



Tribulus Terrestris (TT)'in Erektil Disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı

Mazhar Ortaç

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Tribulus Terrestris (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı” kitapçığı meslektaşlarımız ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin meslektaşlarımıza ve tıpta uzmanlık öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

“Tribulus Terrestris (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı” kitapçığı, Uzm. Dr. Mazhar Ortaç ve Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitabın meslektaşlarımıza / tıpta uzmanlık öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıncılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonlarında oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Hakan Kılıçarslan
Türk Üroloji Derneği Başkanı

Tribulus Terrestris(TT)'in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanımı

Mazhar Ortaç¹, Ateş Kadioğlu²

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul¹

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul²

Giriş

Erektile disfonksiyon (ED) tatmin edici cinsel birliktelik için ereksiyonun tam sağlanamaması yada devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır (1). Yapılan prevalans çalışmalarında ABD’de 40-70 yaş arası erkeklerde ED görülme oranı %52 olarak saptanırken, Türk Androloji Derneğinin yaptığı çalışmada ise Türkiye ED prevalansı %33 olarak bildirilmiştir (2, 3). ED patofizyolojisinin net olarak anlaşılmasından sonra tedavide önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Farmakoterapideki gelişmeler özellikle etkinliği ve tolere edilebilir olması nedeniyle fosfodiesteraz inhibitörlerinin (PDE 5-I) en yaygın tedavi yöntemi olarak kullanıma girmesini sağlamıştır.

Ancak bu ilaçların bazı hastalarda kontrendike olması, tedaviyi bırakma nedeni olabilecek yan etkilerin görülebilmesi ve bu tedavi yönteminin küratif olmaması nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir (4). Ayrıca geleneksel olarak Uzak Doğu ve Asya ülkelerinde geçmişten gelen kültürel nedenlerle bitkisel kökenli ilaçlara ilgi oldukça yüksektir. Fitoterapi/ alternatif yada tamamlayıcı tıp olarak bilinen bu tedavi yöntemlerinin kullanımı modern tıp alanında da oldukça yaygınlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda Avrupa kıtasında insanların yaklaşık %20 sinin düzenli olarak alternatif tedavi yöntemlerinden faydalandığı gösterilmiştir. Fitoterapi ile ilgili endüstrinin 2023 yılında 111 milyar \$’lık bir hacme ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu amaçla son yıllarda yoğun olarak araştırma konusu olmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü’nün fitoterapi kullanımı ile ilgili yayınladığı raporda ise bitkisel ilaçların dünya ilaç pazarının %20 sini oluşturduğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika’da yaşayan insanların yaklaşık yarısının alternatif – tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden birini kullandığı ve bunlardan en sık kullanılanın bitkisel ilaçlar olduğunu bildirmiştir (6).

Literatürde ED tedavisinde kullanılan Tribulus terrestris, Ginseng, Ginkgo biloba , Epimedium yaprak ekstresi, Lepimedium meyenii gibi bir çok fitoterapi ajanı tanımlanmıştır. Bu bitkisel ekstratlar için etki mekanizma olarak bir çok yolak tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık nitrik oksit sentaz (NOS)-NO siklik guanozin monofosfat

(cGMP), siklik adenosin monofosfat yolağı (cAMP), testostere seviyesi, transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)/ Smad2 yolağı, oksidatif stres ve intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu üzerinden etki gösterdikleri gösterilmiştir. Ayrıca bazı ekstrelerin birden çok yolak üzerinde etki ettiği gösterilmiştir(7). Bu derleme, kanıta dayalı tıp zemininde etkinlik ve güvenilirliği klinik ve/veya prelinik çalışmalarla araştırılmış Tribulus terrestris (TT) bitkisinin ED tedavisinde ki yerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Tribulus Terrestris (Zygophyllaceae)

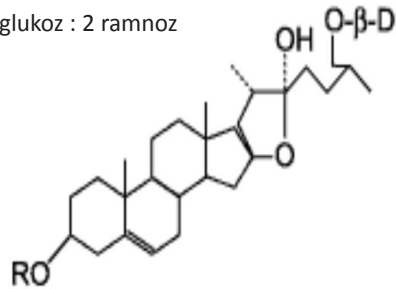
Türkiye’de daha çok “demir diken” yada “çoban çökerten” olarak bilinen Tribulus terrestris(TT), değişik bölgelere göre çarık diken, demirleyen, demir bıtırağı veya deve çökerten isimleriyle de anılmaktadır (Şekil-1). Türkiye, Çin, Japonya, Kore, Kuzey Avrupa ve Afrika’da yaygın olarak bulunmaktadır. TT yapısı saponinler, flavonoidler, glikozitler, fitosteroller, alkaloidler gibi bileşenlerden oluşmaktadır. Asıl biyolojik aktiviteden sorumlu ana bileşen, protodioscin olarak adlandırılan, furostanol tipinde saponinlerdir (Şekil-2). Çoban çökerten bitkisinde 20’nin üzerinde saponin çeşidi tanımlanmıştır (8).

Tarihsel olarak bakıldığında eski Hint, geleneksel Çin ve Eski Yunan kaynaklarına göre *T. terrestris* anti-oksidan ve anti-enflamatuar etkisinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde en çok kullanılan bitkilerden biri olmuştur. TT anti-enflamatuar etkisinin incelendiği çalışmalara bakıldığında, indüklenebilir NOS ile birlikte siklooksijenaz-2(COX) enzim ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca diğer pro-enflamatuar



Resim 1: Tribulus terrestris Bitkisi.

R= 1 glukoz : 2 ramnoz



26-O-β-D-glukopiranosil-22-hidroksifurost-5-en-3β, 26-diol-3-O-b-diglukoramnosit

Resim 2: Tribulus terrestris’in aktif birleşeni protodiosin’in kimyasal yapısı

ajanlardan IL-6, IL-10 ve TNF-alfa ekspresyonlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir(9, 10).

Diğer bitkisel tedaviler gibi Tribulus terrestris (TT) uzun yıllardır afrodizyak etkisi nedeni ile kullanılan bir alternatif tedavi yöntemidir. Daha çok Akdeniz çevresi, subtropikal bölgeler ve çöl iklimi olan yerlerde kullanımı yaygındır. Afrodizyak etkisinin yanında üriner sistem enfeksiyonları ve enflamasyonda da kullanıldığı bildirilmiştir(11). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber bazı hayvan deneylerinde testosteron seviyesini artırarak erektile kapasitesiyi artırdığı gösterilmiştir (12). Ayrıca diğer bir çalışmada TT tedavisi ile steroidal saponinlerin vücuttaki DHEA (steroid hormon) düzeyini artırarak testosteron seviyesinde artış sağladığı gösterilmiştir(13).

Tyagi RM. ve ark yaptığı sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada günlük 5mg/kg, 10mg/kg ve 15 mg/kg TT tedavisi ile normal testosteron (10mg/kg sc) tedavisinin kontrol grubuna göre serum testosteron düzeyleri arasında ki ilişki karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda TT ile tüm dozlarda kontrol grubuna göre serum testosteron düzeylerinde anlamlı artış sağlanırken, bu artış normal testosteron replasmanı yapılan gruba göre daha düşük seviyelerde kaldığı gösterilmiştir. Ayrıca sıçanlarda seksüel davranışlarda anlamlı artış sağlandığı özellikle ilişki sıklığı ve ejakulasyon süresinin arttığı, post ejakulasyon latent süresinin kısaldığı gösterilmiştir(14).

Yakın zamanda Kam SC ve ark TT'in tavşan korpuz kavernozaum üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 40 tavşan 1 ay boyunca TT ile tedavi edilmiş olup, tedavisi sonrası ICP ve kavernozaal dokuda cAMP ve cGMP seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda TT alan grupta ICP istatistiksel anlamlı olarak yükseldiği, cAMP ve cGMP ekspresyonlarında da artış sağlandığı gösterilmiştir(15).

Sansalone S ve ark yaptığı toplam 200 hastanın iki gruba ayrıldığı prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmada tedavi grubuna 300 mgAlga Ecklonia bicyclis, 450 mg Tribulus terrestris, ve 250 mg Glucosamine Oligosaccharide karışımından oluşan tek tablet ile 3 ay boyunca takip edilmiş. Hastalar penil doppler usg ve IIEF-15 ile değerlendirilmiştir. Tedavi alan grupta IIEF-15 subgroup analizine EF domain dışında tüm skorlarda (Genel memnuniyet $p<0.05$, Orgazm $p<0.05$, istek $p<0.05$, cinsel ilişki memnuniyeti $p<0.05$, Erektile fonksiyon $p>0.05$) kontrol grubuna göre istatistiksel artış sağladığı gösterilmiştir. Doppler USG de hafif ve orta derece arterial yetersizlik olan hastalarda IIEF-15 anlamlı artış sağlanırken, normal ve ağır arterial yetersizlik olan hastalarda ise anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi sonunda her iki grupta testosteron seviyeleri arasında fark olmadığı da gösterilmiştir(16).

TT tarihsel olarak erkek infertilitesi tedavisinden de kullanılmıştır. TT anti-oksidan etkisinden dolayı erkek üreme sistemi üzerinde etkisi olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konu ile ilgili yakın zamanda (2019) yayınlanan toplam 7 çalışmanın dahil edildiği sistematik derlemede idiyopatik erkek infertilitesi tedavisinde kullanılan TT ile sperm sayı, hareketlilik ve morfolojide anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir(17).

Sonuç

Alternatif – tamamlayıcı tıp alanında kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olan TT'in etki mekanizması ayrıntılı olarak ortaya konmasa da, klinik kullanımda etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. ED tedavisinde kullanması ile ilgili olarak yapılan hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiş olup psikojenik yada hafif-orta ED olgularında kullanılabileceği önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. Eur Urol. 2010;57(5):804-14.
2. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol. 1994;151(1):54-61.
3. Kendirci M, Asci R, Yaman O, Cayan S, Orhan I, Usta MF, et al. Prevalence of male pelvic dysfunction: results from the Turkish society of andrology male sexual health study group. Andrology. 2014;2(2):219-24.
4. Eardley I, Donatucci C, Corbin J, El-Meliegy A, Hatzimouratidis K, McVary K, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction--a review. Acta Pol Pharm. 2011;68(1):3-8.
5. European Information Centre for Complementary & Alternative Medicine. November-2008.
6. Malviya N, Jain S, Gupta VB, Vyas S. Recent studies on aphrodisiac herbs for the management of male sexual dysfunction--a review. Acta Pol Pharm. 2011;68(1):3-8.
7. Li H, Jiang H, Liu J. Traditional Chinese medical therapy for erectile dysfunction. Transl Androl Urol. 2017;6(2):192-8.
8. Kostova I. DD. Terrestris-chemistry and bioactivity. Phytochemistry reviews. 2005;4:11.
9. Lee HH, Ahn EK, Hong SS, Oh JS. Anti-inflammatory effect of tribulusamide D isolated from Tribulus terrestris in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 macrophages. Mol Med Rep. 2017;16(4):4421-8.
10. Joa-Sub Oh SHB, Eun-Kyung Ahn, Wonsik Jeong, Seong Su Hong. Anti-inflammatory activity of Tribulus terrestris in RAW264.7 Cells (54.2). Journal of Immunology. 2012;188(1):54.2.
11. Do J, Choi S, Choi J, Hyun JS. Effects and Mechanism of Action of a Tribulus terrestris Extract on Penile Erection. Korean J Urol. 2013;54(3):183-8.
12. Shin YS, Zhao C, Zhang LT, Park JK. Current Status and Clinical Studies of Oriental Herbs in Sexual Medicine in Korea. World J Mens Health. 2015;33(2):62-72.
13. Adimoelja A GAP. Protodioscin from herbal plant Tribulus terrestris L. Improves male sexual functions possibly via DHEA. International Journal of Impotence Research. 1997;9(1).
14. Ravindar Mohan Tyagi UMA, V. Mohan, S. L. Bodhankar, G. N. Zambare & Prasad A. Thakurdesai. Study of Furostenol Glycoside Fraction of Tribulus terrestris on Male Sexual Function in Rats. Pharmaceutical Biology. 2008; 46(3):8.
15. Kam SC, Do JM, Choi JH, Jeon BT, Roh GS, Hyun JS. In vivo and in vitro animal investigation of the effect of a mixture of herbal extracts from Tribulus terrestris and Cornus officinalis on penile erection. J Sex Med. 2012;9(10):2544-51.
16. Sansalone S, Leonardi R, Antonini G, Vitarelli A, Vespasiani G, Basic D, et al. Alga Ecklonia bicyclis, Tribulus terrestris, and glucosamine oligosaccharide improve erectile function, sexual quality of life, and ejaculation function in patients with moderate mild-moderate erectile dysfunction: a prospective, randomized, placebo-controlled, single-blinded study. Biomed Res Int. 2014;2014:121396.
17. Sanagoo S, Sadeghzadeh Oskoei B, Gassab Abdollahi N, Salehi-Pourmehr H, Hazhir N, Farshbaf-Khalili A. Effect of Tribulus terrestris L. on sperm parameters in men with idiopathic infertility: A systematic review. Complement Ther Med. 2019;42:95-103.

Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Prof. Nurettin Ökten Sok. 18/2 Şişli / İstanbul

Tel/Phone : +90 212 232 46 89 • Faks/Fax : +90 212 233 98 04

www.uroturk.org.tr