

Hemoroidal Hastalığın Tedavisinde Aesculus Hippocastanum (Aescin, At Kestanesi) Kullanımı: Derleme

Aesculus Hippocastanum (Aescin, Horse Chestnut) in the Management of Hemorrhoidal Disease: Review

✉ Fikret Ezberci, ✉ Ethem Ünal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Cerrahi tedavi indikasyonu olan ileri derecede hemoroidler de dahil olmak üzere tüm hemoroid çeşitlerinin semptomatik tedavisi ve ağrı sağaltımında medikal tedavi büyük önem taşımaktadır. Hemoroidin medikal tedavisinde, flavonoid, diosmin, kalsiyum besilat, okserutin, at kestanesi, vb. maddeleri içeren ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. At kestanesi, içeriğinde yer alan aescin'in (Aesculus hippocastanum, hippocastanaceae ailesi) suda çözünürlük ve erime noktasına göre birbirinden ayırdedilen alfa ve beta triterpene saponin karışımından oluştuğu; bunun dışındaki bileşenlerin ise bioflavonoidler (quercetin ve kaempferol), proanthocyanidin A2 (bir antioksidan) ve coumarinler (fraxin ve aesculin) olduğu gösterilmiştir. Antiödematöz, antiinflamatuar ve venotonik etkileri triterpene saponin içeriğine bağlanmaktadır. Venöz damar duvarındaki iyon kanallarında, özellikle kalsiyuma, duyarlılığı artırarak kontraksiyonu artırdığı ve tonik etkisini gösterdiği ispatlanmıştır. Ayrıca, ven duvarında artan prostaglandin F2 salınımı ile histamin ve serotonin'in vazodilatatör etkisinin antagonize edildiği; üstelik doku mukopolisakkarid katabolizmasında azalmaya yol açarak bağ doku entegritesini korumaya da yardım ettiği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada, hemoroidal hastalığın her evresinde tedaviye yardım edebilecek önemli bir ajan olarak ortaya çıkan at kestanesinin aescin içeriğine bağlı antiödematöz, venotonik, venoprotektif ve antiinflamatuar özellikleri ile, son zamanlarda üzerinde çalışılmakta olan, apoptotik ve antioksidatif özellikleri, literatürde yer alan deneysel ve klinik çalışmalar eşliğinde irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hemoroid, at kestanesi, aescin, aesculus hippocastanum, medikal tedavi

ABSTRACT

Medical treatment is very important in the relief of symptoms and pain related to hemorrhoidal disease, even in advanced cases with absolute surgical indication. Medical remedies containing components such as flavonoids, diosmin, calcium dobesilate, oxerutin, and horse chestnut (Aesculus hippocastanum, Hippocastanaceae family) are commonly used in the medical management of hemorrhoidal disease. The primary active constituent found in horse chestnut seed extract, aescin, is a mixture of triterpene saponins present in two forms, alpha and beta, which are distinguished by their water solubility and melting points; other constituents include bioflavonoids (quercetin and kaempferol), proanthocyanidin A2 (an antioxidant), and the coumarins fraxin and aesculin. The antiedematous, antiinflammatory and venotonic properties observed are due exclusively to aescin. Its venotonic effect was shown to be mediated by its sensitizing activity on ion channels in the vessel wall, especially to calcium, which results in an increase in contractility. It has also been proposed that enhanced release of prostaglandin F2 antagonizes the vasodilatory effects of histamine and serotonin, and venous wall damage is reduced by antagonizing proteoglycan degradation, which aids in the preservation of connective tissue integrity. Horse chestnut extract, which owes its antiseptic, venotonic, vasoprotective, and antiinflammatory properties to its aescin content, has emerged as an important agent that can facilitate the treatment of every stage of hemorrhoidal disease. In this review, we investigated these effects as well as its more recently studied apoptotic and antioxidant effects in light of experimental and clinical studies published in the literature.

Keywords: Hemorrhoid, horse chestnut, aescin, aesculus hippocastanum, medical treatment



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Fikret Ezberci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 532 258 49 17 E-posta: f_ezberci@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3540-3822

Geliş Tarihi/Received: 28.03.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 07.05.2018

Giriş

Hemoroid, Yunanca'da haima (kan) ve rhoos (akma) sözcüklerinin birleşmesinden meydana gelmiş bir terim olup, normal anal yastıkçıkların semptom verecek şekilde genişlemesi ve distale doğru uzaması şeklinde kendini gösteren anorektal bir hastalıktır. Yüzyıllardır bilinen ve çaresi aranan bir hastalık olarak, hayatın herhangi bir döneminde toplumun %30'undan fazlasını etkileyebilmekte ve her iki cinsiyette de görülebilmektedir.¹ Hemoroid oluşumuna yönelik ana teoriler arasında superior ve orta hemoroidal venlerin dallarından oluşan örgü yapısındaki pleksusun anormal dilatasyonu, anal yastıkçıklarla aynı lokalizasyondaki arteriovenöz anastomozların aşırı distansiyonu, anal yastıkçıkların aşağı doğru yer değiştirerek prolapsusu ve çevre bağ dokunun zamanla harabiyeti sayılabilir. Etiyolojide genetik faktörler ve anatomik yapı, beslenme alışkanlıkları, konstipasyon ve karıncı basıncı artıran faktörler (aşırı ıkmama, multipl gebelik, kronik öksürük) suçlanmaktadır. Destek bağ dokusunun yaşla birlikte deformasyonu özellikle 3. dekattan itibaren belirginleşmekte; venöz distansiyon, erozyon, kanama ve tromboz görülebilmektedir.² Hemoroidler lokalizasyonuna (internal/eksternal/miks) veya prolapsus derecelerine (birinci/ikinci/üçüncü/dördüncü) göre sınıflandırılırlar.² Eksternal hemoroidler inferior hemoroidal pleksustan köken alırlarken modifiye skuamöz epitel ile örtülüdürler ve dentate çizginin altında oluşurlar; tromboze veya ülsere olabilirler. İnternal hemoroidler ise superior veya middle hemoroidal pleksustan köken alırlar ve mukoza ile örtülüdürler. Birinci derecede hemoroidlerde anal kanal venleri sayı ve ebat olarak artarken defakasyon sırasında kanama görülebilir. İkinci derece hemoroidlerde defekasyonla birlikte anal kanal dışına prolapsus izlenirken üçüncü derece hemoroidlerde elle redüksiyon ihtiyacı söz konusudur. Dördüncü derece hemoroidlerde ise hemoroid pakesinin irredüktabl prolapsusu söz konusudur.³ Dentate çizginin hem üzerinde hem de altında olabilen hemoroidler ise miks (interno-eksternal) olarak adlandırılmaktadır. Anamnez, klinik muayene, rektal tuşe ve rektosigmoidoskopik değerlendirme sonrası tanı kesinleştirilerek tedavi aşamasına geçilir. Genellikle cerrahi tedavi indikasyonu olan ileri derecede hemoroidler de dahil olmak üzere tüm hemoroid çeşitlerinin semptomatik tedavisi ve ağrı sağaltımında medikal tedavi büyük önem taşımaktadır. Kabızlık giderici ilaçlar, diyet kısıtlaması ile bol posalı beslenme ve sıcak su oturma banyoları da semptomların azaltılmasında sıklıkla önerilmektedir. Bol lifli gıdalar ve su alımının artırılması, yağlı acı ve baharatlı yiyeceklerin azaltılması, anal hijyenin sağlanması, tuvalatte aşırı ıkmamadan kaçınılması, konstipasyon ve diyareye neden olan ilaçlardan uzak durulması da önemlidir.⁴ Ödem

ve ağrının azaltılmasında kullanılan topikal krem, pomad ve suppuzatuvarların etkinliği tartışmalıdır.⁵ Bununla birlikte, hemoroidin medikal tedavisinde flavonoid, diosmin, kalsiyum besilat, okserutin, at kestanesi, vb. maddeleri içeren ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır.⁶ Alonso-Coello ve ark.⁷ flavonoid alan hastalar ile almayan hastaları karşılaştırdıkları meta-analizde, flavonoid kullanımı ile makattan kanama ve ağrının %65, nüksün ise %47 azaldığı gösterilmiştir. Flavonoidlerin venotonik etkisinden ilk olarak venöz yetmezlik ve ödemde yararlanılmıştır. %90 diosmin ve %10 hesperidinden oluşan mikronize purifiye flavonoid fraksiyon hemoroid tedavisinde kullanılmış, partiküllerin mikronizasyonunun etkiyi hızlandırdığı gösterilmiş, yapılan bazı randomize çalışmalarda kanamayı %67, ağrıyı %65, kaşıntıyı %35 azalttığı ileri sürülmüş, rekürrenste de %47 azalma olduğu bildirilmiştir.² Bazı çalışmalarda da hemoroidektomi sonrasında kanamayı ve ağrıyı da azalttığı iddia edilmiştir.⁸ Bu çalışmalardan sonra kullanımı gittikçe artmakta olan vazoaaktif ilaçlarla tedavi yöntemi içerisinde özellikle bitkisel bir ürün olarak geçmişten bu yana kullanılagelen at kestanesi (aescin) kanamayı durdurucu ve iltihabı giderici etkisi ile öne çıkmıştır. Esasında, flavonoidli ilaçların etkisine dikkat çekilen Alonso-Coello çalışmasından çok daha önce yapılan başka bazı çalışmalarda, at kestanesinin hemoroid tedavisindeki yeri klinik olarak ortaya konmuştur. Seksen hasta üzerinde plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada günde üç kez verilen 40 mg aescin (at kestanesi özü) ile hemoroid semptomları ve endoskopik bulgulardaki düzleme gösterilmiş; hastaların %81'inde semptomlarda belirgin azalma (ortalama 6 gün içinde) olurken kanama %94 olguda gerilemiştir (iki hafta tedavi sonrası).⁹ Bu çalışmada, hastaların ilaca olan toleransı oldukça yüksek olmuş, aescinin hemoroidal kanama ve ödeme olan etkinliği istatistiksel olarak ileri derecede belirgin bulunmuştur. Aescinin antiödem-antienflamatuvar özelliği ile adreno-hipofizial aksis ilişkisi, yukarıda bahsedilen çalışmalardan çok daha önce ortaya konmuş ve yayınlanmıştır.¹⁰ At kestanesi, içeriğinde yer alan aescin (aesculus hippocastanum, hippocastanaceae) ile antiöksüdatif ve venotonik etkilidir.^{9,10} Bunun dışında venoprotektif ve antienflamatuvar özellikleri de araştırma konusu olmuştur. Aescinin kronik venöz yetmezlik, hemoroid ve postoperatif ödemde gösterilen moleküler etkisi *in vitro* ve *in vivo* olarak damar duvarında bulunan kanallardan iyon geçişini hızlandırarak venöz tansiyonu toparlamasına bağlanmıştır.¹¹ Bu etkilerin mekanizmasını anlamak için öncelikle aescinin moleküler yapısına odaklanmak gerekmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda at kestanesi özünde yer alan aescinin suda çözünürlük ve erime noktasına göre birbirinden ayırt edilen alfa ve beta olmak üzere 2 form triterpene saponin

karışımından oluştuğu; bunun dışındaki bileşenlerin ise bioflavonoidler (quercetin ve kaempferol), proanthocyanidin A2 (bir antioksidan) ve coumarinler (fraxin ve aesculin) olduğu gösterilmiştir.¹² İlk olarak 1960 yılında, Lorenz ve Marek,¹³ at kestanesi özü kullandıkları olgulardaki antiödematöz ve damar koruyucu özellikleri fark etmişler ve bunu ekstredeki etken madde aesculine bağlamışlardır. Benzer şekilde, Sirtori¹⁴ 2001 yılında yaptıkları bir çalışma ile aescinin antiödematöz, antiinflamatuar ve venotonik etkilerini triterpene saponin içeriğine bağlamışlardır. Yapılan hayvan çalışmalarında gösterildiği üzere, venöz damar duvarındaki iyon kanallarında, özellikle kalsiyuma, duyarlılığı artırarak kontraksiyonu artırdığı ve tonik etkisini gösterdiği ispatlanmıştır.^{15,16} Bu çalışmalarda ayrıca ven duvarında artan prostaglandin F2 salınımı ile 5-histamin ve serotoninin vazodilatör etkisinin antagonize edildiği; üstelik doku mukopolisakkarid katabolizmasında azalmaya yol açarak bağ doku entegritesini korumaya da yardım ettiği ileri sürülmektedir.¹⁷ Aesculin in triterpene saponin içeriğinde yer alan bir antioksidan olan proanthocyanidin A2 bilinmekle birlikte, oksidatif stres ve serbest radikal mekanizmasının pek çok hastalığın etiyopatogenezinde daha çok ortaya konmasını takiben, son yıllarda yapılan bu alandaki çalışmalar at kestanesinin antioksidan özelliğine odaklanmaya başlamıştır. Yapılan bir çalışmada, Kucukkurt ve ark.¹⁸ at kestanesinin serbest radikalleri, lipid peroksidasyonu ve lizozomal enzimleri inhibe eden antioksidan özelliğini ortaya koymuşlardır. Yazarlar, Türk toplumunda aescin içeren at kestanesi tohumu ile yapılan çayın hemoroid semptomlarını hafifletmedeki etkisinden yola çıkarak erkek sıçanlarda kan ve doku antioksidan defans sistemi *in vivo* ortamda araştırmışlardır. Bu amaçla aescin ekstraktı karıştırdıkları (100 mg/kg dozda) standart besin veya yüksek yağlı besini 5 hafta boyunca verdikleri erkek sıçanlarda doku ve kan örneklerini alarak oksidatif stres göstergeleri olan malonyl dialdehid, redükte glutathion ve süperoksid dismutaz ile katalaz miktarlarını ölçmüşlerdir. Yüksek oksidatif stres altındaki yağlı besin kullanılan sıçanlarda bile oksidatif strese karşı koruyucu etkiyi göstermişlerdir. Güney ve ark.¹⁹ 2013'te yayınlanan bir araştırmasında ise aescinin hasar görmüş hücrelerin temizlenmesinde vital rolü olan apoptozu belirgin olarak artırdığı, H-ras transforme edilen 5RP7 hücre dizisi üzerinde, gösterilmiştir. Oksidatif stres ve apoptozun enflamasyondaki rolü göz önüne alındığında aescin in antioksidan ve apoptotik etkisi değer kazanmaktadır. Yukarıda bahsedilen etkilerinin dışında aescin ekstresinin nükleer faktör kappa-B sinyal yolunu inhibe ederek insan pankreatik kanser hücrelerini kemosenitize ettiği de yapılan son bir çalışma ile iddia edilmiştir.²⁰ Bu çalışmada, aescinin daha önce bahsedilen apoptotik etkisinin rolü

vurgulanmıştır. Aescin üzerine yapılan farmakokinetik çalışmalarda, oral yoldan alındığında etken maddenin yarılanma ömrü ortalama 17 saat bulunmuştur; ilaç alındıktan 24 saat sonra bile kan konsantrasyonu 5 ng/mL'nin üzerindedir. Retard tablet olarak formüle edilmiş olması sebebiyle etken madde salınımı yavaşlatılmıştır ve bu sayede etken maddenin daha uzun süre kanda kalması sağlanmıştır. At kestanesi tohumu ekstresi içeren solüsyonlarla yapılan karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasında retard tablet formülasyonunun maksimum kan konsantrasyonunda sadece %5'lik bir azalma yaptığı ancak bunun karşılığında kanda daha uzun süre etkinliğini koruduğu gösterilmiştir.¹⁴ Bu farmakokinetik özelliği ile düşük dozlarda uzun süre etki sağlanabilmektedir. İlacın uzun süre etkinliğini koruması, antiödem ve antiinflamatuar özellikleri göz önüne alındığında, hemoroid ameliyatları sonrası iyileşme döneminde de kullanılmasının faydalı olabileceğini düşündürmüştür ve bu yönde uygulamalar hızla artmaktadır.^{14,21} Yan etkilerine gelince, yapılan klinik çalışmalarda bildirilen oranlar %0,6 ile %3 arasındadır ve daha çok baş dönmesi, baş ağrısı, kaşıntı ve gastrointestinal semptomlar şeklindedir.^{22,23} Sonuç olarak, aescin içeriği sayesinde antioksidatif, venotonik, venoprotektif ve antiinflamatuar özellikleriyle öne çıkan at kestanesi ekstresi; hemoroidal hastalığın her evresinde tedaviye yardım edebilecek önemli bir ajan olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında, son zamanlarda daha sıklıkla ortaya konan, apoptotik ve antioksidatif özellikleri de bu bitkisel ilacı üzerinde durmaya değer kılmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.Ü., Konsept: F.E., Dizayn: F.E., Veri Toplama veya İşleme: E.Ü., Analiz veya Yorumlama: E.Ü., F.E., Literatür Arama: E.Ü., Yazan: E.Ü., F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Altern Med Rev* 2001;6:126-140.
2. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: From basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012;18:2009-2017.
3. Cocorullo G, Tutino R, Falco N, Licari L, Orlando G, Fontana T, Raspanti C, Salamone G, Scerrino G, Gallo G, Trompetto M, Gulotta G. The non-surgical management for hemorrhoidal disease. A systematic review. *G Chir* 2017;38:5-14.

4. Brown SR. Haemorrhoids: an update on management. *Ther Adv Chronic Dis* 2017;8:141-147.
5. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids: A coloproctologist's view. *World J Gastroenterol* 2015;21:9245-9252.
6. Sun Z, Migaly J. Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:22-29.
7. Alonso-Coello P, Zhou Q, Martinez-Zapata MJ, Mills E, Heels-Ansdell D, Johanson JF, Guyatt G. Meta-analysis of flavonoids for the treatment of haemorrhoids. *Br J Surg* 2006;93:909-920.
8. La Torre F, Nicolai AP. Clinical use of micronized purified flavonoid fraction for treatment of symptoms after hemorrhoidectomy: results of a randomized, controlled, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2004;47:704-710.
9. Pirard J, Gillet P, Guffens JM, Defrance P. Double blind study of reparil in proctology. *Rev Med Liege* 1976;31:343-345.
10. Preziosi P, Manca P. The antiedema-antiinflammatory action of aescin and its relations to the adreno-hypophysial axis. *Folia Endocrinol* 1964;17:527-555.
11. Arnould T, Janssens D, Michiels C, Remacle J. Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1996;315:227-233.
12. Bombardelli E, Morazzoni P. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia* 1996;67:483-511.
13. Lorenz D, Marek ML. The active therapeutic principle of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*). Part I. Classification of the active substance. *Arzneimittelforschung* 1960;10:263-272.
14. Sirtori CR. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res* 2001;44:183-193.
15. Annoni F, Mauri A, Marincola F, Resele LF. Venotonic activity of escin on the human saphenous vein. *Arzneimittelforschung* 1979;29:672-675.
16. Kobayashi S, Kitazawa T, Somlyo AV, Somlyo AP. Cytosolic heparin inhibits muscarinic and alpha-adrenergic Ca²⁺ release in smooth muscle. Physiological role of inositol 1,4,5-trisphosphate in pharmacomechanical coupling. *J Biol Chem* 1989;264:7997-8004.
17. Longiave D, Omini C, Nicosia S, Berti F. The mode of action of aescin on isolated veins: relationship with PGF₂ alpha. *Pharmacol Res Commun* 1978;10:145-152.
18. Kucukkurt I, Ince S, Keleş H, Akkol EK, Avci G, Yeşilada E, Bacak E. Beneficial effects of *Aesculus hippocastanum* L. seed extract on the body's own antioxidant defense system on subacute administration. *J Ethnopharmacol* 2010;129:18-22.
19. Güney G, Kutlu HM, Işcan A. The apoptotic effects of escin in the H-ras transformed 5RP7 cell line. *Phytother Res* 2013;27:900-905.
20. Rimmon A, Vexler A, Berkovich L, Earon G, Ron I, Lev-Ari S. Escin Chemosensitizes Human Pancreatic Cancer Cells and Inhibits the Nuclear Factor-kappaB Signaling Pathway. *Biochem Res Int* 2013;2013:251752.
21. Guillaume M, Padioleau V. Venotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract. *Arzneimittelforschung* 1994;44:25-35.
22. Oschmann R, Biber A, Lang F, Stumpf H, Kunz K. Pharmacokinetics of beta-escin after administration of various *Aesculus* extract containing formulations. *Pharmazie* 1996;51:577-581.
23. Greeske K, Pohlmann BK. Horse chestnut seed extract--an effective therapy principle in general practice. Drug therapy of chronic venous insufficiency. *Fortschr Med* 1996;114:196-200.