

## **Hemoroidal Hastalığın Tedavisinde Topikal Pramoksin, Fenilefrin ve Gliserin Kombinasyonunun Etkinliği Effectiveness of Topical Pramoxine, Phenylephrine and Glycerin Combination in the Treatment of Hemorrhoids**

Tahsin Çolak

Prof.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### **Özet**

Hemoroidal hastalıkta topikal tedavilerin birincil amacı, hastalığın yok edilmesinden çok yarattığı semptomların kontrol edilmesidir. Topikal tedaviler hemoridal hastalığın her aşamasında, semptomları kontrol etmek için birincil veya cerrahi tedavilere destek amacıyla kullanılır. Topikal ajanlar farklı oranlarda lokal anestezi, kortikosteroid, antibiyotik ve/veya anti-inflamatuar bileşenler içerebilir. Bu nedenle, tüm topikal anti-hemoroidal uygulamalar aynı etkiyi göstermez ve kullanılacak topikal ajanların, hastanın öne çıkan semptomlarını önleyecek kombinasyonda olması tedavinin başarısını artırabilir. Pramoksin, düşük akut ve sub-akut yan etki profiline sahip potent bir analjeziktir. Mukoza tarafından kolay emilir ve iyi tolere edilir. Lokal anestezi etkisi özellikle hemoroidal hastalıkta en çok şikayete neden olan yanma ve batma üzerinedir. Feniflerin Hidroklorür, etkili bir vazokonstriktördür. Bu etkisi sayesinde hastaların özellikle kanama semptomları üzerinde etkilidir. Bununla birlikte, hemoroidal hastalıkta genişlemiş ve kıvrılmış hemoridal venlerde olan stazı azaltmak suretiyle trombosit ve pro/inflamatuar sitokinlerin salınımını azaltarak ağrıyı azaltır. Ek olarak anorektal kaşıntıyı, rahatsızlığı ve tahrişi, lokal anestezi etkiye ikincil olarak rahatlatılabilir, hemoridal hastalık ve anal fissür hastalarında sık görülen histamin salınımına bağlı kaşıntıyı hafifletebilir. Gliserol hiperosmotik laksatif etkisi ile kabızlığın giderilmesine yardımcı olur. Bununla birlikte, Lokal uygulanan anestezi veya analjeziklerin etki göstermesi için deriye nüfuz etmesini önemli ölçüde artırır. Bu da özellikle ağrı duyusundan sorumlu olan sinir reseptörlerine etken maddelerin ulaşmasını kolaylaştırır. Tüm bu gerçeklerden yola çıkıldığında pramoksin, fenilefrin hidroklorür, gliserol kombinasyonu etkin ve güvenilir bir seçenek olduğu görülmektedir. Ayrıca bileşiğin içinde bulunan maddeler birbirinin etki mekanizmalarını potansiyalize ederek daha güçlü klinik yanıt elde edilmesini sağlar.

**Anahtar Kelimeler:** Fenilefrin, gliserol, heomoroid, topikal, pramoksin

### **Summary**

The primary goal of topical treatments in hemorrhoidal disease is to control the symptoms it creates rather than to eradicate the disease. Topical treatments are used to supplement primary or surgical treatments to control symptoms at all stages of hemorrhoidal disease. Topical agents may contain varying proportions of local anesthetics, corticosteroids, antibiotics, and/or anti-inflammatory components. For this reason, not all topical anti-hemorrhoidal applications have the same effect, and the combination of topical agents to be used to prevent the patient's prominent symptoms may increase the success of the treatment. Pramoxine is a potent analgesic with a low acute and sub-acute side-effect profile. It is easily absorbed by the mucosa and well tolerated. The local anesthetic effect is especially on burning and stinging, which cause the most complaints in hemorrhoidal disease. Feniflerin Hydrochloride is an effective vasoconstrictor. It is especially effective on bleeding symptoms of patients. However, it ameliorates pain by reducing the release of platelets and pro/inflammatory cytokines by reducing stasis in enlarged and convoluted hemorrhoidal veins in hemorrhoidal disease. In addition, it can relieve anorectal itching, discomfort and irritation secondary to the local anesthetic effect, and relieve itching due to histamine release, which is common in patients with hemorrhoidal disease and anal fissure. Glycerol helps relieve constipation with its hyperosmotic laxative effect. However, it significantly increases the penetration of the locally applied anesthetic or analgesics into the skin to take effect. This makes it easier for the active substances to reach the nerve receptors, which are responsible for the sensation of pain. Based on all these facts, the combination of pramoxine, phenylephrine hydrochloride and glycerol seems to be an effective and safe

option. In addition, the substances in the compound potentiate each other's mechanisms of action, resulting in a stronger clinical response.

**Keywords:** pramoxine, phenylephrine, glycerol, hemorrhoids, topical

Kabul Tarihi: 25.Mayıs.2023

## Giriş

Hemoroidler normal anatomik yapılardır ve yapılan endoskopik çalışmalarda insanların %80'inde bulunur, fizyolojik görevleri ise, defekasyon sırasında bir yastıkçık oluşturmak suretiyle gaitanın distal rektum ve anal kanalda bir travma yaratmasını engellemektir (1). Aynı zamanda, hemoroidler anal kanalın hemen üstünde bir mukozal bariyer oluşturarak kontinens mekanizmasına yardımcı olurlar (2). Hemoroidal hastalık ise, damar kompleksinin kronik olarak kanla dolu kalması, çevre konnektif dokuların gevşemesi, venlerde genişleme ve hemoroidal pakelerin anal kanala doğru prolabe olmasıyla oluşur (3). Hemoroidal hastalık, ABD verilerine göre tüm toplumun %4.4 (4), buna karşılık Londra kolorektal cerrahi pratiğinde ise %36 oranında görülür (5). Ancak yaşla birlikte hemoroidlerin problem çıkarma olasılıkları artar ve 45-65 yaş arasında pik yapar. 50 yaşını geçmiş bireylerde hemoroidal hastalık her iki kişiden birinde görülür (6). Özellikle sedanter yaşamda ve hamilelik sırasında en sık görülen proktolojik durumu oluşturur (7). Genel popülasyonun %36'sında tekrarlayan hemoroidlerin olduğu ve yaklaşık %50'sinin asemptomatik hemoroid hastası olduğu bildirilmiştir (8). Hormonal düzensizlik, artan karın içi basıncı ve kabızlık ile damar yapısındaki değişiklikler nedeniyle gebelikte hemoroid gelişme riski daha da yüksektir (9). Gebelerde doğum sonrası devam eden hemoroid prevalansı %25 ile %35 arasında olup, üçüncü trimesterde bu oranlar %85'e kadar çıkmaktadır (10).

Hemoroidal hastalığın şiddeti Goligher'e (11) göre 4 klinik derece olarak sınıflandırılmaktadır. Hemoroidal hastalıkta ağrı, kanama, nekroz, kaşıntı, huzursuzluk hissi, mukus ifrazatı, ıslaklık gibi semptomlar tedavi için endikasyon doğurur. Bununla birlikte, Hemoroidal hastalık rektal kanamaların ana sebebidir ve tüm rektal kanamaların %36'sı oluşturur (12). Bu nedenle kombinasyonunda vazokonstriktör bulunduran topikal ajanların diğer topikal seçeneklere kıyasen daha avantajlı olma olasılığı vardır. Tıbbi tedavi ve yaşam tarzı müdahaleleri, bildirilen tüm vakaların büyük çoğunluğunu

(>%90) temsil eden derece I/II hemoroidler için en uygun seçenektir. Hastalığın ileri evreleri ise cerrahi tedavi gerektirir, ancak cerrahi tedavilerin yan etkilerini azaltma veya oluşumunu engellemek için bu tedavileri tıbbi tedavi ile de desteklenmesi gerekir. İlaç tedavisi, akut inflamasyonun tekrarlayan semptomlarını önlemek veya tedavi etmek için tek başına veya kombinasyon halinde anti-inflamatuvar, analjezik, vazokonstriktör ajanlar ve/veya antiseptikler içeren topikal ve rektal preparatlara dayanır (13).

Hemoroidal hastalığın fizyopatolojisinde, temel problem hemoroidal venlerdeki normal olmayan venöz genişleme ve konnektif dokudaki gevşeme ile birlikte venlerin kıvrılmasına bağlı olarak gelişen venöz stazdır. Kan akımında oluşan yavaşlama kanda bulunan lökositlerin marjinalizasyonuna ve damar endoteline yapışmalarına neden olur. Lökositlerin damar endoteline yapışması aktive olmalarına sebep olur. Lökositlerin aktivasyonu ise prostoglandin ve serbest radikallerin salınımıyla sonuçlanır (tromboksan, lökotrien, interlökin ve bu ajanların metabolitleri). Bu sitokinler steril inflamasyona yol açar ve bu inflamasyon damar endotelinde frajilite, nekroz ve permiablite artışına neden olur. Bu mekanizma hemoroidal hastalığın, kanama, ağrı, ödem, anal ıslaklık ve kaşıntıya nasıl neden olduğunu açıklamaktadır. Hemoroidal hastalık, pıhtılaşma, iltihaplanma ve yaraları içeren karmaşık bir hastalıktır. Yara iyileşmesi, epidermal hücrelerin koordineli göçünü ve çoğalmasını gerektiren iyi organize edilmiş bir biyolojik süreçtir. Yaralanma, epidermal hücrelerin sitokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar üretmesine ve tümü yeniden epitelizeasyonu düzenleyebilen hücre dışı matrisleri sentezlemesine neden olan bir tetikleyicidir. Hemoroidde travmatize olmuş damarda NO (nitrik oksit) salınımı maksimum seviyeye ulaşır ve damar duvarının yaralanması ve yırtılması ile devam eder. Diğer yandan, duvar hücrelerinde NO salınımı, SDH (süksinat dehidrojenaz) aktivitesinde belirgin bir artış, LDH (laktat dehidrojenaz) aktivitesinde hafif bir artış ve alfa-GPDH (alfa-gliserofosfat dehidrojenaz) aktivitesinde önemli bir azalma görülür. Tedavi, SDH ve alfa-GPDH aktivitesini normalleştirir ve LDH aktivitesini artırır. Bu

sayede damar duvarı travmadan hızla kurtulur, doku kendini onarmaya başlar ve işleyişini sağlıklı bir hale getirir (14). Anti-hemoroidal ajanlardan beklenen bu patolojik mekanizmayı geriye çevirmek veya en azından yavaşlatmak veya durdurmaktır. Bu nedenle sistemik veya topikal ajanlar kullanılabilir. Topikal ajanların pek çoğu bu patolojik mekanizmanın en çok neden olduğu kanama, ağrı, ödem ve kaşıntıyı önlemek üzere dizayn edilir.

Bu derleme son dönemlerde ülkemizde popülerize edilen ve yaygın kullanılan, pramoksin, fenilefrin, ve gliserin (Pramofen®, Avixa İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti, İstanbul/Türkiye) kombinasyonu etki mekanizmasının etkinliği ortaya konuldu.

### **Pramokain (Pramoksin HCl)**

Pramokain (pramoksin HCl), ilk olarak anti-pruritik olarak geliştirilmiş bir topikal anesteziktir. Araştırma ve geliştirme sırasında, pramokain hidroklorür, özellikle iyi bir topikal lokal anestezik ajan olarak bir dizi alkoksi-aril-alkamin eter arasında öne çıkmıştır. Farmakolojik çalışmalar, pramokainin potent bir analjezik olmasının yanı sıra, düşük akut ve subakut yan etki profiline sahip olduğunu, çoğu mukoza zarı tarafından iyi tolere edildiğini ortaya koymuştur. Diğer lokal anestezikler gibi, pramokain de nöronal membranların sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltarak sinir uyarılarının hem başlatılmasını hem de iletimini bloke eder. Uyarılabilir nöral membranların depolarizasyonu ve repolarizasyonu böylece engellenir ve anestezik etkisi ortaya çıkar. Pramoksin, hemoroidal hastalık tedavisinde ortaya çıkan ağrıyı, yanma ve batma semptomlarını bu mekanizmayla azaltır (14).

Pramoksin, nöronal membranın sodyum iyonlara geçirgenliğini voltaja duyarlı sodyum kanallara ters bağlanarak ve bu kanalları engelleyerek düşürmektedir. Bu da membranın stabilizasyonunu sağlar ve dolayısıyla membran kutupsuzlaşması için gerekli olan iyonik akımları engeller, böylece yayılmış bir hareket potansiyelinin başlamamasına ve sonradan da iletimin engellenmesine yol açar. Lokal olarak sinir dokusuna uygun konsantrasyonlarda uygulandığında sinir iletimini engelleyen ilaçlar. Bunlar sinir sisteminin herhangi bir bölümünde ve her tür sinir lifinde etki ederler. Bir sinir gövdesi ile temas halinde bu anestezikler sinirle

donatılmış alanda hem duyuusal hem de hareket kasları felcine neden olabilir. Etkileri tamamen geri döndürülebilir. Neredeyse tüm lokal voltaja bağımlı sodyum kanallarının etkinleşme eğilimini azaltarak etki etmektedirler. Bu ajanlar mukoz membranları aracılığıyla kolaylıkla sistemik dolaşıma alınırlar. Emilme oranı, uygulama yerindeki damarlılık oranı veya kan akışı hızından, uygulanan (konsantrasyon ve hacim) toplam dozajdan ve maruziyet süresinden etkilenmektedir. Ayrıca anti-inflamatuvar özelliği vardır ve inflamasyon ve ağrının oluşumunda mediyatör olarak rol oynayan pek çok endojen madde üzerine antagonist etki gösterir. Bu mekanizma hemoroidal hastalıkta ortaya çıkan ağrı, inflamasyon ve kaşıntıyı giderir (14,15).

Pramoksin, topikal uygulamada mukoza zarında emilerek sistemik dolaşıma katılır. Emilme oranı uygulama bölgesindeki uygulama süresine, kan akış hızı ve vasküleriteyle orantılıdır. Sistemik dolaşıma geçen pramoksinin %60'ı plazma proteinlerine bağlanır ve yaklaşık 48 saat içinde elimine olur. Pramoksin deride ve gastrointestinal mukozada iyi emilir. Orta ila yüksek derecede protein bağlanması sayesinde plazma dağılım hacmi büyüktür. Psödo-kolinesteraz tarafından metabolize edilir, N-oksidasyon ile hidrofilik metabolitlere dönüşerek böbreklerden atılır (14,15).

### **Fenilefrin HCL**

Hemoroidal hastalığın patofizyolojisini başlatan vasküler genişleme ve satazi azaltmak için Fenilefrin hidroklorür içeren anorektal ilaçlar (kremler, jeller, merhemler, fitiller), dış veya iç hemoroidlerin semptomatik rahatlamasını sağlamak için topikal veya rektal olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Anorektal bölgeye topikal veya rektal olarak uygulandığında, fenilefrin gibi vazokonstriktörler, vasküler yataklardaki a-adrenerjik reseptörleri uyarır ve bunun sonucunda arteriollerin geçici olarak daralması ve hemoroidal dokuların konjesyonunda orta derecede ve geçici bir azalma meydana gelir (15, 16).

Fenilefrin ayrıca, anorektal kaşıntıyı, rahatsızlığı ve tahrişi, muhtemelen kısmen bazı zayıf lokal anestezik etkiye ikincil olarak rahatlatılabilir; bu lokal anestezik etkinin mekanizması bilinmemektedir. Ek olarak hemorid ve anal fissür hastalarında sık görülen histamin salınımına bağlı kaşıntıyı hafifletebilir (15,16).

Fenilefrin sistemik dolaşıma geçtikten yaklaşık 2,5-3 saat içinde elimine olur. Fenilefrin ve metabolitleri çoğunlukla idrarla atılır. Ağızdan veya intravenöz uygulama sonrasında, dozun sırasıyla %80 veya %86'sı 48 saat içinde başta metabolit olmak üzere idrar ile atılır; oral dozunun yaklaşık %2,6'sı veya intravenöz dozun %16'sı ise değişime uğramamış ilaç olarak idrar ile atılır (16).

Fenilefrin, barsak duvarında (ilk-geçiş) ve karaciğerde kapsamlı metabolizmaya uğrar. Metabolizmanın ana yolları arasında sülfat bağlanması (özellikle bağırsak duvarında) ve oksidatif deaminasyonu (monoamino oksidaz tarafından-MAO) kapsamaktadır, daha ufak çaplı da olsa glukuronidasyon da meydana gelir (16).

Fenilefrin periferik dokularda hızlı dağılım geçirir; ilacın belirli organ bölümlerinde depolanabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Fenilefrinin farmakolojik etkileri ilacın dokulara alınmasıyla kısmen de olsa sonlanır (16).

Fenilefrin in vitro sfinkter kasılmasına neden olan seçici bir alfa-1 agonistidir. Mevcut klinik uygulamada, fenilefrin bir dekonjestan olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Fenilefrinin hidroklorür tuzu formu, klor iyonunun fizyolojik olarak artan çözünürlüğü nedeniyle kullanılmıştır. Anal sfinkter, tonik kasılma durumunda bulunur ve anal dinlenme basıncının oluşmasından sorumlu ana faktördür. Sfinkter fibrotik ve zayıf hale geldiğinde, maksimum anal kanal dinlenme basıncı düşer ve pasif fekal inkontinans ataklarına neden olur. Birkaç çalışmada, fenilefrinin sfinkter kasına iletilmesi için anal kanala yüksek konsantrasyonda (%10 - %30) fenilefrin jel uygulanmıştır. Bazı durumlarda, fenilefrin jelin topikal uygulaması, maksimum dinlenme anal sfinkter basıncını arttırmıştır (16).

Fenilefrin hidroklorür topikal uygulaması sonrası derideki kan akımı, ilacın kas tabakasına doğrudan penetrasyonu ve sistemik dolaşıma geçişi konusu, advers olay ihtimalinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Vazokonstriktör etkisiyle lokal kan akımını azalttığı iyi bilinen fenilefrinin, topikal uygulamadan 2 saat sonra deri ve kas tabakasına dağılımı önemli ölçüde artmış, ancak fenilefrinin etkisi 2 mikromol civarında doygun hale gelmiş ve sonrasında azalma eğilimi göstermiştir.

Klinisyenin fenilefrinin sistemik dolaşıma geçişi konusundaki endişeleri ise etki mekanizması ile açıklamak en doğru yaklaşımdır. Lokal uygulama sonrası bulunduğu bölgede vazokonstriksiyon ve kan akımı azalmasına neden olan fenilefrin bu özelliği ile sistemik dolaşıma geçişini bir anlamda kendi kendine baskılamaktadır (17).

Fenilefrinin lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen anti-inflamatuvar sitokin interlökin IL-10 üretimi üzerindeki artan etkisini tersine çevirir. Sağlıklı gönüllülerde fenilefrin infüzyonu, dolaşımdaki pro-inflamatuvar mediatörleri azaltırken, LPS ile indüklenen IL-10 yanıtını artırır. Daha detaylı açıklamak gerekirse fenilefrinin, LPS ile indüklenen pro-inflamatuvar sitokin üretimini in-vitro olarak azalttığını, buna karşın anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un salınımını arttırdığını gösterilmiştir. Bu etkilere a-adrenerjik reseptör aracılık etmez, bunun yerine fenilefrin, muhtemelen  $\beta$ -adrenerjik reseptör aracılığıyla aracılık edilen güçlü anti-inflamatuvar etkiler gösterir (17).

Fenilefrin, arteriyel dolaşım üzerinde vazokonstriktör etkiye sahiptir. Bu Hastanın kanama ve dışkılama sırasında ağrı gibi akut hemoroid semptomlarının geçici olarak giderilmesini sağlar (15,16).

## Glisin

Gliserol (gliserin), trihidroksipropan ve 1,2,3-propantriol olarak da bilinir. İnsanlarda trigliserit moleküllerinin yapısal çekirdeğini oluşturan renksiz, kokusuz ve viskoz bir maddedir. Gliserol güçlü bir ozmotik ajandır (18). Gliserol hiperosmotik laksatif etkisi ile kabızlığın giderilmesine yardımcı olur (15).

Lokal anestezikler, çeşitli tıbbi prosedürlerle ilişkili kutanöz ağrının azaltılmasında her zaman önemli klinik fayda sağlamıştır. Lokal uygulanan anestezik veya analjeziklerin etki göstermesi için deriye nüfuz etmesi gerekir (19). Cildin dış tabakası, suyun hareketini önleyen bir geçirgenlik bariyeri oluşturan keratinize, skuamöz epitel hücrelerinden oluşur. Epidermin stratum corneum tabakası ana engeldir ve penetrasyon, lokal anestezik ilaçların perkütan absorpsiyonunda hız sınırlayıcı adımdır (20). Ağrı duyusundan sorumlu duyusal sinir uçları esas olarak dermiste bulunduğu için, lokal anestezikler bu tabakaya nüfuz etmeyi

amaçlamalıdır. Lokal anesteziğin penetrasyonunu artırmak için kullanılan alternatif bir dağıtım stratejisi, ilacın mikroemülsiyonlar gibi yenilikçi kolloidal taşıyıcı dağıtım sistemlerine dahil edilmesidir (21,22,23).

Yağ asitlerinin lokal tedavilerde kullanılması, esas olarak stratum corneum'un bozulmasından dolayı cilt geçirgenliğini artırır. Daha spesifik olarak, yağ asitlerinin yüzey lipid yapılarının akışkan hareketini artırdığı ve böylece lipid yapısının geçiş sıcaklıklarını azalttığı bulunmuştur (24). Yağ asitleri ayrıca farmasötik ve kozmetik ürünlerde emülgatör olarak kullanılmaktadır. Lipid gliserol monostearat (GMS), bir gliserol omurgasına bağlı tek bir yağ asidi zincirinden oluşur. GMS'nin katmanlı yapısı, insan stratum corneum'un yapısına benzer. Bu nedenle, hidratlı katmanlı faz, stratum corneum'un su içeriğini önemli ölçüde artırabilir. Hidrasyonun ilaç geçirgenliğinde önemli bir artışa neden olur (25,26).

### **Hemoroidal Hastalığın Tedavisinde Pramoksin, Fenilefrin ve Glisin Kombinasyonu**

Lokal uygulama şeklinde bulunan üçlü kombinasyon tedavisi ağırlı ve iltihaplı dış ve iç hemoroidlerin semptomatik tedavisinde endikedir. Akut belirtiler kaybolana kadar sabah ve akşam, özellikle dışkılama sonrası uygulanmalıdır. Günde 4 defaya kadar uygulanabilir (15). Fenilefrin kullanılan bölgede kan damarlarını geçici daraltarak semptomimetik etki gösterir ve şişkinlik azalır. Pramoksin lokal anestezi etkilidir ve cilt üzerindeki sinirlere etki ederek uygulanan bölgede kaşıntı ve ağrıyı giderir. Gliserol hiperosmotik laksatif etkisi ile kabızlığın giderilmesine yardımcı olur (15). Böylelikle bu üç etken madde sinerjistik etki göstererek, özellikle hemoroidal hastalıkta ağrıya bağlı oluşan anal spazm/ağrı kısır döngüsünü kırması beklenir. Bununla birlikte fenilefrin sayesinde arterlerde oluşan vazokonstriksiyon anal bölgede oluşan ödem ve ıslaklığı ve aynı zamanda önemin anal spazma olan etkisini azaltır ve nihayetinde glisin bu iki etken maddenin emilimini kolaylaştırırken, anal kanalda kayganlığı sağlamak suretiyle gaitanın oluşturacağı travmatik etkiyi azaltarak semptomların azalmasına neden olur. Bu mekanizmaların bütünü, hemoroidal semptomları ciddi oranda azaltırken, bu kombinasyon

hemoroidal hastalığın altında yatan patofizyolojik mekanizmaları da geriye çevirebilme yetisine sahip olabilir.

Hemoroidin tedavisinde, ilaçla tedavinin yanı sıra anal bölgenin temiz tutulması, yeterli egzersiz yapılması ve dışkının yumuşak kalmasını sağlayacak herhangi bir önlemin alınması önerilir (15).

Üçlü kombinasyon tedavisi hemoroidin başlıca anal bölgede sekonder enflamasyonuna bağlı semptomlarını (ağrı, acı, iltihap, kaşıntı, gerginlik) kısa sürede giderir. Pramoksin, nöronal membranın sodyum iyonlara geçirgenliğini voltaja duyarlı sodyum kanallara ters bağlanarak ve bu kanalları engelleyerek düşürmektedir. Bu da membranın stabilizasyonunu sağlar ve dolayısıyla membran depolarizasyonu için gerekli olan iyonik akıları engeller, böylece yayılmış bir hareket potansiyelinin başlamamasına ve sonradan da iletimin engellenmesine yol açar. Lokal olarak sinir dokusuna uygun konsantrasyonlarda uygulandığında sinir iletimini engelleyen ilaçlar. Bunlar sinir sisteminin herhangi bir bölümünde ve her tür sinir lifinde etki ederler. Bir sinir gövdesi ile temas halinde bu anesteziğin sinirle donatılmış alanda hem duyuşsal hem de hareket kasları felcine neden olabilir. Fenilefrin kullanılan bölgede kan damarlarını geçici daraltarak semptomimetik etki gösterir, şişkinlik azalır ve kan akışını dengeler. Bu özelliği nedeniyle iç ve dış hemoroid için kullanılan bir ajandır (14,15,16).

Etkileri tamamen geri döndürülebilir. Neredeyse tüm lokal voltaja bağımlı sodyum kanallarının etkinleşme eğilimini azaltarak etki etmektedirler. Bu ajanlar mukoz membranları aracılığıyla kolaylıkla sistemik dolaşıma alınırlar. Emilme oranı, uygulama yerindeki vaskülarizasyon oranı veya kan akışı hızından, uygulanan (konsantrasyon ve hacim) toplam dozajdan ve maruziyet süresinden etkilenmektedir. Ayrıca anti-inflamatuar özelliği sayesinde ağrının oluşumunda mediyatör olarak rol oynayan pek çok endojen madde üzerine antagonist etki gösterir, hemoroide bağlı ağrı, iltihap ve kaşıntıyı giderir (15).

Kombinasyonun karaciğer hasarı olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir bilgi yoktur. Fenilefrin hidroklorür kullanan kişilerin yüksek

tansiyon hastası olınası durumunda kan basıncı artışı olabilir (15).

Gebelik kategorisi C'dir. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanım ile ilgili yeterli veri yoktur. Emzirmekte olan kadının pramoksin ya da fenilefrine sistemik maruz kalması, ihmal edilebilir düzeyde olduğu için, emzirilen çocuk üzerinde herhangi bir etki öngörülmemektedir (15).

Literatürde pramoksinin hemoroidal hastalıkta kullanımının etkinliğini araştıran çalışmalarda semptomları engellemede oldukça etkin olduğu görülmektedir. Geç hamilelik dönemindeki hemoroidal hastalığı olan kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada, 88 kadına pramoksin içeren topikal ajan iki hafta boyunca uygulanmış ve hastalarda yaygın olan şişliğin %60, ağrı semptomunun hastaların %77'sinde ortalama 4.3 puan azaldığını, benzer şekilde kaşıntı olguların %73'ünde, kanamanın hastaların %74'ünde kaybolduğu tespit edilmiştir. Hastaların bu tedavi sonrasında %85'i kendilerini iyi hissettiği de kaydedilmiştir (27). bununla birlikte, 240 hamile kadında pramoksinin güvenilirliğini araştıran multisentrik bir çalışmada pramoksinin kadınlar ve bebekler üzerinde herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir (28).

## ESCP (European Society of ColoProctology) Tedavi Kılavuzu

Hekim hemoroid tanısını, kolorektal kanser ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) gibi diğer patolojilerin varlığını da düşünerek, klinik öyküye dayanarak yapmalıdır. Diğer anorektal hastalıkları dışlamak için anorektal bölgenin fizik muayenesi yapılmalıdır. Hemoroidin ciddiyetini belirlemek ve diğer anal patolojileri dışlamak için rijit anoskopi, proktoskopi veya rektoskopi gerçekleştirilmelidir.

Kolorektal kanser veya IBH öyküsü alınması veya fizik muayenesi sırasında herhangi bir endikasyon bulunursa, bu durumlar için ilgili kılavuzlara göre tedavi uygulanmalıdır. Fizik muayene hasta için güvenilir tanı ve rahatlık sağlayacak bir pozisyonda yani sol lateral pozisyonda yapılmalıdır. Litotomi ve diz-göğüs pozisyonu alternatif olabilir (ESCP 2019) (29).

Hasta, kanama, ağrı, prolapsus, kaşıntı ve/veya kirlenme gibi anorektal semptomlarla başvurup hemoroid tanısını (kolorektal kanser veya IBH

varlığını dışladığında) aldığında, cerrahi operasyon yapılmasının zorunlu olmadığı ve ilk önce farklı tedavi yöntemleri olduğu konusunda kendisine güvence verilmelidir. Hastalığın ilk yönetim adımı, tüm hemoroid evreleri için temel tedaviler ve tavsiyelerden oluşmalıdır (29).

Hemoroidal hastalığının ilk tedavisi, bağırsak alışkanlığını yeniden kazandırmak ve lokal semptomları azaltmak için genel konservatif önlemlerden (hijyenik-diyet, yaşam tarzı değişiklikleri, semptomatik tedavi) oluşur. Birkaç ilaç test edilmiş olmasına rağmen, bu durumu kontrol etmek için önemli faydalar elde edilmemiştir. Yanıt alındığında sonuç günlerce sürer (29).

Bu nedenle önemli bir hasta grubunda cerrahi son çözüm olmaktadır. Bu gibi durumlarda cerrahi veya diğer invaziv prosedürler endikedir (hemoroidektomi, ligasyon, skleroterapi, kızılötesi, kriyo ve lazer tedavisi). Ancak unutulmaması gereken konu, bu alternatifler ile de komplikasyon görülme ihtimalidir (30).

## Sonuç

Pramoksin, potent bir analjezik olmasının yanı sıra ve düşük akut ve subakut yan etki profiline sahip, çoğu mukoza zarı tarafından iyi tolere edilen bir maddedir. Lokal anestezi etkisi ile yanma ve batma şikayetlerini giderir. Feniflerin Hidroklorür, vazokonstriktif etkisi sayesinde hastaların kanama ve ağrı sorunlarını çözmektedir. Ek olarak anorektal kaşıntıyı, rahatsızlığı ve tahrişi, lokal anesteziye ikincil olarak rahatlatılabilir, hemorid ve anal fissür hastalarında sık görülen histamin salınımına bağlı kaşıntıyı hafifletebilir. Gliserol hiperosmotik laksatif etkisi ile kabızlığın giderilmesine yardımcı olur. Lokal uygulanan anestezi veya analjeziklerin etki göstermesi için deriye nüfuz etmesi gerekir. Epiderminin stratum corneum tabakası ana engeldir ve penetrasyon, lokal anestezi ilaçların perkütan absorpsiyonunda hız sınırlayıcı adımdır. Ağrı duyusundan sorumlu duyu sinir uçları esas olarak dermiste bulunduğu için, lokal anestezi bu tabakaya nüfuz etmeyi amaçlamalıdır. Lipid gliserol monostearat topikal uygulanan ajanın penetrasyonunu önemli ölçüde artırır. Tüm bu gerçeklerden yola çıkıldığında pramoksin, fenilefrin hidroklorür, gliserol kombinasyonu hemoroidal hastalığın medikal tedavisinde etkin ve güvenilir bir seçenektir.

Bununla birlikte pramoksinin güçlü ve etkili ağrı kesici özelliği, cerrahi endikasyonu olan hemoroidal hastalıkta, postoperatif ağrıyı yönetmek için de kullanılabilir. Ayrıca bileşiğin içinde bulunan maddeler birbirinin etki mekanizmalarını potansiyalize ederek daha güçlü klinik yanıt elde edilmesini sağlar.

## Kaynaklar

1. Haas PA, Haas GP, Schmaltz S, Fox Jr TA. The prevalence of hemorrhoids, Dis Colon Rectum 1983 Jul;26(7):435-9.
2. Akın ML, Çolak T, Erenoğlu C, Çelenk T, Batkın A. Hemoroidal Hastalığın tedavisinde oral flavonoid, band ligasyonu ve skleroterapi'nin etkileri. Çağdaş Cerrahi Dergisi 2000;14:96-101.
3. Gass OC, Adas J. Hemorrhoids. Etiology and pathology. Am J Surg 1950 Jan;79(1):40-3.
4. Johanson JF. Nonsurgical treatment of hemorrhoids, J Gastrointest Surg. 2002 May-Jun;6(3):290-4.
5. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study, Gastroenterology 1990 Feb;98(2):380-6.
6. Husaiain AM. Ligation-anopexy for treatment of advanced hemorroidal disease, Diseases of the Colon & Rectum 2001;44:1887-90.
7. Ganz RA. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2013;11(6): 593-603.
8. Altomare DF, Giannini I. Pharmacological treatment of hemorrhoids: a narrative review. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2013;14 (17):2343-9.
9. Staroselsky A, Nava-Ocampo AA, Vohra S, Koren G. Hemorrhoids in pregnancy. Canadian family physician Medecin de Famille Canadien 2008;54(2):189-90.
10. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlböck M, Steiner G, Stift A. The prevalence of hemorrhoids in adults. International Journal of Colorectal Disease 2012;27(2):215-20.
11. Dekker L, Han-Geurts IJM, Grossi U, Gallo G, Veldkamp R. Is the Goligher classification a valid tool in clinical practice and research for hemorroidal disease? Tech Coloproctol 2022 May;26(5):387-92.
12. Misra SP, Dwivedi M, Misra V. Prevalence and factors influencing hemorrhoids, anorectal varices, and colopathy in patients with portal hypertension, Endoscopy 1996;28(4):340-5.
13. Chaika, LA, Pankov E. Effect of tribenol on the activity of certain redox enzymes in inflamed venous walls. Farmakologiya i Toksikologiya 1981;44 (1):74-7.
14. Schmidt JL, Blockus LE, Richards RK. The Pharmacology of Pramoxine Hydrochloride: A New Topical Local Anesthetic. Curr Res Anesth Analg 1953 Nov-Dec;32(6:1):418-25.
15. Pramofen %1 + %0,25 Krem Kısa Ürün Bilgisi, 06.09.2018 – 2018/363
16. Changyoon B, MeeRee H, Junghong M, Prausnitz MR, Parkd JH, Parke J. Local transdermal delivery of phenylephrine to the anal sphincter muscle using microneedles, J Control Release. 2011 September 5;154(2): 138-47.
17. Higaki K, Nakayama K, Suyama T, Amnuait C, Ogawara K, Kimura T. Enhancement of topical delivery of drugs via direct penetration by reducing blood flow rate in skin. Int J Pharm 2005 Jan 20;288(2):227-33.
18. Lee HJ, Oh DW, Na MJ, Kim DW, Yuk DY, Choi HC, et al. Preparation and in vivo evaluation of lecithin-based microparticles for topical delivery of minoxidil. Arch. Pharm. Res 2017;40:943-51.
19. Mehta DP, Rathod HJ, Shah DP, Shah CN. A review on microemulsion based gel: A recent approach for topical drug delivery system. Res J Pharm Technol 2015;8:18-126.
20. Dhal, S, Pal K, Giri S. Transdermal delivery of gold nanoparticles by a soybean oil-based oleogel under iontophoresis. ACS Appl Bio Mater 2020;3:7029-39.
21. Oh DW, Kang JH, Lee HJ, Han SD, Kang MH, Kwon YH, et al. Formulation and in vitro/in vivo evaluation of chitosan-based film forming gel containing ketoprofen. Drug Deliv 2017;24: 1056-66.
22. Mosallam S, Ragaie MH, Moftah NH, Elshafeey AH, Abdelbary AA. Use of novosomes as a vesicular carrier for improving the topical delivery of terconazole: In vitro characterization, in vivo assessment and exploratory clinical experimentation. Int. J Nanomed. 2021;16:119-32.
23. Wang, FC, Peyronel F, Marangoni AG. Phase diagram of glycerol monostearate and sodium stearyl lactylate. Cryst. Growth Des 2016;16: 297-306.
24. Wang FC, Marangoni AG. Advances in the application of food emulsifier  $\alpha$ -gel phases: Saturated monoglycerides, polyglycerol fatty acid esters, and their derivatives. J Colloid Interface Sci 2016;483:394-403.
25. Dabrowska, AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and

- body-dependent factors. *Ski. Res. Technol* 2018;24:165–74.
26. Zhou Z, Liu C, Wan X, Fang L. Development of aw/o emulsion using ionic liquid strategy for transdermal delivery of anti-aging component  $\alpha$ -lipoic acid: Mechanism of different ionic liquids on skin retention and efficacy evaluation. *Eur J Pharm Sci* 2020;141:105042.
27. Vohra S, Akoury H, Bernstein P, Einarson TR, Pairaudeau N, Taddio A, Koren G. The Effectiveness of Proctofoam-HC for Treatment of Hemorrhoids in Late Pregnancy, *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31(7):654–9.
28. Ebrahimi N, Vohra S, Gedeon C, Akoury H, Bernstein P, Pairaudeau N, et al. The Fetal Safety of Hydrocortisone-Pramoxine (Proctofoam-HC) for the Treatment of Hemorrhoids in Late Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(2):153–8.
29. van Tol RR, Kleijnen J, Watson AJM, Jongen ., Altomare DF, Qvist N. et al., European Society of ColoProctology: guideline for haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis* 2020 Jun;22(6):650-62.
30. Hernández-Bernal F, Castellanos-Sierra G, Valenzuela-Silva CM, Catasús-Álvarez KM, Valle-Cabrera R, Aguilera-Barreto A, López-Saura PA, The THERESA-3 Group of Investigators, Recombinant streptokinase vs phenylephrine-based suppositories in acute hemorrhoids, randomized, controlled trial (THERESA-3), *World J Gastroenterol* 2014 February 14;20(6):1594-1601.

### **İletişim:**

Prof. Dr. Tahsin Çolak  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi  
Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye  
E-mail: colaktahsin@yahoo.com