

Benign prostat hiperplazisine güncel tıbbi yaklaşımda fitoterapinin rolü var mı?

Dr. Ayhan Dirim, Dr. Hakan Özkardeş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Therapy with plant extracts has a very long historical background in medicine. In older times when watchful waiting or surgery were the only two options of treatment for benign prostatic hyperplasia, a "prostate pill" had been imagined as a very attractive means of therapy. Thus, plant extracts that were once used as traditional relief for urinary symptoms turned out to be prostate medications even before safe and effective medical treatment alternatives were introduced. Today, we have a considerable number of phytotherapeutic agents in the market yet remain to be scrutinized in terms of content, dosage, mechanism of action, effectiveness and safety. In this paper, we review the current status of phytotherapy in benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms complex.

ÖZET

Tıpta bitki özleri ile tedavi çok uzun bir tarihsel geçmişe sahiptir. Benign prostat hiperplazisinde tedavi olarak yalnızca gözle-yerek bekleme ve cerrahi şeklinde iki seçeneğin bulunduğu eski dönemlerde bir "prostat hapi" hep çok cazip bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Bu nedenle, idrar belirtilerinin düzeltilmesi için bir zamanlar geleneksel yöntemler olarak kullanılan bitki ekstraktları güvenli ve etkili tıbbi tedavi alternatiflerinin uygulamaya girmesinden de önce prostat ilaçları şekline dönüşmüştür. Bugün piyasada çok sayıda fitoterapötik ajan bulunmaktadır. Ancak bunların içerik, doz, etki mekanizması, etkinlik ve güvenlik açısından incelenmesi hala sürmektedir. Bu yazıda, fitoterapinin benign prostat hiperplazisi ve alt üriner sistem semptom kompleksindeki güncel durumu gözden geçirilmiştir.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve neden olduğu alt üriner sistem semptomları (AÜSS) yaşlanan erkekler için önemli bir sağlık sorunudur. Yaş arttıkça yükselen BPH görülme sıklığı 51-60 yaş aralığında yaklaşık %42 iken, 61-70 yaşlarda %70'lere ve 81-90 yaş aralığında ise %90'lar düzeyine ulaşmaktadır (1). Alt üriner sistemin boşaltma ve depolama ile ilintili belirtileri yaşam kalitesini de etkilemektedir. Bu nedenle tedavilerin yönlendirilmesinde amaç, yalnızca semptomların giderilmesi değil yaşam kalitesini de artırmak olmalıdır. Son yıllarda BPH tedavisinin cerrahi tedaviden medikal tedaviye doğru kaymakta olduğu görülmektedir (2). Bu durum, ileri yaş grubundaki hastalarda cerrahiye kısıtlayan ek morbiditelerinin bulunmasının yanında medikal tedavi seçeneklerinin artması ile ilişkilidir. Monoterapi veya kombinasyon olarak kullanılabilen iki ana tedavi grubu olarak beliren alfa-blokörler ve 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin etki mekanizmalarına özel yan etkileri halen kullanılmakta olan fitoterapötik ajanlara olan ilgiyi artırmıştır (2).

Fitoterapötik ajan (FTA) veya başka bir ifade ile bitki ekstraktlarının BPH tedavisinde kullanımı ilk kez 15'inci yüzyılda Mısır'da tanımlanmıştır (3). Fitoterapötikler günümüzde, özellikle Avrupa ülkeleri, Çin ve Japonya'da sıklıkla kullanılmaktadır (4). Amerika'da FTA kullanımı ise son 10 yılda bir artış göstermiştir. Almanya ve Avusturya'da hafif - orta şiddette AÜSS olan olgularda fitoterapi ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir ve fitoterapötikler BPH tedavisinde verilen tüm ilaçların %90'ını oluşturmaktadır (5). İtalya'da ise BPH için önerilen ilaç tedavilerinin yaklaşık yarısını fitoterapi oluşturmaktadır (6). Ülkemizde de son yıllarda oldukça fazla sayıda hastanın bu ajanları kullandığı ya da bu ajanlarla ilgili olarak hekiminden kullanımına yö-

nelik fikir alma ihtiyacı hissettiği bir gerçektir. Bu nedenle, söz konusu ajanlara en azından bu bakış açısıyla ilgi gösterilmesi ve bilgi edinilmesi kaçınılmaz bir hal almaktadır.

Bugün için kullanılmakta olan 30'dan fazla FTA bulunmaktadır (7). Kullanımın bu denli yaygın olması bu maddelerin doğadan elde edilmesi ve yan etkilerinin son derece düşük olmasının yanında hastaların yarar görmesine bağlanabilir (8). Diğer taraftan, FTA'ların kimyasal yapılarının ve etken maddelerinin tam olarak bilinmemesi önemli bir dezavantaj oluşturmaktadır. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılmadığı gibi uygulanacak standart tedavi dozunun ayarlanmasında da sorunlarla karşılaşmaktadır. Yine etkinliklerini değerlendirebilecek randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaların yetersiz olması ve uzun dönem etkinliklerinin net olarak ortaya konulamamış olması diğer dezavantajlardır (9).

Klinik pratikte en sık kullanılan ajanlar, *Serenoa repens* (*Saw palmetto*), *Pygeum africanum* (Afrika eriği), *Secale cereale* (*Rye-grass pollen*), *Hypoxis rooperi* (*South African star grass*), *Urtica dioica* (*Stinging nettle*) ve *Cucurbita pepo* (Balkabağı tohumu) olarak sıralanabilir (9). Bu ajanların genel etki mekanizmaları kısaca özetlendikten sonra her ajanın spesifik etki mekanizması ve bu ajanlarla yapılan klinik çalışmalar gözden geçirilecektir.

Etki mekanizmaları

Daha önce de belirtildiği gibi FTA'ların esas etki mekanizmaları belli değildir. Ancak içerdikleri kimyasal yapılardan hareketle olası etki mekanizmaları hakkında fikir edinilmeye çalışılmaktadır. En önemli bile-

“*Saw palmetto*’nun belirtileri düzeltilmede plaseboya üstün olduğunu gösteren çalışmaların yanında, aksini belirleyen çalışmalar da söz konusudur (18-22).”

şenleri fitosteroller, β -sitosteroller, yağ asitleri ve lektinler oluşturmaktadır (10). Buna paralel olarak *in vitro* çalışmalarda bu bileşenlerin 5-alfa redüktaz inhibisyonu, androjen blokajı, alfa-1 reseptör blokajı, prostaglandin sentez inhibisyonu ve Antienflamatuvar aktivite gibi biyolojik etkilere neden olabileceği ileri sürülmüştür (Tablo 1) (10). Etki mekanizmaları *in vitro* çalışmalarla ortaya konulmuş ise de *in vivo* olarak bu etkinliklerini gösteren inandırıcı bir kanıt bulunmamaktadır. Örneğin serum PSA düzeyi ya da prostat hacminin azaldığını gösteren yeterli sayıda klinik çalışma bulunmamaktadır. Bu bilgiden hareketle *in vivo* olarak 5-alfa redüktaz inhibisyonu etkisi ya da antiandrojenik aktivite göstermedikleri söylenebilir (10).

Serenoa repens (Saw palmetto)

Tedavide en sık kullanılan, en çok çalışma yapılmış FTA’dır. Botanikte *Sabal serrulata* ismiyle kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yaygın olarak bulunan bodur bir palmye ağacından elde edilmektedir. İlk olarak Kızılderililer tarafından testiküler atrofi, erektil disfonksiyon ve prostatik inflamasyon için kullanılmıştır (3). Bugün için özellikle Almanya ve Fransa gibi Avrupa ülkelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9). Fransa’da üretilen ve Permixon® adıyla satılan ajan en çok incelenmiş FTA’dır. Ülkemizde ise Prostagood® 160 mg’lık kapsül formuyla bulunmaktadır.

“2,939 hastayı kapsayan 18 randomize çalışma (16 çalışma çift kör, 13’ü plasebo kontrollü) değerlendirilmiş ve plaseboya kıyasla *Saw palmetto*’nun semptom skorunu, semptomları ve tepe akım hızını düzelttiği bildirilmiştir.”

Tablo 1. BPH tedavisinde kullanılan fitoterapötik ajanların olası etki mekanizmaları.

Antienflamatuvar etki	Kolesterol metabolizmasında değişiklik
Seks hormon bağlayıcı globülünde azalma	5-alfa redüktaz inhibisyonu
Büyüme faktörlerinin baskılanması	Antiandrojenik/östrojenik etkiler
Detrüsör fonksiyonunda düzelme	
Adrenerjik reseptör blokajı	

In vitro çalışmalarda tanımlanmış Antienflamatuvar, antiandrojenik ve pro-apoptotik olmak üzere üç etki mekanizmasından bahsedilmektedir (11). Antienflamatuvar etki, içerdiği asit lipofilik komponent yardımıyla *in vitro* olarak gösterilmiş olan siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz biyosentezlerinin inhibisyonuna bağlanmaktadır (11). Yine içerdiği aktif komponentin 5-alfa redüktaz inhibisyonu etkisi sayesinde testosteronun dihidrotestosterona dönüşümü engellenerek antiandrojenik etki ortaya çıkmaktadır. Bazı *in vitro* çalışmalarda, insan BPH dokusunda doza bağımlı olarak stroma ve epitelde 5-alfa redüktaz inhibisyonu yaptığı ileri sürülmüşse de, başka çalışmalarda bu etkinin finasteride kıyasla daha düşük olduğu ya da fizyolojik dozlarda hiç görülmediği saptanmıştır (12-14). Son olarak, apoptozisi indüklediği ve hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmekle birlikte, prostat hücre dizilerinin kullanıldığı *in vitro* bir çalışmada Permixon’un apoptozisi etkilemediği gösterilmiştir (13, 15). Dördüncü bir etki mekanizması olarak alfa-1 adrenerjik reseptörler yardımıyla gerçekleşen düz kas gevşemesinden bahsedilmekte ise de daha yeni kanıtlar *S. repens*’in alfa-1 reseptörleri *in vivo* olarak bloke etmediğini ortaya koymuştur (16).

Klinik çalışmalar

Klinik kullanımda *Saw palmetto*’nun yer aldığı oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak çalışmaların yöntemi, süresi ya da değerlendirilen parametrelerin standardize edilmemiş olması en önemli kusur olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü- BPH Konsültasyon Toplantısı bildirgesi BPH-AÜSS kompleksinin medikal tedavisine ilişkin çalışma standartlarını prospektif, plasebo ya da standart tedaviye randomize edilmiş ve en az 12 ay takip süresi bulunan değerlendirmeler olarak tanımlamaktadır (17). *Saw palmetto*’nun belirtileri düzeltilmede plaseboya üstün olduğunu gösteren çalışmaların yanında, aksini belirleyen çalışmalar da söz konusudur (18-22). Tepe idrar akım hızları (*Qmax*) ve uluslararası prostat semptom skorları (*IPSS*) açısından bakıldığında da farklı

sonuçlar bildirilmektedir (18-22). Ancak bu çalışmalar içerisinde yalnızca Bent ve arkadaşlarının çalışması yöntem ve izlem süresi bakımından WHO-BPH ölçütlerine uygun gibi görünmektedir. Toplam 225 hastayı içeren bu çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada *Saw palmetto* ile plasebo grupları 12 aylık tedavi sonrasında standardize edilmiş parametrelerle (*Qmax* ve *IPSS*) karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bu iki parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (22). Aynı çalışmada PSA, prostat volümü, rezidüel idrar miktarı ve yaşam kalitesi de değerlendirilmiş ve yine gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Urtica dioica gibi başka bir FTA ile kombine edilerek (160 mg *Saw palmetto*, 120 mg *Urtica*; PRO 160/120) sinerjistik etki hedeflenen çalışmalar da söz konusudur. Bu amaca yönelik olarak yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada plaseboya kıyasla *IPSS*’de anlamlı bir azalma (6 puana karşı 4 puan) gösterilmiştir (23). Başka bir çalışmada PRO 160/120 tedavisi ile iki yıl sonunda başlangıç düzeylerine göre total *IPSS*’de %53, *Qmax* ve ortalama akım hızında %19 ve rezidüel idrar miktarında %44 azalma bildirilmiştir (24). PRO 160/120 kombinasyon tedavisinin finasterid ile karşılaştırıldığı plasebo kontrollü olmayan bir çalışmada *Qmax* ve *IPSS*’de benzer sonuçlar elde edilmiştir (25). Yine *Saw palmetto*’yu tamsulosin ve finasterid ile karşılaştıran çalışmalarda özellikle *IPSS* ve *Qmax* açısından arada anlamlı fark olmadığı bildirilmektedir (26-29). Ancak *Saw palmetto*’nun finasterid ile karşılaştırıldığı 6 ay takip süreli 1,098 hastayı kapsayan plasebo kontrollü olmayan randomize bir çalışmada *IPSS*’deki düşüş her iki kolda da yakın değerlerde iken (*Saw palmetto* 6.2 puan, finasterid 6.6 puan), *Qmax* açısından finasterid kolunda anlamlı bir artış saptanmıştır (*Saw palmetto* 2.1 mL/s, finasterid 2.8 mL/s) (30). Tamsulosin ile *Saw palmetto*-tamsulosin kombinasyonunun kıyaslandığı çalışmalarda kombinasyon tedavisinin bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir (28, 31). Aslında FTA’lar ile farklı sonuçlar bildiren oldukça fazla sayıda çalışma ile karşılaşmak mümkündür. Cochrane veritabanı sisteminden 2000, 2002 ve 2009 yıl-

larında *Saw palmetto* ile ilgili olarak derlenen bilgiler bulunmaktadır. İlk gözden geçirmede 2,939 hastayı kapsayan 18 randomize çalışma (16 çalışma çift kör, 13'ü plasebo kontrollü) değerlendirilmiş ve plaseboya kıyasla *Saw palmetto*'nun semptom skorunu, semptomları ve tepe akım hızını düzelttiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, finasterid ile kıyaslandığında semptom skoru ve tepe akım hızları açısından benzer sonuçlar elde edilmektedir (32). İki yıl sonra 230 hasta ve 3 yeni çalışma ilavesiyle (toplam 3,169 hasta; 21 çalışma, 18'i çift kör) yapılan yeni değerlendirmede benzer sonuçlar elde edilmiştir (33). Aradaki dönemde veritabanına 9 yeni çalışma ile 2,053 hasta eklenmiştir. Böylece 2009'da, 26'sı çift kör 30 çalışma ve toplam 5,222 hasta değerlendirildiğinde, *Saw palmetto*'nun IPSS açısından plasebo, tamsulosin ve finasteride üstün olmadığı belirtilmekte, noktüriyi azaltma açısından ise plasebodan daha iyi olduğu, ancak tamsulosin ve finasteride göre farklı etki oluşturmadığı görülmektedir. Ayrıca, tepe ve ortalama akım hızları ile prostat hacmi bakımından plasebodan üstün olmadığı belirtilmektedir (34).

Doz ve güvenlik

BPH tedavisi için verilen ilaçlar 1-2 dekat boyunca kullanılmaktadır. Bu nedenle ilaçların uzun dönem etkilerinin yanında yan etki profillerinin de bilinmesi gerekmektedir. Çalışmaların çoğunda *Saw palmetto* günde 2 kez 160 mg olmak üzere toplam 320 mg olarak kullanılmıştır (9). *Saw palmetto*'nun yan etki ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirildiği 40 makaleyi (26 randomize kontrollü, 4 randomize olmayan kontrollü, 6 kontrollü olmayan, 4 olgu sunumu) kapsayan sistematik bir derlemede yan etkilerin hafif düzeyde ve plaseboya benzer olduğu belirtilmektedir (35). En sık rastlanan yan etkiler karın ağrısı, diyare, bulantı, baş ağrısı, halsizlik, libido azalması ve rinit olarak bildirilmiştir. Daha ciddi yan etkiler olan serebral hemoraji ve ölüm tek olgular olarak bulunmaktadır. Yine kanama zamanını uzatarak cerrahi komplikasyon olasılığını artırdığını belirten bir olgu sunumunun yanında, kronik alkolizm öyküsü olan 55 yaşındaki erkek hastada pankreatiti indüklediği bildirilmiştir (36, 37). Seksüel disfonksiyon olasılığının finasteride kıyasla daha düşük, plasebo ile benzer oranlarda olduğu belirtilmektedir (22, 38). Ayrıca, herhangi bir ilaç etkileşimine ait kanıt bulunmamaktadır (35).

Pygeum africanum (Afrika eriği)

Geleneksel olarak Afrika erik ağacı kabuğu toplanıp toz haline getirilerek genitoüriner semptomları düzeltmek için çay halinde içil-

mektedir (7). Bu ajan Avrupa'da 35 yıldan fazla süredir hafif-orta şiddetli alt üriner sistem belirtileri bulunan hastalarda Tadenan® ticari ismiyle kullanılmaktadır (39). Aktif madde olarak fitosterol (özellikle β -sitosterol) ve uzun zincirli yağ alkollerini içermektedir (7). Etki mekanizması *S. repens*'e yakın benzerlik göstermektedir. Antiinflamatuvar, antiandrojenik etkiler ve büyüme faktörlerinin inhibisyonu yanında mesane hiperaktivitesini baskılayarak etkinlik gösterdiği belirtilmektedir (9, 40) Tadenan®, fibroblast ve epidermal büyüme faktörlerinin uyarıcı etkilerini inhibe ederek insan prostat miyofibroblast ve fibroblast kültürlerinin bazal büyümesini baskılamaktadır (41, 42). Antiinflamatuvar etkisiyle ilgili olarak insan polimorfonükleer hücre kültürlerinde lökotrien sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (43). En güçlü veriler antiandrojenik etkiyle ilişkilidir. Tadenan® dihidrotestosteron (DHT) ile etkileşime girerek, DHT'un miksiyon üzerine olan obstrüktif etkisini azaltmakta ve prostat ağırlığını düşürmektedir. Tadenan®, DHT tedavisinden önce, eşzamanlı ya da DHT tedavisinden sonra da uygulansa DHT'un miksiyon üzerine olan etkilerini baskılamaktadır (44, 45).

Klinik çalışmalar

Ishani ve arkadaşları, 2000 yılında 18 klinik çalışmayı içeren bir meta-analiz yayımlamışlardır. Toplam 1,562 hastayı kapsayan en az 30 gün takip süresi bulunan bu çalışmada *P. africanum*'un tek başına ya da başka bir FTA ile kombinasyonu plasebo ya da aktif farmakolojik tedavi seçenekleriyle karşılaştırılmıştır. Semptom düzelmesi, noktüri sayısı, *Qmax* ve rezidüel idrar hacmi şeklindeki dört parametrenin ele alındığı çalışmalarda *P. africanum*'un plaseboya kıyasla daha üstün olduğu belirtilmektedir (39). Buna karşın Melo ve arkadaşları, *P. africanum* ile *Urtica dioica*'yı kombine ettikleri bir çalışmada kombinasyonla dahi klinik ve ürodinamik etkilerin plasebodan üstün olmadığını bildirmişlerdir (46).

Doz ve güvenlik

Pygeum africanum ekstreleri günde 75 ile 200 mg arasında değişen dozlarda kullanılmaktadır. Tadenan®'in günde 2 kez 50 mg ya da tek doz 100 mg olarak kullanıldığı bir çalışmada etkinlik ve güvenlik açısından bir farklılık saptanmamıştır (47). Yan etkiler plasebodan farklı değildir ve en sık gastrointestinal yakınmalar görülmektedir (39).

Secale cereale (Rye-grass pollen)

Çavdar çayırı poleni şeklinde ifade edilebilir. Özellikle Batı Avrupa, Japonya, Kore ve Arjantin'de yaygın olarak kullanılmakta-

dır (48). Suda ve asetonda eriyebilen polen ekstreleri şeklinde bulunmaktadır. Asetonda eriyebilen formunun β -sterol içerdiği saptanmıştır (5). Cernitin® ya da Cernilton® ticari isimleriyle kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış ise de *in vitro* çalışmalarda alfa-reseptör blokajı sonucunda düz kas gevşemesi olduğu, prostatik hücre büyümesinin baskılandığı ve antiandrojenik etki olduğu gösterilmiştir (49-51).

Klinik çalışmalar

MacDonald ve arkadaşlarının, 2000 yılında yayımladıkları 4 adet çalışmayı içeren sistematik derlemeden daha güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bunlardan 2 çalışma plasebo kontrollü, 2 çalışma karşılaştırmalıdır, 3'ü çift kördür. Çalışmaların süresi kısadır (< 24 hafta) ve toplam 444 hastayı kapsamaktadır (48). Cernilton® ile hastaların %70'inde, plasebo ile %29'unda semptomatik rahatlama bildirilmiştir. Tadenan® (*Pygeum africanum*) ile karşılaştırıldığı çalışmada ise başlangıca göre obstrüktif ve irritatif semptom skorunda Cernilton® ile %60, Tadenan® ile %40 düzleme bildirilmiştir. Plaseboya göre noktüri sayısını belirgin olarak düşürdüğü, ancak gerek karşılaştırıldığı ajanlarla gerekse plaseboyla kıyaslandığında *Qmax*, miksiyon sonrası rezidü miktarı ve prostat volümünü anlamlı düzeyde değiştirmediği vurgulanmaktadır (48).

Doz ve güvenlik

Etkin ve güvenilir dozun belirlenmeye çalışıldığı bir çalışmada Cernilton®'un günde 2 kez 750 mg şeklinde kullanımının günde 2 kez 350 mg'a kıyasla daha etkin olduğu, toksisite ve yan etki açısından bir farklılık oluşmadığı ifade edilmektedir (52). Yan etki profili plaseboya yakındır (9).

Hypoxis rooperi (South African star grass)

Güney Afrika yıldız otundan elde edilmektedir. Aktif bileşen olarak β -sitosterol içermektedir (7). Harzol® ya da Azuprostat® ticari isimleriyle kullanılmaktadır (7, 9). Beta-sitosterol bileşeninin prostat üzerine olan etkileri bilimemle birlikte *H. rooperi*'nin prostaglandin sentezini engelleyerek Antiinflamatuvar etki gösterdiği, prostat büyümesini doğrudan baskıladığı, antiandrojenik ya da antiöstrojenik etkileri yanında seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerini azaltabileceği ileri sürülmüştür (3).

Klinik çalışmalar

Berges ve arkadaşlarının Harzol® kullanan 200 hastayı kapsayan 6 ay izlem süreli çift kör plasebo kontrollü çalışmasında IPSS'deki

“FTA kullanımını ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerin standardize edilmemiş olması bulguları kuşkuda bırakmaktadır.”

düşüş (2.3 puana karşı 7.4 puan) ve *Qmax* artışı (4 mL/s) plasebodan belirgin olarak üstün bulunmuştur (53). Klippel ve arkadaşları ise Azuprostat® kullandıkları çift kör plasebo kontrollü çalışmalarında, 6 ay sonunda IPSS'de plasebodaki 2.8 puana karşı ilaçla 8.2 puan düşüş; ve *Qmax*'da 8.8 mL/s'lik çarpıcı bir artış bildirmişlerdir (54). Yine 1999'da yayımlanan ve 4 adet randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmayı içeren sistematik bir derlemede plaseboya göre 4.9 puan IPSS azalması ve 3.9 mL/s *Qmax* artışı bildirilmektedir (55).

Doz ve güvenlik

En sık önerilen doz şeması günde 1 kez 125 ya da 250 mg'dır (9). Yan etkiler oldukça hafif düzeydedir (55).

Urtica dioica (Stinging nettle)

İsırgan otu olarak bilinmektedir ve özellikle Almanya'da sıklıkla kullanılmaktadır (7).

Suda ve alkolde eriyen formları bulunmaktadır. Etki mekanizması testosteronun DHT'ya dönüşümünü engelleyerek prostatik büyüme faktörünü baskılamasına dayandırılmaktadır (3).

Klinik çalışmalar

Bu ajanın *S. repens* ile kombine kullanıldığı (PRO 160/120) çalışmalara yukarıda değinilmişti. Monoterapi ile 246 hastanın 12 aylık izlemine içeren plasebo kontrollü bir çalışmada IPSS'de plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş (4.7 puana karşı 5.7 puan) belirtilirken, *Qmax*, miksiyon sonrası rezidü miktarı ve yaşam kalitesi bakımından plaseboya benzer sonuçlar bildirilmektedir (56).

Doz ve güvenlik

Serenoa repens ile kombinasyonunda 120 mg doz kullanılırken, son değinilen çalışmada günde 459 mg olarak kullanılmıştır (56).

Cucurbita pepo (Pumpkin seed)

Dilimize bal kabağı tohumu şeklinde çevrilebilir.

Klinik çalışmalar

WHO-BPH ölçütlerine uyan tek çalışma bulunmaktadır. Plasebo kontrollü, 12 ay izlem süresi bulunan ve 476 hastayı içeren bu çalışmada plaseboyla kıyaslandığında IPSS'deki düşüş (5.5 puana karşı 6.7 puan) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak *Qmax*, miksiyon sonrası rezidü miktarı,

yaşam kalitesi ve prostat volümü açısından plaseboya benzer sonuçlar elde edilmiştir (57).

Doz ve güvenlik

Bu çalışmada ajan tek doz 500 mg şeklinde kullanılmıştır.

Son söz

Fitoterapötik ajanların BPH-AÜSS kompleksinde oldukça yaygın şekilde kullanıldığı bir gerçektir. Bu ajanlar çoğu zaman hekim önerisiyle değil, belki de entelektüellerde daha fazla olmak üzere, kullanan kişilerin başkalarına tavsiyesiyle alınmaktadır. Bu kullanımların tümüyle göz ardı edilemeyeceği açıktır. FTA kullanımını ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda kullanılan yöntemlerin standardize edilmemiş olması bulguları kuşkuda bırakmaktadır. Ölçütlerin heterojen olması meta-analizlerin yapılmasını büyük ölçüde engellemektedir. Bir başka sorun, bitki ekstraktları söz konusu olduğunda gerçek doz ve etken madde içeriğinin tam olarak bilinmemesidir. Bu belirsizliklerin giderilmesini hedefleyen çalışmalarda artış dikkat çekicidir. Bu çalışmaların sonuçları olmaksızın FTA kullanımının yüksek kanıt düzeyi ve öneri derecesiyle tavsiye edilmesi olanaklı görünmemektedir. Yine de, hastalardaki kullanımın sorgulanması ve etkilerin gözlenmesi hastaların uygun şekilde yönlendirilmesi bakımından önemli görünmektedir.

Kaynaklar

1. Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *Curr Opin Urol.* 2006; 16: 5-10.
2. Clifford GM, Farmer RD. Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol.* 2000; 38: 2-19.
3. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996; 48: 12-20.
4. Zegarra L, Vaisberg A, Loza C, Aguirre RL, Campos M, Fernandez I, Talla O, Villegas L. Double-blind randomized placebo-controlled study of Bixa orellana in patients with lower urinary tract symptoms associated to benign prostatic hyperplasia. *Int Braz J Urol.* 2007; 33: 493-501.
5. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol.* 1996; 78: 325-336.
6. Di Silverio F, Flammia GP, Sciarra A, Caponera M, Mauro M, Buscarini M, Tavani M, D'Eramo G. Plant extracts in benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol.* 1993; 45: 143-9. Review.
7. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I, MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutr.* 2000; 3: 459-72.
8. Thompson IM. Alternative medicine and benign prostatic hyperplasia. *AUA News* 1998, pp 3.
9. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179: 2119-25. Review.
10. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2008; 18: 16-20. Review.
11. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004; 172: 1792-9. Review.
12. Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; 28: 300-6.
13. Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004; 61: 73-80.
14. Rhodes L, Primka RL, Berman C, Vergult G, Gabriel M, Pierre-Malice M, Gibelin B. Comparison of finasteride (Proscar), a 5 alpha reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5 alpha reductase inhibition. *Prostate* 1993; 22: 43-51.
15. Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, Colombel M, De La Taille A, Lefrère Belda MA, Abbou CC, Raynaud JP, Chopin DK. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEr, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000; 45: 259-66.
16. Goepel M, Dinh L, Mitchell A, Schäfers RF, Rübber H, Michel MC. Do saw palmetto extracts block human alpha1-adrenoceptor subtypes in vivo? *Prostate* 2001; 46: 226-32.
17. Denis L, McConnell J, Yoshida O. The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction. In: Denis L, Griffiths K, Khoury S, editors. Fourth International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). Paris: SCI; 1998; 669-84.
18. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA.* 1998; 280: 1604-9.
19. Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2004; 93: 751-6.

20. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001; 58: 960-4; discussion 964-5.
21. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostatic hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2003; 92: 267-70.
22. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2006; 354: 557-66.
23. Lopatkin N, Sivkov A, Walther C, Schläfke S, Medvedev A, Avdeichuk J, Golubev G, Melnik K, Elenberger N, Engelmann U. Long-term efficacy and safety of a combination of sabal and urtica extract for lower urinary tract symptoms--a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *World J Urol.* 2005; 23: 139-46.
24. Lopatkin N, Sivkov A, Schläfke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U. Efficacy and safety of a combination of Sabal and Urtica extract in lower urinary tract symptoms--long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39: 1137-46.
25. Sökeland J, Albrecht J. Combination of Sabal and Urtica extract vs. finasteride in benign prostatic hyperplasia (Aiken stages I to II). Comparison of therapeutic effectiveness in a one year double-blind study. *Urologe A* 1997; 36: 327-33.
26. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol.* 2002; 41: 497-506.
27. Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMAL study subset analysis. *Eur Urol.* 2004; 45: 773-9.
28. Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 2007; 39: 879-86.
29. Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol.* 2005; 48: 269-76.
30. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marencak J, Perier A, Perrin P. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231-40.
31. Glemain P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G; Groupe de l'essai OCOS. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol.* 2002; 12: 395-403.
32. Wilt T, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Mulrow C, Lau J. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD001423. Review.
33. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3): CD001423. Review.
34. Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (2):CD001423. Review.
35. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, Ernst E. *Serenoa repens* (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf.* 2009; 32: 637-47.
36. Cheema P, El-Mefty O, Jazieh AR. Intraoperative haemorrhage associated with the use of extract of Saw Palmetto herb: a case report and review of literature. *J Intern Med.* 2001; 250: 167-9.
37. Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J.* 2006; 99: 611-2.
38. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD001423.
39. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ. *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med.* 2000; 109: 654-64.
40. Andro MC, Riffaud JP. *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience. *Curr Ther Res.* 1995; 56: 796-817.
41. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997; 32: 22-27.
42. Boulbès D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F, Magous R. *Pygeum africanum* extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. *BJU Int.* 2006; 98: 1106-13.
43. Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, Delacroix D, Dupont C, Hedef N, Borgeat P. Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxigenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1994; 9: 285-90.
44. Choo MS, Bellamy F, Constantinou CE. Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology* 2000; 55: 292-8.
45. Yoshimura Y, Yamaguchi O, Bellamy F, Constantinou CE. Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology* 2003; 61: 474-8.
46. Melo EA, Bertero EB, Rios LA, Mattos D Jr. Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol.* 2002; 28: 418-25.
47. Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of *Pygeum africanum* extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension. *Urology* 1999; 54: 473-8.
48. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int.* 2000; 85: 836-41.
49. Kimura M, Kimura I, Nakase K, Sonobe T, Mori N. Micturition activity of pollen extract: contractile effects on bladder and inhibitory effects on urethral smooth muscle of mouse and pig. *Planta Med.* 1986; 52: 148-51.
50. Nakase S, Takenaka K, Hamanaka T, Kimura M. Effects of Cernilton pollen-extract on the urethral smooth muscle and diaphragmatic neuromuscular specimen. *Folio Pharmacol Jpn.* 1988; 91: 385-92.
51. Habib FK, Ross M, Buck AC, Ebeling L, Lewenstein A. In vitro evaluation of the pollen extract, cernitin T-60, in the regulation of prostate cell growth. *Br J Urol.* 1990; 66: 393-7.
52. Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008; 14: 533-7.
53. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1529-32.
54. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp B. A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group. *Br J Urol.* 1997; 80: 427-32.
55. Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.* 1999; 83: 976-83.
56. Schneider T, Rübber H. Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months. *Urologe A* 2004; 43: 302-6.
57. Bach D, und der interdisziplinärer Arbeitskreis Prostata. Placebokontrollierter Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000; 40: 437-43.