

Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı**
bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak.



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**HEMOROİD TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİSEL
KAYNAKLI İLAÇLAR VE FİTOTERAPÖTİKLER
ÜZERİNE YAPILAN BİLİMSEL ÇALIŞMALAR**

ŞEFİKA ELÇİN NALTEKİN AKSOĞAN

**DANIŞMAN
PROF.DR AYNUR SARI**

**FARMAKOGNOZİ ANABİLİM DALI
FİTOTERAPİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı Fitoterapi Yüksek Lisans Programı öğrencisi Şefika Elçin NALTEKİN AKSOĞAN tarafından Prof.Dr.Aynur SARI'nın danışmanlığında hazırlanan "Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Kaynaklı İlaçlar ve Fitoterapötikler Üzerine Yapılan Bilimsel Çalışmalar" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 29/05/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.



Jüri Başkanı

Prof.Dr. Afife MAT

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri Danışman

Prof.Dr. Aynur SARI
İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı



Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Vildan SEYHAN
Biruni Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Şefika Elçin Naltekin Aksoğan



İTHAF

Tezimi melek oğlum Ahmet Kenan ve kızım Cenân'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konumun belirlenmesi ve tez çalışmalarının her aşamasında yardımını, emeğini, ilgisini ve zamanını esirgemeyen; görüş ve deneyimlerini benimle paylaşarak çalışmalarına yön veren, manevi desteğini her aşamada hissettiren değerli danışman hocam Prof. Dr. Sayın Aynur SARI'ya,

Yüksek Lisans dersleri boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktaran İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı'nın kıymetli öğretim üyelerine,

Tez çalışmam sırasında kıymetli görüşlerini benimle paylaşan sevgili arkadaşım Dr. Ecz. Beril KADIOĞLU YAMAN'a,

Hayatımın her döneminde varlıklarıyla bana en büyük desteği veren sevgili aileme,

Kıymetli vakitlerinden tez çalışmam için fedakarlık eden melek oğlum, kızım ve kıymetli eşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hemoroid Tanımı ve Anatomisi	3
2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji	5
2.3. Tarihçe	5
2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı.....	6
2.5. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	6
2.6. Sınıflandırma ve Derece	7
2.7. Tedavi Yaklaşımları.....	7
2.7.1. Yaşam Tarzı, Dışkılama Alışkanlığı ve Diyetin Düzenlenmesi	8
2.7.2. Medikal Tedavi	9
2.7.3. Cerrahi Dışı Lokal Tedavi.....	13
2.7.3.1. Skleroterapi	13
2.7.3.2. Bant Ligasyonu	13
2.7.3.3. İnfrared Koagülasyon.....	13
2.7.3.4. Elektrokoagülasyon.....	13
2.7.3.5. Kriyoterapi	14
2.7.4. Cerrahi Tedavi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	16
4.1.1. Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkiler.....	16
4.1.2. <i>Aesculus hippocastanum</i> L.....	16

4.1.3. <i>Hamamelis virginiana</i> L.	23
4.1.4. <i>Ruscus aculeatus</i> L.....	31
4.1.5. <i>Myroxylon balsamum</i> L.	38
4.1.6. <i>Plantago ovata</i> Forssk.	42
4.1.7. <i>Centella asiatica</i> L.....	48
4.1.8. <i>Vitis vinifera</i> L.	54
4.1.9. <i>Vaccinium myrtillus</i> L.....	59
4.2. Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Kaynaklı İlaçların Etkin Maddeleri ..	63
4.2.1. Diosmin.....	63
4.2.2. Hesperidin	69
4.2.3. Rutin.....	73
5. TARTIŞMA	82
KAYNAKLAR	88
HAM VERİLER	96
FORMLAR	97
ETİK KURUL KARARI	98
PATENT HAKKI İZNİ	99
6. ÖZGEÇMİŞ	101

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1 Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Müstahzarlar	11
--	----



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1 : Rektum anatomik yapısı.....	3
Şekil 2-2: Hemoroidal yastık yerleri.....	4
Şekil 4-1: <i>Aesculus hippocastanum</i> L.....	16
Şekil 4-2: Essin kimyasal formülü.....	18
Şekil 4-3: <i>Hamamelis virginiana</i> L.	23
Şekil 4-4: Hamamelitanen kimyasal formülü	26
Şekil 4-5: <i>Ruscus aculeatus</i> L.....	31
Şekil 4-6 Ruskogenin kimyasal formülü	33
Şekil 4-7 <i>Myroxylon balsamum</i> L.....	38
Şekil 4-8 <i>Plantago ovata</i> Forssk.....	42
Şekil 4-9 <i>Centella asiatica</i> L.	48
Şekil 4-10: Asiatikozit kimyasal formülü	50
Şekil 4-11: <i>Vitis vinifera</i> L.....	54
Şekil 4-12: <i>Vaccinium myrtillus</i> L.	59
Şekil 4-13: Diosmin kimyasal formülü.....	65
Şekil 4-14: Hesperidin kimyasal formülü	70
Şekil 4-15: Rutin kimyasal formülü.....	75

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ATP : Adenozin trifosfat
- EMA : Avrupa İlaç Değerlendirme İdaresi
(European Medicines Agency)
- ESCOP : Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi
(European Scientific Cooperative on Phytotherapy)
- KD : Kalsiyum dobesilat
- KVY : Kronik venöz yetmezlik
- MPFF Mikronize Pürifiye Flavonoid Fraksiyonu
- TTF : Total Triterpenik Fraksiyon
- TTFCA : Total Triterpenik *Centella Asiatica* Fraksiyonu
- WHO : Dünya Sağlık Örgütü
(World Health Organization)

ÖZET

Naltekin Aksoğan, Ş. E. (2019). Hemoroid tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı ilaçlar ve fitoterapötikler üzerine yapılan bilimsel çalışmalar. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Hemoroid rahatsız edici semptomları olan, görülme sıklığı yüksek bir hastalıktır. Bu rahatsızlık için hem cerrahi hem de bitkisel birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bunların yanı sıra tedaviye destek olması için hastanın diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve tedaviye hastanın uyum göstermesi önemli faktörlerdir. Fakat tedavi seçeneklerinin maliyetli ve rahatsız edici olması genellikle hastayı agresif müdahale gerekene dek tedaviyi ertelemeye yöneltmektedir.

Eski çağlardan beri bitkiler halk arasında hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Organizmaya yan etkilerinin sentetik ilaçlara göre az oluşları nedeniyle bitkisel ilaçlar ve tıbbi bitkisel ürünler hastalıkların tedavisinde ve/veya destek tedavi şeklinde kullanılmaktadır. Bu derlemede, hemoroid şikayeti olan hastaların Türkiye'deki eczanelerden temin edebildikleri, hemoroid şikayetlerinde kullanılan, içeriğinde standardize edilmiş ekstre ve/veya drog bulunan preparatlar incelenmiştir. Tespit edilen bitkiler Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Avrupa Bilimsel Fitoterapi Kooperatifi (ESCOP), Avrupa İlaç Kurumu (EMA), Alman Komisyon E Monografları, farmakopeler ve bilimsel yayınlar taranarak bitkilerin Latince adları, familyaları, kullanılan kısımları, kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar, yayılışları, botanik özellikleri, kimyasal bileşimleri, etki ve kullanılışları, yan etkileri, kullanım dozu, ilaç etkileşimleri ve kullanıldıkları müstahzar bilgileri verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemoroid, Bitkisel Kaynaklı İlaçlar, Fitoterapötikler

ABSTRACT

Naltekin Aksoğan, Ş. E. (2018). Scientific studies on hemorrhoid treatment plant purpose drugs and phytotherapeutics. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacognosy. Master Thesis. İstanbul.

Hemorrhoid is a disease with high incidence, and disturbing symptoms. There are many surgical and botanical treatments for this condition. Additionally the patient's diet, lifestyle changes, and patient compliance are important factors for treatment support. However, the costly and disturbing nature of many treatment options often mediates the patient to postpone the treatment until aggressive intervention is required.

Since ancient times, plants have been used for the treatment of diseases among the population. Herbal medicines and herbal teas are used in the treatment of diseases or as supportive treatment because there are less side effects to organism when compared to the synthetic drugs. In this review, preparations containing standardized plants extracts and/or drugs used in hemorrhoids complaints, that can be reached by the patients from the pharmacies in Turkey, was examined. The determined plants are searched according to the World Health Organization (WHO), European Scientific Phytotherapy Cooperative (ESCOP), European Medicines Institution (EMA), German Commission E Monographs, pharmacopoeies and scientific publications. Their distribution, botanical properties, chemical composition, effects and uses, side effects, doses, drug interactions and information about pharmaceutical preparations are given.

Keywords: Hemorrhoids, Herbal Medicines, Phytotherapeutics

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Venöz hastalık damarları etkileyen, mortalite ve morbidite ile sonuçlanan tedavisi göz ardı edilen bir hastalıktır. Hem klinik hem de literatürde kronik venöz yetmezlik (KVY), alt ekstremitelerde venöz hipertansiyon ve dilatasyon ile açıklanır (Yetkin ve İleri 2016). Venöz hipertansiyon durumunda cilt mikrodolaşımı bozulur. Erken dönemde intersitisyel aralıkta sıvı birikimi ve dokuda ödem oluşur. Lökosit aktivasyonu ve adezyonu sonucu lökositler cilt mikrodolaşımında tutunarak kapiler geçirgenliği artırır. Sonuçta artan ödem epitel hücre hasarı ve ülserasyona sebep olur (Sevim 2011). Venöz yetmezlik damarlardaki kapakların yetersiz çalışması sonucu kanın distalden proksimale, yüzeysel venlerden derin venlere yeterince geçememesi sonucu akciğere gidememesi ve yer çekimi ile alt ekstremitelerde göllenmesi ile sonuçlanır (Altunoğlu ve ark. 2013). Tedavi edilmediği durumda dolaşımın bozulması ve sekonder derin venöz sistem yetmezliği sonucu KVY meydana gelir (Sevim 2011). Venöz hastalığa ait klinik bulgular genellikle vücudun alt kısmındadır. Diğer bir deyişle merkezinde kalbin yer aldığı dolaşım sisteminin alt kısmında dilatasyon sonucu sıklıkla alt ekstremitelerde periferik varisleri, hemoroid, varikosel, pelvik varikoz damar ve yerçekimine karşı kalbe doğru çalışan damar yapılarının işlevlerinin bozukluğu meydana gelir (Yetkin ve İleri 2016).

Hemoroid anal kanalda bulunan normal anal yastıkçıkların semptomatik olarak genişlemesi ve yer değiştirmesi sonucu oluşan bir hastalıktır. Anal kanalda oluşan bu zararlı yer değişim submukozal arteriovenöz pleksusun genişlemesi ve damar duvarlarının incilmesi, damar sfinkterinin kontraksiyonunun az veya hiç olmaması ile karakterizedir (Yetkin ve İleri 2016). Hemoroidal yastıkçıklar anal kanalın sol yan, sağ ön ve sağ arka kadranında olmak üzere üç değişik bölgesinde yerleşirler. Hastalığın nedeni hala tam olarak bilinmemekle beraber yerçekimi, ıkınma ve düzensiz barsak hareketleri ile ilişkilendirilmektedir (Johanson 2002).

Anorektal şikâyeti bulunan hastalar kanser korkusu, ağrı duyma endişesi, dini duygular, utanma endişesi gibi sebeplerden doktora başvurma konusunda isteksizdirler. Hastalar yetersiz bilgi sahibi olmaları nedeniyle anorektal hastalıkların hepsini hemoroid sanmaktadır. Sonuçta kendi teşhislerini koyup tedaviye başlamaktadırlar (Jonas ve ark. 2001).

Hemoroidal hastalığın tedavisinde günümüzde pek çok yaklaşım bulunmaktadır. Hastalığı klinik açıdan dört dereceye ayırdığımızda yaygın olan görüş 1. ve 2. derece hemoroidlerin tedavisinde hayat tarzı değişiklikleri, medikal tedavi ve/veya cerrahi dışı küçük girişimler (lastik bant ligasyonu, skleroterapi vb), 3. ve 4. derecede ise cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Kann ve Whitlow 2004).

Günümüzde hastalıkların tedavisi ve hastalıklardan korunmak için insanlar sıklıkla bitkilerden, bitki kaynaklı ilaçlardan ve fitoterapötiklerden faydalanmaktadır. İnsanlık tarihinin başından beri bitkilerin tedavide kullanılıyor olması etnobotanik çalışmaların önemini arttırmıştır. Türkiye'deki bitki örtüsü zenginliği sonucu bitkiler geleneksel olarak halk arasında sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde bitkiler üzerine yapılan araştırmalara bakıldığında en çok hemoroid tedavisinde kullanılan bitkiler, bitkisel ilaç ve fitoterapötikler araştırmacıların konusu olduğu görülmüştür (Tuzlacı 1999; Gürhan ve Ezer 2004; Erbay ve Sarı 2017).

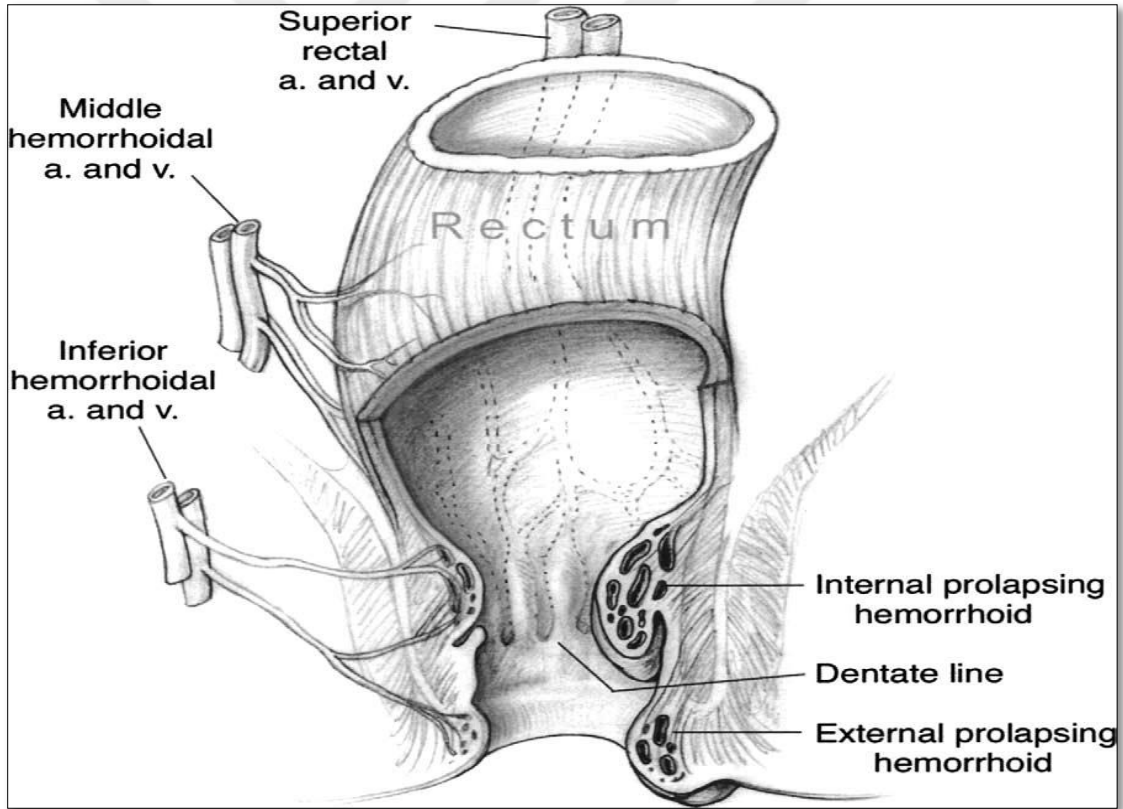
Bu çalışmada Türkiye'deki eczanelerde hemoroid tedavisinde kullanılmak üzere Sağlık Bakanlığı veya Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmış bitkisel kaynaklı ilaç ve fitoterapötiklerin araştırılması ve içeriklerindeki bitkilerin literatür ile karşılaştırılarak Komisyon E ve ESCOP gibi kuruluşlar tarafından kullanımları onaylanmış olanlar ile ilgili güvenilir bir bilimsel kaynak oluşturulması amaçlanmıştır. Ayrıca bu bitkilerin Latince adları, familyaları, kullanılan kısımları, kayıtlı olduğu farmakope ve monograflar, yayılışları, botanik özellikleri, kimyasal bileşimleri, etki ve kullanılışları, yan etkileri, kullanım dozu, ilaç etkileşimleri ve kullanıldıkları müstahzar bilgilerine yer verilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemoroid Tanımı ve Anatomisi

Hemoroid anal kanalın submukoza tabakasında üç yerde uzunluğuna yerleşmiş arterioller, venüller ve arteriovenöz anastomozlar, düz kas yapıları ve fibrovasküler yapılardan oluşan “vasküler yastıkçıklar”dır. Hemoroidler bir hastalık olmayıp, insan anatomisinin doğal bir parçasıdır. Hemoroidal yastıkların, kontinensin sağlanmasında rol oynadıklarına inanılmaktadır (Bulut 2004, Burch 2008, Kartal 2002).

Makat bölgesinde anormal genişlemiş veya ağırlı toplardamar kümeleri, destek dokuları ve bunları örten mukoz membran ya da deri veya dışkı üzerinde, tuvalet kâğıdında ve/veya klozette parlak kırmızı kan hemoroidi göstermektedir (Burch 2008).

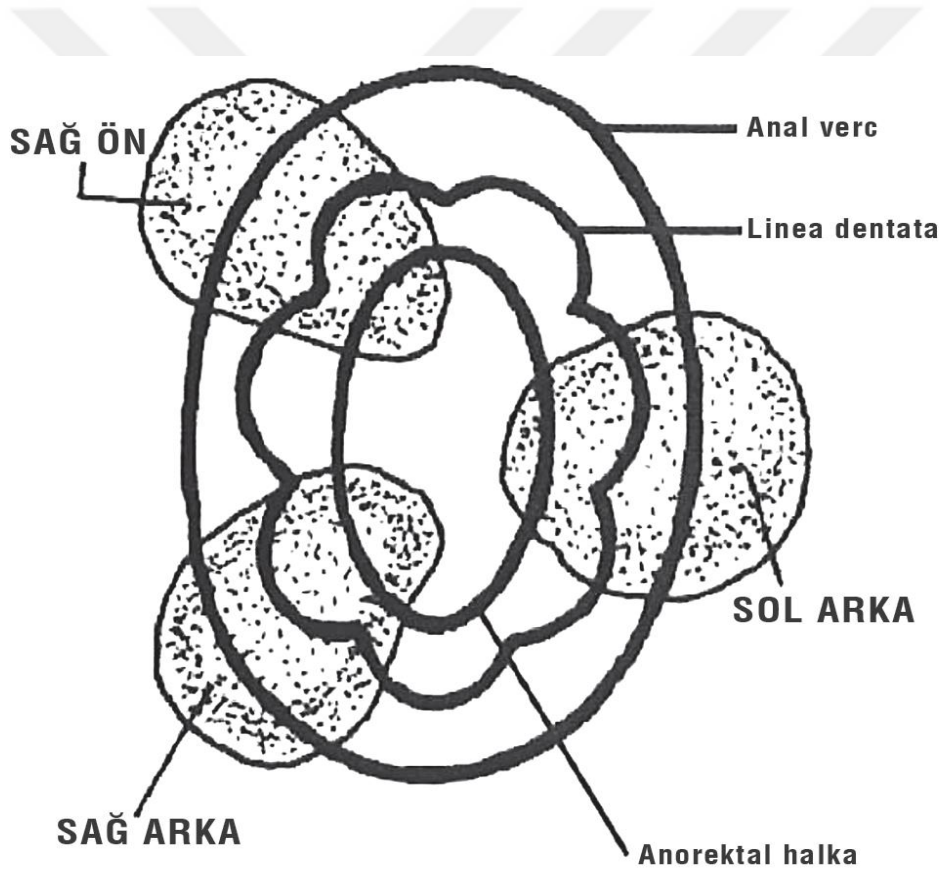


Şekil 2-1 : Rektum anatomik yapısı

(<https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.11.004>)

Anorektal çizginin distalinde bulunan ve inferior hemoroidal pleksusdan gelişen hemoroidler eksternal hemoroidlerdir. Hemoroidal hastalık denildiğinde ise internal

hemoroidlerden bahsedilmektedir. İnternal ve eksternal hemoroid pakelerinin rektum yapısındaki yerleri Şekil 2-1’de gösterilmiştir. İnternal hemoroidler superior pleksus venlerinin genişlemesi sonucu oluşur. Anal yastıkçıklar adı verilen bu oluşumlar genellikle anal kanalın sağ anterior, sağ posterior ve sol lateralde olmak üzere yer aldığı 3 nokta Şekil 2-2’de gösterilmiştir. Yastıklar dişli hattın üstüne ve altına uzanırlar. Anal yastıkçıklar anorektal çizginin proksimalinde yer alır ve mukoza ile örtülerek birbirinden ayrılır. Yastıkçıkların içerisinde hemoroidal arter dalları venöz pleksus ile çok sayıda arteriovenöz anastomozlar yapar. Bu yastıkçıklar defakasyon ve ıkınma sırasında şişerek anal kanal epitelinin yapısının bozulmasını engeller. Ayrıca anal kontinansı sağlayarak bağırsak içeriğindeki gaz ve sıvının dışarı kaçmasını önler.



Şekil 2-2: Hemoroidal yastık yerleri (Aktaş 2014)

Anal yastıklar kollajen lifler ve musküler lifler ile mukozaya tutunurlar. Hemoroidal yastıklar internal sfinktere ve longitudinal kas tabakasına bu lifler aracılığı ile bağlanırlar. Kollajen liflerde zamanla incelme, karın içi basıncın artması, sert dışkılama gibi etkenler ile yer yer kopmalar sonucu hemoroidal yastıklar kayarak prolabe

olur. Bu sarkma ve basıç ile büyümüş olan venöz yapılarda kanama olabilir (Kartal 2002; Bulut 2004; Aktaş 2014).

2.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Hemoroidal hastalığın etyopatogenezi incelendiğinde mekanik teori, hemodinamik teori ve sfinkter faktörleri olmak üzere 3 ana teori ile karşılaşılmaktadır. Mekanik teoriye göre muskulofibro elastik bağ doku zaman içinde yapısının bozulması ile işlevini kaybeder ve bölgedeki damarlar genişler, uzar ve kıvrımlı hale gelerek varisleşir. Artan basınçla birlikte mukozaya bakan yüzleri incelerek kanaması sonucu hemoroidal hastalık gelişir. Hemodinamik teoride ise arterler aracılığı ile dinlenme anında gelen kan rahatlıkla geri döner. Ancak karın iç basıncındaki artışa (gebelik, ıkınma, kilo vb.) bağlı olarak venöz kan akımında reflü oluşması, dolayısıyla hemoroid yastıklarında şişkinlik ve venöz kan akımının yavaşlaması veya durması ile venler içinde pıhtı oluşumuna ve anal bölgedeki damarlarda tromboza neden olabilir. Sfinkter faktörleri ile ilgili teoride ise; hemoroidal hastalığı olanlarda görülen sfinkter basıncındaki anormalliklerden bahsedilmiştir (Baykan 2007; Geçim 2011).

Eksternal hemoroidal hastalık gelişiminde belirgin predispozan faktör tanımlanmamıştır (Aktaş 2014).

2.3. Tarihçe

Hemoroid "haimorrhoides" bileşik kelimesinden kaynak alır. Yunanca "Haima" kan ve "rhoos" akış demek olup "haemorrhoid" kanamak anlamına gelmektedir. Latince yumak anlamına gelen "pila" kelimesinden köken alan "pile" kelimesi ise yine hemoroidi tanımlamakta kullanılır. Hemoroid ve pile kelimeleri zamanla perianal bölgenin her tür hastalığı için kullanıldığı için yanlış teşhisler de vardır. İnsanlık tarihinin başlangıcından beri hemoroid hastalığıyla karşılaşıldığına milattan önce 1700-1500 yıllarında yazılmış papirüslerde rastlanılmaktadır. Edwin Smith papirüslerinde bütün anal rahatsızlıklarla ilgili topikal bir tedavi önerilmektedir. Akasya yapraklarının öğütülüp kaynatılması ile hazırlanan lapanın anüse yerleştirilmesi ve keten beziyle tampon konulması ile hastanın hızla iyileşeceği iddia edilmiştir. Hemoroid adını ilk kullanan büyük olasılıkla Hippocrates'dir. Ünlü hekim hemoroid kanamasının anal venlerden geldiğini ortaya koymuştur. Babil döneminden (MÖ 2250) beri hekimler hemoroidektomi dahil çeşitli

tedaviler denemişler ise de malesef hemoroid semptomlarına çare bulamamışlardır. Maimonides hastanın yumuşak dışkılaması için beslenmesini düzenlemekle birlikte tedavi için supozituar, merhem ve lavman tavsiye etmiştir. Güncel tedavide hale bu yöntemlerden faydalanılmaktadır (Hulme-Moir ve Bartolo 2001; Korkut ve ark. 2009).

2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Hastalar genellikle defekasyon sırasında veya sonrasında kanama ve ağrı, kontrol edilemeyen kanama, anüsde ele gelen ağrılı/ağrısız kitle, kaşıntı, defekasyon sonrası tam boşaltım sağlanamaması hissi, anüsden mukus deşarjı, anüsteki kitlelerden dolayı hijyen sağlanamaması şikayetleri ile doktora başvururlar (Ezberci ve Yüzbaşıoğlu 2008; Yoldaş ve Özütemiz 2016).

Hemoroidal hastalıkta prolapsun derecesi ile semptomlar uyumlu olmayabilir. Ayrıntılı fiziksel muayene yapılarak; anoskopi, sigmoidoskopi ve/veya rektoskopi ile hastanın hikayesi dikkate alınarak başka hastalıklar da olabileceği düşünülerek tanı koyulmalıdır. Ele gelen kitle şikayeti olan hasta perianal apse, polip, kondilom yönünden değerlendirilmelidir. Ağrı şikayeti fissür, abse, herpes, crohn hastalığı, polip veya malign hastalık belirtisi olabilir. Kanama inflamatuvar barsak hastalığı, travma, kötü hijyen, malign hastalık olabileceği düşündürmelidir. Akıntı ve kaşıntı ise rektal prolapsus, parazit, inkontinans ile ilgili olabileceği unutulmamalıdır (Ezberci ve Yüzbaşıoğlu 2008).

2.5. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Hemoroid toplumlarda sık karşılaşılan bir hastalıktır. Amerikan toplumunda 10 milyon kişinin hemoroid şikayeti olduğu tahmin edilmektedir. Yıllık prevalans % 4.4 olduğu düşünülmektedir. 45-60 lı yaşlarda daha çok görülmekle birlikte dünya çapında % 30' un üzerinde hemoroid hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Genç erkeklerde ise anal kanalda dinlenim basıncı artışı nedeniyle venöz dönüşte azalma, venöz dilatasyonda artma ve anorektal çevre bağ dokularda zayıflamanın rol oynadığı düşünülmektedir.

Kronik uzun süreli ıkınma hastalarda internal hemoroid oluşumuna sebep olabilir. Kabızlık ile hemoroid arasında kanıtlanmış bir bağlantı yoktur. Hastalarda bağırsak içeriği katı veya yumuşak olabilir.

Hemoroidal hastalığın tam nedeni bilinmemekle beraber kronik konstipasyon, beslenme şekli, genetik yatkınlık, karın iç basıncını arttıran etkenlerden bir veya birkaç tanesi hastalarda gözlenmektedir (Aktaş 2014).

2.6. Sınıflandırma ve Derece

Hemoroidal pakelerin bulunduğu bölgeye göre sınıflandırma yapılır. İnternal hemoroid dental çizginin üzerinde kalan ve kolumnar veya transizyonel epitel ile örtülü pakelerdir. Eksternal hemoroidler ise dental çizginin altında kalır ve skuamöz epitel ile örtülüdür. Miks tip hemoroidde ise internal ve eksternal tip hemoroid birlikte görülür

İnternal hemoroidler, hemoroid pakelerinin yer değişimine ve hasta şikayetlerine göre 4 gruba ayrılır.

1. Derece Hemoroid: Anal kanaldaki venler sayı ve genişlik olarak artmıştır ancak anal kanal çıkışına prolabe olmazlar. Defekasyon sırasında kanama gözlenebilir.

2. Derece Hemoroid: Defekasyon ve/veya ıkınma ile prolabe olan hemoroid pakeleri basıncın azalması ile kendiliğinden yerine dönerler. Bu dönemde hastanın şikayetleri artmıştır.

3. Derece Hemoroid: Anal kanal çıkışına prolabe olan hemoroid pakeleri ancak elle itilerek yerine dönerler. Kanama ve kaşıntı gözlenir.

4. Derece Hemoroid: Son evre hemoroidal hastalıktır ve hemoroid pakeleri defekasyon ile ilişkisiz devamlı dışarıdadır ve kanama, ağrı, kaşıntı gibi şikayetler artmıştır (Yoldaş ve Özütemiz 2016).

2.7. Tedavi Yaklaşımları

Genellikle hemoroid şikayeti olan hastalar ağrı, kanama, mukus sekresyonu, ödem, kaşıntı, inflamasyon ve anal dolgunluk belirtileri ile başvuruda bulunurlar. Hastalığın tedavisinde cerrahi ve medikal tedavilerin yanında hayat tarzında olabilecek değişiklikler ve diyet önerisi de tavsiye edilir. Dahilen ve haricen kullanılacak preparatlar ile birlikte kanıtlanmamış olsa da hastanın hayat tarzı değişiklikleri ve diyet önerileri akut şikayetlerin tedavisinde etkilidir. Ancak günümüzde yapılan tüm bu medikal ve medikal olmayan tedavi yöntemleri ile tam bir iyileşme sağlanamayabilmektedir. Hemoroid hastalığı tedavisinde kullanılabilir ilaçlar hakkında birçok çalışma yapılmakla birlikte

günümüzde hemoroid tedavisi için cerrahi yöntemlerin de oldukça etkin olduğu bildirilmektedir (Baykan 2007; Köksal ve ark. 2008).

2.7.1. Yaşam Tarzı, Dışkılama Alışkanlığı ve Diyetin Düzenlenmesi

Hemoroid tanısı konulmuş hastanın öncelikle yaşam tarzı, dışkılama alışkanlığı ve diyetin düzenlenmesi yönünde bilgilendirilmesi gerekir. Yapılacak yönlendirme ile hastanın düzenli dışkılama alışkanlığı kazanması hemoroid hastalığı seyrini kolaylaştıracak ve semptomların hafiflemesine destek olacaktır. Hastaya ilk yapılacak öneri günlük olarak yeterli su ve lif alımının sağlanmasıdır. Yetişkin bir birey günde yaklaşık 2-2.5 litre su ve 20-30 g lif tüketmelidir. Mevsime göre su ihtiyacı dengelenmesi konusunda hastaya yeterli eğitim verilmelidir. Un ve tahıl grubundan zengin lif kaynağı olan kepekli un ve esmer bulgur tercih edilmelidir. Meyve ve sebzelerden mümkün olduğunca posalı ve bol sulu olanları tercih edilmelidir. Yeterli lif tüketemeyen hastalara hazır lif takviyesi yapılmalıdır.

Düzenli dışkılama alışkanlığı için yemek saatlerinin de düzenli olması ve günün belirli saatlerinde dışkılama yapılması tavsiye edilmelidir. Konstipasyon ve diyare şikayetlerinin tedavi edilmesi hemoroid semptomlarında düzelmeye sebep olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Bu sebeple hastanın dışkılama alışkanlığını günde bir defa yumuşak dışkılama yapacak şekilde düzenleyerek gerekli ise laksatiflerden yararlanarak konstipasyon ve ıkınmanın anal kanalda yol açtığı travmanın engellenmesine yardımcı olunabilir. Ayrıca perianal hijyene dikkat edilmelidir (Baykan 2007; Ekçi ve ark. 2009; Geçim 2011; Aktaş 2014)

Güvenli ve basit bir yöntem olan sıcak su oturma banyosu hemoroid hastalarında özellikle defekasyon sonrası anal sfinkterdeki spazmı gevşeterek kanama ve ağrı hissini azaltır. Uzun süren oturma banyosu anüsteği epitel dokunun yumuşamasına ve ödeme neden olduğundan süre kısıtlanmalıdır. Bunlarla birlikte Almanya’da anoskop yardımı ile anüse buz uygulamasının da aynı şekilde şikayetlerin azaltılmasında faydalı olduğu savunulmaktadır (Geçim 2011; Aktaş 2014; Yoldaş ve Özütmez 2016).

2.7.2. Medikal Tedavi

Sınıfına, derecesine, semptomların durumu ve koruyucu önlemlerin her hastaya etki durumuna göre hemoroidal hastalığın medikal tedavisi için muhtelif etkilere sahip ilaçlar kullanılır. Cerrahi tedaviye ilk aşamada başvurulmaması cerrahi tedavinin de kendine özgü yan etkilerinin var olmasından ileri gelir. Hemoroid, alt ekstremitte varisleri ve KVV tedavisinde dahilen ve/veya haricen kullanılan preparatlar; damar geçirgenliğinin azaltılması, adezyon moleküllerinin azaltılması, antienflamatuar, analjezik, ödem çözücü, venöz tonusu arttırma, lökosit adezyonunun inhibe edilmesi, lenfatik akımın arttırılması gibi etkilere sahiptir (Baykan 2007; Köksal ve ark. 2008; Yoldaş ve Özütmez 2016).

Hemoroidal hastalık ve girişimsel yöntemlerin çeşitli aşamalarında oral venotonik droglar tedavide yer bulmuştur. Hemoroid pakelerinde göllenen kanda lökositlerden salınan prostaglandinler ve serbest radikaller, inflamasyonu, fragiliteyi, nekroz ile kanamayı arttırır. Kalsiyum dobesilat (KD) ve mikronize pürifiye flavonoid fraksiyonu (MPFF) venöz yetmezlik ve dilatasyonla kendini gösteren lokal kapiler damarların yapısında iyileşmelere sebep olurlar. Kalsiyum dobesilat (2,5-dihidroksibenzen sulfonat) diyabetik retinopati ve KVV vakalarında trombosit agregasyonunu ve kan viskozitesini azaltıp kılcal geçirgenliği ve mukozadaki kan birikimini azaltarak etki eder. KD ve MPFF'nun akut hemoroid vakalarındaki etkileri benzerdir (Tejerina ve Ruiz 1998; Köksal ve ark. 2008; Ekçi ve ark. 2009).

Flavonoidler eikosanoidler ve leukotrienler üzerinden etkilerini gösterirler ve sonuçta vasküler permabilitiyi azaltırlar. Bölgesel ödemin giderilmesinde antienflamatuar özellikte olmasının rolü vardır. Flavonoidler uygun olgularda semptomların hafifletilmesinde skleroterapi ve bant ligasyonu yöntemleri kadar etkili bulunmuştur. Flavonoidler toplardamarların korunması ve tonusun arttırılması, kapiler permabilitede artış ile ödemi azaltır. Akut hemoroid atağında oral uygulama yolunun tropikal tedaviden daha hızlı etki gösterdiği bildirilmiştir. Diosmin, hemoroidde artan anal basıncın normale indirilmesini sağlar, belirtileri hafifleterek özellikle hastalığın akut evresinde ağrı ve kanamayı azaltır (Ekçi ve ark. 2009).

Rutosidler (okserutinler) etkilerini vazodilatator mekanizmalar üzerinden göstermemektedir. Matagne ve ark. O-(s-hidroksietil)-rutosid yada Venoruton'un etkileri ile ilgili yaptıkları çalışmada Venoruton'un varikoz venlerde laktat dehidrogenaz

dağılımını glikolizi azaltacak şekilde modüle ederek, aerobik metabolizmayı arttırdığını ve hücresel ATP seviyesini yükselttiğini göstermişlerdir. Periferik venöz hastalıkların tedavisinde kullanılan bu ilaçlar hemoroid tedavisinde de kullanılabilir (Baykan 2007).

Hemoroid tedavisinde topikal olarak kullanılan krem, pomad ve suppozituarlar; analjezik, antipruritik, antiinflamatuvar ve lubrikant etkilidir. Bu preparatlar genellikle steroid, lokal anestezi ve dekonjestan özelliktedir. Bu etkileri gösteren ilaçlar tek başına kullanılabilir gibi kombine olarak da kullanılabilir. Tedaviyi belirlerken hasta uyuncu, hastanın eşlik eden diğer hastalıkları, yaşı, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, gebelik ve laktasyon durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Non steroidal ve steroidli preparatlar antiödematöz ve dekonjestan etkileri ile ağrıyı azaltırlar. Uzun süre steroidli preparat kullanan hastalarda deride incelme görülebilir. Lokal etkili preparatlar özellikle defekasyon öncesi ve sonrası uygulanarak ağrı kesici etkileri ile hastada belirgin bir rahatlık sağlar ancak bu ürünlerin alerjik reaksiyon riski mevcuttur. Lubrikant etkili preparatlar ise hastanın günde bir defa yumuşak dışkılama yapacak şekilde dozlanarak anal kanalda rahatlama sağlanmalıdır (Köksal ve ark. 2008; Ekçi ve ark. 2009; Geçim 2011; Aktaş 2014; Yoldaş ve Özütmez 2016).

Suppozituarlar anal kanal içinde efektif olarak etki göstererek anal kanaldan dışkının kolay geçmesini sağlar. Laksatif ya da dışkı yumuşatıcılar hastaların rahatlama ve tedavinin başarısı açısından önemlidir. Bu ilaçların, günde bir kez yumuşak dışkı yapacak şekilde kullanılması önerilir (Ekçi ve ark. 2009; Aktaş 2014).

Hemoroid tedavisinde kullanılan ilaçlar müstahzar ismi, etkin madde ismi ve dozları ile Tablo 1’de gösterilmiştir (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Tablo 2-1 Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Müstahzarlar (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı)

MÜSTAHZAR İSMİ	ETKİN MADDE	DOZ
Aethoxysklerol ampul %3	60 mg polidokanol	Bulgulara bağlı olarak, her bir basur başına maksimum 1.0 ml tamamen mukoza altına enjeksiyonla uygulanır
Anestol pomad %5	%5 lidokain	Gerektiğinde günde birkaç defa uygulanabilir.
Daflon film kaplı tablet 500 mg	diosmin 450 mg, 50 mg hesperidin	İlk dört gün günde 6 tablet, sonraki 3 gün günde 4 tablet
Docalix kapsül 500 mg	500 mg kalsiyum dobezilat	Günde bir veya iki kez, 1 veya 2 kapsül yemekle birlikte alınır
Doxium film tablet 1000 mg	1000 mg kolsiyum dobezilat	Günde 1-2 defa ana öğünler arasında kullanılır.
Doxium kapsül 500 mg	500 mg kalsiyum dobezilat	Günde bir veya iki kez, 1 veya 2 kapsül yemekle birlikte alınır
Hametan krem %5.35	% 5.35 Hamamelis virginiana L. distilatı	Günde birkaç kez lezyonlu bölgeye sürülür
Hametan pomad %25	%25 Hamamelis virginiana L. distilatı	Günde birkaç kez lezyonlu bölgeye sürülür
Hemoralgine pomad	% 5 bizmut subgallat.%8 çinko oksit, %0.02 mentol, %1 tetrakain hidroklorür, efedrin hidroklorür, klorheksidin hidroklorür, %1 alüminyum hidroksiasetat	%0.5 %1 Günde bir defa makat çevresine tatbik edilir.
Kortos krem	% 0.5 hidrokortizon asetat, % 2.5 benzokain, % 10 benzalkonyum klorür, % 2 bizmut subgallat	Sabah-akşam ve her dışkılamadan sonra uygulanır
Kortos supozituar	27 mg polidokanol, 5 mg hidrokortizon asetat	2-3 süpozituar/gün, her dışkılamadan sonra uygulanır
Ksilidin pomad % 5	% 5 lidokain	Pamuk veya tülbent yarımı ile hasta bölgeye uygulanır

Tablo 2-1 Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Müstahzarlar II(Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı)

MÜSTAHZAR İSMİ	ETKİN MADDE	DOZ
Ksilidin pomad % 5	% 5 lidokain	Pamuk veya tülbent yarımı ile hasta bölgeye uygulanır
Lidestol jel % 2	% 2 lidokain hidroklorür	Günde birkaç sefer ilgili bölgeye uygulanır
Memethol Bariyer Sprey	(1R,2S,5R)-2-İzopropil-5-metilsikloheksanol, 1,2-Propandiol	Günde bir defa ilgili bölgeye spreyleneir
Procto-Glyvenol krem	50 mg tribenosid, 20 mg lidokain hidroklorür	Akut belirtiler ortadan kalkana kadar sabah-akşam, daha sonra günde bir defa uygulama ya da süpozituar
Procto-Glyvenol supozituvar	10 mg ruskogenin, 120 mg trimebutin	Günde bir veya iki defa makattan uygulanır
Proctolog rektal krem 30 g	% 0.5 ruskogenin,% 5.8 trimebutin	Günde bir veya iki kez makat bölgesine uygulanır
Proctolog suppozituar	10 mg ruskogenin, 120 mg trimebutin	Günde bir veya iki kez makat bölgesine uygulanır
Recbutin rektal krem	% 0.5 ruskogenin, % 5.8 trimebutin	Günde bir veya iki kez makat bölgesine uygulanır
Recbutin supozituvar	10 mg ruskogenin, 120 mg trimebutin	Günde bir veya iki kez makat bölgesine uygulanır
Rectoderm rektal merhem%0.4	% 0.4 gliseril trinitrat	Günde iki kez anal kanala uygulanır
Ultraproct pomat	%0.095 mg fluokortolon kapronat, %0.092 mg fluokortolon pivalat, %0. 5 mg sinkokain hidroklorür	Günde iki defa kullanılır
Ultraproct supozituvar	0.63 mg fluokortolon kapronat, 0.61 mg fluokortolon pivalat, 1 mg sinkokain	Günde bir defa uygulanır
Vendios 600 mg tablet	600 mg diosmin	Yemeklerle birlikte günde 2-3 tablet alınır
Venoruton forte 500 mg tablet	500 mg okserutinler	Günlük 600 mg, 1000 mg , 1800 mg dozlarda kullanılabilir
Venotrex retard film tablet	263.2 mg atkestanesi (50 mg essine eşdeğer)	Günde iki defa yemekten önce kullanılır

2.7.3. Cerrahi Dışı Lokal Tedavi

Yıllar geçtikçe hemoroidektomi sonrası karşılaşılabilen ağrı ve komplikasyonları azaltmanın, anestezi sonrası oluşabilecek durumların önlenmesi, hastanede yatış süresinin kısaltılması, maliyetinin azaltılması, ameliyat sonrası iş gücü kaybının minimuma indirmenin yolları aranmış böylece cerrahi dışı poliklinik tedavi yöntemleri güncellik kazanmıştır (Kairaluoma 2003).

2.7.3.1. Skleroterapi

Bu yöntemde 1. ve 2. derece hemoroid vakalarında hemoroidin bulunduğu bölgede mukozanın altına kinin, üre hidrokortikoid, fenol gibi sklerozan madde enjeksiyonu yapılarak damarlarda skleroz ve tromboz sonucu fibrozis sağlanır. Enjeksiyon eğer damar içine yapılırsa anafeksiye neden olabilir. Uygulama yapılan bölgede ağrı, enfeksiyon, ülserasyon, bağ doku iltihabı ve nekroz gibi komplikasyonlar görülebilir (Kartal 2002; Yoldaş ve Özütemiz 2016).

2.7.3.2. Bant Ligasyonu

Barron'un 1963'te tanımladığı bu yöntemde anoskop ve özel bir aparatla, 1., 2. ve 3. derece iç hemoroid pakesinin dibine özel elastik bant takılarak hemoroidin bağlanması yöntemidir. Böylece iskemi ve nekroz gelişir. Bant ligasyonunun komplikasyonları; kanama, anal fistül, anal fissür, ağrı, eksternal hemoroidlerin trombozu, lokal enfeksiyon ve nadiren sepsistir (Nisar ve ark. 2003; Aktaş 2014).

2.7.3.3. İnfrared Koagülasyon

Bu yöntemde 1., 2. ve 3. derece hemoroid vakalarında 1-2 sn tungsten-halojen lamba ile infrared ışını verilerek hemoroid pakesi içindeki dolaşım bozulur. Dokuda oluşan nekroz, iskemi ve skarın iyileşmesi sonucu hemoroidal pakeler büzüşür. Ateş, uygulama bölgesinde ağrı ve kanama gibi komplikasyonlar görülebilir (Aktaş 2014; Yoldaş ve Özütemiz 2016).

2.7.3.4. Elektrokoagülasyon

Hemoroid pakelerinin düşük voltajlı elektrik akımı ile zedelenerek koagülasyon sağlanması işlemidir. Monopolar veya bipolar akım ile çalışan cihazlar kullanılır. Hemoroid pakesi üzerine yaklaşık 10 dakika boyunca ısı verilerek doku nekrozu sağlanır (Aktaş 2014).

2.7.3.5. Kriyoterapi

Hemoroid pakesi üzerine özel proplar ile sıvı nitrojen uygulanarak dondurulması ile doku nekrozu oluşturulur. Dondurulan dokunun derinliği kontrol edilemediği için sfinkterde zedelenme, ağrı, kötü kokulu akıntı ve enflamasyon sık görülen komplikasyonlardır (Kartal 2002).

2.7.4. Cerrahi Tedavi

Yaşam tarzının değişmesi, medikal tedavi ve cerrahi dışı tedavilere rağmen sağaltım sağlanamamış 3. ve 4. evre hemoroid hastalarına cerrahi tedavi uygulanır. Amaç hemoroid pakesinin kesilmesi ve geri kalan mukozal dokunun korunması ve sfinkter kasına zarar vermemektir. Günümüzde hemoroid tedavisinde birçok cerrahi yöntem uygulanmaktadır. Ancak günlük aktiviteye dönüş zaman alır. Operasyon sonrası ağrı, cilt sarkması, fekal taşlaşma, inkontinas, abse, fissür, fistül gibi karşılaşılan komplikasyonlar nedeni ile cerrahi tedavi en son tercih edilir (Baykan 2007; Yoldaş ve Özütemiz 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız sırasında Rx Media Pharma programı, Türkiye’deki eczanelerde satılan hemoroid tedavisinde kullanılan preparatları belirlemede kullanılmıştır. Bu preparatlar arasından referans kaynaklar tarafından onaylanmış bitkisel kaynaklı olanlar saptanmıştır. Belirlenen preparatların içeriğindeki bitkiler WHO, ESCOP, EMEA, Alman Komisyon E Monografları, farmakopeler, elektronik (Science Direct, Scopus, Science Finder, PubMed, Medscape) ve diğer referans kaynaklar incelenerek bu bitkiler hakkında detaylı araştırma yapılmıştır.



4. BULGULAR

4.1.1. Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkiler

Hemoroid ve varikoz damar tedavisinde fitoterapötikler önemli yer tutmaktadır. Hemoroid ve varikoz damar hastalıklarının patogeneğinde damar bütünlüğünün bozulması yatmaktadır. Bazı bitkisel ekstraktların mikrosirkülasyonu, kapiler akışı ve damar tonüsünü arttırdığı ve perivasküler damar yapısını güçlendirdiği gösterilmiştir. Oral ve/veya topikal olarak kullanılan *Aesculus hippocastanum* L., *Hamamelis virginiana* L., *Ruscus aculeatus* L., *Myroxylon balsamum* L., *Plantago ovata* Forssk., *Centella asiatica* L., *Vitis vinifera* L. ve *Vaccinium myrtillus* L. varikoz damar ve hemoroidin tedavi süresini kısaltırlar.

4.1.2. *Aesculus hippocastanum* L.



Şekil 4-1: *Aesculus hippocastanum* L. (Herbal Medicines Third Edition, 2007).

Familiya: Hippocastanaceae

Latince adı: *Aesculus hippocastanum* L.

Türkçe adı: At keşanesi

İngilizce adı: Horse Chestnut

Kullanılan Kısımları: Tohum, kabuk ve yaprakları

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

Alman Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi, Fransız Farmakopesi, İngiliz Bitki Farmakopesi, İspanyol Farmakopesi, Martindale, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları, WHO Monografları, PDR Bitki Monografları, EMEA Bitki Monografları.

Bitkinin Yayılışı:

Çevre koşullarına gösterdiği direnç nedeni ile dünya çapında geniş bir yayılımı vardır. Asya'da Himalaya'lar, Kafkas'lar, Kuzey Hindistan, Anadolu üzerinden Balkan'lar ve güney doğu Avrupa'ya ve ABD'ne kadar yayılış gösterir (Sirtori 2001; Zeybek ve Haksel 2011).

Botanik Özellikleri:

Mevsimine göre 35 m yükseklikte ve 1-2 m çapı ile küresel veya piramit görünümlü ağaçlardır. El şeklinde 5-7 loplu yaprakları 10-20 cm genişliğinde ve yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. Yaprak kenarları düzensiz dişlidir. Çiçek durumu beyaz veya kırmızı, salkım şeklinde ve diktir. Çiçeklenme yaz aylarındadır. Meyveleri kalın çeperli ve dikenlidir (Şekil 4-1). Sonbaharda bitki olgunlaştıkça yeşil renkli kabuk yarılarak içinden kestaneye benzeyen 1-3 adet parlak tohum çıkar. Tohumlar kokusuzdur ve içeriğindeki tanen nedeni ile buruk acı lezzetlidir (WHO Monographs 2002; PDR for Herbal Medicines 2007; Zeybek ve Haksel 2011).

Kimyasal Bileşimi:

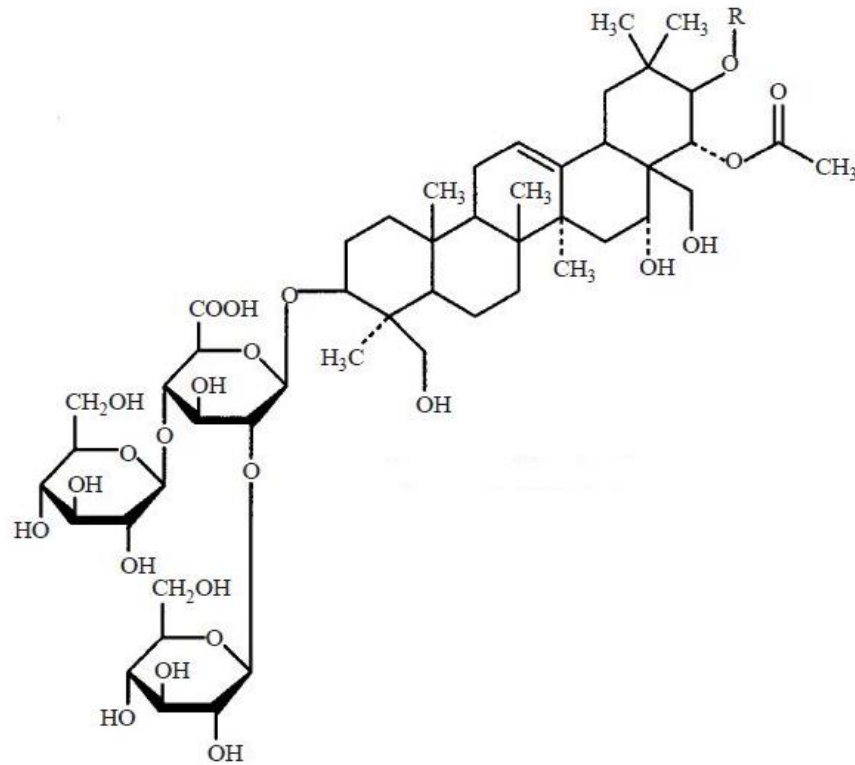
A.hippocastanum L. tohumları essin (hemolitik) ve prosapogenin (nonhemolitik) kristal yapıda iki saponin karışımı içerir. Saponinler protoessigenin ve barringtogenol C aglikonlarından kaynak alır. Tüm saponinler 3. karbon atomunda glikoz, galaktoz veya kslioz ile kombine olmuş glukronik asit grubuna sahiptir. Essin 30 farklı saponin grubunun karışımından oluşur (Şekil 4-2). Ana bileşenin %60'ı saponin karışımı ve protoessigenindir. Essin literatürde kript- , α - ve β - essin olarak tanımlanmıştır. Kripto- essin C-28-O-asetil saponinleri, β -essin 22-O-asetil saponinleri içerirken α -essin kript- ve β -essin karışımıdır. β -essin hemolitik etkiye sahip olduğu halde kriptoessin bu etkiye sahip değildir. α -essin ve β -essin kaynama noktaları, spesifik rotasyonları, hemolitik

indeksleri ve sudaki çözünürlükleri ile birbirinden ayırt edilebilir (Schulz 2001; Sirtori 2001).

Merhemlerdeki essin miktarı İTK ile ölçülmekte iken, HPLC'nin gelişmesi ile ekstraktlardaki ve farmasötik preparatlardaki essin saponinlerin ayrımı ve analizi HPLC ile yapılmaktadır.

Bioflavonoidler örn; kersetin, kemferol ve diglikozit türevleri ile birlikte antioksidanlar örn; proantosiyandin A2 ve kumarinler eskulin ve fraksin gibi çok sayıda aktif madde at kestanesi tohumlarından izole edilmiştir. Tüm bu bileşikler diğer kaynaklardan da yüksek miktarda elde edilebilir ancak 1961'lerde Lorenz ve Marek. at kestanesi ekstresinin antiödemöz, antiöksudatif ve vazoprotektif etkisinin sadece essine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Kumarin bileşiği olan eskulin ve fraksin, tohum ve tohum kabuğu hariç *A.hippocastanum* L. diğer kısımlarında mevcuttur (Bombardelli ve Morazzoni 1996, Sirtori 2001).

Allantoin, aminoasitler, kolin, sitrik asit, nişasta, uçucu yağ, fitosteroller ve tanen içermektedir (Sirtori 2001; EMEA/HMPC/225304/2008).



Şekil 4-2: Essin kimyasal formülü (Sirtori 2001)

Etkileri ve Kullanılışı:

18. YY başlarından 19. YY sonlarına kadar yapılan çalışmalarda essinin ateş düşürücü özelliğinden antihemoroidal özelliğine kadar bir çok terapötik etkisi kanıtlanmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile essinin KVY tedavisinin temelini oluşturduğu bildirilmiştir.

Essin, temel moleküler mekanizması sonucu ödem protektif, antienflamatuvar, venotonik ve venoprotektif özellikler gösterir. Bu mekanizma seçici vasküler geçirgenliğe bağlı moleküler iyonlara duyarlılığın artması sonucunda venöz ve arteriyel tonusu artırır. İyon ve diğer moleküllere duyarlılık etkisi sonucunda venöz kasılmayı artırır ve sonuç olarak antiödem etki gösterir. Endotel reseptörlerinin uyarılması ile venöz geri akım hızlanmış olur. Yapılan çalışmalarda essinin kapiler filtrasyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (Sirtori 2001; Zeybek ve Haksel 2011).

Essinin prostaglandin sentez inhibisyonu, 5-HT (5-hidroksitriptamin) ve histamin antagonisti etkileri, doku mukopolisakkaritlerinin katabolizmalarını azaltmaları ile venotonik ve venoprotektif etkileri kanıtlanmıştır.

Essin literatürde de genişçe yer verildiği üzere damar dokularının hassasiyetini arttıran farmakolojik bir ajandır (Sirtori 2001).

Dahilen kronik venöz yetmezlik (bacaklarda ağrı ve ağırlık ile karakterize), yüzeysel ve derin varikoz damar, varikoz ülser, flebit, hemoroid, alt bacak ödemi, egzema, menstrasyon öncesi ve sırasında meydana gelen ağrıların tedavisinde haricen hematoma, burkulma, çürük ve KVY hastalığının semptomatik tedavisinde kullanılır. Proflaktik olarak da ameliyat sonrası derin ven trombozu insidansını azaltmak için kullanılır (WHO Monographs 2002; Barnes ve ark. 2007; Bone ve Mills 2013).

Komisyon E tarafından venöz hastalıkların (kronik venöz yetmezlik) tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

Geleneksel olarak yaprakları soğuk algınlığı, prostat büyümesi, artirit ve romatizma tedavisinde kullanılır.

Hemoroid, bel ve alt bel ağrısı, venöz geri akım basıncı tedavisinde homeopatik olarak kullanılır (Barnes ve ark. 2007).

Yan Etkileri:

Saponin içeriği nedeni ile reflü ve gastrik mukozada irritasyona neden olabilir. Bunu engellemek için enterik kaplı tabletler tercih edilebilir veya yemeklerle beraber kullanılabilir.

Gastrointestinal semptomlar, baş dönmesi, bulantı, baş ağrısı ve kaşıntıya neden olduğu bildirilmiştir (Bone ve Mills 2013).

Uyarılar ve Önlemler:

Duyarlı hastaların drogu oral kullanımı böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hepatotoksisite ve ürtiker gözlenebilir. İ.V uygulanan essin sonrası hemoliz ve/veya anafilaktik reaksiyon gözlenebilir. Oral kullanımda saponinin emilimi az olacağından hemoliz riski çok azdır. Saponin içeriği nedeni ile kolestaz geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Barnes ve ark. 2007; Bone ve Mills 2013).

Gebelik ve laktasyon:

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak içeriğindeki bileşenler nedeni ile bu dönemlerde kullanılmamalıdır (Barnes ve ark. 2007).

Dikkat gerektiren işler:

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi ile ilgili veri yoktur (ESCOP Monographs 2003).

Kontendikasyonlar:

Hippocastanaceae familyasına ait bitkilere alerjisi olan kişilerde kullanılmamalıdır.

Deri bütünlüğü bozulmuş ve ülseratif yaralarda saponin içeriği irritasyona neden olabileceği için kullanılmamalıdır (WHO Monographs 2002; Bone ve Mills 2013).

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Bitkiden izole edilmiş antikoagülan etki gösteren kumarin bileşikleri bulunmaktadır. At kestanenin antikoagülanlar, trombolitik ajanlar veya trombosit inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanılması kanama riskinde artmaya neden olabilir. Eş zamanlı kullanımında klinik ve laboratuvar parametrelerinin dikkatle izlenmesi gerekir.

Essin ve gemtamisinin eş zamanlı kullanımı sonrası akut renal yetmezlik vakası bildirilmiştir. Gentamisin gibi nefrotoksik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (WHO Monographs, 2002; Bone ve Mills 2013).

İnvitro yapılan çalışmada, at kestanenin p-glikoproteini etkileyebileceği ve digoksin gibi ilaçların farmakokinetiğini değiştirebileceği bildirilmiştir (Williamson ve ark. 2009).

Doz:

Oral; postoperatif / travmatik ödem, hemoroid veya varikoz ven semptomlarının tedavisinde günlük 40-120 mg essin kullanılır. 100 mg essin içeren 250-312,5 mg ekstre günde iki defa kullanılabilir.

İntravenöz; post travmatik ödem ve post operatif ödem tedavisi ve korunması için günlük 5 mg essinin sodyum tuzu kullanılır. Günlük maksimum doz 20 mg dır.

Tentür; ağırlı hemoroid tedavisi için 1:10 tentür 0.6 ml kullanılır.

Haricen; yumuşak doku travmaları, çürük ve varikoz damarın semptomatik tedavisinde %1-2 essin ihtiva eden jel uygulanır.

Homeopatik doz; Oral 5-10 damla, 1 tablet veya 10 globül akut durumlarda her 30-60 dakikada, kronik durumlarda günde 1-3 defa kullanılır. Parenteral 1-2 ml günde 3 defa subkutan kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Klinik çalışmalar:

Çift kör kontrollü bir çalışmada akut hemoroid semptomu olan 80 hasta üzerinde essinin etkinliği ve güvenilirliği değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtına göre günde 3 defa

40 mg essin 2 ay boyunca kullanılmıştır. Tedavi edici etkinlik hastaların subjektif görüşleri, semptomların şiddeti ve kolonoskopi sonuçlarına göre değerlendirilmiştir. 38 hastaya essin film kaplı tablet, 34 hastaya plasebo verilerek elde edilen sonuçlara göre endoskopik incelemede 31 hastanın (%81.6) ve plasebo grubundaki 11 (%32.4) hastanın semptomlarında iyileşme bildirilmiştir. Kolonoskopik incelemede essin grubunda 26 hastada (%94.8) ve plasebo grubunda 13 hastada (%61.8) kanamada iyileşme; essin grubunda 29 hastada (%86.9) ve plasebo grubunda 12 hastada (%38.3) şişlikte iyileşme ($p<0.01$) bildirilmiştir. Semptomlardaki iyileşme tedaviden ortalama 6 gün sonra; kolonoskopik incelemedeki iyileşmenin ise 2 hafta sonra olduğu bildirilmiştir (Sirtori 2001).

Randomize çift kör yapılan çalışmada KVY ve periferik venöz ödem şikayeti olan 40 hastaya standardize ekstre (75 mg essine eşdeğer) günde 2 defa ve 1000 mg okserutin günde 2 defa verilmiştir. Her iki tedavi grubunda da bacak çevresi ölçülerek ödemin azaldığı tespit edilmiştir (WHO Monographs 2002).

Çift kör çapraz yapılan plasebo kontrollü çalışmada KVY şikayeti olan 22 kadın hasta değerlendirilmiştir. Alt bacağın kapiler filtrasyon katsayısı ve intravasküler hacmi pletismograf ile ölçülmüştür. Oral olarak tek doz 100 mg essine eşdeğer 2 kapsül verilmesinden 3 saat sonra kapiler filtrasyon katsayısı plasebo grubuna göre azalmış bulunmuş ancak intravasküler hacimde olan azalma plasebo grubuna göre anlamlı bulunmamıştır. Benzer çalışmalar ile ekstraktın trans kapiler filtrasyonu azaltarak ödem oluşumunu engellediği ve bacaklardaki venöz hastalıklar nedeni ile oluşan ödemi azalttığı sonucuna varılmıştır (Bisler ve ark. 1986).

Yapılan başka bir çift kör çalışmada 108 KVY veya varikoz damar hastasına 40 gün günde 60 mg %70 essin içeren at kestanesi ekstresi veya plasebo verilmiştir. Tedavi grubunun semptomlarında (ödem, kramp, ağrı, ağırlık hissi, yorgunluk) belirgin azalma gözlenmiştir (Bone ve Mills 2013).

Saklama Koşulları:

Drog güneş ışığı ve nemden korunmalıdır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Türkiye’deki Müstahzarları:

Comjin krem, Hedaheal kapsül, Hematab tablet, Horse Chestnut Complex-Lamberts tablet, Horse Chestnut kapsül, Jelgo jel, LifeTime Diosmin Complex with Hesperidin kapsül, Nutraxin Varicare kapsül, Prepagel jel, Reparil-gel N, Shen Min tablet, Venomed tablet, Venotrex retard tablet, Venoxen tablet.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Aescorin Forte, Aesculaforce, Aescuven, Contusin, Edeven, Esceven, Essaven, Fep, Fagorutin, Noricaven Retard, Preoagel, Venoplant Retard S, Venopyronum Retard, Venostasin Retard.

4.1.3. *Hamamelis virginiana* L.



Şekil 4-3: *Hamamelis virginiana* L. (Barnes ve ark. 2007)

Familya: Hamamelidaceae

Latince adı: *Hamamelis virginiana* L.

Türkçe adı: Cadı findığı

İngilizce adı: Hamamelis, Witch Hazel, Hazel Nut, Snapping Hazel

Kullanılan Kısımları: Taze veya kurutulmuş yaprak, bitkinin gövde ve dallarından elde edilen kabuk (EMA/HMPC/114585/2008).

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

Fransız Farmakopesi, İngiliz Bitki Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, İsviçre Farmakopesi, İtalyan Farmakopesi, Martindale, Mısır Farmakopesi, Romanya Farmakopesi, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları, PDR Bitki Monografları, WHO Monografları, EMA Bitki Monografları

Bitkinin Yayılışı:

Kuzey Amerika'nın Atlantik kıyılarında, Nova Scotia'dan Florida'ya ve Teksas'ın batısına kadar uzanan nemli ormanlarda yaygın olarak yetişir (EMA/HMPC/114585/2008).

Botanik Özellikleri:

Hamamelis virginiana L. yaklaşık 4-6 m yükseklikte, küçük ağaç veya çalı görünümlü çok dallıdır. Yapraklar yeşil veya yeşilimsi kahve renkli, alternat, stipulat, kısa petiolüllü, asimetrik ovat veya simetrik ovattır. Çiçekler altın sarısı ipliksidir (Şekil 4-3). Sonbaharda yaprakların dökülmesiyle bir önceki senenin çiçekleri olgunlaşarak aksiller kümeler halinde görülür. Bitki kabuğu yaklaşık 3 cm genişliğinde ve 2 mm kalınlıktadır. Dış yüzeyi açık sarı kahverengi veya kırmızımsı kahverengi iç yüzey ise yeşilimsi kahverengi-kırmızımsı kahverengi ve liflidir. Yaprakları hafif kokulu, tadı ise hafif aromatik acı ve astrenjandır. Kabuğu kokusuz tadı kuvvetli astrenjan ve hafif acıdır (WHO Monographs 2002).

Hamamelis virginiana L. çalıları görünüş olarak fındığa (*Coryllus avellana*) benzer bu yüzden hasat döneminde karıştırılabilir. Bu iki bitki anatomik ve analitik özellikleri ile birbirinden ayrılabilir (EMA/HMPC/114585/2008).

Kimyasal Bileşimi:

Hamamelis virginiana L.'nin başlıca karakteristik bileşeni hamamelitanen α - ve β - formlarının karışımıdır (2', 5-di-O-galloyl-hamameloz), molekül yapısı gallat ve hamamelozdan oluşur. Bitki kabuk, dal ve yapraklarından hamamelitanen, kateşin ve galik asit HPLC ile tespit edilmiştir (EMA/HMPC/114585/2008).

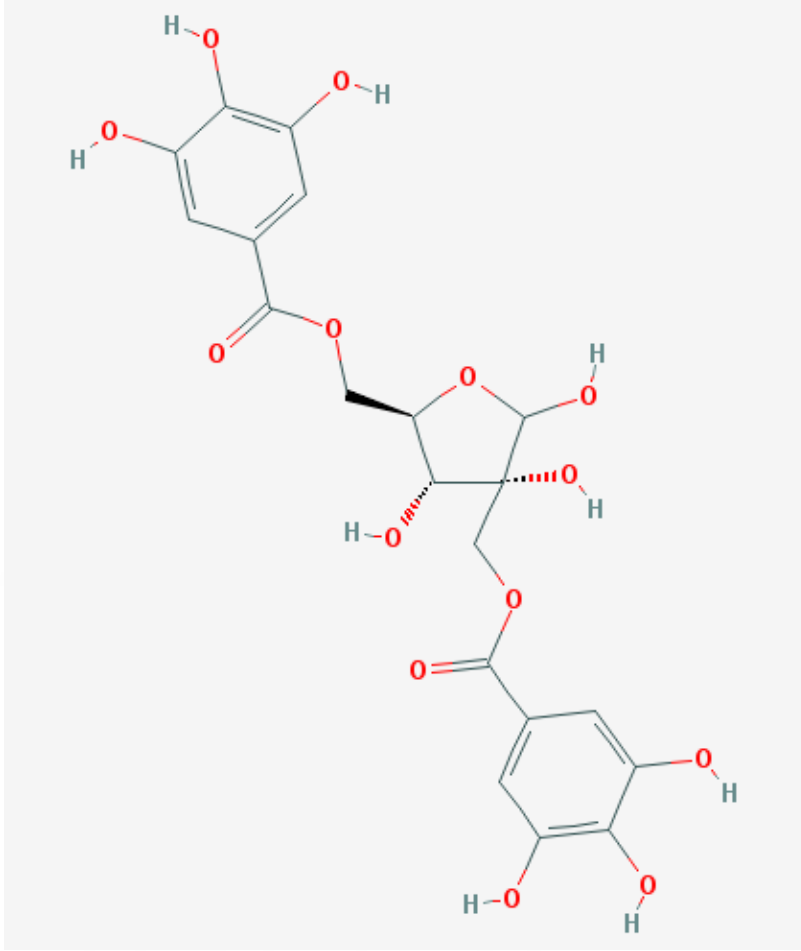
Yaprak tanenleri gallik asit (%10), hidrolize olabilen hamamelitanen (%1.5) ve kondanse proantosiyandinlerin (%88.5) karışımıdır. Kurutulmuş yapraklarda %3-10, kabuklarda ise % 8-12 oranında tanen bulunmaktadır. Kabuk tanenleri ise daha yüksek oranda hamamelitanen içerir. Hamamelin bitki kabuklarından polimerik proantosiyandinler aseton-su (7:3) ekstraksiyonu ile izole edilmiştir. Uç zincirde kateşin ve gallokateşin 95:5 sabit orandadır (WHO Monographs 2002; PDR for Herbal Medicines 2007; EMA/HMPC/114585/2008).

Hamamelis virginiana L. yapraklarında hidrosinamik asitler ve flavonoidler afzelin ve mirsitrin lökodelfinidin, astragallin, kersetin, kemferol ve gallik asit, trifolin, kemferol 3-O- β -D-glukuronit, kersetin 3-O- β -D glukuronit, alifatik alkoller, alifatik esterler, karbonil grubu taşıyan bileşikler bulunur (EMA/HMPC/114585/2008, Barnes ve ark. 2007).

Ayrıca hekzen-2-ol, hekzenol, α ve β -iyonon, öjenol, safrol, seskiterpen, karışık yağlar (%0.6), reçine, mum, saponin, kolin ve serbest gallik asit ve serbest hamameloz bulunmaktadır (Barnes ve ark. 2007).

Hamamelitanen'in kimyasal yapısı Şekil 4-4'de gösterilmiştir.

USP monografında *Hamamelis virginiana* L. suyu hazırlanmasında. *Hamamelis virginiana* L. dallarının bitkisel kaynak olarak kullanıldığı bildirilmiştir (EMA/HMPC/114585/2008).



Şekil 4-4: Hamamelitanen kimyasal formülü

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16211077#section=Top>) Erişim Tarihi: 09.04.2017)

Etkileri ve Kullanılışı:

Hamamelis virginiana L. ABD’de ilk defa Alman doktor K. Hering (1800-1880) tarafından tıbbi tedavi amacıyla kullanılmıştır. Hindistan’da “Pond’s Extract” olarak bilinen hamamelis ekstresi o dönemde “Golden Treasure” (altın hazinesi) olarak satılmıştır. Bir süre sonra ürün geliştirilerek hamamelis dallarının sulu distilesi yapılarak “Hazeline” adlı ürün elde edilmiştir (EMA/HMPC/114585/2008).

Hamamelis virginiana L. (Cadı findığı) preparatları Kuzey Amerika’da uzun süreden beri kullanıla gelmiştir. Kabukların sulu infüzyonları halk tıbbında hemoroid tedavisinde, enflamasyonda ve kanamaların tedavisinde kullanılmıştır. Farmakope ve el kitapları; küçük deri yaralanmalarında, deri ve mukus membranın bölgesel enflamasyonlarında, morluklarda ve bölgesel şişliklerde astrenjan ve antienflamatuar olarak ayrıca hemoroid, varikoz damar, flebit, menoraji ,metroraji, diyare, venöz

geçirgenliğin azalması veya damar tıkanıklığı gibi vasküler şikayetlerde, oksidatif strese ve ultraviyole radyasyonuna karşı kullanıldığını bildirmiştir. Amerika yerlileri, *Hamamelis virginiana* L. yaprak ve kabuklarını lapa haline getirip hemoroid, yara, böcek ısırığı, ağırlıklı tümörler ve ülserler üzerine tatbik etmişlerdir. Avrupa’da tanence zengin cadı fındığı yaprak ve kabuğundan elde edilen ekstreler çokça kullanılmaktadır (EMA/HMPC/114585/2008).

Hamamelis virginiana L. yapısında bulunan tanenlerin protein afinitesi sonucu terapotik olarak astrenjan etkiye sahiptir. Haricen deri ve mukozanın su geçirmesini engelleyerek alt tabakaları korur ve aynı zamanda küçük yüzeysel damarlarda, vazokonstriktör etki gösterirler. Tanenler sıvı kaybını en aza indirerek yüzeysel yanık ve yaralarda bozulan dokuları iyileştirir. Ayrıca bahse konu tanenler enzim inhibitörleridir. 5-lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimini inhibe edip histamin salınımını inhibe ederek hidrokortizona eşdeğer antienflamatuar etki gösterir. Bu etki için uzun süre kullanılmamalıdır. Ellaji-tanen ve kompleks tanen protein kinase C’yi inhibe ederler (EMA/HMPC/114585/2008; Zeybek ve Haksel 2011).

Antiflojistik, antiviral, antimutajenik ve hücre bölünmesini uyarıcı etki gibi birçok farmakolojik özellik yapısındaki proantosyanidinlere bağlıdır (EMA/HMPC/114585/2008).

Komisyon E tarafından hemoroid, ağız-boğaz enflamasyonları, deri enflamasyonları, damar hastalıkları ve yara-yanık tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (Barnes ve ark. 2007).

Halk tıbbında menoraji ve dismenore de hemostatik olarak ve benzer şekilde homeopatide de kullanılır (EMA/HMPC/114585/2008).

Hamamelis virginiana L. kabukları hemoroid, varikoz damar, deri enflamasyonları, mukoz membran kanamalarının homeopatik tedavisinde de kullanılır (Zeybek ve Haksel 2011).

Dekoksiyonu lapa olarak ağırlıklı şişlikler ve tümörlerde kullanılmıştır. A.B.D. resmi olarak 1882’de alkollü sıvı ekstresini farmakopeye kabul etmiştir. FDA buhar distilasyonu ile ince dallardan %14-15 su içinde alkol ve az miktarda bitkinin esaslı yağın içeren “cadı fındığı suyunu” OTC olarak kabul etmiştir. Kök kabuklarını da içeren kabukların alkolik tentürü (%55 etanolde V/V , 1:10 w/v) Amerika’da Homeopathic

Pharmacopoeia tarafından OTC sınıf C olarak kabul edilmiştir (EMA/HMPC/114585/2008).

Amerika’da cadı fındığı içeren astrenjan ve hemostatik ilaçlar aloe ile kombine olarak kullanılmaktadır (EMA/HMPC/114585/2008).

Yan Etkileri:

Oral kullanım hassas kişilerde gastrointestinal sistemde irritasyona neden olabilir. Topikal kullanımda kontakt dermatite neden olabilir (Bone ve Mills 2013).

Uyarılar ve Önlemler:

Uzun süreli kullanım karaciğer harabiyetine neden olabilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Gebelik ve Laktasyon:

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanımın güvenli olduğuna dair yeterli veri yoktur. Bu dönemlerde tıbbi tavsiye olmadan kullanılmamalıdır (ESCOP Monographs 2003).

Dikkat Gerektiren İşler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Kontendikasyonlar:

İçeriğindeki aktif maddelere karşı hipersensitivite reaksiyonları görülebilir (EMA/HMPC/114585/2008).

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Hamamelis ile ilgili herhangi bir veri yoktur ancak içeriğindeki tanen, mineral ve B vitamininin emilimini engelleyebilir (Bone ve Mills 2013).

Veriliş Yolları ve Dozu:

Hamamelis virginiana L. ekstresi veya çiçekli dalların taze toplanarak distillenmesi, kuru yaprakların veya kabuğun ekstresi infüzyon, merhem ve supozitivar olarak kullanılmaktadır. Yaprak ve kabuklar tıbbi çay olarak kullanılır.

Hamamelis virginiana L. yaprak ve kabuk distillerini içeren merhemler Almanya'da 1878'den beri piyasada bulunmaktadır.

Komisyon E Monograflarına göre;

Dahilen: 0,1- 1 g drog veya cadı fındığı suyu su ile seyreltilmiş veya seyreltilmemiş olarak günde birkaç defa tüketilir. 2-3 g drog infüzyon veya 2-4 ml sıvı ekstre (1:1, %45 etanol ile) günde 3 defa tüketilebilir.

Haricen: Buhar distilasyonu ile elde edilen hamamelis suyu seyreltilmemiş veya 1:3 su ile seyreltilerek hazırlanır. %5-10'luk yarı katı ve sıvı preparatları şeklinde hazırlanabilir. 250 ml su 5-10 g drog ile dekoksasyon hazırlanarak kompres ve yıkama suları şeklinde uygulanır. %10 luk sıvı ekstre ile merhem hazırlanır. Lapa için %20-30 yarı katı preparat hazırlanır.

ESCOP Monograflarına göre;

Hamamelis suyu seyreltilmeden veya 1:3 su ile seyrelterek hazırlanan yarı katı preparat kompres olarak gereken sıklıkta uygulanır.

Hamamelis kabuğu 2-10 g drog dekoksasyonu ağız çalkalama suyu olarak veya 2-3 g drog tıbbi çay olarak kullanılır. 2-4 ml tentür seyreltilerek günde 3 defa ağız çalkalanır.

Hamamelis yaprağı günlük 2-3 g drog infüzyonu veya 2-4 ml sıvı ekstre (1:1 %45 etanol ile) günde 3 defa dahilen kullanılır. Haricen kullanılan yarı katı ve sıvı preparatlar %5-10 drog içerir. Merhemler %10 sıvı ekstre içerir (EMA/HMPC/114585/2008).

Homeopatik olarak akut durumlarda 30-60 dakikada 5 damla, 1 tablet veya 10 globül. Kronik durumlarda günde 1-3 defa dahilen kullanılır. Akut durumlarda parenteral olarak günde 3 defa 1-2 ml sc, kronik durumlarda günde bir defa uygulanır. Akut ve kronik durumlarda supozitivarı günde 2-3 defa, merhemi günde 1-2 defa uygulanır. Yıkama ve lapa olarak 1 tatlı kaşığı drog üzerine 250 ml su ile karıştırılarak haricen uygulanır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Klinik Çalışmalar:

Hamamelis virginiana L. bitkisinin varikoz damar tedavisindeki etkinliğinin incelendiği açık çalışmada 4 gruba ilaç tedavisi yapılmış ve etkileri pletismograf ile incelenmiştir. Tedavi verilmeyen kontrol grubunda dinlenme esnasında venöz ton azalmıştır. Verilen referans ilaçlardan biri etkisiz, yüksek dozda kullanılan hamamelis-hidrastis karışımı ile indüklenen venöz tondaki artış 150 mg oligomerik prosiyanidinler ile indüklenen artışa eş değer bulunmuştur (Bone ve Mills 2013).

Çift kör randomize yapılan klinik çalışmada 90 birinci derece akut hemoroid hastasına hamamelis kabuk merhemi ve biri kortikosteroid içeren farklı iki sentetik ajan verilmiştir. 21 günlük tedavi süreci sonunda her 3 grupta da hastaların şikayetlerinde (kaşıntı, ağrı, yanma, kanama) azalma olduğu hekim ve hastalar tarafından gözlenmiştir. Ancak hamamelis merhemi ile tedavi olan bazı hastaların kaşıntı şikayetine diğerlerine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Knoch ve ark. 1992).

Birinci derece hemoroid şikayeti olan 75 hasta üzerinde yapılan kontrolsüz çalışmada hastalara hamamelis sıvı ekstresi içeren rektal merhem veya bizmut subgallat günde 3 defa uygulanmıştır. 3 hafta sonunda hastaların kaşıntı, yanma, hassasiyet ve ağrı şikayetlerinde belirgin azalma gözlenmiştir (WHO Monographs 2002; Bone ve Mills 2013).

Kanama, kaşıntı, ağrı ve yanma şikayeti olan 70 hemoroid hastası ile yapılan kontrolsüz çalışmada hastalara hamamelis distilatı içeren merhem ve hamamelis referans preparatı günde 3 defa uygulanmıştır. 4 hafta sonunda hamamelis merhemi uygulanan hastaların şikayetlerinde % 60 azalma gözlenirken referans pereparatın uygulandığı hastalarda %30 azalma gözlenmiştir (EMA/HMPC/114585/2008; WHO Monographs, 2002).

Ağrılı anogenital deri lezyonu bulunan 40 hasta üzerinde yapılan kontrolsüz çalışmada hastalara %5 hamamelis kabuk distilatı, çinko oksit, A ve D vitamini içeren merhem uygulanmış ve bir hafta sonunda hastaların şikayetlerinde iyileşme gözlenmiştir (Bone ve Mills 2013).

Saklama Koşulları:

Drog güneş ışığı ve nemden korunmalıdır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Hamamelis virginiana L. sulu distalasyonunda uçucu bileşenler teşhis edilmiş ve buna bağlı değişikliklerin saklama koşullarına bağlı olduğu bildirilmiştir. Bu bileşenler arasında fenilasetaldehit, linalool oksit, guaiakol ve geranilaseton belirlenmiştir. Yağa etanol eklenmesi veya -20°C de saklanması ile bu yağda hiçbir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (EMEA/HMPC/114585/2008).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Hamazinc krem, Hametan krem/pomad, Hemoclin sprej, Optone Ferahlatıcı Göz Damlası , Tonimer Lab Göz Damlası, Witch Hazel kapsül.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Eulatin NH

4.1.4. *Ruscus aculeatus* L.



Şekil 4-5: *Ruscus aculeatus* L.

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ruscus_aculeatus_%27John_Redmond%27_Locatie_Tuinreservaat_Jonkervallei_02.jpg) Erişim Tarihi 09.04.2017

Familiya: Asphodelaceae (Liliaceae)

Latince adı: *Ruscus aculeatus* L.

Türkçe adı: Tavşanmemesi, Dişi kuşkonmaz, Enir, Farediken, Tavşan kirazı, Herdemptaze

İngilizce adı: Butcher's broom

Kullanılan Kısımları: Kökleri ve rizomları

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

Avrupa Farmakopesi, ESCOP Monografları, Komisyon E Monografları

Bitkinin Yayılışı:

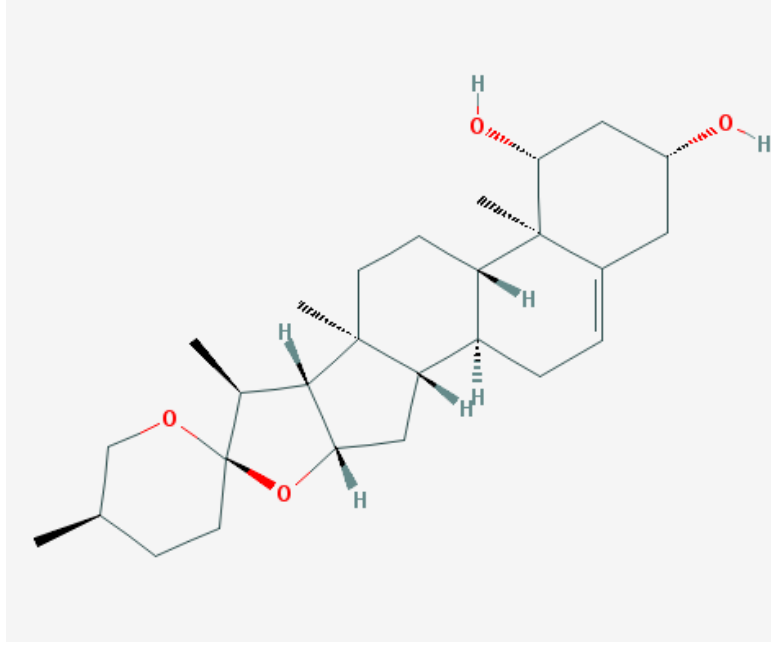
Bitki Kuzey-Batı Afrika ile Batı, Orta ve Güney Avrupa'da doğal olarak yetişmektedir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Botanik Özellikleri:

Kışın yapraklarını dökmeyen, 20-80 cm boyunda çalı yada küçük ağaçlardır. Gövde basit biçimde dallanmış, sapın uzantısı olan pek çok kısa dalı ve yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda çok sert yaprakları olan sert, yeşil, dik, çizgili sapları vardır ve tek bir keskin diken olarak sona erer. Küçük yeşilimsi beyaz çiçekler yaprakların göbeğinde büyür ve her ilkbahar başında yaprak açar. Çiçekler eksene bakan yönde olup, meyvesi kladotların üzerinde gelişen kırmızı renkli, tek tohumlu bir bakkadır. Genellikle sonbaharda toplanan kalın kök tıbbi olarak kullanılmaktadır. Kökün kokusu yoktur ancak tatlımsıdan kekremsiye dönen bir tadı vardır (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001; Demirezer ve ark. 2007).

Kimyasal Bileşimi:

Ruscus aculeatus L. kökleri steroidal saponinlerce (ruskogenin, neoruskogenin, ruskin, deglukoruskin, deglukoderamnoruskin, ruskozit, deglukoruskozit, akuleozit A, akuleozit B) zengin yapıya sahiptir. Ayrıca bitkinin yapısında steroller, triterpenler, flavonoidler, benzofuranlar, kumarinler, şekerler, spartein, tiramin, glikolik asit, yağ asitleri ve uçucu yağ bulunur (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001; Demirezer ve ark. 2007; Başer 2013).



Şekil 4-6 Ruskogenin kimyasal formülü

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441893#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017

Etkileri ve Kullanılışı:

Ruscus aculeatus L. rizom ekstraktı ve köklerinden hazırlanan ekstreler antienflamatuar etkilidir. Ağrı, ağrı, bacaklarda kramp, kaşıntı ve şişme gibi kronik toplardamar yetmezliğine bağlı şikâyetlerin destekleyici tedavisinde, hemoroide bağlı kaşıntı, yanma gibi şikâyetlerin destekleyici tedavisinde, varis hastalığında, damar sertliğinde, ameliyat sonrası ve travma sonrası şişkinliklerde oral olarak veya haricen kullanılmaktadır (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001; ESCOP Monographs 2003).

Komisyon E tarafından hemoroid ve venöz hastalıklarda kullanımı kullanımı onaylanmıştır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Ruscus aculeatus L. ekstraktı antienflamatuar ve astrenjan özelliği nedeni ile venöz tonu arttırmada etkilidir. Aktif biokimyasal componentin saponin glikoziti olan ruskogenin olduğu ileri sürülmektedir. Değişik kültürlerden aktarlar yıllardır *Ruscus aculeatus* L. ekstraktını varikoz damar ve hemoroid tedavisinde kullanmaktadır. Bilimsel çalışmalar halk arasındaki bu kullanımı desteklemektedir (Mackay 2001; Başer 2013).

Bir hayvan ve çok sayıda in vitro çalışma tavşan memesinin damar geçirgenliğini azalttığını göstermiştir. Tavşanmemesinin ruskogeninleri in vitro ortamda anti-elastaz aktivite göstermiş fakat hiyaluronidaza karşı inaktif kalmıştır. Bu sonuçlar, kronik venöz

yetmezliği olan hastalarda bitkinin görünürdeki faydasını açıklamaya yardımcı olmaktadır (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Hayvanlar üzerinde ve in vitro yapılan çalışmalar tavşanmemesinin vazokonstriktif bir etkisi olduğunu göstermektedir. Bu etkinin mekanizması biraz karışıktır. Bazı çalışmalar, tavşanmemesinin steroidal saponinlerin, alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptör aktivasyonu gösterdiğini belirtmekteyken, diğeri alfa-adrenerjik blokaj nedeniyle vazokonstriksiyon olduğunu belirtmektedir. Hamster yanak kesesi ile yapılan çalışmalar, prazosin ve diltiazemin tavşanmemesinin histamin kaynaklı geçirgenliği inhibisyonunu bloke ederken rauvolsinin böyle bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu durum, tavşanmemesinin venokonstriktif etkisinin mikrosirkülasyon seviyesinde, kalsiyum ve alfa-1 adrenerjik reseptörler aracılığıyla yönlendirildiğine işaret etmektedir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Ülkemizde halk arasında kök ve rizomları diüretik, kum dökücü, iştah açıcı, ateş düşürücü ve terletici olarak kullanılmaktadır (Baytop 1999; Başer 2013).

Yan Etkiler:

Nadir durumlarda midevi şikâyetler veya bulantı olabilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Tavşan memesinin topikal kullanımı nadiren kontakt dermatite neden olabilir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Uyarılar ve Önlemler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Gebelik ve Laktasyon:

Ruskogenin içeren supozituarlar, 30 hamile kadın tarafından oldukça iyi tolere edilmiştir ve bebeklere bir etkisi olmamıştır (ESCOP Monographs 2003).

Gebelikte tavşan memesi kullanımına dair yeterli veri olmamasına rağmen, venöz yetmezliği olan 20 tavşan memesi kullanan hamile kadında fetüs ve doğum sonrası incelenmiş hiçbir embriyotoksik veya yan etki gözlenmemiştir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Doktor veya eczacıya danışılmadan kullanılmamalıdır.

Dikkat Gerektiren İşler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Kontendikasyonlar:

Bitki yapısındaki saponinlerin irritan etkisi nedeni ile açık yaraya uygulanmamalıdır (Bone ve Mills 2013).

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır. Ancak *Ruscus aculeatus* L. prazosin ve terazosin gibi antihipertansif spazm önleyici ilaçlar ile kombine edildiğinde, tavşanmemesindeki tiramin teorik olarak hipertansif bir krize yol açabilir. Benzer bir şekilde, teorik olarak, hipertansif krizleri önlemek için tiramin içeren bitkiler monoaminoksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Bununla beraber, tavşanmemesinin farmakodinamiği hakkındaki klinik öncesi bilgiler de, alfa-blokerlerin etkinliği ile etkileşimin mümkün olduğunu göstermektedir. Hiçbir klinik çalışma doğrudan bu konuya değinmemiştir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Veriliş Yolları ve Dozu:

Günlük erişkin dozu 7-11 mg total ruskogenine eşdeğer katı veya sıvı ekstre olacak şekilde, oral olarak verilir. Tüm bitkinin alkollü ekstresi için doz günde üç defa 0.5-1.5 ml dir. Standardize ruskogenin (total neoruskogenin and ruskogenin ile belirli) kapsülleri için doz 7-11 mg dır. Bazı uzmanlar yüksek doz olarak günde üç defa 16.5-33 mg önermektedir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001; ESCOP Monographs 2003)

Klinik Çalışmalar:

Post-kapiler venüllerin endotelial hücreleri arasındaki boşluklar ile arttırılmış makromolekül geçirgenlik, enflamasyon reaksiyonları ve ödem ile ilişkilendirilmektedir. Bir grup Fransız araştırmacı, makromolekül geçirgenliğin in vivo modeli olarak deneysel olarak hamster yanak kesesi kullanmışlardır. Deneyin ilk safhaları, intravenöz ruskus

ekstraktının bradikinin, lökotrien B4 ve histaminin etkisini arttırarak makromolekül geçirgenliği anlamlı derecede engellediğini göstermiştir. Daha sonraki çalışmalar, topikal doz bağımlı olarak uygulanan ruskus ekstraktının, histaminin makromolekül geçirgenlik artırıcı etkisini engellediğini göstermiştir. Topikal ruskus ekstraktının etkinliği, tepkinin ekstraktın bir sonucu olduğunu ve ekstrakt metabolizmasının bir ürünü olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, Ruskus ekstraktı, alçaltıcı perivasküler yapının bileşenlerine dâhil olan enzim sisteminin parçası olan elastezinin in vivo inhibisyonunda görülmüştür (Mackay 2001).

İnsan deneylerinde, plasebo ile tedavi edilen hastalara oranla kronik venöz yetmezliği olan hastalara oral yolla verilen ruskus ekstraktının venöz tonusu sürdürdüğünü ve venöz boşalmanın iyileştiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, kronik venöz yetmezliği olan hastalara oral yolla verilen ruskus ekstraktının uygulamanın yapıldığı iki saat içerisinde pletismograf ile yapılan ölçümlere göre, hastalarda kapiler filtrasyon oranında azalmaya yol açtığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, sağlıklı gönüllüler tarafından ruskus ekstraktının oral yolla alınmasını takip eden iki saat içerisinde venöz kapasitesinde yüzde on düşüş gösterilmiştir (Mackay 2001).

Hemoroid şikayeti olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada tavşanmemesinin belirgin etkisi gösterilmiştir. Çalışmaya katılan doktorlardan %75 i tavşanmemesinin etkisini iyi veya çok iyi olarak değerlendirmişlerdir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

26'sı hamile, 1800'den fazla hemoroid şikayeti olan hastada yapılan bir çalışmada, hastalara supozituar ve/veya %0.8'lik krem halinde (herbiri 8 mg), 2 günden 13 haftaya kadar bir süre içinde haricen ruskogenin verilmiştir. Sonuçta hastaların %85-93'ünde iyi ya da çok iyi derecede iyileşmeler rapor edilmiştir (ESCOP Monographs 2003).

***Ruscus aculeatus* L. Bitkisinin Diğer Bitkiler ile Kombinasyonu:**

Tavşanmemesi içeren ticari ürünler üzerinde yapılan bir çok klinik çalışmada tavşan memesinin trimetilhesperidinkalkon ve askorbik asit ile kombine edildiği bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda *Melilotus officinalis* L. ekstraktı ile kombine edilmiştir. Tabiki bu durum tavşanmemesinin bilimsel bulgularını karıştırmıştır. Bazı çalışmalar, tavşanmemesinin bu eklenen bileşenlerden bağımsız bir etkisi olduğunu ve kimi çalışmalar da tavşanmemesinin kendi başına daha güçlü bir etkisi olabileceğini

göstermiştir. Buna karşın, kimi diğer çalışmalar ise kombinasyonların olumlu sinerjik bir etkisi olabileceğini göstermiştir (Monograph *Ruscus aculeatus* 2001).

Aşırı Doz:

Herhangi bir toksik etki bildirilmemiştir.

Saklama Koşulları:

Ruskogenin 30°C nin altındaki oda sıcaklığında ve sıkıca kapalı hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Türkiye'deki Müstahzarları

Proctolog Rektal Krem, Proctolog Supozituvar, Recbutin Rektal Krem, Recbutin Supozituvar, Hangover Kapsül, Oculogen Plus Selenium Kapsül, Sebclair Steroid İçermeyen Krem, Venoxen Tablet, Visitamin Tablet, Marnys Cistomar Ampul, Comjin Krem, Evelle Tablet, Horse Chestnut Complex Lamberts Tablet, Life Time Diosmin Complex With Hesperidin Kapsül, New Life- Anox 23 Tablet, Tenezend Şaşe, Venomed Tablet, Venoxen Tablet

Yurt Dışındaki Müstahzarları

Fagorutin, Hemodren Simple, Ruscorectal, Fabroven

4.1.5. *Myroxylon balsamum* L.



Şekil 4-7 *Myroxylon balsamum* L.

(http://www.doopedia.co.kr/photobox/comm/community.do?_method=view_slideshow&GAL_IDX=101011000634992&position=) Erişim Tarihi :09.04.2017

Familiya: Leguminosae

Latince adı: *Myroxylon balsamum* (L.) Harms var. *pereirae* (Royle) Harms

Türkçe adı: Peru balsamı

İngilizce adı: Peruvian balsam

Kullanılan Kısımları: balsam

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

Avrupa Farmakopesi, Arjantin Farmakopesi, Avusturya Farmakopesi, Belçika Farmakopesi, Brezilya Farmakopesi, Şili Farmakopesi, Fransa Farmakopesi, Almanya Farmakopesi, İtalya Farmakopesi, Japonya Farmakopesi, Meksika Farmakopesi, Hollanda Farmakopesi, İspanya Farmakopesi, Martindale, Komisyon E Monografları

Bitkinin Yayılışı

Bitki güney ve orta Amerika, Sri Lanka ve Jameika'da yetiştirilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Botanik Özellikleri

Peru balsamı, *Myroxylon balsamum* L. gövdesine yapılan yaralamalar sonucu elde edilen bir balsamdır. Elde edilen ürün koyu kahve renkli, bal kıvamında, vanilya kokulu, yapışkan olmayan, yakıcı lezzetli bir sıvıdır (Baytop 1999). Peru balsamı susuz alkol ve kloroformda çözünür, hint yağı dışında sabit yağlar ile karışmaz, suda çözünmez (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Kimyasal Bileşimi

Sinnamik ve benzoik asit, reçine, özellikle benzil sinnamat (sinnamein), sinnamil sinnamat ve benzil benzoat. Az miktarda vanilin ve serbest sinnamik asit içerir (EMA/HMPC/712648/2014).

Etkileri ve Kullanılışı

Peru balsamı antibakteriyel, antiseptik, antiparazitik ve granülasyon süresini destekleyici olarak etkilidir. Enfekte ve iyileşmeyen yara, yanık, yatak yarası, soğuk ısırması, bez kaynaklı pişikler, uyuz, protez kaynaklı morluklar ve hemoroid tedavisinde kullanılır (EMA/HMPC/712648/2014, PDR for Herbal Medicines 2007).

Dahilen balgam söktürücü olarak kullanılır (Baytop 1999).

Hemoroid ve diğer anal hastalık kaynaklı ağrı ve bağırsağın doluluk hissi şikayetlerinde supozituar olarak kullanılmaktadır.

Komisyon E tarafından yara, yanık, hemoroid tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.

Halk arasında dahilen uzun süreli kullanılması ateş, soğuk algınlığı, öksürük, bronşit, ağız-boğaz enflamasyonları ve enfeksiyon eğiliminde kullanılır. Haricen yumuşatıcı, deri hastalıklarında kaşıntı giderici, çatlak, sıyrık ve yarıklar tedavilerinde bariyer olarak kullanılır. Eski dönemlerde uyuz tedavisi, baş ağrısında, diş ve romatizmal ağrıların tedavisinde kullanılmıştır (PDR for Herbal Medicines 2007; EMA/HMPC/712648/2014).

Homeopatik olarak solunum sistemi ve üriner sistemin kronik mukoz membran enflamasyonlarının tedavisinde kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Yan Etkileri:

Deri reaksiyonları gözlenebilir. Kontakt ürtiker ve cilt reaksiyonları, tekrarlayan yaygın purpura şeklinde aftöz ağız ülserleri, vaskülit, quinke ödemi, bronko obstrüktif ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (EMA/HMPC/712648/2014).

Uyarılar ve Önlemler:

Devamlı maruziyet hassasiyet oluşturabilir. Bir haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. Tedavi sürecinde uygulama alanının fotosensitizasyon nedeni ile yoğun UV maruziyetinden kaçınılmalıdır.

18 yaşın altındaki bireylerde yapılan çalışmaların eksikliği nedeni ile kullanılmamalıdır.

Tedavi sırasında semptomlar kötüye giderse veya deri enfeksiyonu gözlenirse doktor veya sağlık personeline danışılmalıdır (EMA/HMPC/712648/2014).

Dahilen ve haricen yüksek dozlarda kullanımında böbrek harabiyeti gözlenmiştir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Gebelik ve Laktasyon:

Gebelik ve laktasyon döneminde peru balsamı kullanımı konusunda veri olmadığı için bu dönemlerde kullanımından kaçınılmalıdır (EMA/HMPC/712648/2014).

Kontrendikasyonlar:

Peru balsamı alerji eğilimi olan hastalar için kontrendikedir. Kimyasal bileşimine karşı hassasiyeti olanlarda kullanılmamalıdır (EMA/HMPC/712648/2014).

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Bildirilmiş bir ilaç etkileşimi yoktur.

Veriliş Yolları ve Dozu:

Harici kullanım için galenik preparatlar hazırlanmıştır. Galenik preparatlar %5-20 peru balsamı içerir. Geniş yüzey uygulamalarında %10 u geçmemelidir.

Homeopatik olarak akut durumlarda 30-60 dakikada 5 damla, 1 tablet veya 10 globül. Kronik durumlarda günde 1-3 defa dahilen kullanılır. Parenteral olarak akut durumlarda günde 3 defa 1-2 ml sc, kronik durumlarda günde bir defa uygulanır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Saklama Koşulları:

Peru balsamı ağız sıkı kapalı şekilde ışıktan korunarak saklanır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Pulmex Pomad

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Anusol, Branolind, Granülex Sprey, Optase Jel, Trypsin Complex, Vasolex, Venelex, Xenaderm

4.1.6. *Plantago ovata* Forssk.



Şekil 4-8 *Plantago ovata* Forssk. (Barnes ve ark. 2007)

Familiya: Plantaginaceae

Latince adı: *Plantago ovata* Forssk

Türkçe adı: Sarı karnıyarık

İngilizce adı: Psyllium

Kullanılan Kısımları : Tohum ve kabuğu

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

BHC 1992, BHP 1996, BP 2007, Komisyon E Monografları, EMEA Bitki Monografları, ESCOP 2003, Martindale, Ph Eur 2007, WHO Monografları, USP 29/NF24

Bitkinin Yayılışı:

Bitki Hindistan, Afganistan, İran, İsrail, Kuzey Afrika, İspanya ve Kanarya Adaları'nda yetişir. Hindistan ve komşu ülkeleri, Arizona ve güney Brezilya'da kültürü yapılmaktadır (Barnes ve ark 2007).

Botanik Özellikleri:

P.ovate bir yıllık otsu bitkidir. Çiçekler silindirik, tüysüz veya ince tüylü 0.5-3.5 cm uzunluğunda sivridir. Yapraklar rozet şeklinde, belirgin damarlı, mızrak şeklinde 2.5-12 cm uzunluğundadır. Bitkinin meyvesi iki gözlü ve iki tohumludur. Tohumlar eliptik-oblong, 2.2-3 mm, parlak, koyu veya açık kahverengidir. Dış bükey kenarı boyunca açık gri pembe renkli bir oyuk bulunur (WHO 1999; PDR for Herbal Medicines 2007).

Kimyasal Bileşimi:

Müsilaj %10-30; başlıca arabioksilan ve galakturonosidoramnoz, alkoloitler (monoterpenler), akubin (iridoit glikozitler), şeker (fruktoz, glikoz, sükroz), plantoz (trisakkarit), protein, steroller (kemfesterol, β -sitosterol, stigmasterol), triterpenler (α - ve β - amirin) yağ asitleri (linoleik, oleik, palmitik, stearik), tanenler (Barnes ve ark. 2007; PDR for Herbal Medicines 2007).

Tıbbi Özellikleri:

Drog şişme özelliğine sahip yapısı nedeni ile laksatif ve antidiyareik etkilidir. Ayrıca serum kolesterolünü ve yemek sonrası kan şekerini düşürür, safra taşı oluşumunu engeller (PDR for Herbal Medicines 2007).

Etkileri ve Kullanılışı

Komisyon E tarafından konstipasyon, diyare, hemoroid ve kolesterol düşürücü olarak kullanımı onaylanmıştır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Dünya Sağlık Örgütü, *Plantago ovata* bitkisinin laksatif etkisi (geçici veya gebeliğe bağlı konstipasyon tedavisinde, irritable barsak sendromunda, divertikülit veya duodenal ülserle bağlı konstipasyonda, hemoroid sırasında dışkının yumuşatılması ve

anorektal ameliyat sonrası), koroner kalp hastalığı riskini azaltmak için hiperkolestolemi tedavisi ve yemek sonrası kan şekerini düşürmek için kullanımını onaylamıştır (Haddadian ve ark. 2014).

Konstipasyon, istenmeyen dışkı çıkışı, hemoroid, ülseratif kolit, hiperlipidemi, diyabet tedavisinde kullanımına yönelik çalışmalar devam etmektedir (Barnes ve ark. 2007).

Halk tıbbında dahilen ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem mukoz tabakası iltihabında ve dizanteri tedavisinde haricen gut, romatizma, çıban tedavisinde ve analjezik olarak kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Hint tıbbında; gastrit, kronik diyare, konstipasyon, dizanteri, kuru öksürük, gut, gonore, nefropati, disüri, duodenal ülser ve hemoroid tedavisinde kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Yan Etkileri:

Diğer hacim oluşturan laksatifler gibi drogun tohum ve kabuğu şişkinlik yapabilir ancak tedavinin devamında şişkinlik devam etmez (Barnes ve ark. 2007).

Uyarılar ve Önlemler:

Özellikle drog kuru veya az miktarda su ile tüketildiğinde karında şişlik, barsak ve özafagusta tıkanmaya neden olabilir (Barnes ve ark. 2007).

Pankreatik lipazda inhibe edici etkilere bağlı olarak pankreas yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır (Hansen 1987).

Alerjik ve anaflaktik reaksiyonlar gözlenebilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Gebelik ve Laktasyon:

Gebelik ve laktasyon döneminde kullanılabilir (Barnes ve ark. 2007).

Kontrendikasyonlar:

Yayınlarda birkaç alerjik ve anaflaktik reaksiyon bildirilmiştir (ESCOP Monographs 2003).

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Bazı mineraller (örn kalsiyum, demir, çinko, lityum), vitaminler (B12), kardiyak glikozitler, kumarin türevleri ve karbamazepin türü ilaçların enteral absorpsiyonunu geciktirebilir. Bu sebeple ilaç diğer ilaçların kullanımından ½-1 saat önce veya sonra kullanılmalıdır.

İnsülin kullanan diyabetiklerde eğer ilaç yemekle birlikte alınacaksa insülin dozunu azaltmak gerekebilir.

Tiroid hormonu kullanan hastalarda ilağın kullanımı doz ayarlaması gerektirebileceğinden tıbbi gözetim gerektirir.

Barsak peristaltizmini azalttığı bilinen ilaçlar (örn opioid, loperamid) ile birlikte kullanımında gastrointestinal sistem tıkanıklığına yol açabileceğinden tıbbi gözetim altında kullanılmadır (EMA/HMPC/199775/2012; Barnes ve ark. 2007)

Demir preparatlarının emilimini azaltır (Haddadian ve ark. 2014).

Veriliş Yolları ve Dozu:

Dahili kullanımı;

Tohumlar günde 2-3 defa 5-10 g. WHO ortalama 7.5 g tohum günde 1-3 defa 240 ml su veya meyva suyu ile kullanılmasını tavsiye etmiştir. 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda yetişkin dozun yarısı kullanılır.

Tohum kabuğu günde 1-4 defa 4-5 g tohum kabuğu kullanılır (tüketmeden birkaç saat önce 150 ml ılık suda bekletilmelidir).

Tohum kabuğu tozu günde 1-4 defa 4-5 g kullanılır (toz 150 ml suda ısıtılarak hemen tüketilmelidir. Fazla miktarda su ile birlikte tüketilmelidir).

Harici kullanımı soğuk infüzyon (1.4 g kıyılmış ilaç 150 ml 1-2 saat suda bekletilerek) yıkama ve gargara olarak günde 3-4 defa kullanılır (Haddadian ve ark. 2014).

Klinik Çalışmalar:

Plantago ovata konstipasyon ve yumuşak dışkılama için kullanımı hemoroid hastalığı için kullanımında da etkilidir. Kanamalı iç hemoroid hastası 50 kişiye 40 gün boyunca plasebo ve psyllium preparatı verilmiştir. Psyllium verilen gruptaki hastaların kanamalarında ve hemoroidal yastıkçık şişliklerinde azalma gözlenmiştir. Tedavi sonrası psyllium verilen hastaların kanama şikayeti bitmiş diğer grupta ise değişiklik olmamıştır (ESCAP Monograph 2013).

1978'de Fichera ve ark. tarafından yapılan çalışmada hemoroid, anal fisür ve anal cerrahi sonrası ağrılı defekasyon şikayeti olan 20 hasta incelenmiştir. Hastalara 20 gün boyunca günde 3 defa 7 g karnıyarık otu tohumu kabuğu tozu verilmiştir. Hastaların %95 inde ağrılı defekasyon, dışkıda kan, dışkılama sıklığı ve rektal mukozadaki lezyonlarda iyileşme gözlenmiştir (EMA/HMPC/199775/2012).

1983'te Borgia ve ark. tarafından yapılan %85 inde hemoroid hastalığı olan 75 kronik konstipasyon hastası incelenmiştir. 4 hafta boyunca günlük 10.5 g karnıyarık otu tohumu kabuğu uygulanmıştır. Tedavi sonrası dışkı yoğunluğu ve sıklığı, karın ağrısı ve venöz yetmezlik şikayetlerinde iyileşme gözlenmiştir. Hemoroid şikayeti olan hastaların %86 sında dışkılamanın normalleşmesini takiben venöz yetmezlik bulguları gözlenmemiştir (EMA/HMPC/199775/2012).

Webster ve ark. tarafından 1978 yılında yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada 53 hemoroid hastasına (18 hasta birinci evre, 17 hasta ikinci evre, 18 hasta üçüncü evre hemoroid) günde iki defa psyllium verilerek 6 hafta izlenmiştir. Çalışma sonunda psyllium tedavisinden sonra kaşıntı, kanama ve prolaps gibi hemoroid semptomları (psyllium verilen 37 hastada düzelme, plasebo verilen 22 hastada düzelme, $p < 0.025$), dışkılama kolaylığı (psyllium verilen 33 hastada düzelme, plasebo verilen 12 hastada düzelme ($p < 0.001$), bağırsak alışkanlıkları (psyllium verilen 28 hastada düzelme, hastada plasebo verilen 8 hastada düzelme, $p < 0.001$), dışkı yoğunluğu (psyllium verilen 15 hastada düzelme, plasebo verilen 5 hastada düzelme, $p < 0.01$) ve dışkılama sıklığı (psyllium: 15 hastada düzelme, plasebo grubunda 7 hastada düzelme, $p < 0.05$) anlamlı olarak iyileşme gözlenmiştir. Hastaların tedavi sırasında günlük konfor değerlendirmesi birinci ve ikinci derece hemoroid vakalarında plasebo ve üçüncü derece hemoroidi olanlara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (EMA/HMPC/199775/2012).

Moesgaard ve ark tarafından 1982 yılında yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada birinci ve ikinci derece hemoroid hastalığı olan 51 hasta değerlendirilmiştir. Hastalara 6 hafta boyunca günde üç defa 6,7 g psyllium verilmiştir. 6 hafta sonunda defakasyon sırasındaki kanama ve ağrının azaldığı, prolapsın iyileştiği bildirilmiştir. Kaşıntı ve anal sekresyonda gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (EMA/HMPC/199775/2012).

Ho ve ark. 2000 yılında yapılan çalışmada 162 prolabe olmamış kanamalı hemoroid hastası değerlendirilmiştir. Rastgele seçilen bir gruba sadece psyllium, diğerine rubber bant ligasyonu ve psyllium, diğer gruba ise MPFF ve psyllium tedavisi uygulanmıştır. Çalışma neticesinde son gruptaki hastaların kanamalarında belirgin bir azalma gözlenmiş ancak 6 aylık takip sonunda hastalığın tekrarlaması arasında fark görülmemiştir. Sonuçta MPFF ve lifli takviyelerin birlikte kullanımı prolabe olmamış kanamalı hemoroidlerin iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (EMA/HMPC/199775/2012).

Saklama Koşulları:

Psyllium 15-30 °C de sıkıca kapatılarak ve rutubetten korunarak saklanmalıdır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Agiolaz granül, Agiocur granül, Drooc form kapsül, Musillium poşet, Nutraxin Psyllium Husk Fiber Saşe

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Agiobulk, Agiocur, Agiolax, Agiolax Mite, Agiolax Senna, Biolid 3,5 g/Beutel, Bioredux, Cenat, Colofiber 4,7 g/Beutel, Flohsamen indische, Flosalax, Indische Flohsamen, Linusit Flohsamen, Manevac

4.1.7. *Centella asiatica* L.



Şekil 4-9 *Centella asiatica* L.

(<http://nif.org.in/CENTELLA-ASIATICA>) Erişim Tarihi: 18.04.2019

Familiya: Apiaceae (Umbelliferae)

Latince adı: *Centella asiatica* L.

Türkçe adı: -

İngilizce adı: Gotu kola, Hydrocotyle

Kullanılan Kısımları: Toprak üstü kısımları

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

BP 2009, Martindale 35. baskı, WHO Monografları, PDR Bitki Monografları, Komisyon E, Avrupa Farmakopesi, Çin Farmakopesi, Alman Farmakopesi, Hint Farmakopesi

Bitkinin Yayılışı:

Hindistan, Sri Lanka, Madagaskar, Güney Afrika, Avusturalya, Çin, Japonya, Asya, Meksika, Venozulella ve Kolombiya (Alternative Medicine Review 2007, Barnes ve ark. 2007)

Botanik Özellikleri:

Centella asiatica L. ağustos ve eylül aylarında açık mor renkli çiçekli sürünücü ve tırmanıcı bir bitkidir. Bitki gri-yeşil renkte, tütün yapraklarına benzer kokulu ve hafif acı lezzettedir. Yapraklar uzun petiollü nodusta toplanmış, diğer noduslar ile birbirine ince filizler ile bağlıdır. Yapraklar 1-5 cm çapında, ince ve yumuşak, palmat damarlı tüysüz veya az tüylüdür. Çok sayıda sürünen saplar bir araya gelerek umbrella çiçek durumunu oluşturular. Meyveleri 2-5 mm çapında oval-küre şeklindedir (Brinkhaus, 2000; PDR for Herbal Medicines 2007).

Kimyasal Bileşimi:

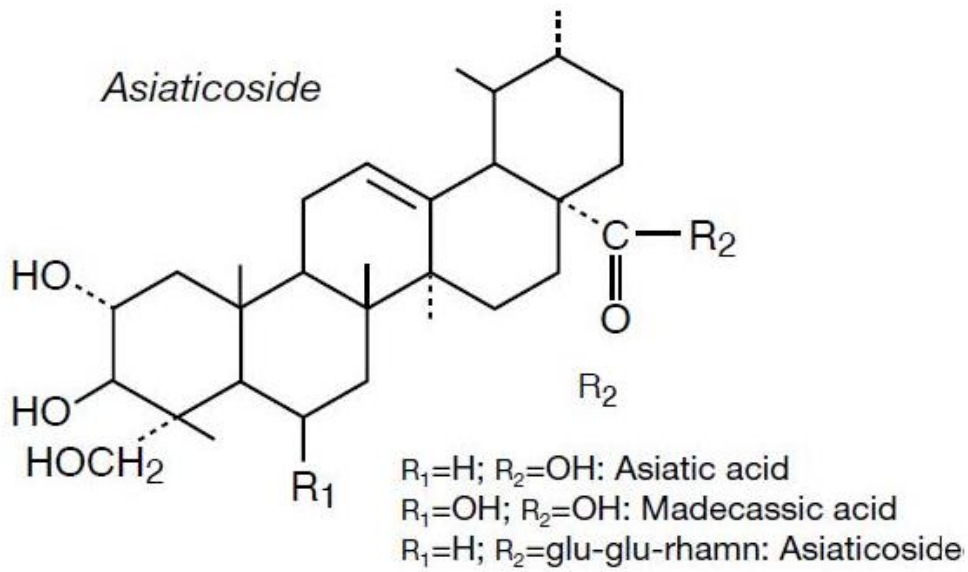
Terpenoidler; Triterpen saponinler, asiatikozid, sentellozid, madekasozit, bramozit ve braminozitler (saponin glikozitler). Asiatisentoik asit, sentellik asit, sentoik asit ve madekasik asit (Şekil 4-12).

Flavonoidler; kersetin, kemferol ve çeşitli glikozitler.

Amino asitler; alanin ve serin, aminobütirat, aspartat, glutamat, histidin, lisine ve tironin.

Uçucu yağlar; majör bileşik olarak α -pinen ve β -pinen içerir. β -karyofilen, trans- β -farnesen ve germakren D gibi çeşitli terpenoidler

Diğer bileşenler hidrokotilin, valerin, yağ asitleri (linoleik asit, linolenik asit, oleik asit, palmitik asit, stearik asit), fitosteroller, resin ve tanen içerir (Barnes ve ark. 2007; EMEA/HMPC/291177/2009).



Şekil 4-10: Asiatikozit kimyasal formülü (Monograph *Centella asiatica* 2007)

Etkileri ve Kullanılışı:

Diabetik mikroanjiopati, KVY, keloid ve hipertrofik yara izleri, yara iyileşmesini hızlandırıcı, kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi, karaciğer fibrozu, aterosklerotik plakların stabilizasyonu, skloroderma, bacak ülserleri, lepra, hemoroid, anksiyete, sedef ve dişeti hastalıklarında kullanılır. Sedatif, analjezik, antidepresif, antimikrobiyal, antiviral ve immünmodülatör etkilidir (Brinkhaus 2000; EMEA/HMPC/291177/2009; Bone ve Mills 2013).

İngiliz Bitki Farmakopesi bitkinin toprak üstü kısımlarının dahilen romatizmal ve cilt hastalıklarında haricen yara, cüzzam ve ameliyat sonrası yara iyileşmesinde kullanımını bildirmiştir

Halk arasında dahilen genel olarak kuvvetlendirici ve bacak ülserlerinde, lepra, kronik deri ve romatizmal hastalıklarda ve kognitif fonksiyonların güçlendirilmesinde kullanılır. Haricen sedef, ülser, yara ve egzema tedavisinde kullanılır (Bone ve Mills 2013).

Hint tıbbında deri hastalıkları, sifiliz, romatizma, lepra, ruh hastalıkları, epilepsi, histeri tedavisinde kullanılır.

Çin tıbbı dizanteri, yaz diyaresi, kusma, sarılık, safra taşı, burun kanaması ve uyuz tedavisinde kullanılır.

Homeopatik olarak kaşıntı ve şişlik ile ilişkili deri hastalıkları ve uterusun enflamasyonlu hastalıklarında kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Yan Etkileri:

Kullanım sırasında alerjik kontakt dermatit gözlenebilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Gebelik ve Laktasyon:

Centella asiatica düşük yapma riski olan ve menstürel siklus üzerinde etkili bir bitkidir. Toksisite testlerindeki yetersizlik nedeni ile hamilelik ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır (Barnes ve ark. 2007).

Kontrendikasyonlar:

Centella asiatica kullanımı fotosensitizasyona yol açabilir (Barnes ve ark. 2007)

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Gotu kola ile ilgili ilaç etkileşimi bildirilmemiş olsa da aynı veya zıt yönlü etkili preparatlar ile birlikte kullanılmamalıdır. İçeriğindeki bramozit ve braminozit santral sinir sistemi deprese edici etkilidir. Bu konu ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır (Barnes ve ark. 2007).

Veriliş Yolları ve Dozu:

Taze veya kuru drog infüzyon, sıvı ekstre, standardize ekstre, tablet veya kapsül olarak dahilen kullanılır. Dekoksiyon, ekstre, taze suyu harici olarak veya krem ve merhem terkinbinde kullanılabilir (Bone ve Mills 2013).

Günlük doz 3-30 g taze veya kurutulmuş bitki infüzyon veya toz halde kullanılır.

%40 asiaticozit, %30 asiatic asit ve %30 madekasik asit içeren total triterpenik fraksiyon (TTF) günde 60-180 mg kapsül veya tablet şeklinde kullanılmalıdır. Benzer şekilde %40 asiaticozit, %30 asiatic asit, %30 madekasik asit ve yaklaşık %1 madesiatic

asit içeren standart ekstre (titrated extract of *Centella asiatica* –TECA) günde 90 mg kullanılmalıdır (Bone ve Mills 2013).

Varikoz damar tedavisinde günlük 60 mg *Centella asiatica* ekstresi kullanımı sonucu iyileşme gözlenmiştir.

KVY tedavisinde 60-120 mg titre edilmiş *Centella asiatica* ekstresinin tedavide etkinliği gösterilmiştir.

Homeopatik olarak haftada iki defa 1 ml sc enjeksiyon, 5-10 damla,1 tablet veya 5-10 globül kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Klinik Çalışmalar:

Birinci ve ikinci derece hemoroid hastalığı olan 210 hasta ile yapılan çalışmada total triterpenik *Centella asiatica* fraksiyonu (TTFCA) (60 mg/gün) ile birlikte kitle oluşturuvcu laksatif verilmiş sonuçta hastaların %90'ında semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (Bone ve Mills 2013).

Ortalama 14 senedir alt ekstremitede venöz yetmezlik tanısı almış 94 hasta (86 erkek, 8 kadın) üzerinde yapılan çift kör çalışmada hastalar rastgele üç gruba ayrılmış bir kısmına *Centella asiatica* triterpenoid ekstresi 60 mg, bir kısmına 120 mg, bir kısmına da plasebo verilmiştir. Her iki dozda Gotu kola kullanan hastaların bacak ağrılarında ve ödem şikayetlerinde plasebo kullananlara göre klinik olarak iyileşme bildirilmiştir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Birinci ve ikinci derece hemoroid hastalığı olan 210 hasta ile yapılan çalışmada TTFCA (60 mg/gün) ile birlikte kitle oluşturuvcu laksatif verilmiş sonuçta hastaların % 90'ında semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (Bone ve Mills 2013).

Varikoz damar şikayeti olan bireylere günde iki defa 30 mg TTFCA verilerek üç ay boyunca izlenmiş ve sonuçta mukopolisakkarit metabolizmasına katılan serum enzim (β -glikorinidaz, β -N-asetilglikozaminidaz ve aril sülfataz) düzeylerinde bazal değerlere göre düşüş gözlenmiştir (Monograph *Centella asiatica* 2007).

Venöz hipertansiyon, ayak eklemlerinde şişlik ve venöz egzama şikayeti olan 40 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastalara 8 hafta boyunca günde iki defa 60 mg TFCA içeren tablet verilmiştir. Süre sonunda plaseboya göre hastalarda ayak eklemlerindeki

şışliklerde ve dinlenme anındaki akıda azalma, mikrosirkülasyon parametrelerinde iyileşme gözlenmiştir (Cesarone Belcaro, De Sanctis ve ark. 2001).

Venöz hipertansiyonu olan 40 hastada yapılan randomize plasebo kontrollü 6 hafta süren çalışmada 20 hastaya günde iki defa 60 mg TTFCa tableti diğer gruba plasebo verilmiştir. Tedavi sonrasında dinlenme anındaki akıda % 29 azalma venoarteriyal cevapta % 52 iyileşme, bacak hacminde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak TTFCa venöz hipertansiyonda mikrosirkülasyon ve bacak hacminde iyileşme sağlanmıştır (Cesarone, Belcaro, Rulo ve ark. 2001).

Benzer çalışmaların verileri bir araya getirildiğinde; *Centella asiatica*'nın, CO₂ ve O₂'nin transkutanöz kısmi basıncı, ayak bileği şişmesi oranı ve venoarteriolar yanıt gibi mikro dolaşım parametrelerini önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir. Mikro dolaşımdaki iyileşme, KVV semptomlarındaki iyileşme ile ilişkilidir. Azalmış tcPCO₂'ın ödeme sonuçlanan vazodilatasyonu ve kapiler geçirgenliği azaltması mikrosirkülasyondaki iyileşmeyi sağlar (Chong ve Aziz 2013).

Saklama Koşulları:

Serin ve kuru alanda ağız sıkıca kapatılmış şekilde saklanmalıdır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Madecassol merhem, Gotu Kola, Echinoxil DK Kapsül, Empoxin DK Kapsül, Cicatridina vajinal ovul, Comjin Krem, Drooc Ginkgo Biloba Complex Kapsül, Gotu Kola Aerial Extract, Hyperinol krem, Life Time Diosmin Complex with Hesperidin Kapsül, Nutraxin Varicare Kapsül.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Angioton, Antiestrias, Blastostimulina, Calmiphase, Capill, Cemalyt, Centelase, Centeril H, Dermilia Flebozin, Fadiamone, Flebolid

4.1.8. *Vitis vinifera* L.



Şekil 4-11: *Vitis vinifera* L.

<https://www.dobbies.com/media/4792365/Vitis-vinifera-Black-Hamburg.jpg>) Erişim Tarihi:09.04.2017

Familiya: Vitaceae

Latince adı: *Vitis vinifera* L.

Türkçe adı: Yerli asma

İngilizce adı: Plantae

Kullanılan Kısımları: Meyva, meyva suyu ve yapraklar

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

PDR Bitki Monografları, Martindale 35. Baskı, EMEA Bitki Monografları

Bitkinin Yayılışı:

Bitki, güney Avrupa'ya ve batı Asya'ya özgü olup dünyanın tüm ılıman bölgelerinde yetiştirilmektedir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Botanik özellikleri:

Vitis vinifera L. çok yıllık sülükleri ile tırmanan odunsu bir bitkidir. Gövde uzunluğu 30 m ye kadar uzasada 1-3 m oldukça budanmaktadır. Yapraklar palmat 5-7 loplu, tabanı kordat ve kaba dişli yapıdadır. Yaprakların üst yüzeyi tüysüz alt yüzeyi ise tüylüdür. Yaprakların alt yüzeyinde damarlanma belirgindir. Meyveler yumuşak bakka, salkım halinde düzenli, sarı-yeşil, kırmızımsı veya morumsudur. Meyveler tatlı veya mayhoştur. Tohumlar genellikle armut şeklinde veya yumurta şeklinde sert yüzeylidir (EMA/HMPC/16633/2009; PDR for Herbal Medicines 2007).

Kimyasal Bileşimi:

Flavonoitler; kemferol-3-O-glikozit, kersetin-3-O-glikozit,antosiyandin, oligomerik proantosiyandin

Tanen, proantosiyandinler, kateşin ve epikateşin monomerleri

Resveratrol, viniferinler

Meyve asitleri; tartarik asit, malik asit, süksinik asit, sitrik asit, oksalik asit

Fenil akrilik asit türevleri; p-kumaroilasit, kafeoil asit, feruloilsüksinik asit içerir (EMA/HMPC/16633/2009; PDR for Herbal Medicines 2007).

Etkileri ve Kullanılışı:

Antiaterosklerotik, antikarsinojenik, antioksidan, hepatoprotekitif, iskemi engelleyici, ameliyat sonrası ödem çözücü, antimikrobiyal, bronkodilatör, spazmolitik, diüretik, enzim modüle edici etkili, antialerjik, antitrombotik, antiviral, antibakteriyel, antienflamatuar, antiproliferatif, antikarsinojenik, damar ve göz sağlığında etkilidir (EMA/HMPC/16633/2009; PDR for Herbal Medicines 2007).

Üzüm çekirdeğinden izole edilen proantosiyandinler kapiler damar duvarlarını stabilize eder ve damar geçirgenliğini arttırarak ödemi engeller. Damar-lenfatik ödeminde patolojik ven duvarlarında aşırı hyalüran üretimi prosiyanidolik oligomerler tarafından azaltılır. Prosiyanidolik oligomerlerin çapraz bağ kollojen lifleri vasküler konnektif dokunun kollojen matriksi doğal çapraz bağ kollojeninden takviye edilir. Diyabetik

retinopati, gece görüşü ve oküler stres üzerindeki olumlu etki prosiyanidinlerin damarlar üzerindeki etkisi ile alakalıdır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Halk arasında; venöz hastalıklar ve dolaşım bozukluklarında kullanılır.

Hint tıbbında; başağrısı, disüri, uyuz, gonore, hemoroid ve kusma şikayetlerinde kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Avrupa’da *Vitis vinifera* L. yaprakları astanjen ve homostatik özelliği nedeni ile diyare, kanama, hemoroid, varikoz damar ve diğer dolaşım ve damar hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı geleneksel tıp literatüründe bildirilmiştir (EMA/HMPC/16633/2009).

Yan etkiler:

Belirlenen dozlarda kullanımı sonucu herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (EMA/HMPC/16633/2009, PDR for Herbal Medicines 2007).

Uyarılar ve Önlemler:

Bitki ve ürünlerine ait hassasiyeti olan kişilerde kullanılmamalıdır (EMA/HMPC/16633/2009).

Gebelik ve Laktasyon:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Dikkat Gerektiren İşler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Kontrendikasyonlar:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:

Vitis vinifera L. ve askorbik asit (C vitamini) eş zamanlı kullanımı sistolik ve diastolik kan basıncı yükselmesine neden olabilir (Williamson ve ark. 2009).

Veriliş Yolları ve Dozu

Kapsül: 25 mg, 30 mg, 50 mg, 60 mg, 500 mg

Tablet : 50 mg

Günlük doz koruma amaçlı günlük 50 mg, tedavi amaçlı günlük 150-600 mg bölünmüş dozlarda olabilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Klinik Çalışmalar:

Üzüm çekirdeği ekstresinin venöz yetmezlik üzerindeki etkisi açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Günde iki defa 150 mg Üzüm çekirdeği ekstresi 4729 hastaya verilmiştir. 90 ve 45 gün sonra hastaların periferik venöz yetmezlik ile ilgili gece krampları, parastezi, ısı artışı, siyanoz ve ödem hissi şikayetleri ilgili skorlama yapılmış sonuç olarak bacaklardaki ağırlık hissi 45. gün %57,90. gün %89.4 azalmış olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında semptomlardaki iyileşme 45. gün %66, 90. gün %79-80 oranında olduğu bildirilmiştir (PDR for Herbal Medicines, 2007).

Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada oral olarak uygulanan 360 mg ve 720 mg dozlarda uygulanan kırmızı üzüm asması yaprağı ekstraktının 12 hafta boyunca etkinliği ve güvenliği izlenmiştir. 260 birinci ve ikinci evre KVV hastası değerlendirilmiştir. Verilen her iki dozda da hastaların alt bacak ödemi ve bacak çevresindeki azalma varis çorabı kullanımıyla elde edilen sonuca benzer bulunmuştur (Reuters ve ark. 2010).

Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için 24 komplike olmayan KVV hastasına oral olarak günlük 100 mg oligomerik proantosiyanidin verilmiştir. Subjektif parametrelere (şişkinlik, kaşıntı, ağrı ve ağırlık) ek olarak kapileroskop ile bacağın alt üçte biri ve ayağın ilk parmağındaki ödem, gözlenebilir kılcal damar sayısı ve kapiler dilatasyon değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre hastaların %80 inden fazlasında klinik şikayetleri azalmış veya yok olmuştur. Ayrıca kapileroskop ile yapılan inceleme sonucunda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Costantini ve ark. 1999).

Türkiye’deki Müstahzarları:

Anistax Jel, Venolite Refresh Extenso, Acl Kapsül, Avicenna Grape Seed Kapsül, Betasec- Lamberts, Bioxin Tablet, Comjin Krem, Drooc Ginko Biloba Complex Kapsül, Drooc Pharmaday Multivitamin Panax Ginseng Grape Seed Kapsül, Emodex Kapsül, Feminex Tablet, Glacovis Yumuşak Kapsül, Grape Seed Extract kapsül, Hangover Kapsül, Horse Chestnut Complex-Lamberts tablet, Imedeen T.P. Tablet, Lactabol Bitkisel Granül, Life Time Alpha-Peptide Kapsül, Life Time Antioksidant Kapsül, Life Time Echinacea Supreme Formula Kapsül, Life Time Grape Seed Extract Kapsül, Macuvis P Yumuşak Kapsül, Nat-Rite Kapsül, Noxinox krem, Nutraxin A-Oxi Formula Kapsül, Nutraxin Dermage Kapsül, Nutraxin Varicare Kapsül, Nutrigen Üzüm Çekirdeği Ekstreli Vitamin-mineral Şurubu, Ocuvis Kapsül, Orthoexpert D Tablet, Perfectil Tablet, Procap Propolisli Şurup, Resverasor Tablet, Revigen Tablet, Selorix Tablet, Sunlife Zenergade Efervesan Tablet, Thermcomplex Kapsül, Vivatin Tablet, Voonka One and Only Multivitamin Tablet, VVM Multivitamin Kapsül, Zade Vital Üzüm Çekirdeği Yağı, Fitospan Şurup, Imumax Boğaz Spreyi, Vitiven Red Vine Kapsül, Venolite Refresh Extenso.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Allgäuer Latschenkiefer 5in1 Beinlotion, Allgäuer Latschenkiefer Besenreiser Kältespray, Antistax FrischGel, Atopiclair, Callusan vinum Fusspflege, GutLife Creme, Marvita Rotes Weinlaub Creme, Mönch Balsam, Nutrof Omega, Rosskastanien Weinlaub Gel, Rotes Weinlaub BeinActiv, Rotes Weinlaub Fusslotion, Rotes Weinlaub mit Panthenol, Röck Naturprodukte Sport Gel, Röck Naturprodukte Sport Gel wärmend, Schwarzwälder Beincreme, Sebclair, Weinlaub+ Rosskastanien Gel, Weinlaub Creme, Wenenwohl Beincreme.

4.1.9. *Vaccinium myrtillus* L.



Şekil 4-12: *Vaccinium myrtillus* L. (Barnes ve ark. 2007)

Familiya: Ericaceae

Latince adı: *Vaccinium myrtillus* L.

Türkçe adı: Yaban mersini, çoban üzümü

İngilizce adı: Bilberry

Kullanılan Kısımları: Olgun taze veya kurutulmuş meyva ve kurutulmuş yapraklar (PDR for Herbal Medicines 2007)

Kayıtlı Olduğu Farmakope ve Monograflar:

Amerika Bitki Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Komisyon E Monografları, Martindale 35. baskı, Avrupa Farmakopesi, ESCOP Monografları

Bitkinin Yayılışı:

Bitki Orta ve Kuzey Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da yetişir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Botanik Özellikleri:

Bitki rizomlu, keskin kenarlı, 10-60 cm yüksekliğinde kışın yaprak döken yeşil çalı şeklindedir. Çiçek sürgün üzerindeki ilk 1-4 yaprağın koltuk altından çıkar. Çiçek durumu 5 parçalı, tek tek ve çanak yapraklıdır. Yapraklar 1-3 cm uzunlukta ve 1-2 cm genişlikte tam veya dişlidir. Meyve tüysüz, 5-9 mm, mavi-siyah renkte mumsu ve çok tohumludur (Şekil 4-16) (PDR for Herbal Medicines 2007; WHO Monographs 2009).

Kimyasal Bileşimi:

Aktif bileşik flavonoidler ve antosiyaninlerdir. Örneğin taze meyve ve suyu kersetin-3-ramnozid (kersitrin), kersetin-3-glukozit (izokersitrin), kersetin-3-galaktozit (hiperozit), ve kemferol-3-glukozit (astragalin) flavonol-*O*-glukozitleri içerir. 15 ten fazla antosiyanin (yaklaşık %0.5), siyanidin, delfinidin, malvidin, peonidin ve petunidin'den oluşan 15 antosiyanin (toplamda yaklaşık % 0,5) 3-arabinosit, 3-glukozit ve 3-galaktozit olarak tanımlanmıştır; siyanidin ve delfinidin glükozitler toplam antosiyaninlerin %64'ünü oluşturmaktadır (WHO Monographs 2009).

Ayrıca meyve; Polifenoller; kateşin, epikateşin ve tanen, pektin ve C vitamini yapraklar; fenolik asitler; kafeik, p-kumarik, p-hidroksibenzoik, melilotik, tanen ve iridoit içerir (Barnes ve ark. 2007)

Etkileri ve Kullanılışı:

Klinik çalışmalar dismenore kaynaklı premenstural sendrom, raynaud sendromu, venöz yetmezlik özellikle alt ekstremité venöz yetmezlikleri gibi çeşitli periferik damar hastalıklarının; hemoroid gibi hamilelik sırasındaki venöz hastalıkların; kapiler kırılabilirliğin artması, burun kanaması gibi kapiler direncin azalmasına bağlı semptomların; diyabetik ve hipertansif retinopatilerin; küçük cerrahi girişimlerden sonra; miyopi, retinit, hemeralopi ve basit glokoma bağlı mikrosirkülasyonun bozulması sonucu oluşan görme bozukluklarının tedavisinde yaban mersini kullanılabileceğini göstermiştir (WHO Monographs 2009; Bone ve Mills 2013).

Yaban mersini yaprakları tanen içeriği nedeni ile astrenjan etkilidir ve diyare tedavisinde kullanılır. Dorg antiviral ve lipid düşürücü etkilidir. Krom içeriği nedeni ile antidiyabetik olarak kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Yaban mersini meyvesi aynı şekilde tanen içeriği nedeni ile astrenjan etkilidir ve diyare ve yara tedavisinde kullanılır. Sınırlı veriler yapısındaki antosiyaninlerin antiöksudatif, damar koruyucu, platelet agregasyonunu engelleyici ve anti ülser etkilerini göstermiştir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Diyabetik retinopatinin sebep olduğu körlüğe artmış konnektif doku sentezi etkili olabilir. Diyabetik bireylerde antosiyaninlerin bu sentezi yavaşlattığı gösterilmiştir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Kimyasal bileşimi çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterse de çalışmalar antosiyanozitler üstüne yoğunlaşmıştır. Antosiyanozit ihtiva eden ekstrakter kuvvetli antioksidan, kollojen lif stabilizasyonu ve kollojen biyosentezini artırıcı, platelet agregasyonunu inhibe edici, kapiler permabilite ve kırılabilirliği azaltıcı etki gösterir. Antosiyanozitler ve diğer yaban mersini yaprak bileşikleri histamin, prostaglandin ve lökotrienler gibi proenflamatuvar bileşiklerin sentezini engeller (Monograph *Vaccinium myrtillus* 2001).

Oftalmik, antienflamatuvar, yara iyileştirici, anti ülser, antiaterosklerotik ve vazoprotektif etkilidir (Barnes ve ark. 2007).

Halk tıbbında dahili olarak kusma, kanama ve hemoroid tedavisinde, harici olarak cilt ülseri ve yara iyileşmesinde kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007).

Yan Etkileri:

İçerdiği yüksek miktar tanen nedeni ile gastrointestinal şikayetlere yol açabilir (PDR for Herbal Medicines 2007).

Uyarılar:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Gebelik ve Laktasyon:

Gebelik ve laktasyon döneminde güvenli kullanımı ile ilgili bildirim yapılmadığından bu dönemlerde kullanılmamalıdır (EMA/HMPC/555161/2013).

Dikkat Gerektiren İşler:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

Kontrendikasyonlar:

Herhangi bir kayıt bulunmamaktadır.

İlaç Etkileşimleri:

Benzer veya ters etkili ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Yüksek dozda kullanımı varfarin ve diğer antikoagülan etkili ilaçlarla etkileşebilir (WHO Monographs 2009, PDR for Herbal Medicines 2007; Barnes ve ark. 2007)

Veriliş Yolları ve Dozu:

Dahili kullanım için taze veya kuru meyve dekoksyonu, sıvı ekstre, tablet ve kapsül mevcuttur. Dahili kullanım günlük 20-60 g. Ekstre günde 3 defa 80-160 mg %25 antosiyanozide eşdeğer standardize edilmiş ekstre kullanılır.

% 10 luk dekoksyon haricen kullanılır (PDR for Herbal Medicines 2007; WHO Monographs 2009).

Klinik Çalışmalar:

Tek kör çalışmada 60 venöz yetmezlik hastasına Myrtocyan (480 mg/gün) veya plasebo verilmiştir. 30 gün sonunda ödem, parestezi, ağrılı kramplar ve basınç hissi Myrtocyan tedavisi alan hastalarda tedavi öncesine göre belirgin şekilde iyileşmiştir (Barnes ve ark. 2007).

568 venöz yetmezlik hastasında yapılan çalışmalarda yaban mersini ekstresinin venöz mikrosirkülasyon ve lenfatik drenajın hızlı iyileştiği tespit edilmiştir (Bone ve Mills 2013).

Tek kör plasebo kontrollü çalışmada 60 venöz yetmezlik hastasına 30 gün yaban mersini ekstresi (günlük 173 mg antosiyanine eşdeğer) veya plasebo verilmiştir. Tedavi sonunda hastaların şikayetlerinde (ödem, ağrı hissi, parestezi, kramp) belirgin azalma gözlenmiştir (Bone ve Mills 2013).

Varis, varikozit ve kılcal damar genişlemesi olan 27 hasta 4-6 tablet (100-150 mg antosiyanine eşdeğer) ayda 10-15 gün gün 2 ay verildi. Morarma dahil bazı semptomlarda iyileşme gözlenmiştir (WHO Monographs 2009).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Beta glucans complex kapsül, Bilberry kapsül, Eyebright Complex Plus Lutein kapsül, Glacovis yumuşak kapsül, Macutein kapsül, Macuvis P yumuşak kapsül, Macuvital softgel, New Life Anox 23 tablet, Nutraxin Dermage kapsül, Strix Bilberry Extract

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Alcodin, Angiorex, Antocin, Difrarel, Largitol, Mirtilene Forte, Myrtaven, Retinol, Tegens, Varison

4.2. Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Kaynaklı İlaçların Etkin Maddeleri

4.2.1. Diosmin

Tanım:

Flavonoidler fenolik yapıli heterojenik bileşiklerdir. Çiçekli bitkilere sarı, turuncu ve kırmızı renk veren pigmentlerdir. Flavonidler bitkinin büyümesi, gelişimi ve bağışıklığı için önemlidir. Başlıca meyve, sebze ve popüler içeceklerden kırmızı şarap, çay, kahve ve birada bulunur.

Tıbbi bitki ve droglardan saflaştırılan birçok flavonoid geleneksel tıp pratiğinde biyolojik etkisi nedeni ile çoğu ülkede kullanılmaktadır. Flavonoidlerin vazoprotektif, antienflamatuvar, antialerjik, antimikrobiyal, antihepatotoksik, antiosteoporotik ve antineoplastik etkileri bildirilmiştir (Ielpoa ve ark 2000).

Diosmin kimyasal olarak s 3',5,7-trihidroksi-4'-metiloksiflavon-7-rutinosit (Şekil 19) olarak bilinen Rutaceae familyasındaki bitkilerden elde edilen veya hesperidinin dönüşmesi sonucu bulunan bir flavonoid glikozitidir. Diosmin ilk kez 1925 yılında *Scrophularia nodosa*'dan izole edilmiş ve tedavide ilk kez 1969 yılında Fransa'da kullanılmıştır. Şu anki klinik çalışmalar diosminin venöz bacak ülserlerinin tedavisinde, hemoroidlerde, lenfödem ve varikoz damarlarda kullanılabileceğini göstermiştir. Üriner kanal ve mesane üzerinde kemoprotektif olarak ve kolon karsinogenezinde başarılı olarak kullanılmıştır. Diosmin antienflamatuvar etki gösterir ve prostaglandin sentezini inhibe eder ayrıca serbest radikal süpürücü ve antimutajenik özellik gösterir (ESCOP Monographs 2003; Balakrishnan ve Jaldappagari 2013).

Diosmin, hesperidinden merkez karbon atomundaki karbonlar arası çift bağ ile ayrılır. Diosmin, hesperidinin *Citrus* türlerinin kabuklarından ekstraksiyonu sonrası hesperidinin diosmine dönüşmesi sonucu elde edilir. Diosmin 30 yıldan daha uzun süredir flebotonik ve damar koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Son çalışmalar diosminin kanser, premenstrual sendrom, kolit, ve diyabet tedavisinde kullanılması yönündedir (ESCOP Monographs 2003).

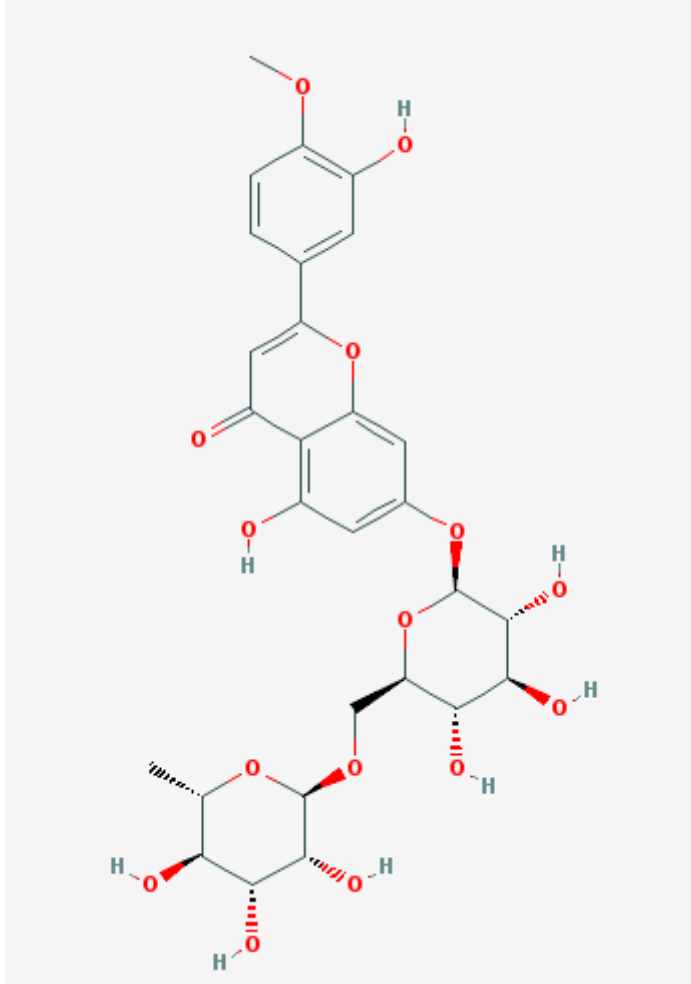
Saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu üretim sürecinde mikronize edilerek partiküller 2µm nin altında olması sağlanarak MPFF'nun biyoyararlanımı arttırılmıştır. Bu MPFF'nin diğer flavonoidlerle karşılaştırıldığında hemoroid semptomlarının tedavisinde etkinliğini gösterir (Dimitroulopoulos ve ark. 2005).

Oral flebotropik MPFF (%90 mikronize diosmin %10 hesperidin) venöz tonusun normal halde tutulması, artmış lenfatik drenaj, kan viskozitesi üzerine olumlu etkileriyle mikrosirkülasyonun korunması, enflamatuvar reaksiyonların inhibisyonu, azalmış kapiller geçirgenlik gibi etki mekanizmalarına sahiptir (Lyseng-Williamson ve Perry 2003).

Diosmin içeren flavonoid karışımı kronik venöz yetmezliğin ilerlemiş aşamalarında venöz ülserler ve gecikmiş iyileşmelerin tedavisinde etkilidir.

Diosmin, dolaşımın yavaşlamasına bağlı gelişen dermaitit, yara iyileşmesi, premenstural sendrom, mastodini, dermatofibroskleroz, lenfödem, diyabet, kanser, viral enfeksiyonlar ve kolit tedavisinde kullanıldığı gösterilmiştir (Monograph Diosmin 2004).

Diosmin Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından alt ekstremitenin fonksiyonel ve organik kronik, venöz-lenfatik yetersizliği ile ilgili bacaklarda ağırlık hissi, ağrı, ödem ve gece gelen kramplar ile hemoroid krizine bağlı fonksiyonel belirtilerin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).



Şekil 4-13: Diosmin kimyasal formülü

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281613#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017

IUPAC Adı: 5-hidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksikromen-4-on

Molekül Ağırlığı: 608.5447 g/mol

CAS kayıt numarası: 520-27-4

EINECS: 208-289-7

Kapalı Formül: [C₂₈H₃₂O₁₅](#)

Yoğunluk: 1.68 g/cm³

Kanama noktası: 926.8°C 760 mmHg'da

Kırılma indisi: 1.711

Alevlenme noktası: 305.2°C

Farmakokinetik Özellikleri:

Farmakokinetik çalışmalar diosminin bağırsak florası tarafından hızla aglikon formu olan diosmetine dönüştüğünü göstermiştir. Diosmetin oral yolla verildiğinde hızla emilir ve tüm vücuda hızla yayılır. Diosmetinin yarılanma ömrü 26-43 saattir. Diosmetin fenolik asitlere veya glisin-konjuge türevlerine parçalanarak idrarla atılır. Alkil-fenolik asitler gibi parçalanma ürünleri diğer flavonoidlere benzerdir (Srinivasan ve Pari 2012).

Diosmin veya diosmetin absorbe edilmez feçes ile atılır (Monograph Diosmin 2004).

Etki Mekanizması:

Flavonoidler, eicosaenoidler ve leukotrienler üzerinden etki gösterirler ve sonuçta vasküler permabiliteyi azaltırlar. Bölgesel ödemin giderilmesinde antienflamatuar özelliğinin rolü olmakla birlikte sistemik sıvı retansiyonuna sebep oldukları bildirilmiştir (Köksal 2008).

Diosmin de dahil olmak üzere bazı flavonoidler, prostaglandin E2 ve thromboxane A2 yi inhibe ederek bunun yanında lökosit aktivasyonunu, geçirgenliğini ve bağlanmasını da inhibe ederler. Diosmin endotelial adezyon moleküllerinin plazma düzeylerinde ve nötrofil aktivasyonunda azalmaya neden olur böylece mikrosirkülasyon hasarına karşı koruma sağlanır (Monograph Diosmin 2004).

Klinik Çalışmalar:

KVY hastalarında yapılan bir çalışmada 60 günlük tedavi sonucunda diosmin-hesperidin endotelial adezyon moleküllerinin salınımını azaltarak, lökosit adezyon, aktivasyon ve migrasyonunu önleyerek yara iyileşmesini arttırdığını ve bununda venöz yetmezlikli hastalarda iyileşme süresini kısalttığını göstermiştir (Shoabve ark.1999).

23 ülkeden 5052 hastanın katıldığı çok merkezli çalışmada KVY hastalığında flavonoidlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Hastalar altı ay boyunca günde 450 mg diosmin 50 mg hesperidin ile tedavi edilmiştir. Çalışma sırasında katılımcılarda klinik ve yaşam standardında iyileşme gözlenmiştir.

Randomize çok merkezli çalışmada 900 mg diosmin 100 mg hesperidin ile birlikte standart venöz ülser tedavisi ve sadece standart venöz ülser tedavisi karşılaştırılmıştır. Standart ülser tedavisi olarak temizleme, kompresyon terapisi ve cilt bakımı yapılmıştır. Tedavi grubundaki hastaların % 47 si ile standart tedavi grubundaki hastaların % 28 si karşılaştırıldığında diosminli grupta daha hızlı bir iyileşme tespit edilmiştir (Monograph Diosmin 2004).

120 hasta üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada hastaların ağrı, kaşıntı, iltihap, ödem, eritem ve kanamalarındaki iyileşme gözlenmiştir. Bu gruba %90 diosmin,%10 hesperidin karışımı 2 ay boyunca günde iki defa 500 mg tablet verilmiştir. Bu ve bunun gibi çok sayıda klinik çalışmada diosminin akut ve kronik hemoroid semptomları tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Monograph Diosmin 2004).

Akut hemoroid şikayeti olan hamile kadınlar üzerinde yapılan çalışmada diosmin verilmeden önce 8 hafta, verildikten sonra 4 hafta inceleme yapılmıştır. Çalışmaya katılan kadınların yarısından fazlası 4. günden itibaren şikayetlerinin azaldığını bildirmiştir (Monograph Diosmin 2004).

İlaç-Besin Etkileşimleri:

Diosmin kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu ve kan viskozitesinde azalmaya neden olabilir. Diosmin ve reçeteli ilaçlar arasında advers etkileşim bildirilmemiştir. Ancak diosmin içeren kombinasyonların kullanımı sırasında aspirin veya diğer antikoagülanların kullanımında dikkat edilmelidir.

Diosminin sağlıklı gönüllülerde sitokrom P-450 enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu durum diosmin ile birlikte alınacak olan diğer ilaçların farmakokinetiğini değiştireceğinden birlikte kullanılmamalıdır. Ön tedavi olarak 450 mg diosmin sonrası 9 gün metronidazol tedavisi verilmiş hastalarda metronidazol ve metabolitlerinin serum ve idrar konsantrasyonları kontrol grubuna göre değişiklikler göstermiştir (Monograph Diosmin 2004).

Yan Etki:

Hayvan çalışmalarında %90 diosmin %10 hesperidin LD50 değerı 3g/kg ın üzerindedir. Bununla birlikte hayvan çalışmalarında akut, subakut veya kronik toksisitesi çalışmaları eksiktir.

Diosminin herhangi bir mutajenik aktivitesi, embriyotoksik etkisi yada üreme sistemi üzerinde dikkate değer etkisi olmadığı kabul edilir (Monograph Diosmin 2004).

Doz:

Diosminin standart dozu günde iki defa 500 mg dır. Tavsiye edilen akut doz günde üç defa 1000 mg dört gün, takip eden üç gün günde iki defa 1000 mg , idame olarak günde iki defa 500 mg iki ay kullanılmasıdır (Monograph Diosmin 2004).

Gebelik ve Laktasyon:

Toksikolojik test sonuçlarından elde edilen bilgiler, klinik çalışmalar ve hasta reçeteleri (hamile kadınlar dahil) flavanoidlerin hamilelerde kullanımının güvenli olduğunu gösterir. *Citrus* meyvelerinden elde edilen mikronize flavonoid ile yapılan tedavi ile hamilelik süresince, fetusda veya yenidoğanda büyüme ve beslenmede yan etki gözlenmemiştir.

Diosminin transpesental geçişi ve anne sütüne geçiş miktarı minimaldir (Monograph Diosmin 2004).

Saklama Koşulları:

Diosmin 30°C nin altında oda sıcaklığında ve sıkıca kapalı hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır. Işıktan korunmalıdır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Daflon film kaplı tablet, Vendios tablet, Venomed tablet, Life time Diosmin Complex with Hesperidin kapsül, Varidos film kaplı tablet.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Abanifan, Alven, Antican, Arvenum, Bioflevin, Capiven, Cidoston, Daflon, Detralex, Dio, Diosmina Complex, Diosper, Diosven, Diovenor, Dispedrol, Doven, Endium, Facosmina, Flebolider, Flevion, Flevostol, Flébosmil, Gamophen, Hermeven, Mecaton, Médiveine, Noxarel, Oflazet, Otrex, Pelethrocine, Phlebodia, Préparation H Veinotonic, Radiavit, Roxydral, Smudal, Titanoral, Tovene, Velineva, Ven-Detrex, Venex, Veno V, Venodin, Veno V, Venosmine, Venusmin, Véniréne.

4.2.2. Hesperidin

Tanım:

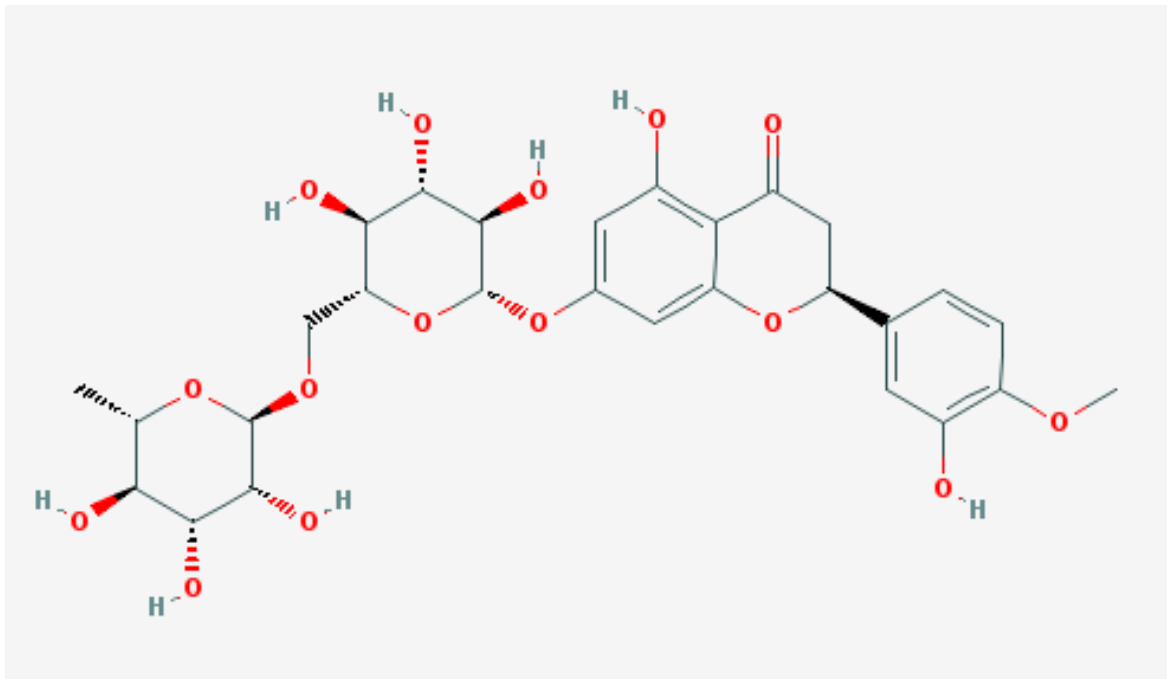
Biyolojik etkinlik olarak büyük bir grup olan polifenoller bitkilerin ikincil metabolitleridir. Bu maddeler bitkinin kısımlarına renk ve lezzet verir aynı zamanda çeşitli mikrobiyal patojenlere karşı yüksek direnç sağlayarak bitkiyi radyasyon ve toksinlere karşı korur. En yaygın polifenol grubu olan flavonoidler insan sağlığında da tıbbi yönden faydalıdır. Flavonoidlerin antioksidan, antienflamatuar, antikanser, antibakteriyel, antiviral ve immunstimulan etkileri kapsamlı olarak rapor edilmiştir. *Citrus* meyvelerinden elde edilen majör flavonoid olan hesperidin 1827 yılında Lebreton tarafından narenciye kabuklarından izole edilmiştir. Hesperidin molekülü aglikonu olan hesperetin, disakkarit ve rutinozdan oluşur (Şekil 20) (Iransahi ve ark. 2015).

Hesperidin *Citrus aurantium* L. bitkisinin kabuklarından yüksek miktarda izole edilmiştir. *C. sinensis*, *C. unshiu* ve diğer Rutaceae familyasına ait *Citrus* türlerinden de izole edilmiştir. *Citrus* dışında da diğer familyalarda da bildirilmiştir. Örneğin Fabaceae, Betulaceae, Lamiaceae ve Papilionaceae. *Zanthoxylum avicennae* ve *Z. cuspidatum* (Rutaceae familyası) kabuklarında varlığı bildirilmiştir (Garg 2001).

Hesperidin ve hesperetin antioksidan, antienflamatuar, antimikrobiyal, antikanserojen ve antialerjik etkilere sahiptir. Hesperidin ve hesperetin zengin içerikleri nedeni ile bioflavonoid olarak adlandırılır. Garg ve arkadaşları tarafından 2001 de hesperidin farklı biyolojik aktiviteleri ve fizikokimyasal özelliklerini yayımlanmıştır (Iransahi ve ark. 2015).

Ünlü Macar araştırmacı Dr. Albert Szent-Györgi narenciye kabuğundaki flavonoidlerin kılcal kanamayı engellediği ve iskorbüte bağlı kılcal damar kırılabilirliği üzerindeki biyolojik aktivitesini ilk defa bildirmiştir (Garg 2001).

Hesperidin vasküler sistem üzerine, enzimler üzerine, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparazit, antiinfertilite, antikarsinojenik, platelet ve hücre agregasyonu, uv koruması, analjezik-antipiretik, antioksidan, immunmodülatör, antialerjik, hormonlar, antiülser, yara iyileşmesi üzerine etkilidir (Garg 2001).



Şekil 4-14: Hesperidin kimyasal formülü

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10621#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017

IUPAC Adı: (2S)-5-hidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksimetil]oksan-2-il]oksi-2,3-dihidrochromen-4-on

Molekül Ağırlığı: 610.5606

CAS kayıt numarası: 520-26-3

EINECS: 208-288-1

Kapalı Formül: [C₂₈H₃₄O₁₅](#)

Yoğunluk: 1.65 g/[cm]³

Kanama noktası: 930.1°C 760 mmHg'da

Kırılma indisi: 1.695

Alevlenme noktası: 305.542 °C

Etki Mekanizması:

Hesperidin diosminin aktivitesini arttırarak venöz tonusun normal halde tutulması dahil, artmış lenfatik drenaj, kan viskozitesi üzerine olumlu etkileriyle mikrosirkülasyonun korunması, inflamatuvar reaksiyonların inhibisyonu, azalmış kapiller geçirgenlik gibi etki mekanizmalarına sahiptir (Lyseng-Williamson ve Perry 2003).

Klinik Çalışmalar:

Hesperidin, morarma ve varis ile sonuçlanan damar geçirgenliği ve hassasiyeti gibi damar şikâyeti olan hastalarda kullanılmıştır. Bu terapötik etkisi nedeni ile son dönemde birçok yayında hesperidinden bahsedilmiştir (Garg 2001).

Anormal kapiler geçirgenlik ve ekstermitelerde ağrı, güçsüzlük ve bacaklarda gece krampları diyette hesperidin eksikliğine bağlıdır. Diğer taraftan *Citrus* meyvelerinin tüketimi daha az akut kronik hastalık ve inme riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle hesperidin damar sistemi üzerindeki etkisi bir çok çalışmaya konu olmuştur. Örneğin, Galati ve ark. 1996'da yüksek doz (oral 200 mg/kg) hesperidin spontan hipertansif farelerde antihipertansif etki, normotansif farelerde zayıf hipotansif etki gösterdiği bildirilmiştir. Yamamoto ve ark. tek doz oral glikozil hesperidin uygulaması spontan hipertansiflerde sistolik kan basıncını düşürürken normotansif Wistar–Kyoto farelerinde düşürmediğini bildirmişlerdir. Ikemura ve ark. dört haftalık oral uygulamadan sonra hesperidin ve glikozil hesperidin flavonoidlerinin yaşa bağlı kan basıncı yüksekliğini baskıladığı ve inme riskini azalttığını göstermişlerdir. Bağımsız bir çalışmada kısa süreli hesperidin ve hesperetin-7-O-glukuronid uygulamasında benzer antihipertansif etki bildirilmiştir (Roohbakhsh ve ark. 2015).

% 90 diosmin ve % 10 hesperidin içeren mikronize flavonoid fraksiyonu temiz yaralar ve *S. aureus* tarafından enfekte olmuş yaraların iyileşmesinde oral ve topikal kullanımı araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre temiz yarada belirgin bir etki görülmezken enfekte yaralarda oral ve topikal kullanımda kombinasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (Garg 2001).

İlaç-Besin Etkileşimleri:

Son çalışmalarda vinkristinin kan-beyin bariyeri geçişini greyfurttan elde edilen bioflavonoidin etkileyip etkilemediği incelenmiş ve hesperetinin vinkristinin geçişini hızlandırdığı fakat glikozitin etki etmediği gözlenmiştir. Bu etki P-glikoprotein hücreler arası ilaç geçişinin uyarması ile ilgili olduğu düşünülmüştür. Buna göre P-glikoprotein substratı olan ilaçları kullanan hastalar bioflavonoid içeren yiyecek ve içecekleri kullanımına kısıtlama getirilmelidir. Hesperidin ile birlikte diğer flavonoidlerin de daunomisin ile etkileşimi bildirilmiştir (Garg 2001).

Yan Etki:

Erkek ve dişi farelerde yapılan çalışmada fosforillenmiş hesperidin organizma ve dokular için nontoksik, kolay asimile edilen, birikimi olmayan ve allerjiye sebep olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmaya dayanarak insanlar üzerinde yapılan çalışmada fosforillenmiş hesperidin antiinfertilite ajanı olarak veya vitaminler, endokrin sistem ilaçları, amfetamin türevleri ve dekolik asit türevleri nin yerine insanlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Garg 2001).

Gebelik ve Laktasyon:

Genellikle hesperidin içeren *Citrus* bioflavonoidleri gebelik boyunca kullanımı son derece güvenli ve yan etkisizdir (Garg 2001).

Saklama Koşulları:

Hesperidin sıkıca kapatılmış hava geçirilmeyen kaplarda, 30°C nin altında saklanmalıdır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Türkiye’deki Müstahzarları:

Life time Diosmin Complex with Hesperidin kapsül, Daflon film kaplı tablet, Life time Q-C-1000 timed release with rose hips tablet, Life time Q-multi female tablet, Nature made essetial balance film tablet, Venomed tablet, Venoxen tablet, Vitamin C 1000 with phytoflavonoids, VM-75 multivitamin & mineral.

Yurt Dışındaki Müstahzarları:

Abanifan, Actilam, Amino-Opti-C, Antican, Bioflevin,C Factors “1000” Plus, Capiven, Cegripe, Cidoston, Citrus-flav C, Cyclo 3 Forte, Daflon, Detralex, Diosmina Complex, Diosper, Dispedrol, Facosmina, Flavons, Flevostol, Gamophen, Hidropolivit Mineral, Iroviton Multivitamin, Mecaton, Noxarel, Oflazet, Pan C, Pelethrocine, Peridine-C, Roxydral, Smudal, Venodin.

4.2.3. Rutin

Tanım:

Flavonoitler bitki bazlı gıdaların temel besinsel bileşenleri olarak rapor edilmektedir. Bitkiler aleminde genellikle önemli miktarda mevcut olduklarından, bitkisel kökenli gıdada hazır bir şekilde ortaya çıkan polifenolik bileşiklerdir. Bugüne kadar 4000'in üzerinde kimyasal olarak çeşitlilik gösteren flavonoit olduğu bildirilmiştir ve bunlar flavonoller, flavonlar, flavanonlar, kateşinler, antosiyanidinler ve kalkonlar olarak kategorize edilebilir (Chua 2013).

Doğal rutin (3',4',5,7-tetrahidroksi flavon-3-rutinosit) farmakolojik aktiviteleri nedeniyle en ilgi çeken fitokimyasallardan biridir. Bu nedenle, ilaç endüstrisinde önemli bir flavonoit olarak değerlendirilmektedir. Dünya çapında tescil edilmiş 130'un üzerinde tedavi edici tıbbi preparat, formülasyonlarında rutin içermektedir. Doğal rutin talebi artan bir eğilim içinde olduğundan, rutin ekstreksiyon yöntemleri ve farmakolojik aktivitelerini ciddi bir şekilde gözden geçirmek önemlidir (Chua 2013).

Rutin, aynı zamanda P vitamini olarak bilinen bir tür flavon glikozitidir. Rutinin hidrolizi, glukozidaz tarafından katalize edilmiş kersetin ve rutinoz üretmektedir (Chua 2013).

Parenteral trokserutin İtalya’da karbazokrom (3-hidroksi-1-metil-1,5,6-indolindion semikarbazon) ile kombine edilir. Karbazokrom mikrosirkülasyonu güçlendiren adrenalinin oksidasyon ürünüdür. Bu ürün hemotastatik ajan olarak oral veya parenteral verilebilir (Basile ve ark. 2001).

Okserutinler başta varis ve hemoroidler olmak üzere periferik venöz yetmezlik durumlarının tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca, ödem ve kronik venöz yetmezliğin diğer belirtileri; post-trombotik sendrom; trofik bozukluklar; variköz dermatit ve ülserler ile diyabetik retinopatide retinal mikrovasküler hiperpermeabilitenin azalmasında diyabetik kontrole adjuvan olarak kullanılırlar (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

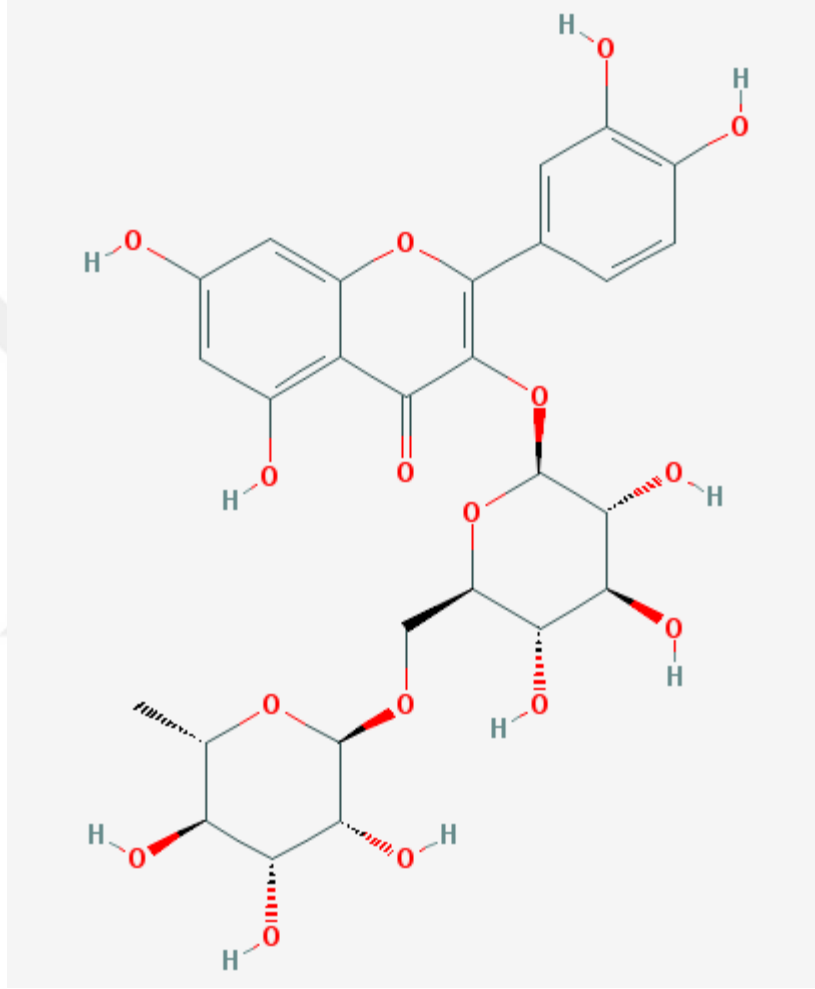
Bugüne kadar rutin ihtiva eden 70 bitki türü bildirilmiştir. Başlıca ticari rutin kaynakları; *Ruta graveolens* L. (Rutaceae), *Sophora japonica* L. (Fabaceae), *Marantaleuconeura E. Morren* (Marantaceae), *Orchidanthamaxillarioides (Ridl.) Schum* (Lowiaceae), *Strelitzia reginae BanksexAiton* (Strelitziaceae), *Eucalyptus spp.* (Myrtaceae), *Canna indica* L. (Cannaceae), *Canna edulis KerGawl.* (Cannaceae) ve *Labisia pumila (Blume) Mez* (Primulaceae) olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca elde edilen rutin %1.5 u tütün yapraklarından ekstarksiyon ile elde edilir (Chua 2013).

Polygonaceae familyasından karabuğday (*Fagopyrum esculentum* Moench.) doğal rutin önemli bir kaynağı olarak bildirilmektedir. Önemli ölçüde, bitkinin toprak üstü kısmının (çiçekler ve yapraklar), kuru ağırlığının yaklaşık % 2-10'u olarak en yüksek konsantrasyonunda olduğu tespit edilmiştir. Benzer bir çalışma, aynı zamanda genç yaprakların rutin % 15'inden fazlasını ihtiva ettiğini bildirmiştir. Bitkiler en yüksek rutin konsantrasyonunu çiçeklenmenin başındaki dönemde ihtiva etmektedir. Bununla birlikte, rutin; yaprak, çiçek, sap ve tohumlar da dahil olmak üzere karabuğday bitkisinin diğer kısımlarında da bulunmaktadır. Bitkinin farklı yerlerindeki rutin miktarı büyük ölçüde bitki türlerinin çeşitliliğine ve coğrafi menşesine bağlıdır. Nitekim, karabuğdaydan elde edilen rutine ilgi, karabuğdayın ABD'de tıbbi kullanım için rutin bir kaynak olarak yetiştirildiği 1940'lara dayanmaktadır (Chua 2013).

Rutin konsantrasyonu aynı zamanda UV-B radyasyonundan sonra hızla artmıştır. Bu bulgu, flavanoitlerin bitkileri UV-B ışınlarından korumada iyi olduğunu belirten pek çok çalışma ile oldukça uyumlu olan UV taramasında rutin payı olduğu fikrini desteklemiştir. Öte yandan, çoğunlukla alt epidermiste bulunan rutin glukozidaz gibi peroksidazlar stres koşulları altında aktif hale gelecektir. Peroksidazların aktivasyonu

solunum hızını arttırarak bitkileri oksidasyona karşı korumak içindir. Rutinoz solunum için karbohidrat kaynağı olarak elde edilirken, rutin hidrolizi ile üretilen kersetin, gayakol peroksidazlar için bir substrat olarak kullanılır (Chua 2013).

Rutinün günümüzde gıda takviyesi ve tıbbi ürünlerde potansiyel bir fitokimyasal madde olduğu görülmektedir (Chua 2013).



Şekil 4-15: Rutin kimyasal formülü

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280805#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017

IUPACAdı: 2-(3,4-dihidroksifenil)-5,7-dihidroksi-3-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihidroksi-6-[[[(2R,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihidroksi-6-metiloksan-2-il]oksümetil]oksan-2-il]oksikromen-4-on

Molekül Ağırlığı: 610.521 g/mol

CAS kayıt numarası: 153-18-4

EINECS: 205-814-1

Kapalı Formül: [C₂₇H₃₀O₁₆](#)

Kaynama noktası: 125 °C

Etki Mekanizması:

Flavonoidler özellikle trokserutin KVY tedavisinde etkili ve güvenilir bir ajandır. Trokserutin, O-(β-hidroksietil) rutosidlerin; mono-, di-, tetra-, ve diğer trihidroksietil türevleri veya rutin içeren asıl bileşimin karışımıdır. Okserutin ise % 45 den az trokserutin içermeyen beş farklı o-(β-hidroksietil) rutosidin karışımıdır. Trokserutin venöz duvarlara karşı afinitesi vardır. Trokserutin reolojik özelliği, muhtemelen vasa vasorumun dış duvarından yüksek miktarda geçiştir. Trokserutin ekstraselüler matrikse platelet adhezyonunu anlamlı ölçüde inhibe eder, antieritrosit agregasyon etkisi sağlar ve dolaşımda fibrinolitik sistem üzerinde olumlu etkilidir. Bu trokserutin dolaşım üzerindeki olumlu etkisi, kapiler perfüzyon ve kronik venöz yetmezliğin trofik komplikasyonları ile açıklanabilir (Basile ve ark. 2001).

Okserutinler kapiler damar duvarını etkileyerek kapiler direncini artırır ve kapiler permabilitesini düzenlerler. Ayrıca, eritrositlerin agregasyonunu inhibe eder ve vasküler endotel üzerinde koruyucu etki gösterirler. Bu etkileri nedeniyle özellikle kronik venöz yetersizliğin tedavisinde kullanılırlar. Venöz yetmezliğe bağlı ödemi azaltır ve ağrı, kramp, trofik bozukluklar, variköz dermatit ve variközülser gibi belirtilerin giderilmesini sağlarlar (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Farmakokinetik:

Rutin yaygın bir şekilde yenilebilir bitkilerden tüketildiği bildirilmiş olsa da, kesin metabolizması halen bilinmemektedir. Rutin, diğer flavonoidler gibi, genellikle besinsel bitkilerde glikozitler olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle flavonoid glikozitlerin absorbe edilmeden önce, sindirim sistemi mikroflorası tarafından hidrolizlendiği düşünülmektedir. Bu nedenle, kersetin hem ince bağırsakta hem de kalın bağırsakta sindirim emilimi için hazır olduğundan rutin, kersetinden daha yavaş absorbe edildiği bulunmuştur (Chua 2013).

Okserutinler oral yoldan uygulanırlar. Oral yoldan verildiklerinde herbirinin bireysel farmakokinetik parametreleri belirlenememiştir. Fakat bileşenlerinin global eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 24 saattir (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Ayrıca 75 mg'lik alınmış rutin dozunun %50'si, gönüllülerin idrarından mikrobiyal metabolitler olarak elde edilmiştir (Chua 2013).

Endikasyonları:

Birçok çalışma, *in vivo* veya *in vitro* olarak memeli sistemlerinde rutinın şaşırtıcı fizyolojik ve farmakolojik özelliklerini bildirmişlerdir. Antienflamatuar, antimikrobiyal, antitümör ve antiastmatik aktivitenin çoğu esas olarak, özellikle de bir serbest radikal süpürücü etkiye sahip rutinın güçlü antioksidan özelliğine atfedilmiştir. İlginç bir şekilde, oksidasyona karşı rutinın stabilitesinin aglikonu kersetinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Rutin, antioksidatif kapasitesi nedeniyle, aynı zamanda yaygın olarak bir stabilizatör, koruyucu ve doğal renklendirici olarak ilaç, nutrasötik ve kozmetik sanayilerinde kullanılmaktadır. Rutin, C vitamini emilimi için gerekli olan ve bir antioksidan olarak işlev gören bir bioflavonoit olduğundan, genellikle C vitamini ile kombinasyon halinde kullanılır. İnsan vücudu bioflavonoit üretemez ve rutin, beslenme yoluyla temin edilebilir. Bu nedenle, rutin yalnızca ürünlerin raf ömrünü uzatmak için değil, aynı zamanda ürünlerin beslenme değerini zenginleştirmek için de kullanılmaktadır. Rutinin diğer biyolojik aktivitesi gastrik lezyon ve gastrik mukozal ülserasyona karşı gastroprotektif etkiyi de içermektedir.

Enflamasyon, yaralanma kaynaklı gelişen travma, enfeksiyon veya immün cevaba organizmanın fizyolojik bir tepkisidir. Alerjiden böbrek yetmezliğine, felce, kansere, kolon kanserine, astıma, romatizmal artrite ve birçok yaş ile ilgili sorunlara kadar çeşitli hastalıklara neden olur. Bu nedenle, kronik hastalıkların oluşumu çoğunlukla enflamasyon sonucu metabolik bir bozukluktan kaynaklanmaktadır. Enflamatuvar süreç, eikozanoidler, reaktif oksijen türleri ve sitokinler gibi pro-inflamatuvar mediatörlerin üretilmesi ile karakterize edilmektedir (Chua 2013).

COX-2'yi önlemede etkili doğal biyoaktif bileşik aramak için büyük bir ilgi mevcuttur. Bu enzim, steroidal olmayan antienflamatuar ilaçların farmakolojik eyleminin hedefidir. Şimdiye kadar, aspirin ve indometasin gibi non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçların çoğu COX-1 inhibisyonu için spesifik olarak hedeflenmekteydi. COX-2

izoenziminin selektif inhibisyonunun, sentetik ilaçların yan etkilerini azaltabileceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, doğal kaynaklardan elde edilen selektif COX-2 inhibitörünün tanımlanması, son zamanlarda farmasötik araştırmaların önemli bir alanı haline gelmiştir. Olguların çoğunda, mevcut ilaçlar enflamasyonun ilerlemesini önleyememektedir ve bu da geri dönüşü olmayan eklem erozyonu ve deformitesine neden olmaktadır. Rutin etki mekanizması ile COX-2 inhibisyonu için potansiyel bir aday olabilir. Rutinin 80 µM'de tedavisi, *in vitro* primer periton makrofajlarında lipopolisakkarit ile indüklenen nitrik oksit üretimi üzerinde belirgin bir inhibitör etki üretmiştir. Benzer bir gözlem, 6 mg/kg dozda rutin için *in vivo* lipopolisakkarit enjekte edilen farelerde de rapor edilmiştir. Takip eden yılda, septik artrit ile indüklenmiş farelere 20 µg/mL dozda rutin uygulamasının, makrofajları öldürmeden nitrik oksit üretimini % 92 oranında inhibe ettiği rapor edilmiştir. Pek çok anti-artrit ilaç, artrit şiddetlendirici makrofajların ortadan kaldırılması ile enflamasyonu azaltmaktadır.

Bu nedenle, rutinin antienflamatuar aktivitesinin romatizmal artrit ve osteoartrit tedavisi için faydalı olduğu ortaya konulmuştur (Chua 2013).

Rutinin anti-artrit özelliği eklem enflamasyonu için bir gösterge olarak bilinen artiküler elastaz aktivitesine göre değerlendirilmiştir. Bunun aktivitesi, yaralanma bölgesinden uyarılmış granülositlerden salınan polimorfonükleer lökositlerin birikimi ve aktivasyonu ile doğru orantılıdır. Enzimatik tahlilin yanı sıra, önemli bir sinyal molekülü olan nitrik oksitin tespiti, aktive edilmiş T-hücreleri ve makrofajlardan enflamatuvar tepki ile de ilgilidir (Chua 2013)

Kauss ve ark.(2008), aynı zamanda rutin, TNF-α, IL-1, IL-8 ve migrasyon inhibitör faktörü de dahil olmak üzere önemli pro-enflamatuar faktörleri kodlayan 20'den fazla genin transkripsiyonunu inhibe edebileceğini bildirmiştir. Rutin (50-100 µM), vasküler enflamatuvar hastalıkları baskılamak için hiperpermeabiliteyi, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, lökositlerin adezyon ve migrasyonunu inhibe ederek vasküler bariyer bütünlüğünü koruyabilir (Chua 2013).

Rutinin, aynı zamanda *Candida albicans*'ı inhibe etmede etkin olduğu ve hemolize sebep olmadığı bulunmuştur. Bulgular, rutin maye hücrelerinin neden olduğu hem anti-artrit hem de antikandidal etkisi için kullanılabileceğini göstermiştir. Sonuç flavanoitlerin enflamasyonun hem proliferatif hem de eksudatif evrelerinde önemli

aktivite gösterdiğini bildiren Handa ve ark. (1992) tarafından yapılan çalışma ile paralellik göstermiştir (Chua 2013)

Rutin anti-diyabetik özelliği diyabetik ratların glukoz homeostazını geliştirerek şeker hastalığı tedavisi üzerine çalışan Stanely Mainzen Prince grubu tarafından kanıtlanmıştır. Glukoz homeostazı insülin düzeyini artırarak ve karaciğer ve kasta glikojen içeriği artırarak, ancak böbrekte glikojen içeriğin azaltılmasıyla elde edilmiştir. Açlık plazma glukozu dokularda hekzokinaz aktivitesini artırarak, ancak glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-6-bifosfatazın aktivitelerini azaltarak düşürülmüştür (Chua 2013).

Böylelikle, rutin anti-diyabetik özelliğe sahip olduğu bulunmuştur. Cervantes-Laurean ve ark. (2006) rutin anti-diyabetik özelliğinin erken glikasyon ürün oluşumu inhibisyonu için vinil hidroksil grubu içeren metabolitlerinden dolayı olduğunu açıklamıştır. Diyabetik ratların serum ve böbrek proteinleri, Wistar cinsi ratları rutin içeriği bakımından zengin bir beslenme ile 4 hafta besledikten sonra, N^e-fruktozlin miktarında % 20 azalma göstermiştir (Chua 2013).

Süresi uzamış bir diyabetik soruna, aşırı glikoz filtrasyonu için böbrek fonksiyonunun bozulması sebebiyle böbrek hasarı her daim eşlik etmektedir. Rutin böbrek hasarını engelleyebileceğini ve erken diyabetik nöropatinin önlenmesi için potansiyel bir ilaç olabileceğini gösterilmiştir. Daha sonrasında sinir hasarı ve körlük gibi diğer diyabet komplikasyonlarına neden olabilen hemoglobin glikozilasyonunun daha vahim olmasını önleyebilir (Chua 2013).

Aynı zamanda rutin lipitlerin, özellikle de plazmadaki düşük ve çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeylerini azaltarak, kan yağı ve kolestrolü düşürebildiğini ancak plazma yüksek dansiteli lipoprotein kolestrolü seviyelerini artırdığını kanıtlayan araştırmacılar da bulunmaktadır. Rutin, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu inhibe etme kapasitesi nedeniyle ateroskleroz riskini azaltmak için gelecek vaat eden bir flavanoit olarak da belirtilmiştir. Rutinin kalp-damar hastalıklarında anormal sızıntı, kılcal bozukluk ve venöz yetmezliğini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir. Bu felç, miyokardiyal enfarktüs, pulmoner emboli veya vücudun diğer bölgelerinde kan damarlarının tıkanmasına neden olabilecek insan platelet agregasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir.

Önceki çalışmalara dayanarak, daidzein ve formononetin gibi rutininkine neredeyse benzer yapıya sahip bileşiklere sahip olan bitkilerin, vücudun endokrin sistemini

düzenlemesinin mümkün olduğu bulunmuştur. Bunlar östrojenler olarak etkiyen fitoöstrojenlerdir. Bu nedenle, rutin aynı zamanda östrojen reseptörü ile bağlanabilen ve daha sonra da endojen östrojene yapısal benzerlik sebebiyle östrojen benzeri etkiler ortaya koyabilecek bir fitoöstrojendir (Chua 2013)

Klinik Çalışmalar:

Çift kör randomize plasebo kontrollü yapılan çalışmada 30 akut hemoroid hastası günde 2 kez 150 mg trokserutin ve 1.5 mg karbazokrom veya plasebo i.m verilerek değerlendirilmiştir. Ağrı, kanama, kaşıntı, enflamasyon ve ödem şikayeti olan hastaların 5 gün sonunda parenteral uygulanan trokserutin ve karbazokrom tedavisini iyi tolare ettikleri ve şikayetlerinde plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir (Basile ve ark. 2001).

Yan Etkileri:

Baş ağrısı, al basması, ciltte döküntüler veya gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilir (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Saklama Koşulları:

30° C nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır (Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Türkiye'deki Müstahzarları:

Ester-C Plus Kapsül, Horse Chestnut Complex-Lamberts, Life Time C-1000 Timed Release With Rose Hips Tablet, Life Time Multi Female Tablet, Life Time Multi Male Tablet, Nature Made Essential Balance Tablet, Ocean Vitamin C Tablet, Pixaden Tablet, Super Echinaceae Plus Tablet, VM-75 Multivitamin & Mineral, Quercetin Complex, Rutin 500 mg tablet, Venoruton forte tablet, Venoruton kapsül, Zeromed Tablet

Yurt Dışı Müstahzarları:

Acorutin, Astrozym, AVC plus Knoblauchdragees, Cerutin, Enzyme akut MensSana, Enzyme MensSana, Enzym-Komplex, Enzym-Wied classic, Esberiven Fort,

KaRazym, NICApur VulnaPlex, OVIVO Enzym, Phlogenzym, Phlogenzym Film Tablet, ProEnzym Avitale magensaftresistent, Reticap, Ruta C 60, Rutinion 50 mg, Rutinion FT 100 mg, Rutin-Kapseln Weichkapseln, Rutin-Liponsäure+Curcumin+C+E+Selen, Rutinoscorbin, Rutinum S Nr. 60, Rutokal C, Rutozym, Scorbolamid, Traumazym, Veliten, Venacorn, Venen-Gel mit Rosskastanien- Extrakt, Venescin, Vincarutine, Viscol mit Rutin, Wobenzym plus



5. TARTIŞMA

Bitkiler insanlık tarihinin başından beri tedavide kullanılmaktadır. Teknolojinin ilerlemesi sonucu bilimsel araştırma yöntemleriyle bitkilerin içeriğinde bulunan maddeler, bu maddelerin kullanılış amaçları ve kaliteleri ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar sonucunda tedavide kullanılan bitkisel ilaçlar bitkinin tamamı veya bir kısmından çeşitli yollar (distilasyon, maserasyon vb.) ile elde edilirken, bu bitkilerin içerisindeki maddeler izole edilerek farmakopelere uygun çeşitli farmasötik formda, doz ve ambalajda da ilaçlar elde edilmiştir. Yapılan bu derleme çalışmasında da görülmektedir ki Türkiye’de eczanelerde hemoroid tedavisi için satılan bitki kaynaklı preparatlar ya bitkilerden izole edilen etken maddelerden yada bitkilerin tamamı veya çeşitli kısımlarının standardize ekstresini veya eksudasını taşıyan, etki şekli referans kaynaklarca kabul edilmiş ve açıklanmış, yan etki, kontrendikasyonları, stabilitesi belirlenmiş, tekrarlanabilir etkiye sahip, uygun şekilde üretilmiş ürünler olabilmektedir.

Hemoroidler submukozal vasküler pleksusların bağ dokusundaki yapısal sorunla beraber gelişen patolojik angorjmanlardır. Kanamalı ve ağrının eşlik ettiği akut hemoroid ataklarında hemoroidin tipine, akut yada kronik olmasına ve evresine göre farklı tedaviler uygulanmaktadır. Tedavi boyunca ağrı sağaltımı ve hastanın konforu, hastalar için en önemli konulardan biridir. Ülkemizde hemoroid görülme sıklığı ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Gürhan ve Ezer (2004) hemoroid tedavisinde halk arasında kullanılan bitkiler ile ilgili yaptığı çalışmada ülkemizin farklı bölgelerinde 46 familyaya ait 84 cins bitki olduğu bildirilmiştir. Erbay ve Sarı (2017) Türkiye’de hemoroid tedavisinde geleneksel olarak kullanılan 178 bitki bildirmiştir (Tejerina 1998; Misra ve ark. 2000, Sarabia 2001, Ünlü ve ark. 2003; Gürhan ve Ezer 2004; Erbay ve Sarı 2017).

“Hemoroid Tedavisinde Kullanılan Bitkisel Kaynaklı İlaçlar ve Fitoterapötikler Üzerine Yapılan Bilimsel Çalışmalar” başlıklı tez konusu kapsamında hemoroid ile ilgili genel bilgiler, en sık görülen hemoroid evreleri ve tedavileri, hemoroid rahatsızlıklarında kullanılan bitkisel kaynaklı ilaçlar ve fitoterapötikler incelenmiş ve bu bitkilerin genel özellikleri, etki, yan etki, kontrendikasyonları, kullanılışları, etkili bileşikleri ve yapılan bilimsel çalışmalar literatür incelemesiyle ortaya konmuştur. Elde edilen bu bilgiler ışığında eczanede hemoroid tedavisi için ve koruyucu olarak satılan bitkisel kaynaklı ilaçlar ve fitoterapötikler incelenmiştir.

A.hippocastanum L. tohumları yapısındaki essinin venotonik ve venoprotektif etkisi kanıtlanmıştır. Flavonoid ve tanen içeriği nedeni ile antienflamatuar ve astrenjan etkisi bildirilmiştir. Dahilen yüzeysel ve derin varikoz damar, varikoz ülser, flebit, hemoroid, alt bacak ödemi, egzema, menstrasyon öncesi ve sırasında meydana gelen ağrıların tedavisinde haricen hematoma, burkulma, çürük ve KVV semptomatik (bacaklarda ağrı ve ağırlık hissi) tedavisinde kullanılır. Ameliyat sonrası derin ven trombozu insidansını azaltmak için profilaktik olarak kullanılır. Komisyon E tarafından venöz hastalıkların (KVV) tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (Sirtori 2001; WHO Monographs 2002; Barnes ve ark. 2007; Bone ve Mills 2013). Drog oral kullanımı böbrek fonksiyonlarında azalma ve böbrek yetmezliğine yol açabileceği ayrıca hepatotoksisite ve ürtikere neden olabileceği için duyarlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İ.V uygulanan essin anafilaktik reaksiyona neden olabilir. İçeriğindeki bileşenler nedeni ile gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmaması tavsiye edilir. *Aesculus hippocastanum* L. antikoagülanlar, trombolitik ajanlar veya trombosit inhibitörleri ile eş zamanlı olarak kullanılması kanama riskinde artmaya neden olabileceği için laboratuvar parametreleri sık kontrol edilmelidir. Gentamisin gibi nefrotoksik ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır (WHO Monographs 2002; Barnes ve ark. 2007; Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Hamamelis virginiana L. yapısındaki tanen ve keton bileşikler dokuyu sıkılaştırarak ve kapiler geçirgenliği düzeneyerek astrenjan etki gösterir. Tanenler histamin salınımını inhibe ederek hidrokortizona benzer antienflamatuar etki gösterir. *Hamamelis virginiana* L.'nin hemoroid, ağız-boğaz enflamasyonları, deri enflamasyonları, damar hastalıkları ve yara-yanık tedavisinde kullanımı Komisyon E tarafından onaylanmıştır. Astrenjan ve antienflamatuar olarak hemoroid, varikoz damar, flebit, venöz geçirgenliğin azalması veya damar tıkanıklığı gibi vasküler şikayetlerde, menoraji, metroraji, diyare durumlarında ve oksidatif stres ile ultraviyole radyasyonuna karşı kullanıldığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (Barnes ve ark. 2007; EMEA/HMPC/114585/2008). Oral kullanımda gastrointestinal sistemde irritasyona, topikal kullanımda kontakt dermatite neden olabilir. Uzun süreli kullanım karaciğer harabiyetine neden olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. *Hamamelis* ile ilgili herhangi ilaç etkileşimi bildirilmemiş olsada içeriğindeki tanen mineral ve B vitamini emilimini engelleyebilir. Gebelik ve laktasyon döneminde tıbbi tavsiye olmadan kullanılmamalıdır (ESCAP Monographs 2003; PDR for Herbal Medicines 2007; Bone ve Mills 2013).

Ruscus aculeatus L. kökleri steroidal saponinlerce zengin olup aktif biyokimyasal komponentin saponin glikoziti olan ruskogenin olduğu ileri sürülmektedir. *Ruscus aculeatus* L. ekstraktı anti-enflamatuvar ve astrenjan özelliği nedeni ile venöz tonu arttırmada etkilidir. Komisyon E tarafından *Ruscus aculeatus* L. bitkisinin hemoroid ve venöz hastalıklarda kullanımı onaylanmıştır. *Ruscus aculeatus* L. oral kullanımı mideyi şikayetlere, topikal kullanımı ise nadiren kontakt dermatite neden olabileceği için kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır. *Ruscus aculeatus* L. yapısındaki tiramin hipertansif krize yol açabileceği için antihiper tansif kullanan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Mackay 2001; Monograph *Ruscus aculeatus* 2001; PDR for Herbal Medicines 2007).

Peru balsamı etken madde olarak sinamik asit ve benzoik asit içeren *Myroxylon balsamum* L. gövdesine yapılan yaralamalar sonucu elde edilen bir balsamdır. Bitki dahilen antibakteriyel, antiseptik, antiparazitik ve granülasyon süresini destekleyici olarak haricen enfekte ve iyileşmeyen yara, yanık, yatak yarası, soğuk ısırmaları, uyuz, protez kaynaklı morluklar ve hemoroid tedavisinde kullanılmaktadır. Komisyon E tarafından yara, yanık ve hemoroid tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Topikal kullanımı sonrası kontakt ürtiker ve cilt reaksiyonları, tekrarlayan yaygın purpura şeklinde aftöz ağız ülserleri, vaskülit, quince ödem, bronko obstrüktif ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Kullanım süresine dikkat edilmeli ve uygulama alanında oluşabilecek fotosensitizasyon nedeniyle yoğun UV ışınına maruz kalınmamalıdır. Alerjen kişilerde dikkatli kullanılmalıdır (Noble ve ark. 1989; Narayanan ve ark. 2005; Carson ve ark. 2003; EMEA/HMPC/712648/2014).

Plantago ovata Forssk. yapısındaki müsilağın bağırsakta su alarak şişmesi sonucu kitle oluşturarak etkisini gösterir. Dünya Sağlık Örgütü, *Plantago ovata* Forssk. bitkisinin laksatif olarak, hiperkolesterolemi tedavisi ve postprandiyal kan şekerini düşürmek için kullanımını onaylamıştır. Komisyon E tarafından konstipasyon, diyare, hemoroid ve kolesterol düşürücü olarak kullanımı onaylanmıştır. Bunların yanında istenmeyen dışkı çıkışı, ülseratif kolit ve diyabet tedavisinde de kullanımına yönelik çalışmalar mevcuttur. *Plantago ovata* Forssk. bitkisinin gebelikte meydana gelen hemoroid rahatsızlığının tedavisindeki etkinliği araştırılmış ve çalışmalar sonucunda güvenle kullanılabileceği saptanmıştır. Karında şişlik, barsak ve özafagusta tıkanmaya neden olabileceği için yeterli miktarda su ile tüketilmelidir. Drog ilk kullanılmaya başlandığı dönemde olabilecek

şişkinlik ve gaz şikayeti birkaç gün içerisinde geçmektedir (Barnes ve ark. 2007). Pankreatik lipaz enzimini inhibe edici etkisi nedeniyle ekzokrin pankreas yetersizliği olan kişilerde kullanılmamalıdır (Hansen 1987). Drogu kullanan hastalarda alerjik ve/veya anafilaktik reaksiyonlar gözlenebilir. *Plantago ovata* Forssk. demir preparatları, bazı mineraller (örn lityum), vitaminler (B12), kardiyak glikozitler, kumarin türevleri ve karbamazepin türü ilaçların emilimini geciktirebileceği için eş zamanlı kullanılmamalıdır. İnsülin kullanan diyabetiklerde eğer drog yemekle birlikte alınacaksa insülin dozunu azaltmak gerekebilir. Tiroid hormonu kullanan hastalarda drogun kullanımı doz ayarlaması gerektirir. Barsak peristaltizmini azaltan ilaçlar ile birlikte kullanımında gastrointestinal sistem tıkanıklığına yol açabileceğinden tıbbi gözetim altında kullanılmıdır (Jewell ve ark. 2000; Barnes ve ark. 2007; PDR for Herbal Medicines 2007; EMEA/HMPC/199775/2012; Trottier ve ark. 2012; Haddadian ve ark. 2014).

Centella asiatica L. içeriğindeki TTFF mikrodolaşımı arttırarak venöz yetmezlik tedavisinde kullanılmaktadır. Skatrizan etki yapısındaki asiatikozitin fibroblast ve kolajen sentezini arttırması sonucu görülür. *Centella asiatica* L. KVY, diabetik mikroanjiopati, karaciğer fibrozu, skleroderma, bacak ülserleri, lepra, hemoroid, anksiyete, sedef ve dişeti hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Ayrıca kognitif fonksiyonların iyileştirilmesi, keloid ve hipertrofik yara izlerinin iyileşmesini hızlandırıcı etkilidir. Kullanım sırasında alerjik kontakt dermatit gözlenebilir. *Centella asiatica* L. menstüral siklus üzerinde etkisi nedeni ile düşük yapma riski olan hamilelerde ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Kullanım sırasında fotosensitizasyona yol açabilir. İçeriğindeki bramozit ve bramnozit nedeni ile santral sinir sistemi üzerinde deprese edici etkili olabilir. Gotu kola ile ilgili ilaç etkileşimi bildirilmemiş olsa da aynı veya zıt yönlü etkili preparatlar ile eş zamanlı kullanılmamalıdır. (Barnes ve ark. 2007; PDR for Herbal Medicines 2007; Bone ve Mills 2013).

Vitis vinifera L. çekirdeği yapısındaki proantosiyandinler damarlar üzerinde olumlu etki gösterir. KVY, baş ağrısı, disüri, uyuz, gonore, hemoroid ve kusma şikayetlerinde kullanılır. Antiaterosklerotik, antikarsinojenik, antioksidan, hepatoprotektif, iskemi engelleyici, ameliyat sonrası ödem çözücü, antimikrobiyal, bronkodilatör, spazmolitik, diüretik, enzim modüle edici etkili, antialerjik, antitrombotik, antiviral, antibakteriyel, antienflamatuar, antiproliferatif, antikarsinojenik, damar ve göz

sağlığında etkilidir. Avrupa’da geleneksel tıp literatüründe *Vitis vinifera* L. yaprakları astanjen ve hemostatik özelliği nedeni ile diyare, kanama, hemoroid, varikoz damar ve diğer dolaşım ve damar hastalıklarının tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Askorbik asit ile birlikte kullanımı sistolik ve diastolik kan basıncının yükselmesine neden olabilir. *Vitis vinifera* L. ile ilgili yan etki, doz sınırlaması ve kontrendikasyon bildirilmemiştir (PDR for Herbal Medicines 2007; EMEA/HMPC/16633/2009; Williamson ve ark. 2009).

Vaccinium myrtillus L. yapısındaki tanenin astrenjan özelliği nedeni ile diyare ve yara tedavisinde endikedir. Yapısındaki antosiyanozit içeren ekstre kuvvetli antioksidan, kollojen lif stabilizatör ve kollojen biyosentezini arttırıcı, platelet agregasyonunu inhibe edici, kapiler permabilite ve kırılabilirliği azaltıcı etki gösterir. Sınırlı veriler yapısındaki antosiyaninlerin antiöksudatif, damar koruyucu, platelet agregasyonunu engelleyici ve antiülser etkilerini göstermiştir. Tanen içeriği nedeni ile gastrointestinal şikayetlere neden olabilir. Benzer veya ters etkili ilaçlar ile birlikte kullanılmamalıdır. Yüksek dozda kullanımı varfarin ve diğer antikoagülan ilaçlarla etkileşebilir (WHO Monographs 2009, PDR for Herbal Medicines 2007; Barnes ve ark. 2007).

Diosmin, farklı bitkisel kaynaklardan veya hesperidinin diosmine dönüşmesi sonucu elde edilen bir flavonoid glikozittir. Flavonoidlerin vazoprotektif, antienflamatuvar, antialerjik, antimikrobiyal, antihepatotoksik, antimutajenik, antiosteoporotik ve antineoplastik etkileri bildirilmiştir. Diosmin içeren flavonoid karışımının kronik venöz yetmezliğin ilerlemiş aşamalarında venöz ülserler ve gecikmiş iyileşmelerin tedavisinde etkili olduğu bir çok çalışma ile bildirilmiştir. Diosminin venöz bacak ülserlerinin tedavisinde, hemoroidlerde, lenfödem ve varikoz damarlarda kullanılabileceğini gösterilmiştir. Diosminin aspirin veya diğer antikoagülanlar ile kullanımı kırmızı kan hücrelerinin agregasyonu ve kan viskozitesinde azalmaya neden olabileceği için birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca diosmin sitokrom P-450 enzimini inhibe ettiği için bu enzimle metabolize olan ilaçların kullanımına dikkat edilmelidir (Ielpoa ve ark. 2000; ESCOP Monographs 2003; Monograph Diosmin 2004).

Bir diğer flavonoid olan hesperidin ise *Citrus* meyvelerinden elde edilir. Hesperidin antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparazit, antiinfertilite, antikarsinojenik, analjezik-antipiretik, antioksidan, immunomodülatör, antialerjik, antiülser, epitelizan ve skatrizan etkileri ile öne çıkmaktadır. Bunların yanında hesperidin diosminin’in aktivitesini arttırarak venöz tonusun normal halde tutulması,

mikrosirkülasyonun korunması, inflamatuvar reaksiyonların inhibisyonu, azalmış kapiller geçirgenlik gibi etkilere de sahiptir. P-glikoprotein substratı olan ilaçlar ile bioflavonoid içeren yiyecek ve içeceklerin kullanımına kısıtlama getirilmelidir ayrıca flavonoidlerin daunomisin ile etkileşimi bildirilmiştir (Garg 2001; Lyseng-Williamson ve Perry 2003; Iranshahi ve ark. 2015).

Rutin ise aynı zamanda P vitamini olarak bilinen antienflamatuvar, antimikrobiyal, antitümör, antiastmatik ve antioksidan etkili bir tür flavon glikozitidir. Okserutinler başta varis ve hemoroidler olmak üzere periferik venöz yetmezlik, ödem ve kronik venöz yetmezliğin diğer belirtileri; post-trombotik sendrom, trofik bozukluklar, variköz dermatit ve ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Rutin kullanımı sırasında baş ağrısı, al basması, ciltte döküntüler veya gastrointestinal rahatsızlıklar görülebilir (Chua 2013; Rx Mediapharma 2019 İnteraktif Bilgi Kaynağı).

Sonuç olarak hemoroid tedavisinde kullanılan bitkisel kaynaklı ilaçlar ve fitoterapötikler incelendiğinde kullanılan bitkilerin genellikle antienflamatuvar, antinosiseptif, venotonik, analjezik, yara iyi edici, laksatif ve purgatif etkili ilaçlar olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalara göre bitkisel ürünlere yönelimin arttığı bu dönemde fitoterapötiklerin doktor veya eczacıya danışılmadan kullanılması sonucu yan etki, konrendikasyon ve ilaç ve/veya besin etkileşimlerine yol açabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

- Aktaş, S. (2014). Hemoroidal hastalıkların tanı ve tedavisinde gastroenterolojik yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(2), 265-271.
- Alparslan, H. (1940).Kiliste Kullanılan Halk İlaçları. *Halk Bilgisi Haberleri*, 106, 249-250.
- Altunoğlu, E.G., Yurdakul, S., Hacıoğlu, B., Özbaş, N., Alkaç, Ç. ve Ülgen, E. (2013). Asit ve Alt Ekstremitte Varisleriyle Seyreden Bir Konstriktif Perikardit Olgusu. *İstanbul Med J*, 14, 297-9.
- Balakrishnan, S. ve Jaldappagari, S. (2013). Binding of an anticancer Rutaceae plant flavonoid glycoside with calf thymus DNA: Biophysical and electrochemical studies. *Journal of Luminescence*, 142, 17-22.
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D. (2007). *Herbal Medicines*. 3rd.ed. London: Pharmaceutical Press, Inc.
- Basile, M., Gidaro, S., Pacella, M., Biffignandi, P.M. ve Gidaro, G.S. (2001). Parenteral troxerutin and carbazochrome combination in the treatment of post-hemorrhoidectomy status: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IV study. *Curr Med. Res. Opin*, 17(4), 256-61.
- Baser, K.H.C. (2013). Tavşanmemesi (*Ruscus aculeatus* L.). *Bağbahçe*, 45, 26-27.
- Bayattekın, O.(1936). Bergamada Bulunan Otlarla Bunların Kullanılış Tarzları. *Halk Bilgisi Haberleri*, 62, 42-46.
- Baykan, A., Füzün, M. ve Zorluoğlu, A. (2007). *Hemoroid Hastalığı Ve Tedavisi*. İstanbul: Türk Kolon Ve Rektum Cerrahisi Derneği.
- Baytop, T. (1999). *Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi (Geçmişte ve Bugün)*. İlaveli 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Bisler, H., Pfeifer, R., Klüken, N. ve Pauschinger, P. (1986). Wirkung von Roßkastaniensamenextrakt auf die transkapilläre Filtration bei chronischer venöser Insuffizienz. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 111(35), 1321-29
- Bombardelli, E. ve Morazzoni, P. (1996) *Aesculus hippocastanum* L. Fitoterapia, 67, 483-511.
- Bone, K ve Mills, S. (Eds.). (2013). *Principles and Practice of Phytotherapy* (2nd ed.). Londra. Churchill Livingstone Elsevier.

- Brinkhaus, B. Lindner, M., Schuppan, D. ve Hahn, E.G. (2000). Chemical, pharmacological and clinical profile of the East Asian medical plant *Centella asiatica*. *Phytomedicine*, Vol. 7(5), 427-448.
- Buckshee, K., Takkar, D. ve Aggarwal, N. (1997). Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *International Journal of Gynecology Obstetrics*, 57, 145-151.
- Bulut, T. (2004). Hemoroidal Hastalık. İçinde K. Alemdaroğlu, T. Akçal, D. Buğra (Ed.), *Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları*. (2nd ed.). İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; 147-154.
- Burch, J., Epstein, D., Baba-Akbari, A., Weatherly, H., Fox, D., Golder, S. ve ark.(2008). Stapled haemorrhoidectomy (haemorrhoidopexy) for the treatment of haemorrhoids: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 12(8), 1-214.
- Cesarone, M.R., Belcaro, G., De Sanctis, M.T., Incandela, L., Cacchio, M., Bavera, P. ve ark. (2001). Effects of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in venous hypertensive microangiopathy: a prospective, placebo-controlled, randomized trial. *Angiology*, 52 (2), 15-18.
- Cesarone, M.R., Belcaro, G., Rulo, A., Griffin, M., Ricci, A., Ippolito, E. ve ark. (2001). Microcirculatory effects of total triterpenic fraction of *Centella asiatica* in chronic venous hypertension: measurement by laser Doppler, TcPO₂-CO₂, and leg volumetry. *Angiology*, 52 (2), 45-8.
- Chong, N.J. ve Aziz Z. (2013). A Systematic Review of the Efficacy of *Centella asiatica* for Improvement of the Signs and Symptoms of Chronic Venous Insufficiency. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-10
- Chua, L.S. (2013). A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *J. Ethnopharmacol*, 12; 150(3), 805-17.
- Costantini, A., De Bernardi, T. ve Gotti, A. (1999). Clinical and capillaroscopic evaluation of chronic uncomplicated venous insufficiency with procyanidins extracted from *vitis vinifera*. *Minerva Cardioangiol*, 47(1-2), 39-46.
- Cospite, M. (1994). Double-blind, placebo-controlled, evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*, 45, 566-573.

- De Milliano, I., Tabbers, M.M., Van der Post, J.A. ve Benninga, M.A. (2012). Is a multispecies probiotic mixture effective in constipation during pregnancy? 'A pilot study'. *Nutr J.* 11(80), 1-6
- Demirezer, L.Ö., Ersöz, T., Saraçoğlu, İ. ve Şener, B. (eds.). (2011). *FFD Monografileri Tedavide Kullanılan Bitkiler*. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi.
- Dimitroulopoulos, D., Xinopoulos, D. ve Fotopoulou, A. (2005) Prospective, Randomized, Controlled, Observer-Blinded Trial of Combined Infrared Photocoagulation and Micronized Purified Flavonoid Fraction Versus Each Alone for the Treatment of Hemorrhoidal Disease. *Clinical Therapeutics*, 27(6), 746-754.
- Ekçi, B., Tanrıöver, Ö. İzbirak, G. ve Gökçe. Ö. (2009). Birinci basamakta hemoroid hastalığına pratik yaklaşım. *Türk Aile Hek Derg*, 13(2), 87-92.
- EMA/HMPC/16633/2009, Assessment Report on *Vitis vinifera* L., folium, London (2010).
- EMA/HMPC/114585/2008, Assessment Report on *Hamamelis virginiana* L. ,Cortex *Hamamelis virginiana* L., Folium *Hamamelis virginiana* L., folium et cortex aut ramunculus destillatum, London (2009).
- EMA/HMPC/199775/2012, Assessment Report on *Plantago ovata* Forssk. seminis tegumentum, London (2013).
- EMA/HMPC/225304/2008, Assessment Report on *Aesculus hippocastanum* L., Semen, London (2009)
- EMA/HMPC/291177/2009, Assessment Report on *Centella asiatica* L. Urban, herba, London (2009).
- EMA/HMPC/354183/2007, Assessment Report on *Melilotus officinalis* L. Lam., herba, London (2008).
- EMA/HMPC/555161/2013, Assessment Report on *Vaccinium myrtillus* L., fructus, London (2015).
- EMA/HMPC/712648/2014, Assessment Report on *Myroxylon balsamum* L. Harms var. *pereirae* (Royle) Harms, balsamum, London (2015).
- Erbay, M.Ş. ve Sarı A. (2017). Plants used in traditional treatment against hemorrhoids in Turkey. *Marmara Pharm J* , 22(2), 110-132.
- Erdemoğlu, N., Küpeli, E. ve Yeşilada, E. (2003). Anti-inflammatory and Antinociceptive Activity Assessment of Plants Used as Remedy in Turkish Folk Medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 123-129.

- ESCOP Monographs, 2nd ed. (2003). Thieme, New York NY
- Ezberci, F. ve Yüzbaşıoğlu, F. (2008). Hemoroidal Hastalıkta Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 28, 182-192.
- Galley P. Etude de l'activité de Daflon 500 mg sur la résistance capillaire. *J Int Med* 1987;88(suppl):25-26
- Garg, A., Garg, S., Zaneveld, L.J. ve Singla A.K. (2001). Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother Res*, Dec; 15(8), 655-69.
- Geçim, İ.E. (2011). Hemoroidal Hastalık. *Kolon ve Rektum Hastalıkları Dergisi*, 21(4), 145-159
- Hansen, W.E. (1987) Effect of dietary fiber on pancreatic lipase activity in vitro. *Pancreas*, 2(2), 195-8.
- PDR for Herbal Medicines, 4th ed., Thomson Medical Economics, Montvale NJ (2007).
- Gürhan, G., Ezer, N. (2004) Halk arasında hemoroit tedavisinde kullanılan bitkiler-1. *Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 24(1), 37-55.
- Haddadian, K., Haddadian, K. ve Zahmatkash, M. (2014). A review of Plantago plant. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 13(4), 681-85.
- Hulme-Moir, M. ve Bartolo, D.C. (2001). Hemorrhoids. *Gastroenterol. Clin. North Am*, 30, 183-197.
- Iranshahi, M., Rezaee, R., Parhiz, H., Roohbakhsh, A. ve Soltani, F. (2015). Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin. *Life Sci*, 137, 125-32.
- Jewel, D.J. ve Young, G. (2001). Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD001142.
- Johanson, J. F. (2002). Nonsurgical Treatment of Hemorrhoids. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 6 (3), 290-294.
- Jonas, M. ve Scholefield, J.H. (2001). Anal Fissure. *Gastroenterol Clin North Am*, 30(1), 167-181.
- Kairaluoma, M., Nuorva, K. ve Kellokumpu, I. (2003). Day-case stapled (circular) vs. diathermy hemorrhoidectomy: a randomized, controlled trial evaluating surgical and functional outcome. *Dis. Colon Rectum*, 46(1), 93-99.
- Kann, B.R. ve Whitlow, C.B. (2004). Hemorrhoids Diagnosis and Management. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*, 6(1), 6-11.

- Kartal, N. (2002). Hemoroidal hastalıkta tedavi yöntemleri. *Türk Aile Hek Derg*, 6(3), 121-126.
- Knoch, H.G., Klug, W. ve Hubber, W.D. (1992). Salbenbehandlung von hämorrhoiden ersten grades. *Forstschritte der Medizin*, 110 (8), 69-74
- Korkut, M.A., Çalışkan, C. ve Ünsal, M.G. (2009). Hemoroidal Hastalığın Tedavisinde Güncel Yaklaşım. *Kolon Rektum Hast Derg*, 19(2), 52-63.
- Köksal, M. H., Yıldırım, S. Toydemir, T. Celayir, F. Öner, M. ve Baykan, A. (2008). Kanamalı hemoroid hastalarında kalsiyum dobesilat, diosmin-hesperidin ve oturma banyosunun akut şikayetler üzerine erken dönem etkinliği. *Kolon Rektum Hast. Derg*, 18(2), 71-78.
- Lyseng-Williamson, K.A. ve Perry, C.M. (2003). Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs*, 63(1), 71-100.
- Ielpoa, M.T.L., Basile A., Miranda, R., Moscatielloa, V., Nappo, C., Sorbo, S. ve ark. (2000). Immunopharmacological properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 71, 101-109.
- Mackay, D. (2001). Hemorrhoids and Varicose Veins: A Review of Treatment Options. *Altern Med Rev*, 6(2), 126-40.
- Misra, M.C. ve Parshad, R. (2000). Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*, 87(7), 868-872.
- Monograph *Centella asiatica*. (2007). *Alternative Medicine Review*, 12(1), 69-72.
- Monograph Diosmin (2004). *Alternative Medicine Review*, 9(3), 308-11.
- Monograph *Ruscus aculeatus*. (2001). *Alternative Medicine Review*, 6(6), 608-12.
- Monograph *Vaccinium myrtillus*. (2001). *Alternative Medicine Review*, 6(5), 500-04.
- Narayanan S., Van Vleet J., Strunk B., Ross R.N. & Gray M. (2005) "Comparison of Pressure Ulcer Treatments in Long-term Care Facilities: Clinical Outcomes and Impact on Cost." *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 32(3), 163-170.
- Nisar, P.J. ve Schollefield, J.H. (2003). Managing Haemorrhoids. *BMJ*, 327, 847-851.
- Noble, T.A., Carr, D.S. ve Gonzalez, M.F. (1989). Use of a trypsin, Peru balsam, and castor oil spray on the oral mucosa: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*, 9(6), 386-8.

- Perrin, M. ve Ramelet, A.A. (2011). Pharmacological Treatment of Primary Chronic Venous Disease: Rationale, Results and Unanswered Questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 41(1), 117-25.
- Reuter, J., Wölflé, U., Korting, C. ve Schemm C. (2010). Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indication. *JDDG*, 8, 866–873.
- Roohbakhsh, A., Parhiz, H., Soltani, F., Rezaee, R. ve Iranshahi, M. (2015). Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sciences*, 124, 64-74
- Rx Mediapharma 2019. URL: <http://www.rxmediapharma.com> (Erişim: 16.04.2019).
- Sarabia, M., León, S., Vivas, J., Lizarzabal, M., Rangel, R., Fernández, J. Ve ark. (2001). Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crisis: A randomized, controlled study with an initial double-blind, double-dummy period. *Current Therapeutic Research*, 62(7), 524-529.
- Schulz, V., Hänsel, R. ve Tyler, V. E.(eds).(2001). *Rational Phytotherapy*. Berlin Springer.
- Shoab, S.S., Porter, J., Scurr, J.H. ve Coleridge –Smith, P.D. (1999). Endotelial activation response to oral micronised flavanoid therapy in patients with chronic venous disease- a prospective study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 17, 313-8.
- Sevim, Y. (2011). Venöz Yetmezlikte Mikrovasküler Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi
- Shami, S.K., Shields, D.A., Scurr, J.H. ve Coleridge Smith, P.D. (1992). Leg ulceration in venous disease. *Postgrad Med J*, 68, 779-785.
- Sirtori, C.R. (2001). Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacological Research*, 44, 183-193.
- Srinivasan, S. ve Pari, L. (2012). Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats. *Chem Biol Interact*, 195(1), 43-51.
- Tejerina, T. ve Ruiz, E. (1998). Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. *General Pharmacology: The Vascular System*, 31(3), 357-360.
- Trottier, M., Erebara ve Bozzo, P. (2012). Treating constipation during pregnancy. *Can. Fam. Physician*, 58(8), 836-838.

- Ünlü, A., Sucu, N., Tamer, L., Coskun, B., Yücebilgiç, G. Ercan, B. ve ark. (2003). Effects of Daflon on oxidative stress induced by hindlimb ischemia/reperfusion. *Pharmacological Res*, 48, 11-15.
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 1, World Health Organization, Cenevre (1999).
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 2, World Health Organization, Cenevre (2002).
- WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Vol. 3, World Health Organization, Cenevre (2007).
- Williamson, E., Driver, S. ve Baxter, K. (eds). (2009). *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. Londra. Pharmaceutical Press.
- Yetkin, E. ve İleri, M. (2016). Dilating venous disease: Pathophysiology and a systematic aspect to different vascular territories. *Medical Hypotheses*, 91, 73-76.
- Yoldaş, T. ve Özütemiz, Ö. (2016). Hemoroidal Hastalık ve Anal Fissür. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(1), 39-47
- Zeybek, U. ve Haksel, M. (2011). *Türkiye’de ve Dünyada Önemli Tıbbi Bitkiler ve Kullanımları*. (2. Baskı). İzmir. Zade Sağlık Yayınları.
- <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2004.11.004>
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16211077#section=Top>
- Erişim Tarihi: 09.04.2017
- https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ruscus_aculeatus_%27John_Redmond%27._Locatie,_Tuinreservaat_Jonkervallei_02.jpg) Erişim Tarihi 09.04.2017
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/441893#section=2D-Structure>
- Erişim Tarihi: 09.04.2017
- http://www.doopedia.co.kr/photobox/comm/community.do?_method=view_slideshow&GAL_IDX=101011000634992&position Erişim Tarihi :09.04.2017
- <http://nif.org.in/CENTELLA-ASIATICA> Erişim Tarihi: 18.04.2019
- <https://www.dobbies.com/media/4792365/Vitis-vinifera-Black-Hamburg.jpg> Erişim Tarihi:09.04.2017
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281613#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017
- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10621#section=2D-Structure>) Erişim Tarihi: 09.04.2017

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280805#section=2D-Structure>

Erişim

Tarihi: 09.04.2017



HAM VERILER

FORMLAR

ETİK KURUL KARARI

PATENT HAKKI IZNI

HEMORÖİD TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİTKİSEL KAYNAKLI İLAÇLAR VE FİTOTERAPÖTİKLER ÜZERİNE YAPILAN BİLİMSEL ÇALIŞMALAR

ORJİNALLİK RAPORU

%3	%2	%1	%0
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	KÖKSAL, Hakan M., YILDIRIM, Sadık, TOYDEMİR, Toygar, CELAYİR, Fevzi, ÖNER, Muharrem and BAYKAN, Adil. "Kanamalı hemoroid hastalarında kalsiyum dobesilat, diosmin-hesperidin ve oturma banyosunun akut şikayetler üzerine erken dönem etkinliği", Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2008. Yayın	<%1
2	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
4	www.sifamarket.com İnternet Kaynağı	<%1
5	www.marmarapharmaceuticaljournal.com İnternet Kaynağı	<%1
6	ar.scribd.com	

6. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şefika Elçin	Soyadı	Naltekin Aksoğan
Doğ.Yeri	Konya	Doğ.Tar.	04.03.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	55099245436
Email	elcinnaltekin@hotmail.com	Tel	0 533 415 75 76

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	Istanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	
Lisans	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2006
Lise	Diltaş Lisesi	2001

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Kızılay Derneği Özel Ticaret Borsası Hastanesi	2011-
2.	Eczacı	Güven Eczanesi/ İstanbul	2009-2010
3.	Eczacı	İstanbul Eczacı Odası	2007-2009

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	o	orta	orta	50	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	71.334	72.808	73.917
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	iyi