

# Hemoroidal Hastalıkta Lastik Band Ligasyonu Sonrası Mikronize Purifiye Flavonoid Fraksiyonu Kullanımının Rolü: Retrospektif bir Analiz

## The Role of Using Micronized Purified Flavonoid Fraction After Rubber Band Ligation in Hemorrhoidal Disease: A Retrospective Analysis

© Gürçan Şimşek, © Alpaslan Şahin

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** HH nedeni ile LBL uygulanan hastalarda tedaviye MPFF eklenmesinin, semptomlardaki düzelme üzerine etkisini araştırmaktır.

**Yöntem:** Kliniğimizde 2020 yılında HH nedeniyle LBL uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. On sekiz yaş ve üzerinde, aynı cerrah tarafından, evre II ve III internal HH nedeniyle LBL+MPFF veya sadece LBL ile tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başvuru anında, 1.vizitte (7.gün) ve 2.vizitte (28.gün) kanama, ağrı, kaşıntı ve prolapsus şikayetlerinin varlığı sorgulandı. Ayrıca LBL komplikasyonları kaydedildi. Tüm hastalardan başvuru esnasında, 1. ve 2. vizitlerde genel anal bölge konforlarını bir visual analog skala ile değerlendirmeleri istendi. Hastalar kombine tedavi alan ve sadece LBL uygulanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Kanamanın 1.vizitte devam etme oranı MPFF verilen grupta verilmeyen gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Ağrı, kaşıntı ve prolapsus şikayetlerinin 1.vizitte devam etme oranları MPFF kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre daha düşük oranlarda olmasına karşın bu gerileme anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Birinci ve 2. vizitlerde anal bölge konfor skoru MPFF kullanan grupta kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ( $p<0,05$ ). Komplikasyon oranı MPFF kullanılan grupta, kullanılmayan gruba göre düşüktü. Ancak istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** LBL uygulanan hastalara MPFF eklenmesi, en sık semptom olan kanamanın daha erken kontrol altına alınmasını sağlar. Kombine tedavi uygulanması sadece LBL uygulanmasına göre genel anal bölge konforunda iyileşmeye neden olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hemoroidal Hastalık, Anal Kanama, Flavonoid, Lastik band ligasyonu

### ABSTRACT

**Aim:** To investigate the effect of MPFF addition on the improvement in symptoms in patients who underwent LBL for HH.

**Method:** Patients who underwent LBL for HH in our clinic in 2020 were retrospectively screened. Patients aged eighteen years or older treated by the same surgeon for stage II and III internal HH with LBL + MPFF or LBL alone were included in the study. The presence of bleeding, pain, itching, and prolapse complaints were questioned at the time of admission and on visit 1(7th day) and visit 2 (28th day). Also, LBL complications were recorded. All patients were asked to evaluate their general anal area comfort with a visual analog scale at admission and visit 1 and 2. The patients were divided into two groups: patients who received combined therapy and those who only had LBL.

**Results:** The rate of bleeding in the first visit was significantly lower in the group given MPFF than the group that was not given ( $p<0.05$ ). Persistence rates of pain, itching, and prolapse complaints in the first visit were lower in the group in which MPFF was used compared to the group without, but there was no statistical significance ( $p>0.05$ ). At the first and second visits, the anal region comfort score was significantly higher in the group using MPFF than in the group not using it ( $p<0.05$ ). The complication rate was lower in the group using MPFF compared to the group not used. However, there was no statistical significance ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** The addition of MPFF to patients who undergo LBL provides the most common symptom, bleeding, to be controlled earlier. Combined therapy results in an improvement in general anal area comfort compared to LBL alone.

**Keywords:** Hemorrhoidal disease, anal bleeding, flavonoid, rubber band ligation

## Giriş

Hemoroidal hastalık (HH) nüfusun %45'inde hayatının bir döneminde hekime başvuru nedeni olan, en önemli semptomun kanama olduğu yaygın bir hastalıktır<sup>1</sup>. HH tedavisi basit hayat tarzı değişikliklerinden, cerrahiye kadar değişen bir yelpazededir. Avrupa Koloproktoloji Derneği (ESCP) tarafından 2020 yılında HH tedavisi için yayınlanan klavuzla göre tüm hastalara ilk olarak temel tedavi önerilmektedir. Bu temel tedavi: tuvalet eğitimi, yüksek lifli diyet, topikal ve farmakolojik tedaviden oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi flebotonikleri (özellikle de flavonoidleri) içermektedir. Bu klavuzda temel tedavinin başarısız olduğu hastalarda (özellikle Evre II HH tedavisinde) lastik band ligasyonu (LBL) ilk seçenek olarak önerilmektedir<sup>2</sup>.

Flavonoid preparatları HH semptomlarını kontrol altına almaktadır<sup>3,4,5</sup>. Flavonoidler venöz tonusu ve kapiller geçirgenliği azaltıp lenfatik drenajı artırırlar. Ayrıca anti-enflamatuar etkileri ile HH semptomlarını kontrol altına alırlar<sup>6,7</sup>. Flavonoid preparatları içerisinde yaygın olarak kullanılan mikronize purifiye fraksiyone flavonoid (MPFF) preparatlarıdır.

HH tedavisinde cerrahi dışı tedavi yöntemlerinin başında LBL gelmektedir. LBL, diğer cerrahi dışı tedavilere (injeksiyon skleroterapisi, infrared koagülasyon) göre semptomların tekrarlama oranı en düşük ve nispeten daha güvenli olan yöntemdir<sup>8</sup>. LBL cerrahlar tarafından HH tedavisinde en sık tercih edilen cerrahi dışı tedavi metodudur<sup>9</sup>. ESCP-2020 HH tedavi klavuzunda, LBL temel tedaviye yanıt alınamayan tüm Evre II ve seçilmiş evre III hastalarda ilk tedavi önerisidir<sup>2</sup>. Literatürde, LBL ve MPFF preparatlarının kombine kullanımı ile ilgili çalışma oldukça kısıtlıdır.

Çalışmamızın amacı: HH nedeni ile LBL uygulanan hastalarda tedaviye MPFF eklenmesinin, hastaların başta kanama olmak üzere HH semptomlarının düzelmesi üzerine etkisini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Tasarımı

Çalışmamızda insan materyal ve verileri ile ilgili Dünya Tıp Derneğinin Helsinki Deklarasyonuna bağlı kalınmıştır. Bu çalışmada kliniğimizde 2020 yılında HH nedeniyle LBL uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmamız için lokal etik kuruldan onay alındı. Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

### Katılımcılar ve Uygunluk Kriterleri

18 yaş ve üzerinde, aynı cerrah tarafından, evre II ve III internal HH nedeniyle LBL+MPFF veya sadece LBL ile tedavi edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Antikoagülan veya

antiagregan kullanan hastalar, başka bir flebotonik ajan ile tedavi edilenler, gebeler, laktasyonda olan hastalar, kronik karaciğer hastalığı olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, kolorektal kanser tanısı olanlar, kontrollere gelmeyenler ve takip bilgileride eksiklik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

### Tedavi Protokolü

LBL uygulamaları, kliniğimiz proktoloji ünitesinde, proktolojik muayene masasında ve topikal bir lidokain preparatının anal kanala tatbikinden 10 dk sonra gerçekleştirilmiştir. Anoskop ile yapılan muayeneden sonra Evre II-III internal hemoroid pakelerine band ligasyon cihazı ile bandlama yapıldı. Aynı seansta en fazla 3 adet pakeye bandlama yapıldı. Bandlanan pakeler arasında sağlam mukoza bırakılmasına özen gösterildi.

Çalışmamızda LBL uygulanan hastalara MPFF eklenmesi veya eklenmemesi ile ilgili bir kriter yoktur. Bu çalışmada 2020 yılı ilk yarısında MPFF eklenmeyen, ikinci yarısında MPFF eklenen ardışık hastalar değerlendirilmiştir.

MPFF (Daflon 500 mg film tablet, LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA) LBL uygulanmasından sonra ilk 5 gün 3 gr/gün dozunda daha sonra ise 1gr/gün dozunda toplam 21 gün boyunca uygulanmıştır.

Tüm hastalara rutin olarak bir non-steroidal anti-enflamatuar ilaç (Naproksen sodyum, Apranax 550 mg, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye), laksatif (laktuloz süspansiyon 4 ölçek/gün, Duphalac, Abbott Biologicals B.V. Veerweg 12, 8121 AA Olst/ Hollanda) ve sıcak su oturma banyosu önerilmiştir.

### İzlem ve Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, başvuru esnasında, 1.vizit (7.günde) ve 2.vizitte (28.günde) kanama, ağrı, kaşıntı ve prolapsus yakınmalarının devam edip etmediği hasta takip formuna kaydedildi. Tüm hastalardan yine aynı günlerde genel anal bölge konforlarını (kanama, ağrı, kaşıntı ve sarkma göz önüne alınarak) bir visual analog skala (1-10cm) değerlendirmeleri istendi. Buna göre 1 en kötü-10 en iyi olarak kabul edildi. Ayrıca hastalarda LBL bağlı gelişen komplikasyonlar da kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar uygulanan tedaviye göre 2 gruba ayrıldılar:

1.Grup: LBL+MPFF uygulanan grup

2.Grup: Sadece LBL uygulanan grup.

Gruplar semptomların varlığı, genel anal bölge konforu ve komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak kıyaslandılar.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın istatistiksel analizinde Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) 22 .0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Sürekli değişkenlerde normallik varsayımı için

Shapiro-Wilk testi uygulandı. Sürekli değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma için Student t testi uygulandı. Sıralı veya normallik varsayımının sağlanamadığı değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma için Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar için, uygun olan yerlerde  $\chi^2$  testi veya Fisher exact testi uygulandı.

## Bulgular

Çalışmamız için 105 hastanın verileri değerlendirildi. Bu hastalardan 36 tanesi dahil edilme kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 69 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş değeri  $40.25 \pm 14.5$ 'di. Hastaların 42'si (60.8%) erkek ve 27'si (39.2%) kadındı. Çalışmada yer alan tüm hastalarda kanama şikayeti vardı. Kanama dışında en sık tespit edilen yakınma ise anal ağrı 44.9% (n:31) olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışmada yer alan 69 hastanın 37 (53.6%)'si LBL sonrası MPFF kullanırken (1.grup: LBL+MPFF grubu) kalan 32 (46.4%) hastaya ise sadece LBL (2.grup: LBL grubu) uygulanmıştı. Gruplarda başvuru esnasında semptomların dağılımı benzerdi ( $p > 0,05$ ). Kanamanın 1.vizitte devam etme oranı grup 1'de, grup 2'ye göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p < 0,05$ ). Ağrı, kaşıntı ve prolapsus şikayetlerinin 1.vizitte devam etme oranları grup 1'de, grup 2'ye göre daha düşük oranlarda olmasına karşın bu gerileme anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Grupların 2.vizitteki değerlendirmelerinde tüm semptomların görülme oranları yakındı ve anlamlı fark tespit edilmedi ( $p > 0,05$ ). (Tablo 2)

Hastaların anal bölge konfor skorlarının değerlendirilmesinde başvuru esnasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ). Ancak 1. ve 2. vizitlerde anal bölge konfor skoru grup 1'de, grup 2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0,05$ ). (Tablo 3)

Çalışmamızda LBL bağlı toplam komplikasyon oranı 17.3% olarak bulundu. Komplikasyon oranı grup.1'de 10.8% ve grup.2'de 25%'ti. Grup 1'de komplikasyon olarak sadece

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve başvuruda tespit edilen semptomlar.

	Tüm Hastalar (n:69)
Ortalama Yaş (SS)	40,25±14,5
Erkek/Kadın	42/27
Başvuruda Kanama	69 (100%)
Başvuruda Ağrı	31 (44,9%)
Başvuruda Kaşıntı	8 (11,6%)
Başvuruda Prolapsus	20 (29%)
Başvuruda Anal Konfor	2,58±0,9

SS: standart sapma

ağrı görülürken, grup 2'de komplikasyon olarak ağrı ve idrar retansiyonu tespit edilmiştir. Gruplarda ciddi kanama ve enfeksiyon izlenmedi. Uzamış şiddetli ağrı yakınması olan hastalar analjezik ve sıcak su oturma banyosu ile tedavi edildiler. İdrar retansiyonu gelişen 2 hastaya glob vesicale nedeni ile acil serviste idrar kateteri takılmıştı. İdrar kateteri her iki hastada 12 saatten kısa kaldı ve ilave tedavi gerekmedi. Grup 1'de komplikasyon oranı, grup 2'ye göre belirgin oransal olarak düşüktü. Ancak istatistiksel anlamlılık yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4).

## Tartışma

LBL uygulaması HH tedavisinde oldukça yaygın kullanılan bir cerrahi dışı tedavi yöntemidir. MPFF' de HH tedavisinde

Tablo 2. Semptomların başvuru ve planlı kontrollerde saptanma oranları. Takiplerde semptomlardaki gerileme ve gerilemenin istatistiksel karşılaştırılması.

		LBL+MPFF (n:37)	LBL (n:32)	P
Kanama	Başvuru	37 (100%)	32 (100%)	1
	1.vizit	2 (5,4%)	7(21,9%)	0.044
	2.vizit	1 (2,7%)	1 (3,1%)	0.918
Ağrı	Başvuru	12 (32,4%)	11 (34,4%)	0.865
	1.vizit	1 (2,7%)	3 (9,4%)	0.240
	2.vizit	1 (2,7%)	1 (3,1%)	0.918
Kaşıntı	Başvuru	6 (16,2%)	5 (15,6%)	0.95
	1.vizit	1 (2,7%)	2 (6,3%)	0.47
	2.vizit	0	1 (3,1%)	0.28
Prolapsus	Başvuru	13 (35,1%)	12 (37,5%)	0.84
	1.vizit	1 (2,7%)	2 (6,3%)	0.47
	2.vizit	0	1 (3,1%)	0.28

Tablo 3. Çalışmada yer alan hastaların anal bölge konforlarına verdikleri puan ortalamaları ve standart sapmaların planlı kontrollerde gruplara göre dağılımı ve istatistiksel karşılaştırılması

	LBL+MPFF	LBL	p
BaşvURUDA	2,76±1,06	2,38±0,6	0.12
1.vizit	8±1,31	5,97±0,82	0.001
2.vizit	8,97±0,95	7,44±1,54	0.001

Tablo 4. Çalışmada tespit edilen LBL bağlı komplikasyonlar ve gruplarda görülme oranlarının istatistiksel karşılaştırılması.

	LBL+MPFF	LBL	p
Komplikasyon			
Şiddetli Ağrı	4 (10.8%)	8 (25%)	0.12
İdrar Retansiyonu	4	2	

kullanılan ve klavuzlar tarafından önerilen flebotonik bir ajandır. Günlük cerrahi pratiğinde bazı klinisyenler bu iki yöntemi kombine etmektedir. Bunun yanında bu iki yöntemin kombine kullanımını inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda LBL uygulanan hastalar, işlem sonrası MPFF kullanıp kullanmamasına göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır.

HH en sık görülme yaşı 45-65 yaşlar arasıdır ve cinsiyet arasında fark yoktur<sup>1</sup>. Çalışmaya dahil edilen 69 hastanın ortalama yaş değeri 40,25±14,5, erkek/kadın oranı ise 1,56'di. Hemotekezyanın en sık nedeni HH 'dır. Ayrıca HH da en yaygın görülen semptom da hematokezyadır<sup>1,10</sup>. Çalışmamızda her iki grupta tüm hastalarda hematokezya vardı.

LBL, HH'ın günöbirlik tedavisinde diğer yöntemlere (injeksiyon skleroterapisi ve infrared koagölasyon) göre daha etkili bir yöntemdir. Ancak ağrı diğer yöntemlere göre daha sık görölmektedir<sup>11</sup>. LBL 2020 yılında yayınlanan ESCP HH tedavi klavuzunda, temel tedaviye yanıt alınamayan evre I-II ve bazı evre III hastalarda ilk tedavi yöntemi olarak önerilmiştir<sup>2</sup>. MPFF kullanımı ile internal HH bağlı kanamalarda hızlı bir azalma olmaktadır<sup>12</sup>. LBL ile kombine MPFF uygulanması durumunda kanama daha erken kesilmiştir<sup>13</sup>. Çalışmamızda sadece LBL uygulanan grupta 1. vizitte kanamanın devam etme oranı %21.9, 2.vizitte ise %3.1' di. Buna karşın LBL uygulandıktan sonra MPFF kullanan grupta 1.vizitte kanama devam etme oranı %5.4, 2.vizitte ise %2.7 olarak tespit edildi. Hematokezyanın 1. vizitte MPFF verilen grupta daha az görölmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05). İkinci vizitte hematokezya görölme oranları gruplar arasında benzerdi.

Oral flavonoidler flebotonikler grubundandır. Bu ajanların etki mekanizması net değildir. Ancak vasküler geçirgenliği değiştirip doku ödemi azaltıcı etkileri ile HH tedavisinde özellikle Asya ve Avrupa'da kullanılmaktadırlar<sup>14</sup>. Bir Cochrane analizinde flebotonikler (flavonoidler ve kalsiyum dobesilat) HH tedavisinde kanama, kaşıntı ve anal kaçırma (veya kirlenme) üzerinde kontrol grubuna göre üstün bulunmuşlardır<sup>3</sup>. Kalsiyum dobesilat ve flavonoidlerin kıyaslandığı bir çalışmada ise flavonoidler HH semptomlarını kontrol etmede daha etkin bulunmuştur<sup>15</sup>. Caetano AC ve ark. Tarafından yapılan bir çalışma LBL uygulanan hastalarda tedaviye adjuvan olarak MPFF eklenmesinin kanamayı ilk ayda, kaşıntıyı ise ilk haftada belirgin olarak azalttığını göstermektedir<sup>13</sup>. Çalışmamızda LBL uygulanan hastalarda tedavinin MPFF ile devam ettirilmesi durumunda kanama şikayeti 1. vizitte belirgin olarak daha azdı. Kaşıntı şikayeti üzerinde belirgin bir etki tespit edilmedi.

Caetano AC ve ark. Tarafından çalışmada LBL uygulanan hastalarda tedaviye adjuvan olarak MPFF eklenen ve eklenmeyen hastalarda global semptom skorunun her iki

grupta tedavi ile azaldığı, bu azalmanın MPFF grubunda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır<sup>13</sup>. Çalışmamızda hastaların anal bölge konforları bir visual analog skala kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre anal bölge konforu 1. ve 2. vizitlerde grup 1'de, grup 2'ye göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

LBL takiben komplikasyon oranı %3-18.8'tir ve en sık komplikasyon ağrı ve kanamadır<sup>16</sup>. Çalışmamızda toplam komplikasyon oranı %17.3 olarak tespit edildi. LBL sonrası ağrı en sık karşılaşılan komplikasyondur. Bazı çalışmalar LBL sonrası ilk 48 saat içinde hastaların %25-50'sinde orta düzeyde bir ağrı bildirmektedir<sup>17,18</sup>. Ağrı bazen sersemlik hissi, bulantı, titreme ve idrar retansiyonu ile ilişkili olabilir<sup>18</sup>. Analjezik kullanımı gerektiren ağrı ve ağrı ile ilişkili diğer semptomlar (idrar retansiyonu, senkop, sersemlik hissi, bulantı gibi) yaşayan hastaların LBL'den tatmin olma oranı düşmektedir<sup>16</sup>. Ağrıyı önlemek için LBL uygulaması esnasında dokunun tutularak test edilmesi önerilmektedir. Eđer işlemden hemen sonra ağrı varsa band çıkarılmalıdır<sup>19</sup>. Literatürde, MPFF uygulanmasının LBL tedavisi sonrası komplikasyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda LBL tedavisine MPFF eklenmesi işlem sonrası ağrı oranında bir gerilemeye neden olmuştur. Ancak bu gerileme istatistiksel olarak anlamlı değildi.İdrar retansiyonu erken dönemde ortaya çıkan bir komplikasyondur. Bu nedenle MPFF'nin idrar retansiyonu üzerine etisi olabileceği kanısında değiliz. MPFF'in LBL komplikasyonları üzerine etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığının aynı hasta grubuna tek başına MPFF verilerek tedavi edilen bir grup olmamasıdır. Bu durum MPFF etkileri üzerine daha net sonuçlar elde edilmesine engel olmuştur.

## Sonuç

LBL uygulanan hastalara MPFF eklenmesi, HH'da en sık semptom olan hematokezyanın daha erken kontrol altına alınmasını sağlar. LBL tedavisi sonrası MPFF ile tedaviye devam edilmesi hastaların anal bölge konforları üzerine olumlu yönde etkili olmaktadır.

## Kaynaklar

1. Gecim E.Hemorrhoidal Disease. Turk J Colorectal Dis 2011;21:145-159.
2. R.R. van Tol, J.Kleijnen, A.J.M.Watson, J.Jongen,D.F.Altomare et all. European Society of Coloproctology:guideline for haemorrhoidal disease. ColorectalDis. 2020 Jun;22(6):650-662.
3. Perera N, Liolitsa D, Iype S.Phlebotonics for haemorrhoids.Cochrane Database SystRev 2012;8:CD004322.
4. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favourably with rubber band ligation sand fiber alone in the management of bleeding haemorrhoids: randomized controlled trial. DisColonRectum2000; 43:66-69.

5. Khubchandani IT. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding for acute internal haemorrhoids. *TechColoproctol* 2001;5:57–58.
6. Struckmann JR, Nicolaidis AN. Flavonoids. A review of the pharmacology and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg in patients with chronic venous insufficiency and related disorders. *Angiology* 1994;45:419–428.
7. Labrid C. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg. *Angiology* 1994;45:524–530.
8. MacRae HM, McLeod RS. Comparison of hemorrhoid treatment modalities. A meta-analysis. *DisColonRectum* 1995; 38: 687-694
9. Beattie GC, Wilson RG, Loudon MA. The contemporary management of haemorrhoids. *ColorectalDis* 2002; 4: 450-454.
10. Gralnek IM, Ron-Tal Fisher O, Holub JL, Eisen GM. The role of colonoscopy in evaluating hematochezia: a population-based study in a large consortium of endoscopy practices. *Gastrointest Endosc.* 2013;77:410–418.
11. Mac Rae HM, Mac Leod RS. Comparison of hemorrhoids treatment modalities: a meta- analysis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:687- 94.
12. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg* 2000;87:868-72.
13. Caetano A C, Cunha C ,Arroja B ,Costa D, Rolanda C. Role of a Micronized Purified Flavonoid Fraction as an Adjuvant Treatment to Rubber Band Ligation for the Treatment of Patients With Hemorrhoidal Disease: A Longitudinal Cohort Study.*Ann Coloproctol* 2019;35(6):306-312.
14. Mentés BB, Görgül A, Tatlıcıoğlu, et al. Efficacy of calcium dobesilate in treating acute attacks of hemorrhoidal disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1489–95.
15. Changazi SH, Bhatti S, Choudary A Sr, Rajput MNA, Iqbal Z, Ahmed QA. Calcium Dobesilate Versus Flavonoids for the Treatment of Early Hemorrhoidal Disease: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2020 Aug 18;12(8):e9845.
16. Rubber band ligation of hemorrhoids: A guide for complications. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Sep 27;8(9):614-620.
17. Sajid MS, Bhatti MI, Caswell J, Sains P, Baig MK. Local anaesthetic infiltration for the rubber band ligation of early symptomatic haemorrhoids: a systematic review and meta-analysis. *Updates Surg.* 2015;67:3–9.
18. Hooker GD, Plewes EA, Rajgopal C, Taylor BM. Local injection of bupivacaine after rubber band ligation of hemorrhoids: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:174–179.
19. Khubchandani IT. A randomized comparison of single and multiple rubber band ligations. *Dis Colon Rectum.* 1983;26:705–708.