

Benign Prostat Hiperplazisi'nde Medikal Tedavi | Medical Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Benign Prostat Hiperplazisinde Fitoterapi
Phytotherapy in Benign Prostatic Hyperplasia

Sadık Görür, Yaşar Can Baydınç

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Hatay

Özet | Abstract

Benign prostat hiperplazisi (BPH), elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen hem idrar depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlara yol açan, hem de olguların yaşam kalitesini bozan bir durumdur. BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde fitoterapötik ajanlar uzun zamandan beri klinik pratikte yer almaktadır. Bu amaçla otuzdan fazla bitkisel kaynaklı molekül veya madde kullanılmaktadır. Bunların bir kısmının etki mekanizması, klinik etkinliği ve güvenlik profilleri bilinmekle birlikte büyük bir kısmının ise bu sayılan özellikleri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Bu derlemede, günümüzde BPH tedavisinde en sık kullanılan fitoterapötik ajanların etkinlikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Alt üriner sistem semptomları, benign prostat hiperplazisi, fitoterapi

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a condition seen in over one third of fifty year old men which causes both micturition symptoms and disturbs the patient's quality of life. Phytotherapeutic agents have been used in clinical practice for the treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of BPH for a long for many years. More than thirty plant extracts or molecules are used for this purpose. Although the mechanism of action, clinical efficacy and safety profiles of some molecules are well known, in the vast majority of plant extracts these characteristics have not yet been established. In this paper, we reviewed the therapeutic efficacy of the phytotherapeutic agents currently used for the treatment of BPH.

Key words: Benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, phytotherapy

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), elli yaş üstü erkeklerin ortalama üçte birinde görülen hem idrar depolama, boşaltma ve işeme sonrası semptomlara yol açan, hem de olguların yaşam kalitesini bozan bir durumdur (1, 2). Bu olguların üçte ikisi ise semptomları nedeniyle çeşitli medikal tedaviler almaktadır. Bu amaçla sıklıkla alfa adrenerejik blokerler, 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve fitoterapötik ajanlar kullanılmaktadır.

BPH tedavisinde fitoterapötik ajanlar uzun yıllardır beridir klinik pratikte yer almaktadır. 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmaya göre BPH'ye bağlı alt üriner sistem semptomları (AÜSS) olan ve bu nedenle tedavi alan olguların %14'ü tek başına fitoterapi almakta ve yine aynı araştırmaya göre olguların %20'si bir ilaç ile birlikte kombine edilmektedir (3).

BPH'ye bağlı oluşan AÜSS'nin tedavisinde otuzdan fazla bitkisel kaynaklı molekül veya madde kullanılmaktadır. Bunların bir kısmının etki mekanizması, klinik etkinliği ve güvenlik profilleri bilinmekle birlikte büyük bir kısmının yukarıda sayılan özellikleri hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Bundan dolayı, bu derlemede BPH'ye bağlı AÜSS gelişen olguların tedavisinde en sık kullanılan bitkisel ajanlar gözden geçirilmiş ve etkinlikleri literatür bilgisi ışığı altında irdelenmiştir.

Serenoa Repens (Saw Palmetto, Sabal Serrulata)

BPH tedavisinde kullanılan en popüler bitki ekstresidir. Amerikan cüce palmiye ağacının kurutulmuş meyvesinden elde edilir (4). Günümüzde Avrupa'da geniş bir kullanım alanı bulmaktadır. Almanya ve Fransa'da ise BPH tedavisinde kullanılması için kabul almıştır (5). Türkiye'de de ticari preparatları mevcuttur.

Serenoa Repens'in (S. Repens) *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarında ortaya konan birden fazla etki mekanizmasının olduğu öne sürülmektedir. Bunlar, anti-inflamatuvar, anti-androjenik, proapoptotik ve düz kas gevşetici etki olarak özetlenebilir (5-10). Anti-inflamatuvar etkisini siklooksijenaz ve 5-lipoksijenaz biyosentezini inhibe ederek gösterirken, antiandrojenik etkisini ise testosteronu dihidrotosterona (DHT) dönüştüren 5 alfa redüktaz enzimini inhibe ederek ortaya koyar (6, 7). Proapoptotik etkisi konusunda yapılan çalışmalarda, bu etkisini prostat dokusundaki bax/bcl-2 ekspresyon oranını ve kaspaz-3 aktivitesini artırarak oluşturduğu gösterilmişse de bu etki diğer çalışmalarda gösterilememiştir (8, 9, 11). BPH tedavisinde kullanılmasını sağlayan bir diğer etki ise $\alpha 1$ adrenerejik reseptörler aracılığı ile yaptığı düz kas relaksasyonudur. Bu mekanizma ile BPH tedavisinde α adrenerejik blokerlerle benzer etki gösterirler (10, 12).

S. Repens'in BPH'ye bağlı AÜSS üzerine olan etkinliği konusunu araştıran oldukça fazla çalışma vardır. Bu çalış-

maların büyük bir çoğunluğunda AÜSS'yi azalttığı ve hastaları bu semptomlar yönünden rahatlattığı bildirilmişse de, bazı çalışmalarda etkin bulunamamıştır. Bu sebepten dolayı S. Repens'in etkinliğini araştıran makaleleri irdeleyen meta analizler yapılmıştır. Wilt ve arkadaşlarının 2939 olguyu içeren 18 çalışmayı inceledikleri bir meta analizde, plasebo ile karşılaştırıldığında S. Repens'in üriner semptom skorunu %28, noktüri'yi %25 ve Qmax'ı %24 azalttığı saptanmıştır (13). Finasterid ile karşılaştırıldığında ise S. Repens'in AÜSS ve Qmax üzerine benzer etkinlikte olduğu, fakat erektil disfonksiyona daha az yol açtığı (%4,9'a karşı %1,1) yine aynı çalışmada gösterilmiştir. Yine finasterid'den farklı olarak prostat volümü ve serum PSA düzeyi üzerine azaltıcı bir etkisi saptanmıştır (13). 2004 yılında Boyle ve arkadaşlarının S. Repens'in etkinliğini incelediği başka bir sistematik gözden geçirmede ise 4280 olguyu kapsayan 14 adet randomize ve üç adet açık etiketli makale değerlendirmeye alınmıştır (14). Bu çalışmaların değerlendirilmesi sonucunda, S. Repens'in uluslararası prostat semptom skorunu (IPSS-International Prostate Symptom Score) ortalama 4,78 puan azalttığı gözlenmiştir. Qmax üzerine olan etkileri incelendiğinde ise, plaseboya göre S. Repens tedavisinin Qmax'ı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı ortaya konmuştur (14). Noktüri üzerine de yine benzer biçimde olumlu etkisinin olduğu izlenmiştir. Gerber ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada, plasebo ile karşılaştırıldığında S. Repens tedavisinin IPSS ve Qmax üzerine olumlu etki yaptığı, fakat seksüel fonksiyonları etkilemediği gözlenmiştir (15).

S. Repens'in BPH'ye bağlı gelişen AÜSS üzerine olan etkinliğini araştıran iki çalışmada ise daha önce yapılan çalışmalardaki etkinliği gösterilememiştir. Willets ve arkadaşları yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada S. Repens'in etkinliğini IPSS ve Qmax ile değerlendirmiş ve bu parametrelerde tedavi grubunda plaseboya göre anlamlı bir iyileşmenin olmadığını gözlemişlerdir (16). Buna benzer bir çalışmada da Bent ve arkadaşları S. Repens'in IPSS ve Qmax üzerine olan etkisini incelemiş ve bir önceki çalışma ile benzer sonuçlar elde etmişlerdir (17). Bu çalışmada ayrıca S. Repens'in prostat hacmi, işeme sonrası rezidü idrar miktarı (PMR), yaşam kalitesi ve serum PSA düzeyi üzerine olan etkisi de incelenmiş ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı gözlenmiştir.

Bu konu ile ilgili olarak 2009 yılında yapılan sistematik bir değerlendirmede de, 30 randomize çalışmadaki 5222 olgunun verileri gözden geçirilmiştir (18). Bu çalışmanın sonunda, S. Repens'in IPSS, noktüri ve Qmax'daki etkinliği yönünden plaseboda daha üstün olmadığı saptanmıştır. Yine aynı derlemede S. Repens'in tamsulosin ve finasterid kadar etkili olmadığı da gözlenmiştir. Fitoterapötik ajanların BPH'ye bağlı gelişen AÜSS'yi tedavi etmedeki başarısını inceleyen CAMUS (Complementary and Alternative Medicines for Urological Symptoms) çalışmasının ön sonuçları incelendiğinde (STEP-Saw Palmetto Treatment for Enlarged Prostates), S. Repens'in standart dozda (2x160 mg/gün) kullanılmasının bir yıl sonunda üriner semptomlarda plaseboya göre anlamlı bir iyileşme sağlayamadığı gözlenmiştir (17, 19). Bu veriler ışığında CAMUS çalışması yeniden dizayn edilmiş ve S. Repens'in 24 hafta ara ile arttırılan günlük dozlarının (ilk 24 hafta 320 mg/gün, ikinci 24 hafta 640 mg/gün ve üçüncü 24 hafta 960 mg/gün) üriner semptomları

azaltmada plaseboya göre bir üstünlüğünün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. CAMUS çalışmasının kesin sonuçlarının 2011 yılında yayınlanması beklenmektedir.

Ülkemizden Akbulut ve arkadaşlarının 106 olgu üzerinde yaptıkları prospektif bir çalışmada S. Repens'in BPH'ye bağlı gelişen AÜSS üzerine olan etkisi incelenmiştir (20). Çalışmanın sonucunda, S. Repens ile tedavi edilen olguların IPSS, yaşam kalitesi ve Qmax'da iyileşme elde edildiği gözlenmiştir. Aynı çalışmada, S. Repens tedavisinin ortalama idrar akım hızı, prostat hacmi, işeme sonrası rezidüel idrar miktarı ve serum prostat spesifik antijen düzeyi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı da gösterilmiştir.

Yine ülkemizden Hızlı ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise S. Repens etkinlik ve yan etki profili açısından tamsulosin ile karşılaştırılmıştır (21). Çalışmadan elde edilen veriler sonucunda, her iki ilacın IPSS ve Qmax değerlerinde benzer iyileşme oranları yaptığı ve her iki ilacın kombinasyonu ile iyileşme oranlarında bir artma olmadığı tespit edilmiştir. Olgular yan etki profili açısından değerlendirildiğinde ise tamsulosin ve kombine ilaç kullanılan gruplarda çeşitli oranlarda yan etkiler görülürken, yalnız S. Repens kullanılan grupta ilaca bağlı yan etki gözlenmemiştir. S. Repens'in AÜSS'yi azaltmada tamsulosin ile karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (22-24). Finasterid ile karşılaştırıldığı bir çalışmada da S. Repens'in BPH'ye bağlı gelişen AÜSS'yi azaltmada finasterid ile benzer etkinliğe sahip olduğu, fakat daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir (25, 26).

S. Repens'in klinik kullanımında farklı bir endikasyonun varlığını inceleyen bir klinik araştırma yine ülkemizden yapılmıştır. Altuğ ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada, transüretal prostat rezeksiyonundan beş hafta önce olgulara S. Repens veya dutasterid tedavisi başlanarak bu ilaçların hiçbir tedavi verilmeyen kontrol grubuna göre intraoperatif kanama ve prostatik mikrodamar yoğunluğu açısından bir avantaj sağlayıp sağlamadıkları incelenmiştir (27). Çalışma sonucunda, her iki ilacın intraoperatif kanama ve mikrodamar yoğunluğu açısından kontrol grubuna göre bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir.

Saw Palmetto ile ilgili yapılan araştırmaların çoğunda, günlük iki defa 160 mg dozunda verilmiştir. Bu çalışmalara bakıldığında ise, bu dozaj ile genel olarak iyi tolere edildiği ve plasebo ile karşılaştırıldığında benzer yan etki profiline sahip olduğu gözlenmektedir. Yan etki olguların yaklaşık %2'sinde görülmekte ve en sık gastrointestinal yakınmalar (bulantı, diyare, konstipasyon, abdominal rahatsızlık vb.) ile birlikte daha az sıklıkla da baş ağrısı, sırt ağrısı, hipertansiyon ve kolestatik sarılık gözlenebilmektedir. Seksüel disfonksiyon yönünden değerlendirildiğinde ise, 5 alfa redüktaz inhibitörlerine göre daha iyi olduğu gözlenmektedir. Bu konuda 2002 yılında yapılan bir sistematik değerlendirmede, finasterid ile karşılaştırıldığında S. Repens'in seksüel disfonksiyona daha az yol açtığı ve plasebo ile benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir (17, 28).

Pygeum Africanum (African Plum)

Afrika erik ağacının kabuğundan elde edilen Pygeum Africanum (P. Africanum) Avrupa'da hafif ve orta derecede AÜSS olan BPH'li olguların tedavisinde otuz beş yıldan daha fazla bir süredir kullanılmaktadır (29). Avrupa'da marketlerde "Tadenan" adı ile satılmaktadır.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte büyüme faktörü inhibisyonu, anti-inflamatuvar ve anti-androjenik etki gösterdiği tespit edilmiştir (5). Anti-inflamatuvar etkisini insan polimorfonükleer hücre kültürlerinde lökotrien sentezini inhibe ederek göstermektedir (30). P. Africanum anti-androjenik aktivitesini ise DHT ile etkileşime girerek göstermektedir. Yapılan çalışmalarda P. Africanum'un DHT'nin etkisini baskılayarak işeme semptomlarını azalttığı ve prostat hacmini küçülttüğü gösterilmiştir (31, 32).

P. Africanum'un BPH'ye sekonder oluşan AÜSS üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçları irdeleyen bir meta analizde toplam 1562 olguyu içeren 18 klinik çalışmanın sonuçları değerlendirilmiştir (29). Sonuç olarak, P. Africanum kullanan grupta klinisyen tarafından bildirilen semptomlarda plasebo grubuna göre iki kattan daha fazla iyileşme gözlenirken (%65), bu etki noktünde (%19) görülemez. Yine, tedavi grubunda Qmax'ta anlamlı bir artış olduğu gözlenirken (%23), işeme sonrası rezidüel idrar miktarında anlamlı bir azalma (%24) görülmüştür. P. Africanum'a bağlı gelişen yan etkiler hafif olarak gözlenmiş ve plasebo ile benzer oranlara sahip olduğu tespit edilmiştir. İlacı bırakma oranları her iki grupta da benzer oranlarda saptanmıştır (%13'e karşı %11) (29, 33). 2000 yılından sonra P. Africanum'un etkinliğini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. P. Africanum'un önerilen tedavi dozu 75-200 mg/gün arasında değişmektedir. Bu doz aralığı içinde iyi tolere edildiği ve yan etki insidansının oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (29, 33).

Secale Cereale (Rye Pollen; Çavdar Polen)

Çavdar poleni olarak da bilinen Secale Cereale (S. Cereale), özellikle Japonya, Batı Avrupa ve Arjantin'de BPH'ye bağlı meydana gelen AÜSS'nin tedavisinde kullanılmaktadır (34). Marketlerde "Cernilton" adı ile satılan formu İsveç gibi ülkelerde yetişen çeşitli bitkilerin polen ekstraktlarından hazırlanmaktadır (35). Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte, prostatik hücre büyümesini inhibe ettiği ve alfa adrenerjik reseptör blokajı yaparak düz kaslarda gevşemeye neden olduğu düşünülmektedir (36, 37). Ayrıca androjen metabolizması üzerine etki ettiği de *in vivo* çalışmalarda gösterilmiştir (38).

Etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar gözlenmekle birlikte, 2000 yılında yapılan bir sistematik değerlendirmede bu sonuçlar gözden geçirilmiştir (34). Buna göre, plasebo ile karşılaştırıldığında S. Cereale tedavisi ile noktürinin azaldığı gözlenmiş, fakat bu tedavinin idrar akım hızı, prostat hacmi ve işeme sonrası rezidüel idrar miktarına olumlu bir etkisinin olmadığı saptanmıştır. Literatürde 2000 yılından bu yana S. Cereale ile ilgili yapılan bir çalışmaya rastlanılmamaktadır. Genel kullanım dozu 3x1000 mg'dır. Bu dozda kullanıldığında yan etki ve buna bağlı ilacı bırakma insidansının plasebo ile benzer oranlarda olduğu bildirilmiştir (%4,8'e karşı %2,7) (39).

Hypoxis Rooperi (South African Star Grass)

Almanya'da tek başına "Harzol" adı ile satılmakta olup kombinasyon preparatı olarak ise "Azuprost" adı ile satılmaktadır. Hypoxis Rooperi (H. Rooperi) içindeki etken

madde β -sitosterol'dür. Prostat üzerine olan etkisi hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte prostat büyümesinin inhibisyonu, anti-inflamatuvar, anti-androjenik ve anti-östrojenik aktivite gösterdiği düşünülmektedir (40).

H. Rooperi'nin etkinliğini ortaya koymak için 1999 yılında yapılan bir sistematik değerlendirmede, dört randomize plasebo kontrollü çalışmadaki 519 semptomatik BPH olgusunun verileri gözden geçirilmiştir (41). Bu çalışmaların sonucunda plasebo ile karşılaştırıldığında, H. Rooperi verilen olgularda IPSS'de %35 ve Qmax'ta ise %45 iyileşme olduğu gözlenmiştir. 2000 yılından sonra literatürde bu ajanın BPH'ye sekonder oluşan AÜSS'nin tedavisi ile ilgili yapılan bir klinik çalışmaya rastlanılmamaktadır. H. Rooperi genellikle 125-250 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Yan etki insidansı nadir olup genellikle olgular tarafından iyi tolere edilmektedir.

Urtica Dioica (Isırgan Otu)

Isırgan otunun kökünde suda ve alkolde çözülebilen lektinler, fenoller, steroller ve lignanlar bulunmaktadır. Bu bitki ekstresinin BPH'ye bağlı gelişen AÜSS üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada, 226 olgu bir yıl süre ile Urtica Dioica (U. Dioica) (459 mg/gün) ve plasebo grubuna randomize edilmiştir (42). Çalışma sonunda, U. Dioica'nın IPSS değerlerini plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşürdüğü gözlenmiştir (5,7'ye karşı 4,7). Buna karşın, U. Dioica'nın yaşam kalitesi, idrar akım hızı ve işeme sonrası rezidüel idrar miktarı üzerine olan etkisi plasebo ile benzer bulunmuştur.

Ganoderma Lucidum

Ganoderma Lucidum (G. Lucidum) uzak doğuda ve Japonya'da birkaç yüzyıldır kullanılan yenilebilir ve tıbbi bir mantar türüdür. Yapılan çalışmalarda G. Lucidum'dan elde edilen ekstraktın güçlü bir şekilde 5 alfa redüktaz inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (43, 44). Yine bu bitki ekstresinin ratlarda testosteron ile indüklenen ventral prostat büyümesini de önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir (45).

Bu bitki ekstresinin AÜSS olan olgulardaki etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, olgular G. Lucidum (6 mg/gün) ve plasebo grubuna randomize edilmiş ve olguların tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası IPSS, üroflovetrik parametreleri, prostat hacmi, işeme sonrası rezidüel idrar miktarı, serum PSA ve testosteron değerleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda, G. Lucidum ile tedavi edilen olguların IPSS skorlarında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu, diğer çalışma parametrelerinde ise bu farkın gözlenmediği tespit edilmiştir (43). G. Lucidum'un olgular tarafından herhangi bir ciddi yan etki olmaksızın iyi bir şekilde tolere edildiği de bildirilmiştir.

BPH Kılavuzlarında Fitoterapötik Ajanların Yeri

BPH'nin medikal tedavisinde fitoterapötik ajanların yeri konusunda Avrupa ve Amerika Üroloji Dernekleri (EAU ve AUA) tarafından yayınlanan kılavuzlarda çeşitli öneriler bulunmaktadır (46, 47). EAU kılavuzunda "fitoterapötik ajanların etki şeklinin bilinmediği, birkaç randomize klinik çalışma-

da ümit verici sonuçlar elde edilse de biyolojik etkisinin net olmadığı, bundan dolayı BPH'ye bağlı olarak AÜSS gelişen yaşlıların tedavisinde önerilmediği" belirtilmektedir. AUA kılavuzunda ise "fitoterapötik ajanların etki mekanizması, etkinliği ve güvenilirliği çok merkezli klinik çalışmalarla iyi bir şekilde ortaya konmadığı için BPH'nin tedavisinde şu anda önerilemeyeceği" bildirilmektedir. Buna rağmen, tüm kılavuzlar bitki ekstraktlarının ilgi çekici bir yaklaşım olduğunu ve gelecekte takip edilmesi gerektiğini söylemektedirler.

Kaynaklar

- Andersson K-E. Storage and voiding symptoms: Pathophysiologic aspects. *Urology* 2003; 62: 3-10.
- Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: Focus on the bladder. *Eur Urol* 2006; 49: 651-9.
- Bales GT, Christiano AP, Kirsh EJ, Gerber GS. Phytotherapeutic agents in the treatment of lower urinary tract symptoms: a demographic analysis of awareness and use at the University of Chicago. *Urology* 1999; 54: 86-9.
- Buck A. Phytotherapy for the prostate. *Br J Urol* 1996;78: 325-36.
- Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2008; 179: 2119-25.
- Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of serenoa repens in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004; 172: 1792-7.
- Weisser H, Tunn S, Behnke B, Krieg M. Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1996; 28: 300-6.
- Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, Colombel M, De La Taille A, Lefrere Belda MA, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsR, Permixon®) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000; 45: 259-66.
- Vela-Navarrete R, Escribano-Burgos M, Farre AL, Garcia-Cardoso J, Manzarbeitia F, Carrasco C. *Serenoa Repens* treatment modifies bax/bcl-2 index expression and caspase-3 activity in prostatic tissue from patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173: 507-10.
- Goepel M, Hecker U, Kregge S, Rubben H, Michel MC. Saw palmetto extracts potently and noncompetitively inhibit human alpha1-adrenoceptors in vitro. *Prostate* 1999; 38: 208-15.
- Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action. *Prostate* 2004; 61: 73-80.
- Cao N, Haynes JM, Ventura S. Saw palmetto is an indirectly acting sympathomimetic in the rat-isolated prostate gland. *Prostate* 2006; 66: 115-23.
- Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280: 1604-9.
- Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of *Serenoa repens* extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2004; 93: 751-6.
- Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001; 58: 960-4.
- Willetts KE, Clements MS, Champion S, Ehsman S, Eden JA. *Serenoa repens* extract for benign prostate hyperplasia: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2003; 92: 267-70.
- Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354: 557-66.
- Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 15: CD001423.
- Lee J, Andriole G, Avins A, Crawford ED, Foster H, Kaplan S, et al. Redesigning a large-scale clinical trial in response to negative external trial results: the CAMUS study of phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Clin Trials* 2009; 6: 628-36.
- Akbulut Z, Tekdoğan ÜY, Tekin A, Gürbüz C, Atan A, Şengör F, et al. Efficacy and tolerability of *Serenoa repens* extract (Prostagood®) in patients with lower urinary tract symptoms due to symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Turkish J Urol* 2009; 35: 347-54.
- Hızlı 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: 879-86.
- Debruyne F, Koch G, Boyle P, Da Silva FC, Gillenwater JG, Hamdy FC, et al. Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an ablocker(tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study. *Eur Urol* 2002; 41: 497-506.
- Debruyne F, Boyle P, Calais Da Silva F, Gillenwater JG, Hamdy FC, Perrin P, et al. Evaluation of the clinical benefit of permixon and tamsulosin in severe BPH patients-PERMA study subset analysis. *Eur Urol* 2004; 45: 773-9.
- Glemaïn P, Coulange C, Billebaud T, Gattegno B, Muszynski R, Loeb G. Tamsulosin with or without *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia: the OCOS trial. *Prog Urol* 2002; 12: 395-403.
- Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Chisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1098 patients. *Prostate* 1996; 29: 231-40.
- Zlotta AR, Teillac P, Raynaud JP, Schulman CC. Evaluation of male sexual function in patients with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) associated with Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) treated with a phytotherapeutic agent (Permixon), Tamsulosin or Finasteride. *Eur Urol* 2005; 48: 269-76.
- Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, et al. Effects of short-term dutasteride and *Serenoa repens* on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J of Urol and Nephrol* 2009; 43: 377-82.
- Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Mulrow C, Lau J. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001423.
- Ishani A, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Wilt TJ. *Pygeum africanum* for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Am J Med* 2000; 109: 654-64.
- Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, Delacroix D, Dupont C, Hedef N, et al. Effect of *Pygeum africanum* extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1994; 9: 285-90.
- Choo MS, Bellamy F, Constantinou CE. Functional evaluation of Tadenan on micturition and experimental prostate growth induced with exogenous dihydrotestosterone. *Urology* 2000; 55: 292-8.

32. Yoshimura Y, Yamaguchi O, Bellamy F, Constantinou CE. Effect of *Pygeum africanum* tadenan on micturition and prostate growth of the rat secondary to coadministered treatment and post-treatment with dihydrotestosterone. *Urology* 2003; 61: 474-8.
33. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum Africanum* for benign prostatic hyperplasia (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD001044.
34. MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000; 85: 836-41.
35. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek A. Plant extracts: sense or nonsense? *Cur Opin in Urol* 2008;18:16-20.
36. Habib FK, Ross M, Buck AC, Ebeling L, Lewenstein A. In vitro evaluation of the pollen extract, cernitin T-60, in the regulation of prostate cell growth. *Br J Urol* 1990; 66: 393-7.
37. Kimura M, Kimura I, Nakase K, Sonobe T, Mori N. Micturition activity of pollen extract: contractile effects on bladder and inhibitory effects on urethral smooth muscle of mouse and pig. *Planta Med* 1986; 52: 148-51.
38. Talpur N, Echard B, Bagchi D, Bagchi M, Preuss HG. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Mol Cell Biochem* 2003; 250: 21-6.
39. Buck AC, Cox R, Rees RW, Ebeling L, John A. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A doubleblind, placebo-controlled study. *Br J Urol* 1990; 66: 398-404.
40. Lowe FC, Ku JC. Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review. *Urology* 1996; 48: 12-20.
41. Wilt TJ, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau J. Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001043.
42. Schneider T, Rubben H. Stinging nettle root extract (Bazoton-uno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months. *Urologe* 200; 43: 302-6.
43. Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada A, Itoh K, Konishi F, et al. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J Androl* 2008; 10: 777-85.
44. Liu J, Fujita R, Sato M, Shimizu K, Konishi F, Noda K, et al. The effect of strain, growth stage and cultivating condition of *Ganoderma lucidum* on 5 α -reductase inhibition. *J Wood Sci* 2005; 51: 189-92.
45. Liu J, Shimizu K, Konishi F, Sato M, Noda K, Kondo R, et al. Anti-androgenic activities of the triterpenoids fraction of *Ganoderma lucidum*. *Food Chem* 2007; 100: 1691-6.
46. Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ, EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46: 547-54.
47. AUA Practice Guidelines Committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia. Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. *J Urol* 2003; 170: 530-47.