

Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi

Dr. Kamil Çam

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Düzce

ABSTRACT

Phytotherapy is widely utilized in the medical management of benign prostatic hyperplasia especially in European countries. It is also quite probable that phytotherapy will increasingly be preferred in Turkey. There are various clinical trials indicating certain clinical efficacy of these botanical compounds over placebo. However, majority of these studies has major shortcomings regarding the appropriate scientific methods. In fact, the major drawback of phytotherapy is the presence of complex chemical structures without the standard dose formulations. Therefore, the mechanisms of action have not clearly been defined. Nevertheless, urologists should have sufficient background information about phytotherapy considering its widespread popularity. Long-term, placebo controlled, double blind, randomized clinical trials are required to establish definitive conclusions about phytotherapy in the management of lower urinary tract symptoms.

ÖZET

Fitoterapi, benign prostat hiperplazisinde özellikle Avrupa ülkelerinde çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde de kullanımının giderek artması uzak bir ihtimal değildir. Plasebodan üstün olduğuna dair klinik çalışmalar mevcut olsa da, bu tür çalışmaların çoğu yöntemsel açıdan ciddi eksiklikler taşımaktadır. Aslında fitoteröpatik ajanlarla ilgili en önemli sorun kompleks kimyasal yapıları, etken maddelerin net olarak bilinmemesi, standart doz uygulamalarının zor olması, dolayısıyla etki mekanizmalarının da kesin olarak aydınlatılamaması gibi faktörlerdir. Yine de yaygın kullanımları nedeniyle ürologların bu ajanlarla ilgili temel bir bilgi sahibi olmaları gerekliliği ve kesin kanaat için çift-kör, plasebo kontrollü, uzun dönem, randomize çalışmalara gereksinim duyulduğu aşikardır.

Giriş ve genel bilgiler

Benign prostat hiperplazisi (BPH) halk sağlığı açısından özellikle gelişmiş ülkelerde ileri yaş erkekler için en önemli sağlık sorunudur. BPH tedavisinde sıklıkla yakınmaların hafifletilmesi asıl amaç olarak uygulanmaktadır (1,2). Dolayısıyla hastaların semptom şiddetini azaltan, daha doğru bir ifadeyle yaşam kalitesini yükseltebilen her türlü yaklaşımın BPH tedavisinde yeri olabileceğini savunmak yanlış bir yaklaşım değildir. Bu açıdan dikkate alınması gereken diğer bir husus özellikle batı toplumlarında nüfusun yaşlanmasıdır. Bu da beraberinde kronik hastalıkların ve komplikasyonlarının çok daha sık görülmesini; buna paralel olarak prostat ameliyatları da dahil olmak üzere girişimsel tedavilerin gerçekleştirilmesini zorlaştırmaktadır. Nitekim BPH'nın tedavi dağılımında son yıllarda çok çarpıcı değişiklikler dikkati çekmektedir. Hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması ve buna paralel olarak yeni moleküllerin geliştirilmesiyle de cerrahi tedaviden medikal tedaviye doğru bir yönelim oldukça kaydedeğerdir (3). Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde prostatektomi sayısında belirgin düşüşler dikkati çekmektedir (4). Aslında yıllar içerisinde tanı konan BPH sayısı giderek artarken, cerrahi tedavi alan sayı azalmış ve medikal tedavi oranı oldukça artmıştır (5). Dolayısıyla "medikal tedavi artık BPH'da ana tedavi olmuştur" yaklaşımı yanlış bir değerlendirme değildir. Fitoterapi de BPH'da bir medikal tedavi aracı olarak önemli bir yere sahiptir. En kısa ifadeyle ilaç tedavisi olarak bitkilerin veya bitki özlerinin kullanılması olarak tanımlanan fitoterapi özellikle yine

batı toplumlarında çok popülerdir. Amerika Birleşik Devletleri'n de cerrahi tedavi uygulanmayan hastalarda ciddi bir oranda, beyazlarda ve eğitimlilerde daha fazla olmak üzere, hatta önemli oranda diğer bilinen ajanlarla birlikte fitoterapi kullanılmaktadır (6). Özellikle Almanya'da BPH tedavisinde fitoterapinin çok önemli bir ağırlığı söz konusudur (5). Dolayısıyla fitoteröpatik ajanların BPH'da çok önemli

"Amerika Birleşik Devletleri'n de cerrahi tedavi uygulanmayan hastalarda ciddi bir oranda, beyazlarda ve eğitimlilerde daha fazla olmak üzere, hatta önemli oranda diğer bilinen ajanlarla birlikte fitoterapi kullanılmaktadır (6). Özellikle Almanya'da BPH tedavisinde fitoterapinin çok önemli bir ağırlığı söz konusudur (5). Dolayısıyla fitoteröpatik ajanların BPH'da çok önemli bir yere sahip olduğu ve her ürologun bu ajanlarla ilişkili temel bir bilgiye sahip olması gerekliliği aşikardır."

Tablo 1. Bazı fitoteröpatik ajanların tahmin edilen etken maddeleri ve etki mekanizmaları

<i>Bitki</i>	<i>Aktif Maddeler</i>	<i>Ticari Marka</i>	<i>Etki Mekanizması</i>
Saw palmetto (<i>Serenoa repens</i>)	Yağ asitleri Steroller	Permixon	Antiandrojen Antiinflamatuvar Pro-apoptotik Düz kas gevşemesi
African prune (<i>Pygeum africanum</i>)	β -sitosterol Yağ alkolleri Yağ asitleri	Tadenan	Antiandrojen Büyüme faktörü inhibisyonu Antiinflamatuvar
Rye grass polen (<i>Secale cereale</i>)	β -sterol	Cernilton	Antiandrojen Prostaglandin inhibitörleri Lökotrien sentez Düz kas gevşemesi
South African star grass (<i>Hypoxis rooperi</i>)	β -sitosterol	Harzol	Antiinflamatuvar Antikolesterol Antiandrojen
Pine flower spruce (<i>Pinus picea</i>)	β -sitosterol	Azurusat Azuprostat	Antiinflamatuvar Antikolesterol Antiandrojen

bir yere sahip olduğu ve her üroloğun bu ajanlarla ilişkili temel bir bilgiye sahip olması gerekliliği aşıkardır.

Aslında BPH'da bitkisel ürünler çok eskilerden beri kullanılmaktadır. Günümüzde de 30 kadar ürünün bu amaçla kullanılabileceği ifade edilmektedir (5,7). Ancak birkaç tanesi yaygın olarak bilinmektedir. En azından fitoteröpatik ajanlardan bu sık kullanılanlarının, internet aracılığıyla bilgi paylaşımının son derece kolay olduğu çağda, hastalar tarafından da gündeme getirilebileceği akılda bulundurulmalıdır. Kaldı ki ülkemizde bu ajanlardan reçete edilebilen formlarının da mevcut olduğu, çeşitli marketlerde ve ec-

zahanelerde ulaşma imkanının söz konusu olduğu bilinmektedir. Hatta internet ortamında dahi ticaretinin yapılmakta olduğu, resmi izinlerin alındığının beyan edildiği görülmektedir. Öte yandan, ilaç teknolojisindeki son derece çarpıcı gelişmelere, hastalıkların patofizyolojilerinin moleküler düzeyde dahi giderek aydınlatılmasına ve bu noktayı hedef alabilen ajanların geliştirilmesine rağmen fitoterapi de giderek artan bir talep ile karşımıza çıkmaktadır. Bunda aslında birçok ilacın doğadan elde edildiğinin bilinmesi, insanoğlunun eskiye ve doğal preparatlara olan eğiliminin artması, ilaçlara karşılık bu bitkisel ajanların son derece az yan etkilerinin oluşabileceğine inanılması ve ticari faaliyetler ile reklamların etkisi gibi faktörler nedeniyle fitoteröpatik ajanların giderek yaygınlaşması sonucunu doğurmaktadır. Bütün bu gerekçelerle ürologların; kendilerinin en önemli hasta grubunu oluşturan BPH'da güncel olan bu fitoterapi seçenekleri ve uygulamadaki özellikleri hakkında temel bir bilgiye sahip olmaları bir zorunluluk oluşturmaktadır. Aşağıda yaygın olarak kullanılan fitoteröpatik ajanlar hakkında temel bilgiler ve klinik çalışmalar özetlenmiştir. Bu ajanların etki mekanizmaları ile ilgili sorunlar, klinik çalışmaların sonuçlarının yanısıra genel anlamda bu çalışmaların handikapları da belirtmeye çalışılmıştır. Ancak bu ajanların birebir Türkçe karşılıklarını bulabilmek mümkün olmadığından orijinal isimleri kullanılmış, yine de bazılarında en yakın Türkçe karşılığı bir fikir vermesi amacıyla belirtilmiştir.

Etki mekanizmaları

Fitoteröpatik ajanların yüzyıllardır kullanılmasına rağmen etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir (5,7). Aslında bu konuda en önemli sorun bitkisel kökenli ajanlarda veya bitki özlerinde çok fazla farklı birleşimin bulunmasıdır. Bunların ticari ürünlerinde de çok farklı birleşimlerle, hatta birbirleriyle kombinasyonları mevcuttur. Dolayısıyla bunlar arasından hangisinin aktif ajan olduğunun tayini son derece zordur. Aynı şekilde aktif maddenin doz tayininin de tespit edilmesi sıkıntılıdır. Buna paralel olarak standart medikal ajanlarla birebir doz ilişkili karşılaştırmalı bir çalışma da mümkün olamamaktadır. Bu gerekçelerle yaygın kullanılan fitoteröpatik ajanlar ile ilgili olarak kompleks kimyasal yapılarındaki çok sayıda birleşimden, aktif madde olarak bir veya birkaç tanesi tahmin edilebilmekte ve buna bağlı etki mekanizmaları yine tahmin statüsünde ileri sürülmektedir. Özet olarak fitoteröpatik ajanların içerdiği aktif maddelerin genellikle sterol, estrogen ve terpenoid yapısında olduğu kabul edilmektedir (5,7). Dolayısıyla etki mekanizmalarının da genellikle antiandrojen, antikolesterol ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (5,7). Tablo 1'de sık kullanılan fitoteröpatik ajanlar için tahmin edilen etken maddeleri ve buna paralel etki mekanizmaları özetlenmiştir. Son olarak fitoterapi ile ilgili olarak etki mekanizması açısından plasebo etkisi de sayılabilir.

“Özet olarak fitoteröpatik ajanların içerdiği aktif maddelerin genellikle sterol, estrogen ve terpenoid yapısında olduğu kabul edilmektedir (5,7). Dolayısıyla etki mekanizmalarının da genellikle antiandrojen, antikolesterol ve antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (5,7).”

“Bazı çalışmalarda saw palmettonun gerek 5α-reduktaz inhibitörleri gerekse de α-adrenerjik antagonistler ile olmak üzere bilinen standart medikal tedavi ajanlarıyla karşılaştırılmalı çalışmaları da mevcuttur. Finasterid ile karşılaştırıldığı 1000 hasta üzerindeki randomize çalışmada saw palmetto IPSS ve üroflovetri açısından eşdeğer bulunmuş, ancak özellikle seksüel yan etkiler açısından ciddi avantaj sağladığı ifade edilmiştir”

Klinik çalışmalar ile ilgili genel sorunlar

BPH tedavisinde kullanılan fitoteröpatik ajanların araştırıldığı klinik çalışmaların değerlendirilmesinde de ciddi sorunlar mevcuttur (5,7). Bunların en önemli sebebi aslında yukarıda bahsedildiği üzere kimyasal yapılarının kompleks olması, bunlar içerisinde etken madde tayininin zor olması ve yine etken maddeler ile ilgili standart bir doz kullanılmasının ve karşılaştırılmasının mümkün olmaması klinik çalışmaların da geçerliliğini sorgular hale getirmektedir. Buna ilave olarak geniş hasta sayılarını içeren plasebo kontrollü, çift-kör randomize çalışmaların olmaması en önemli handikap olarak karşımıza çıkmaktadır. Randomize çift-kör olmayan ve bir de plasebo etkisini göz ardı eden çalışmaların bilimsel geçerliliğinin sınırlı kalacağı muhakkaktır. Öte yandan özellikle eski tarihli çalışmalarda günümüzde yaygın kullanılan semptom skoru, üroflovetri gibi ölçüklerin kullanılmaması bu çalışmaların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Diğer önemli sorunlar olarak; mevcut çalışmaların genellikle kısa sürelerle dayanması ve özellikle üroflovetri ve/veya Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS) değerleri açısından pozitif bulgu vermeyen çalışmaların yayınlanmamış olma ihtimali sayılabilir.

Fitoteröpatik ajanlar

1. Saw palmetto

Saw palmetto (*Serenoa repens*) BPH'da en çok kullanılan fitoteröpatik ajandır (7). Bu bit-

ki, bodur bir palmiye ağacı türüdür ve genel olarak da Amerika Birleşik Devletleri'ne özgüdür. BPH tedavisinde özellikle Avrupa'da son derece popülerdir. Almanya ve Fransa'da BPH tedavisinde kullanımlarına dair resmi onamları mevcuttur (7).

Kimyasal içerik olarak β-sitosterol gibi yağ asitleri ve sterollerden oluşan bir tür lipid özüdür (5). Dolayısıyla aktif maddelerin steroid özellikli olduğu ve genel anlamıyla antiandrojen özellik taşıdığı düşünülmektedir. Ancak etki mekanizması ile ilgili son derece geniş bir spektrum söz konusudur. İn vitro olarak Siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz sentezini inhibe ettikleri gösterilmiş olup, bu sayede antiinflamatuvar etki gösterdikleri savunulmuştur (8). 5α-reduktaz inhibitörlerine benzer şekilde testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke ettikleri belirtilmiştir (9). İlginç olarak bu ajanın apoptozu indüklediği ve hücre büyümesini ise baskıladığı ileri sürülmüştür (10). Yine in vitro çalışma olarak düz kas gevşemesi sağladıkları dahi belirtilmiştir (11)

BPH tedavisinde saw palmetto ile çift-kör klinik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda alt üriner sistem yakınmaları ve üroflovetri değerleri üzerinde pozitif yönde etkisinin olduğu sonucu elde edilebilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda plasebodan üstün olduğuna dair veriler de mevcuttur. Örneğin bir metanaliz araştırmasında saw palmettonun idrar tepe akım hızında plaseboya göre 1 mL/sn artış ve noktüri sayısında ise yine plaseboya göre ortalama 0,37 düşüş sağladığı ortaya konmuştur (12). Bu ajanla ilgili en geniş metanaliz çalışmasında, sadece plasebo kontrollü çalışmalar irdelenmiş ve 644 hastaya dayanan bir veri toplanmıştır (13). Gerek semptomlardaki hafiflemenin gerekse de idrar tepe akım hızlarındaki artışın plasebodan önemli oranda üstün olduğu belirtilmiştir. Buna karşılık yakın tarihli iki plasebo kontrollü, randomize çalışmada saw palmettonun hem IPSS hem de idrar tepe akım hızları açısından plasebodan farksız olduğu belirtilmiştir (14,15). Özellikle ikinci çalışma 225 hasta, bir yıl tedavi süresi içermesi ve çift-kör çalışma olması gibi özellikleri ile yöntemsel olarak kayda değer bir araştırma niteliğindedir. Hatta bu çalışmada fitoteröpatik ajanın kimyasal kompozisyonunun standardize edilmesi de sağlanmış olduğu önemle dikkate alınması gereken bir husustur.

Bazı çalışmalarda saw palmettonun gerek 5α-reduktaz inhibitörleri gerekse de α-adrenerjik antagonistler ile olmak üzere bilinen standart medikal tedavi ajanlarıyla karşılaştırılmalı çalışmaları da mevcuttur. Finasterid ile karşılaştırıldığı 1000 hasta üzerindeki randomize çalışmada saw palmetto IPSS ve

üroflovetri açısından eşdeğer bulunmuş, ancak özellikle seksüel yan etkiler açısından ciddi avantaj sağladığı ifade edilmiştir (16). Bir yıllık çift-kör, yaklaşık her iki kolda 60'ar hasta olmak üzere yapılan randomize çalışmada, tamsulosin ile karşılaştırılmış ve IPSS sonuçlarına göre saw palmettonun tamsulosinden daha az olsa da plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı yarar sağladığı (total skorda 7,8'e karşın 5,8 düşüş) belirtilmiştir (17)

Diğer önemli bir husus da yan etki profilidir. Klinik çalışmalarda saw palmettonun düşük bir yan etki profili gösterdiği ortaya konmuştur. Genel itibarıyla saw palmetto kullanılması sırasında karşılaşılan yan etkilerin plasebodan farksız olduğu belirtilmiştir. Karşılaştırılmalı çalışmalarda standart ajanlardan daha düşük yan etki insidansı oluşturduğu saptanmıştır (12). Özellikle erektil disfonksiyon oranları finasterid ve tamsulosine göre daha düşük olarak rapor edilmiştir. Ancak vaka sunumu olarak saw palmettonun pankreatit ve kanama diyatezi ile ilişkili olabileceğine bilgi mevcuttur (18,19).

Tüm bu çalışmalar genel itibarıyla dikkate alındığında plasebo kolu ile ilgili eksiklikler, kullanım sürelerinin göreceli olarak kısa olması, hasta sayılarının yetersiz olması, çalışmaya alınma kriterlerinin net olmaması, bilinen standart semptom skoru ölçüklerinin kullanılmaması ve de nihayet istatistiksel olarak tatmin edici olmamaları gibi nitelikleri nedeniyle eleştirilere hedef olabilmektedir (7).

2. Pygeum africanum

BPH tedavisinde African prune (*Pygeum africanum*) yaygın kullanılan diğer bir fitoteröpatik bir ajandır. Türkçe olarak Afrika erik ağacı olarak tanımlanabilir. Etki mekanizması diğer fitoteröpatik ajanlar gibi net olarak bilinmemektedir. Aktif madde olarak steroller ve uzun zincirli yağ alkollerini düşünülmektedir (5). İleri sürülen mekanizmalar saw palmettoya benzerdir (5,7). Epidermal ve fibroblast büyüme faktörlerinin indükleyici etkilerini baskıladıkları gösterilmiştir (20). Hücre kültürlerinde lökotrien sentezini baskıladıkları saptanmıştır (21). En önemli veriler antiandrojen etki ile ilgili olup, dihidrotestosteronun etkilerini azalttığı, hatta prostat ağırlığını düşürdüğü ifade edilmiştir (22).

Klinik çalışmalarda plasebo kontrollü 263 hastalık bir seride plaseboya göre alt üriner sistem yakınmalarında önemli oranda düzelme sağladığı belirtilmiştir (23). *Pygeum africanum* ile ilgili yakın tarihli bir metanaliz çalışmasında toplamda yaklaşık 1500 hastayı kapsayan 18 çalışma irdelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde semptom şiddetinde ve üroflovetri değerlerinde iyileşme

“Klinik çalışmaların birçoğu metodolojik eleştirilere uğramaktadır. Geniş hasta sayılarını içeren plasebo kontrollü, çift-kör randomize çalışmaların olmaması en önemli sorundur. Mevcut verilerin kısa sürelerle dayanması da diğer bir sorundur. Yine eski çalışmalarda günümüzde yaygın kullanılan semptom skoru, üroflovetri gibi ölçeklerin kullanılmaması bu çalışmaların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.”

sağladığı saptanmıştır (24). Bu çalışmanın sonuç bölümünde bu ajanla yapılmış çalışmalarda çalışmaların kısa süreli olması, çalışmaların dizaynının çok farklılık göstermesi, kullanılan preparatın da standart olmaması gibi çekinceler ifade edilmiştir.

Yan etkiler açısından güvenilir olduğu ve plaseboya eşdeğer risk yine metanaliz çalışmasında ortaya konmuştur (24). En sık gastrointestinal yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir.

3. Secale cereale

Rye grass polen (Secale cereale) BPH tedavisinde kullanılan önemli bir fitoteröpatik ajandır. Türkçe karşılığı olarak kara çayır poleni ismi kullanılabilir. Aslında buğdaygiller

familyasından bir tahıl, çavdar gibi karşılıkları da olasıdır. Bunun türevi olan Cernilton'a ait klinik çalışmalar oldukça mevcuttur. Yapısındaki β -sterollerin aktif maddeler olduğu ve antiandrojenik ile kas gevşetici özellikler taşıdıkları düşünülmektedir (7). Yakın tarihli deneysel bir çalışmada androjen metabolizmasını etkilediği belirtilmiştir (25).

Klinik etkinlik olarak toplamda 444 hastayı içeren 4 çalışma derlenmiş, ancak bu çalışmalardan 2 tanesinin plasebo kontrollü olduğu, çalışmalardaki diğer farklılıklar da dikkate alındığında bir metanaliz oluşturmanın mümkün olmadığı belirtilmiştir (26). Yine de Cernilton'un BPH hastalarında alt üriner sistem yakınmalarından özellikle noktüri sıklığını azaltmada etkin olduğunu belirtilmiş, ancak idrar akım hızları açısından plasebodan farklı olmadığı ifade edilmiştir. Yan etkilerin oldukça sınırlı olduğu belirtilmiştir.

4. South African Star Grass (Hypoxis rooperi) ve Pine flower spruce (Pinus picea)

Hypoxis rooperi da fitoteröpatik yaygın olarak bilinen ajanlardandır. Türkçe karşılığını vermek mümkün olmasa da Güney Afrika yıldız otu, Afrika yabani patatesi gibi karşılıklar bulunabilir. Aktif madde olarak β -sitosterol içermektedir (7). Etki mekanizması yine net olarak bilinmemektedir. Antiinflamatuvar, antiandrojen ve antikolesterol etkiler ile sürülmüştür. Klinik etkinlik olarak bir derleme çalışmada 4 adet randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma irdelenmiş ve gerek IPSS değerlerinde gerekse de idrar tepe akım hızlarında anlamlı iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (27). Yan etki olarak da plasebodan farksız olarak bulunmuştur.

Pinus picea da aslında aktif madde olarak β -sitosterol içermektedir ve bu iki ajan benzer olarak değerlendirilebilir. Bir tür ladin ağacı olarak Türkçe karşılığı kullanılabilir. Zaten Almanya kaynaklı çok merkezli çalışmada β -sitosterol etkinliği plasebo ile karşılaştırılmış ve bu iki bitkiden de elde edilmiş

olduğu ifade edilmiştir (28). 177 hastalık bu çalışmada β -sitosterolün plasebodan istatistiksel olarak anlamlı olarak (IPSS değerlerinde ortalama 5,4 puanlık düşüş ve idrar tepe akım hızlarında ise 4,5 ml/sn artış olmak üzere) düzleme sağladığı belirtilmiştir.

Sonuç

Fitoteröpatik ajanların BPH'nın medikal tedavisinde son derece yaygın olarak kullanıldığı ve özellikle de Avrupa ülkelerinde ticari olarak da çok önemli bir pazara sahip olduğu ortadadır. Ülkemizde de artan sayıda bir kullanım alanı bulacağını tahmin etmek zor değildir. Literatürde fitoteröpatik ajanların klinik etkinliklerine dair azımsanamayacak miktarda çalışma olmasına karşın, hala özellikle klinisyenler açısından şüpheler ortadan kalkmış değildir. Klinik çalışmaların birçoğu metodolojik eleştirilere uğramaktadır. Geniş hasta sayılarını içeren plasebo kontrollü, çift-kör randomize çalışmaların olmaması en önemli sorundur. Mevcut verilerin kısa sürelerle dayanması da diğer bir sorundur. Yine eski çalışmalarda günümüzde yaygın kullanılan semptom skoru, üroflovetri gibi ölçeklerin kullanılmaması bu çalışmaların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Özellikle üroflovetri değerleri açısından pozitif bulgu vermeyen çalışmaların yayınlanmamış olma ihtimali de göz ardı edilmemelidir. En önemli handikap ise kompleks kimyasal yapılarının olması, bunlar içerisinde etken madde tayininin zor olması ve yine etken maddeler ile ilgili standart bir doz kullanılması ve karşılaştırılmasının mümkün olmaması, piyasadaki bazı preparatlarında türlü kombinasyonların kullanılması klinik çalışmaların da geçerliliğini sorgular hale getirmektedir.

Sonuç olarak, fitoteröpatik ajanların BPH'ya ait üriner semptomların tedavisindeki uzun dönem etkinliğini saptamak için, özellikle çok merkezli, geniş hasta sayılarına ve standart preparatlara dayanan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

Kaynaklar

1. Garraway WM, Collins CJ, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. Lancet 1991; 71: 338-469
2. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). Eur Urol. 2004; 46: 547-54
3. Baine WB, Yu W, Summe JP, Weis KA. Epidemiologic trends in the evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in elderly male Medicare patients from 1991 to 1995. J Urol. 1998; 160: 816-20
4. Wasson JH, Bubolz TA, Lu-Yao GL, Walker-Corkery E, Hammond CS, Barry MJ. Transurethral resection of the prostate among medicare beneficiaries: 1984 to 1997. For the Patient Outcomes Research Team for Prostatic Diseases. J Urol. 2000; 164:1212-5
5. Helfand BT, Moon TD, McVary KT. Medical management of benign prostatic hyperplasia. In Atlas of the Prostate, Scardino PT, Slawin KM eds, 3rd edition, Philadelphia, Current Medicine, 2005; 25-52
6. Bales GT, Christiano AP, Kirsh EJ, Gerber GS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. Urology 1999; 54: 86-9

7. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179: 2119-25
8. 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
9. Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alphareductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; 28: 300-6
10. 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* (LSESr, Permixon®) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000; 45: 259-66
11. Goepel M, Hecker U, Kregge S, Rubben H, Michel MC. Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human alpha1-adrenoceptors in vitro. *Prostate* 1999; 38: 208-15
12. 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
13. 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
14. Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2003; 92: 267-70
15. 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
16. 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: 231-42
17. Debruynne F, Boyle P, Calais da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, Teillac P, Vela-Navarrete R, Raynaud JP, Schulman C. Evaluation of the clinical benefit of Permixon and tamsulosin in severe BPH patients--PERMAL study subset analysis. *Prog Urol.* 2004;14: 326-31
18. 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
19. Jibrin I, Erinle A, Saidi A, Aliyu ZY. Saw palmetto-induced pancreatitis. *South Med J.* 2006; 99: 611-2
20. Lawson RK. Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 1997; 32: 22-7
21. 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 lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal.* 1994; 9: 285-90
22. 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
23. Barlet A, Albrecht J, Aubert A, Fischer M, Grof F, Grothuesmann HG, Masson JC, Mazeman E, Mermon R, Reichelt H, et al. Efficacy of *Pygeum africanum* extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo-controlled double-blind multicenter study *Wien Klin Wochenschr.* 1990; 102: 667-73
24. 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
25. Talpur N, Echard B, Bagchi D, Bagchi M, Preuss HG. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Mol Cell Biochem.* 2003; 250: 21-6
26. 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
27. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Co-chrane Database Syst Rev.* 1999; CD001043.
28. 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