*. Chir Pol, 2(1), 91-101.
4. Athanasiadis S., Helmes C., Yazigi R., Kohler A. (2004), *The direct closure of the internal fistula opening without advancement flap for transsphincteric fistulas-in-ano*. Dis Colon Rectum. 47, 1174-1180
5. Bitter K., Bitterová J., Lohnert J. i wsp. (1985), *Fistulografia perianalnych fistúl ako determinujúci faktor operacnej stratégie*. Čs Radiol. 29, 374-377
6. Bodnar S., Vadusek D.B. (2000), *Standardization of anal sphincter electromyography: effect of chronic constipation*. Muscle Nerve. 23, 1748-1751
7. Bożko E., Kranc B., Kukuła A. i wsp. (1995), *Przetoki i ropnie okołoodbytnicze i (lub) okołoodbytnicze — ocena endosonograficzna*. Ultrasonogr Pol. 5, 17-21
8. Buchanan G.N., Halligan S., Taylor S. i wsp. (2004), *MRI of fistula in ano: inter- and intraobserver agreement and effects of directed education*. Am J Roentgenol. 183, 135-140
9. Buchanan G.N., Owen H.A., Torkington J. i wsp. (2004), *Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula*. Br J Surg. 91, 476-480
10. Crandall W., Hyams J., Kugathasan S., Griffiths A., Zrubek J., Olson A., Liu G., Heuschkel R., Markowitz J., Cohen S., Winter H., Veereman-Wauters G., Ferry G., Baldassano R.N. (2009), *Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 49, 2, 183-90
11. De Lorenzi D. (1997), *Anorektale Abszesse und Fisteln*. Ther Umsch. 54, 197-201
12. Dwarkasing S., Hussain S.M., Krestin G.P. (2005), *Magnetic resonance imaging of perianal fistulas*. Semin Ultrasound CT MR. 26, 247-258
13. Dziki A., Bartos M., Sygut A. (1996), *Ocena wyników leczenia przetok okołoodbytniczych*. Pol Przegl Chir. 68, 803-811
14. Eisenhammer S. (1978), *The final evaluation and classification of the surgical treatment of the primary anorectal cryptoglandular intermuscular (intersphincteric) fistulous abscess and fistula*. Dis Colon Rectum. 23, 237-254
15. Epstein J., Giordano P. (2005), *Endoanal ultrasound-guided needle drainage of intersphincteric abscess*. Tech Coloproctol. 9, 67-69
16. Filingeri V., Gravante G., Baldessari E., Casciani C.U. (2004), *Radiofrequency fistulectomy vs. diathermic fistulectomy for submucosal fistulas: a randomized trial*. Eur Rev Med Pharmacol. Sci. 8, 111-116
17. Freeman H.J. (2012), *Colitis associated with biological agents*. World J Gastroenterol. 28, 18, 1871-1874
18. Goligher J.C. (1975), *Surgery of the anus, rectum and colon*. Wyd. 3. London, Balliere Tindall
19. Goodsall D.H., Miles W.E. (1982), *Anorectal Fistula*. Dis Colon Rectum. 25, 262-278
20. Góral R. (1993), *Chirurgia okrężnicy i odbytu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 337-342, 352-356.



21. Graf D., Aeberhard P. (1995), *Darstellung perianaler und perirektaler Abszesse und Fisteln mittels endoluminaler Sonographie*. Swiss Surg. 6, 294–297; discussion 297
22. Grosh S., Goldin E., Gordon F.H. i wsp. (2003), *Natalizumab for active Crohn's disease*. N Engl J Med. 348, 24–32
23. Gruk M., Rechlewicz A., Arendt J. i wsp. (1977), *Wycięcie okołodbytniczej przetoki z jednoczasowym lub odroczonym przecięciem zwieraczy, próba klinicznej klasyfikacji*. Pol Przegl Chir. 49, 323–328
24. Gupta P.J. (2004), *Anal fistulotomy by radiofrequency*. J Nipp Med School. 71, 287–291
25. Gupta P.J. (2004), *Perspectives in medical sciences. Common anorectal conditions*. Turk J Med Sci. 34, 285–293
26. Gupta P.J. (2004), *Radio frequency fistulotomy - novel modification of the conventional technique in low anal fistula*. J Okla State Med Assoc. 97, 235–236
27. Halligan S., Healy J.C., Bartram C.I. (1998), *Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: STIR or SPIR?* Br J Radiol. 71, 141–145
28. Hamel C.T., Marti W.R., Oertli D. (2004), *Simplified placement and management of cutting setons in the treatment of transsphincteric anal fistula: technical note*. Int J Colorectal Dis. 19, 354–356, 357–358
29. Hanauer S., Lukas M., MacIntosh D. i wsp. (2004), *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF-alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease*. Digestive Disease Week, May 15–20 2004, New Orleans, USA
30. Hanauser S., Present D., Targan S. (2003), *CDP571, a humanised anti-TNF-antibody, a well-tolerated alternative in Crohn's disease patient, who have experienced hypersensitivity reactions to infliximab*. AGA Digestive Disease WEEK, May 18–21 2003, Orlando, USA
31. Herman R.M., Wałęsa P. (2000), *Badania czynnościowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego*. W: *Proktologia* (red.) K. Bielecki, A. Dziki. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. 58–75
32. Hughes E.S.R. (1960), *Chirurgia odbytu i odbytnicy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa. 61–72.
33. Iesalnieks I., Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, Schlitt H.J. (2010), *Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 16, 10, 1643–8
34. Ikenaga M, Miyazaki M, Yasui M, Mishima H, Tsujie M, Miyamoto A, Hirao M, Fujitani K, Nakamori S, Yoshitatsu S, Tsujinaka T. (2010), *A case of total pelvic exenteration and reconstruction of perianal skin defect using a VY advancement of bilateral gluteus maximus musculocutaneous flaps for anal canal cancer associated with anal fistula*. Gan To Kagaku Ryoho. 37, 12, 2650–2
35. Jones P.M., Segal S.H., Gelb A.W. (2004), *Venous oxygen embolism produced by injection of hydrogen peroxide into an enterocutaneous fistula*. Anesth Analg. 99, 1861–1863
36. Kołodziejczak M. (2003), *Ropnie i przetoki odbytu*. Wydawnictwo Medyczne Borgis. Warszawa, 9–34, 73.
37. Korzenik J.R., Dieckgraefe B.K., Valentine J.F. (2005), *Sargramostim in Crohn's disease study G. Sargramostim for active Crohn's disease*. N Engl J Med 352, 2193–2201
38. Loungrath R., Dietz D.W., Mutch M.G. i wsp. (2004), *Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate*. Dis Colon Rectum. 47, 432–436
39. Lunniss P.J., Phillips R.K. (1994), *Surgical assessment of acute anorectal sepsis is a better predictor of fistula than microbiological analysis*. Br J Surg. 81, 368–369
40. Maciejewski R., Torres K. (2007), *Anatomia czynnościowa- podręcznik dla studentów pielęgniarstwa, fizjoterapii, ratownictwa medycznego, analityki medycznej i dietetyki*. Wydawnictwo Czelej. Lublin
41. Maor Y., Chowers Y., Koller M. i wsp. (2005), *Endosonographic evaluation of perianal fistulas and abscesses: comparison of two instruments and assessment of the role of hydrogen peroxide injection*. J Clin Ultrasound. 33, 226–232
42. Mierczyński E., Kozuszek W., Kalembe J. (1963), *Wyniki doszczętnego wycięcia przetoki okołodbytniczej z jednoczasowym przecięciem zwieracza*. Pol Tyg Lek. 18, 298
43. Miles A. J., Mellor C.H., Gazzard B. i wsp. (1990), *Surgical management of anorectal disease in HIV-positive homosexuals*. Br J Surg. 77, 869–871
44. Milligan E.T.C., Morgan C.N. (1934), *Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectal fistulae*. Lancet. II, 1213–1217
45. Miner P.B., Nichols T., Schwartz H. (2005), *A phase 2 trial to assess the safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with 4g mesalamine enema for acute ulcerative colitis*. Gastroenterology. 128 (supl. 2): A-74
46. Nicholls G., Heaton N.D., Lewis A.M. (1990), *Use of bacteriology in anorectal sepsis as an indicator of anal fistula: experience in a district general hospital*. J R Soc Med. 83, 625–626
47. Ortiz H., DeMiguel M., Marzo J., Jimenez G. (2004), *Ultrasound study of anal fistulas with hydrogen peroxide enhancement*. Dis Colon Rectum. 47, 1423
48. Pagano G., Biondo G., Armaleo F. i wsp. (2004), *Complex anal fistula surgery: personal experience*. Chir Ital. 56, 523–527
49. Parks A.G. (1961), *Pathogenesis and treatment of fistula in ano*. Brit Med J. 1, 463



50. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. (1976), *A classification of fistula-in-ano*. Br J Surg. 63, 1-12
51. Pascual Miguelanez I., Garcia-Olmo D., Martinez-Puente M.C., Pascual Montero J.A. (2005), *Is routine endo-anal ultrasound useful in anal fistulas?* Rev Esp Enferm Dig. 97, 323-327
52. Pescatori M., Interisano A., Mascagni D. i wsp. (1995), *Double flap technique to reconstruct the anal canal after concurrent surgery for fistulae, abscesses and haemorrhoids*. Int J Colorectal Dis. 10, 19-21
53. Podnar S., Mrkaic M., Vadusek D.B. (2002), *Standardization of anal sphincter elektromyography: quantification of continuous activity during relaxation*. Neurourol Urodyn. 21, 540-545
54. *Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons*. Dis Colon Rectum. (1996), 39, 1361-1362
55. Rao S.S., Hatfield R., Soffer E. i wsp. (1999), *Manometric tests of anorectal function in healthy adults*. Am J Gastroenterology. 94, 773-783
56. Rosen L. (1994), *Anorectal abscess-fistulae*. Surg Clin North Am. 74, 1293-1308
57. Sandborn W.J., Present D.H., Isaacs K.L., i wsp. (2003), *Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomised, placebo-controlled trial*. Gastroenterol. 125, 380-388
58. Sangwan Y.P., Schoetz D.J. Jr, Murray J.J. i wsp. (1996), *Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment*. Dis Colon Rectum. 39, 529-535
59. Schaefer O., Lohrmann C., Kreisel W. i wsp. (2005), *Differentiation of perianal fistulas with digital subtraction magnetic resonance fistulography*. Inflamm Bowel Dis. 11, 383-387
60. Schaefer O., Lohrmann C., Langer M. (2004), *Assessment of anal fistulas with high-resolution subtraction MR-fistulography: comparison with surgical findings*. J Magn Reson Imaging. 19, 91-98
61. Seow-Choen F., Nicholls R.J. (1992), *Anal fistula*. Br J Surg. 79, 197
62. Shen C., Assche G.V., Colpaert S. i wsp. (2005), *Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept*. Aliment Pharmacol Ther. 21, 251-258
63. Shen C., Maerten P., van Assche G. i wsp. (2004), *A fully human anti-TNF mAb adalimumab (D2E7) induces caspase-dependent apoptosis of human peripheral blood monocytes and T Cells*. Gastroenterol. 126 (suppl 2), A-153
64. Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y. (2012), *Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease*. Cytokine. 2012 May 24.
65. Sowula A., Wala I. (2000), *Anorektoplastyka w leczeniu trudnych przetok odbytu*. Pol Przegl Chir. 72, 960-966
66. Starý L, Klementa I, Zboril P, Skalický P, Svach I, Neoral C. (2010), *Potential of transanal endoscopic microsurgery*. Rozhl Chir. 89, 12, 770-3
67. Starzewski J.J., Lorenc Z., Pawełczyk I. (2000), *Functional results of division of an external anal sphincter followed by one stage reconstruction in the operation of a high anal and low anorectal fistulas*. Nowa Medycyna. 103, 46
68. Szyszko T.A., Bush J., Gishen P. i wsp. (2005), *Endoanal magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: a comparison of STIR with gadolinium-enhanced techniques*. Acta Radiol. 46, 3-8
69. Targan S.R., Salzberg B.A., Mayer L. (2005), *A phase I-II study: Multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids (ivsr-Uc)*. Gastroenterology. 128 (supl. 2): A-75
70. Thompson H. (1962), *The orthodox conception of fistula-in-ano and its treatment*. Proc R Soc Med. 55, 754-756
71. Thomson W.H., Fowler A.L. (2004), *Direct appositional (no flap) closure of deep anal fistula*. Colorectal Dis. 6, 32-36
72. Triantafillidis J.K., Pomonis E., Emmanouilidis A. i wsp. (1998), *Surgery for ulcerative colitis in Greece: clinicoepidemiological features and long-term outcome of 69 consecutive patients*. Hepatogastroenterology. 45, 961-968
73. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. (2005), *Medical treatment of inflammatory bowel diseases*. Curr Opin Gastroenterol. 21, 443-447
74. Van Deventer S.J., Volfova M., Flisiak R. (2005), *A phase 2 dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis*. Gastroenterol. 128 (supl. 2): A-74
75. Vrzgula A., Bober J., Val'ko M. (1996), *Riesenie analneho abscesu a fistuly sucasne*. Rozhl Chir. 75, 219-221
76. Whiteford M.H., Kilkenny J., Hyman N. i wsp. (2005), *Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised)*. Dis Colon Rectum. 48, 1337-1342
77. Winter T., Wright J., Grosh S. (2003), *Intravenous CDP870, a humanised anti-TNF antibody fragment, in patient with Crohn disease- an exploratory study*. AGA Digestive Disease WEEk, May 18-21 2003, Orlando, USA
78. Zmora O., Neufeld D., Ziv Y. i wsp. (2005), *Prospective, multicenter evaluation of highly concentrated fibrin glue in the treatment of complex cryptogenic perianal fistulas*. Dis Colon Rectum. 25, PMID: 16258708

## SECTION II. PRACTICE IMPLEMENTATIONS

### THE PERIRECTAL FISTULA – NATURE AND TREATMENT

Human and Health, Issue 1 (VI), 2012

Marek Tomaszewski <sup>1,2</sup>, Monika Tomaszewska <sup>3</sup>, Grażyna Olchowik <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> The Human Anatomy Department of the Medical University in Lublin

<sup>2</sup> The Pope John Paul II State School of Higher Education in Biała Podlaska

<sup>3</sup> The 1st Medical Radiology Institute of the Medical University in Lublin

<sup>4</sup> The Department of Biophysics of the Medical University in Lublin

**Abstract:** A perirectal fistula (anal fistula) is a troublesome and hard-to-treat condition, dealt with by proctology surgeons. The sources of this condition are ascribed to an infection of the crypts of Morgagni and of entering the perirectal glands of Hermann which spreads to the adjacent anal and rectal tissues. Other possible sources of the anal region fistula can be ascribed to the complications in the course of non-specific bowel inflammations: Crohn's disease (ca. 4% patients) or ulcerative colitis (1.5% patients). This article has been drawn up on the basis of the current state of the art in diagnostic methods and methods of preventing the manifestation of the aforementioned disease.

**Key words:** perirectal fistula, Crohn's disease, biological treatment

#### Introduction

A fistula is a passageway which connects cavernous organs or deeper organs or tissues (bone or joint cavities, colon, the pancreas) with the skin surface (Goodsall and Miles, 1982). It can develop due to developmental defects (– congenital) or post-traumatic (– arteriovenous connection) or postoperative complications (e.g. duodenal fistula after gastric resection) i.e. – acquired. Lastly, it manifests as a connection developed due to an inflammation (acute, chronic, suppurative, specific) which encompasses adjacent organs (e.g. between stomach and transverse colon or between rectum and vagina). Acquired fistulas can include artificial fistulas, which are the effect of an intentional medicinal intervention (e.g. intestinal anastomosis or cholecystoduodenostomy). Fistulas can be divided into external and internal types, depending on the place of its opening (Starý et al., 2010; Iesalnieks et al., 2010).

The perirectal fistula (anal fistula) (Arendt et al., 2000; Hughes, 1960) is a troublesome and hard-to-treat condition, dealt with by proctology surgeons. The perirectal fistula is a narrow track lined with inflamed granulation tissue, which has its internal opening in rectum or in the anal canal (usually in an anal crypt), and its external opening on the skin surface or anoderm. As early as in the 5th century BC, Hippocrates highlighted the importance of an early incision of the abscess and the necessity to prevent the premature closure of the fistula.

#### Etiology

The reasons for the development of perirectal fistulas are usually ascribed to the spread of an infection of the crypts of Morgagni and of entering the perirectal glands of Hermann which spreads to the adjacent anal and rectal tissues (Arendt et al., 2000; Goodsall and Miles, 1982; Kołodziejczak, 2003). Most often, we deal with mixed bacterial flora with participation of the Gram-negative (*Escherichia Coli*) and anaerobic bacteria (*Bacteroides Fragilis*) (Dziki et al., 1996). It is considered that due to an acute inflammation of this area, an abscess forms (which often precedes the formation of a fistula), while chronic inflammation leads to the development of a perirectal fistula (De Lorenzi, 1997; Schaefer et al., 2004).

The secondary causes of the formation of a fistula of the rectal area include (Arendt et al., 2000; Goligher, 1975; Kołodziejczak, 2003; Miles et al., 1990; Parks, 1961; "Practice parameters for the treatment of fistula-in-ano", The Standards Practice Task Force, The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996, Rosen, 1994; Sangwan et al., 1996; Triantafillidis et al., 1998): large-intestine inflammatory diseases, including Crohn's disease complications (ca. 4% of patients) or ulcerative colitis (1.5% of patients); specific large intestine infections, skin and subcutaneous tissue infections (lymphoma, tuberculosis); HIV infection (15% of all anorectal diseases); the spread of an infection in the course of anal cleft, thrombosed haemorrhoids, pilonidal cyst, perianthitis of sacrum, coccyx or ischium; inflammations encompassing pelvis minor; Bartholin's gland inflammation; pilonidal cyst; injuries and wounds of anus and rectum; acute radiation changes; the presence of foreign-bodies or anus and rectum tumours (Iesalnieks et al., 2010).

## Classification

There are many methods of classification perirectal fistulas, which focus on the external and internal opening of the fistula and the course of the fistula track in relation to the anal sphincters.

Goodsall and Miles (Goodsall and Miles, 1982) divided the perirectal fistulas into three groups: the complete fistula (with two openings: through skin externally, and through mucous membranes internally), the blind external fistula (whose external opening remains invisible) and the blind internal fistula (whose internal opening remains invisible). These were further subdivided depending on the course of the fistula track into subcutaneous, submuscular and submucosal.

Milligan and Morgan (Milligan and Morgan, 1934) divided fistulas into submucosal, subcutaneous and complex. Complex fistulas were further divided depending on their location with reference to the anorectal ring into: low – with the main track passing circularly from the crypts, high – with the main track passing upwardly, anorectal – starting above the anorectal ring (with internal opening into rectum, with no internal opening and with internal opening below the anorectal ring).

Thompson (Thompson, 1962) introduced the concept of simple and complex fistulas. By a complex fistula he understood such fistulas which have their initial opening above the anorectal ring or those which encompass  $\frac{3}{4}$  of the sphincter ani externus muscle. He classified other fistulas as simple.

Goligher (Goligher, 1975) divided high anorectal fistulas into ischiorectal (– infralelevator), penetrating into the ischioanal fossa and pelvirectal (– supralelevator), penetrating to the tissues located above the levator ani.

Currently, the fistula classification proposed by Parks (Parks et al., 1976) is the most common. It was created on the basis that perirectal fistulas develop in the crypts of Morgagni with consideration of the direction and in relation of the track to the sphincters and the levator ani. Depending on the course of the fistula track, they were divided into intersphincteric, trans-sphincteric, suprasphincteric and extrasphincteric.

Eisenhammer (Eisenhammer, 1978) stated that all suprasphincteric and extrasphincteric fistulas are of iatrogenic origin, associated with a careless surgical procedure and not with the infection of the crypts of Morgagni. He divided fistulas into low intermuscular, high intermuscular and intermuscular–trans-sphincteric–ischiorectal.

Rosen (Rosen, 1994) devised the following division of perirectal fistulas: superficial (in relation to subcutaneous fistulas), simple (with a blind track in the intersphincteral space and trans-sphincteral fistulas with a track with an uncomplicated course and an identifiable internal opening), complex and recurring.

Gruk (Gruk et al., 1977) introduced the following way of dividing perirectal fistulas: low (when their internal opening is located below or in the pectinate line, yet the fistula track runs below this line), high (when the internal opening is located above the pectinate line or on its level, yet by the fistula track running in the sphincters' bundles above this line or on its level but on the front anal wall).

## Diagnostics

Many a time, perirectal fistula can be preceded by the presence of an abscess (Korzenik et al., 2005; Rosen, 1994). Its ineffective treatment forces patients with constant or periodical pus discharge, aburning sensation, discomfort or skin irritation in the anal area back to surgeons. What is more, an unprofessional closure of the external fistula opening can lead to the formation of a recurring abscess and severe pain in this area.

In order to confirm the diagnosis of a perirectal fistula, we can utilise endorectal ultrasound, fistulography, MR and CT imaging in pre-operational diagnostics. Fistulography (Bitter et al., 1985) consists of the administration of a contrasting agent into the external opening of the fistula. This enables the effective localisation of the internal opening in 17-25% of cases, and concerning fistulas with their location and course at the beginning in posterior crypt, in 90%. Furthermore, in 48% of cases, the fistulogram allows an efficient assessment concerning the presence of additional pathologies and changes related to previous surgical interventions, which is why it is so incredibly useful in diagnosing recurring fistulas.

Endorectal ultrasound (ERUS) (Božko et al., 1995; Graf and Aeberhard, 1995; Maor et al., 2005; Pascual Miguelanez et al., 2005) is a perfect examination enabling doctors to perform the imaging and differential diagnosis of sphincter insufficiency, abscesses and perirectal fistulas. Owing to such an examination, it is possible to perform an interim pre-operational classification of the fistula and define its location and the track course in respect of the rectal sphincters. It is estimated that the efficiency of such an examination equals 53%.

In order to perform an even more precise examination of the pathologies of the lower gastrointestinal tract, the ultrasound can be aided by the administration of a hydrogen peroxide solution (Ortiz et al., 2004). Such an injection, aside from showing the track and internal opening of the fistula, allows the depiction of its additional branches in 30% of cases (Maor et al., 2005). One should be advised though that there is a possibility of the occurrence of a life-threatening venous embolism. This can happen in a situation where the fistula track is located in the vicinity of venous areas (Jones, 2004).



Subtraction MR-fistulography with an intravenously-administered contrasting agent (gadobenate dimeglumine Gd-BOPTA) is one of the most accurate diagnostic methods. The image acquired owing to the utilisation of this method is 90% consistent with the intraoperative image. Furthermore, this method enables the doctors to detect fistulous and abscess complexes, developed, e.g. in the course of Crohn's disease (Schaefer et al., 2004). It works wonders should there be any doubts concerning the diagnosis of a fistula, in association with the anal glands inflammation and in the presence of an abscess (Dwarkasing et al., 2005). What is more, it not only shows the fistula itself, but also enables a precise differentiation of the surrounding tissues and the intensity of the inflammation, which in turn allows the determination of a suitable surgical margin (Al-Khawari et al., 2005; Schaefer et al., 2005). Despite its accuracy, the method is not widely used, due to the lack of long-term results and high implementation costs (Buchanan et al., 2004).

One of the better examinations, well-adjusted to the examination of anus anatomy and providing a reliable description of abscesses and fistulas of the rectal area, is the STIR (short-tau inversion-recovery) sequence MRI with the utilisation of an endorectal coil (Halligan et al., 1998; Szyszko et al., 2005). Its high sensitivity is perfect for the imaging of the internal opening of the fistula, fistula track, rectal sphincters and in the diagnostics of anorectal abscesses of unclear etiology (subcutaneous, perirectal, ischiorectal, intersphincteral and supralelevator abscesses). The diagnostic value of the CT in the perirectal fistula diagnostics is considered to be lower than the one of the MRI and endorectal ultrasound. ("Practice parameters for the treatment of fistula-in-ano", The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996).

Microbiological culture testing of the secretion from a fistula is also of substantial importance. By uncovering the microbial etiology, we can apply a suitable targeted treatment (targeted antibiotic therapy) (Lunniss and Phillips, 1994; Nicholls, 1990). What is more, a detailed assessment of the bacterium species has its use in prognostics, as cultured intestinal bacteria in the collected specimen from the perirectal abscess make it possible to predict 30% of the relapses connected with the presence of a fistula.

A surgical procedure can be technically difficult and requires a lot of experience and precise knowledge of the anorectal area anatomy. Before commencing surgical treatment it is necessary to assess the rectal sphincters' activity. In order to perform this, one can use anorectal manometry and electromyography.

Anorectal manometry consists of the measuring of pressure in the rectal ampulla and rectal sphincters area (the activity of internal and external rectal sphincter) by means of specialist surveying probes (Arendt et al., 1977; Herman and Wałęsa, 2000; Rao et al., 1999). There are two types of such an examination – static (pressure measurements in fixed places) and dynamic (pressure measurement during the passage of the probe through the rectal sphincter area). This technique is used in the diagnostics of fecal incontinence and chronic constipations, in the assessment of the postoperative condition and in suspicion of ailments requiring surgical treatment.

Electromyography (EMG) consists of the assessment of the myographic activity of the external rectal sphincter and the puborectalis muscle at rest, random flexion of the sphincter and fecal urgency (Bodnar and Vadusek, 2000; Herman and Wałęsa, 2000; Podnar et al., 2002). The examination is performed with the application of thin needle electrodes which are placed parallel to the anal canal and transmit information to a special recorder.

Intraoperative diagnostics is the most important factor in deciding about the method of treatment (Góral, 1993). Consecutive crypts are examined with an anoscope and proctosigmoidoscope in order to determine the location of the external and internal openings of the perirectal fistula and to determine the course of its track in relation to the rectal sphincters (so-called fistula probing). Furthermore, an attempt is made to assess the fistula track with suitable probes. In this process, it is advisable to remember about Goodsall's rule, pursuant to which the external openings located towards the back from the transversal line running through the anus and towards the front from that line, but at a distance exceeding 3 cm from the anus margin, are taking a curved course to the posterior crypt. All the other external openings usually have the fistula's canal running straight radially towards the closest anterior crypt (Goodsall and Miles, 1982). Such an examination must be performed with great care to make sure it will not cause the formation of a false fistula track or internal opening. To expose the internal opening during endoscopy it is possible to administer to the fistula's external opening oxygenated water (Ortiz et al., 2004) or methyl blue, which due to its tissue colouring makes it difficult to repeat the examination.

## Treatment

The methods of procedure in the treatment of perirectal fistulas depend on (Góral, 1993): the fistula type, diagnosis, experience, specific knowledge of the anorectal anatomy, the preferences of the operating surgeon and the ability to choose a suitable method. The appearance of a perirectal fistula is connected with chronic infections, recurring abscesses and anorectal area pain. Aside from the causal treatment, which means a surgical procedure, ointments containing opioid agents, xylocaine, tetracaine hydrochloride, cinchocaine which alleviate pain, deadly nightshade (*atropa belladonna*) preparations bringing relief in the event of sphincter contraction

and silver nitrate, which stimulates fistula's healing, have been used for years to alleviate the symptoms reported by patients (Loungnarath et al., 2004).

According to the latest reports, the application of ketanserin gel and a mixture of 5% solutions of prilocaine and lidocaine or of the combination of policresulen with cinchocaine allows the acceleration of the healing process and reduction in pain (Gupta, 2004). Fibrin glue is used as well in the conservative treatment of the perirectal fistula. Retrospective treatment, performed on 46 patients, revealed low effectiveness (31% patients cured) of fibrin glue and high incidence of recurrence. However, as there are no contraindications for its application, no complications, and as it is easy to use, the authors advise the use of fibrin glue as the first method in treating anal fistula (Loungnarath et al., 2004). Zmora et al. (Zmora et al., 2005) achieved 53% successful treatment rate with the use of fibrin glue, and in 29% of cases patients' local condition improved. In the remaining cases surgical treatment was necessary.

According to the American Society of Colon and Rectal Surgeons (Whiteford et al., 2005), the procedure in the case of a perirectal abscess should consist of an incision, drainage and preventing relapses caused by the premature incision closure. This last recommendation entails a long incision, the removal of a skin fragment and the placement of a drain or seton. Additionally, an antibiotic should be administered to patients with the following factors increasing the risk of an infection (immunosuppression, diabetes): previous bacterial endocarditis or cardiosurgical procedure, congenital heart defects, valve defects, hypertrophic cardiomyopathy or mitral valve prolapse. In the remaining cases therapy with antibiotics is not advisory, as there is no decrease in relapse incidence and time of treatment.

To prevent the development of a perirectal fistula, Epstein and Giordano described the method of the trans-sphincteric abscesses drainage under ERUS control (Epstein and Giordano, 2005). It is possible that this method will be widely used in the future, due to its low risk of sphincteral damage compared to the traditional abscess incision.

In the case of the lack of pus discharge (the so-called symptomless fistula), extensive surgical procedures are not advised. Such conditions do not require any therapeutic procedures.

The most fundamental method of treating perirectal fistulas is a surgical procedure ("Practice parameters for the treatment of fistula-in-ano", The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996; Whiteford et al., 2005). Its basic methods include the incision of a fistula, the removal of granulation tissue and the application of fibrin glue; the excision of a fistula together with the internal opening or with sphincters cut and their following suture; the excision of a fistula with the gradual cutting of sphincters with a seton; the closure of the internal opening with a mucosal advanced flap or anoderm with re-tunnelisation of the fistula track. However, as this kind of treatment results in a significant percentage of complications, there is still a need for new methods (Gupta, 2004). Therefore, the choice of a fitting method of treatment is of pivotal importance in the minimisation of the chance of complication occurrence, which can include the fistula relapse or fecal incontinence.

The method of perirectal fistula treatment depends on the location of the external opening and the course of its track. Before proceeding with a surgical procedure, the following recommendations should be observed (Mierczyński et al., 1963): determine the thickness of the lamina muscularis mucosae of the sphincters which were included by the fistula track, avoid cutting the deep part and the superior circumference of the superficial part of the external sphincter (particularly among women, whose superior part is less developed) and the anarectal ring. The internal sphincter as well as the subcutaneous part of the external sphincter can be cut with no risk of any unpleasant consequences (Starý et al., 2010, Ikenaga et al. 2010).

Cutting or excision of the fistula is performed in the treatment of superficial, intersphincteral and low trans-sphincteral fistulas (De Lorenzi, 1997; Dziki et al., 1996). However, using this technique in low trans-sphincteral fistula treatment is limited by some exceptions, i.e. women with anterior fistulas, diabetics and patients with weakened sphincters.

Fistula excision is a rarely-recommended method, as the surgical wound is larger and requires significantly more time to heal. Moreover, fecal incontinence is three times more frequent after fistula excision than after its cutting, and the relapse incidence is similar in both groups. ("Practice parameters for the treatment of fistula-in-ano", The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons, 1996). Fecal incontinence after fistula cutting and excision is related mainly to the healing period of the wound and the formation of a groove-like scar. Our surgical experience did not confirm the more frequent incidence of complications after fistula excision than after its cutting. That is why in low perirectal fistula treatment, most often, we performed their radical excision.

Another group requiring different procedures includes patients diagnosed with (De Lorenzi, 1997, Dziki et al., 1996, Pescatori et al., 1995, Sowula and Wala, 2000, Starzewski et al., 2000, Vrzgula et al., 1996) high trans-sphincteral fistula; extrasphincteral fistula; (women) with superior fistula; additional inflammation illnesses; low immunity (e.g. HIV-positive); (the elderly) with weakened function of sphincters; unidentified relation of the fistula's

track to sphincters; with numerous fistulas; previous operations of perirectal fistulas and damaged sphincters. In the case of patients fulfilling the above-mentioned criteria, other treatment possibilities should be considered (De Lorenzi, 1997, Dziki et al., 1996, Pescatori et al., 1995, Sowula and Wala, 2000, Starzewski et al., 2000, Vrzgula et al., 1996, Whiteford et al., 2005): seton placement, the removal of necrosed tissues, the transformation of extrasphincteral fistula into a submucosal one, preparing and moving the rectal mucosal flap or anoderm or fistula excision with simultaneous cutting and the reconstruction of the anus external sphincter.

There are various methods of treatment using a seton. In one of these, a seton irritating the fistula wall causes fibrination in the surrounding tissue. In another, the external sphincter is gradually cut using a seton. It is possible to apply fixed tension to the rubber seton or the gradual cutting of the sphincter by moving the seton alone. Another of the most commonly-used methods, though not advised, is the application of a slowly-removed seton without cutting the sphincter (Buchanan et al. 2004). The effectiveness of this method equals 75%; unfortunately, there is 80% complication incidence, 65% of which require a surgical procedure. In 30% of cases there is temporary-, and in 2-15% of cases - permanent fecal incontinence (Whiteford et al., 2005). This technique entails a large risk of relapse, higher than in the two-stage seton fistulotomy (Dziki et al., 1996) and complications in a form of infection or even sepsis.

However, Swiss researchers (Hamel et al., 2004) focus on a different point of view: the utilisation of a seton allows minimal manipulation in the fistula area and alleviates the ailment. What is more, this technique can be used in out-patient's clinic treatment, without the application of anaesthesia. It is worth noting though, that the authors did not present the complications resulting from such a method of treatment.

Italian authors have also presented their long-standing experience in the surgical treatment of perirectal fistulas (Pagano et al., 2004). In their procedures, they implemented mostly fistula cutting or its excision with subsequent seton use. Bearing in mind the risk of fecal incontinence, they performed sphincter cutting only in isolated cases. The results of their research are as follows: 90% of patients made a full recovery, while lesser complications appeared in 11% of the patients. No severe complications, like permanent fecal incontinence, were observed, though it appeared transitionally in some patients. Therefore, the surgical treatment of perirectal fistulas has to be final with the simultaneous avoidance of damage to the rectal sphincter.

Anorectoplastics using a rectal mucosal advancement flap or an anoderm advancement flap to cover the internal opening of the fistula is the most technically-demanding, and not always possible, method of surgical treatment (Sowula and Wala, 2000). The fistula track in the extrasphincteral part may be treated by its excision or drainage after previous curettage. The fact of the sphincters not being cut in such a procedure is beneficial to the patient and decreases the time of treatment.

Athanasiadis et al. revealed their findings of prospective studies (Athanasiadis et al., 2004), which included 90 patients treated in the years 1995-1999 for trans-sphincteral fistula. The patients underwent the procedure of closing the internal fistula opening without tissue mobilisation, i.e. without the advancement flap, but with a three-layer, non-staggered closure of mucosa, submucosa, internal, and external anal sphincters. After the procedure, 6% of the patients experienced fecal incontinence, and 14% suture line dehiscence. The authors deem this method as safe and efficient, and yielding good functional results with a small risk of suture line dehiscence.

There are, however, those who think otherwise. Surgeons in Great Britain (Thompson, 1962), performed 46 such procedures in years 1987-2001 and did not achieve better results than in treatment with the mucosal advancement flap. The results were unfavourable in 35% of cases.

A particular form of perirectal fistula which requires separate treatment is a rectovaginal fistula (Góral, 1993), treatment of which most frequently involves the following operation stages: a full cut of the rectovaginal fascia; closing the fistula opening with prepared vaginal and rectal mucosal flaps; and closing the rectovaginal fascia including the plastic surgery of the pelvic floor muscles.

Another special form of the rectovaginal fistula occurs after transvaginal radiotherapy (Góral, 1993). In its treatment it is often necessary to perform a decompressing colostomy as the first stage of the surgical procedure. High and extrasphincteral fistulas can be treated from the perineal approach connected with drainage through the skin adjoining the anus or from the abdominal access, which allows the precise closing of the fistula opening and its coverage, for example with a rete. In some cases it is also necessary to consider rectal resection and colorectal or coloanal anastomosis.

Surgical treatment of HIV-positive patients must be carried out in justified cases; however, the surgeon should, due to the patient's unusual condition, become familiar with the symptoms and principles of postoperative wound healing characteristic of those cases. The survival time after such treatment and the healing of 94% of the wounds in the anorectal area justifies such procedures (Miles et al., 1990).

In the case of Crohn's disease, surgical treatment should be performed in the regular way in the disease-remission stage (Rosen, 1994). In 1998, after the introduction of infliximab to the therapy, the effectiveness of the conservative treatment of CD improved. Infliximab is the first preparation of the chimeric antibody against tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ). It contributes to the increase in the percentage of induction and remission

maintenance and leads to the achievement of permanent effects in the process of mucous membrane healing and perirectal fistula closure and to a substantial improvement in the quality of life of patients with CD (Freeman, 2012; Sono et al., 2012). Apart from infliximab, there are other medications which are used in such therapy, e.g. antibiotics (metronidazole and ciprofloxacin), immunomodulating drugs – purine analogues (6-mercaptopurine, azathioprine), tacrolimus (Sandborn et al., 2003, Crandall et al., 2009).

Tacrolimus (Sandborn et al., 2003) is a calcineurin inhibitor, whose mechanism works in a similar fashion to the one of cyclosporine. The research performed after the application of this preparation revealed the closure of at least half of fistulas in 43% of the patients, in comparison with placebos. However, after a 10-week-long observation, there was no difference noted in the number of total remissions in the groups treated and those who had received a placebo.

The application of infliximab has become standard in the treatment of CD with fistulas and extracolonic complications. The incredible efficacy of such medication has induced scientists to look for other compounds inhibiting or blocking the activity of TNF- $\alpha$ . There are at least a couple of such compounds worth mentioning, including: CDP 571 – which contains slightly more than 5% of mouse components (Hanauser et al., 2003), CDP 870 – which is a part of a humanised antibody devised for subdermal application (Winter et al., 2003), etanercept (Van Assche et al., 2005), certolizumab pegol – a fragment of an anti-TNF- $\alpha$  Fab antibody linked to polyethylene glycol (Van Assche et al., 2005), Visilizumab – a humanised anti-CD3 antibody, which is characterised by the ability to induce apoptosis selectively in activated T-cells and the inhibition of the CXCR3 chemokine receptor, adalimumab (Targan et al., 2005).

Adalimumab (Shen et al., 2004) is a fully human IgG1 monoclonal antibody which binds both circulating and mucosal TNF- $\alpha$ . It induces the apoptosis of T cells and monocytes responsible for the production of TNF. It is characterised by a much weaker immunogenicity than infliximab. Owing to this, we can observe a decrease in complications connected with its application and the lack of antibodies against its components. Experimental research conducted by Hanauer and associates (Hanauer et al., 2004), which consisted of a 2-week administration of the preparation to 3 groups of patients diversified in regard to the medication dosage and of the comparison with placebos. After 4 weeks of observation, the researchers observed remission in 30% of patients, and in 12% of controls. Shen et al. (Shen et al., 2005) assessed the effectiveness of adalimumab-induced apoptosis induction and compared it with infliximab. The experiment yielded the following results: adalimumab, in in-vitro conditions, induces the apoptosis of the activated CD33+ monocytes correspondingly to infliximab, and the percentage of the entercept-induced monocytes is less than 5%.

The research in search of new biological drugs inhibiting other inflammatory cytokines appearing in patients with CD is still in progress. Such medications include (Grosh et al., 2003): fontalizumab – a humanised anti-IFN- $\gamma$  antibody, human antibodies (ABT-847) against interleukin-12, which is excessively produced by Th1 lymphocytes in the pathological mucous membrane of the colon. The application of these preparations induced a positive response in over 70% of patients and in 38-54% a remission was observed. Other biological medications that can improve the clinical condition of the patients diagnosed with CD include natalizumab – a humanised IgG4 monoclonal antibody, which acts as a selective inhibitor of the adhesion molecule (alpha-4-integrin), found in white cells, preventing the adhesion of leukocytes into the blood vessels endothelium cells. By doing so, it inhibits the recruitment and migration of inflammatory cells to the colon wall (Grosh et al., 2003). Sagramostim – an immunostimulating preparation which influences the granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) (Korzenik et al., 2005); alicaforsen – a selective inhibitor designed to reduce the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) (Miner et al., 2005; Van Deventer et al., 2005).

In his research, Gupta (Gupta, 2004) presented the prospect of fistula treatment with a locally-administered electromagnetic wave. This method consists of a fistula incision with a needle electrode which emits a radiofrequency wave and of the assessment of its impact on the anorectal pathology. His findings are truly amazing, as in 180 patients who underwent such treatment, there were only 2 cases of the fistula relapse and absolutely no cases of fecal incontinence. The RF treatment requires less time, induces less intraoperative bleeding and is characterised by a good wound close-up. The return to professional activity following the procedure occurs after ca. 5 days and the complete treatment of the postoperative wound takes 28-40 days. For the sake of comparison, it is worth highlighting that in the case of conventional techniques (research conducted on 232 patients treated within 3 years), the healing time equals 65-75 days, the percentage of patients diagnosed with fecal incontinence equals 12-20%, delayed healing was observed in 13% of patients, and in 4-10% disease relapses (Gupta, 2004). However, such optimistic results require further confirmation in other research conducted on a more numerous sample with long-term assessment.

The doctors from the Italian centre (Filingeri et al., 2004) presented a comparison of the RF method with the diathermic one. Their findings are as follows: the utilisation of an electromagnetic wave is easier to carry out during the procedure; due to the lower temperature and shorter coagulation time, it is associated with less postoperative pain, and accelerates the healing of the postoperative wound.



## Conclusion

The perirectal fistula (anal fistula) is a troublesome and hard-to-treat condition, dealt with by proctology surgeons. Many a time, it is preceded by the presence of an abscess, whose ineffective treatment forces patients back to surgeons with constantly or periodically-recurring symptoms (pain, burning sensation, discomfort). Aside from the causal treatment, which means a surgical procedure, there is a range of pharmacological agents designed to alleviate these ailments. Special attention should be given to the biological treatment, as it, to a large extent, allows the closure of the developed fistula (especially in the course of Crohn's disease).

## References

1. Al-Khawari H.A., Gupta R., Sinan T.S. i wsp. (2005), *Role of magnetic resonance imaging in the assessment of perianal fistulas*. Med Princ Pract. 14, 46-52
2. Arendt J., Gruk M., Rechlewicz A. (1977), *Przydatność aparatu własnego pomysłu w ocenie układu zwieraczowego odbytnicy*. Pol Przegl Chir. 49, 371-372
3. Arendt J., Trompeta J., Michalski P., Bichalski W., Bula G., Podwiński A. (2000), *Ropień okołoodbytniczy- problemy rozpoznawcze i lecznicze*. Chir Pol, 2(1),91-101.
4. Athanasiadis S., Helmes C., Yazigi R., Kohler A. (2004), *The direct closure of the internal fistula opening without advancement flap for transsphincteric fistulas-in-ano*. Dis Colon Rectum. 47, 1174-1180
5. Bitter K., Bitterová J., Lohnert J. i wsp. (1985), *Fistulografia perianalnych fistúl ako determinujúci faktor operacnej stratégie*. Čs Radiol. 29, 374-377
6. Bodnar S., Vadusek D.B. (2000), *Standardization of anal sphincter electromyography: effect of chronic constipation*. Muscle Nerve. 23, 1748-1751
7. Bożko E., Kranc B., Kukuła A. i wsp. (1995), *Przetoki i ropnie okołoodbytowe i (lub) okołoodbytnicze — ocena endosonograficzna*. Ultrasonogr Pol. 5, 17-21
8. Buchanan G.N., Halligan S., Taylor S. i wsp. (2004), *MRI of fistula in ano: inter- and intraobserver agreement and effects of directed education*. Am J Roentgenol. 183, 135-140
9. Buchanan G.N., Owen H.A., Torkington J. i wsp. (2004), *Long-term outcome following loose-seton technique for external sphincter preservation in complex anal fistula*. Br J Surg. 91, 476-480
10. Crandall W., Hyams J., Kugathasan S., Griffiths A., Zrubek J., Olson A., Liu G., Heuschkel R., Markowitz J., Cohen S., Winter H., Veereman-Wauters G., Ferry G., Baldassano R.N. (2009), *Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 49, 2, 183-90
11. De Lorenzi D. (1997), *Anorektale Abszesse und Fisteln*. Ther Umsch. 54, 197-201
12. Dwarkasing S., Hussain S.M., Krestin G.P. (2005), *Magnetic resonance imaging of perianal fistulas*. Semin Ultrasound CT MR. 26, 247-258
13. Dziński A., Bartos M., Sygút A. (1996), *Ocena wyników leczenia przetok okołoodbytniczych*. Pol Przegl Chir. 68, 803-811
14. Eisenhammer S. (1978), *The final evaluation and classification of the surgical treatment of the primary anorectal cryptoglandular intermuscular (intersphincteric) fistulous abscess and fistula*. Dis Colon Rectum. 23, 237-254
15. Epstein J., Giordano P. (2005), *Endoanal ultrasound-guided needle drainage of intersphincteric abscess*. Tech Coloproctol. 9, 67-69
16. Filingeri V., Gravante G., Baldessari E., Casciani C.U. (2004), *Radiofrequency fistulectomy vs. diathermic fistulotomy for submucosal fistulas: a randomized trial*. Eur Rev Med Pharmacol. Sci. 8, 111-116
17. Freeman H.J. (2012), *Colitis associated with biological agents*. World J Gastroenterol. 28, 18, 1871-1874
18. Goligher J.C. (1975), *Surgery of the anus, rectum and colon*. Wyd. 3. London, Balliere Tindall
19. Goodsall D.H., Miles W.E. (1982), *Anorectal Fistula*. Dis Colon Rectum. 25, 262-278
20. Góral R. (1993), *Chirurgia okrężnicy i odbytu*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa, 337-342, 352-356.
21. Graf D., Aeberhard P. (1995), *Darstellung perianaler und perirektaler Abszesse und Fisteln mittels endoluminaler Sonographie*. Swiss Surg. 6, 294-297; discussion 297
22. Grosh S., Goldin E., Gordon F.H. i wsp. (2003), *Natalizumab for active Crohn's disease*. N Engl J Med. 348, 24-32
23. Gruk M., Rechlewicz A., Arendt J. i wsp. (1977), *Wycięcie okołoodbytniczej przetoki z jednoczasowym lub odroczonym przecięciem zwieraczy, próba klinicznej klasyfikacji*. Pol Przegl Chir. 49, 323-328
24. Gupta P.J. (2004), *Anal fistulotomy by radiofrequency*. J Nipp Med School. 71, 287-291
25. Gupta P.J. (2004), *Perspectives in medical sciences. Common anorectal conditions*. Turk J Med Sci. 34, 285-293
26. Gupta P.J. (2004), *Radio frequency fistulotomy - novel modification of the conventional technique in low anal fistula*. J Okla State Med Assoc. 97, 235-236
27. Halligan S., Healy J.C., Bartram C.I. (1998), *Magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: STIR or SPIR?* Br J Radiol. 71, 141-145

28. Hamel C.T., Marti W.R., Oertli D. (2004), *Simplified placement and management of cutting setons in the treatment of transsphincteric anal fistula: technical note*. Int J Colorectal Dis. 19, 354-356, 357-358
29. Hanauer S., Lukas M., MacIntosh D. i wsp. (2004), *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF-alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease*. Digestive Disease Week, May 15-20 2004, New Orleans, USA
30. Hanauser S., Present D., Targan S. (2003), *CDP571, a humanised anti-TNF-antibody, a well-tolerated alternative in Crohn's disease patient, who have experienced hypersensitivity reactions to infliximab*. AGA Digestive Disease WEEK, May 18-21 2003, Orlando, USA
31. Herman R.M., Wałęsa P. (2000), *Badania czynnościowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego*. W: Proktologia (red.) K. Bielecki, A. Dziki. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. 58-75
32. Hughes E.S.R. (1960), *Chirurgia odbytu i odbytnicy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa. 61-72.
33. Iesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, Schlitt H.J. (2010), *Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis. 16, 10, 1643-8
34. Ikenaga M, Miyazaki M, Yasui M, Mishima H, Tsujie M, Miyamoto A, Hirao M, Fujitani K, Nakamori S, Yoshitatsu S, Tsujinaka T. (2010), *A case of total pelvic exenteration and reconstruction of perianal skin defect using a VY advancement of bilateral gluteus maximus musculocutaneous flaps for anal canal cancer associated with anal fistula*. Gan To Kagaku Ryoho. 37, 12, 2650-2
35. Jones P.M., Segal S.H., Gelb A.W. (2004), *Venous oxygen embolism produced by injection of hydrogen peroxide into an enterocutaneous fistula*. Anesth Analg. 99, 1861-1863
36. Kołodziejczak M. (2003), *Ropnie i przetoki odbytu*. Wydawnictwo Medyczne Borgis. Warszawa, 9-34, 73.
37. Korzenik J.R., Dieckgraefe B.K., Valentine J.F. (2005), *Sargramostim in Crohn's disease study G. Sargramostim for active Crohn's disease*. N Engl J Med 352, 2193-2201
38. Loungrath R., Dietz D.W., Mutch M.G. i wsp. (2004), *Fibrin glue treatment of complex anal fistulas has low success rate*. Dis Colon Rectum. 47, 432-436
39. Lunniss P.J., Phillips R.K. (1994), *Surgical assessment of acute anorectal sepsis is a better predictor of fistula than microbiological analysis*. Br J Surg. 81, 368-369
40. Maciejewski R., Torres K. (2007), *Anatomia czynnościowa- podręcznik dla studentów pielęgniarstwa, fizjoterapii, ratownictwa medycznego, analityki medycznej i dietetyki*. Wydawnictwo Czelej. Lublin
41. Maor Y., Chowers Y., Koller M. i wsp. (2005), *Endosonographic evaluation of perianal fistulas and abscesses: comparison of two instruments and assessment of the role of hydrogen peroxide injection*. J Clin Ultrasound. 33, 226-232
42. Mierczyński E., Kożuszek W., Kalembe J. (1963), *Wyniki doszczętnego wycięcia przetoki okołoodbytniczej z jednoczasowym przecięciem zwieracza*. Pol Tyg Lek. 18, 298
43. Miles A. J., Mellor C.H., Gazzard B. i wsp. (1990), *Surgical management of anorectal disease in HIV-positive homosexuals*. Br J Surg. 77, 869-871
44. Milligan E.T.C., Morgan C.N. (1934), *Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectal fistulae*. Lancet. II, 1213-217
45. Miner P.B., Nichols T., Schwartz H. (2005), *A phase 2 trial to assess the safety and efficacy of two dose formulations of alicaforsen enema compared with 4g mesalamine enema for acute ulcerative colitis*. Gastroenterology. 128 (supl. 2): A-74
46. Nicholls G., Heaton N.D., Lewis A.M. (1990), *Use of bacteriology in anorectal sepsis as an indicator of anal fistula: experience in a district general hospital*. J R Soc Med. 83, 625-626
47. Ortiz H., DeMiguel M., Marzo J., Jimenez G. (2004), *Ultrasound study of anal fistulas with hydrogen peroxide enhancement*. Dis Colon Rectum. 47, 1423
48. Pagano G., Biondo G., Armaleo F. i wsp. (2004), *Complex anal fistula surgery: personal experience*. Chir Ital. 56, 523-527
49. Parks A.G. (1961), *Pathogenesis and treatment of fistula in ano*. Brit Med J. 1, 463
50. Parks A.G., Gordon P.H., Hardcastle J.D. (1976), *A classification of fistula-in-ano*. Br J Surg. 63, 1-12
51. Pascual Miguelanez I., Garcia-Olmo D., Martinez-Puente M.C., Pascual Montero J.A. (2005), *Is routine endoanal ultrasound useful in anal fistulas?* Rev Esp Enferm Dig. 97, 323-327
52. Pescatori M., Interisano A., Mascagni D. i wsp. (1995), *Double flap technique to reconstruct the anal canal after concurrent surgery for fistulae, abscesses and haemorrhoids*. Int J Colorectal Dis. 10, 19-21
53. Podnar S., Mrkaic M., Vadusek D.B. (2002), *Standardization of anal sphincter electromyography: quantification of continuous activity during relaxation*. Neurorol Urodyn. 21, 540-545
54. *Practice parameters for treatment of fistula-in-ano. The Standards Practice Task Force. The American Society of Colon and Rectal Surgeons*. Dis Colon Rectum. (1996), 39, 1361-1362
55. Rao S.S., Hatfield R., Soffer E. i wsp. (1999), *Manometric tests of anorectal function in healthy adults*. Am J Gastroenterology. 94, 773-783

56. Rosen L. (1994), *Anorectal abscess-fistulae*. Surg Clin North Am. 74, 1293–1308
57. Sandborn W.J., Present D.H., Isaacs K.L., i wsp. (2003), *Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomised, placebo-controlled trial*. Gastroenterol. 125, 380–388
58. Sangwan Y.P., Schoetz D.J. Jr, Murray J.J. i wsp. (1996), *Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment*. Dis Colon Rectum. 39, 529–535
59. Schaefer O., Lohrmann C., Kreisel W. i wsp. (2005), *Differentiation of perianal fistulas with digital subtraction magnetic resonance fistulography*. Inflamm Bowel Dis. 11, 383–387
60. Schaefer O., Lohrmann C., Langer M. (2004), *Assessment of anal fistulas with high-resolution subtraction MR-fistulography: comparison with surgical findings*. J Magn Reson Imaging. 19, 91–98
61. Seow-Choen F., Nicholls R.J. (1992), *Anal fistula*. Br J Surg. 79, 197
62. Shen C., Assche G.V., Colpaert S. i wsp. (2005), *Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept*. Aliment Pharmacol Ther. 21, 251–258
63. Shen C., Maerten P., van Assche G. i wsp. (2004), *A fully human anti-TNF mAb adalimumab (D2E7) induces caspase-dependent apoptosis of human peripheral blood monocytes and T Cells*. Gastroenterol. 126 (suppl 2), A-153
64. Sono K, Yamada A, Yoshimatsu Y, Takada N, Suzuki Y. (2012), *Factors associated with the loss of response to infliximab in patients with Crohn's disease*. Cytokine. 2012 May 24.
65. Sowula A., Wala I. (2000), *Anorektoplastyka w leczeniu trudnych przetok odbytu*. Pol Przegl Chir. 72, 960–966
66. Starý L, Klementa I, Zboril P, Skalický P, Svach I, Neoral C. (2010), *Potential of transanal endoscopic microsurgery*. Rozhl Chir. 89, 12, 770–3
67. Starzewski J.J., Lorenc Z., Pawełczyk I. (2000), *Functional results of division of an external anal sphincter followed by one stage reconstruction in the operation of a high anal and low anorectal fistulas*. Nowa Medycyna. 103, 46
68. Szyszko T.A., Bush J., Gishen P. i wsp. (2005), *Endoanal magnetic resonance imaging of fistula-in-ano: a comparison of STIR with gadolinium-enhanced techniques*. Acta Radiol. 46, 3–8
69. Targan S.R., Salzberg B.A., Mayer L. (2005), *A phase I-II study: Multiple dose levels of visilizumab are well tolerated and produce rapid and sustained improvement in ulcerative colitis patients refractory to treatment with IV steroids (ivs-r-Uc)*. Gastroenterology. 128 (supl. 2): A-75
70. Thompson H. (1962), *The orthodox conception of fistula-in-ano and its treatment*. Proc R Soc Med. 55, 754–756
71. Thomson W.H., Fowler A.L. (2004), *Direct appositional (no flap) closure of deep anal fistula*. Colorectal Dis. 6, 32–36
72. Triantafillidis J.K., Pomonis E., Emmanouilidis A. i wsp. (1998), *Surgery for ulcerative colitis in Greece: clinico-epidemiological features and long-term outcome of 69 consecutive patients*. Hepatogastroenterology. 45, 961–968
73. Van Assche G., Vermeire S., Rutgeerts P. (2005), *Medical treatment of inflammatory bowel diseases*. Curr Opin Gastroenterol. 21, 443–447
74. Van Deventer S.J., Volfova M., Flisiak R. (2005), *A phase 2 dose ranging, double-blind, placebo-controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left-sided ulcerative colitis*. Gastroenterol. 128 (supl. 2): A-74
75. Vrzgula A., Bober J., Val'ko M. (1996), *Riesenie analneho abscesu a fistuly sucasne*. Rozhl Chir. 75, 219–221
76. Whiteford M.H., Kilkenny J., Hyman N. i wsp. (2005), *Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised)*. Dis Colon Rectum. 48, 1337–1342
77. Winter T., Wright J., Grosh S. (2003), *Intravenous CDP870, a humanised anti-TNF antibody fragment, in patient with Crohn disease- an exploratory study*. AGA Digestive Disease WEEK, May 18–21 2003, Orlando, USA
78. Zmora O., Neufeld D., Ziv Y. i wsp. (2005), *Prospective, multicenter evaluation of highly concentrated fibrin glue in the treatment of complex cryptogenic perianal fistulas*. Dis Colon Rectum. 25, PMID: 16258708