



# Benign Prostat Hiperplazisinde Fitoterapi

## Phytotherapy in Benign Prostatic Hyperplasia

Dr. Mehmet Kaynar, Dr. Serdar Göktaş

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

### Özet

Benign prostat hiperplazisi (BPH) yaşlanan erkeğin önemli bir hastalığıdır. BPH tedavisi çeşitli farmakolojik tedaviler ve cerrahi girişimleri de kapsayan multimodal yaklaşımdan oluşmaktadır. Fitoterapi uzun yıllardır BPH tedavisinde kullanılmasına karşın etkinliği halen tartışılmaktadır. Değişik ülkelerde otuzdan fazla fitoterapötik ajan BPH tedavisinde yaygın olarak reçeteli veya reçetesiz kullanılmaktadır. Plasebodan üstün olduğunu gösteren çok fazla klinik çalışmanın varlığına rağmen, bu çalışmalarda önemli yöntemsel eksiklikler nedeniyle kılavuzlarda fitoterapinin öneri derecesi yüksek değildir. Günümüzde alternatif tıbbı olan eğilimlerin artmış olması, ürologların bu konuda genel bilgi sahibi olmalarının yanında kanıt dayalı tıp açısından randomize, çift-kör plasebo kontrollü çalışmalara da gereksinimleri artırmıştır. Bu makalede BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde fitoterapinin güncel durumu gözden geçirilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, fitoterapi, tamamlayıcı tedavi

### Summary

Benign prostate hyperplasia (BPH) is an important disease in aging men. The treatment of BPH consists of multiple treatment modalities including diverse pharmacological treatment procedures and surgical interventions. The efficiency of phytotherapy, although practiced for decades in the treatment of BPH, is still under discussion. In BPH treatment, either with or without prescription, more than thirty phytotherapeutic agents are widely used throughout the world. Despite the existence of many studies demonstrating the superiority of phytotherapy to placebo, significant methodological insufficiencies in these studies have led to low recommendation in guidelines. The increasing tendency of the patients towards alternative medicine brought about the necessity of randomized, double-blind; placebo controlled studies as well as awareness about these extracts in the urologists. In the present manuscript, the recent phytotherapy options in BPH based lower urinary tract symptoms are reviewed.

**Key Words:** Benign prostatic hyperplasia, phytotherapy, complementary therapy

### Giriş

Benign Prostat Hiperplazisi'ne (BPH) bağlı Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS); yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan erişkin erkeklerin günlük aktivitesini ve yaşam kalitesini etkileyen en sık problemlerden biridir. Yetmiş yaşındaki erkeklerin yaklaşık %70'i, 90 yaşındaki erkeklerin ise %90'ı bu durumdan etkilenmektedir (1). Prostat dokusunun stromal ve glandüler yapılarının hiperplazisine bağlı ortaya çıkan mesane çıkım obstrüksiyonu depolama ve boşaltım semptomlarına yol açmaktadır. Semptomatik BPH'nin tedavisinde amaç yalnızca semptomları gidermek değil aynı zamanda yaşam kalitesini de artırmaya yönelik tedavi seçenekleri olmalıdır. EUA kılavuzlarına göre BPH'nin cerrahi dışı medikal tedavi seçeneklerinde;  $\alpha$ -adrenarjik blokörler, 5- $\alpha$  redüktaz inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, fitoterapi ve vasopresin analoglarının monoterapileri ve/veya kombinasyon tedavileri bulunmaktadır (2).

Fitoterapi; farklı bitki türlerinin çeşitli ekstraktlarının medikal tedavi amaçlı kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Fitoterapide kullanılan ilaçların doğadan elde edildiği düşüncesi ve yan etkilerinin olmadığı inancı, reçetesiz kolayca elde edilebilmesi, online pazar payının yüksekliği, bu ürünlerle ilgili reklam ve pazarlama ticari faaliyetlerinin yaygınlaşması nedeni ile prostat sağlığında fitoterapiye ilgi 1990'lerden sonra yeniden canlanmıştır (3,4). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 2,5 milyon kişinin BPH için fitoterapötik ajanlardan *Serenoa repens* kullandığı, batı ülkelerinde özellikle Almanya'da hafif-orta şiddetli AÜSS tedavisinde hekimlerin fitoterapiyi birinci sırada tercih ettikleri bilinmektedir. Erkeklerin üçte birinin cerrahi dışı BPH tedavisinde fitoterapiyi tek başına veya kombine tedavi olarak tercih ettiği belirlenmiştir (5,6). Fitoterapötik ajanların kronik hastalıklarda ve BPH'de uzun yıllardır yaygın olarak yer alması, hastaların bu konuya eğilimlerinin artması,

hekimlerin bitki ekstraları hakkında bilgiye sahip olma zorunluluğunu kaçınılmaz hale getirmiştir. Bitki ekstralarının BPH/AÜSS tedavisinde etki mekanizmaları birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen hala tartışmalı bir konu olarak devam etmektedir. Fitoterapötik ajanların önemli bileşenlerinin fitosterol,  $\beta$ -sitosterol, yağ asitleri ve lektin gibi moleküller olduğu gösterilmiştir (7). In vitro çalışmalarda bu bitki ekstralarının etkilerinin BPH fizyopatogezinde savunulan birçok hipotezin izdüşümünde etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Fakat invitro olarak gösterilen bu etkilerin birçoğu invivo olarak ortaya konamamıştır, bu nedenle de kesin etki mekanizmaları halen tartışmalıdır. Literatürde yaklaşık 30 civarında fitoterapötik ajanın semptomatik BPH tedavisinde kullanıldığı anlaşılmaktadır (Tablo 1). Fitoterapötiklerin en sık bilinen etki mekanizmaları arasında; anti-enflamatuvar, anti-androjenik, östrojenik etkileri, seks hormon bağlayıcı globülinleri azaltması, prostatik hücrelerin büyümesini uyaran aromataz lipooksigenazı inhibe etmesi,  $5\alpha$ -redüktaz,  $\alpha$ -adrenoreseptör ve muskarinik, reseptörleri inhibe etmesi, detrusör fonksiyonlarını düzenlemesi, serbest oksijen radikallerini nötralize ederek multikompleks etkilere yol açması sayılabilir (Tablo 2) (7,8,9). Bu makalede fitoterapötik ajanlardan en yaygın kullanım alanına sahip olanların klinik etkinliği, güvenilirliği, bileşenleri, kullanım dozları ve yan etkileri gözden geçirilerek tartışılmıştır.

## Fitoterapötik Ajanlar ve Klinik Çalışmalar

### Serenoa Repens (Saw Palmetto, Sabal Serrulata)

ABD'nin Güneydoğusu ve Batı Hint Adaları'nda yaygın olarak bulunan bir tür bodur palmye ağacından elde edilen Serenoa repens (permixon®) içeriğinde yağ asitleri, gliseridler, steroller özellikle  $\beta$ -stosterol, organik asitler ve flavonoidler gibi türevler bulunmaktadır (10). Ülkemizde de ticari formu bulunan serenoa repens BPH'ye bağlı AÜSS tedavisinde en yaygın kullanılan ve çalışmaların en çok yapıldığı fitoterapötik ajandır. Steroller ve yağ asitlerinin  $5\alpha$ -redüktaz enzimini inhibe ederek testosteronun dihidrotestosteron'a (DHT) dönüşümünü engellediği, östrojen reseptör aktivitesini bloke ettiği, anti-enflamatuvar etkisi ve mesane kaslarında spazmolitik mekanizmaları ile BPH tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (11). Yakın tarihli hücre kültürü çalışmasında Serenoa repensin prostat dokusunda inflamasyonla ilişkisi; genlerde down-regülasyonu ve NF-kappa B'nin aktivasyonu ile hücre büyümesinde inhibitör etkisinin olduğu gösterilmiştir (12).

İki bin dokuz yüz otuz dokuz olguyu içeren 18 çalışmanın meta-analizinin yapıldığı bir çalışmada serenoa repens tedavisinin plaseboya göre üriner semptom skorunda %28'lik, nöktüri sıklığında ise %25'lik azalma ile birlikte  $Q_{max}$ ' ta %24'lük bir artış saptanmıştır. Aynı çalışmada finasterid ile karşılaştırılmasında semptom skorunda ve  $Q_{max}$ 'ta benzer yanıtlar elde edilmiş fakat serenoa repens grubunda erektil disfonksiyon oranının (%1,1 vs. %4,9) daha düşük olduğu ortaya konmuştur (13). Bu çalışmanın ortalama takip süresinin kısa olması ve grupların heterojen dağılımda olması negatif yönü olarak değerlendirilebilir. Dört bin iki yüz seksen olgunun değerlendirildiği başka bir meta-analizde ise serenoa repensin plaseboya göre  $Q_{max}$  değerini anlamlı olarak artırdığı ve IPSS'de ortalama 5 puanlık bir düşüş sağladığı ortaya konmuştur (14). Hafif ve orta şiddetli semptomatik BPH'nin uzun süreli tedavisinde serenoa repensin

etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada IPSS, yaşam kalite skoru, IIEF ve rezidüel idrar hacmi üzerine olumlu etkilerinin olduğu ifade edilmiştir (15). Serenoa repensin etkili olduğunu gösteren çalışmaların yanında son yıllarda etkili olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.

BPH/AÜSS'de belli aralıklarla yayımlanan COCHRANE veri tabanı sisteminin en son 2012 yılında güncellediği 2008 hastayı içeren 17 randomize kontrollü çalışmanın sistematik analiz sonuçları verilmiştir. Buna göre 320 mg/gün serenoa repens kullanan hastaların plasebo ile karşılaştırıldığında AUASI/IPSS (%43 vs. %44) ve  $Q_{max}$  değerlerinde fark saptanmamıştır. Uzun süreli takipli çalışmalarda AUA nöktüri skorunda ve prostat hacminde fark saptanmamış fakat kısa süreli takipli çalışmalarda serenoa repens grubunda nöktüri sıklığında azalma olduğu tespit edilmiştir. En sık gözlenen yan etkiler ise hafif şiddette diyare, baş ağrısı, gastrointestinal rahatsızlıklar ve üst solunum yolu enfeksiyonları gözlenmiş olup her iki grupta da ilaç bırakma oranları yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir (16). Benzer şekilde saw palmetto'nun BPH/AÜSS tedavisinde etkili olmadığını söyleyen Bent ve ark.'nın yaptıkları prospektif çift kör, plasebo kontrollü, randomize ve bir yıl takip süreli başka bir çalışmada plaseboya karşı her hangi bir üstünlüğü saptanmamıştır. İki yüz yirmi beş kişinin günde iki kez 160/mg kullanılarak gerçekleştirilen bu çalışmada AUASI skorunda, yaşam kalite skorunda  $Q_{max}$ , rezidüel idrar miktarı, PSA, prostat hacminde, kreatinin ve testosteron seviyelerinde gruplar arasında fark saptanmamıştır (17). Serenoa repensin farklı dozlarda (320 mg/gün, 640 mg/gün, 960 mg/gün) etkilerinin değerlendirildiği 72 haftalık çalışmada ise aralıklı artırılan dozların AÜSS'de iyileşme ve yan etki açısından plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir (18). BPH/AÜSS tedavisinde serenoa repens, tamsulosin monoterapileri ve serenoa repens+tamsulosin kombinasyon tedavisinin karşılaştırılmasında da total IPSS, obstrüktif ve irritatif subskorlarında, yaşam kalite skorunda gelişme ve  $Q_{max}$  değerlerinde artış saptanmış fakat PSA, prostat hacmi ve rezidüel idrar hacminde değişiklik saptanmamıştır. Kombinasyon tedavisinin serenoa repens, tamsulosin monoterapisine üstün olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada tamsulosine grubunda %23, serenoa repens+tamsulosin kombinasyon grubunda ise %21 yan etki gözlenirken yalnız serenoa repens grubunda yan etki gözlenmemiştir (19). BPH'de monoterapiye göre  $\alpha$ -adrenarjik blokörlerin  $5\alpha$ -redüktaz inhibitörleri ile kombinasyon tedavilerinin daha etkili olduğu COMBAT çalışmalarında gösterilmiştir fakat erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozuklukları gibi yan etkiler kullanımı kısıtlayan önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (20). Serenoa repens (SeR), likopen (Ly) ve selenyum (Se) ile kombinasyonunun deneysel çalışmalarda pro-apoptotik aktivitesinin, anti-enflamatuvar etkisinin ve antioksidan aktivitesinin arttığı dolayısı ile hiperplazi ve prostat ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (21). BPH/AÜSS'de serenoa repens, likopen, selenyum ve tamsulosinin kombinasyon tedavilerinin karşılaştırıldığı 225 hastanın 12 ay takipli çok merkezli PROCOMB çalışmasının sonuçları yayınlanmıştır. Yeni yayınlanan bu çalışmaya göre SeR+Se+Ly+tamsulosin kombinasyon tedavisinin SeR+Se+Ly ve tamsulosin monoterapilerine göre IPSS,  $Q_{max}$ , IIEF-5 skorlarında artma PSA değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Her üç grupta da yaşam kalite skorlarında artış saptanmıştır (22). Birçok çalışma serenoa repensin yan etkilerinin hafif ve plasebo ile benzer olduğunu göstermektedir. Ortaya çıkan yan etkilerin büyük çoğunluğu

hafif dereceli karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, libido azlığı ve rinitis olarak belirtilmiştir. Platelet disfonksiyonuna bağlı kanama diyatezi, floppy iris sendromu ve pankreatit gibi nadir yan etkilerde bildirilmiştir (23,24). Serenoa repensin şu ana kadar herhangi bir ilaçla etkileşiminin olmadığı, sağlıklı gönüllülerde CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4'ü etkilemediği gösterilmiştir (25).

#### Cucurbita Pepo (Pumpkin Seeds)

Pumpkin seed (kabak çekirdeği) içeriğinde  $\Delta 7$ - steroller,  $\Delta 5$ -sterol, yağ asitleri ve çinko bulunmaktadır.  $\Delta 7$ - steroller'in BPH hastalarında DHT seviyelerini azalttığı aynı zamanda büyük prostatlarda mesane boynu gevşemesi ve mesanede tonik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (26).

BPH/AÜSS'de pumpkin seed'in etkilerinin plasebo ile karşılaştırıldığı 1431 hastada 12 aylık takipli yeni bir GRANU çalışması yayınlanmıştır. Pumpkin seed tedavisi alanlarda plaseboya göre (%55,5 vs %47,3) klinik iyileşme, IPSS skorlarında (%6 vs. %2) azalma, yaşam kalite skorlarında (%36,0 vs. 29,2) fark tespit edilmiştir. Aynı çalışmada prostat hacmi, PSA, rezidüel idrar hacminde değişiklik saptanmamıştır. Yan etki açısından plasebo ile benzer sonuçlar tespit edilmiştir (27). Diğer bir çalışmada ise plasebo, pumpkin seed (320 mg/gün), saw palmetto (320 mg/gün) ve pumpkin seeds-saw palmetto (320 mg/gün) kombinasyonu olmak üzere hastalar 4 grupta incelenmiş. Her üç grupta da 12 aylık takip sonrası plaseboya göre IPSS, yaşam kalite skorlarında artış olduğu saptanmış fakat potansiyalizasyon saptanmamıştır. Prostat hacimlerinde her üç grupta azalma gözlenmiş fakat PSA değerlerinde sadece kombinasyon grubunda azalma saptanmıştır (28).

#### Pygeum Africanum (African Plum Tree)

Afrika erik ağacının kabuğundan elde edilen Pygeum africanum uzun yıllar işeme bozukluklarının tedavisinde çay halinde içilmiştir. BPH'de etkisini prostatik fibroblast proliferasyonunun baskılanması, 5- $\alpha$  redüktaz enziminin inhibisyonu, prolaktin seviyesinin baskılanması ve prostatta kolesterol birikmesini engellemek sureti ile göstermektedir. Etkisini yalnız prostat üzerine değil aynı zamanda serbest radikaller ve dejeneratif enzimleri etkileyerek mesane üzerine de koruyucu etkisinin olduğu hipotezi savunulmaktadır (26,29). Ishani ve ark. 18 çalışmayı içeren 1562 hastanın meta-analiz sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında ortalama çalışma süreleri 64 gün olan pygeum africanumun plaseboya kıyasla semptom skorlarında iki kat, Qmax'da %23 artma, rezidüel idrar hacminde %24, ve noktürde %23 azalma saptamışlardır. Yan etki açısından plasebo ile benzer ve tedaviyi bırakma oranları pygeum africanum %13, plaseboda %11 olarak belirlenmiştir. Çalışmaların ortalama takip sürelerinin (30-122 gün) kısa olması ve doz standardizasyonunun olmaması yazarlar tarafından eleştirilmiştir (30). Günde iki kez 50 mg ve günde bir kez 100 mg pygeum africanumun kullanımının 209 hastada 12 aylık takipleri değerlendirildiği başka bir çalışmada IPSS, Qmax, yaşam kalite skorlarındaki düzelleme ve yan etkilerin her iki ayrı kullanım planının da aynı olduğu saptanmıştır (31). Pygeum africanum ile başka bir fitoterapötik ajan urtica dioica ile kombine edilerek uygulanmasının etkilerini artırmamaktadır (32).

#### Secale Cereale (Rye Pollen)

Çavdar poleni olarak ifade edilen Secale cerealenin yaygın kullanılan ve bilinen ismi Cernilton® dur. Aseton ve suda

**Tablo 1. Fitoterapi'de kullanılan bitki ekstraları**

Serenoa repens (Saw palmetto, Sabal serrulata)
Cucurbita pepo (Pumpkin seeds)
Pygeum africanum (African plum tree)
Secale cereale (Rye pollen)
Urtica dioica (Stinging nettle)
Hypoxis rooperi (South African star grass)
Nutrasötikler (Izoflavonlar, Likopen, Selenyum)

**Tablo 2. BPH/AÜSS tedavisinde kullanılan fitoterapötik ajanların etki mekanizmaları**

Anti-enflamatuvar etki	Aromataz/lipooksijenaz inhibisyonu
Anti-androjenik etki	Hücre proliferasyonunda azalma
Östrojenik etki	Apoptozis artışı
5 $\alpha$ -redüktaz inhibisyonu	Antioksidan enzim aktivite artışı
$\alpha$ -adrenoreseptör blokajı	Dihidrotestosteronda azalma
Muskarinik reseptör inhibisyonu	Seks hormon bağlayıcı globülinde azalma
Detrusör fonksiyon düzenlemesi	
Serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonu	
BPH: Benign prostat hiperplazisi, AÜSS: Alt üriner sistem semptomları	

çözünen steroller içermektedir. Etkisini 5- $\alpha$  redüktaz enziminin inhibisyonu, anti-enflamatuvar aktivite ve  $\alpha$ -adrenarjik reseptör blokajı ile gösterdiği tahmin edilmektedir (26).

Sınırlı sayıda çalışma ile 2000 yılında 444 hasta meta-analizinde Cernilton® plasebo ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre cerniltonun plaseboya göre noktürde azalma, semptomlarda rahatlama sağladığı, fakat idrar akım oranlarına, rezidüel idrar ve prostat hacmine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Hafif şiddetli gastrointestinal yan etkilerinin plasebo ile benzer olduğu gözlenmiştir. İlaç bırakma oranı Cernilton® da %4,8 plasebo grubunda ise %2,7 olarak saptanmıştır (33). Literatürde son yıllarda bu konu ile ilgili çalışma olmadığı için 2011 yılında COHRANE veri tabanı secale cereale ile ilgili yeni meta-analiz sonuçlarını yayınlamamıştır. Cernilton®'nun çalışmalarda kullanılan ve önerilen dozu 200-380 mg'dir.

#### Urtica Dioica (Stinging Nettle)

Isırgan otu kökü ektresinden elde edilen alkol ve suda çözünen Urtica dioica tarihte eklem problemlerinin yanında diüretik olarak da kullanılmıştır. Steroller, yağ asitleri, glikoproteinler, lektinler ve polisakkaridler içermektedir. Seks hormonlarının etkilerinin inhibe edilmesi, prostat hücre metabolizmasının baskılanması ve anti-enflamatuvar etkileri nedeniyle günümüzde BPH tedavisinde kullanılmaktadır (26). Urtica dioicadan elde edilen  $\beta$ -Sitosterol ve skopoletin moleküllerin testosteron bağımlı BPH'nin tedavisinde kullanılabileceği fareler üzerinde moleküler düzeyde gösterilmiştir (34).

BPH/AÜSS tedavisinde randomize plasebo kontrollü 620 hastanın 6 aylık tedavi sonuçları değerlendirildiği bir çalışmada

IPSS skorlarında (8 puan) ve rezidüel idrar hacminde (37 ml) azalma, Qmax (8,2 ml/sn) değerinde artış ve ilginç olarak transrektal ultrasonografi ile prostat hacimlerinde plaseboya göre anlamlı azalma olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada PSA ve testosteron seviyelerinin değişmediği gösterilmiştir (35). Serenoa repens ve ertica dioica kombinasyon fitoterapisinin finasterid ile karşılaştırıldığı bir başka çalışmada her iki tedavi grubunda IPSS, Qmax, değerlerinde benzer iyileşme gözlemlendiği ve tedavi başarısının prostat boyutundan etkilenmediğini saptamışlardır. Kombinasyon fitoterapisinin finasteride göre daha düşük yan etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (36). Urtica dioicanın çalışmalarda kullanılan dozu günde iki kez 120 mg/gün'dür. Şuana kadar ciddi yan etkisi ve herhangi bir ilaç etkileşimi belirtilmemiştir.

### Hypoxis Rooperi (South African Star Grass)

Güney Afrika yıldız otu diye isimlendirilen Hypoxis rooperinin özellikle Almanya'da tek başına veya kombine kullanım preparatları mevcuttur. Son 10 yıldır literatürde hypoxis rooperi ile ilgili yeni çalışmaya rastlanmamıştır. Aktif etkeni glikozide bağlı fitosteroller içeren  $\beta$ -stosterol olarak bilinmektedir. BPH'de etki mekanizmaları tartışmalıdır. Prostaglandin metabolizmasını etkileyerek antienflamatuvar etki, direkt prostat büyümesinin baskılanması veya sex-hormon bağlayıcı globülin miktarını azaltarak antiandronerjik etkisi gibi farklı mekanizmalarla olabileceği düşünülmektedir (11). Hypoxis rooperinin BPH'de klinik etkinliğinin değerlendirildiği 519 hastanın meta-analiz sonuçlarında plaseboya göre IPSS'de 4,9 puan düşüş, Qmax'ta 3,9 ml/sn artış ve rezidüel idrar miktarında azalma saptanmıştır. Aynı meta-analizin sonuçlarında prostat hacminin değişmediği belirtilmiştir (37). Çalışmalarda kullanılan günlük kullanım dozu 60-195 mg olarak önerilmektedir.

### Nutrasötikler

**İzoflavonlar:** Soya fasulyesinden elde edilir ve aglikon ve glikozid formları hastalar arasında besin desteği olarak yaygın kullanılmaktadır. İzoflavonları kullanan kişilerde AÜSS'nin azaldığı gösterilmiştir (38). Glandüler epitel ve stromal hücreler üzerine etki ederek DHT etkisini ortadan kaldırarak prostat proliferasyonunu engellemektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda soyadan zengin beslenenlerde prostat hastalıklarının düşük olduğu tespit edilmiştir (39). BPH/AÜSS'de 176 hastaya günlük 40 mg izoflavon verilerek yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 12 aylık takip sonunda IPSS, Qmax, rezidüel idrar hacmindeki değişikliklerin plaseboya göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir (40).

**Likopen:** Karotenoidlerin bir üyesi olan likopenin en büyük besin kaynağı domates (*Lycopersicon esculentum*) olmakla birlikte diğer sebze ve meyvelerde de bulunmaktadır. Prostatta likopenin yoğun olarak bulunduğu ve normal prostatik epitel hücrelerinde proliferasyonun baskılandığı tespit edilmiştir (41). Aynı zamanda hiperplazik prostat dokusunda apoptozisi arttırdığı gösterilmiştir (42). 5- $\alpha$  redüktaz enzimini inhibisyonu antioksidan aktivitesi gibi etkilerle prostat kanseri ve BPH'ye karşı koruyucu olduğu speküle edilmektedir. Likopen ile ilgili BPH/AÜSS'de randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

**Selenyum:** Bazı antioksidan enzimlerin yapısında bulunan bir mineral olan selenyum deniz ürünleri, tahıl türevlerinde yoğun olarak bulunmaktadır. Pre-klinik çalışmalarda hücre proliferasyonunu baskıladığı ve apoptozisi arttırdığı bu nedenle prostat kanserine karşı koruyucu olduğu savunulmuştur (43). Selenyum, Likopen ve serenoa repens kombinasyonun anti-apoptotic Bcl-2 mRNA, vasküler epidermal growth faktör (VEGF) epidermal growth faktörün baskılanması ve pro-apoptotic Bax and caspase-9'u arttırarak prostat ağırlığı ve hiperplaziyi azalttığı çalışmalarda gösterilmiştir (21).

### Sonuç

BPH bağlı AÜSS'nin tedavisinde birçok fitoterapotik ajanlarla ilgili deneysel, pre-klinik ve klinik çalışma yapılmıştır. Bunlardan bazıları ile ilgili çalışmalar, metanalizler yaygın olarak yapılmaya devam etmekte ve güncel literatürde yer almaktadır. Bu makaleden ve çalışmalardan da anlaşılacağı üzere içerdikleri aktif ekstrelerin preparasyonunda standart dozların olmaması ve üretim heterojenitesinden kaynaklanan zorluklar bulunmaktadır. Çünkü daha kompleks hale getiren aynı firma tarafından elde edilen aynı ürünün bile iki farklı aktif bileşenlerin farklı konsantrasyonlarda içerebilmekte, dolayısı ile farklı biyolojik etkilere ve farmakokinetik özellikleri sahip olabilmektedir (44). Histopatolojik etkilerinin, etki mekanizmalarının ve objektif değerlendirme kriterlerinin net olarak aydınlatılmamış olması kanıta dayalı tıp açısından olumsuzluk taşımaktadır. Fitoterapi'nin klinik etkilerinin randomize plasebo kontrollü çalışmalarda uzun süreli etki ve yan etkilerinin ortaya konmamasından dolayı kılavuzlar BPH/AÜSS tedavisinde spesifik önerilerde bulunamamaktadır.

**Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.**

### Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984;132:474-479.
2. Oelke M, Bachmann A, Descalzeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013;64:118-140.
3. Elterman DS, Lawrentschuk N, Guns E, et al. Investigating contamination of phytotherapy products for benign prostatic hyperplasia with alpha-blockers and Salpha-reductase inhibitors. J Urol 2010;183:2085-2089.
4. Çam K. Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi. Üroonkoloji Bülteni 2008;3:33-37.
5. Bales GT, Christiano AP, Kirsh EJ, et al. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. Urology 1999;54:86-89.
6. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, et al. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv Data 2004;27:1-19.
7. Madersbacher S, Berger I, Pohnholzer A, et al. Plant extracts: sense or nonsense? Curr Opin Urol 2008;18:16-20.
8. Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of *Pygeum africanum* and *Serenoa repens*. Urol Res 2000;28:201-209.

9. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-1799.
10. Dirim A, Özkardeş H. Benign prostat hiperplazisine güncel tıbbi yaklaşımda fitoterapinin rolü var mı? 2009; 4:29-33.
11. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008;179:2119-2125.
12. Silvestri I, Cattarino S, Aglianò A, et al. Effect of Serenoa repens (Permixon®) on the expression of inflammation-related genes: analysis in primary cell cultures of human prostate carcinoma. *J Inflamm (Lond)* 2013;14:11-19.
13. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, et al. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998;280:1604-1609.
14. Boyle P, Robertson C, Lowe F, et al. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004;93:751-756.
15. Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, et al. Long-term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2011;86:284-289.
16. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, et al. Serenoa repens monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): an updated Cochrane systematic review. *BJU Int* 2012;109:1756-1761.
17. Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006;354:557-566.
18. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on lower urinary tract symptoms: a randomized trial. *JAMA* 2011;306:1344-1351.
19. Argirovic A, Argirovic D. Does the addition of Serenoa repens to tamsulosin improve its therapeutical efficacy in benign prostatic hyperplasia? *Vojnosanit Pregl* 2013;70:1091-1096.
20. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study. *J Urol* 2008;179:616-621.
21. Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, et al. Serenoa Repens, lycopene and selenium: a triple therapeutic approach to manage benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem* 2013;20:1306-1312.
22. Morgia G, Russo GI, Voce S, et al. Serenoa repens, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate* 2014;74:1471-1480.
23. Agbabiaka TB, Pittler MH, Wider B, et al. Serenoa repens (saw palmetto): a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2009;32:637-647.
24. 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;250:167-169.
25. Markowitz JS, Donovan JL, Devane CL, et al. Multiple doses of saw palmetto (Serenoa repens) did not alter cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74:536-42.
26. Pagano E, Laudato M, Griffo M, et al. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res* 2014;28:949-955.
27. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, et al. Effects of Pumpkin Seed in Men with Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Prostatic Hyperplasia in the One-Year, Randomized, Placebo-Controlled GRANU Study. *Urol Int* 2014;5. [Epub ahead of print]
28. Hong H, Kim CS, Maeng S. Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Nutr Res Pract* 2009;3:323-327.
29. Capasso F, Gagarella TS, Grandolini G, et al. Phytotherapy. A Quick Reference to Herbal Medicine. Springer-Verlag: Berlin 2003.
30. Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative metaanalysis. *Am J Med* 2000;109:654-664.
31. 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;54:473-478.
32. Melo EA, Bertero EB, Rios LA, et al. 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;28:418-425.
33. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, et al. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000;85:836-841.
34. Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (Urtica dioica) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia* 2012;44:396-409.
35. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother* 2005;5:1-11.
36. Sökelland J. Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU Int* 2000;86:439-442.
37. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, et al. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2000;CD001043.
38. Wong SY, Lau WW, Leung PC. The association between isoflavone and lower urinary tract symptoms in elderly men. *Br J Nutr* 2007;98:1237-1242.
39. Morton MS, Chan PS, Cheng C, et al. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997;32:122-128.
40. Wong WC, Wong EL, Li H, et al. Isoflavones in treating watchful waiting benign prostate hyperplasia: a double-blinded, randomized controlled trial. *J Altern Complement Med* 2012;18:54-60.
41. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, et al. cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:823-833.
42. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:886-893.
43. El-Bayoumy K, Upadhyaya P, Date V, et al. Metabolism of [14C]benzyl selenocyanate in the F344 rat. *Chem Res Toxicol* 1991;4:560-565.
44. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, et al. Comparison of the potency of different brands of Serenoa repens extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology* 2008;82:270-275.