

Benign Prostat Hiparplazisi için Saw Palmetto

Dr. Hakan Özkardeş

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Saw Palmetto for Benign Prostatic Hyperplasia

Stephen Bent, Christopher Kane, Katsuto Shinohara, John Neuhaus, Esther S. Hudes, Harley Goldberg, Andrew L. Avins

From the Osher Center for Integrative Medicine, Department of Medicine (SB, ALA), the Division of General Internal Medicine, Department of Medicine (SB, ALA), and the Departments of Epidemiology and Biostatistics (JN, ESH, ALA) and Family Practice (HG), University of California, San Francisco, San Francisco; the General Internal Medicine Section, Department of Medicine (SB, ALA), and the Urology Section (CK, KS), San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco; and the Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, Oakland (HG, ALA).

The New England Journal of Medicine, 354 (6): 557-566, 2006

ABSTRACT

Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia has reached a widespread use in the United States of America. Phytotherapeutic efficacy of saw palmetto has been questioned although prior randomized controlled trials showed improvements in the symptoms of benign prostatic hyperplasia or in urinary flow rates.

This is a randomized, placebo controlled double-blind trial which included 225 men over the age of 49 who had moderate to severe symptoms of benign prostatic hyperplasia. These men were randomized to take either 160 mg twice a day saw palmetto or placebo for a period of one year. Changes in the American Urological Association Symptom Index scores and maximal urinary flow rates were taken as primary outcome measures, whereas changes in prostate size, postvoiding residual urinary volume, quality of life, laboratory values and the incidence of encountered adverse effects were evaluated as secondary outcome measures.

At the end of one year use the differences between treatment and placebo groups were significant neither in terms of primary (95% confidence interval) nor secondary outcome measures.

In this study saw palmetto failed to improve symptoms or other objective measures of benign prostatic hyperplasia.

ÖZET

Saw palmetto böğürtleninin özütleri benign prostat hiperplazisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2002 yılında elde edilmiş verilere göre yaklaşık 2.5 milyon kişinin saw palmetto kullandığı anlaşılmıştır. Saw palmetto ile ilgili daha önce yapılmış randomize çalışmaların bulguları, semptomlar ve idrar akım hızlarında olumlu etkiler göstermişse de bu çalışmalar olgu sayısı azlığı, kısa süreli kullanım, plasebonun ne ölçüde kör olarak etkili uygulandığı ve tedaviye yanıtı değerlendirme ölçütlerinin standart olmayışı ile göreceli olarak yetersiz kalmıştır. Bu çalışmada, yaygın kabul gören yanıt ölçütleri ve ilaca birebir benzer bir plasebo kapsülü kullanılarak saw palmettonun benign prostat hiperplazisindeki etkinliği randomize, çift-kör bir çalışma düzeninde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan erkekler 49 yaş üzerinde orta derecede veya şiddetli benign prostat hiperplazisi belirtileri olan hastalardır. Yeterli belirti şiddeti Amerikan Üroloji Birliği (American Urological Association- AUA) semptom indeksi (AUASI) skorunun en az 8 ve maksimum idrar akım hızının 15 mL/saniye'nin altında olmasıyla tanımlanmıştır. Maksimum idrar akım hızı 4 mL/saniye'nin altında, miksiyon sonrası rezidüel idrar hacmi 250 mL'nin üzerinde olan hastalar üriner retansiyon için yüksek risk grubu olarak tanımlanarak çalışma için uygun görülmemiştir. İdrar akımını etkileyebilecek prostat kanseri, üretral darlık, geçirilmiş prostat cerrahisi, nörojenik mesane disfonksiyonu bulunanlar ile renal fonksiyon bozukluğu (>2.0 mg/dL kan kreatinin düzeyi) olan ya da 4.0 ng/mL'nin üzerinde PSA düzeyi saptanan olgular da çalışmaya alınmamıştır. Daha önce alfa blokör tedavisi almakta olanların en az 1 ay önce, 5-alfa redüktaz inhibitörü kullananların ise en az 6 ay önce bu ilaçları kesmiş olmaları çalışmaya uygunluk açısından yeterli kabul edilmiştir.

Çalışmada kullanılacak ilaç dozu daha önceki çalışmalarda en çok tercih edilmiş olan günde iki defa 160 mg olarak belirlenmiştir. Çalışmada kullanılacak kapsüllerin aynı seri üretimden elde edilmiş olmasına dikkat edilmiş, kapsül içeriğinin doğruluğu gaz kromatografi kullanılarak onaylanmıştır. Plasebo kapsüllerinin dış görünüm olarak birebir aktif preparatla aynı olması sağlandığı gibi, kapsül isteyerek veya kazara açıldığında da kahverengimsi yağlı bir görünümle saw palmettoya benzer görünüşte bir içerik olması ayarlanmıştır.

Rasgeleme için randomize, kontrollü çalışmalarda kullanılan bir bilgisayar program modülünden yararlanılmış, ilaç ve plasebo gruplarında eşit oranlarda orta derecede veya şiddetli belirtisi olan hastaların yer alması sağlanmıştır. Bir yıllık ilaç veya plasebo kullanımının etkisini belirlemek üzere birincil tedavi sonucu ölçütleri olarak AUASI skorlarındaki değişim ile maksimum idrar akım hızındaki değişim alınmıştır. İkincil ölçütler ise, yaşam kalitesi; prostat hacmi; miksiyon sonrası rezidüel idrar hacmi; yan etkiler; kreatinin, testosteron ve diğer laboratuvar testleri ölçümlerindeki değişimler olarak belirlenmiştir.

Bütün araştırmaya uygunluk ölçütlerini karşılayan toplam 225 hastadan 112'si saw palmetto, 113'ü plasebo gruplarında yer almıştır. Çalışmayı istenen koşullarda tamamlama oranı %96 olarak gerçek-

leşmiştir. İlaç ve plasebo gruplarındaki preperatif hasta özellikleri birbirine çok yakındır. Bir yıllık tedavi sonunda her iki grupta da AUASI skorlarında küçük bir azalma meydana gelmiştir. Yüzde 95 güven aralığı ile bu azalma saw palmetto grubunda 0.68, plasebo grubunda 0.72 olarak görünmektedir. İki grup arasında AUASI skorlarındaki ortalama değişim yönünden anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmanın diğer birincil sonuç ölçütü olan maksimum idrar akımı değerlendirildiğinde, yine %95 güven aralığında olmak üzere, saw palmetto grubunda 0.42 mL/saniye artış, plasebo grubunda ise 0.01 mL/saniye azalma saptanmıştır. Bu değerler saw palmetto ile 0.43 mL/s düzeyinde bir ortalama değişim, diğer bir ifade ile maksimum idrar akım hızı artışı anlamına gelmektedir. İlaç ve plasebo grupları arasındaki söz konusu fark yine istatistiksel öneme ulaşmamıştır.

Saw palmetto ve plasebo grupları arasında ikincil sonuç ölçütleri bakımından da önemli farklar oluşmamıştır. Bu anlamda saw palmetto kullanımı ile kayda değer bir yan etki görülmemiş olması da dikkate alınmalıdır.

YORUM

Fitoterapötiklerin benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem belirtileri olan hastalarda etkinlikleri plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiş olan alfa adrenerjik blokörler ve 5-alfa redüktaz inhibitörlerine alternatif olarak kullanılması hekimlerin ihtiyatla yaklaştıkları bir uygulamadır. Bu tedbirli yaklaşımın altında yatan nedenlerin başında bitkisel ekstraktları içeren preparatların etkinliklerinin çoğu zaman çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bu eksikliği telafi etmeye yönelik olarak son dönemlerde fitoterapötiklerle ilgili randomize

plasebo kontrollü çalışmaların arttığı dikkati çekmektedir. Yine de bitkisel preparatların Almanya başta olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde medikal tedavi reçetelerinin yaklaşık yarısını oluşturduğu bir gerçektir.

Saw palmetto Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi onayına da sahip olduğu için Amerika Birleşik Devletleri'nde diğer seçeneklerin içinden sıyrılmış görünmektedir. Ülkemizde saw palmetto preparatlarının gerçek kullanım sıklığı ile ilgili sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Günlük uygulamalar sırasında edinilen izlenimler saw palmetto kullanımının ender olmadığını göstermektedir. Bu uygulamanın çoğu zaman hekim dışındaki kişilerin tavsiyesi ile, ilaç temini konusunda bağlantı ve maliyet yönünden sıkıntısı bulunmayan entelektüel kişilerde olduğu dikkati çekmektedir. Bu kullanımlarda doz ve süre yönünden büyük bir çeşitlilik olması da kaçınılmazdır.

Bir prostat hapi düşüncesi benign prostat hiperplazisine bağlı alt üriner sistem belirtileri olan ve beklemek ya da ameliyat olmak seçeneklerinin arasına sıkışmış hastalarda çok öncelerde ortaya çıkmıştır. Belirtileri rahatlatıcı bitkisel tariflerin ilaç haline dönüşmesi bu anlamda kaçınılmazdır. Plasebo etkisinin fevkalade yüksek olduğu bu hastalık-semptom grubunda gerçek etkinliği belirlemek diğer hastalık ve ilaçlarda olduğu kadar kolay değildir. Plasebo kontrollü ve yeterince uzun süreli kullanım içeren çalışmaların her preparat için yapılması zor görünmektedir. Bu preparatlardan daha öne çıkmış olanlar çalışmalarda yer almaya başlamıştır.

Burada özetlenen çalışma yayımlandığı dergiden anlaşılacağı gibi mükemmel bir tasarım içerisinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri açık ve tartışmasızdır. İstatistiksel yöntemler hasta seçiminde ve bulguların değerlendirilmesinde büyük bir özenle kullanılmıştır. Tedaviye

cevap ölçütleri benimsenmiş uluslararası standartlara uygun şekilde ve tarafsız olarak uygulanmıştır. Araştırmaya uygunluğun değerlendirildiği bir aylık giriş dönemi dışında sağlanan 1 yıllık düzenli tedavi/plasebo kullanım süresi etkinliğin başlaması, tepeye ulaşması ve sürdürülmesi için yeterli kabul edilmesi gereken ve birçok çalışmada bulunmayan önemli bir zaman aralığıdır. Plasebo uygulaması son derece etkili biçimde gerçekleştirilmiştir. Öyle ki, ilaç ve plasebo grubunda aktif maddeyi aldıklarını düşünen hasta oranı birbirine çok yakındır.

Diğer taraftan, saw palmetto tek preparatı olan bir ürün değildir. Değişik firmalar tarafından üretilmiş farklı dozlarda uygulanan birçok piyasa formu bulunmaktadır. Bu nedenle buradaki çalışmada kullanılan preparat ve doz eleştirilebilir. Bu durum göz önünde tutularak bu çalışmada yaygın olarak tercih edilen bir ürün ve doz kullanılmıştır. Bu dozun yetersiz olduğunu söylemek zordur.

Tasarımı yönünden çok az eleştirilebilir olan bu çalışmanın bulgularına göre günlük iki defa 160 mg dozda saw palmetto benign prostat hiperplazisine bağlı orta derecede veya şiddetli alt üriner sistem belirtileri bulunan hastalarda hastalığın seyrini nesnel olarak değiştirmekte yetersiz kalmıştır. Saw palmetto kullanımının günlük tek dozda etkili olan ilaçların aksine daha zor bir kullanım anlamına gelen günlük iki doz uygulama ile hastalara bir tedavi alıyor olmanın verdiği rahatlık dışında ölçülebilir bir yarar sağlamadığı anlaşılmaktadır. Aynı saw palmettoda olduğu gibi gerçek aktif maddesinin ne olduğu bilinmeyen fitoterapötiklerin kullanımında ender olmayarak meydana gelebilen istenmeyen yan etkilerin görülmemiş olması ise sevindiricidir.