

Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi

Uzm. Dr. Selçuk Erdem,¹ Prof. Dr. Ateş Kadioğlu²

¹T.C. Sağlık Bakanlığı İskilip Atıf Hoca Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Androloji BD

Fitoterapi; bitkilerin kök, tohum, polen, kabuk ya da meyvelerinden elde edilen ekstralarının tedavi amacıyla kullanılması olarak tanımlanmaktadır (1). Tek bir bitkiden elde edilen mono-preparatlar veya iki ya da daha fazla bitki karışımı ile oluşturulan kombinasyon preparatları birçok farklı hastalığın tedavisinde geçmişten günümüze kullanılmaktadır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) de ürolojide fitoterapi ajanlarının tercih edildiği hastalıkların başında gelmektedir.

Uluslararası üroloji kılavuzları (Amerikan Üroloji ve Avrupa Üroloji Dernekleri) BPH tedavisinde fitoterapiye yer verirken; fitoterapötiklerin heterojen yapısı, çalışmalarındaki ve metaanalizlerdeki metodolojik problemler ve ajanların ruhsatlandırılmasındaki sınırlamalar nedeniyle spesifik önerilerde bulunmamaktadır (1,2).

Kısaca patofizyolojiye değinecek olursak; BPH, erkeklerde artan yaş ile androjenlerin birincil sorumlu olduğu, prostatın hem stromal hem de glandüler (epitelyal) dokularının proliferasyonudur (3). Bu süreçte, stromal doku glandüler dokuya kıyasla daha fazla proliferat olmaktadır ki histopatolojik analizlerde stroma/epitel oranının 5 kata kadar çıkabildiği gösterilmiştir (4). Artan yaş ile androjenlere bağlı görülen bu değişikliklere kronik bir inflamasyonun eşlik ettiği yine histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu kronik inflamasyonun viral ya da bakteriyel bir enfeksiyona sekonder mi yoksa bir otoimmün yanıt sonucu mu oluştuğu sorusuna cevap aranmaktadır (5). Bununla birlikte; yaygın hipotez prostatik sekresyonların otoantijen olarak rol oynadığı bir otoimmün reaksiyon olabileceği yönündedir. Prostat spesifik antijenin (PSA) timus toleransından kaçan epitoplarnın tanımlanması ve BPH spesmenlerinde Otoimmün Tiroidit ya da Romatoid Artrit'te olduğu gibi kronik immün CD4+ T lenfositlerin gösterilmesi de bu hipotezi güçlendirmektedir. Kronik immün CD4+ T lenfositler; sitokinler ve büyüme faktörleri (stromada fibroblast growth factor [FGF]-2; epitelde FGF-7) aracılığıyla prostatik büyü-

mede rol oynamaktadır (4,5). Sonuç olarak, bir otoantijene ya da ekzojen (viral bakteriyel vb.) antijene karşı oluşan immün yanıtı sekonder kronik inflamasyonun şiddeti ve süresi, BPH'da prostatik dokunun ne kadar büyüyeceğini belirleyen önemli etken olarak rol oynamaktadır.

Fitoterapötik ajanlarda etken maddelerin biyokimyasal yapıları bilinmemekle birlikte etkili olan aktif komponentlerinin içerdiği lipitler olduğu düşünülmektedir. Bunlar; fitosterol, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektin olarak tanımlanmıştır. Fitoterapötik ajanların, bu aktif komponentleri ile BPH patofizyolojisinin neredeyse her basamağında etkili olabileceği birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (6). Bu etkileri, Tablo 1'de özetlenmektedir.

Benign Prostat Hiperplazisi'nde tedavi amaçlı birçok fitoterapi ajanı yıllardır kullanılmaktadır. Bunlar arasından, Amerika ve Avrupa Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarında da ortak olarak yer verilen altı fitoterapi ajanı (Cucurbita pepo, Hypoxis rooperi, Secale cereale, Pygeum africanum, Urtica dioica ve Serenoa repens) kanıta dayalı tıp zemininde araştırılmıştır. Bu derlemede, bu altı fitoterapi ajanının BPH tedavisindeki yeri mevcut literatür eşliğinde irdelenecektir.

Cucurbita pepo

Cucurbita pepo; ekstresi kabak bitkisinin çekirdeklerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır. Bach ve ark.'larının yaptığı plasebo kontrollü klinik çalışmada; Cucurbita pepo verilen

Tablo 1. Fitoterapötiklerin deneysel çalışmalarda gösterilen etki mekanizmaları

Anti-inflamatuar
Sex hormon bağlayıcı globülin düzeyinde düşüş
Aromataz enzim inhibisyonu
Kolesterol metabolizma değişikliği
5 α redüktaz enzim inhibisyonu
Antiandrojen/östrojen etki
Serbest radikalleri temizleyici

hastalarda (n=233), Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)'nda plasebo verilen hasta grubuna göre (n=243) istatistiksel anlamlı düşüş (6.3'e karşı 5.5, p<0.05) bulurken maksimum idrar akış hızı (Qmax) ve post-miksiyonel rezidüel idrar (PMR) miktarında iki grup arasında fark tespit etmemiştir (7). Güncel bir klinik çalışmada, Vahlensieck ve ark.'ları; IPSS 13—19, Qmax ≤ 12 ml/sn, prostat volümü (PV) <40 cm³ ve 2'den fazla nokturi olan 1431 BPH hastasını 3 gruba ayırarak değerlendirmiştir: Plasebo, Cucurbita pepo toz preparat (5 gr x 2) ve Cucurbita pepo ekstresi tablet formu (500 mg x 2). Yazarlar, 12 ay takip ettikleri grupların üçünde de IPSS ve noktüride düşüş olduğunu gözlemleyen; hem toz formülasyonun hem de ekstre tabletlerin plasebodan üstün olduğunu göstermiştir (8). Öte yandan araştırmacılar; Qmax, PMR, PV ve PSA karşılaştırmasının üç grup arasında farklı olmadığını bildirmiştir.

Cucurbita pepo ile ilgili yapılan deneysel bir çalışmada sıçanlara testosteron ve prazosin verilerek prostatik büyüme indüklenmiş; plasebo, Cucurbita pepo ve Cucurbita pepo + Fiosterol-F kombinasyonu verilen üç grup karşılaştırılmıştır (9). Bu çalışmada hem Cucurbita pepo hem de kombinasyon verilen sıçanlarda prostatik protein sentezinin plasebo grubuna göre anlamlı derece inhibe edildiği bulunurken prostatik ventral lob büyümesinin de bu iki grupta azaldığı tespit edilmiştir. (p=0.01, p=0.004, sırasıyla) Bununla birlikte yazarlar, Cucurbita pepo'nun yurkardaki etkileri hangi mekanizma üzerinden gösterdiğinin bilinmediği yorumunu yapmıştır.

Hypoxis rooperi

Hypoxis rooperi; ekstresinin 'Güney Afrika Yıldız Bitkisi' adı verilen Afrika Patatesi'nin olgunlaşmadan önceki bitki halinin köklerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır. Berges ve ark.'larının yayınladığı randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmada Hypoxis rooperi (n=96) ve plasebo (n=91) verilen hastalar 6 aylık takip sonrasında karşılaştırılmış; Hypoxis rooperi'nin, yaşam kalite skoru ve Qmax'ta sağladığı artış ile modifiye Boyarsky skoru, IPSS, PMR ve işeme süresini azaltıcı etkisinin plaseboya göre anlamlı üstün olduğu gösterilmiştir (10). Bununla birlikte, Hypoxis rooperi'nin PV'ye etkisi olmadığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada; Hypoxis rooperi (n=88) ve plasebo (n=89) verilen AÜSS'li hastalar yine 6 aylık takip sonrasında karşılaştırılmış; benzer şekilde Qmax (8.9'a karşı 4.4 ml/sn, p<0.01) artışı ile IPSS (8.2'e karşı 2.8 puan, p<0.01)

ve PMR düşüşünün (37.5'e karşı 4.1, p<0.01) plasebodan üstün olduğu bulunmuştur (11). Hypoxis rooperi'nin etkisini içerdiği Beta-sitosterol ile gösterdiği düşünülmektedir. Deneysel bir çalışmada, transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) sonrası 8 ayı hastadan elde edilen patolojik specimenlerden primer prostat stromal hücre kültürü üretilmiş ve Hypoxis rooperi ekstresinden elde edilen %70 Beta-sitosterol'un bu kültürdeki etkisi araştırılmıştır (12). Yazarlar, Beta-sitosterol'un stromal proliferasyona direkt etkisinin olmadığını; bununla birlikte 8 hücre kültüründen 6'sında transforming growth factor-β1 (TGF-β1) ekspresyonunu artırdığını, sitozolik protein kinaz C-α (PKC-α)'yı ise inaktive ettiğini göstermiştir. Bu bulgular; Hypoxis rooperi'nin TGF-β1 artışı ile epitelyal proliferasyonu, PKC-α inaktivasyonu ile stromal proliferasyonu inhibe ettiği şeklinde yorumlanmış ve Hypoxis rooperi'nin potansiyel etki mekanizmasının anti-inflamasyon olduğu öne sürülmüştür.

Secale Cereale

Secale Cereale, ekstresinin çavdar bitkisinin polenlerinden elde edildiği fitoterapötiktir. Secale Cereale ile plasebo karşılaştırmalı çalışmalar Cochrane veritabanında bir metaanaliz şeklinde yayınlanmıştır (13). Bu metaanalizde; Secale cereale'nin semptom skorlarında (p=0.012) ve noktüride (p=0.00017) plaseboya üstünlük sağladığı, bununla birlikte Qmax ve PMR'deki değişimin plasebodan farksız olduğu bildirilmiştir.

Benign prostat hiperplazisinde, patofizyolojiye kronik bir inflamasyonun eşlik ettiğine daha önce değinilmişti. Buradan yola çıkarak yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kastasyon yapıldıktan sonra 17-β Estradiol verilerek deneysel non-bakteriyel prostatit modeli oluşturulmuş; bu modelde Secale cereale'nin iki farklı dozu ile Secale cereale'den elde edilen iki alt fraksiyonun (suda çözünen T60 ve yağda çözünen GBX) etkileri testosteron verilen grupla karşılaştırılarak araştırılmıştır (14). Yazarlar, Secale cereale'nin GBX fraksiyonunun siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazı inhibe ederken (anti-inflamasyon), T60 fraksiyonunun stromal apoptozisi indüklediğini göstermiş ve Secale cereale'nin non-bakteriyel prostatitte anti-inflamatuvar ve apoptotik etkili olabileceğini bildirmiştir. Bu deneysel çalışmadan sonra, Wagenlehner ve ark.'ları, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu 18—65 yaş arası erkeklerde Secale cereale'nin etkilerini plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada araştırmıştır (15). Yazarlar, hastaları 12 hafta takip

ettikten sonra yaptıkları karşılaştırmada, *Secale cereale*'nin kronik prostatit semptom indeksi (CPSI) toplam skorunda ($p=0.0003$), ağrı ($p=0.0009$) ve yaşam kalitesi ($p=0.0005$) alt değerlendirilmesinde ve IPSS'de ($p=0.0418$) plaseboya üstün olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, 4 tüp testinin ejakulasyon sonrası idrar örneğindeki lökosit sayısı bakımından plaseboya üstün olmadığı bulunmuştur. Literatürde kronik prostatitte *Secale cereale*'nin etkisini gösteren başka klinik çalışmalar da mevcuttur (16,17). Bu çalışmalardan da yola çıkarak, *Secale cereale*'nin BPH'da anti-inflamatuar rol oynayabileceği söylenebilmektedir.

Pygeum Africanum

Pygeum Africanum, 'Afrika Eriği' isimli meyvenin ağaç kabuklarından ekstresi elde edilen fitoterapi ajanıdır. Cochrane veritabanında plasebo karşılaştırmalı çalışmalara yer verilen ve 1562 örneklemin değerlendirdiği metaanaliz, *Pygeum Africanum*'un klinik etkileri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır (18). Bu metaanaliz, *Pygeum Africanum*'un semptom skorlarında (2.07 katlık gelişim, $p=0.00024$), Q_{max} 'ta (2.5 ml'sn artış, $p=0.027$) ve PMR'de (13.1 ml'lik düşüş, $p=0.011$) plaseboya üstün olduğunu göstermektedir. Chatelain ve ark.'ları, *Pygeum Africanum*'un iki farklı doz uygulamasını (50 mg x 2 ve 100 mg x 1) karşılaştırmış; 10 ay sonra her iki dozun da IPSS, yaşam kalite skoru, noktüri ve Q_{max} 'ta plaseboya üstün gelişim sağladığını, PMR ve PV bakımından fark olmadığını saptamışlardır (19). Öte yandan, gelişim kaydedilen parametrelerde her iki doz uygulaması birbirine karşılaştırıldığında birbirine üstün olmadığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda bu sonuçlar bulunurken *Pygeum Africanum*'un olası etki mekanizmaları sıçanlarda ve insan prostat hücre kültüründe yapılan deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmada; *Pygeum Africanum*'un FGF-2 ve EGF yolları üzerinden stromal proliferasyonu, PKC- α inhibisyonu ile epitelyal proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (20). İnsan prostat hücre kültürü çalışmasında ise *Pygeum Africanum*'un myofibroblast ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir (21). Bu çalışmalardan yola çıkılarak *Pygeum Africanum*'un BPH'da anti-proliferasyon ve apoptozis etki mekanizmaları üzerinden rolü olabileceği yorumu yapılabilmektedir.

Urtica Dioica

Urtica Dioica, ısırganotu olarak bilinen bitkinin kökle-

rinden ekstrelerinin elde edildiği fitoterapi ajanıdır. Literatürde, *Urtica Dioica*'nın BPH'daki rolünü araştıran çalışma Safarinejad ve ark.'ları tarafından yapılmıştır (22). Plasebo kontrollü bu çalışmada, *Urtica Dioica* ($n=305$) ve plasebo ($n=315$) verilen hastalar 18 ay takip edildikten sonra karşılaştırılmış; IPSS düşüşü (%40' a karşı %9, $p<0.05$), Q_{max} artışı (%77'ye karşı %31, $p<0.05$) ve PMR düşüşü (%51'e karşı %9, $p<0.05$) *Urtica Dioica* lehine anlamlı bildirilmiştir. Prostat volümündeki %10'luk düşüş plaseboya üstün bulunmazken, serum PSA ve testosteron düzeyleri de benzer bulunmuştur.

Urtica Dioica'nın etki mekanizmasına bakılacak olursa, esas etkisini sex-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ile testosteron bağlanmasını ve SHBG'nin prostattaki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği bildirilmektedir (23). Bununla birlikte, zayıf da olsa aromataz ve 5 alfa redüktaz (5-AR) enzim inhibisyonu ile lökosit elastaz inhibisyonu (anti-inflamatuar) etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Serenoa repens (saw palmetto)

Serenoa Repens, ekstresinin 'Amerikan Cüce Palmiye' ağacının meyvelerinden elde edildiği, BPH'da en çok bilinen ve en yaygın kullanıma sahip fitoterapötiktir. *Serenoa Repens*'in BPH'da kullanılan yüze yakın ekstresi bulunurken bunların yetmişe yakını Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmaktadır. En çok çalışılan ekstre; lipid yapıdaki n-hexan liposterol'dür. Birçok etki mekanizması öne sürülmekle birlikte *Serenoa repens*'in esas etkisini 5-AR enzim inhibisyonu veya dihidrotestosteronun sitozolik reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir (24). Ayrıca; anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve apoptotik etkiler de tanımlanan diğer mekanizmalar olarak öne çıkmıştır.

Serenoa Repens'in BPH'daki rolü kanıta dayalı tıpta birçok farklı çalışma ile araştırılmıştır. Cochrane veritabanında plasebo karşılaştırmalı 19 çalışma 3295 örneklem üzerinden bir metaanalizle sunulmuştur (25). En az 4 an fazla 60 haftalık takibin bulunduğu bu metaanalize göre; *Serenoa Repens* sadece noktüri düşüşünde plaseboya üstün bulunurken ($p=0.0061$) IPSS'de ($p=0.47$), Q_{max} 'ta ($p=0.084$) ve PV'de ($p=0.26$) plaseboya üstün bulunmamıştır. Aynı metaanalizde, *Serenoa Repens*+*Urtica Dioica* kombinasyonunun IPSS'de (3.5 puanlık düşüş, $p=0.035$) ve Q_{max} 'ta (2.48 ml/sn'lik artış, $p=0.054$) plaseboya üstün olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde *Serenoa Repens*+*Secale*

Cereale kombinasyonu da AUA semptom skorunda (2.93 puanlık düşüş, $p=0.0071$) ve Qmax'ta (1.3 ml/sn'lik artış, $p=0.00022$) plaseboya üstün bulunmuştur. Bu bulgular-dan hareketle, Serenoa Repens'in diğer fitoterapötiklerle kombine edildiğinde monoterapiye göre daha etkili oldu-ğu söylenebilmektedir.

Serenoa Repens'in BPH'da etkili olduğunu bildiren bir-çok çalışma mevcut olmakla birlikte; Bent ve ark.'larının New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan plasebo kontrollu, randomize, çift kör çalışması Serenoa Repens'in plaseboya üstün olmadığını göstermiştir (26). Oldukça iyi tasarlanmış bu çalışmaya ciddi ve orta AÜSS (AUA-SS>8) olan, 49 yaş üstü 225 erkek hasta dahil edilerek 1 yıl takip edilmiştir. Bu çalışmayı, diğer çalışmalardan ayıran en önemli özellik; Serenoa Repens preparatlarının kimyasal olarak standardize edilmiş kompozisyonda olmasıdır. Bu çalışmada yazarlar, 1 yıllık takip sonunda Serenoa Repens kullanan hastaların birincil değerlendirme parametreleri olan AUA-SS ve Qmax'ta sırasıyla 1.2 puanlık düşüş ve 0.4 ml/sn'lik artış saptandığını ancak bu bulguların istatistiksel olarak plaseboya üstün olmadığını (sırasıyla, $p=0.73$ ve $p=0.65$) bildirmiştir. Çalışmanın ikincil parametreleri olan PV, PMR, seksüel fonksiyonlar ile serum PSA ve testosteron düzeyleri bakımından da Serenoa Repens plaseboya üstün bulunmamıştır. Tamsulosin ile karşılaştırmalı çalışmada ise Debruyne ve ark.'ları her iki kolda 270 hastayı 1 yıl takip etmiş ve Serenoa repens'in IPSS düşüşü (4.4'e karşı 4.4 puan, $p=0.9$) ve Qmax artışı (1.9'a karşı 1.8 ml/sn, $p=0.79$) etkilerinin tamsulosin ile benzer olduğunu göstermiştir (27). İkincil değerlendirme parametreleri olan PV ve serum PSA düzeylerine ne Serenoa repens'in ne de Tamsulosin'in etki etmediği belirtilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Hızlı ve ark.'ları AÜSS olan 60 erkek hastayı 3 gruba [Tamsulosin (n=20), Serenoa repens (n=20) ve Tamsulosin+Serenoa repens (n=20)] ayırarak 6 ay takip etmiştir (28). Yazarlar; IPSS düşüşü (-4.6, -6.1 ve -4.9, sırasıyla, $p=0.16$), Qmax artışı (3.7, 3.2 ve 4.2 ml/sn, sırasıyla, $p=0.38$) ve PMR düşüşü (-23.6, -28.1 ve -25.4 cc, $p=0.42$) bakımından Tamsulosin ve Serenoa repens monoterapilerinin, kombinasyon tedavisi ile benzer düzeyde etkisi olduğunu göstermiştir.

Serenoa repens'in 5-AR enzim inhibisyon rolünün tanımlanması patofizyolojiye yönelik bir etki olması bakımından önem taşımaktadır. Carraro ve ark.'ları finasterid ile yaptıkları randomize, çift kör, karşılaştırmalı çalışmada

1098 hastayı 6 ay takip etmiş; IPSS düşüşü (6.2'e karşı 6.6 puan, $p>0.05$), Qmax artışı (2.1'e karşı 2.8 ml/sn, $p>0.05$) ve yaşam kalitesinde artış (%38'e karşı %41, $p>0.05$) bakımından Serenoa repens'in finasterid ile benzer etkiye sahip olduğunu bildirmiştir (29). Öte yandan, serum PSA düşüşü (0'a karşı %41, $p<0.001$) ve PV düşüşü (%6'ya karşı %18, $p<0.001$) bakımından finasteridin Serenoa repens'e üstün olması, Serenoa repens'in 5-AR enzimi üzerine etkisini sorgulatmıştır. Bununla birlikte, erektil disfonksiyon yan etkisi Serenoa repens grubunda finasterid grubundan daha az (%1.1'e karşı %4.9, $p<0.001$) görülmüş; bu durumun Serenoa repens'in AÜSS'ye yönelik kullanımda hastaların uyumunu artıracak düşünülümüştür. Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada ise, Tuncel ve ark.'ları, TURP yapılan hastalarda perioperatif kanamaya etkileri bakımından Serenoa repens'i, 5-AR inhibitörlerinden dutasterid ile karşılaştırmıştır (30). Yazarlar, operasyondan 5 hafta önce dutasterid ve Serenoa repens verilen hastaların toplam kanama miktarı (172, 238 ve 271 ml, $p=0.124$), serum hemogloblin düzeyi değişikliği (1.58, 1.23 ve 1.21 g/dl, $p=0.912$) bakımından kontrol grubundan farklı olmadığını göstermiştir. Yazarlar, ayrıca, kanamaya reaksiyon olarak gelişen prostatik ve suburetral mikroskobik damar yoğunlukları bakımından da üç grup arasında fark olmadığını tespit ederek; TURP öncesi kısa dönem dutasterid veya Serenoa repens tedavisinin kanamayı azaltıcı etkisi olmadığını vurgulamıştır.

Yukarıda kanıta dayalı tıp zemininde ayrı başlıklar altında değerlendirilen fitoterapi ajanları bazı özellikleri üzerinden Tablo 2'de özetlenmiştir. Tablo 3 ise, BPH'da kullanılan farmakolojik ajanlar ile tüm fitoterapötiklerin etkilerini özetlemektedir. Bu tablo yorumlanacak olduğunda, fitoterapi ajanlarının semptom skorlarında düşüş ve Qmax artışı bakımından alfa blokör monoterapisi ile karşılaştırılabilir etkisinin olduğu; öte yandan prostat hacmi ve serum PSA düzeylerinin sadece 5-AR inhibitörlerinin mono veya alfa blokörlerle kombine tedavisi ile düşürülebileceği görülmektedir.

Fitoterapi ajanlarının yukarıda özetlenen çalışmaların tümünde iyi tolere edildiği görülmekle birlikte yan etkiye bağlı ilacı bırakma oranlarının %2 ile %12 arasında değiştiği bildirilmektedir. Öte yandan, alfa blokörlerde görülen ejakulatuar problemler ile ortostatik hipotansiyon ve 5-AR inhibitörlerinde görülen libido kaybı, erektil ve ejakulatuar problemlerin fitoterapi ajanlarında görülmemesinin hasta uyumundaki rolü de önemli görünmektedir (Tablo 4). Bu

Tablo 2. Benign Prostat Hiperplazisi'nde kullanılan fitoterapi ajanları

Fitoterapi ajanı (Kullanım doz)	Ekstre	Potansiyel etki mekanizması	Klinik etki
Cucurbita pepo	Kabak çekirdeği	?	?
Hypoxis rooperi (1 x 20 mg)	Güney Afrika Yıldız Bitkisi (Afrika patates çiçeği)	TGF-β1 --- Epitelyal proliferasyon inhibisyonu PKC-α--- Stromal proliferasyon inhibisyonu	Anti-inflamatuar Anti-inflamatuar
Secale cereale (2 x 63 mg)	Çavdar poleni	Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu	Anti-inflamatuar
Pygeum africanum (2 x 50 mg)	Afrika erik ağacı kabuğu	FGF-2 ve TGF-β1 inhibisyonu PKC-α inhibisyonu	Anti-inflamatuar Apoptotik
Urtica Dioica (3 x 120 mg)	Isırganotu kökü	SHBG ile testosteron bağlanmasını inhibisyonu Aromataz ve 5-AR inhibisyonu Lökosit elastaz inhibisyonu	Prostat hacmini küçültücü Anti-inflamatuar
Serenoa repens (Saw palmetto) (2 x 160 mg)	Amerikan palmye ağacı meyvesi	5-AR inhibisyonu Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu FGF-2 inhibisyonu	Prostat hacmini küçültücü Anti-inflamatuar Apoptotik

durum, hastaların BPH tedavisinde fitoterapi ajanlarına eğilimini açıklayan önemli bir faktör olarak da ayrıca akılda tutulmalıdır.

Hastaların fitoterapi ajanlarına ilgisi değerlendirilecek olursa bu konuda Bales ve ark.'larının yaptığı çalışmayı irdelemekte fayda olacağını düşünmekteyiz. Yazarlar; herhangi bir nedenle üroloji polikliniğine gelen 40 yaş üstü 1264 erkek hasta üzerinde yaptıkları anket çalışmasında 738 hastanın BPH'ya bağlı AÜSS ya da bir başka benign prostat hastalığı nedeniyle başvurduğunu; bu hastaların %13'ünün fitoterapi kullandığını, %37'sinin kullanmadığını ancak fitoterapötikler hakkında bilgisi olduğunu, %50'sinin ise hem kullanmadığını hem de farkındalığının olmadığını bildirmiştir (31). Bu çalışmaya göre; 40 yaş üstü erkek hastalarda AÜSS ya da benign prostat hastalıklarına yönelik fitoterapi ajanı kullanım oranı %14 ile en fazla 51–60 yaş grubundaki erkeklerdedir. Yazarlar, ayrıca üniversite

ya da daha yüksek eğitim düzeyli hastalarda; diğerlerine göre fitoterapi ajan kullanımının daha yüksek olduğunu (%12'e karşı %8, p=0.0029) bildirirken; bu durumu hastaların eğitim düzeyinin arttıkça hastalıklarını kendi imkanlarıyla yönetme eğilimlerinin artmasıyla ilişkilendirmiştir. Bu konuda literatürde başka bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte bazı yorumlarda bulunmak mümkün görünmektedir. Başvuru şikayeti alt üriner sisteme yönelik semptomlar olduğu için hastaların ürologlardan genel beklentisi sadece semptomların düzeltilmesi yönündeyken; hastalığa sekonder ileri komplikasyonlar (akut üriner retansiyon, kronik böbrek yetersizliği vb.) hastalar tarafından çok önemsenmemektedir. Öte yandan, mevcut farmakolojik ajanlardan yeteri kadar yanıt alamayan, cerrahi ve ilişkili komplikasyonlardan çekinen ya da yüksek ko-morbidite nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalar da fitoterapi tercihi yapabilmektedir. Bununla birlikte; yıllardan beri

Tablo 3. Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı AÜSS'de kullanılan farmakolojik ajanlarla fitoterapötiklerin klinik etkileri

	Süre	Semptom Skorlarında Değişim (%)	Qmax Değişimi (ml/sn)	Prostat Hacminde Değişim (%)	PSA değişimi (%)
Alfa Blokörler	3-6 ay	-36.6	+2.23	—	—
5 Alfa redüktaz inh.	1-2 yıl	-24.7	+1.79	-21.2	≈ 50
Fosfodiesteraz 5 inh. (Tadalafil 5 mg)	3 ay	-28.4	+1.51	—	—
Alfa Blokör + 5 ARI	6 ay-2 yıl	-41.1	+2.96	-20.78	≈ 50
Fitoterapötikler	3 ay-1 yıl	-35.4	+2.56	—	—

Tablo 4. Benign Prostat Hiperplazisi'ne bağlı AÜSS'de kullanılan farmakolojik ajanlarla fitoterapötiklerin yan etkileri

Alfa Blokör	5 Alfa Redüktaz inh.	Fosfodiesteraz 5 inh.	Fitoterapötikler
Asteni	Libido Kaybı	Flushing	Baş ağrısı
Baş dönmesi	Eretil Disfonksiyon	Gastroözefageal reflü	Dispepsi
Ortostatik Hipotansiyon	Ekajulasyon Patolojileri	Baş ağrısı	Diyare
Ejakulasyon Patolojileri	Jinekomasti	Dispepsi	Rinit
Floppy İris Sendromu		Sırt ağrısı	
		Nazal konjesyon	

süregelen doğal ürünlerin daha az yan etkisi olduğu inancı, fitoterapötiklerin görece ucuz olması ve reçetesiz elde edilebilmesi ile reklam ve pazarlama stratejileri de hastaların fitoterapi ajanlarına ilgisini artıran önemli faktörler olarak gösterilebilir.

Dünya'da BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde fioterapi kullanımı incelenecek olursa; Almanya ve Avusturya'da hafif-orta şiddette AÜSS tedavisinin birinci basamağında fitoterapötiklerin olduğu görülmektedir (32). Öyle ki; bu ülkelerde medikal tedavi ile takipli hastaların %90'ı fitoterapötik kullanmaktadır ve fitoterapi ajanları hekim reçetesi ile alınabilmektedir. İtalya'da ise BPH'ya yönelik medikal tedavinin %50'sini fitoterapi ajanları içermektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde medikal tedavi ile takipli AÜSS hastalarından sadece fioterapi ajanı kullananların oranı %14 iken farmakolojik bir ajanla kombine kullananların oranı %20 olarak bildirilmiştir (31). Toplam %34'lük kullanım oranı; yukarıdaki Avrupa ülkelerine göre az olmakla birlikte fitoterapötiklerin Amerika Birleşik Devletleri'nde de AÜSS'ye yönelik medikal tedavide önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde, BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde fioterapi ajanlarının kullanım oranları hakkında bir çalışma ya da veri bulunmamakla birlikte; Türk Androloji Derneği'nin 2012 yılında ön sonuçlarını yayınladığı erkek pelvik sağlığına yönelik prevalans çalışması bu konuda yol gösterici olabilir. Bu çalışmada; Türkiye'de 40 yaş üstü erkeklerin %60'ı hafif (IPSS: 1–7), %15'i orta (IPSS 8–19) olmak üzere %75'inde hafif-orta AÜSS olduğu rapor edilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun verilerine bakıldığında bu tanıma uyan (hafif-orta AÜSS olan 40 yaş üstü erkekler) oranın 9.700.000 nüfus ile temsil edildiği görülmektedir. Diğer bir ifadeyle; ülkemizde BPH'ya yönelik fioterapi ajanı önerilebilecek hafif-orta AÜSS'li erkek hastaların 10 milyona yakın olduğu söylenebilir. Öte yandan, bu hastaların birçoğunun eczanelerden, aktarlardan, görsel, yazılı veya internetteki medya ortamı ve pazarlama firmalarından kendi

imkanlarıyla fitoterapi ajanlarına ulaştıkları bilinmektedir; ve kullanım oranının azımsanmayacak düzeyde olduğu tahmin edilmektedir. Ancak, biz ürologlar ve androloglar; tavsiye niteliğinde olsa dahi hastaları bu ajanların kullanımına yönlendirmede diğer ülkelerde olduğu gibi etkin rol oynamamaktayız.

Mevcut literatür irdelendiğinde fitoterapi ajanlarının BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılmakla birlikte önemli sınırlamalar olduğu da görülmektedir. Bunların başında fitoterapötiklerin etken maddesine ait biyokimyasal yapısının ve etki mekanizmasının bilinmemesi gelmektedir. İn vitro çalışmalarda anti-inflamatuar ve anti-androjen etkiler, 5-AR, aromataz ve lipooksijenaz enzim inhibisyonları, SHBG düşüşü gibi etki mekanizmaları tanımlanmış olsa da bu etkilerin hiçbirisi in vivo kanıtlanmamıştır. Çalışmalarda takip sürelerinin ve hasta sayılarının sınırlı olması bir başka sınırlayıcı etmen olarak gösterilebilmektedir. Endüstrinin de standart bir yaklaşımının olmamasından dolayı fioterapötiklerin BPH tedavisindeki yeri konusunda ileri yorumlar yapılamamaktadır. Farklı firmalarda üretilen aynı fitoterapi ajanı, farklı biyolojik veya klinik etkiye yol açmakta iken; aynı firmada üretilen fioterapi ajanı farklı konsantrasyonlarda aktif komponent içerebilmektedir. Ayrıca; ajanların uygulanmasına yönelik standart bir formül bulunmamaktadır.

Sonuç olarak; kanıta dayalı tıp zemininde BPH'ya yönelik AÜSS tedavisinde fioterapi ajanlarının -noktürü dahil- semptomlarda düzelme sağladığı söylenebilmektedir. Öte yandan; Qmax ve PMR bulgularının fayda gördüğü hastalar olduğu gibi, bu parametrelere etki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Fitoterapi ajanlarının etki mekanizmalarından biri olarak 5-AR enzim inhibisyonu gösterilmesine rağmen literatürdeki bulgular prostat hacmini ve serum PSA düzeylerini düşürücü etkilerinin olmadığı yönündedir. Fitoterapi ajanları ile ilgili en önemli sınırlama etki mekanizmalarının bilinmiyor olmasıdır. Bununla birlikte; fitoterapötikler BPH'ya bağlı AÜSS tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle Avrupa ülkelerinde has-

aların fitoterapi kullanımını sağlık sisteminin ve hekimlerin kontrolündeyken ülkemizde hastalar kendi imkanlarıyla bu ajanlara ulaşmaktadır. Hekimler ve ürologlar her ne kadar etki mekanizmasının ve yan etki profilinin bilinmemesinden dolayı hastalara fitoterapi ajanlarını önerme bakımından temkinli bir tutum sergilese de hastaların fitoterapi

ajanlarına ilgisi artarak devam etmektedir. Bu bakımdan; yakın gelecekte, özellikle hafif-orta AÜSS'li hastaların sadece semptomatik iyileşme beklentilerine cevap vermek bakımından fitoterapötiklerin de tedavi planına dahil edilmesi düşüncesine —kanıta dayalı tıp çerçevesinden uzaklaşmadan- açık olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1099–109.
2. McVary FT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, Foster HE, Gonzalez CM, Kaplan SA, Penson DR, Ulchaker JC, Wei JT. American Urological Association: Management of Benign Prostatic Hyperplasia 2014 update
3. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992 May;147(5):1293–7.
4. Story MT. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol.* 1995;13(5):297–305.
5. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202–16.
6. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):16–20.
7. Bach D. Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Urologe B* 2000. 40: p. 437–43.
8. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. 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.* 2015;94(3):286–95
9. Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, Lee CH, Yang FS, Lee HY. Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int.* 2006;77(3):269–74.
10. 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 Jun 17;345(8964):1529–32.
11. Klippel KF, Hiltl DM, Schipp BA. 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 Sep;80(3):427–32.
12. Kassen A, Berges R, Senge T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells in vitro. *Eur Urol.* 2000 Jun;37(6):735–41.
13. Wilt TJ, Macdonald R, Ishani A, Rutks I, Stark G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11;(5):CD001042.
14. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate.* 2001 Oct 1;49(2):122–31.
15. Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M, Schnitker J, Brähler E, Weidner W. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Eur Urol.* 2009 Sep;56(3):544–51.
16. Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia. *Br J Urol.* 1993 Apr;71(4):433–8
17. Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol.* 1989 Nov;64(5):496–9.
18. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. Pygeum africanum for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD001044.
19. 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 Sep;54(3):473–8.
20. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis LA. A critical review of the pharmacology of the plant extract of Pygeum africanum in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):458–63; discussion 464.
21. 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 Nov;98(5):1106–13.
22. Safarinejad MR. Urtica dioica for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1–11.
23. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik SA. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: urticae radix. *Phytomedicine.* 2007 Aug;14(7–8):568–79. Epub 2007 May 16.
24. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1792–9.
25. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD001423.
26. Bent SI, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):557–66.
27. Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perin 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 May;41(5):497–506; discussion 506–7.
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(3):879–86.
29. 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, Kallinteris 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 Oct;29(4):231–40; discussion 241–2.
30. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, Atan A. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43(5):377–82.
31. 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 Jul;54(1):86–9.
32. Buck AC. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol.* 1996 Sep;78(3):325–36.
33. Di Silverio F, Flammia GP, Sciarra A, Caponera M, Mauro M, Buscarini M, Tavani M, D'Eramo G. Plant extracts in BPH. *Minerva Urol Nefrol.* 1993 Dec;45(4):143–9.