



BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ ÜZERİNDE ETKİLİ FİTOTERAPÖTİKLER

EFFECTS OF PHYTOTERAPEUTICS ON BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

Ufuk KOCA-ÇALIŞKAN*, Gökşen Dilşat DURBİLMEZ, Gökmen MEMİŞ

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: İyi huylu prostat büyümesi (Benign Prostat Hiperplazisi=BPH), elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen hem idrar depolama, boşaltma ve boşaltma sonrası semptomlara yol açan, hem de olguların yaşam kalitesini bozan bir durumdur. BPH'ye bağlı alt üriner sistem hastalıklarının tedavisinde fitoterapötikler uzun zamandan beri klinik uygulamalarda yer almaktadır. Bu çalışmanın amacı BPH tedavisinde en sık kullanılan fitoterapötikler olan *Cucurbita pepo*, *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum Mill.*, *Pinus pinaster Aiton*, *Pygeum africanum*, *Roystonea regia (Kunth) O.F. Cook*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Urtica dioica*'nın etkinlikleri ve yapılan önemli klinik çalışmaları derlemektir.

Sonuç ve Tartışma: Kanıta dayalı tıp zemininde BPH'ye yönelik alt üriner sistem hastalıklarının tedavisinde fitoterapötiklerin birçok semptomda düzelme sağladığı söylenmekle birlikte çalışmalar daha fazla plasebo kontrollü, çift-kör randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: BPH; fitoterapötikler; prostat rahatsızlıkları

ABSTRACT

Objective: Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a condition that causes symptoms during urinary storage, discharge and after discharge, which are seen in an average one third of men over the age of fifty, as well as disrupts the quality of life. Phytotherapeutics have long been involved in clinical practice in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with BPH. The goal of this study is to review pharmacological and clinical studies on *Cucurbita pepo*, *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum Mill.*, *Pinus pinaster Aiton*, *Pygeum africanum*, *Roystonea regia (Kunth) O.F. Cook*, *Secale cereale*, *Serenoa repens*, *Urtica dioica*, which are the most frequently used plant species in BPH treatment.

Result and Discussion: It is argued that phytotherapeutics improve symptoms in the treatment of lower urinary tract for BPH, on the other hand most of the studies shows that more placebo-controlled, double-blind randomization studies involving large patient numbers were needed.

Keywords: BPH; phytotherapeutic; prostatic disease

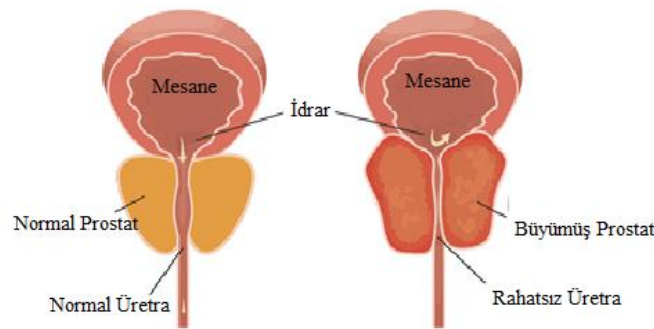
* **Corresponding Author / Sorumlu Yazar:** Ufuk Koca-Çalışkan
e-mail: ukoca@gazi.edu.tr

GİRİŞ

Toplumların demografik yapısının değişimi ile iyi huylu prostat büyümesi (Benign Prostat Hiperplazisi=BPH) özellikle gelişmiş ülkelerde ileri yaştaki erkekler için en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Yakınmaların hafifletilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin yükseltilmesi BPH tedavisinde asıl amaç olarak uygulanmaktadır [1]. Bu amaca hizmetle ‘Fitoterapötikler’ uzun zamandır BPH tedavisinde klinik uygulamalarda yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yapılan bir araştırmaya göre (1999) BPH’ye bağlı alt üriner sistem (AÜSS) semptomları görülen ve bu sebeple tedavi edilen hastaların %14’ü yalnızca fitoterapötik kullanmakta iken %20’sinin ise bir ilaç ile kombine ederek kullandığı tespit edilmiştir [2]. Bu derlemede BPH tedavisinde en sık kullanılan bitkiler; *Cucurbita pepo* L., *Epilobium sp.*, *Hypoxis rooperi*, *Lycopersicon esculentum* Mill., *Pinus pinaster* Aiton, *Pygeum africanum* Hook.f., *Roystonea regia* (Kunth) O.F. Cook, *Secale cereale* L., *Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small, ve *Urtica dioica* L. terapötik ürünleri ile ilgili yapılan klinik çalışmalar ve sonuçları derlenmiştir.

1. Prostat

Prostat, erkeklerde idrar torbasının alt kısmında yer alan bir salgı bezidir. Kas, bağ ve salgı bezi dokularından oluşup, bir yüzük gibi idrar yolunun baş parçasını kuşatır (Şekil 1). Mesanenin hemen altında rektumun önünde, üretrayı çevreler ve mesaneden penise idrar taşınmasında görev alır. Ayrıca, salgı fonksiyonu prostat epitel hücreleri tarafından gerçekleştirilir, prostat bezi semenin yaklaşık %14-30’unu oluşturan, başlıca görevi spermi korumak ve beslemek olan sütümsü alkali bir sekresyon salgılar [3, 4]. En çok rastlanan prostat ile ilgili hastalıklar; prostatitis, prostat kanseri ve bunların neden olduğu alt üriner sistem rahatsızlıkları ile BPH’dir [4]. Bu derlemede BPH ile ilgili bilgiler derlenmiştir.



Şekil 1. Normal prostat ve üretra ile, büyümüş prostat ve rahatsız üretra.

1.1. İyi Huylu Prostat Büyümesi (BPH)

Prostatta gözlenen, yaklaşık 45 yaş ve sonrasında yaşlılığa bağlı büyümeye BPH denir. BPH, prostatın periüretral alanındaki androjene bağımlı stromal ve epitelyal hücre sayısındaki artış sürecidir. Prostat dokusunun stromal ve glandüler yapılarının büyümesine bağlı ortaya çıkan mesane çıkışında tıkanma, depolama ve boşaltımda şikayetlere sebebiyet vermektedir. Erkeğin idrar borusu, üretra, prostatın ortasından geçtiği için, prostat büyümesi söz konusu olduğunda idrar borusunda yüzük şeklinde bir daralma meydana gelmesiyle idrar boşaltırken rahatsızlık verir [5]. BPH'ye bağlı alt üriner sistem hastalıkları erişkin erkeklerin günlük aktivitesini ve hayat kalitesini olumsuz etkilediği için, semptomatik tedavide amaç sadece şikayetleri gidermek değil, yaşam kalitesini de artırmaya yönelik tedavi seçenekleri sunmaktır. Avrupa Üroloji Derneği kılavuzlarına göre BPH'nin cerrahi dışı medikal tedavi seçeneklerinde; α -adrenerjik blokörler, 5- α redüktaz enzim inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, vazopresin analoglarının monoterapileri ve/veya kombinasyon tedavileri ve fitoterapötikler bulunmaktadır [6].

1.1.1. BPH sebepleri ve belirtileri

Hastalık sık görülmesine rağmen etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın gelişiminde pek çok faktörün (seks hormonları, stromal-epitelyal etkileşme, büyüme hormonları, insülin ve prolaktin) rol aldığı, fakat bunlardan en önemlisinin seks hormonları olduğu, kolesterol ve metabolitlerinin de, androjen reseptörlerinin sayısında artışa neden olarak rol oynadığı belirtilmiştir [7]. Prostat büyüdükçe içinden geçen idrar kanalını daraltır, daralmayla en sık görülen şikayetler; idrar tutmakta zorlanma, sık idrara gitme, son anda kaçırma, başlamakta güçlük çekme, idrar akımında zayıflık, çatalı boşaltım, idrar sonunda damlama, idrar yapınca rahatlayamama, ayrıca karnın alt tarafında devamlı huzursuzluk hissidir. Hastalarda idrar kesesi tam anlamıyla boşaltılmadığı için, idrar yolu enfeksiyonlarında artış da sıkça rastlanan şikayetlerdendir [8].

1.1.2. BPH teşhis yöntemleri

Hastanın yaşı, şikayetleri ve parmakla muayene ile bulguları BPH hakkında önemli bilgiler vermektedir. İyi huylu prostat büyümesinde testler: İdrar tahlili, idrar kültürü, prostat spesifik antijen (PSA) ve serbest PSA'dır. Prostat kanser takibinde kullanılmasına rağmen prostat büyümelerinde de PSA artar. Üroflowmetri, ultrason, sistoskopi de teşhiste kullanılan yöntemlerdendir [8].

1.1.3. BPH tedavi yöntemleri

BPH genel olarak, konvansiyonel ilaçlar, cerrahi yöntemler, cerrahi girişimler ve fitoterapötiklerle tedavi edilmektedir:

Konvansiyonel ilaçlarla tedavi

5-alfa redüktaz inhibitörleri: İdrara başlamada zorlanma, idrar tutmakta zorlanma ve sık idrara çıkma gibi semptomları azaltır. (Finasterid®, Dutasterid®) [8].

Alfa blokör ilaçlar: Tıkanıklığı ve semptomları azaltır, idrar akışını artırır. (Tamsulosin®, Alfuzosin®, Dokzazosin®, Terazosin®) [8].

Antimuskarinik ilaçlar: Mesane kaslarını gevşetir, sık idrara çıkma ve idrara başlamakta zorlanma semptomlarını azaltır. (Oksibütinin®, Solifenasin®, Tolteridon®, Darifenasin®, Toruspın®, Fesoterodin®) [8].

Cerrahi tedavi

İlaçların yetmediği durumlarda idrar yollarındaki daralma cerrahi müdahale ile tedavi edilir [8].

Küçük cerrahi girişimler

Transüretal Mikrodalga Termoterapi (TUMT): Penis ucundan girilip fazla prostat dokusu yakılıp mevcut darlık genişletilebilir [8].

Transüretal İğne Ablasyonu (TUNA): Penis ucundan girilip iğne ile prostat küçültülür ve darlık genişletilir. Küçültmede radyofrekans dalgalar kullanılır [8].

Transüretal Prostat İnsizyonu (TUIP): Penisten girilip mesane prostat bağlantısı ince kesiler ile açılır, üretra girişindeki darlık açılır [8].

Prostat stenti: Prostat içine çelik boru koyularak daralması engellenir. Uzun vadede yararlı değildir [8].

Cerrahi girişimler

Açık cerrahi: Karın açılarak prostat alınır.

Transüretal Cerrahi Prostat Rezeksiyonu (TUR-P): Penisten girilip prostatın büyümüş bölümü cerrahi yöntemle alınır. Ancak BPH tedavisinde etkin bir yöntem olmasına rağmen, TUR-P, önemli derecede morbiditeye de neden olabilmektedir [8].

Lazer Tedavileri

Lazer teknolojisindeki gelişmeler ile BPH tedavisinde de sıklıkla kullanılır hale gelmiş, lazer prostatektomi etkin ve güvenilir bir yöntem olarak tedavide kullanılır hale gelmiştir. "Neodymium" (Nd), holmium (Ho), "potassium titanyl phosphate" (KTP) ve "diode" lazer olmak üzere 4 tip lazer BPH tedavisinde kullanılmaktadır [9].

1-Holmiyum Lazer Prostat Enukleasyonu (HoLEP): Açık prostatektomiye benzer şekilde prostat loblarının lazer ile mesaneye itilmesi ve morselator yardımı ile dışarı alınması işlemidir. HoLEP ile TUR-P'yi karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda her ikisinin de IPSS ve ürodinamik parametreler açısından yüksek oranda efektif olduğu fakat HoLEP'in hastanede kalış süresi, hemoglobun seviyesi, katater çekilme zamanı açısından TUR-P'ye üstün bulunduğu belirtilmiş, ancak operasyon süresi açısından TUR-P'nin daha avantajlı olduğu bildirilmiştir. HoLEP ile açık prostatektomiye karşılaştıran

çalışmada ise 100 mL'den büyük prostat hacimlerinde benzer etkin iyileşmeye sahip oldukları bildirilmiştir [9].

2- Holmiyum Lazer Prostat Rezeksiyonu (HoLRP): Prostatın retrograd rezeksiyonu ve rezeke edilen dokuların çalışma kanalı yolu ile dışarı alınması işlemidir. Yapılan metaanaliz çalışmalarında HoLEP'in TUR-P'ye göre daha kısa kataterizasyon ve hastanede kalış sürelerine, daha az kan kaybı ve replasman oranlarına sahip olduğu, ancak operasyon süresi açısından TUR-P'den daha uzun operasyon süresi olduğu bildirilmiştir. Antikoagülan kullanan hastalarda güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir. Disüri yaklaşık %10 oranında görülen en sık komplikasyondur [8].

Fitoterapötiklerle Tedavi

Tedavide bitkilerin, bitkisel ürün ve takviyelerin bazen de bitkisel ilaç kullanılması olarak tanımlanan fitoterapi özellikle yine batı toplumlarında çok popülerdir. ABD'de cerrahi tedavi öncesi ve cerrahi müdahale istemeyen hastalarda, beyazlarda ve eğitim düzeyi yüksek kişilerde daha fazla olmak üzere, diğer bilinen bileşiklerle birlikte ciddi oranda fitoterapötikler kullanılmaktadır [1].

BPH'de en çok kullanılan fitoterapötiklerin önemli bileşiklerinin fitosterol, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektin gibi moleküller olduğu belirtilmiştir [6]. Etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla birlikte en çok bilinen aktivite ve etki mekanizmaları arasında; antiandrojenik, antiinflamatuvar, östrojenik etki, aromataz/lipooksijenaz enzim, 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonları, muskarinik reseptör inhibisyonları, hücre proliferasyonunda azalma, α -adrenoreseptör blokajı, dihidrotestosteronda azalma, seks hormon bağlayıcı globülünde azalma, detrusör fonksiyon düzenlemesi, antioksidan enzim aktivite, apoptozis artışı, ve serbest oksijen radikallerinin nötralizasyonu sıralanabilir [6]. BPH'de tedavi için kullanılan, ABD ve Avrupa Üroloji Dernekleri'nin kılavuzlarında da yer alan altı bitkiler (*Cucurbita pepo* L., *Hypoxis rooperi*, *Pygeum africanum* Hook.f., *Secale cereale* L., *Serenoa repens* (Bartram) J.K. Small ve *Urtica dioica* L.) olarak detaylı araştırılmıştır (Tablo 1).

1.2. BPH'de Kullanılan Fitoterapötikler ve Klinik Çalışmalar

1.2.1. *Cucurbita pepo* L.

Cucurbita pepo Cucurbitaceae familyasına ait olup, Güney-Orta Amerika'nın yerli ve tek yıllık otsu bitkisidir. En çok yetiştirilen türler *Cucurbita pepo* L., *Cucurbita maxima* Duchesne ve *Cucurbita moschata* Duchesne. Kabak çekirdeği az yağlı ve protein bakımından zengin, değerli bir fonksiyonel besindir [28]. Geleneksel tıpta kabak çekirdeği tohumunun yağı BPH ve alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri için kullanılmaktadır [29]. Kabak çekirdeği ise $\Delta 7$ -steroller, $\Delta 5$ -sterol, yağ asitleri ve çinko içeriği yönünden zengin olup, $\Delta 7$ -steroller'in BPH'li hastalarda dihidrotestosteronu (DHT) düşürdüğü, büyük prostatlarda mesane boynunu gevşettiği ve mesanede tonik etki yaptığı da gösterilmiştir [6]. Kabak çekirdeğinin etkilerinin değerlendirildiği bir klinik çalışmada 1431 hastada 12 ay boyunca kabak çekirdeği ile tedavi gören BPH'li hastalarda

plaseboya oranla (%55,5 vs %47,3) üstünlük, IPSS skorlarında (%6 vs. %2) düşüş, yaşam kalite skorlarında ise (%36,0 vs. 29,2) anlamlı yükselme görülmüştür. Çalışmada prostat büyüklüğü, prostat spesifik antijen, rezidüel idrar hacminde fark görülmezken, yan etkilerin plasebo ile aynı olduğu bildirilmiştir [6]. Bach ve arkadaşlarının yaptığı plasebo kontrollü başka bir klinik çalışmada; *C. pepo* verilen hastalar incelendiğinde, (IPSS)'de plasebo alan gruba göre istatistiksel anlamlı bir düşüş (6,3'e karşı 5,5, $p<0.05$) görülürken Q_{max} ve PMR (postmiksiyonel idrar) miktarı bakımından grup verilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir [27]. Kabak çekirdeği ekstresi hem tek başına hem de diğer ekstreler ile kombine olarak özellikle Almanya'da BPH nedenli alt üriner sistem semptomlarında sıklıkla kullanılmaktadır. Kabak çekirdeği ekstresinin tek başına etkinliğinin incelendiği plasebo kontrollü yıl boyu yapılan başka bir çalışmada rastgele seçilmiş 476 hasta plasebo ya da günlük 500 mg kabak çekirdeği ekstresi ile tedavi edilmiştir. Her iki grupta da benzer etkiler görülmesine rağmen Q_{max} , yaşam kalitesi, fitoterapi alan grupta yükselme, IPSS'de plasebo gruba göre 1,2 puan düşüş görülmüştür. Bu 1,2 puan istatistiksel olarak anlamlıdır [30]. Kabak tohumu ekstresi ile kombine Saw palmetto içeren bir preparatın etkinliğinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada 55 erkek hasta 12 hafta süreyle günde 3 kez 160 mg kombine preparatla tedavi edilmiş plasebo ile kıyaslandığında rezidüel idrar hacmi %6,5.

1.2.2. *Epilobium* sp.

Epilobium L. (yakı otu) Onagraceae familyasına ait çok yıllık otsu bir bitkidir. Asya, Avrupa, Afrika, Avustralya, Amerika, Tazmanya, Yeni Zelanda gibi ülkelere dağılmış 200'den fazla türü olup, en yaygın türleri *E. parviflorum* Schreb., *E. hirsutum* L., *E. rosmarinifolium* Pursh. ve *E. angustifolium* L. (yakı otu)'dur. Araştırmalara göre, *Epilobium* sp. antiandrojenik, antiinflamatuvar, analjezik etkiler göstermekte, prostat hücre büyümesi inhibisyonu ile de semptomların tedavi edilmesinde etkili olmaktadır [29]. *E. angustifolium*'un değerlendirildiği *in vivo* çalışmalarda, antiandrojenik ve androjenik aktiviteleri incelenmiş, prostat ağırlığında herhangi bir etki olmaksızın, sağlam sıçanlarda seminal veziküllerin ağırlığında bir azalma saptanırken, hadım edildikten sonra testosteron ile uyarılmış sıçanlarda, prostat seminal veziküllerde ağırlık artışı görülmüştür Bu ikili etki, bu fraksiyonun, ekzojen uygulanmış androjenlerin biyoyararlanımını arttıran bileşikler içerdiğini varsayarak açıklanabilir [33]. Bununla birlikte, BPH tedavisi için *Epilobium* türlerinin içerdiği tanenlerin 5 alfa-redüktaz ve aromataz inhibe edici olarak rol oynadığı, Oenothien B'nin prostat hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği, prostat kanseri hücrelerinde nötr endopeptidazı artırdığı ve hyaluronidaz ile lipoksijenazı inhibe ettiği çalışmalarla gösterilmiştir [34].

Tablo 1. BPH’de yaygın kullanılan fitoterapötikler

Fitoterapötik	Türkçe Adı	İngilizce Adı	Kullanılan Kısım	Oluşturduğu Etki	Etki mekanizması	Kaynak
<i>Cucurbita pepo</i>	Kabak çekirdeği	Pumpkin seeds	Tohum	Bilinmiyor	Bilinmiyor	[10-12]
<i>Epilobium</i> sp.	Yakı otu	Willow herb	Yaprak	Antienflamatuvar	Bilinmiyor	[13]
<i>Hypoxis rooperi</i>	Güney Afrika Yıldız Bitkisi	South African star grass	Kök	Antienflamatuvar	TGF-beta-1-Epitelyal proliferasyon inhibisyonu PKC-alfa-stromal proliferasyon inhibisyonu	[14,15]
<i>Pygeum africanum</i>	Afrika erik ağacı kabuğu	African plum tree	Kabuk	Antienflamatuvar Apoptotik	FGF-2 ve TGF-beta 1inhibisyonu PKC-alfa inhibisyonu	[16-18]
<i>Pinus pinaster</i>	Çam	Maritime pine	Dal, reçine, uçucu yağ	Bilinmiyor	Bilinmiyor	[15]
<i>Secale cereale</i>	Çavdar poleni	Rye pollen	Polen	Antienflamatuvar	Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu	[19-21]
<i>Serenoa repens</i>	Amerikan cüce palmye ağacı meyvesi	Saw palmetto, Sabal serrulata	Meyve	Prostat hacmini küçültücü Antienflamatuvar Apoptotik	5-AR inhibisyonu Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu FGF-2 inhibisyonu	[23-24]
<i>Urtica dioica</i>	Isırgan otu kökü	Stinging nettle	Kök	Prostat hacmini küçültücü Antienflamatuvar	SHBG ile testosteron bağlanmasını inhibisyonu Aromataz ve 5-AR inhibisyonu Lökosit elastaz inhibisyonu	[25,26]

(Erdem ve Kadioğlu, 2016’dan modifiye edilmiştir.) [27]

1.2.3. *Hypoxis rooperi* T. Moore

Hypoxis rooperi T. Moore Hypoxidaceae familyasına ait, Güney Afrika, özellikle Kwazulu Natal ve Transkei’de yerli olarak yetişen uzun ömürlü otsu bir bitkidir [29]. Özellikle Almanya’da tek (Harzol) veya başka bir bileşik ile birlikte (Azuprostat) kullanıldığı müstahzarlar bulunmaktadır [2]. Yapılan çalışma sonuçlarına göre *H. rooperi*’nin TGF-β1 artışı ile epitelyal proliferasyonu, PKC-α

inaktivasyonu ile stromal proliferasyonu inhibe ettiği şeklinde yorumlanarak *H. rooperi*'nin etki mekanizmasının antienflamatuvar etki olabileceği ifade edilmiştir [27]. *H. rooperi* çift körlü plasebo kontrollü bir çalışmada 200 hasta üzerinde 6 ay süresince denenmiş ve daha sonra açık etiketli bir çalışmada takip edilmiştir [14, 35]. İlk çalışmada istatistiksel olarak IPSS, hayat standardı, tepe idrar akış hızı ve idrar boşaltımı sonrası rezidüel idrar hacmi gibi verilerde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırma *H. rooperi* kullananlardaki parametrelerdeki gelişmeyi doğrulamıştır. IPSS iyileşmesi beta-sitosterol alan hastada 7,4 iken, plasebo alan hastada 2,3 birim olarak kaydedilmiştir. Benzer şekilde tepe idrar akış hızı tedavi edilen hastalarda 5,2 iken plasebodaki birim 1,1'dir. İyileşmenin derecesi daha önce BPH için değerlendirilen başka bir tedavide görülmemiştir [36]. Harzol tedavisine devam eden 38 hastanın iyileşmeleri devam etmiştir. Başlangıçta plasebo alan daha sonra harzol tedavisine geçen 27 hastadaki çalışma IPSS ve idrar akış hızında aynı seviyede iyileşme göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde tedaviyi bırakan 14 hastada aynı seviyedeki iyileşmeler 12 ay boyunca sürmüştür. Bu durum aralıklı bir tedavi seçeneği olarak önerilebileceğini göstermektedir [36]. 4-26 hafta süren çalışma periyotlarında toplam 516 hastada yapılan ve analiz edilen 5 çalışmanın verilerini içeren bir meta analiz de IPSS'lerdeki plasebo ile arasındaki ortalama fark 4,9 puandır, Q_{max} %34 yükselmiş ve idrar boşaltma sonrası rezidüel idrar hacminin ise %24 azaldığı tespit edilmiştir [37]. Bu beş denemenin üçünde farklı bileşikler kullanıldığı için, meta-analizin yazarları ortaya geçerli bir sonuç koyamamıştır [38].

1.2.4. *Lycopersicon esculentum* Mill.

Lycopersicon. esculentum Mill, Solanaceae familyasına ait olup, Türkiye'de domates olarak bilinen orjini Meksika ile Peru arasında bir alan olan tek yıllık otsu bit bitkidir [31]. *L. esculentum*, glikoalkaloitler, salisilatlar, flavonlar (apigenin ve luteolin), polifenolikler (kersetin, mirisetin, kemferol, naringenin ve klorojenik asit) ve karotenoidleri (fitoen ve fitofluen) içerir [31].

In vivo çalışmalar plazmatik testosteron seviyesinin azaltılmasında domatesin etkisi konusunda fikir ayrılıkları olduğunu belirtmektedir. Bu, tedavi süreci boyunca kullanılan likopen içeriğindeki veya hayvan türlerindeki farklılıklarla açıklanabilir [31]. Domates ve domates ürünlerinin tüketimi, prostat kanseri riskinin azalması ile ilişkilendirilse de günlük domates salçası alımının BPH'li hastalarda prostat spesifik antiijen (PSA) düzeylerinde %10,77 oranında azalttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmada 45 ila 75 yaş arasında değişen BPH'li 43 erkeğe 10 hafta boyunca günde bir kez 50 gr domates salçası verilmiş ve domates salçası tüketimi öncesinde, sırasında ve sonrasında PSA düzeyleri analiz edilmiştir. Domates salçasının tüketim öncesi, sırası ve sonrasında PSA düzeylerini karşılaştırmak için tekrar eden ölçümler için ANOVA kullanılmıştır. 10 hafta boyunca günde 50 gr domates salçası ile beslenmenin, BPH'li hastalarda, muhtemelen domates salçasındaki yüksek miktardaki likopen nedeniyle, ortalama plazma PSA seviyelerini önemli ölçüde azalttığı görülmüştür [39]. Karotenoid ailesinin bir üyesi olan güçlü

antioksidan özelliklere sahip Likopen'in prostat kanseri ve BPH üzerindeki pozitif etkileri farklı çalışmalarla gösterilmiştir [40,41]. Likopen, domates bazlı gıda ürünlerinde esas olarak bir E-izomeri (%80-97) olarak ortaya çıkar, fakat Z-izomerleri, Z'nin spesifik biyolojik fonksiyonları, benign veya malign prostat dokularında toplam likopenin %79 ila 88'ini oluşturur. Yapılan bir araştırmada, Z-izomerlerinin biyoaktif etkileri BPH'li fareler üzerinde incelenerek E izomeri arasındaki inhibisyonu karşılaştırılmıştır. BPH model grupları kontrol ile karşılaştırıldığında, E / Z izomerleri, kontrol grubunun farelerinde gözlemlenen serum ve benzer histolojik yönlerde prostatik indeks, PAP, östradiol, testosteron ve DHT düzeylerinde önemli farklılıklar sergilemiştir. Ayrıca Z-izomerlerinin BPH tedavisinde tüm E izomerlerinden daha güçlü inhibitörler olabileceği bu çalışma ile gösterilmiştir [41].

1.2.5. *Pinus pinaster* Aiton

Pinaceae familyasına ait, Batı Akdeniz'de doğal olarak yetişen ve 'deniz çamı' olarak da bilinen çok yıllık bir ağaçtır. Ana aktif bileşeni özellikle *Hypoxis*, *Pygeum* veya diğer fitoterapötiklerde bulunan yapı olarak kolesterole benzeyen beta-sitosteroldür. *In vitro* deneyler bitkideki beta-sitosterolün prostat hücre çoğalmasını inhibe etmede etkili olduğunu göstermiştir [31].

Randomize, çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada 6 ay boyunca günlük 130 mg beta-sitosterol verilerek güvenliği ve etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi edilen hastalarda hayat kalitesinde, rezidüel idrar hacminde ve Q_{max} 'ta iyileşme görülmüştür. Bir sistematik derlemede hafif yan etkilerle sahip beta-sitosterol sayesinde üriner semptomlarda önemli bir iyileşme tespit edildiği belirtilmiş, plasebo grubundaki hastalarda iktidarsızlık ve gastrointestinal problemler daha yaygın görülmüştür [31]. AÜSS ve cinsel işlev bozukluğu (CİB) yaşlı erkeklerde yaşam kalitesini etkileyen yaygın problemlerdir. Reçeteli ilaçlara ek olarak, takviyeleri içeren reçetesiz satılan birçok ilaç tedavide kullanılmaktadır. Fosfodiesteraz inhibitörlerinin, nitrik oksit seviyelerini artırarak hem AÜSS hem de CİB için etkili oldukları bildirilmiştir. *P. pinaster* ekstresinin içerdiği güçlü bir nitrik oksit donörü olan Pycnogenol®'ün CİB olan bireylerde etkili olduğu gösterilmiş, ancak, AÜSS'yi iyileştirip iyileştirmediği konusunda bir rapor yayınlanmamıştır (42). Açık etiketli, randomize bir çalışmada İki takviyenin, tablet başına 160 mg saw palmetto (SP) ekstresi içeren Nokogiriyashi EX® ve 10 mg Pycnogenol®, 115 mg l-arginin ve tablet başına 92 mg aspartat (PAA) içeren Edicare®'in prostat üzerine etkileri AÜSS ve CİB olan toplam 40 hastada, Uluslararası Prostat Belirti üzerindeki etkileri Skoru (IPSS), IPSS-QOL, Aşırı Aktif Mesane Belirti Skoru (OABSS), Uluslararası Erektile Fonksiyon İndeksi 5 (IIEF5), İnkontinans Anketi-Kısa Formu (ICIQ-SF), idrar 8-OHdG ve üroflowmetri (UFM) üzerine etkileri bakımından incelenmiştir. 19 denek 16 hafta boyunca iki SP tableti alırken, diğer 20 denek dört adet PAA tableti kullanmış, 16 hafta sonunda her iki grupta da IPSS ve IPSS-QOL, istatistiksel olarak anlamlı gelişmeler görülmüştür. PAA grubunda OABSS ve IIEF5 anlamlı olarak

düzelirken, ICIQ-SF, 8-OHdG ve UFM her iki grupta da değişmemiştir. PAA'nın, AÜS semptomlu ve CİB olan yaşlı hastalar için etkili bir terapötik alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır.

1.2.6. *Pygeum africanum* Hook.f.

Pygeum africanum Rosacea familyasına ait, Orta ve Güney Amerika dağlarında, Madagaskar ve Comoros adalarında ve Guinea körfezinde yetişen yaprak dökmeyen bir ağaçtır. *P. africanum* African plum, *Prunus africana* ve African berry olarak da bilinir ve Afrika kıtasında yaygın kullanılan cinsin tek üyesidir [32]. Kabuğu fitosteroller (beta-sitosterol, beta-sitosteril glukozit ve beta-sitostenon) ve steroidler; triterpenoid pentasiklik asit (ursolik, oleanoik ve onların fenolik asit ile bazı homolog asilatları); dokasanol ve yağ asitleri özellikle palmitik ve abietik asit içerir. Afrikalılar Afrika eriğinden yapılan çayı uzun zamandır üriner rahatsızlıkları tedavi etmek için kullanmaktadır [32]. Etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte epidermal ve fibroblast büyüme faktörlerinin indükleyici etkilerini baskıladıkları, bilimsel olarak gösterilmiştir [43]. En önemli veriler antiandrojen etki ile ilgili olup, dihidrotestosteronun etkilerini azalttığı, hatta prostat ağırlığını düşürdüğü ifade edilmiştir [1]. *P. africanum*'un BPH'ye bağlı sekonder oluşan alt üriner sistem hastalıkları üzerine etkinliği ile ilgili araştırmalarda farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. *P. africanum* ile ilgili 18 klinik çalışma ve 1562 olguyu içeren verilerin incelendiği bir analizde *P. africanum* alan grupta plasebo grubuna göre %65 daha fazla iyileşme gözlenirken, noktürde (%19) aynı iyileşme oranı görülmemiştir. Aynı şekilde, *P. africanum* kullananlarda Q_{max} 'ta ciddi bir artış, idrar boşaltımı sonrası rezidüel idrar hacminde ciddi bir azalma (%24) tespit edilmiştir. *P. africanum*'un ciddi yan etkileri olmadığı, *U. dioica* ile birlikte kullanılmasının ise etkiyi değiştirmediği görülmüştür [2, 6].

Chatelain ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *P. africanum*'un iki ayrı doz kullanımı (2x50 mg veya 1x100 mg) kıyaslanmış; 10 aylık süreç sonunda her iki uygulamanın da IPSS, yaşam kalite skoru, noktüri ve Q_{max} 'ta plaseboya karşı daha etkili olduğu, post miksiyonel idrar (PMR) ve prostat volümü (PV) açısından benzer olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, ilerleme kaydedilen parametrelerde her iki doz kullanımı kendi içinde kıyaslandığında birbirlerine karşı herhangi bir üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir [27]. *P. africanum*'un sadece prostat üzerine değil ayrıca mesaneyi serbest radikallerin ve mikroorganizma enzimlerinin yıkıcı etkilerine karşı koruma üzerine pozitif etkileri olduğu tespit edilmiştir [3].

1.2.7. *Roystonea regia* (Kunth) O. F. Cook

Areaceae familyasına ait olup Royal Palm olarak da bilinen Orta Amerika, Meksika ve Güney Florida'da doğal olarak yetişen, Küba'da criollo, Hindistan'da Vakka olarak adlandırılan hızlı büyüyen her daim yeşil bir süs bitkisidir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan randomize çift körlü bir çalışmada 6 hafta boyunca günlük 320 mg D-004'ün plazmatik oksidatif işaretleyicisi üzerinde önemli bir antioksidan etki göstermiştir. *R. regia*'nin güvenliğini içeren literatür bilgisi şu anda sınırlı olmakla birlikte, yan etki olarak sadece 2 kez dispepsi vakası rapor edilmiştir [31].

1.2.8. *Secale cereale* L.

İngilizce 'rye', Türkçe 'çavdar' ismiyle bilinen, daha çok Uzak Doğu, Avrupa ve Güney Amerika'da BPH'ye bağlı AÜS hastalıklarının tedavisinde kullanılan tek yıllık bir bitkidir. Yapısında aktif madde olarak beta-sitosterol içerdiği ve bu sterollerin su ve asetonda çözündüğü bilinmektedir [6]. Cochrane veritabanında bir meta-analiz olarak yayınlanan çalışmada *S. cereale* ile plasebo kıyaslanmış, nöktüride plasebodan daha etkili olduğu, ayrıca Q_{max} ve PMR'deki verilerin plasebo ile aynı olmadığı bildirilmiştir [27]. *S. cereale*'nin androjen metabolizması üzerinden etki ettiği de *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir. Muhtemel etki mekanizması 5-alfa redüktaz enzimini inhibe etmek, alfa-adrenerjik reseptörü bloke etmek ve antienflamatuvar etki şeklindedir. AÜS semptomları için kullanılan *Serenoa repens* (Amerikan cüce palmiye), *Pygeum africanum* (Afrika eriği) de dahil olmak üzere BPH'de sekonder kullanılan *S. cereale* (çavdar poleni) ve *Hypoxis rooperi* (Güney Afrika yıldız otu) MEDLINE® ve Cochrane veritabanları 2007 yılında araştırılmış, bulunan 3 klinik çalışma incelenmiştir. Sistemik incelemeler sonucunda, idrar akış hızlarında ve semptomlarında bir iyileşme görülmesi, 1 klinik denemenin sonuçları eşit ve kalan 2 deneme de plaseboya denk bulunmuştur. Sistemik derlemelerde, *S. cereale* ve *H. rooperi*. *P. africanum* ve *H. rooperi* kullanımıyla, akış hızlarında ve semptomlarında düzelmeye, plaseboya kıyasla, *S. cereale* ile tedavide semptomlarda bir iyileşme görülürken, plaseboya kıyasla akış hızlarında fark görülmemiştir. Fitoterapötiklerin etkinliğini araştıran çoğu klinik çalışmanın, iyi belgelenmiş metodolojik çalışmalarca eksik olduğu sonucuna varılmıştır [44].

1.2.9. *Serenoa repens* (Bartram) J. K. Small

Serenoa repens (Cüce palmiye) Kuzey Amerika'da, kumlu topraklarda yetişen alçak bir çalıdır. Sürünücü rizomdan çıkan kısa bir sürgün ve tepesinde sık yaprak demeti bulunur. Çiçek durumu sık tomentoz ve yapraklardan kısadır. Meyve tek tohumlu bakkadır. Amerikan cüce palmiye ağacının, (Saw palmetto) kurutulmuş meyvesinden elde edilen ekstresi (Sabal extract) BPH tedavisinde en çok kullanılan müstahzardır. *S. repens*'in BPH için kullanılan yüz civarı ekstresinin çoğu Amerika Birleşik Devletleri'nde mevcut olup en sık çalışılan ekstre; lipid yapıdaki *n*-hekzan liposterol'dür [27]. BPH tedavisi için Almanya ve Fransa'da onay almış olup Türkiye'de de müstahzarları bulunmaktadır [2].

S. repens'in aktif bileşikleri ağırlıklı olarak serbest yağ asitleri (laurik asit, oleik asit, miristik asit, palmitik asit ve linoleik asit) ve fitosterollerdir (betasitosterol, kampesterol ve stigmasterol) [45]. Özellikle laurik asit ve linoleik asit'in antiandrojenik etkiden dolayı 5-alfa redüktaz enzimini inhibe

ettiği bilinmektedir. Ayrıca, *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla *S. repens* ekstresinin prostat büyümesine sebep olan prolaktinin reseptör sinyal dönüşümünün birkaç adımını inhibe ederek etkili olduğu, antienflamatuvar, anti-androjenik, proapoptotik ve düz kas gevşetici etki mekanizmaları üzerinden de etki ettiği gösterilmiştir. Siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz biyosentezini inhibe ederek antienflamatuvar etki, 5-alfa redüktaz enzimini inhibe ettiği için de antiandrojenik etki gösterdiği düşünülmektedir [2]. *S. repens* ile ilgili çok sayıda klinik deneme de yayınlanmıştır. BPH, obstrüktif ve irritatif AÜSS semptomlarına yol açabilen prostatın malign olmayan genişlemesi olup AÜSS'nin tedavisi için sıklıkla başvurulan fitoterapötiklerden birisi de *S. repens* (SR) (*Sabal serrulatum*=*Sabal* ekstresi)'nin özüdür. Dil kısıtlaması olmadan, konu ile ilgili web taramasıyla hazırlanan Cochrane derlemesinde randomize, plasebo kontrollü uzun süreli klinik çalışmalar sonucunda plaseboya karşın, SR'nin 72 haftalık takipte (tek taraflı P = 0.19) AUA nokturi skalası üzerinde gece idrarını anlamlı olarak azaltmadığı (sıfır ila beş), 12 aylık denemede ise (N = 225) prostat büyüklüğü yönünden (başlangıçtan ortalama değişim) SR ile plasebo arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. *S. repens*, çift ve üçlü dozlarda, BPH ile uyumlu alt üriner sistem semptomları olan erkeklerde idrar akışını veya prostat boyutunu iyileştirmediği sonucuna varılmıştır [46].

Farklı çalışmalarda ise SR'nin BPH tedavisi üzerinde oldukça etkili olduğu gösterilmiştir. Wilt ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2939 olguyu içeren toplam 18 adet araştırmanın incelendiği bir meta analizde, plasebo ile kıyaslandığında *S. repens*'in üriner semptom skorunda %28, noktürde %25 ve Q_{max} 'ta %24 azalma sağladığı tespit edilmiştir. Finasterid® ile karşılaştırıldığında ise *S. repens*'in AÜS semptomları ve Q_{max} üzerine benzer etkinlikte olduğu, daha az erektil disfonksiyona sebep olduğu aynı çalışmaya dayanarak ifade edilmiştir [2]. BPH ve AÜS semptomlarında tedaviye ilişkin ilk klinik araştırmalara bakıldığında *S. repens* ile selenyum ve likopen veya *S. repens* ile *Urtica dioica* kombinasyonu pozitif sonuç vermiştir. *S. repens* uygulamada güvenilir bulunmuştur [45]. *S. repens* ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda doz olarak günde 2x160 mg uygulanmıştır. Bu çalışmalardan yola çıkarak değerlendirme yapıldığında, bu dozaj ile genel anlamda iyi tolere edilebildiği ve plasebo ile kıyaslandığında yan etki profillerinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Olguların %2'sinde yan etki, daha sık olarak gastrointestinal yakınmalar (bulantı, diyare, konstipasyon, abdominal rahatsızlık vb.) ile birlikte daha az sıklıkla da baş ağrısı, sırt ağrısı, hipertansiyon ve kolestatik sarılık görülebilmektedir [2]. Bent ve arkadaşları tarafından yapılan plasebo kontrollü, randomize, çift kör bir çalışmada 1 yıl süren gözlem sonunda *S. repens* kullanan hastalarda AÜS semptomları ve Q_{max} 'ta sırasıyla 12 puanlık azalma ve 0.4 mL/sn'lik yükseliş tespit edildiği fakat bu verilerin istatistiksel olarak plaseboya üstünlük sağlamadığı ifade edilmiştir. *S. repens* preparatlarının kimyasal içerik olarak standardize edilmiş formülasyonda olması bu çalışmayı diğerlerinden farklı kılmaktadır. Çalışmanın diğer parametreleri olan PV, PMR, seksüel fonksiyonlar ile serum PSA ve testosteron seviyelerinde de plaseboya üstünlük tespit edilememiştir [27]. 50 hastayla *S. repens* ile yapılan açık etiketli çalışmada semptomların

iyileşmesine rağmen tepe idrar akış hızı, pozitif rezidüel idrar hacmi, tepe akışında detrusör basıncı gibi ürodinamik parametrelerde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. 75 hastayla Permixon® ile yapılan denemede ürodinamik parametrelerde iyileşme gösteren plasebolarda %6 lık bir zirve üriner akım artışı, maksimum akıştaki detrusör basıncında %12,8 düşüş, rezidüel volümde %12,1 düşüş gözlenmiştir. İstatistiklerdeki bu küçük miktardaki değişimlerin önemli olup olmadığı konusunda net bir ifade yer almamaktadır [33]. Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi, kaspaz kaskadının doğrudan inhibisyonu yoluyla apoptozun modülasyonunu içerdiği, Serenoa (Ser) ile likopen (Ly) ve selenyum (Se) (Ser), sıçanlarda nöronal apoptoz inhibe edici protein (NAIP) seviyelerini azaltarak apoptozu yeniden uyandırdığı aynı grup tarafından gösterilmiş, bu çalışmada ise Ser-Se-Ly ilişkisinin BPH hastalarında survivin ve NAIP ekspresyonu üzerindeki etkinliğini değerlendirme amaçlanmıştır. Klinik BPH'ye bağlı AÜS semptomları olan 90 hasta bu randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar rastgele 3 ay boyunca plasebo (Grup BPH + plasebo, n = 45) veya Ser-Se-Ly (Grup BPH + Ser-Se-Ly; n = 45) almışlardır. Başlangıçta tüm hastalara prostat biyopsisi, 3 aylık tedaviden sonra da prostatik biyopsi ile birlikte önceki ve sonraki biyopsi örnekleri moleküler, morfolojik ve immünohistokimyasal analizi yapılmıştır. 3 ay sonra, survivin ve NAIP anlamlı olarak azalırken, Ser-Se-Ly ile tedavi edilen BPH hastalarında kaspaz-3 diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Ser-Se-Ly ile 3 ay tedavi edilen BPH hastalarında küboidal hücrelerden tek katmanlı glandüler epitel oluştuğu görülmüştür. PSA, tüm BPH hastalarında yüksek immüno ekspresyon gösterirken 3 ay Ser-Se-Ly ile tedavi edilen hastalarda fokal pozitiflik göstermiştir. Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) immünoresyonu, tüm BPH hastalarında görülürken, Ser-Se-Ly uygulamasından sonra hiçbir pozitiflik bulunmamıştır. Sonuç olarak Ser-Se-Ly tedavisinin BPH hastalarında apoptozu desteklemede etkili olduğu bu çalışma ile kanıtlanmıştır [47]. Testosteron propionat (3 mg / kg) uygulaması ile BPH oluşturulan sıçanlara Serenoa, selenyum (Se 0.005 mg / kg ile bağlantılı 28,5 mg / kg), Teoside (2 mg / kg) ve Puryprost (14 mg / kg, Teoside %50 2 mg / kg ve Epilobium 12 mg / kg) oral olarak verildikten sonra histolojik değişiklikler, prostat ağırlığı ve apoptotik yollar üzerinde etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, bitki ekstreleri ile tedavinin prostat ağırlığını ve hiperplaziyi azalttığını, Puryprost ile yapılan tedavinin ise diğer tedavilere kıyasla daha büyük bir koruma trendi sergilediğini göstermiştir [48]. *Serenoa repens*'in hekzan ekstresinin (HESr, Permixon®; Pierre Fabre Médicament, Castres, Fransa) BPH ile ilgili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde günlük 320 mg dozda monoterapi olarak etkinliğini ve güvenilirliğini kapsamlı bir şekilde değerlendirmek için literatür incelenmiştir. Çalışma sonuçları HESr'nin (Permixon) noktüriyi azalttığını ve Q_{max} 'ı plaseboya kıyasla iyileştirdiğini ve tamsulosin ve kısa süreli 5-ARI'lara benzer bir etkinliğe sahip olduğunu, HESR (Permixon)'nin BPH tedavisi için etkili ve iyi tolere edilebilen bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermiştir [49].

1.2.10. *Urtica dioica* L.

Urticaceae familyasına ait, İngilizce ‘stinging nettle’, Türkçe ‘ısırgan otu’ ismiyle bilinen, ılıman ve nemli olan dünyanın her yerinde yaygın olarak yetişen otsu bir bitkidir. BPH’de ısırgan otunun genelde kökleri; eklem ağrısı, üriner sistem enfeksiyonları ve diüretik etki için ise taze ve kuru yaprak/çiçek parçaları geleneksel olarak kullanılır. Haricen ise ısırganın saç dökülmesine, seboreik dermatite ve kepeğe karşı iyi geldiği bilinmektedir [29]. Steroller, yağ asitleri, glikoproteinler, lektinler ve polisakkaritleri içeren *U. dioica*’dan elde edilen betasitosterol ve skopoletin moleküllerinin BPH’nin tedavisinde uygulanabileceği *in vivo* deneyler ile gösterilmiştir [6,50]. Hayvanlarda yapılan bir çalışmada, 25 sağlıklı erkek yetişkin Wistar sıçanı 5 farklı gruba ayrılarak G1 kontrol grubu herhangi bir tedavi almadan normal beslenmiş, G2 grubu subkutan olarak 10 mg testosteron almıştır. G3 grubuna oral olarak 50 mg ısırgan otu ekstresi verilirken, G4 grubu oral olarak 50 mg ısırgan otu ekstresi 10 mg testosteron almıştır. G5 grubu subkutan olarak 10 mg badem yağı (badem yağı testosteron çözücü olarak kullanılmıştır) almıştır. 6 hafta sonra örnek alınan her lobun ağırlığı ve hacmi ölçülmüştür. Sonuçlar, prostat hacminin ve prostatın vücut ağırlığına oranının testosteron ile aynı ölçüde arttığını göstermiştir. Histolojik ve histometrik sonuçlar, dorsal ve lateral tip 1 ve tip 2 lobların önemli ölçüde değişmediğini ancak ventral ve anterior lobların belirgin olarak değiştiğini göstermiştir. Tüm bu sonuçlara bakıldığında ısırgan otu kökünün prostat büyümesinin etkilerinden bazılarını engelleyebildiği söylenebilmektedir [51]. BPH ile ilişkili şikayetlerde ısırgan otu ile ilgili, özellikle kök kısmı önerildiği ve kullanıldığı için literatür derlenerek kapsamlı bir çalışma yapılmıştır [52]. Bu bitkinin farmakolojik ve klinik etkileri incelendiğinde muhtemelen seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), aromataz, epidermal büyüme faktörü ve prostat steroid membran reseptörleri üzerinden etki ettiği, ekstrenin ve polisakkarit fraksiyonunun antienflamatuvar aktivite gösterdiği gösterilmiştir. Tescilli metanolik ısırgan kök ekstresinin ve belirli fraksiyonlarının hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, ayrıca, izole lektinlerin de anti-viral ve fungistatik etkilere sahip olan ümit verici immünomodülatör bileşenler olabileceği tespit edilmiştir. Tescilli metanollü ekstrelerle yapılan randomize kontrollü klinik çalışmalar da BPH tedavisinde ısırgan kökünün etkili, toksisitesinin ise çok düşük olduğunu göstermektedir. BPH’ye bağlı AÜS hastalıkları üzerine etkinliğini araştıran randomize bir çalışmada 226 olgu bir yıl boyunca takibe alınmış, *U. dioica* günde 459 mg dozda uygulanmış ve plasebo grubu ile kıyaslanmıştır. *U. dioica*’nın IPSS skorunu plaseboya göre ciddi anlamda düşürdüğü görülmüş, (5,7’ye karşı 4,7), fakat yaşam kalitesi, idrar akış hızı ve idrar boşaltma sonrası rezidüel idrar miktarı gibi parametrelerde plasebodan farklı olmadığı tespit edilmiştir [1]. *U. dioica*’nın, esas olarak seks-hormon bağlayıcı globülin (SHBG)’nin testosterona bağlanmasını ve SHBG’nin prostat üzerindeki reseptörlere bağlanmasını önleyerek etki ettiği bildirilmektedir. Aromataz ve 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu ile lökosit elastaz enzim inhibisyonu gibi etkilerinin ise anlamlı olmadığı gösterilmiştir [27].

S. repens ve *U. dioica* kombinasyonu uygulamasının Finasterid® ile kıyaslandığı bir araştırmada, her iki tedavi grubunda IPSS, Q_{max} parametrelerinde aynı şekilde iyileşme tespit edildiği fakat bu olumlu gelişmelerin prostat büyüklüğü üzerine etkisinin olmadığı tespit edilmiştir. Birlikte kullanımın gösterdiği yan etki profili Finasterid® in tek başına kullanımına kıyasla daha hafiftir. *U. dioica* 'nın çalışmalarda genellikle uygulanan dozu 120 mg/gün olup önemli bir yan etkisi ve herhangi bir etkileşimi olduğu bildirilmemiştir [6]. Başka bir kombine sabal-urtica preparasyonu (PRO 160/120) ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü 24 haftalık bir çalışmada idrar sıklığı ve aciliyetinin ve hastanın yaşam kalitesinin iyi tolere edilen PRO 160 / 120'de plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı bulunmuştur [54]. Benign prostat hiperplazisi (BPH) insanlarda kademeli olarak aşırı büyüme gösteren yaygın bir hastalıktır. Prostat bezinin idrar fonksiyonunda bozulma ile üretra üzerinde impinge yol açar. Sayısız bitki prostat bezinin kontrolsüz büyümesini artırır ve idrar yolunu iyileştirir. Randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, *U. dioica* 'nın kombine preparatlarının AÜS semptom tedavisine fayda sağlayacağı, söylenmekle birlikte tavsiye edilebilmesi için daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [31].

1.3 BPH'de daha az kullanılan diğer tıbbi bitkiler

Prostat ile ilgili semptomları tedavi etmek amacıyla kullanılan ve antimikrobiyal etkilerinden dolayı kronik üriner enfeksiyonları engellemede faydalı olan ve halk arasında kullanılan *Allium sativum*, *Althea officinalis*, *Asteracantha longifolia*, *Argyria speciosa*, *Echinacea* spp., *Equisetum arvense*, *Lactuca scariola*, *Parmellia perlata* ve *Zea mays* gibi sayısız bitki bilinmektedir. *Arctostaphylos uva-ursi* prostatitis tedavisinde; *Opuntia ficus-indica* ise prostat büyümesini kontrol etmede, prostat hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederek antioksidan etki gösterir. *Curculigo orchoides* dizüri ve poliüride ve prostat büyümesini yönetmede; *Telfairia occidentalis* BPH hormon indüksiyonunun inhibisyonu için, *Mucuna pruriens* çeşitli prostat enfeksiyonlarında antienflamatuvar etki için; *Vaccaria segetalis*'in ise prostat patomorfolojisi, prostatik ve testiküler indeksleri iyileştirmek için kullanımları mevcuttur. Belirtilen fitoterapötiklerin çoğu prostat bezine doğrudan etki ederken, BPH semptomlarının önlenmesi veya tedavi edilmesinde de etkili olmaları muhtemeldir fakat aktif maddeleri ve biyokimyasal etki mekanizmalarının belirlenmesi için bilimsel araştırmalara ihtiyaç vardır [29].

Ye Dan (QYD), *Swertia milensis*'in tüm bitkisidir ve Çin halk hekimliğinde prostatla ilgili hastalıklarda, prostatit ve BPH tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmada QYD ve ana bileşeni swertiamarin'in testosteron kaynaklı prostat hiperplazisi ve kollajen birikimini iyileştirdiğini, hipoksi-indüklenebilir faktör (HIF-1 α) vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), temel fibroblast büyüme faktörü (β FGF), proliferasyon yapan hücre nükleer antijeni (PCNA), androjen reseptörü (AR) ve östrojen reseptörünün (ER- α) aşırı ekspresyonlarını azalttığı, oksidatif stres ve lokal enflamasyonu inhibe ettiği, bunların yanı sıra prostatik epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT)

rahatlattığı tespit edilmiştir. QYD ve swertiamarin'in BPH'ye karşı prostatik koruyucu potansiyele sahip olduğunu öne sürülmüştür [55].

BPH tedavisinde kullanılan fitoterapötiklerin tedavi seçeneklerinden birisi de Sorghum (*Sorghum bicolor* L.), hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak hücre proliferasyonunda antioksidan ve inhibitör aktiviteleri olan fitokimyasallar içerir. Donganme sorghum etil-asetat ekstresinin (DSEE) BPH üzerindeki etkilerini doğrulamak için, ekzojen testosteron kullanarak Spragye-Dawley sıçanlarında BPH indüklenmiş, DSEE'nin prostat büyümesini inhibe ettiği; androjen reseptörü ve 5alfa-redüktaz II'nin mRNA ekspresyonlarını azalttığı ve histopatolojik semptomların ise kontrolle kıyaslandığında oldukça düzeldiği tespit edilmiştir, bu nedenlerle, DSEE'nin BPH'ye karşı önleyici veya tedavi edici potansiyele sahip olabileceği ifade edilmiştir [56].

1.4. BPH'de Kullanılan Diğer Etkili Bileşikler

Nutrasötikler

Ganoderma lucidum: *Ganoderma lucidum*, Uzak Doğuda ve Japonya'da uzun zamandır kullanılan yenilebilir tıbbi bir mantar türüdür. Yapılan çalışmalarda *G. lucidum* 'dan elde edilen ekstraların kuvvetli bir şekilde 5-alfa redüktazı inhibe ettiği saptanmıştır. Aynı şekilde bu ekstrenin sıçanlarda testosteron ile indüklenen ventral prostat büyümesini de ciddi anlamda inhibe ederek etki ettiği belirtilmiştir [2].

İzoflavonlar: *Glycine max* bitkisi, Doğu Asya'ya özgü bir bitki olup daidzein ve genistein gibi izoflavonları içermektedir. İki izoflavon formu olan aglikon ve glikozit genelde yaygın olarak BPH hastalarında diyetetik gıda takviyesi olarak kullanılmaktadır [3].

Selenyum: Deniz ürünleri ve tahıl türevlerinde bol miktarda bulunan selenyum bazı antioksidan enzimlerin yapısında da bulunur. Preklinik çalışmalarda hücre büyümesini baskılaması ve apoptozisi yükseltmesi sebebiyle prostat kanserinde koruyucu olduğu tahmin edilmektedir. Selenyum, likopen ve çüce palmyenin antiapoptotik Bcl-2 mRNA, vasküler epidermal growth faktör (VEGF) epidermal growth faktörün baskılanması ve pro-apoptotik Bax ve kaspaz-9 enzimini yükselterek prostat hacmini ve büyümeyi azalttığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur [6].

Yeşil Çay: Önemli bir fitoöstrojen kaynağı olan yeşil çay'ın en önemli bileşenlerinden birisi Epigallocateşin - 3 - gallat (EGCG) polifenolüdür. Testosteron indüklü BPH'li sıçanlarda yapılan deney sonucunda EGCG'nin prostatik oksidatif stresi ve enflamatuvar mikroçevreyi hafiflettiği, prostat hiperplazisi ve kollajen birikimini azalttığı, anjiyogenezle ilişkili büyüme faktörlerinin seviyesini azalttığı, sonuç olarak EGCG'nin testosteron kaynaklı BPH ve fibrozu azaltabileceği gösterilmiştir [57].

1.5. BPH Tedavisinde Kullanılan Bazı Kombine Uygulamalar

Saw palmetto-Selenyum-Likopen: Son zamanlarda bu kombinasyonun prostat inflamasyonunu azaltmada, büyüme faktörü ifadesi, oksidatif stres, mesane tıkanıklığı modelinde histolojik özellikler gibi semptomlarda tek başına Saw palmetto'dan daha etkilidir. Bütün bu etkiler sıçanlardaki testosteronla indüklenen prostat büyümesi modelinde doğrulanmıştır. Bazı çalışmalar Saw palmetto-selenyum-likopen kombinasyonunun tek başına Saw palmetto'ya göre daha etkin bir antiinflamatuvar etki ettiğini de göstermiştir. Bütün bu sonuçlar selenyum ve likopenin BPH'de saw palmetto'nun etkinliği artırdığını göstermektedir. Ayrıca, Saw palmetto-selenyum-likopen kombinasyonunun kronik prostatitte prostat acısı çekme, kronik pelvik ağrı sendromu gibi semptomlarda iyileşme sağladığı, güvenli ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir [3].

Saw palmetto-Isırgan Otu-Kersetin-Kurkumin: Prostatitte antibiyotik kombinasyon terapisi ve *S. repens* ürolojik uygulamalarda kullanılmaktadır. Isırgan, kersetin ve kurkumin kombinasyonunun kronik bakteriyel prostatitin yönetiminde iyi bir adjuvan olabileceği ileri sürülmüştür. Isırgan antiproliferatif etkili; kersetin ise kronik prostatit patojenezinde bazı pro-inflamatuvar sitokinleri inhibe eden biflavanoid; kurkumin ise hücre büyümesi ve çoğalması için kritik olan belli transdüksiyon sinyal yollarını temizleyen bir bileşiktir. Bu hususlar ışığında yakın zamanda gerçekleştirilen prospektif randomize bir çalışmada bir Saw palmetto-ısırgan-kersetin-kurkumin kombinasyonunun prulifloksasin'in terapötik etkisini artırdığında hastalarda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle antibiyotik ilaç ile fitoterapötikler arasındaki birleşme bakteriyel prostatit hastalarında prulifloksasini'n klinik etkinliğini artırabilmektedir [3].

1.6. BPH'de Kullanılan Konvansiyonel İlaçlar ile Fitoterapötiklerde Görülen Yan Etkilerin Karşılaştırılması

BPH'de kullanılan fitoterapötiklerin çok fazla yan etkilerinin olmaması yanında diğer konvansiyonel ilaçlarla olan kıyaslaması aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 2. BPH'ye bağlı alt üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılan konvansiyonel ilaçlar ile fitoterapötiklerin yan etkileri.

Alfa blokörler	5-alfa redüktaz inhibitörü	Fosfodiesteraz 5 inhibitörü	Fitoterapötikler
Asteni	Libido kaybı	Sıcak basması	Baş ağrısı
Baş dönmesi	Erektile disfonksiyon	Gastroözofageal reflü	Dispepsi
Ortostatik hipotansiyon	Ejekülasyon patolojileri	Baş ağrısı	Diyare
Ejekülasyon patolojileri	Jinekomasti	Dispepsi	Rinit
Floppy iris sendromu		Sırt ağrısı	
		Nazal konjesyon	

Her kolonda en çok görülen yan etkiden en az görülene doğru sıralanmıştır [27]

1.7. BPH’de Kullanılan Fitoterapötikleri İçeren Bazı Müstahzarlar

Tablo 3. Aşağıdaki preparatlar Rx Media Pharma 2018’den alınmıştır [58].

Preparatın ismi	İçeriği	Ruhsat sahibi	Ürün tipi
Prostagood mono®	Saw palmetto meyve sıvı ekstresi 160 mg	Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.	Beşeri ilaç
Saw palmetto ®	Saw palmetto ekstresi ve ham saw palmetto tozu 520 mg, bitkisel magnezyum stearate 5 mg	Solgar	Nutrasötik
Voonka saw palmetto complex®	Saw palmetto ekstresi 750 mg, balkabağı tohum yağı 450 mg, çinko 15 mg	Kampotu İlaç Gıda Sanayi ve Ticaret	Takviye edici gıda
AGA-E®	Saw palmetto 320 mg, buğday tohumu ekstresi 270 mg, darı ekstresi 150 mg, balkabağı tohumu ekstresi 80 mg bira mayası 300 mg, vitamin B5 200 mg, vitamin B1 100 mg,	Sun life	Takviye edici gıda
Saw palmetto plus pygeum®	Saw palmetto meyve ekstresi 80 mg, <i>P. africanum</i> 10 mg, balkabağı çekirdeği, ayı üzümü	Navita ilaç	Takviye edici gıda
Certix®	<i>P. africanum</i> , folik asit, vitamin B12, vitamin B6, askorbit asit, sodyum selenit, D-alfa-tokoferol(Evitamini) L-arginin fruktoz çinko sülfat	Dorafarma	Takviye edici gıda
Demfort ®	Kuşburnu meyvesi, ısırgan otu ekstresi,	Doğafarma	Takviye edici gıda
Prostakaps ®	saw palmetto kuru ekstresi 300 mg, ayı üzümü ekstresi 12,5 mg, ısırgan otu ekstresi 62,5 mg, sakız kabağı çekirdeği yağı 300 mg, Çinko sülfat 3,75 mg, likopen 500 mcg, selenyum 43 mcg,	Vefa ilaç	Nutrasötik

SONUÇ VE TARTIŞMA

BPH; idrar depolama, boşaltma ve idrar boşaltma sonrası şikayetlere sebep olan, olguların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen bir durumdur. Bu olguların yarıdan fazlası semptomlarından dolayı birtakım tedaviler almaktadır. Bu doğrultuda çoğunlukla alfa adrenerjik blokörler, 5-alfa redüktaz enzim inhibitörleri ve fitoterapötiklerin kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmada BPH’de en sık kullanılan fitoterapötikler olan *C. pepo*, *H. rooperi*, *P. africanum*, *S. cereale*, *S. repens*, ve *U. dioica* araştırılmıştır [2].

Semptomatik benign prostat hiperplazisi için tamamlayıcı ve alternatif tedavi kazançlı olup 2014 mali yılına yönelik satışların ABD’de 6,4 milyar ABD dolarına yaklaştığı gösterilmiştir [2]. Fitoterapötiklerin BPH’nin medikal tedavisinde Avrupa’da da oldukça yaygın olarak kullanıldığı ve ticari olarak önemli bir pazara sahip oldukları görülmektedir. Ülkemizde de artan sayıda kullanım alanı mevcuttur. Literatürde fitoterapötiklerin klinik etkinliklerine dair azımsanamayacak miktarda çalışma olmasına rağmen, hala özellikle klinisyenler açısından şüpheler ortadan kalkmamıştır. En önemli handikap ise fitoterapötiklerin kompleks kimyasal içeriklere sahip olması, bunlar içerisinde etken madde tayininin zorluğu, etken maddeler ile ilgili standart bir doz kullanılmasının ve karşılaştırılmasının mümkün olmaması, piyasadaki bazı preparatların da türlü kombinasyonlarının kullanılması klinik çalışmaların geçerliliğini de düşündürmektedir [1]. Kanıta dayalı tıp zemininde BPH’ye yönelik alt üriner sistem hastalıkları tedavisinde fitoterapötiklerin noktüri dahil şikayetlerde iyileşme sağladığı ifade edilebilmektedir. Diğer taraftan; Q_{max} ve PMR parametrelerinde iyileşme gözlemlenen hastalar olduğu gibi etkisiz kaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bazı fitoterapötiklerin etki mekanizmaları içinde 5-alfa redüktaz enzim inhibisyonu geçmesine rağmen kaynaklardaki veriler prostat büyüklüğünü ve serum PSA seviyelerini düşürücü etkilerinin olmadığını göstermektedir [27]. Histopatolojik etkileri, etki mekanizmaları ve objektif değerlendirme kriterleri adına net bir şekilde ifade olmaması kanıta dayalı tıp açısından problem oluşturmaktadır. Fitoterapinin klinik etkilerinin randomize plasebo kontrollü çalışmalarla uzun süreli etki ve yan etkilerinin belirlenmemesinden dolayı kılavuzlar BPH tedavisinde tavsiyelerde bulunamamaktadır [6]. Endüstrinin yaklaşımının değişken olması fitoterapötiklerin BPH tedavisindeki yeri ile ilgili ileri yorumlar yapılmasını engellemektedir. Ayrıca bileşiklerin uygulanmasına yönelik standart bir formül bulunmamaktadır [27].

Sonuç olarak, fitoterapötiklerin BPH’ye ait üriner sistem hastalıklarının tedavisindeki uzun dönem etkinliğini saptayabilmek için, özellikle çok merkezli, geniş hasta sayılarına ve standart preparatlara dayanan randomize, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [1].

KAYNAKLAR

1. Çam, K. (2008). Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi. *Üroonkoloji Bülteni*, 3, 33-37.
2. Görür, S., Baydınç, Y.C. (2010). (Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi) phytotherapy in benign prostatic hyperplasia, *Türk Üroloji Seminerleri*, 1, 9-13.
3. Pagano, E., Laudato, M., Griffo, M., & Capasso, R. (2014). Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytotherapy research*, 28(7), 949-955.
4. Frydenberg, M. (2010), Prostate Enlargement (BPH). *Andrology Australia*, 1-2.

5. Sandhu, J.S., Te, A.E. (2004). Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 1, 341–344.
6. Kaynar, M., & Göktaş, S. (2014). Benign Prostat Hiperplazisinde Fitoterapi. *Bulletin of Urooncology*, 13, 236-240.
7. Sezik, E. (2002). Prostat (erkelerin korkulu riyası). *Eczacı*. Sayı (2). Sayfa 26-28.
8. Erbin, A., Berberoğlu, A. Y., Sarılar, Ö., Binbay, M., & Müslümanoğlu, A. Y. (2012). Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisinde Uygulanan Minimal İnvaziv Yöntemler. *Bulletin of Haseki*, 50, 76-80.
9. Özden, E., & Şahin, A. (2005). Benign Prostat Hiperplazisinde Lazer Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 1(1), 82-86.
10. Bach, D. (2000). Placebokontrollierte Langzeittherapiestudie mit Kürbissamenextrakt bei BPH-bedingten Miktionsbeschwerden. *Der Urologe B*, 40(5), 437-443.
11. Vahlensieck, W., Theurer, C., Pfitzer, E., Patz, B., Banik, N., & Engelmann, U. (2015). 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. *Urologia internationalis*, 94(3), 286-295.
12. Tsai, Y. S., Tong, Y. C., Cheng, J. T., Lee, C. H., Yang, F. S., & Lee, H. Y. (2006). Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urologia internationalis*, 77(3), 269-274.
13. PDR for Herbal Medicines, third ed. Thomson PDR at Montvale, USA, 2004
14. Berges, R. R., Windeler, J., Trampisch, H. J., Senge, T. H., & β -Sitosterol Study Group. (1995). Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. *The Lancet*, 345(8964), 1529-1532.
15. Klippel, K. F., Hiltl, D. M., Schipp, B., & German BPH-Phyto study group[‡]. (1997). A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of β -sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *British journal of urology*, 80(3), 427-432.
16. Wilt, T., Ishani, A., Mac, R. D., Rutks, I., & Stark, G. (2002). *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD001044-CD001044.
17. Chatelain, C., Autet, W., & Brackman, F. (1999). 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 extension¹. *Urology*, 54(3), 473-478.

18. Edgar, A. D., Levin, R., Constantinou, C. E., & Denis, L. (2007). A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourology and urodynamics*, 26(4), 458-463.
19. Wilt, T. J., Macdonald, R., Ishani, A., Rutks, I., & Stark, G. (2011). WITHDRAWN: Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*, (5), CD001042-CD001042.
20. Kamijo, T., Sato, S., & Kitamura, T. (2001). Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *The Prostate*, 49(2), 122-131.
21. Wagenlehner, F. M., Schneider, H., Ludwig, M., Schnitker, J., Brähler, E., & Weidner, W. (2009). 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. *European urology*, 56(3), 544-551.
22. Buck, A. C. (2004). Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *The Journal of urology*, 172(5), 1792-1799.
23. Tacklind, J., MacDonald, R., Rutks, I., & Wilt, T. J. (2009). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, (2), CD001423.
24. Bent, S., Kane, C., Shinohara, K., Neuhaus, J., Hudes, E. S., Goldberg, H., & Avins, A. L. (2006). Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *New England Journal of Medicine*, 354(6), 557-566.
25. Safarinejad, M. R. (2005). *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Journal of herbal pharmacotherapy*, 5(4), 1-11.
26. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H., & Chrubasik, S. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*, 14(7-8), 568-579.
27. Erdem, S., & Kadioğlu, A. Benign prostat hiperplazisinde fitoterapi (2016). *Androloji Bülteni*, 18(64), 13-19.
28. Đorđević, I., Milutinović, M., Kostić, M., Đorđević, B., Dimitrijević, M., Stošić, N., & Kitić, D. (2016). Phytotherapeutic approach to benign prostatic hyperplasia treatment by pumpkin seed (*Cucurbita pepo* L., Cucurbitaceae). *Acta Medica Medianae*, 55(3), 76-84.
29. Allkanjari, O., & Vitalone, A. (2015). What do we know about phytotherapy of benign prostatic hyperplasia?. *Life sciences*, 126, 42-56.
30. MaiTra, T. (2013). Phytotherapy for Lower Urinary Tract Symptoms due to Benign Hyperplasia of Prostate. *Indian Journal of Clinical Practice*, 24(1), 86-88.

31. Wilt, T. J., Ishani, A., Rutks, I., & MacDonald, R. (2000). Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public health nutrition*, 3(4a), 459-472.
32. Gažová, A., Valášková, S., Žufková, V., Castejon, A. M., & Kyselovič, J. (2018). Clinical study of effectiveness and safety of CELcomplex® containing Cucurbita Pepo Seed extract and Flax and Casuarina on stress urinary incontinence in women. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.10.005>
33. Vitalone, A., & Allkanjari, O. (2018). Epilobium spp: Pharmacology and Phytochemistry. *Phytotherapy Research*. 32(7):1229-1240.
34. Monschein, M., Jaindl, K., Buzimkić, S., & Bucar, F. (2015). Content of phenolic compounds in wild populations of Epilobium angustifolium growing at different altitudes. *Pharmaceutical biology*, 53(11), 1576-1582.
35. Berges, R. R., Kassen, A., & Senge, T. (2000). Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with β -sitosterol: an 18-month follow-up. *BJU international*, 85(7), 842-846.
36. Lowe, F.C. (2001). Phytotherapy in the management of benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 58(6-1), 71-6-7.
37. Wilt, T. J., MacDonald, R., & Ishani, A. (1999). -sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU international*, 83, 976-983.
38. Madersbacher, S., Ponholzer, A., Berger, I., & Marszalek, M. (2007). Medical management of BPH: role of plant extracts. *eau-ebu update series*, 5(5), 197-205.
39. Edinger, M. S., & Koff, W. J. (2006). Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasia. *Brazilian journal of medical and biological research*, 39(8), 1115-1119.
40. Gann, P. H., Deaton, R. J., Rueter, E. E., Van Breemen, R. B., Nonn, L., Macias, V., ... & Ananthanarayanan, V. (2015). A phase II randomized trial of lycopene-rich tomato extract among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Nutrition and cancer*, 67(7), 1104-1112.
41. Zou, Y., Sun, Q., Li, J., Yang, C., Yang, J., & Zhang, L. (2014). Effects of E/Z isomers of lycopene on experimental prostatic hyperplasia in mice. *Fitoterapia*, 99, 211-217.
42. Yagi, H., Sato, R., Nishio, K., Arai, G., Soh, S., & Okada, H. (2016). Effects of a supplement combining Pycnogenol® and l-arginine aspartate on lower urinary dysfunction compared with saw palmetto extract. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(1), 117-120
43. Lawson, R. K. (1997). Role of growth factors in benign prostatic hyperplasia. *European urology*, 32, 22-27.

44. Dedhia, R. C., & McVary, K. T. (2008). Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *The Journal of urology*, 179(6), 2119-2125.
45. Ooi, S. L., & Pak, S. C. (2017). *Serenoa repens* for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: current evidence and its clinical implications in naturopathic medicine. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 23(8), 599-606.
46. Wilt, T., Ishani, A., & MacDonald, R. (2002). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
47. Morgia, G., Micali, A., Rinaldi, M., Irrera, N., Marini, H., Puzzolo, D., & Ieni, A. (2017). Survivin and NAIP in human benign prostatic hyperplasia: protective role of the association of *Serenoa repens*, lycopene and selenium from the randomized clinical study. *International journal of molecular sciences*, 18(3), 680.
48. Paterniti, I., Campolo, M., Cordaro, M., Siracusa, R., Filippone, A., Esposito, E., & Cuzzocrea, S. (2018). Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflammation Research*, 67(7), 617-626.
49. Vela-Navarrete, R., Alcaraz, A., Rodríguez-Antolín, A., Miñana López, B., Fernández-Gómez, J. M., Angulo, J. C., ... & Molero García, J. M. (2018). Efficacy and safety of a hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) for the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH): systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BJU international*.
50. Nahata, A., & Dixit, V. K. (2012). Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, 44, 396-409.
51. Moradi, H. R., Majd, N. E., Esmailzadeh, S., & Tabatabaei, S. R. F. (2015). The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 6, No. 1, p. 23). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
52. Chrubasik, J. E., Roufogalis, B. D., Wagner, H., & Chrubasik, S. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*, 14(7-8).
53. Popa, G., Hägele-Kaddour, H., & Walther, C. (2005). Efficacy of a combined *Sabal-urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschritte der Medizin*, 147, 103-108.568-579.
54. Popa, G., Hägele-Kaddour, H., & Walther, C. (2005). Efficacy of a combined *Sabal-urtica* preparation in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschritte der Medizin*, 147, 103-108.
55. Wu, X., Gu, Y., & Li, L. (2017). The anti-hyperplasia, anti-oxidative and anti-inflammatory properties of Qing Ye Dan and swertiamarin in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats. *Toxicology letters*, 265, 9-16.

56. Ryu, J. M., Jang, G. Y., Park, D., Woo, K. S., Kim, T. M., Jeong, H. S., & Kim, D. J. (2018). Effect of sorghum ethyl-acetate extract on benign prostatic hyperplasia induced by testosterone in Sprague–Dawley rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 1-8.
57. Zhou, J., Lei, Y., Chen, J., & Zhou, X. (2018). Potential ameliorative effects of epigallocatechin-3-gallate against testosterone-induced benign prostatic hyperplasia and fibrosis in rats. *International immunopharmacology*, 64, 162-169.
58. Rx media pharma, 2018