



Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri

Editörler

Doç. Dr. Halil Lütfi CANAT

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 19

© 2020 Türk Üroloji Derneği/ Turkish Association of Urology

Tüm hakları saklıdır.

Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri

Editörler: Doç. Dr. Halil Lütfi CANAT, Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

ISBN: 978-605-335-473-4

TÜD/TÜRK ÜROLOJİ AKADEMİSİ YAYINI NO: 19

<i>Yayımcı</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
<i>Yayımcı Sertifika No</i>	: 15710
<i>Baskı / Cilt</i>	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Akşaburgaz Cad. No: 24/1 Esenyurt-İstanbul
<i>Matbaa Sertifika No</i>	: 12565
<i>Sayfa Tasarımı - Düzenleme</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
<i>Kapak Tasarım</i>	: Nobel Tıp Kitabevleri - Hakkı Çakır
<i>Baskı Tarihi</i>	: Eylül 2019 - İstanbul



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

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden “Genito-üriner Sistem Hastalıklarında Fitoterapinin Yeri” kitabını üyelerimiz ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin kullanımına sunmaktan büyük mutluluk duymaktayız. 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.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, “Kontinans ve Nöroüroloji Bültenleri”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, Üroonkoloji’de, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, “Mesane Kanseri İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanseri Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanseri Multiparametrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kursu”, “Ürolojik Onkoloji Bülteni Böbrek Kanseri”, “Ürolojik Onkoloji Bülteni Prostat Kanseri”, “Ürolojik Onkoloji Bülteni Mesane Kanseri”, “Ürolojik Onkoloji Bülteni Testis Kanseri” Pediatrik Üroloji’de “Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı”, “Pediatrik Üroloji Bülteni Her Yönüyle Sünnet”, Genel Üroloji’de “Üretra Darlıklarına Yaklaşım”, “Ürolojide Tıp Hukuku”, “TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı”, “Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi”, “Üretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?”, 2014, 2015, 2016, 2017 ve 2018 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017 ve 2018, “Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi” broşürünü kullanıma sunmuştur.

Genel Üroloji’de “Cerrahi Sanatı El Kitabı”, Üroonkoloji’de “Prostat Kanseri Güncelleme” eserlerini de en kısa sürede kullanıma sunacaktır.

“Genito-Üriner Sistem Hastalıklarında Fitoterapinin Yeri” kitabı, Doç. Dr. Halil Lütfi Canat, 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 versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur. Saygılarımızla.

Dr. Ateş Kadioğlu
Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Hakan Kılıçarslan
Türk Üroloji Derneği Başkanı

İçindekiler

Bölüm 1

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE FİTOTERAPİ. 1

Dr. Afife MAT

Bölüm 2

TÜRKİYE’DE GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP’DA FİTOTERAPİ HANGİ AŞAMADA 5

Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU, Dr. Kanat TAYFUN

Bölüm 3

FİTOTERAPİ AJANLARI PROSTATI NASIL ETKİLER? PRE-KLİNİK ÇALIŞMALAR. 13

Dr. Selçuk ERDEM, Dr. Ateş KADIOĞLU

Bölüm 4

FİTOTERAPİ AJANLARININ BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ / KRONİK PROSTATİT TEDAVİSİNDEKİ YERİ? 25

Dr. Recep Burak DEĞİRMENİTEPE, Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR

Bölüm 5

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA FİTOTERAPİNİN YERİ 35

Dr. Aykut ÇOLAKEROL, Dr. Emrah YÜRÜK

Bölüm 6

ÜROONKOLOJİDE FİTOTERAPİNİN YERİ 47

Dr. Akif ERBİN

Bölüm 7

FİTOTERAPİ AJANLARIN EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİNDE KULLANIMI 55

Dr. Mazhar ORTAÇ, Dr. Gökhan ÇEVİK, Dr. Ateş KADIOĞLU

Bölüm 8

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE FİTOTERAPİNİN YERİ 65

Dr. Halil Lütfi CANAT

Bölüm 9**ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA FİTOTERAPİ 81**

Dr. Mete ÇEK

Bölüm 10**KADIN CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA FİTOTERAPİNİN YERİ 87**

Dr. Özgür EFİLOĞLU, Dr. Bülent EROL

Bölüm 11**GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARININ HUKUKİ YÖNÜ . 97**

Dr. Ali İhsan TAŞÇI

Yazarlar

Doç. Dr. Halil Lutfi CANAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Mete ÇEK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Gökhan ÇEVİK

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Dr. Aykut ÇOLAKEROL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Recep Burak DEĞİRMEN TEPE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Özgür EFİLOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

Uzm Dr. Akif ERBİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim
ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Selçuk ERDEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Bülent EROL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Üroloji
Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Afife MAT

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Uzm. Dr. Mazhar ORTAÇ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı

Doç. Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Prof. Dr. Ali ihsan TAŞÇI

Adli Tıp Kurumu 6. Kurul Üyesi
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Dr. Kanat TAYFUN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

Doç. Dr. Emrah YÜRÜK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Kliniği

1

GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE FİTOTERAPİ

Dr. Afife MAT

Hastalıkların ve hastalık etkenlerinin insandan önce de dünya üzerinde var olduğu bilim adamları tarafından gösterilmiştir. İlk insanlar hastalıklarını kötü ruhlara, tabiat olaylarına bağlamışlar veya tanrıların kendilerini cezalandırdığına inanmışlardır. Çare bulmak için kabilenin büyücüsü veya şamanına başvurmuşlardır. Dolayısıyla ilk tedavi şekli dualar ve bitkiler olmuştur.

Doğa ile içiçe yaşayan ilk insanlar bitkilerin çeşitli etkileri, yararları veya zararlarını gözlemler ve deneyimler sonucu keşfetmişlerdir. Bitkilerden gıda olarak yararlanmaya başlayan insanlar zamanla zehirli bitkileri tanımışlar ve bunları ok zehiri olarak kullanmışlardır. Hayvanların davranışlarını gözlemleyerek bazı bitkilerin iyileştirici etkilerini keşfetmişler ve hastalıkların tedavisinde yararlanmaya başlamışlardır.

1951-1960 yıllarında Ralph S. Solecki'nin Hakkari'nin 40 km güneyinde bulunan Shanidar mağarasında yaptığı araştırmalarda ortaya çıkan 50.000 yıl öncesine ait ilk Neanderthal insanına ait mezar, bitkilerin kullanımına dair en eski kanıt oluşturmaktadır. Bu mezarda insan iskeletinin yanında bulunan çiçek demetleri ve bitki parçaları üzerinde Arlette Leroi-Gourlan tarafından yapılan polen analizleri sonucunda bu bitkisel materyelin halen bu bölgede tıbbi amaçla kullanılan bitkilere ait olduğu saptanmıştır.

Dünyanın en eski farmakopesi M.Ö. 3200 yıllarında Çin İmparatoru tarafından yazılmış olan Penn Tsao'dur. Bu farmakopede yer alan ginseng kökü (Ginseng radix) günümüzde de oldukça popüler bir drogdur.

Ninova kitaplığında bulunan ve M.Ö. 300 yıllarında yazıldığı tahmin edilen Asur ve Sümer tabletleri ile Hattuşas'ta bulunan ve M.Ö. 1500 yıllarında yazılmış olan Hitit tabletlerinde yer alan tıbbi bitkilerin günümüzde kullandığımız tıbbi bitkilerden farklı olmadığını görüyoruz.

M.Ö.1500 yıllarında yazılmış olan Ebers papirüsünde kayıtlı olan 800'den fazla reçete ve 700 bitkisel, hayvansal ve madensel drog, eski Mısır'lıların da aynı bitkileri kullandığını göstermektedir.

1.yüzyılda Anazarba (bugünkü Kozan)'da doğmuş olan grek hekim Dioscorides Anadolu'yu gezmiş ve tıbbi bitkilerin kullanılışıyla ilgili bir kitap yazmıştır. Orijinali grekçe olan bu eser *Materia Medica* adıyla latinceye ve *Kitab-al Haşayiş* adıyla Arapçaya çevrilmiş ve yüzyıllarca kaynak kitap olarak yararlanılmıştır. Anadolu tıbbi bitkileri hakkında yazılmış en eski kitap olan bu eserde kullandığımız bitkilerde bir değişiklik olmadığını görüyoruz. Bu eserin en eski grekçe elyazması bugün Viyana'da Avusturya Milli Kütüphanesinde saklanmaktadır.

Bilim ilerledikçe yüzyıllardır kullanılan bitkilerin tedavi edici etkilerinin nereden kaynaklandığı merak edilmiştir. Bilim adamları bitkilerin etkin bileşiklerini araştırmaya başlamışlar ve bu konudaki ilk keşif 1805 yılında Alman eczacı W.Sertürner tarafından gerçekleştirilmiştir. Sertürner eczanesinin laboratuvarında yaptığı araştırmalar sonucunda afyondan morfini elde etmiştir. Bunu kinin, kodein, striknin, digitoksin gibi başka etkin bileşiklerin keşfi izlemiş ve böylece tedavi alanında yeni bir çağ başlamıştır. Kimya biliminin gelişmesiyle bu bileşiklerin kimyasal yapısı aydınlatılmış ve sentezi yapılmıştır. Zamanla kimyasal yapı ile fizyolojik etki arasında bir ilişki olduğunun anlaşılması bilim adamlarını benzer etkide yeni moleküller sentezlemeye yöneltmiştir. Böylece ortaya çıkan, etkileri kesin ve hızlı sentetik ilaçlar günümüz ilaç endüstrisini oluşturmuştur. Ancak kimya biliminde ne kadar ilerlenmiş olsa da, morfin, digitoksin gibi bazı bileşikler hala bitkilerden elde edilmektedirler.

Günümüzde fitoterapi, yani bitkilerle tedavi, önemini korumaktadır. Ancak bugün uygulanan «**Çağdaş** Fitoterapi» hastalıklardan korunmak veya tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi bitkilerden ve onların etkin bileşiklerini taşıyan kısımlarından (droglardan) veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünlerden hareketle standardize edilmiş farmasötik formlar (tablet, kapsül, ekstre vb) kullanarak uygulanan tedavi şeklidir.

Tamamen pozitif bilim esasları çerçevesinde yapılan uygulamaları kapsadığından «alternatif tıp» olarak kabul edilemez. Bitkisel ilaçlar akut ve ağır hastalıkların tedavisinde kullanılmaz, daha çok hafif hastalıklarda ve özellikle kronik rahatsızlıklarda kullanılabilir.

Destekleyici ve tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak kullanılan Fitoterapötikler (Geleneksel Bitkisel Tıbbi Ürünler) günümüz ilaç teknolojisinin tüm gerek ve kurallarına uygun hazırlanmış, aktif içerik olarak bitkisel droglar, bitkisel drog preparatları veya bunların kombinasyonunu taşıyan bitmiş ve ambalajlanmış tıbbi ürünlerdir.

Bitkisel ilacın bileşimine giren bir drog Avrupa Farmakopesi monograflarına ve ESCOP monograflarına uygun olmalıdır. Etkin bileşikleri, etki mekanizmaları, yan etkileri ve etkileşimleri kimyasal, biyolojik ve klinik araştırmalarla aydınlatılmış bu droglar ile “Kanıta Dayalı Fitoterapi” gündeme gelmektedir.

Ancak günümüzde fitoterapi uygulamalarında bazı konuları gözden kaçırmamak gerekir. Toplumda bitkisel ilaçlar doğaldır, zararsızdır gibi bir yanlış kanı bulunmaktadır. Oysa bitkilerin farmakolojik etkisini sağlayan da içerdikleri kimyasal bileşiklerdir. Tüm ilaçlar gibi bitkisel ilaçların da yan etkisi olabilir. Bitkisel ilaç verirken de kişinin genel sağlık durumu göz önüne alınmalıdır. Bitki-ilac ve bitki-gıda etkileşimi olabilir. Bitkisel ilaçlar hekimin bilgisi dahilinde kullanılmalıdır.

Bitki-ilac etkileşimleri **üç şekilde olabilir:**

- 1) Additif etki
- 2) Antagonist etki
- 3) **ilacın** metabolizasyonu üzerine etki, yani ilacın biyoyararlanımı **düşürür**.

Bu nedenle hekim hastasının kullandığı bitkisel ürünü bilmek zorundadır.

Tıbbi bitkilerin ve fitoterapötiklerin her yönüyle eğitimini alan tek meslek dalı eczacılıktır. Dolayısıyla hekimlere ve hastalara bu konuda danışmanlık yapmak eczacıların görevidir.

Fitoterapinin doğru uygulanabilmesi ve faydalı olabilmesi için hekim ve eczacının birlikte çalışması gereklidir.

Kaynaklar

1. Baytop T, Türk Eczacılık Tarihi, İstanbul Üniversitesi Yayınları no3358, İstanbul 1985
2. Mat A, Bitkiden İlaça Hepsinin Bir Öyküsü Var, PharmaVision Kültür Yayınları no 2, İstanbul 2010

2

TÜRKİYE’DE GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP’DA FİTOTERAPİ HANGİ AŞAMADA

Dr. Ahmet Yaser MÜSLÜMANOĞLU, Dr. Kanat TAYFUN

Son iki dekatta Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları (GETAT) giderek artan bir oranda sağlık sisteminin, hastaların, hasta yakınlarının, yardımcı sağlık personelinin ve Doktorların gündemine girmektedir.

Bu yaklaşımın gündemimize girmesinin ana sebepleri;

- Modern Tıp,
- Batı Tıbbı,
- Ortodoks Tıbbı diye de adlandırılan 200-250 yıllık geçmişi olan günümüz tıbbının bazı hastalık gruplarında yetersiz kalması,
- Hastaların çok kısa zamanda iyileşme ve sağlıklarına kavuşma isteği,
- Bilgiye ulaşımın sosyal medyanın getirdiği fırsatlarla kolaylaşması ve Bilgi kirliliği oluşturması vb. başlıklarıyla sıralanabilir.

Öncelikle günümüzde artan yaşlı nüfus, kanser hastalıkları, diyabet, hipertansiyon vb. kronik hastalıklar, kronik ağrı ve otoimmün hastalıklar, hastaları ve sağlık çalışanlarını farklı arayışlara yönlendirmiştir.

İnsanlık tarihi boyunca tanrı olarak görülen ilk şifacılar daha sonra hükümdar doktorluğa dönüşmüş, günümüzde ise hastalar, arkadaş doktorlar arar olmuşlardır.

GETAT, antik çağlardan itibaren gözleme dayanan, ruh ve maddeden oluşmuş insanı bir bütün olarak ele alana yaklaşım göstermiştir. Günümüzde tanı yöntemlerinin giderek artması ve çeşitlenmesinin büyük etkisiyle daha az dinleyen, daha az dokunan ve medikolegal problemlerinde artan oranda gündemimize girmesiyle daha çok hastanın maddesel boyutu ile ilgilenen bir anlayış öne çıkmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün' de (DSÖ) gündemine aldığı ve düzenleyici, yönlendirici etkisiyle birlikte, GETAT, bir yöntemler bütünü olarak pratiğimize daha etkili olarak gündemimize girmiştir.

Çin tıbbı, Kore tıbbı, Uygur tıbbı gibi başlıklarla Dünyaya lanse edilen GETAT, özellikle ülkemizde Hipokrat'la başlayıp, Selçuklu ve Osmanlı dönemleriyle harmanlanıp, Anadolu Tıbbı markasıyla yeniden şekillendirilmeye çalışılmaktadır.

Bu bağlamda 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından GETAT Yönetmeliği oluşturulmuş ve Türkiye' deki uygulamalar disiplin altına alınmıştır. Bu yönetmelik DSÖ tarafından da özellikle Avrupa ülkeleri başta olmak üzere tüm Dünyaya örnek gösterilmiştir. Bu kurallar manzumesinde ana vurgusu hastaya sadece ve sadece Doktorun yaklaşabilmesini ve tedavisini Doktorlar tarafından üstlenmesini amaçlamaktadır. Bu yönetmelikle diş hekimlerine, eczacılara farklı bir yaklaşım sergilenmektedir.

Yönetmeliğin ana noktaları aşağıda sunulmakta ve DSÖ' nün konuya yaklaşımını yansıtmaktadır.

Resmi Gazete Tarihi: 27.10.2014 Resmi Gazete Sayısı: 29158

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARI YÖNETMELİĞİ BİRİNCİ BÖLÜM

Amaç, Kapsam, Dayanak ve Tanımlar

Amaç

MADDE 1 – (1) Bu Yönetmeliğin amacı, insan sağlığına yönelik geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulama yöntemlerini belirlemek, bu yöntemleri uygulayacak kişilerin eğitimi ve yetkilendirilmeleri ile bu yöntemlerin uygulanacağı sağlık kuruluşlarının çalışma usul ve esaslarını düzenlemektir.

Kapsam

MADDE 2 – (1) Bu Yönetmelik, geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının yapıldığı kamu ve özel hukuk tüzel kişileri ile gerçek kişilere ait sağlık kuruluşları ve bu kuruluşlarda yöntemleri uygulayacak kişileri kapsar.

Dayanak

MADDE 3 – (1) Bu Yönetmelik, 11/4/1928 tarihli ve 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanunun Ek 13 üncü maddesine, 7/5/1987 tarihli

ve 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun 9 uncu maddesinin (c) bendine ve Ek 11 inci maddesine, 11/10/2011 tarihli ve 663 sayılı Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararnamenin 8 inci maddesinin birinci fıkrasının (f) ve (ğ) bentlerine ve 40 ıncı maddesine dayanılarak hazırlanmıştır.[1]

DSÖ 2014-2023 geleneksel tıp strateji dökümanı ile üye Devletlerin nüfuslarını sağlıklı tutmak, proaktif politikalar geliştirmek ve eylem planı yapmalarını desteklemeyi amaçlamıştır. Sağlık hizmetleri ve sistemleri, geleneksel ve tamamlayıcı tıp ürünleri, uygulamalar ve uygulayıcıları standartize etmek ve öncelik sıralaması yapmalarına yardımcı olmak hedeflenmiştir.

Geleneksel tıp, sağlık hizmetlerinin önemli ama genelde yeteri kadar önem verilmeyen bir parçasıdır. Bazı ülkelerde, geleneksel tıp veya tamamlayıcı tıp (CM) olarak adlandırdığı olabilir.

DSÖ' ye üye devletlerden üç stratejik prensibe odaklanmalarını öneriyor;

1. GETAT' ın rolü ve potansiyelinin etkin bir şekilde anlaşılması ve tanınması için uygun ulusal politikaları oluşturmak, bilgi bankası oluşturmak,

2. GETAT uygulamaları için kalite güvencesi, doğru ve etkin kullanımı, etkin ürünler, uygulamalar geliştirme, eğitim, beceri geliştirme, hizmetleri ve terapileri ile uygulayıcıları düzenleyerek güçlendirmek,

3. GETAT' ın genel sağlık sigortası, sağlık hizmet sunumu ve öz-sağlık bakım sağlık hizmetlerine entegre edilmesi

Genel anlamda bakıldığında Sağlık Bakanlığı yetkili kurum ve kuruluşlarını destekleyerek, gerekli sağlık politika ve kanunlarını düzenleyerek DSÖ' nün önerilerini en hızlı ve doğru şekilde uygulayan ülkeler arasındakini yerini almıştır.

Geleneksel tıbbın uzun bir geçmişi vardır; bilgi, beceri ve teorileri, inanç ve farklı kültürlerden gelen deneyimlerin, açıklanabilen veya açıklanamayan, hastalıkların önlenmesi, tanı ve geliştirilmesinde veya fiziksel ve ruhsal hastalık tedavisinde kullanılan metodların tamamı olarak tanımlanabilir.

“tamamlayıcı tıp” veya “alternatif tıp” bir ülkenin kendi gelenek veya geleneksel tıp parçası olmayan ve tamamen baskın sağlık sistemine entegre olmayan sağlık uygulamalarını içeren geniş bir uygulama dizisini tanımlar. Bazı ülkelerde bu tanım kullanılır.

DSÖ 2014-2023 planını güncelleme sebebi olarak tüm dünyadan topladığı verilerde göz ardı edilemeyecek bazı önemli noktaları tespit etmiş ve maddeler haline getirmiş.

1) GETAT uygulama ve ürünlerinin kamu ve özel sağlık tüketiminde giderek daha fazla artan bir yer tutması ve tercih olması.

2) GETAT oldukça hızlı büyüyen ve genişleyen, özellikle Internet üzerinden satın ürünlerle ekonomik olarak uluslararası büyüyen bir pazardır. GETAT sektör artık ülkelerin ekonomik gelişiminde önemli bir rol oynuyor. Öte yandan GETAT uygulamaları sağlığı geliştirme, öz-sağlık bakımı ve hastalıkları önleme ile sağlık maliyetlerini azaltabilir.

3) Bu gelişmeler GETAT uygulama ürün ve uygulamalarını küresel bir fenomen haline getirmektedir. Buda ülkeler arasında kişilerin güvenli uygulama ve ürünlere erişimi için ülkeler arası işbirliğinin daha ileri düzeye taşınmasını gerektirir.

4) Eğitim, akreditasyon, uygulama ve uygulayıcılar ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Profosyonel bir tutarlılık ve güvenilirlik sağlamak için GETAT' ın daha iyi anlatılması gerekmektedir.

5) GETAT' la ilgili mevcut araştırmalar paylaşılmalı ve yeni çalışmalar için zemin hazırlanmalıdır.

6) GETAT uygulama ve ürünleri daha popüler hala geldikçe yerli halklar ve yerel toplulukların yüzlerce yıllık sağlık ve uygulama mirasının fikri mülkiyet haklarının korunması

7) GETAT uygulamalarının sağlık sistemlerine entegrasyonu için ciddi bir ihtiyaç doğmuştur. Politika yapıcılar GETAT uygulamalarının hasta deneyimini ve toplum sağlığına daha fazla katkısı olması için gerekli düzenlemeleri yapmak konusunu düşünmeleri gerekir.

Ülkelerin özellikle fitoterapi gibi bitkisel ürünleri bir regülasyon altında toplama çabası yıllar içinde ciddi bir artış göstermiştir.

İnsanlar neden GETAT uygulamalarına yönelirler? DSÖ' nün yaptığı araştırmaya göre bunu belli bir metod veya eğilimle anlatmak pek mümkün olmamakla beraber; kültür, tarihsel geçmiş ve kanunların temel 3 sebep olarak sıralanabileceği bulunmuş.

1) Konvansiyonel tıbbi erişimin yeterli olmadığı ülkelerde çoğu zaman geleneksel tıp birincil sağlık hizmeti olarak görülmektedir. Afrika ve çoğu gelişmekte olan ülkelerde GETAT uygulamalarının birinci tercih olmasının sebebi ucuz ve hemen yanıtında olmasından dolayıdır. Ör: Afrika' da şifacı dediğimiz kişilerin popülasyona oranı 1:500 iken tıp doktorunun oranı 1:40 000' dir. Sağlık hizmetlerine ulaşımı olmayan milyonlarca insan için şifacılar halen tek sağlık kaynağıdır.

2) GETAT uygulamalarının kültürel ve tarihsel etkilerden dolayı kullanılmasında oldukça yaygın bir durumdur. Singapur ve Kore Cumhuriyeti gibi sağlık sisteminin

son derece gelişmiş olduğu ülkelerde popülasyonun %76 ila %86'sı GETAT uygulamalarından faydalanmaktadır.

3) GETAT uygulamalarının tamamlayıcı olarak kullanılması. Kuzey Amerika ve Avrupa gibi sağlık sisteminin geliştiği ülkelerde birbirine benzeyen ve benzemeyen çeşitli motivasyon faktörleri ile oldukça yaygın kullanımı vardır. Hastalar özellikle sağlık hizmetlerine olan ihtiyacın arması, hastalıkları ve tedavi seçenekleriyle ilgili daha fazla bilgi sahibi olmak istemeleri, mevcut sağlık hizmetlerinden duyulan memnuniyetsizlik, sağlığı koruma ve dengeli yaşam isteği, holistik yaklaşım açısını tercih etmelerinden dolayı GETAT uygulamalarına yönelmektedirler.

Bunlara ek olarak GETAT uygulamaları iyileşmenin mümkün olmadığı durumlarda yaşam kalitesini artırma amacıyla tercih ediliyor. İngiltere' de hastalar diğer tedavi metodları işe yaramadığında, kişisel veya kültürel tercihle veya diğer tedavilerin yan etkilerinden dolayı Kraliyet İntegratif Tıp Hastanesine başvuruyorlar. Avustralya' da hastalar mevcut tedavilerin başarısızlığı ve daha sağlıklı bir yaşam biçimi için tercih ediyorlar. Buradaki temel yanlış başında "doğal" kelimesi geçtiği için fitoterapötik ürünlerin kullanımının sağlıklı olduğunun düşünülmesi. Uzman ellerde doğru kullanılmazsa fitoterapötik ürünlerde faydadan fazla zarar getirebilirler.

3.2.3 Yapılan bir çalışmada GETAT uygulamalarını kullanan pratisyen hekim ve aile hekimlerinin diğerlerine göre çok daha az sağlık harcaması yükü, daha az ölüm oranı olduğu görülmüş. Harcamanın düşmesinin temel sebepleri hastanede daha az yatış ve daha az reçeteli ürün kullanılması olduğu görülmüş.

GETAT uygulamalarının avantajlarından faydalanabilmek için uygulayıcıların eğitimi çok önemli, her ülke kendine uygun bir sistemle uygulama ve uygulayıcıları disiplin altına almaya çalışıyor. Kritik nokta Batı Tıbbi uygulamaları ile GETAT uygulamalarını birbiri ile çatıştırmadan additif etki gösterecekleri bir sistem ile beraber çalıştırmak. Çin' de 2 farklı sistemi kendi yoluyla birleştirip uygularken, İsviçre kişi başı uygulamaları %50' ye getirmiştir. Homeopati, akupunktur ve fitoterapi en sık kullanılan uygulamalardır. [2]

Konuyu daha iyi anlamak için bazı temel kelimelerin tanımlarına bakmaktada fayda olacağını düşünüyoruz.

Fitoterapi: Hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış bitkiler, onların etkin maddelerini taşıyan kısımları ve/veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünleri ile bunlardan hareketle hazırlanarak standardize edilmiş farmasötik formlar (tablet, kapsül, tentür...) ve bitkisel tıbbi ürünler kullanılarak yapılan uygulamadır.

Tıbbi Bitki: Doğrudan doğruya bitkinin çeşitli kısımlarının veya onlardan elde edilen etkili maddelerin dahilen veya haricen insan ve hayvanlarda görülen hastalıkların tedavisinde kullanılan bitkilere Tıbbi Bitki denir.

Bitkilerle tedavinin esasını bitkilerin sentezlediği kimyasal maddeler oluşturmaktadır. Bu kimyasallar vücutta bir takım fizyolojik değişikliklere yol açmakta ve bazı hastalıkların iyileştirilmesinde işe yaramaktadırlar

DSÖ' nün verdiği bilgilere göre dünyada 20.000 civarında tıbbi bitki mevcuttur. Ancak bazıları lokal olarak kullanıldığından tam anlamıyla listelenememişlerdir. Bu yüzden bu sayının 75.000 kadar olduğu belirtilmektedir. Son yıllarda doğal tedavi yöntemleri ile ilgili bu konuya ağırlık verilmesi tıbbi bitkileri tekrar gündeme getirmiştir. Bugün kullanılan tıbbi bitkilerin tahmini olarak %70'inin doğadan toplandığı, %30'unun ise kültürünün yapıldığı tahmin edilmektedir.

Yanlış ilaç kullanımı nasıl komplikasyonlara ve istenmeyen durumların oluşmasına yol açabiliyorsa, yanlış bitki kullanımı da benzer istenmeyen sonuçları doğurabilir.

Türkiye Endemik Bitkilerinin Bölgelere Dağılımı Bölge Endemik Bitki Sayısı Bölge Endemik Bitki Sayısı; Akdeniz: 862, Ege: 171, Doğu Anadolu: 471, Marmara: 102, İç Anadolu: 335, G. Doğu Anadolu: 102 Karadeniz: 277, Toplam: 2.282

Türkiye'nin Asya ve Avrupa arasındaki konumu, dağlık yapısı, üç iklimi birden barındırması ve sulak bir yerde bulunması sebebiyle tüm Avrupa'dakinden daha fazla endemik bitki türüne sahiptir. Türkiye'de doğal olarak yetişen 12.000'den fazla bitki taksonu olup, bunların yaklaşık 3649'u (3/1'lik oranı) endemik taksonlardan oluşmaktadır (Güner vd., 2012). Ancak Türkiye'nin endemik zenginliği bu sayı ile sınırlı kalmayıp, ortalama her 10 günde yeni bir endemik taksonun varlığının keşfedilmesiyle artmaktadır (Güner vd., 2012; Torlak vd., 2010). Bu zengin bitki örtüsü çeşitliliğinin ortaya çıkmasını sağlayan faktörlere yönelik araştırmalar ise yaklaşık 300 yıl öncesine dayanmaktadır. Nitekim, Türkiye'deki bitkilerin sistemli olarak araştırılması, toplanması ve incelenmesi ilk defa 1700'lü yıllarda Joseph Pitton de Tournefort tarafından gerçekleştirilmiştir (Burt, 2001; 2002). Fakat Türkiye'nin bitki örtüsü varlığı ve zenginliğinin ortaya çıkarılması konusundaki en kapsamlı çalışma Peter Hadland Davis'in 1965-1988 yılları arasında oluşturduğu, 9 cilt ve 2 ek ciltten oluşan 'Türkiye ve Doğu Ege Adaları Florası (Flora of Turkey and the East Aegean Islands)' eseridir (Davis, 1965-1985; Davis vd., 1988; Güner vd., 2000). Bu tarihten sonra da Türkiye'nin bitki örtüsü varlığına dair çalışmalar devam ederek yeni keşfedilen taksonlar düzenli olarak bir araya getirilmiş ve Türkiye Florası eserine ek listeler olarak yayınlanmıştır (Özhatay vd., 1994; 1999; 2006; 2009; 2011; 2013; 2015; Güner vd., 2012).

Türkiye florasında endemikler içerisinde değerlendirmeye alınan 2900 endemik takson için belirlenen 9677 lokasyonun taksonlara göre dağılımı farklılık göstermektedir. Bunlar içerisinde en fazla takson barındıran familyalarsırasıyla Papatyagiller (Asteraceae), Ballıbabagiller (Lamiaceae), Baklagiller (Fabaceae), Karanfilgiller (Caryophyllaceae) ve Yüksükotugiller (Scrophulariaceae)'dir (Tablo 1). Bu beş familyaya ait taksonlar Türkiye'deki endemik taksonların dağılışının %50'sini oluşturmaktadır. Bu sıralama Türkiye florasındaki bitki taksonlarının sahip oldukları endemizm oranı sıralamasına (Asteraceae %15, Fabaceae %14, Lamiaceae %9, Scrophulariaceae %8 ve Brassicaceae %7) (Erik ve Tarıkahya, 2004) benzer çıkmıştır. Türkiye'deki endemik taksonların dağılışı içerisinde Aklarotugiller (Lythraceae), Ayıgülügiller (Paeoniaceae), Duvarnohutugiller (Phyllanthaceae), Ilgıngiller (Tamaricaceae) familyaları ise sadece birer lokasyon ile temsil edilmektedirler.

Fito-coğrafya, 12.000 çiçekli bitki taksonu (tür, alt tür ve varyete), 9.000 tür, 1/3 aromatik bitki ve 1000 takson tıbbi amaçlarla kullanmaktadır. 34% endemik tür, 500 tür Türkiye' de ticari edilmekte ve 350 tür ihraç edilmektedir. Türkiye; Avrupa-Sibirya, Akdeniz ve İran-Turan fitocoğrafik bölgelerine geçiş zonlarına sahiptir. Burada orman, dağ, step, sulak alan, kıyı, deniz vb. ekosistemlerine; bu ekosistemlerin farklı formlarına sahiptir. Bu nedenle flora ve fauna çeşitliliğinde önemli bir zenginliği vardır. [3]

Türkiye'de bitkisel ilaçlarla tedavi tarihi; tarih öncesi dönem Yontma Taş-paleolitik Dönem (M.Ö. 580.000) ile başlayıp, Mezopotamya Dönemi Banil, Sümer, Akad ve Asur (M.Ö. 3.000), Mısır Dönemi, Mısır Uygarlığı (M.Ö. 3000-1500), Hitit Dönemi (M.Ö. 1500), Grek Dönemi (M.Ö. 500), Roma ve Bizans Dönemi (M.S. 0-500), Arap-İslam Dönemi (M.S. 800-1100), Selçuk Dönemi (1071-1308), Osmanlı Dönemi (1308-1922), Cumhuriyet Dönemi (1923-) ile devam etmiştir.

Bitkisel preparat ve ilaçlarda kalite kontrol zorlukları; yönetmelikler, karmaşık fitokimya, pestisit ve ağır metaller, hasat zamanı, çevresel faktörler, tanımlama, tekrarlanabilirlik ve biyolojik varyasyonlardır. Bitkisel ürünlerde kullanılan kalite kontrol yöntemleri; kuratmada su kaybı, yabancı madde, radyasyon, pestisitler, toksinler, mikrobiyolojik yük, ağır metaller, toplam kül, asitte çözünen kül, GK, YBSK, İTK, şişme indisi, acılık değeri, toplam ekstraktifler ve uçucu yağ miktarıdır. Doğal ürünler homojen ve standart değildir. Morfolojik ve kimyasal tanımlaması yapılmalıdır. Kompleks karışımlardır. Kompozisyonları tür varyasyonuna göre önemli değişiklik gösterebilir. Toksik bileşenler içerebilir. Farklı metotlarla üretilen hammadde belli ölçüde farklılıklar gösterebilir.

Standardizasyon; bitkisel drog preparatının etkisi bilinen/etkiye katkı sağlayan/analitik marker bir madde veya madde grubunun belirlenmiş miktarının, eksipi-

yan katarak veya bitkisel drog ya da drog preparatıyla karıştırılarak ayarlanmasıdır. Standardizasyon monograflar; bitkisel drog/preparatı ve bitkisel ürünlerin toplam kontrol stratejilerinin bir parçasını oluşturmakta, ürünlerin kalitesinin ve tutarlılığının sağlanması için tasarlanmıştır. Latince taksonomik bilgileri ve kullanılan drog kısmı, organoleptik, makroskopik ve mikroskopik değerlendirilmesi, coğrafi lokasyonu/orjini, toplama-yetişme koşulları, hammadde işlenmesi, fizikokimyasal özellikleri, mikrobiyolojik özellikleri ve alerjik, toksik vb potansiyeli kullanılan bitkisel materyallerde çok önemlidir.

Bitkisel preparatlarda; iyi üretim uygulamaları (GMP), iyi tarımsal uygulamalar (GAP), uluslararası standartlar organizasyonu (İso 9001-İSO 14100), Türk standartları enstitüsü (TSE), ilgili Bakanlıkların ruhsatlandırma kriterleri (özellikle Sağlık Bakanlığı), Avrupa Birliği tavsiyeleri, ilgili firmaların standart operasyon prosedürleri (SOP) vb şekilde kalite kontrol yapılmaktadır. Bitkisel ürünler dendiği zaman ilk akla gelen ve geçmişte çok eskiye dayanan aktarlarda ise malesef bu kontrol mekanizmalarının hiç biri yapılmamakta ve hastalar kronik hastalıklarda kullandıkları ilaçların aktarlardan aldıkları bitki veya bitkisel ürünlerle nasıl etkileşime gireceği ile ilgili hiç bir fikir sahibi olmadan kendilerini riske atmaktadırlar.

Son yönetmeliğe kadar hastalara medikal çözüm Eczacılar ve veya aktarlar üzerinden yürüdüğü için istenen etkinlik ve yan etki takibi yeteri kadar yapılamamıştır. Yeni yönetmelikle hekimler sertifika aldıkça hastalara reçete yazması hem eczacılara asil işlerini yapma konusunda bir rahatlık sağlamış, hemde sorumluluklarını mevzuata uygun bir seviyeye taşımıştır. Reçete yazmadaki istek, mevcut pazardaki ürün çeşitliliğinin azlığına takılmış, Bakanlık politikası ile çeşitli üniversitelerin GETAT konusunu akademik düzeyde inceleme ve ürün geliştirme görevi verilmesi, özel sektör ve üretici boyutunda eklenmesiyle standardizasyon konusuna akademik bir yaklaşım getirmiş ve bunun sonucunda bu konuda sektör oluşmaya başlamıştır.

Referanslar

1. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği Resmi Gazete Tarihi 27.10.2014, Resmi Gazete Sayısı 29158
2. Dünya Sağlık Örgütü 2014-2023 Geleneksel Tıp Strateji Dökümanı
3. Şengül Ç, Kaya S, Türkiye Endemik Bitkilerinin Coğrafi dağılışı, Türk Coğrafya Dergisi 69(2017)109-120

3

FİTOTERAPİ AJANLARI PROSTATI NASIL ETKİLER? PRE-KLİNİK ÇALIŞMALAR

Dr. Selçuk ERDEM, Dr. Ateş KADIOĞLU

Fitoterapi; bitkilerin kök, tohum, polen, kabuk ve meyve ekstralarının tedavi amaçlı kullanılması olarak tanımlanmaktadır. Fitoterapi ajanları, tek bir bitki ekstresinin kullanıldığı mono-preparat şeklinde olabildiği gibi; iki veya daha fazla ekstrenin kullanıldığı kombinasyon preparatları şeklinde olabilmektedir.

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile ilişkili benign prostat hiperplazisi (BPH), fitoterapi ajanlarının klinik pratikte kullanıldığı prostat hastalıklarının başında gelirken; prostat kanseri konusunda klinik pratiğe yansıyan tecrübeler kanıta dayalı tıp zemininde oldukça sınırlıdır. Uluslararası üroloji klavuzlarından Amerikan Üroloji Derneği BPH klavuzu, fitoterapi ajanlarına ‘Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp’ başlığı altında yer ayırmış ve ‘Hiçbir diet desteği, fitoterapi ajan kombinasyonu veya geleneksel olmayan diğer tedaviler BPH’ya sekonder AÜSS tedavisinde önerilmemektedir.’ ifadesiyle mesafeli bir duruş sergilemiştir.(1) Öte yandan Avrupa Üroloji Derneği klavuzu ise ‘Bitki Ekstreleri-Fitoterapi’ başlığı altında ‘Fitoterapötiklerin heterojenitesi, yayınlanan çalışmalar ile metaanalizlerdeki metodolojik kısıtlamalar ve ruhsatlandırmadaki sınırlar nedeniyle; klavuz paneli erkek AÜSS tedavisinde fitoterapi için spesifik önerilerde bulunmamaktadır.’ şeklinde yine mesafeli bir öneride bulunmuştur.(2) Buradan hareketle, fitoterapi ajanlarının BPH’de standart klinik etkinliğe

ulaşabilmesinin kanıt düzeyi yüksek araştırmalar ile mümkün olabileceği anlaşılabilmektedir. Bununla birlikte, fitoterapi ajanlarının prostata etkilerinin kanıta dayalı zeminde araştırıldığı oldukça fazla çalışma bulunmaktadır.

Fitoterapi ajanlarının birçok aktif komponenti bulunmakla birlikte BPH'da kullanılan ajanlarda etkisi ön plana çıkan komponentler; fitosteroller, β -sitosterol, yağ asitleri ve lektindir.(3) Bu aktif komponentlerin BPH patofizyolojindeki kanıtlanmış etki mekanizmaları Madersbacher ve ark.'ları tarafından bildirilmiş ve bu derlemede Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 1 incelendiğinde, fitoterapi ajanlarının patofizyolojideki neredeyse her basamakta etkisinin olabileceği görülmektedir. Bu durum, fitoterapi ajanlarının spesifik etki mekanizmalarının daha net aydınlatılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Benign Prostat Hiperplazisinde kullanılan fitoterapi ajanlarını irdelemeden önce patofizyolojide vurgulanması gereken bazı noktaları hatırlatmakta fayda görmekteyiz. Benign Prostat Hiperplazisi, erkeklerde artan yaş ile androjenlerin birincil sorumluluğu, prostatın hem stromal hem de glandüler (epitelial) dokularının hücressel proliferasyonudur.(4) Bu süreçte, stromal doku glandüler dokuya kıyasla 5 katı kadar daha fazla proliferasyon göstermektedir.(5) Artan yaş ile androjenlere bağlı görülen bu değişikliklere kronik bir inflamasyonun eşlik ettiği yine histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu kronik inflamasyonun viral ya da bakteriyel bir enfeksiyona sekonder mi yoksa bir otoimmün yanıt sonucu mu oluştuğu sorusuna cevap aranmakla birlikte; yaygın hipotez prostatik sekresyonların otoantijen olarak rol oynadığı bir otoimmün reaksiyon olabileceği yönündedir. Kronik immün CD4+ T lenfositler; sitokinler ve büyüme faktörleri (stromada fibroblast growth factor [FGF]-2; epitelde FGF-7) aracılığıyla

Tablo 1. Fitoterapi ajanlarının BPH'da etki mekanizmaları

• Anti-Inflamatuvar Etki
• Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (Shbg)'De Düşüş
• Aromataz Enzim İnhibisyonu
• Detrusor Fonksiyonlarında İyileşme
• A-Adrenerjik Reseptörlerin Blokajı
• Kolesterol Metabolizma Değişiklikleri
• 5 A-Redüktaz Enzim İnhibisyonu
• Antiandrojenik/Östrojenik Etki
• Büyüme Faktörleri Üzerinden Etki
• Serbest Oksijen Radikal Süpürücü Etki

(3) Numaralı Referanstan Uyarlanmıştır.

lığıyla prostatik büyümede rol oynamaktadır.(5,6) Sonuç olarak, bir otoantijene ya da ekzojen (viral bakteriyel vb.) antijene karşı oluşan immün yanıtı sekonder kronik inflamasyonun şiddeti ve süresi, BPH'da prostatik dokunun ne kadar büyüyeceğini belirleyen önemli etken olarak rol oynamaktadır.

Literatürde birçok farklı ajanın prostata etkisi araştırılmıştır. Bu bölümde, Amerikan ve Avrupa Üroloji Derneklerinin klavuzlarında ortak olarak yer verilmiş 6 fitoterapötik ajanın (*Serenoa repens*, *Pygeum Africanum*, *Urtica Dioica*, *Cucurbita Pepo*, *Hypoxis Rooperi*, *Secale cereale*) prostata yönelik pre-klinik çalışmaları irdelenerek kliniğe nasıl yansması olabileceği değerlendirilmiştir.

1) *Cucurbita Pepo* (Kabak Çekirdeği-Pumpkin Seed)

Cucurbita pepo; ekstresi kabak bitkisinin çekirdeklerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır. Sıçanlara testosteron ve prazosin verilerek prostatik büyümenin indüklendiği bir çalışmada; plasebo, *Cucurbita pepo* ve *Cucurbita pepo* + Fioosterol-F kombinasyonu verilen üç grup karşılaştırılmıştır. (7) Bu çalışmada hem *Cucurbita pepo* hem de kombinasyon verilen sıçanlarda prostatik protein sentezinin plasebo grubuna göre anlamlı derecede inhibe edildiği bulunurken prostatik ventral lob büyümesinin bu iki grupta azaldığı tespit edilmiştir. ($p=0.01$, $p=0.004$, sırasıyla) Öte yandan, dorsolateral lob büyümesinin ise her iki grupta plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. ($p=0.1$, $p=0.65$, sırasıyla) Bununla birlikte yazarlar, *Cucurbita pepo*'nun yukarıdaki etkileri hangi mekanizma üzerinden gösterdiğinin bilinmediğini belirtmiştir.

Dihidrotestosteron (DHT) ve östradiol verilerek BPH modelinin oluşturulduğu sıçanlarda yapılan bir başka deneysel çalışmada; *Cucurbita pepo* ekstresi verilen grupta prostat ağırlığının (0.85 gr'a karşı 1.25 gr, $p=0.05$) ve protein sentez ürünlerinin (doku başına 43.4 mg'a karşı 68.3 mg, $p=0.016$) ekstre verilmeyen gruba göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Çalışmadaki, histolojik değerlendirmelerde *Cucurbita pepo* ekstresi verilmeyen grupta epitelyal hiperplazinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir. (8) Bu çalışma, *Cucurbita pepo*'nun BPH'da protein sentezini inhibe ettiğini gösterirken moleküler etki mekanizmasını tanımlamakta yeterli bilgi sunamamıştır.

Bir başka deneysel çalışmada ise BPH ve prostat kanseri hücre kültürleri kullanılmış ve *Cucurbita pepo*'nun etkisi bu hücre kültürlerinde araştırılmıştır. Yazarlar; hem BPH hücre kültüründe, hem de androjen sensitif (LNCaP) ve androjen insensitif (DU-145) prostat kanseri hücre kültürlerinde hücre proliferasyonunun *Cucurbita pepo* tarafından inhibe edildiğini bildirmiştir.(9) Bununla birlikte, artan dozlarda *Cucurbita pepo* verildiğinde androjen reseptör transaktivitesinin değişmediğini göstererek,

Cucurbita pepo'nun etkisinin androjen reseptörlerinden bağımsız bir yol üzerinden olduğu yorumunda bulunulmuştur.

Bu pre-klinik çalışmalar ışığında, *Cucurbita pepo*'nun BPH'da klinik etkisi hücre proliferasyonunu ve protein sentezini inhibe etmesi ile ilişkilendirilebilmektedir. Bununla birlikte, bu etkilerin BPH'ya spesifik hangi mekanizma üzerinden olduğunu tanımlayacak kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2) Hypoxis Rooperi (Güney Afrika Yıldız Bitkisi – Afrika Patatesi)

Hypoxis rooperi; Afrika Patatesi'nin olgunlaşmadan önceki hali 'Güney Afrika Yıldız Bitkisi'nin köklerinden ekstresinin elde edildiği fitoterapi ajanıdır.

Deneyisel bir çalışmada, transuretral prostat rezeksiyonu (TURP) sonrası 8 ayrı hastadan elde edilen patolojik spesmenlerden primer prostat stromal hücre kültürü üretilmiş ve *Hypoxis rooperi* ekstresinden elde edilen % 70 Beta-sitosterol'un bu kültürdeki etkisi araştırılmıştır. Yazarlar, Beta-sitosterol'un stromal proliferasyona direkt etkisinin olmadığını; bununla birlikte 8 hücre kültüründen 6'sında transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) ekspresyonunu artırdığını, sitozolik protein kinaz C- α (PKC- α)'yı ise inaktive ettiğini göstermiştir.(10) Bu bulgular; *Hypoxis rooperi*'nin TGF- β 1 artışı ile epitelyal proliferasyonu, PKC- α inaktivasyonu ile stromal proliferasyonu inhibe ettiği şeklinde yorumlanmış ve *Hypoxis rooperi*'nin potansiyel etki mekanizmasının anti-inflamasyon olduğu belirtilmiştir.

3) Secale Cereale (Delice otu)

Secale Cereale, çavdar bitkisinin polenlerinden elde edilen fitoterapi ajanıdır.

Benign prostat hiperplazisinde, patofizyolojiye kronik bir inflamasyonun eşlik ettiğine daha önce değinilmişti. Buradan yola çıkarak yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kastrasyon yapıldıktan sonra 17- β Estradiol verilerek 'deneyisel non-bakteriyel prostatit modeli' oluşturulmuş; bu modelde *Secale cereale*'nin iki farklı dozu ile *Secale cereale*'den elde edilen iki alt fraksiyonun (suda çözünen T60 ve yağda çözünen GBX) etkileri testosteron verilen grupla karşılaştırılarak araştırılmıştır.(11) Yazarlar, *Secale cereale*'nin GBX fraksiyonunun siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazı inhibe ederken (anti-inflamasyon), T60 fraksiyonunun stromal apoptozisi indüklediğini göstermiş ve *Secale cereale*'nin non-bakteriyel prostatitte anti-inflamatuvar ve apoptotik etkili olabileceğini bildirmiştir.

4) *Pygeum Africanum* (Afrika erik ağacı kabuğu)

Pygeum Africanum, 'Afrika Eriği' isimli meyvenin ağaç kabuklarından ekstresi elde edilen fitoterapi ajanıdır.

Pygeum Africanum'un olası etki mekanizmaları sıçanlarda ve insan prostat hücre kültüründe yapılan deneysel çalışmalarda araştırılmıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmada; *Pygeum Africanum*'un FGF-2 ve EGF yolları üzerinden stromal proliferasyonu, PKC- α inhibisyonu ile epitelyal proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.(12) İnsan prostat hücre kültürü çalışmasında ise *Pygeum Africanum*'un myofibroblast ve fibroblast proliferasyonunu inhibe ettiği ifade edilmiştir.(13)

Bir başka deneysel çalışmada; 3 farklı konsantrasyonda (%5, %10 ve %15) *Pygeum Africanum* ekstresi verilen 46 yaşında BPH'ya bağlı AÜSS olmayan (Prostat Spesifik Antijen [PSA]:1.2ng/ml) sağlıklı bir erkekten tedavi öncesi ve 3 farklı tedavi dozundan 5 gün sonra serum örnekleri alınmış, bu serum örneklerinin BPH-myofibroblast, BPH-epitelyal ve BPH-primer fibromuskuler hücre kültürlerindeki etkisi araştırılmıştır. Yazarlar, %15'lik *Pygeum Africanum* konsantrasyonunun BPH-myofibroblast ve BPH-primer fibromuskuler hücre kültürlerinde proliferasyonu anlamlı derecede inhibe ettiğini gösterirken; BPH-epitelyal hücre kültüründe her üç konsantrasyonun böyle bir etkisinin olmadığını bildirmiştir.(14) Bu çalışma, *in vitro* hücre kültürü ortamında *in vivo* insan biyolojik örneklerinin araştırılması bakımından diğer pre-klinik çalışmalardan farklı bir yönü bulunmaktadır.

Hücre kültüründe yapılan bir başka çalışmada ise *Pygeum Africanum*'dan elde edilen N-butylbenzene-sulfonamide (NBBS) bileşeninin androjen ile indüklenen proliferasyon üzerine etkileri araştırılmıştır. Yazarlar; NBBS'nin hem DHT ile hem de sentetik DHT agonisti (R1881) ile indüklenen BPH hücre proliferasyonunu Androjen Reseptör (AR) transaktivasyonunu inhibe ederek önlediğini göstermişlerdir.(15) Bu çalışmada, metiltrienolon ile aktive edilmiş AR inhibisyonu NBBS'nin farklı dozları ile araştırılmış; anlamlı AR blokajının 100 μ M'lık doz ile sağlandığı bildirilmiştir.

Bu çalışmalardan yola çıkılarak *Pygeum Africanum*'un BPH'da anti-proliferasyon ve apoptozis üzerinden rolü olabileceği yorumu yapılırken; olası etki mekanizması AR blokajı ile açıklanabilmektedir.

5) *Serenoa Repens* (Saw Palmetto / Amerikan Cüce Palmiye ağacı meyve ekstresi)

Serenoa Repens, ekstresinin 'Amerikan Cüce Palmiye' ağacının meyvelerinden elde edildiği, BPH'da en çok bilinen ve en yaygın kullanıma sahip fitoterapi ajanıdır. Se-

renoa Repens'in BPH'da kullanılan yüze yakın ekstresi bulunurken bunların yetmişe yakını Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunmaktadır. En çok çalışılan ekstre; lipid yapıdaki n-hexan liposterol'dür. Birçok etki mekanizması öne sürülmekle birlikte *Serenoa repens*'in esas etkisini 5-Alfa Redüktaz (5-AR) enzim inhibisyonu veya DHT'nin sitozolik reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği düşünülmektedir.(16) Ayrıca; anti-inflamatuar, anti-proliferatif ve apoptotik etkiler de tanımlanan diğer mekanizmalar olarak öne çıkmıştır.

Serenoa repens'in prostat düz kas kasılmasına etkileri de pre-klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Sıçanlarla yapılan bir deneysel çalışmada, elektriksel stimülasyon ile prostat düz kas hücrelerinin kasılması sağlandıktan sonra 0.1 mg/ml ve 1.0 mg/ml'lik konsantrasyonlarla *Serenoa Repens* ekstresi ortama verilmiş ve 1.0 mg/ml'lik konsantrasyonun prostat düz kasında gevşeme sağladığı gösterilmiştir.(17) Bunun üzerine araştırmacılar; noradrenalin, asetilkolin ve potasyum klorid ile prostat düz kasında kasılmayı indükledikten sonra artan konsantrasyonlarda *Serenoa Repens* ekstresi vermişler ve her üç ortamda da doz bağımlı olarak düz kas relaksasyonu gözlemlenmişlerdir. Yazarlar, herhangi birine spesifik olmadan her üç ortamda da aynı etkiyi gözlemledikten sonra *Serenoa Repens*'in düz kas relaksasyon etkisinin bağımsız bir reseptör inhibisyonu üzerinden veya yukarıdaki yolların reseptör sonrası hücre içi medyatörleri aracılığıyla gerçekleştiğini önermiştir. Bunun üzerine, prostat düz kas gevşetici etkileri bilinen beta blokör (propranolol), Rho-kinaz inhibitörü (Y27632), Protein Kinaz C aktivatörü (PDA), Ca-calmodulin antagonisti (w-7 HCl) ve Ca kanal blokörü (nifedipin) uygulanmış 5 farklı ortamda da *Serenoa Repens*'in bu ajanların düz kas relaksasyon etkilerini daha da güçlendirdiğini göstermişlerdir. Bu bulguların kliniğe yansımaları, *Serenoa Repens*'in BPH'da düz kas gevşetici etkisinin bilinen mekanizmalardan farklı olmasından dolayı alfa-blokör ajanlarla kombine edilebilerek postvezikal obstürksiyonun daha da azaltılabileceği şeklinde değerlendirilebilir.

Obezitenin BPH ile ilişkili olduğu ve obez bireylerde BPH'nın ortalama 5 yıl daha erken görülebildiği bilinmektedir. (18) Obezitede insulin direncinin, reaktif oksijen radikalleri ile düşük dereceli inflamasyon gelişmesine yol açarak androjen bağımsız prostat büyümesini indükleyebileceği gösterilmiştir. (19,20) Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, deneysel obezite modeli ve deneysel BPH modeli oluşturularak *Serenoa Repens*'in etkileri araştırılmıştır.(21) Bu çalışmada yazarlar, *Serenoa Repens*'in obez sıçanlarda obez olmayan sıçanlarla benzer şekilde oksidatif stres enzimlerinde (glutasyon peroksidaz, superoksit dismutaz, katalaz) ve oksidatif stres ürünlerinde (nitrik oksit, malondialdehit) düşüş sağladığını göstermişlerdir. Bunun yanında, inflamatuvar sitokinlerin (tumor nekroz faktör-alfa, interleükin beta 1, interleükin 6) ve büyüme faktörlerinin (vasküler endotelial growth faktör, fibroblast growth faktör-b)

Serenoa Repens verilen obez sıçanlarda azaldığı gösterilmiştir. Bütün bu moleküler bulguların yansıması, *Serenoa Repens* verilen obez ya da obez olmayan sıçanlarda prostat ağırlığının daha az olması şeklinde olmuştur.

Serenoa Repens'in Selenyum (Se) ile kombine edilerek araştırıldığı bir başka deneysel BPH modelinde, *Serenoa Repens*+Se kombinasyonunun 5-AR1 ve 5-AR2 enzim ekspresyonlarını azaltarak DHT düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.(22) Aynı çalışmada, *Serenoa Repens*+Se kombinasyonunun BPH'da oksidatif stres ile ilişkili inflamasyona etkisi araştırılmış, kombinasyonun oksidasyon belirteci malondialdehit, inflamasyon belirteci prostaglandin-E2 ve anti-oksidatif belirteçlerden indüklenabilen nitrik oksit sentaz ile siklooksijenaz-2 düzeylerinde azalma sağlayarak antioksidatif rol oynadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmada *Serenoa Repens*+Se kombinasyonunun pro-apoptotik Bax geni ekspresyonunda artış, anti-apoptotik Bcl2 geni ekspresyonunda azalma ile BPH'da apoptotik rol oynadığı da gösterilmiştir. Her üç mekanizmanın (antiandrojenik, antioksidatif ve apoptotik) neticesi olarak *Serenoa Repens*+Se kombinasyonu verilen sıçanların prostat hacminde anlamlı azalma saptanmıştır.

Fitoterapi ajanlarının kullanımdaki en önemli sınırlayıcı faktörlerden biri ekstrelerin standart konsantrasyonlarda etken maddeye sahip olmamasından kaynaklanan klinik etkinin standardize edilememesidir. Bu durum, *Serenoa Repens* ile yapılan primer BPH hücre kültürlerinin kullanıldığı deneysel bir çalışmada irdelenmiştir. (23) Epitelial ve fibroblast BPH hücre kültürlerinin kullanıldığı bu çalışmada *Serenoa Repens*'in 7 farklı ticari formülasyonun aynı paketinden elde edilen 2 farklı tabletler kullanılarak 5-AR1 ve 5-AR2 enzim inhibisyonu üzerine etkisi araştırılmıştır. Yazarlar, 5-AR1 ve 5-AR2 enzim reseptörlerinin %50'sini inhibe eden (IC50) *Serenoa Repens* konsantrasyonlarının her 7 farklı markanın hem birbiriyle hem de kendi içindeki karşılaştırmasının anlamlı derecede farklılık gösterdiğini bulmuşlardır. Bu bulgu hem farklı markaların hem de aynı markanın farklı paketlerinin standart olmayan klinik etkiler göstereceği şeklinde yorumlanmıştır.

6) *Urtica Dioica* (Isırganotu)

Urtica Dioica, ısırganotu olarak bilinen bitkinin köklerinden ekstrelerinin elde edildiği fitoterapi ajanıdır. *Urtica Dioica*'nın etki mekanizmasına bakılacak olursa, esas etkisini sex-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) ile testosteron bağlanmasını ve SHBG'nin prostattaki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek gösterdiği bildirilmektedir.(24) Bununla birlikte, zayıf da olsa aromataz ve 5-AR enzim inhibisyonu ile lökosit elastaz inhibisyonu (anti-inflamatuvar) etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan deneysel BPH modelinde *Urtica Dioica*'nın Petroleum ekstresi (UDP-ana etken Beta sitosterol), Etanolik ekstresi (UDE-ana etken scopoletin) ve Akuoz ekstresi (UDA) izole edilerek bu ekstrelerin 5-AR inhibisyon etkileri finasterid ile karşılaştırılmıştır.(25) Reseptörlerin %50'sinin inhibisyonu için gereken konsantrasyonlar (IC50) değerlendirilendiğinde ajanların etki gücü sıralaması finasterid>UDE>UDP>UDA şeklinde olmuştur. Prostat hacminde 28 gün sonraki değişimler karşılaştırıldığında en belirgin düşüş finasterid grubundayken finasteride en yakın etki UDP 50 mg/kg ve UDE 50 mg/kg'lık konsantrasyonlarda olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *Urtica Dioica*'nın UDP50 ve UDE50 ekstrelerinin sıçanlarda PSA düzeylerini finasteridten daha fazla düşürdüğüünün gösterilmesi bu çalışmanın önemli bir bulgusu olarak öne çıkmıştır.

Testosteron ile BPH modelinin oluşturulduğu bir başka sıçan çalışmasında, *Urtica Dioica*'nın histolojik ve histometrik etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada yazarlar, *Urtica Dioica* kökü verilen sıçanların prostat hacminin anlamlı derecede düşük olduğunu (3.7 ml'ye karşı 4.6 ml, p=0.028) bildirmişlerdir. (26) Yazarlar, ayrıca *Urtica Dioica*'nın prostat hacmi üzerindeki bu etkisinin prostatın ventral lobunda en belirgin olduğunu, dorsal ve lateral loblarda anlamlı etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Yukarıda BPH'da en çok kullanılan fitoterapi ajanlarının pre-klinik çalışmalarından elde edilen olası etki mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir. Tablo 2 detaylı incelendiğinde; BPH patofizyolojindeki en önemli basamak olan 5-AR enzim inhibisyonu *Pygeum Africanum*, *Serenoa Repens* ve *Urtica Dioica* ile yapılan prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Öte yandan, *Serenoa Repens*'in bilinen mekanizmaların dışında bağımsız bir yolak üzerinden prostatik düz kas gevşemesi ile semptomatik etkisinin olabileceği bildirilmiştir. Bunların dışında, anti-inflamatuar etki *Cucurbita pepo* dışındaki tüm ajanlar için kanıtlanmış; apoptotik etki ise *Pygeum Africanum* ve *Serenoa Repens* için gösterilmiştir.

Bahsedilen tüm etki mekanizmaları BPH patofizyolosinde rol oynarken fitoterapi ajanlarının bu yollarda etkilerinin kanıtlanması oldukça önem taşımaktadır. Bununla birlikte, tüm bu etkiler hayvan ve hücre kültürü *in vitro* ortamlarında gösterilirken; benzer çalışmaların insan vücudunda *in vivo* etkilerinin hangi bulgularla sonuçlanacağı bilinmemektedir. Öte yandan, bu ajanların standart klinik etkiye ulaşabilmesi bakımından biyokimyasal ve farmakolojik net etkilerin tanımlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, prostat hastalıklarından özellikle BPH'de kullanımı yaygın olan fitoterapi ajanları ile ilişkili oldukça fazla pre-klinik çalışma bulunmaktadır. Bunlar arasından bu bölümde irdelenen kanıt düzeyi yüksek çalışmalar, fitoterapi ajanlarının BPH tedavisindeki etkileri hakkında önemli bilgiler sunarken, etkinin standardizasyonu önemli bir engel olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 2. Fitoterapi ajanlarının pre-klinik çalışmalarda gösterilmiş BPH'da olası etki mekanizmaları

Fitoterapi ajanı	Ekstre	Potansiyel etki mekanizması	Klinik etki
Cucurbita pepo	Kabak çekirdeği	• Protein sentez inhibisyonu • Hücre proliferasyonunun azalması	• Apoptotik
Hypoxis rooperi	Güney Afrika Yıldız Bitkisi (Afrika patates çiçeği)	• TGF-β1 - Epitelyal proliferasyon inhibisyonu • PKC-α- Stromal proliferasyon inhibisyonu	• Anti-inflamatuar
Secale cereale	Çavdar poleni	• Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibisyonu	• Anti-inflamatuar
Pygeum africanum	Afrika erik ağacı kabuğu	• AR transaktivasyon inhibisyonu • FGF-2 ve TGF-β1 inhibisyonu • PKC-α inhibisyonu	• Prostat hacmini küçültücü • Anti-inflamatuar • Apoptotik
Urtica Dioica	Isırganotu kökü	• SHBG ile testosteron bağlanmasını inhibisyonu • Aromataz ve 5-AR inhibisyonu • Lökosit elastaz inhibisyonu	• Prostat hacmini küçültücü • Anti-inflamatuar
Serenoa repens (Saw palmetto)	Amerikan palmye ağacı meyvesi	• 5-AR inhibisyonu • Prostat düz kas relaksasyonu (bağımsız yolak) • Siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibiasyonu • FGF-2 inhibisyonu, Bax gen ekspresyonu	• Prostat hacmini küçültücü • Postvezikal obstrüksiyon azaltıcı • Anti-inflamatuar • Apoptotik

Referanslar

1. McVary FT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF et al. American Urological Association: Management of Benign Prostatic Hyperplasia 2014 update
2. Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C et al. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015 Jun;67(6):1099-109.
3. Madersbacher S, Berger I, Ponholzer A, Marszalek M. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol.* 2008 Jan;18(1):16-20.
4. Shapiro E, Becich MJ, Hartanto V, Lepor H. The relative proportion of stromal and epithelial hyperplasia is related to the development of symptomatic benign prostate hyperplasia. *J Urol.* 1992 May;147(5):1293-7.
5. Story MT. Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol.* 1995;13(5):297-305.
6. Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol.* 2007 May;51(5):1202-16
7. Tsai YS, Tong YC, Cheng JT, Lee CH, Yang FS, Lee HY. Pumpkin seed oil and phytosterol-F can block testosterone/prazosin-induced prostate growth in rats. *Urol Int.* 2006;77(3):269-74.
8. Ejike CE, Ezeanyika LU. Inhibition of the experimental induction of benign prostatic hyperplasia: a possible role for fluted pumpkin (*Telfairia occidentalis* Hook f.) seeds. *Urol Int.* 2011;87(2):218-24
9. Medjakovic S, Hobiger S, Ardjomand-Woelkart K, Bucar F, Jungbauer A. Pumpkin seed extract: Cell growth inhibition of hyperplastic and cancer cells, independent of steroid hormone receptors. *Fitoterapia.* 2016 Apr;110:150-6
10. Kassen A, Berges R, Senge T. Effect of beta-sitosterol on transforming growth factor-beta-1 expression and translocation protein kinase C alpha in human prostate stromal cells in vitro. *Eur Urol.* 2000 Jun;37(6):735-41.
11. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate.* 2001 Oct 1;49(2):122-31.
12. Edgar AD, Levin R, Constantinou CE, Denis LA. A critical review of the pharmacology of the plant extract of *Pygeum africanum* in the treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(4):458-63; discussion 464.
13. Boulbès D, Soustelle L, Costa P, Haddoum M, Bali JP, Hollande F et al. *Pygeum africanum* extract inhibits proliferation of human cultured prostatic fibroblasts and myofibroblasts. *BJU Int.* 2006 Nov;98(5):1106-13
14. Larré S, Camparo P, Comperat E, Boulbès D, Haddoum M, Baulande S et al. Biological effect of human serum collected before and after oral intake of *Pygeum africanum* on various benign prostate cell cultures. *Asian J Androl.* 2012 May;14(3):499-504
15. Papaioannou M, Schleich S, Roell D, Schubert U, Tanner T, Claessens F et al. NBBS isolated from *Pygeum africanum* bark exhibits androgen antagonistic activity, inhibits AR nuclear translocation and prostate cancer cell growth. *Invest New Drugs.* 2010 Dec;28(6):729-43.
16. Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1792-9
17. Chua T, Eise NT, Simpson JS, Ventura S. Pharmacological characterization and chemical fractionation of a liposterolic extract of saw palmetto (*Serenoa repens*): effects on rat prostate contractility. *J Ethnopharmacol.* 2014 Mar 14;152(2):283-91.
18. Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol.* 2010 Jan;20(1):7-12.
19. Ribeiro DL, Pinto ME, Rafacho A, Bosqueiro JR, Maeda SY, Anselmo-Franci JA et al. High-fat diet obesity associated with insulin resistance increases cell proliferation, estrogen receptor, and PI3K proteins in rat ventral prostate. *J Androl.* 2012 Sep-Oct;33(5):854-65.

20. Scavuzzo A, Favilla V, Cimino S, Madonia M, Li Volti G, Morgia G. The relationship between oxidative stress and obesity in prostate disease. *Urologia*. 2012 Apr-Jun;79(2):156-8.
21. Colado-Velázquez J III, Mailloux-Salinas P, Medina-Contreras J, Cruz-Robles D, Bravo G. Effect of *Serenoa Repens* on Oxidative Stress, Inflammatory and Growth Factors in Obese Wistar Rats with Benign Prostatic Hyperplasia. *Phytother Res*. 2015 Oct;29(10):1525-31
22. Paterniti I, Campolo M, Cordaro M, Siracusa R, Filippone A, Esposito E et al. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). *Inflamm Res*. 2018 Jul;67(7):617-626.
23. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5alpha-reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*. 2008;82(4):270-5
24. Chrubasik JE, Roufogalis BD, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine*. 2007 Aug;14(7-8):568-79
25. Nahata A, Dixit VK Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia* 2012 May;44 Suppl 1:396-409.
26. Moradi HR, Erfani Majd N, Esmailzadeh S, Fatemi Tabatabaei SR. The histological and histometrical effects of *Urtica dioica* extract on rat's prostate hyperplasia *Vet Res Forum*. 2015 Winter;6(1):23-9

4

FİTOTERAPİ AJANLARININ BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ / KRONİK PROSTATİT TEDAVİSİNDEKİ YERİ?

Dr. Recep Burak DEĞİRMENİEPE, Dr. Alper ÖTÜNÇTEMUR

Giriş

Fitoterapi,(phytos: bitki, therapy: tedavi) bitkisel tedavi anlamında kullanılır. Tarih boyunca hastalıkların tedavisinde bitkisel ürünler doktorların başlıca desteğı olmuştur. Fitoterapide bitkilerin tohum, kök, kabuk ya da meyvelerinden elde edilen ekstreler tedavi amacıyla kullanılır. Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve kronik prostatit de ürolojide fitoterapi ajanlarının kullanıldığı hastalıkların başında gelmektedir.

BPH histolojik olarak periüretral alanda glandüler ve stromal hücrelerin artışı ile karakterize, prostatın malign olmayan büyümesidir. BPH halk sağlığı açısından ileri yaş erkekler için önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığa bağılı oluşan alt üriner sistem semptomları (AÜSS); hastaların günlük aktivitelerini ve yaşam kalitelerini etkileyen problemlerin başında gelir. Prostattaki glandüler ve stromal dokulardaki hiperplazi sonucu ortaya çıkan mesane çıkım obstrüksiyonu, depolama ve boşaltım semptomlarına yol açmaktadır. BPH tedavisinde asıl amaç hastanın yakınmalarının hafifletilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. BPH cerrahi dışı tedavisinde a-adrenerjik blokörler, 5-a redüktaz inhibitörleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri, muskarinik reseptör antagonistleri gibi seçeneklerin monoterapi ya da kombinasyon tedavileri kullanılmalarının yanısıra fitoterapi tedavisi de son yıllarda artan sıklıkla doktorlar tarafından tercih edilmektedir.

Kronik prostatit / kronik pelvik ağrı sendromu (KP / KPAS), her yaşta erkeği etkileyen ve sıklıkla yaşam kalitesini düşüren kronik bir ağrı durumudur. Non-steroidal anti-inflamatuarlar, alfa blokerler, antimikrobiyal tedaviler ve 5- α redüktaz inhibitörleri gibi ajanlar dahil olmak üzere KP / KPAS için standart medikal tedavi, bu durumla ilişkili çeşitli patolojiler nedeniyle tek tip olarak etkili olmamıştır. Çoğu zaman, diyet değişiklikleri, fitoterapi, fizik tedavi, akupunktur ve stres yönetimi gibi ek tedavilerin eklenmesi semptomların hafiflemesine yardımcı olabilir ve geleneksel tıbbi bakımın yararlarını artırabilir.

BPH ve KP/KPAS tedavisinde denenmiş birçok fitoterapi ajanını literatürde bulmak mümkündür. Bu bölümde yaygın kullanılan, toplumda kabul görmüş, Amerika ve Avrupa Üroloji Dernekleri kılavuzlarına girmiş fitoterapi ajanlarının tedavilerdeki yeri mevcut literatür eşliğinde irdelenecektir.

A-Benign Prostat Hiperplazisi

Günümüz BPH tedavisinde kullanımı diğerlerine göre daha yaygın olan, üroloji kılavuzlarına da girmiş olan fitoterapi ajanları Tablo-1'de etken maddeleri ve etki mekanizmaları ile listelenmiştir.

Tablo 1. BPH tedavisinde kullanılan fitoterapi ajanları ve etki mekanizmaları

Bitki	Etken Madde	Etki Mekanizması
Saw Palmetto	β -siterol Yağasitleri	Anti-androjenik Anti-inflamatuar α -adrenarjik reseptör blokajı
Cucurbita Pepo	$\Delta 7$ -sterol $\Delta 5$ -sterol Yağasitleri Çinko	Anti-inflamatuar Anti-androjenik
Pygeum Africanum	β -siterol Yağalkolleri	Anti-androjenik Anti-inflamatuar
Urtica Dioica	Fenol Sterol Lektin	Anti-androjenik Anti-inflamatuar
Hypoxis Rooperi	β -siterol	Anti-androjenik Anti-inflamatuar

Saw Palmetto(Serenoa Repens)

BPH tedavisinde en yaygın kullanılan ve en çok bilinen fitoterapi ajanı Saw Palmetto (Serenoa Repens)'dir. Amerikan cüce palmiye ağacının kurutulmuş meyvesinden elde edilir. BPH tedavisinde kullanılan yüze yakın ekstresi mevcuttur. En çok kullanılan ekstre; lipid yapıda bulunan n-hexan liposteroldür. Kimyasal içeriği β -siterol gibi yağ asitleri ve sterollerden oluşan bir lipid özü olduğundan dolayı aktif maddelerinin steroid özellikte olduğu ve dolayısıyla antiandrojenik olduğu düşünülmektedir. Günümüzde Amerika'nın yanı sıra Avrupa'da da geniş kullanım alanı bulunmaktadır. Türkiye'de de ticari preparatları mevcuttur.

Saw Palmetto'nun BPH'daki rolü ile ilgili güncel literatürde birçok yayın mevcuttur. Cochrane veri tabanında plasebo karşılaştırılmalı 19 çalışma, 3295 örneklem üzerinden bir metaanalizle sunulmuştur. Bu metaanalize göre; Saw Palmetto yalnızca noktüride plaseboya üstün bulunurken, Uluslararası Prostat Semptom Skoru (IPSS)'nda, maksimum idrar akış hızı (Qmax) ve prostat volümü (PV) ile karşılaştırıldığında plaseboya karşı bir farkı bulunmamıştır.

Silodosin monoterapisi ile silodosin + Saw Palmetto kombinasyonunu karşılaştıran yapılan bir çalışmada 12 aylık takipte klinikler etki benzer, fakat IPSS skorunda artış ve hayat kalitesi skorunda düzelme açısından kombine tedavinin monoterapiye üstün olduğu gösterilmiştir. Paterniti ve ark.'nın yapmış olduğu deneysel çalışma Saw Palmetto'nun anti-inflamatuvar etkisinin sıçanlar üzerinde BPH tedavisinde kullanılabileceğini göstermiştir.

Saw Palmetto'nun BPH tedavisinde etkili olduğunu bildiren güncel literatürde birçok çalışma mevcut olmakla birlikte plasebodan farksız olduğunu da bildiren birçok çalışma mevcuttur. Bent ve ark.'ları yayınladığı iyi tasarlanmış, ciddi ve orta AÜSS olan 225 erkek hasta üzerinde yapılan, plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada Saw Palmetto'nun plasebodan farksız olduğunu göstermiştir. Hızlı ve ark.'ları AÜSS olan 60 hastayı 3 gruba ayırıp tamsulosini tek ve kombine kullandıkları çalışmada; IPSS düşüşü, Qmax artışı ve post-miksiyonel rezidü idrar (PMR)azalması bakımından Tamsulosin ve Saw Palmetto monoterapilerinin kombine tedavi ile benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir.

Cucurbita Pepo

Cucurbita pepo; ekstresi kabak bitkisinin çekirdeklerinden elde edilen ve BPH tedavisinde yaygın olarak kullanılan diğer bir fioterapi ajanıdır. Cucurbita pepo içeriğinde $\Delta 7$ - steroller, $\Delta 5$ -sterol, yağ asitleri ve çinko bulunmaktadır. $\Delta 7$ - steroller'in BPH has-

taalarında dihidrotestosteron (DHT) seviyelerini azalttığı ve BPH'e etkisinin bu yolla olduğu bildirilmiştir.

Pygeum Africanum

Pygeum Africanum, afrika erik ağacının kabuğundan elde edilen bir fitoterapi ajanıdır. Uzun yıllardır işeme bozukluklarının tedavisinde çay olarak tüketilmiştir. BPH tedavisinde prostatik fibroblast proliferasyonunu baskılayarak, 5-a redüktaz enzimini inhibe ederek, prolaktin seviyelerini azaltarak ve prostat dokusunda kolesterol birikimini önleyerek etki göstermektedir. Cochrane veritabanında plasebo karşılaştırılmalı çalışmalardan elde edilen metaanalizde semptom skorlarında, Qmax'ta ve PMR'de plaseboya üstün olduğu vurgulanmıştır.

Pygeum Africanum ile sıçanlarla yapılan deneysel çalışmada; stromal ve epitel proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir.18 randomize kontrollü çalışmadan oluşan 1562 örneklemin değerlendirildiği Cochrane sonucuna göre, semptom skorlarında(2,07 kat),Qmax'ta (+2,5 ml/sn) ve PMR'de (-13,1 ml) plaseboya göre anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Literatürde mevcut çalışmalardan yola çıkarak BPH'de büyüme faktörü inhibisyonu, anti-inflamatuvar ve anti-androjenik etki gösterdiği, AÜSS'larını hafiflettiği tespit edilmiştir.

Urtica Dioica

Urtica Dioica, halk arasında ısırganotu olarak bilinen bitkinin köklerinin ekstrelerinden elde edildiği fitoterapi ajanıdır.İsırgan otunun kökünde suda ve alkolde çözülebilen fenoller, steroller,lektinlerve lignanlar bulunmaktadır. BPH'ne bağlı AÜSS üzerine etkisinin incelendiği randomize bir çalışmada *Urtica Dioica* verilen grupta IPSS değerleri plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur. Buna rağmen yaşam kalitesi, Qmax, PMR miktarı üzerine etkisi plasebo ile benzer bulunmuştur.

Hypoxis rooperi

Hypoxis rooperi; türkçe karşılığı Güney Afrika yıldız otu ya da Afrika yabani patatesi olarak adlandırılan, BPH tedavisinde yaygın kullanımı olan fitoterapik ajandır. Aktif madde olarak β -sitosterol içermektedir ve buna bağlı olarak anti-inflamatuvar ve anti-androjenik etkileri olduğu ileri sürülmüştür. Klinik etkilerinin değerlendirildiği 4

adet randomize çift kör çalışmanın derleme çalışmasında IPSS ve Qmax'da anlamlı iyileşmeler sağlandığı bildirilmiştir.

Secale Cereale

Secale Cereale; türkçe olarak kara çayır poleni olarak adlandırılabilir. Yaygın bilinen ismi Cernilton® 'dur ve literatürde Cernilton'a ait oldukça fazla çalışma mevcuttur. Yapısındaki β -sterollerin antiandrojenik etkili olduğu bilinmektedir. BPH hastalarında kullanımında 5- α redüktaz enzimini inhibisyonu, anti-inflamatuvar aktivite ve α -adrenarjik reseptör blokajı ile etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Güncel literatür incelendiğinde klinik etki olarak Secale Cereale'nin BPH hastalarında AÜSS'nda noktürde azalma sağladığı ancak Qmax'da plaseboya herhangi bir üstünlüğünün olmadığını söylenebilir.

B- Kronik Prostatit/Kronik Pelvik Ağrı Sendromu

Polen ekstraktları, quersetin ve Saw Palmetto gibi fitoterapi ajanları, geleneksel medikal tedavi ile randomize kontrollü bir çalışmada hiç karşılaştırılmamıştır. Buna ek olarak, fitoterapiyi destekleyen kanıtların sınırlı sayıda hasta içeren çalışmalarla karşılaştırılarak sunulduğunu belirtmek önemlidir. Fitoterapinin, inflamatuvar kas-katı antagonize ederek KP/KPAS'lu hastalarda prostat dokusu, ejakülat ve serumda bulunan immünolojik değişiklikleri baskıladığı düşünülmektedir.

Polen ekstraktları, çeşitli fitoterapilerin en etkileyici kanıtlarına sahiptir ve başlıca iki sinerjik bileşen olan Cernitin GBX ve Cernitin T60'dan oluşmaktadır. Tam etki mekanizması bilinmemekle birlikte, toplam polen ekstresinin güçlü anti-inflamatuvar ve antiproliferatif etkilerle birlikte düz kas spazmogenik ve spazmolitik etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Yararı gösterilen en büyük randomize çalışma Wagenlehner ve ark.'nın yaptığı çalışmadır. KP / KPAS'lu 139 hastayı 12 hafta boyunca polen ekstresi veya plasebo vererek randomize etmiş ve ardından 12 haftalık ek bir polen ekstresi hastaların hepsine verilmiştir. Toplam NIH-Kronik Prostatit Semptom İndeksi (NIH-CPSI) skorları, NIH-CPSI ağrı alanı skorları ve NIH-CPSI yaşam kalitesi skorlarında anlamlı pozitif gelişmeler izlenmiştir. Elist ve ark. tarafından yapılan diğer bir benzer çalışmada benzer yararlar elde edilmiş ve 58 hasta randomize edilerek 6 ay polen ekstresi veya plasebo almıştır. Ağrı, alt üriner sistem semptomları ve cinsel fonksiyonda önemli gelişmeler izlenmiştir.

Pre-klinik çalışmalar polen ekstresinin anti-inflamatuar ve anti-profleratif etkisi olduğunu göstermiştir. Polen ekstratının KP/KPAS üzerine etkisinin araştırıldığı 6 kontrollü olmayan klinik çalışmadan 206 hastanın ve 4 randomize kontrollü çalışmadan 384 hastanın verileri analiz edilmiş olup; tedaviye ortalama cevap oranı %83.6 olarak raporlanmıştır (62.2%-96.0%). Genel olarak, polen ekstrakt grubundaki hastaların % 73'ü, semptomlarının kontrol grubunda sadece% 36'ya kıyasla iyileştiğini veya klinik olarak iyileştiğini bildirmiştir. Daha küçük, randomize olmayan çalışmalar da, polen ekstraktının% 63-87'lik tedaviye anlamlı yanıt oranları ile kullanımıyla ilişkili faydayı göstermiştir.

Quercetin, KP / KPAS'unda kullanılan, enflamasyon kaskat merkezini baskılayabilen, antioksidan ve enflamasyon önleyici özelliklere sahip, bitki kaynaklı bir polifenolik biyoflavonoidir.Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, Shoskes ve ark. 1 aylık bir plasebo veya quercetin tedavisi uygulanarak randomize olan 30 erkeğin NIH-CPSI skorlarındaki değişimi karşılaştırmıştır.Plasebo alan hastaların NIH-CPSI'de ortalama bir düzelme olduğunu (20.2'den 18.8'e)bildirilmiştir. Quercetin kullanan hastalar ise 21.0'dan 13.1'e kadar ortalama puanlarda azalma bildirilmiştir (p <0,05). Ek olarak 17 hastaya bağırsak emilimini desteklemek için bromelain ve papain ile quercetin içeren **Prosta-Q** (Farr labs, Beverly Hills, CA, ABD) verilmiştir. Plasebo alan hastaların sadece% 20'sinde semptomlarda% 25'in üzerinde iyileşme görülürken, bu oranlar quercetin kullananların% 67'sine ve Prosta-Q alanların% 82'sine karşılık gelmiştir.

Benign prostat hiperplazisinde, patofizyolojiye kronik bir inflamasyonun eşlik ettiğinden yola çıkarak yapılan bir çalışmada, sıçanlarda kastrasyon yapıldıktan sonra sıçanlara 17-β Estradiol verilerek deneysel non-bakteriyel prostatit modeli oluşturulmuştur. Bu modelde **Secale cereale'nin** iki farklı dozu ve Secale cereale'den elde edilen iki alt fraksiyonun (suda çözünen T60 ve yağda çözünen GBX) etkileri testosteron verilen grupla karşılaştırılarak araştırılmıştır. Yazarlar, Secale cereale'nin GBX fraksiyonunun anti-inflamatuar etki göstererek 5-lipooksijenazı ve siklooksijenazı inhibe ederken, T60 fraksiyonunun stromal apoptozisi indüklediğini göstermiştir. Bu çalışmada Secale cereale'nin non-bakteriyel prostatitte anti-inflamatuar ve apoptotik etkili olabileceğini bildirmiştir.

Sonuç

Benign prostat hiperplazisi ile ilişkili alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir diğer fitokimyasal Saw Palmetto'nun etki mekanizması,

lipoksijenaz ve siklooksijenaz inhibisyonu yoluyla, testosteronun dihidrotestosterona ve α -1 blokaj sağlamaktır. Bununla birlikte, testosteronun dihidrotestosterona 5 α -redüktaz inhibisyonu ile azaltılmasının, KP/KPAS semptomlarında iyileşmede önemli bir faydaya sahip olmadığı gösterilmiştir. Plaseboya göre KP / KPAS semptomları için 5 α -redüktaz inhibitörleri, hastalarda BPH olmadıkça rutin olarak önerilmemektedir. Prospektif, randomize bir çalışmada Saw Palmetto ile finasterid karşılaştırıldığında, Saw Palmetto alan hastalarda, NIH-CPSI skorlarında finasteride kıyasla daha az değişiklik izlenmiştir ve bu da kronik prostatiti olan hastalarda bu fitoterapi ajanının etkin olmadığını ortaya koymuştur.

Fitoterapik ajanların BPH ve kronik prostatitin medikal tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı ve özellikle Amerika ve Avrupa ülkelerinde önemli ticari pazara sahip olduğunu söylemek mümkündür. Ülkemizde de kullanımı hızla artmaktadır. Literatürde fitoterapik ajanların klinik etkilerine dair azımsanmayacak kadar çalışma mevcuttur. Bu çalışmalara rağmen günümüz klinisyenlerinin bu ajanlara duyduğu şüphe ortadan kalkmış değildir. Literatürdeki çalışmaların çoğunluğu metodolojik olarak eleştirilmektedir. Geniş hasta sayılarını içeren plasebo kontrollü, çift-kör randomizasyonun sağlandığı çalışmaların olmaması ve yapılan çalışmalardaki mevcut verilerin kısa sürelerle dayanması önemli bir sorundur. Fitoterapik ajanların kullanımının klinisyenler açısından rutin olarak kullanımındaki en büyük sorunlar kompleks kimyasal yapılarının olması, bunlar içerisinde etken madde saptanmasının oldukça zor olması ve etken maddeler ile ilgili standart bir doz kullanımının mümkün olmamasıdır. Fitoterapik ajanların diğer medikal tedavileri nasıl etkileyeceği, metabolizmalarında ve etkinliklerinde ne derecede dikkat edileceği de merak edilen ve araştırılması gereken diğer önemli bir sorundur. Kronik hastalıklar dolayısıyla medikal tedavi altında olan hastalara fitoterapi ajanı verdiğimizde klinisyen olarak hangi yolu izleyeceğimiz soru işaretidir.

Sonuç olarak, fitoterapi ajanlarının BPH ve kronik prostatit hastalarının tedavisinde uzun dönem etkinliğini saptamak için, çok merkezli, geniş hasta sayılarıyla, standart preparatlara dayanan, plasebo kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

BPH tedavisinde fitoterapi ajanlarının kullanımı gittikçe yaygınlaşmaktadır.

Etki mekanizması hala net olarak anlaşılamamaktadır.

Bu tedavi yöntemi hala standardize olmamasının temel sorun olduğu görülmektedir.

En önemli özellikleri daha az yan etki göstermeleri

Özellikle IPSS ve yaşam kalitesinde anlamlı artış yapmakta

Birçok çalışmada alfa bloker ve 5 ARİ ile benzer etkinlik gösteren fitoterapik ajanlar; iyi bir standardizasyon ile BPH da destek tedavisi olarak kullanılabilir.

Nonbakteriyel prostatit ve kr. Pelvik ağrı sendromunda fitoterapetik ajanların anlamlı olarak semptomlarda düzelme sağladığı gösterilmiştir.(Yaklaşık %80)

Yan etkisi az olduğundan güvenle kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Gratzke C, Bachmann A, Descaseaud A, Drake MJ, Madersbacher S, Mamoulakis C, Oelke M, Tikkinen KA, Gravas S. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015;67(6):1099– 109.
2. Herati AS, Moldwin RM. Alternative therapies in the management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *World J Urol*. 2013;31:761-766.
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984;132:474-479.
4. L Boeri, P Capogrosso, E Ventimiglia, W Cazzaniga at al. Clinically Meaningful Improvements in LUTS/BPH Severity in Men Treated with Silodosin Plus Hexanic Extract of *Serenoa Repens* or Silodosin Alone *Scientific Reports* 2017; 7:15179.
5. Oelke M, Bachmann A, Descaseaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013;64:118-140.
6. McNaughton Collins M, Pontari MA, O'Leary MP, Calhoun EA, Santanna J, Landis JR, Kusek JW, Litwin MS Quality of life is impaired in men with chronic prostatitis: the chronic prostatitis collaborative research network. *J Gen Intern Med* 2001;16(10):656–662
7. Schaeffer AJ Clinical practice. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006;355(16):1690–1698
8. Shoskes DA, Katz E Multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep* 2005;6(4):296–299
9. Nickel JC, Downey J, Arderon D, Clark J, Nickel K Failure of a monotherapy strategy for difficult chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;172(2):551–554.
10. Bent SI, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, Avins AL. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006;354(6):557–66.
11. Hizli F, Uygur MC. A prospective study of the efficacy of *Serenoa repens*, tamsulosin, and *Serenoa repens* plus tamsulosin treatment for patients with benign prostate hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(3):879–86
12. Pagano E, Laudato M, Griffo M, et al. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res* 2014;28:949-955.
13. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R, Rutks I, Stark G. *Pygeum africanum* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1):CD001044.
14. Sakalis VI at al. Medical Treatment of Nocturia in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel for Male Lower Urinary Tract Symptoms *Eur Urol*. 2017 Nov;72(5):757-769.
15. Paterniti I, Campolo M, Cordaro M, Siracusa R, Filippone A, Esposito E, Cuzzocrea S. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH) *Inflamm Res*. 2018 Jul;67(7):617-626.

16. Schneider T, Rubben H. Stinging nettle root extract (Bazotonuno) in long term treatment of benign prostatic syndrome (BPS). Results of a randomized, double-blind, placebo controlled multicenter study after 12 months *Urologe A*. 2004Mar;43(3):302-6.
17. Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008; 179: 2119-25
18. Sato M, Miyazaki T, Kambe F, Maeda K, Seo H Quercetin, a bioflavonoid, inhibits the induction of interleukin 8 and monocyte chemoattractant protein-1 expression by tumor necrosis factor-alpha in cultured human synovial cells. *J Rheumatol* 1997;24(9):1680-1684
19. Wagenlehner FM, Bschleipfer T, Pilatz A, Weidner W Pollen extract for chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *Urol Clin North Am* 2011;38(3):285-292.
20. Elist J Effects of pollen extract preparation Prostat/Poltit on lower urinary tract symptoms in patients with chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2006;67(1):60-3.
21. Buck AC, Rees RW, Ebeling L Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract. *Br J Urol* 1989;64(5):496-499
22. Monden K, Tsugawa M, Ninomiya Y, Ando E, Kumon H A Japanese version of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI, Okayama version) and the clinical evaluation of cernitin pollen extract for chronic nonbacterial prostatitis. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2002;93(4):539-547
23. Cai T, Verze P, La Rocca R, Anceschi U, De Nunzio C, Mirone V. The role of flower pollen extract in managing patients affected by chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a comprehensive analysis of all published clinical trials *BMC Urol*. 2017 Apr 21;17(1):32.
24. Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 1999;54(6):960-963
25. Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats. *Prostate*. 2001;49(2):122-31.
26. Plosker GL, Brogden RN *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging* 1996;9(5):379-395
27. 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(5):300-306
28. Kaplan SA, Volpe MA, Te AE A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004;171(1): 284-288

5

ÜRİNER SİSTEM TAŞ HASTALIĞINDA FİTOTERAPİNİN YERİ

Dr. Aykut ÇOLAKEROL, Dr. Emrah YÜRÜK

Ürolitiazis tarihi, uygarlığın erken yaşlarına kadar uzanır. Üriner taş oluşumu, her yaşta, herhangi birinde bulunabilen dünya çapında bir sağlık sorunudur. Hastaların yaklaşık% 50' sinin ilk ataktan sonraki 10 yıl içinde tekrar taş oluşum problemi yaşayacağı bulunmuştur.

Üriner sistem taşları büyüklük, yerleşim yeri, röntgen özellikleri, oluşum etiolojisi, kompozisyon ve nüks riskine göre sınıflandırılabilir. Kimyasal olarak, üriner sistem taşları proteinlerle birleşen inorganik ve organik kristallerden oluşur. Kalsiyum içeren taşlar en sık görülen böbrek taşlarıdır (% 75–90). Hiperkalsiüri, kalsiyum taşı patofizyolojisi için ana risk faktörüdür. İkincil en sık taş magnezyum, amonyum ve fosfatın karışımı olan struvit taşlarıdır (% 10-15). Bu taşlara bazı idrar yolu enfeksiyonları ile muhtemel bağlantıları nedeniyle “enfeksiyon taşı” da denir. Bunları ürik asit (% 3-10) ve sistin (% 0.5-1) taşları izler. Ürik asit taşı, hiperürikosüri, asidik idrar pH'sı veya her ikisinden de kaynaklanabilen taşlardır.

Üriner sistem taşları genellikle idrar tuzlarla doymuş hale geldiğinde veya idrar taş oluşumu normal inhibitörlerinden yoksun olduğunda oluşur. Ürolitiazis, düşük idrar hacmi ve hayvansal protein bakımından zengin diyetler gibi çeşitli çevresel-besinsel faktörlerden etkilenir. Ek olarak, metabolik değişiklikler (örneğin hiperkalsiüri, hiperürikosüri) ve taş inhibe edici faktörlerin (sitrat, magnezyum, glikozaminogli-

kanlar (GAG) eksikliği de taş oluşumuna katkıda bulunabilir. Diyet alışkanlıklarının idrarın satürasyonu veya süperatürasyonundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Sayısız epidemiyolojik ve metabolik çalışmada diyetin idrar kompozisyonunu etkilediği ve üriner sistem taş oluşum riskine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir. Diyet risk faktörleri temel olarak; artmış protein, tuz veya oksalat alımını ve düşük kalsiyum alımını içerir. Küçük ölçekli insan araştırmalarında, bitki kaynaklı protein alımının daha fazla olduğu diyetlerin, hayvan kaynaklı protein ile karşılaştırıldığında, metabolik asidozunun hafifletilmesine, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda nefropati progresyonunun yavaşlamasına ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Sodyum bazlı alkalilerle asit azaltmaya odaklanan bu tür diyet müdahaleleri, GFR azalmış hastalarda ana koruyucu stratejiler arasındadır. Doğal bir diyetle indüklenen alkali yük, böbrek taşlarının gelişimi üzerinde önemli bir önleyici etkiye sahip olan idrar sitratını yükseltebilir. İlaveten, meyve ve sebzelerde bol miktarda bulunan diyet lifi, sindirim sistemi içerisindeki mineraller ve yağa bağlanan sindirilemeyen bileşenleri nedeniyle taş oluşumunu azaltabilir, böylece oksalat ve kalsiyumun salgılanmasının baskılanmasına neden olur.

İdrar pH'sının taşlı hastaların vücut ağırlığı ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Obezite, idrarda insülin direncine bağlı olarak aşırı ürik asit üretilmesine ve ürik asit taşı oluşumuna neden olabilir. Kalsiyum oksalat süpersatürasyonu idrar pH'ından bağımsızdır, ancak alkali idrar pH'ı kalsiyum ve fosfat içeren taşların kristalleşmesini desteklerken, asidik idrar pH'ı ürik asit veya sistin taşlarının oluşmasına neden olmaktadır. Taş oluşumuna neden olan hiperkalsüri ve hiperoksalüri sıklığını önlemek için tiazid diüretik ve alkali sitrat dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar uygulanır ancak bunların sınırlı etkinliği ve düşük tolere edilebilirliği nedeniyle yeterince ümit vermezler.

Taşlar ağrı, tıkanma, enfeksiyon ve kanama gibi çeşitli semptomlara neden olabilir. Renal taşların tedavisinde açık cerrahi, ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi, perkütan litotripsi ve transüreteral litotripsi gibi cerrahi teknikler uygulanmaktadır. Bazı avantajlara rağmen, bu cerrahi tekniklerin bazı kısıtlamaları vardır, çünkü ameliyat sonrası başarı hastanın yaşı, taşın boyutu, yeri ve sayısı, radyolojik böbrek özellikleri ve konjenital böbrek anomalileri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Ayrıca cerrahi tedavilerin taşın tekrar oluşumu üzerine herhangi bir etkisi bulunmaması da diğer bir dezavantajdır. Cerrahi tekniklerin dezavantajları ve farmakoterapide sınırlı seçenek nedeniyle, böbrek taşlarının tedavisi için yeni farmakolojik tedavileri araştırmak faydalı olacaktır.

Modern sağlık sisteminde bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıkları tedavi etmek için çeşitli terapötik yöntemler mevcuttur. Bununla birlikte, bu tedavilerin bazıları-

nın kendi sınırlamaları vardır ve erişilebilirlik ve karşılanabilirlik nedenlerinden dolayı dünya nüfusunun çoğunluğu için bu tedavilere erişmek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, temel olarak düşük ekonomi ülkelerinden gelen insanların yaklaşık % 75' i temel sağlık ihtiyaçları için bitkisel ilaçlara hala bağımlıdır.

Son birkaç on yılda, üriner sistem taş hastalıklarının tedavisi için çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Birçok insan üriner sistem taşlarını tedavi etmek için geleneksel bitkisel ilaçlara erişimi tercih edmekte ve bunlardan yararlanmaktadır. Bu bölümde, çeşitli diyet bitkilerinin, gıda katkı maddelerinin, meyvelerin ve sebzelerin ürolitiazis üzerinde iyi bilinen koruyucu etkileri anlatılacaktır.

Yeşil Çay

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) çeşitli polifenoller ile birlikte antioksidan etkilerinden dolayı uzun zamandan beridir bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar oksalat bakımından zengin bir doğal ajan olsa da ve kalsiyum oksalat tarafından oluşturulan böbrek taşı için tavsiye edilemese de, yeşil çayın antilitojenik, antiaterosklerotik ve antioksidan etkileri nedeniyle nefrolitiazisten muzdarip hastalarda diyet takviyesi olarak kullanılmaktadır. Yeşil çayın koruyucu etkisi büyük olasılıkla polifenollerin ve diğer fitokimyasalların varlığından kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda yeşil çay takviyesinin, sıçanların böbreklerindeki kristallerin büyümesini inhibe ettiği, oksalat atılımını azalttığı ve γ -glutamiltanspeptidaz ve N-asetil- β -D-glukozaminidaz aktiviteleri üzerinde inhibe edici olduğu bulunmuştur. Yine yeşil çayın sıçanlarda, brushit'in süper doygunluğunu azalttığı, osteopontin protein ekspresyonunu down regüle ettiği, süperoksit dismutazı (SOD) ve Bcl-2 ekspresyonunu arttırdığı ve sıçan böbrek taşları modelinde apoptotik indeksi azalttığı belirtilmiştir. Bu sonuçların tamamı antioksidanlar bakımından zengin yeşil çayın, böbreklerde kalsiyum taşlarının gelişmesine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir.

Ahududu

Ahududu (*Rubacidaeus*, Rosaceae familyasından), birçok Avrupa ve Akdeniz ülkesinde yetişen ve beslenme ve tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılan bir ticari meyve ürünüdür. Ahududunun alındıktan hemen sonra bile taşları idrar yolundan atma kabiliyetine sahip olduğu ve kalsiyum oksalat böbrek taşı oluşumu üzerindeki profilaktik etkisi olduğu bildirilmiştir. Sulu özünün, böbrek içerisinde kalsiyum oksalatın

depolanmasını ve çöktürülmesini önlediği ve kalsiyum oksalat matrisini elimine ettiği bulunmuştur. Polifenollerin varlığı ve taş oluşumu inhibitörleri (sitrat, magnezyum ve glikozaminoglikanlar gibi) seviyesindeki değişiklikler, ahududunun taşın büyümesini inhibe ettiği mekanizmalardan sayılabileceği belirtilmiştir. Ahududu metanolik ekstraktının, aldosteron veya epitelyal sodyum kanallarının aktivitesini inhibe ederek güçlü bir diüretik olduğu bulunmuştur.

Rubia cordifolia

Rubia cordifolia kahve ailesine (Rubiaceae) aittir ve doğal bir gıda renklendirici olarak kullanılmaktadır. *R. cordifolia* köklerinin hidroalkolik özü, etilen glikol ile böbrek taşı oluşturulmuş sıçanlarda kalsiyum salgılanmasını başarıyla engellediği ve daha da önemlisi, sırasıyla idrar oksalat oluşumunu azaltarak ve tübüler sitrat yeniden emilimini düzenleyerek hiperoksalüri ve hipositratüriyi (idrara sitrat seviyesinin artırarak) önlediği gösterilmiştir. Bu ekstraktın böbrek taşı oluşumuna karşı önleyici rolü, magnezyum seviyelerini eski haline getirerek kalsiyum oksalat kristallerinin biriktirilmesi ve büyümesi üzerindeki inhibe edici etkisi, proteinüri üzerindeki önleyici etkisi ve asit ürik atılımı üzerindeki baskılayıcı etkisinden de kaynaklanmaktadır. Bu tıbbi ve besleyici bitkinin nefro koruyucu etkisi büyük ölçüde antioksidan özelliklerine bağlanabilir.

Maydanoz

Maydanoz (*Petroselinum crispum*), Umbelliferae familyasına ait bir bitkidir. Bu bitki için antioksidan, antienflamatuar, diüretik, nefron koruyucu, enzim düzenleyici ve antihipertansif etkiler gibi çeşitli farmakolojik etkiler bildirilmiştir. Bu etkiler; yapısında bulunan flavonoidler, karotenoidler, kumarinler, tokoferol ve askorbik asit dahil olmak üzere biyolojik olarak aktif bileşenlerinden dolayı olabilir. Etanolik ekstresinin, kalsiyum oksalat taşı oluşturulan sıçanlarda, kalsiyum oksalat çekirdeklenmesini ve çökmesini, idrar supersatürasyonu ve idrar proteini atılımını önlediği gösterilmiştir. Maydanoz içindeki yüksek klorofil ve magnezyum içeriği, sırasıyla kalsiyum oksalatın dehidrasyonu ve hiperoksalüriyi engelleyici etki göstermesinin nedenidir. Maydanozun, idrar pH'sını, kalsiyum oksalat kristallerinin dağılmış partiküller olarak muhafaza edilebileceği bir değerde tuttuğu ve bu kristallerin ortadan kaldırılmasının kolaylaştırılabildiği bulunmuştur.

Nar (*Punica granatum*)

Nar, serbest radikalleri temizleyebilen zengin bir polifenol, alkaloit ve antosiyanin (flavonoid antioksidanlar) kaynağıdır. Nar taneleri idrar çıkışı ve idrarın yanma hissini düzenlemek için kullanılır; tohum yağı, meyve suyu, çiçekleri ve kabuğu nefrotoksitesiteye karşı korumada etkilidir. Bu bitkinin antihiperkalsiürik etkisi böbrek taşlarının oluşumunun önlenmesinde kullanım için nara dikkat çekmiştir. Yapısındaki fitokimyasallar, idrar ve safra yollarında kas gevşemesinden sorumludur ve bu sayede böbrekten taş atılımını kolaylaştırmaktadır. Etilen glikolle böbrek taşı oluşturulmuş ratlarda, narın metanolik ekstraktının uygulanmasının, etilen glikolün aracılık ettiği enflamasyonu inhibe ettiği ve oksalat, kalsiyum ve fosfat seviyelerini düzenlediği gösterilmiştir. Günlük nar ekstresi alan hastalarda, kalsiyum oksalat süpersatürasyonunun azaltılması ile birlikte serum paraoksonaz1 arilesteraz aktivitesinin down regüle olduğu, bu durumun böbrek taşı oluşum riskini başarıyla kontrol edebileceği bulunmuştur.

Pistacia lentiscus

Pistacia lentiscus (Anacardiaceae), özellikle doğu Akdeniz bölgesinde yaygın olarak bulunan, yaprak dökmeyen, dioik bir çalı bitkisidir. *Pistacia lentiscus*, antioksidan, antimikrobiyal, diüretik, antilipid peroksidasyonu ve antiürolitiazis aktiviteleri gibi çeşitli terapötik potansiyeli olan bir bitki olarak bilinir. Meyve özü, kalsiyum oksalat monohidratın aracılık ettiği, proksimal tübüler hasara neden olan insan böbrek (HK) -2 hücrelerine karşı korunmasında in vitro potansiyelinin olduğu gösterilmiştir. Yapısında bulunan ekstraktların (özellikle polfenoller) kalsiyum oksalat kristallerinin epitel hücreleri yüzeyine tutunmasını zorlaştırdığı bulunmuştur

Solanum xanthocarpum

Aynı zamanda “sarı meyveli gece kepeçesi” ve “Tayland yeşili patlıcan” olarak da bilinen *Solanum xanthocarpum*, Hindistan’da yaygın olarak kullanılan yenilebilir, şifalı bir bitkidir. Bu bitki idrar yapma zorluğu, idrar yolu enfeksiyonu, nefrotoksitesite ve ürolitiazis dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalıklarının tedavisi için kullanılmaktadır. Metanolik ekstraktının, nefrolitiazis, renal hiperoksalüri, kristalüri ve kalsiyum oksalat supersütasyonunun önlenmesinde başarılı olduğu bulunmuştur. Böbrek taşı oluşturulmuş sıçanlarda, antioksidan (süperoksit dismutaz ve glutatyon seviyelerini artırarak) ve diüretik etkinin arttığı ve aynı zamanda fosfor atılımının azaldığı sap-

tanmıştır. Bu bitkinin meyveleri, yüksek antilitatik aktiviteye sahip saponinler içerir. Saponin bakımından zengin *S. xanthocarpum*'un meyvelerinden hazırlanan bir ekstrenin etilen glikol ile taş oluşturulmuş sıçanlarda, yapay idrar çözeltisinde in vitro kalsiyum oksalat kristal çekirdeklenmesini ve toplanmasını önlediği ve poliüri, renal fonksiyonun hasarı, oksidatif stres, kristalüri gibi litojenik tedaviye bağlı patolojik değişikliklerin inhibisyonunu sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca bu ekstre, bir taş inhibitör makromolekülü olan glikozaminoglikanın seviyelerini arttırmış ve glomerüler filtrasyonu hızlandırmıştır.

Urtica dioica

Urtica dioica veya "Isırgan otu", Urticaceae familyasının ısırgan cinsine aittir ve Avusturya tıbbında çay olarak kullanılır. Özellikle idrar yolu ve böbrek taşları olmak üzere üriner sistem hastalıklarına karşı yararlı terapötik etkileri vardır. Başlıca biyoaktif fitokimyasalları flavonoidleri, antosiyaninleri ve saponinleri içerir. Bu fitobileşenler, kalsiyum ve oksalat birikimini ve kristallerin gelişimini engellemektedir. *U. dioica* metanolik ekstre ilavesinin, böbrek taşları olan farelerde (etilen glikol ve amonyum klorür ile indüklenmiş), idrar kreatinin seviyesinin azalması ve litojenik arttırıcı ajanların süpersatürasyonunun azaltılması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ekstrakt, potansiyel olarak litiyazisi çözmüştür ve etilen glikolün neden olduğu hiperoksalüri ve kristalüriyi azaltmıştır.

Dolichos biflorus

Dolichos biflorus (at nohutu), tohumları çorba hazırlamak için kullanılan Hindistan'a özgü bir bitkidir. Tohumlar ayurveda literatüründe litolitik, serbest radikal temizleyici ve antinefrotoksik etkilere sahip olarak kabul edilir. Bu bitkinin faydalı etkisi, tohumlardaki fenolik bileşikler (quersetin gibi), alkaloidler, fitosteroller (β -sitosterol gibi), saponinler, glikozitler (örneğin β -galaktosidaz and α -mannosidaz) gibi çeşitli fitobileşenlerin varlığına bağlanabilir. Sentetik olarak kalsiyum oksalat kristalizasyonu oluşturulmuş bir üriner sistemde, tohumların hidroalkolik özünün, kalsiyum oksalat monohidrat kristallerinin çekirdeklenmesi ve agregasyonu üzerine inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir. *D. biflorus*'un kalsiyum oksalat renal taşlara sahip hastalara verilmesinin, kalsiyum oksalat taşlarının tekrarını azalttığı ve bu hastalarda potasyum sitrat kullanımından daha iyi sonuç verdiği bulunmuştur.

Ammi visnaga

Ammi visnaga'nın meyvelerinden hazırlanan çaylar, Mısır'da böbrek taşları olan hastalar tarafından geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bu meyvenin sulu ekstresi sistin taşlarının çözünmesini hızlandırmaktadır. Meyve ve onun iki ana bileşeni olan khellin ve visnagin, hiperoksalüriden kaynaklanan böbrek taşı bulunan erkek sıçanlarda, kalsiyum oksalat kristal birikim insidansını ve oksalat atılımını azaltmış, idrarla sitrat atılımını arttırmıştır.

Çörek otu (Nigella sativa)

Çörek otu, İran geleneksel tıbbında üriner sistem taşlarının tedavisi için kullanılmıştır. Etilen glikol ile indüklenmiş taşı bulunan sıçanlarda bitkinin etanolik tohum ekstresi, kalsiyum oksalat birikintilerinin sayısını ve kalsiyum oksalatın idrar konsantrasyonunu azaltmıştır. Tohumların ana bileşeni olan timoquinon, sıçanlarda etilen glikol kaynaklı böbrek taşı üzerinde önleyici ve terapötik etkiler göstermiştir. Bu fitokimyasal bileşik, sıçanlarda renal tübüllerde kalsiyum oksalat birikintilerinin boyutunu ve sayısını azaltmıştır.

Hibiscus sabdariffa

Hibiscus sabdariffa, Tai geleneksel tıbbında üriner sistem taşlarının profilaksisinde ve tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkinin ana aktif bileşenlerinin polifenoller, hibiscus antosiyaninlerin yanı sıra L-askorbik asit, quersetin ve protokatejuik asit içerdiği bulunmuştur. Sulu bitki özü, etilen glikol ile böbrek taşı oluşturulan sıçanların böbreklerinde taş oluşturan bileşenlerin birikmesinin azaltmış ve antiürolitiatik etki göstermiştir.

Origanum vulgare

Bu bitki yaygın olarak baharat olarak ve geleneksel tıpta litotriptik, diüretik ve antispazmodik olarak kullanılmıştır. O. vulgare'in hava kısmının ham sulu metanolik özü, in vitro olarak kalsiyum oksalat kristallerinin çekirdeklenmesi ve agregasyonunu inhibe edici aktivite sergilemiştir ve ayrıca kalsiyum oksalat yarı kararlı çözeltilerinde üretilen kristallerin sayısını azaltmıştır. Etilen glikol ve amonyum klorür ile indüklenen ürolitiazisli sıçanların incelendiği bir çalışmada, O. vulgare'nin hava kısmının

ekstraktının, muhtemelen kalsiyum oksalat kristalizasyonunun, böbrek epitel hücre korumasının, antioksidan ve antispazmodik özelliklerin önlenmesi yoluyla antiürolitik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu önleyici etki, flavonoidler, terpenler, kumarinler, saponinler, alkaloidler, sterol ve taninler gibi ahil olmak üzere aktif fitokimyasallarına bağlanabilir.

Aerva lanata (L.) Juss. Ex Schult

A.lanata (Amaranthaceae), Asya, Afrika ve Avustralya'da bulunabilen yerel ve dik bir ottur. Hindistan'ın hemen hemen her yerinde bulunan vahşi bir türdür. A. lanata yapraklarının kaynatma takviyesinin hiperoksalürik sıçanlarda idrar hacmini önemli ölçüde arttırdığı kalsiyum, oksalat, ürik asit, fosfor ve protein atılımını azalttığı bulunmuştur.

Adiantum capillus-veneris L.

A. capillus-veneris (Pteridaceae), dünyanın bir çok yerinde bulunan bir eğrelti otudur. Önemli bir antiürolitik ilaç olup, kaynamış şekliyle ürolitiyazisli hastaları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Etilen glikol amonyum klorür ile indüklenmiş ürolitiyazis sıçan modelinde A. capillus-veneris'in hidro alkolik ekstraktının antiürolitiyazik etkisi gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, düşük doz uygulamanın (127.6 mg / kg), yüksek doza oranla (250 mg / kg) idrardaki yüksek kalsiyum oksalat kristalleri seviyesini düşürmede, daha etkili olduğu bulunmuştur.

Ammannia baccifera L

A. baccifera L. (Lythraceae), Asya, Amerika ve Afrika'nın tropikal bölgelerinde yaygın olarak bulunan bir bitki türüdür. A. baccifera'nın etanolik ekstraktının oral uygulamasının (2 g / kg / gün), albino sıçanlarda taş oluşumunu azaltmada ve mevcut taş çözmede etkili olduğu bulunmuştur.

Boerhavia diffusa L

B. diffusa (Nyctaginaceae), Hindistan'da Punarnava ve Brezilya'da Erva tostão olarak bilinir. Geleneksel tıbbi sistemde, B. diffusa'nın köklerinin, böbrek taşları da dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların tedavisinde faydalı olduğu bildirilmektedir. İn

vitro yapılan bir çalışmada, *B. diffusa* bitkisinin etanolik ekstraktının, kalsiyum oksalat kristalizasyon prosesi üzerinde doza bağımlı etkisinin olduğu bulunmuş ve üriner kalsiyum tuzlarını 100 mg / ml konsantrasyonda tamamen çözmüştür.

Bryophyllum pinnatum (Lam.) Oken

B. pinnatum (Crassulaceae), genellikle “yaşam bitkisi” veya “hava bitkisi” olarak bilinen, Hindistan, Çin, Avustralya, Yeni Zelanda ve Filipinler’e özgü bir bitkidir. *B. pinnatum*’un in vitro yapılan çalışmalarda kristal boyutunu küçülttüğü ve kalsiyum oksalat monohidrat kristalleri yerine kalsiyum oksalat dihidrat kristallerinin oluşumunu desteklediği bulunmuştur. Kalsiyum oksalat dihidrat kristalleri, üriner sistem epiteline zarar vermediği sürece daha az ürolitik olarak kabul edilir.

Herniaria hirsuta L

H. hirsuta (Caryophyllaceae) Akdeniz bölgesinde yaygın olarak bulunan ve Fas halk tıbbında üriner sistem taşlarını tedavi etmek için kullanılan bir bitkidir. İn vitro yapılan bir çalışmada *H. hirsuta*’nın farklı konsantrasyonlardaki (0.0625-1 mg / ml) sulu ekstresinin kalsiyum oksalat kristal agregasyonunu inhibe ettiği, kalsiyum oksalat kristal büyüklüğünü kontrol ettiği ve kalsiyum oksalat dehidrat kristallerinin oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir.

Holarrhena antidysenterica Wall (Synonyms Holarrhena pubescens Wall. Ex G.Don)

H. antidysenterica (Apocynaceae), antik çağlardan beri litotriptik özelliği bir dahil olmak üzere çeşitli terapötik amaçlar için kullanılmaktadır. Kurutulmuş *H. antidysenterica* tohumlarının hidroalkolik ekstresinin, kalsiyum oksalat kristal agregasyonunu önlediği, kristallerin boyutunu azalttığı ve ayrıca kalsiyum oksalat monohidratı kalsiyum oksalat dehidrata dönüştürdüğü bulunmuştur.

Origanum vulgare L

O. vulgare (Lamiaceae), ağırlıklı olarak Asya, Avrupa ve Kuzey Amerika’ya yetişmektedir ve geleneksel olarak ürolitiazis tedavisinde kullanılmaktadır. Son çalışmalar, in vitro ve in vivo modellerde antiürolitik özelliğini doğrulamaktadır. İn vitro deneyler-

de, *O. vulgare*'nin sulu metanolik özünün, kalsiyum oksalat kristalizasyonu üzerine konsantrasyona bağlı (0.25-4 mg / ml) inhibitör etkisi gösterilmiştir.

Phyllanthus niruri L

P. niruri (Phyllanthaceae), 2000 yıldan fazla bir süredir üriner sistem taş hastalığının tedavisi için kullanılan Ayurveda tıp sistemindeki önemli bitkilerden biridir. *P. niruri*'nin sulu ekstraktının kalsiyum oksalat kristal büyümesinin ve agregasyonunun erken aşamalarına müdahale ettiği ve ayrıca kalsiyum oksalat kristal yapışması ve / veya endositoz üzerinde güçlü bir inhibe edici etkisinin olduğu bulunmuştur.

Tribulus terrestris L

T. terrestris (Zygophyllaceae), yerel olarak Hindistan'da Gokhru veya Gokshur olarak adlandırılır. Mevcut in vitro çalışmalar, *T. terrestris* meyvesinin sulu ekstraktının kalsiyum oksalat kristallerinin çekirdeklenmesini ve büyümesini inhibe ettiğini göstermiştir.

Antiürolitiyatik fitokimyasallar

Bitkisel ekstrele ek olarak, berberin (*Berberis ligulata*), lupeol (*Crateva nurvala*), khelin (*Ammi visnaga* (L.) Lam.), Visnagin (*Ammi visnaga*), 7-Hidroksi-2 gibi bazı güçlü anti-tirolitik fito-kimyasal maddeler 8, 5, 5-trimetoksiizoflavon ve 7-hidroksi-4'-metoksi-soflavon (*Eysenhardtia polystachya* (Ortega) Sarg.) da tanımlanmıştır.

Toksosite

Güçlü, eski ve farmakolojik olarak kanıtlanmış etkinlik kayıtlarına rağmen, bu bitkilerin veya formüllerinin, temel olarak kalitelerine ve güvenliğine ilişkin veri eksikliğine bağlı, antiürolitik ajanlar olarak kullanımlarıyla ilgili bazı kısıtlamaları vardır. Bazı hastalarda şifalı bitkiler veya bitkisel ürünlerin kullanılmasından dolayı böbrek hasarı veya toksisite tespit edilmiştir. Akut tübüler nekroz, akut interstisyel nefrit, Fanconi sendromu, hipokalemi veya hiperkalemi, hipertansiyon, papiller nekroz, kronik interstisyel nefrit, nefrolitiazis, idrar retansiyonu ve üriner sistem kanseri, şifalı bitkilerin kullanımından sonra kaydedilen en önemli renal sendromlardır. Bu zehirli etkileri bitkisel ürünlerin sekonder etkileri ile ilişkilendirilebilir

veya yanlış tanımlanmış türlerden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, nefrotoksik bitkilerin çoğunun yaygın olarak antiürolitik ilaçlar olarak kullanılmadığı gerçeğinin göz önüne alınması gerekmektedir. Antiürolitik aktiviteye sahip bitkilerin uzun bir listesi vardır, ancak sadece birkaçının renal toksisiteye sahip olduğu bildirilmektedir.

Sonuç

Çeşitli bitkilerin ve bunların formülasyonlarının antiürolitik aktiviteleri birçok antik metinde belgelenmiştir. Bu antiürolitik bitkilerin veya bitkisel formülasyonların çoğunluğunun ya taşları çözdüğü ya da üriner sistem taşı oluşum sürecini engellediği bulunmuştur. Bununla birlikte, bu bitkilerin çoğunun veya bitkisel formülasyonların güvenliği ve etkinliği hakkında çok az şey bilinmektedir.

Sonuç olarak, mevcut literatürden elde edilen sonuçlar, diyet bitkilerinin ve bunların bitki besin maddelerinin ürolitiyazisin önlenmesinde ve müdahalesinde faydalı olabileceğini ortaya koymaktadır. Böbrek taşı riskine sahip hastalar için doğal diyet önerileri yetersiz sağlandığı ve hastalar genellikle yeterli ve yararlı bir diyet rejimi için talimatlar istedikleri için, hekimlerin koruyucu bir diyet rejiminin etkinliği, farmakolojik mekanizmaları ve yan etkileri hakkında kanıta dayalı bilgiye sahip olmaları şarttır. Bu nedenle, antiürolitik ilaçların kimyasal karakterizasyonu ile birlikte, bu bitkilerin ve bitkisel formülasyonların geleneksel antiürolitik ilaç oldukları iddialarını doğrulamak için daha fazla klinik araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Penescu M, Sisu I, Purcarea V L, Sisu E. Mass spectrometry and renal calculi. *J Med Life*. 2010; 3, 128–136.
2. Türk C, Knoll T, Petrik A, Sarica K, Skolarikos A, Straub M Seitz C. Guidelines on urolithiasis. *Eur Assoc Urol* 2014; 9–11
3. Moe O W. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet*. 2006; 367, 333–344
4. Aggarwal A, Tandon S, Singla S K, Tandon C. Diminution of oxalate induced renal tubular epithelial cell injury and inhibition of calcium oxalate crystallization in vitro by aqueous extract of *Tribulus terrestris*. *Int Braz J Urol*. 2010; 36, 480–488
5. Micali S, Grande M, Sighinolfi M C, De Carne C, De Stefani S, Bianchi G. Medical therapy of urolithiasis. *J. Endourol*. 2006; 20, 841–847
6. Tiwari A, Soni V, Londhe V, Bhandarkar A, Bandawane D, Nipate S. An overview on potent indigenous herbs for urinary tract infirmity: urolithiasis. *Asian J Pharm Clin Res*. 2012; 5, 7–12
7. Friedlander J I, Antonelli JA, Pearle M S. Diet: from food to stone. *World J Urol*. 2015; 33, 179–185
8. Miller N L, Lingeman J E. Management of kidney stones. *Br Med J*. 2007; 334, 468
9. Barrett B, Kiefer D, Rabago D. Assessing the risks and benefits of herbal medicine: an overview of scientific evidence. *Altern Ther Health Med*. 1999; 5, 40–49

10. Anttonen M J, Karjalainen R O. Environmental and genetic variation of phenolic compounds in red raspberry. *J Food Compos Anal.* 2005; 18, 759–769
11. Moazedi A, Mirzaie D, Seyyednejad S, Zadkarami M, Amirzargar A. Spasmolytic effect of *Petroselinum crispum* (Parsley) on rat's ileum at different calcium chloride concentrations. *Pak J Biol Sci.* 2007; 10, 4036–4042
12. Bhandari P R. Pomegranate (*Punica granatum* L). Ancient seeds for modern cure? Review of potential therapeutic applications. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* 2012; 2, 171–184
13. Frassetto L, IKohlstadt I. Treatment and prevention of kidney stones: an update. *Am Fam Phys.* 2011; 84, 1234–1242
14. Isnard B C, Deray G, Baumelou A, Le Quintrec M, Vanherweghem J L. Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44, 1–11

6

ÜROONKOLOJİDE FİTOTERAPİNİN YERİ

Dr. Akif ERBİN

1. Tamamlayıcı tıp

Tamamlayıcı tıp, ana akım tıp uygulamaları ile karşılanamayan bir talebi karşılayarak, genel bir bütüne katkı sağlayan “tanı, tedavi ve / veya önleme” olarak tanımlanabilir (1). Tamamlayıcı tıp, çeşitli uygulamalar ile birlikte fitoterapi diye adlandırılan bitkisel tedavileri kapsamaktadır (Tablo-2). Fitoterapi kapsamında birtakım bitkisel ürünler, vitaminler, mineraller ve amino asit preparatları kullanılmaktadır. Fitoterapi uygulamaları birçok branşta olduğu gibi ürolojik hastalıkların tedavisi, iyileştirilmesi ve profilaksisi için de giderek daha popüler şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ürünler reçetesiz olarak temin edilebildiğinden kullanım oranları tahmin edilenden çok daha yüksektir. Bu yüksek kullanım oranlarında bitkisel takviyelerin yanlış olarak çok yüksek oranda etkili olduğunun ve yan etkilerinin olmadığına insanlara belirtilmesi etkili olmuştur. Bazı bitkisel takviyelerin kimyasal ilaçlarla aynı şekilde etki edebileceğini bilmek ve doğadan kaynaklanmalarının toksik olmayacağı anlamına gelmeyeceği belirtmek gerekir. Artan popülerlik ve fitoterapi kullanımları nedeni ile fitoterapi uygulamalarının kanıta dayalı tıp çerçevesinde değerlendirilerek faydaları ve potansiyel risklerinin gözönünde bulundurulması gerekmektedir.

Pek çok fitoterapötik preparatın aktif bileşenleri ve etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen fitoterapötikler ile ilgili bazı tedavilerin etkinliği-

ne dair düşük kanıt düzeyli bilimsel kanıtlar vardır. Mevcut çalışmaların **çoğu** temel araştırma ve çalışma tasarımları açısından kritik sorunlara sahiptir.

Tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilgili çalışmaların yoğunlaşması ve halkın bu uygulamalara olan ilgi ve talebinin artması ile 1992 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Alternatif Tıp Ofisi açılmıştır. Öncelikle alternatif tıbbi tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi için açılan bu ofis 1998 yılında bu alanda yapılacak çalışmalara öncülük etmek, çalışmaları desteklemek ve kordine etmek için 12 milyon dolar gibi yüksek bir bütçe ile Ulusal Tamamlayıcı Tıp Merkezi' ne dönüştürülmüştür. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, onkoloji ile ilgili tamamlayıcı tıp uygulamaları kapsamında pozitif vakaları geliştirmek ve raporlamak bazı kurallar ortaya atmıştır (2) (Tablo-1).

Tablo 1. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tamamlayıcı tıp uygulamaları hasta değerlendirme adımları

1. Kanseri uygun şekilde belgeleyin (patoloji raporları, kanser bölgesi ve hastalığın durumu ile ilgili detaylı bilgiler, radyografi raporları, kan değerlendirmeleri vb.)
2. Hastanın aldığı tüm tedavileri belgeleyin (konvansiyonel tedaviler ve önceki aldığı tamamlayıcı tıp tedavileri)
3. Uygun antitümör son noktasını değerlendirin (tümörün kaybolması, tümörün küçülmesi ve yaşam kalitesi)

Bunun yanı sıra Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü genel tamamlayıcı tıp uygulamaları ve tedavilerini standardizasyonu sağlamak için 7 farklı kategoride sınıflandırmıştır (Tablo-2).

Tablo 2. Tamamlayıcı tıp uygulamaları ve tedavileri (2)

Kategori	Uygulama ve terapi örnekleri
Alternatif uygulama sistemleri	akupunktur ve homeopati
Biyoelektromanyetik uygulamalar	elektromanyetik alan ve mıknatıs tedavisi
Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri	megavitaminler, makrobiyotikler ve diyet
Bitkisel ilaçlar (fitoterapi)	echinacea ve saw palmetto vs.
Manuel iyileşme yöntemleri	masaj terapisi ve terapötik dokunuş
Zihin / beden müdahaleleri	hipnoterapi ve yoga
Farmakolojik ve biyolojik tedaviler	Antineoplastinler ve velaetril vs.

Ürolojide tamamlayıcı tıp kapsamında fitoterapi uygulamaları ilgili bilimsel çalışmalar daha çok seksüel fonksiyon bozuklukları, infertilite ve benign prostat hi-

perplazisine yoğunlaşmıştır. Üroonkolojide kısıtlı veriler bulunmaktadır ve mevcut verilerin kanıt düzeyleri oldukça düşüktür. Ürogenital sistem tümörleri içerisinde böbrek, mesane ve prostat kanserleri ile ilgili çalışma mevcut iken testis tümörü, penis tümörü ve üretra tümörü ile ilgili kaydadeğer bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bölümde, ürolojik tümörlerde fitoterapi ile ilgili çalışmalar ışığında 'üroonkolojide fitoterapinin yeri' tartışılmaktadır.

2. Ürolojik kanserlerde fitoterapi

2.1. Böbrek kanseri

Renal Hücreli Karsinom (RHK) klinik bulgular ortaya çıktığında genellikle ileri evrede olmaktadır. Şimdiye kadar böbrek kanseri üzerine denenenen fitoterapi preparatları Mistletoe ekstraktı, Englerin, Kumarin, Lapakol, Bullatacin ve Bullatacinon, Annona-söz Asetogeninler, Bal' dır. Hiçbir preparatın böbrek kanserinde sağkalımı artırdığı ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır. Bunlar içerisinde üzerinde en çok çalışma bulunan preparat Mistletoe ekstraktıdır.

2.1.1. Mistletoe ekstraktı (Isador): Mistletoe hem sitostatik hem immüностimülatör aktiviteye sahip olduğu bildirilen Avrupa ökseotu bitkisi *Viscum Album*' ünün sıvı bir türevidir. Çeşitli çalışmalarda Iscador' ın antitümör etkisi araştırılmıştır. İleri evre pankreas kanseri ve renal hücreli karsinomlu insanlarda ciltaltı uygulanarak denenmiş ancak herhangi bir anti-tümoral etkisi görülememiştir (3,4). Hasta beyanları, ürünün kullanımı ile daha iyi bir yaşam kalitesi olduğunu ifade etmektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmamış olmasına rağmen Mistletoe ekstraktı Almanya ve İsviçre' deki kliniklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatta Almanya' da onkolojide en sık kullanılan tamamlayıcı tedavi stratejilerinden birisidir (5). Mistletoe ekstraktı kullanmakta olan hastalar, tümör üzerine kanıtlanmamış etkisinin olduğu, ateş, titreme, baş ağrısı ve cilt tahrişi gibi yan etkilerin görülebileceği konusunda uyarılmalıdır.

2.2. Prostat kanseri

Prostat hastalıklarında fitoterapi uygulamaları yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Ancak mevcut çalışmalar genellikle benign prostat hipertrofisi (BPH) ve prostatit ile ilgili ilgilidir (6). Prostat kanseri ile ilgili fitoterapi çalışmaları daha sınırlı durmaktadır. BPH'

Tablo 3. Prostat kanserinde fitoterapötik ajanların içeriği ve etki mekanizması (7)

Ajan	İçerik	Etki mekanizması
Yeşil çay	Epigallocatechin-3-gallate	Anti-inflamator MCM7 inhibisyonu
Kırmızı şarap	Resveratrol ve Piceatannol	Anjiogenez inhibisyonu Kaspas aktivasyonu Artmış hücrel apoptoz
Kırmızı yonca	Genistein ve Daidzein	TGF-1 inhibisyonu
Soya	Isoflavones	Anjiogenik Sitotoksik HDAC6-Hsp90 inhibisyonu
PC-SPES		

da fitoterapinin kullanılması temel olarak tedaviye yönelik iken, prostat kanseri ile ilgili çalışmalar daha çok prostat kanserinin önlenmesine yöneliktir. BPH ile ilgili 100' ün üzerinde preparat çalışılmış iken prostat kanseri ile ilgili sınırlı sayıda ürün (yeşil çay, kırmızı şarap, soya, kırmızı yonca ve PC-SPES) çalışılmıştır (7) (Tablo-3).

2.2.1. Yeşil çay (*Camellia sinensis*): Dünyada en çok tüketilen ikinci içecektir, ana bileşeni Epigallocatechin-3-gallattır. Antitümör mekanizmalarından biri soya ile benzer şekilde COX-219 enzimini inhibe eden ilaçlarla sinerjistik etkidir. Yüksek dereceli prostat intraepitelyal neoplazi (PİN) olan hastalar ile ilgili yapılan çift-kör plasebo kontrollü çalışmada 60 gönüllü yüksek dereceli PİN' e sahip olan hastaların 30' una günde 600 mg yeşil çay, diğer 30' una ise placebo verilmiş ve yeşil çay verilen grupta 1 yıllık takip sonunda 1 hastada (%3); placebo grubunda ise 9 hastada (%30) prostat kanseri olduğu tespit edilmiştir. Yeşil çayın prostat spesifik antijen üzerine etki etmediği görülmüştür. Çalışmanın sonucunda prostat kanseri için premalign lezyonları tedavi etmede yeşil çayın güvenli ve 'çok etkili' olduğu iddea edilmiştir. Çalışmada ayrıca yeşil çayın BPH' ya bağlı alt üriner sistem semptomlarını gidermede de etkili olduğu belirtilmiştir (8). Toplam 15 çalışmayı içeren güncel bir sistemik derleme çalışmasında bulgular yeşil çayın diğer çalışmaya benzer şekilde yüksek dereceli PİN olan insanlarda etkili koruyucu bir ajan olduğunu bildirilmiştir (9). Bunun aksine bir Japon serisinde yeşil çay ve prostat kanseri insidansı açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (10). Yeşil çay ile ilgili temel sorun çalışmalarda önerilen günlük alınacak miktarın yaklaşık 20 bardağa denk gelmesidir. Yeşil çayın, prostat kanseri tedavisinde etkinlik kanıtı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalardaki kısıtlamalar göz önüne alındığında, yeşil çayın prostat kanserinin önlenmesinde ve

tedavisinde bir rolü olup olmadığını belirlemek için daha iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.2. Kırmızı şarap: Kırmızı şarap, içerdiği resveratrol sayesinde anti-tümör etkisine (antioksidan, immünomodülatör, anti-androjenik, anti-enflamatuar ve anjiyogenez inhibitörü) sahiptir. Bu polifenol bileşiği, diğer alkollü içeceklerden ziyade özellikle kırmızı şarapta bulunur. Ayrıca, bu bileşik, hücresel düzeyde kaspazlar 3 ve 9' u aktive ederek, tümör hücrelerinde apoptozu artırma yeteneğine sahiptir. Bu nedenle bazı çalışmalarda sadece önleyici bir yaklaşım olarak değil, terapötik kullanımı da öne sürülmüştür. Tüm bunlara rağmen, kırmızı şarap ile prostat kanseri insidansı ilişkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kırmızı şarap harici günde bir bardaktan fazla alkol içen hastalarda prostat kanseri riski daha fazla görülmüştür (11). Bununla birlikte, diğer çalışmalar bir ilişki kanıtı bulamamışlardır (12). Kırmızı şarabın başka bir bileşeni olan Piceatannol'un, in vitro olarak neoplastik hücrelerin apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir (13).

2.2.3. Soya: Soyanın içerdiği genistein ve daidzein anti-anjiyojenik, sitotoksik, proliferasyon ve tümör invazyonu önleyici, apoptoz indüksiyonu ve COX-2 inhibisyonu etkilerine sahiptir. Ancak yapılan çalışmalarda prostat kanserli hastaların soya türevleriyle tedavi edilmesinde istatistiksel olarak anlamlı PSA düşüklüğü olmadığı rapor edilmiştir (14,15). Bununla birlikte prostat radyoterapisi alacak olan hastalarda radyasyondan hücre ölümü oranının artmasıyla sonuçlanan radiosensitizer rolü gösterilmiştir (16).

2.2.4. Kırmızı yonca: Genistein ve Daidzein bileşenlerini içeren kırmızı yoncanın PSA'yı % 30'dan daha fazla azalttığı görülmüştür ancak bunu destekleyen çalışmalar optimal bir metodolojik tasarıma sahip değildir. Hücre kültürlerinde, kırmızı yoncanın, TGF-1' in fonksiyonunu inhibe ederek prostat kanserinin geliştiği mikro ortamı değiştirebildiği öne sürülmüştür (17). Tüm bunlara rağmen kırmızı yoncanın prostat kanserini engellediği ile ilgili klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

2.3. Mesane kanseri

Mesane kanserinde fitoterapi ajan olarak bir çok ajan öne sürülmüştür ancak literatürde çalışmalar Sarımsak ekstraktı üzerine yoğunlaşmıştır.

2.3.1: Sarımsak ekstraktı: Sarımsak binlerce yıldır çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Sarımsağın ilaç niyeti ile ilk kullanımlarına eski Mısır, Yunanistan, Hindistan, Çin, Roma, Rusya ve Avrupa’ da rastlanmaktadır. Hipokrat sarımsağın kanser için kullanılmasını öneren ilk kişi olmuştur. Sarımsak *allium sativum*, *alliin*, *alliinaz*, *allisin*, *S-allil-sistein*, *dialildisülfid*, *dialiltrisülfid* ve *metilaliltrisülfid* içeren 100’ den fazla biyolojik metabolit barındırmaktadır. Sarımsak yağı, *alliin* olarak bilinen ve ezildiğinde *allisine* dönüştürülen bir amino asit içerir. *Allisin*, bazı kükürt içeren bileşiklerin prekürsörüdür ve *Allium sativum*’un lezzet, koku ve farmakolojik özelliklerinden sorumludur. *Allium sativum*da bulunan *dialiltrisülfid*, *dialildisülfür* ve *S-allil-sistein*’ in antikarsinogenik özelliklere sahip olduğu öne sürülmektedir. Bu sülfür bileşiklerin özellikle mesane kanserinde hücre döngüsünün durmasını tetiklediği ve kanser hücrelerinde apoptoz gerçekleştirdiği in-vitro çalışmalarda rapor edilmiştir (18). Sarımsak ekstraktının *sisplatin* ile karşılaştırıldığı hayvan çalışmasında, etki mekanizmalarını karşılaştırmak için doku mikroyarray analizi ve gen ağı analizi yapılmıştır. Çalışmada sarımsak ekstraktının hiçbir yan etki gözlenmeden, *sisplatinine* benzer in-vivo antikanser aktivitesine sahip olduğu ve her ikisinin de protein-DNA kompleksi düzeneğini hedefleyerek etki gösterdiği bildirilmiştir (19). Sarımsak ekstraktı şimdiye kadar mesane kanseri harici akciğer, meme, cilt, kolon, yemek borusu ve mide kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde denenmiştir ancak klinik çalışmalara yansiyacak tümör büyümesini engellediği ve sağkalımı artırdığına dair herhangi bir kanıt bulunamamaktadır.

3. Sonuç

Fitoterapötiklerin üriner sistem kanserlerinde terapötik kapasitesinin olduğuna dair büyük randomize çalışmalar ile desteklenmiş yeterli kanıtlar mevcut değildir. Mevcut çalışmaların çoğunluğu retrospektif niteliktedir ve küçük örneklem büyüklüklerine sahiptir. Tüm bu nedenlerden dolayı üriner sistem kanserlerinde fitoterapi ajanlarının kullanımı ile ilgili herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Kaynaklar

1. Ernst,E,Resch,KL,Mills,S,etal.1995. “Complementary Medicine-A Definition,” Br. J. Gen. Pract., 45:506.
2. Workshop on Alternative Medicine. Alternative Medicine: Expanding Medical Horizons. A Report to the National Institutes of Health on Alternative Medical Systems and Practices in the United States, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1992.

3. Friess, H, Berger, HG, Kunz, J, et al. 1996. "Treatment of Advanced Pancreatic Cancer with Mistletoe: Results of a Pilot Trial," *Anticancer Res.*, 16:915-920.
4. Kjaer, M. 1989. "Mistletoe (Iscador) Therapy in Downloaded from jpp.sagepub.com at univ masachusetts amherst on june 4, 2016 complementary and alternative medicine in oncology 239 stage iv renal adenocarcinoma. a phase ii study in patients with measurable lung metastases," *acta oncologica*, 28:489--494
5. Suttman H, Saar M, Ohlmann CH, Stöckle M, Kamradt J. Mistletoe extract for treatment of urological tumors]. *Urologe A*. 2012;51:1656-62.
6. Tacklind J, Macdonald R, Rutks I, Stanke JU, Wilt TJ. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012.
7. Morán E, Budía A, Broseta E, Boronat F. Phytotherapy in urology. Current scientific evidence of its application in benign prostatic hyperplasia and prostate adenocarcinoma. *Actas Urol Esp*. 2013;37:114-9
8. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, et al. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Research* 2006;66:1234--40.
9. Jacob SA, Khan TM, Lee LH¹. The Effect of Green Tea Consumption on Prostate Cancer Risk and Progression: A Systematic Review. *Nutr Cancer*. 2017;69:353-364.
10. Kikuchi N, Ohmori K, Shimazu T, Nakaya N, Kuriyama S, Nishino Y, et al. No association between green tea and prostate cancer risk in Japanese men: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer*. 2006;95:371---3.
11. Velicer CM, Kristal A, White E. Alcohol use and the risk of prostate cancer: results from the VITAL cohort study. *Nutr Cancer*. 2006;56:50---6.
12. Chao C, Haque R, Van Den Eeden SK, Caan BJ, Poon KY, Quinn VP. Red wine consumption and risk of prostate cancer: the California men's health study. *Int J Cancer*. 2009;126: 171-9.
13. Kim EJ, Park H, Park SY, Jun JG, Park JH. The grape component piceatannol induces apoptosis in DU145 human prostate cancer cells via the activation of extrinsic and intrinsic pathways. *J Med Food*. 2009;12:943---51.
14. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate*. 2004;59:141---7.
15. Adams KF, Chen C, Newton KM, Potter JD, Lampe JW. Soy isoflavones do not modulate prostate-specific antigen concentrations in older men in a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:644---8.
16. Gupta V, Zhang H, Banerjee S, Kong D, Raffoul J, Fazlul H, et al. Radiation-induced HIF-1_α cell survival pathway is inhibited by soy isoflavones in prostate cancer cells. *Int J Cancer*. 2009;124:1675---84.
17. Gray N, Liu X, Choi R, Blackman M, Arnold J. Endocrine-immune- paracrine interactions in prostate cells: a model for mechanistic studies of phytomedicines. *Cancer Prev Res*. 2009;2:134---42.
18. Shin, D.Y., G. Kim, H.J. Hwang, W. Kim and Y.H. Choi. Diallyl trisulfide-induced apoptosis of bladder cancer cells is caspase-dependent and regulated by PI3K/Akt and JNK pathways. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 37: 74--83, 2014.
19. Kim WT, Seo SP, Byun YJ, et al. The Anticancer Effects of Garlic Extracts on Bladder Cancer Compared to Cisplatin: A Common Mechanism of Action via Centromere Protein M. *Am J Chin Med*. 2018;4:689-705.

7

FİTOTERAPİ AJANLARIN EREKTİL DİSFONKSİYON TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Dr. Mazhar ORTAÇ, Dr. Gökhan ÇEVİK, Dr. Ateş KADIOĞLU

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) birinci basamak yöntem olarak kullanıma girmesini sağlamıştır. Ancak bu ilaçların bazı hastalarda kontrendike olması, başarı oranının diyabetik hastalarda veya radikal prostatektomi cerrahisinden sonra daha düşük 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 gös-

terilmiştir. Fitoterapi ile ilgili endüstrinin 2023 yılında 111milyar \$'lık bir hacme ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu amaçla son yıllarda yoğun olarak araştırma konusu olmaktadır (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yayınladığı raporda ise bitkisel ilaçların dünya ilaç pazarının %20 sini oluşturduğu, Avustralya, Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşayan insanların yaklaşık yarısının alternatif – tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin-den birini kullandığı ve bunlardan en sık kullanılanın bitkisel ilaçlar olduğunu bildirmiştir (6).

Literatürde ED tedavisinde kullanılan bir çok fitoterapi ajanı tanımlanmıştır. Etki mekanizması olarak bir çok yolak tanımlanmıştır. Bunlar arasında en sık nitrik oksit sentaz (NOS)-NO siklik guanozin monofosfat (cGMP), siklik adenosin monofosfat yolağı (cAMP), testosteron seviyesi, transforming growth faktör $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)/ Smad2 yolağı, oksidatif stres ve intraselüler Ca^{2+} konsantrasyonu üzerinden etkiledikleri gösterilmiştir. Bazı ajanların birden çok yolak üzerinde etki ettiği gösterilmiştir(7). Bu derleme kanıta dayalı tıp zemininde ED tedavisinde sık kullanılan etkinlik ve güvenirliliği klinik ve/veya preklinik çalışmalarla araştırılmış fitoteropatik ajanların değerlendirmesini içermektedir.

Ginseng(Panax)

Panax ginseng (Asya veya Kore ginseng) ve Panax quinquefolium (Amerikan ginseng) olarak bilinen bitki doğu geleneksel tıbbında yaklaşık 2000 yıldır kullanılırken dünyada en çok kullanılan ve araştırılan bitkisel ilaçların başında gelmektedir. Özellikle hipertansiyon, diyabet, kanser ve asteni gibi hastalıkların tedavisinde yaygın kullanılmıştır(8). Ginsenozid ve saponin glikozid asıl aktif birleşenleridir. Panax Ginseng bitkinin durumuna göre taze ginseng (<4 yaş), beyaz ginseng (4-6 yaş) ve asıl afrodisyak etkiye sahip olan red ginseng (> 6 yaş, kuru) olarak 3 gruba ayrılmaktadır (9).

Ginsengin etkinliğinin değerlendirildiği 7 randomize plasebo kontrollü çalışmadan oluşan 24-70 yaş arası, toplam 363 hastanın dahil edildiği bir meta-analize yayınlanmıştır. Çalışmanın analizinde, 3 çalışmada psikojenik ED, 1 çalışmada organik ED, 3 çalışmada mikst ED olan hasta grubu değerlendirilirken, tedavi süresi 4- 12 hafta, ginseng dozu 600-1000 mg x 3/gün olarak belirlenmiştir. Meta-analiz sonucuna göre ginseng kullanan grubun plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağladığı, subgrup analizinde ise sadece psikojenik ED olan hastalarda plaseboya göre anlamlı üstünlük sağladığı gösterilmiştir. Ginsengin optimum tedavi

dozu net olarak belirlenemezken, hafif gastrointestinal şikayetlerin yan etki olarak görüldüğü gösterilmiştir(10).

Fakat 2018 yılında yayınlanan 3 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği meta-analizde toplam 140 ginseng ve 96 plasebo kullanan ED'lu hasta çalışmaya dahil edilmiş. Sorgulama formu olarak IIEF-5 kullanıldığı çalışmaların analizinde, Ginsengin ED tedavisinde plaseboya göre anlamlı üstün olduğu gösterilmiştir(11).

Ginsengin etki mekanizması hala net olarak bilinmemektedir. Fakat yapılan hayvan çalışmalarında ginseng etkisinin kavernozaal düz kaslarda NO seviyesini artırarak kavernozaal relaksasyon yapabileceği gösterilmiştir(12). Ginsengin kavernozaal doku üzerinde ki etkisinin araştırıldığı bir hayvan çalışmasında, sıçanlar kontrol grubu, metabolik sendromu+ salin tedavisi alan grup ve metabolik sendrom + ginseng tedavisi alan grup şeklinde 3'e ayrılmışlardır. On iki haftalık tedavi sonucunda ginseng alan grupta intrakavernozaal basıncın (ICP) ve düz kas oranlarının salin alan gruba göre daha yüksek olduğu, kontrol grubu ile benzer olduğu gösterilirken, TGF- β 1 düzeylerinin ise ginseg grubunda istatistiksel anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir(13).

Ginsengin aktif bileşeni olan ginsenosidin ayrıştırılması ve ED tedavisinde kullanılabilecek en etkin bileşeni tanımlamak amacıyla yakın zamanda yapılan bir çalışmada Rg1, Re, Rf, Rb1, Rc, Rb2, Rf, Rk3, Rh4, S-Rg3, R-Rg3, Rk1, ve Rg5 olmak üzere toplam 13 farklı ginsenosid çeşidi tanımlanmıştır. Nadir bulunan ginsenosidler olarak tanımlanan Rk1, Rk3, Rh4 ve Rg5'in etkinliğinin daha fazla ve PDE5A aktivitelerinin daha yüksek olduğu, eNOS miktarını artırdıkları gösterilmiştir(14).

Rg3'ün etkinliğinin diyabetik farelerde değerlendirildiği çalışmada, fareler kontrol, diyabetik kontrol, diyabetik +10mg/kg rg3 ve diyabetik+100mg/kg rg3 olarak 4 gruba ayrılmıştır. Toplam 3 aylık tedavi sonrası, intrakavernozaal basınç(ICP) ölçümü, apoptozis ve anti-oksidan aktivite değerlendirilmiş. Sonuç olarak doz bağımlı olarak rg3 ile ICP, düz kas, nNOS artışı sağlanırken apoptozisin azaldığı gösterilmiştir(15).

Ginsegin organik kaynaklı ED tedavisindeki etkinliğini literatürde sık işlenen bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, çalışma dizaynı ile ilgili sorunlar, retrospektif ve subjektif değerlendirmeler nedeniyle çalışmaların kanıt düzeyi öneri derecesine ulaşamamaktadır. Bu bitkisel tedavinin etkinliğinin net olarak ortaya konması için geniş hasta serilerinin olduğu prospektif randomize plasebo kontrollü ve iyi kurgulanmış çalışmalara gereksinim vardır.

Ginkgo biloba

Ginkgo ağacı dünya üzerindeki en eski bitki olup yaklaşık 150 milyon yıllık bir geçmişi bulunmaktadır(16). Ginkgo bilobanın ana etki mekanizması vasorelaksasyon olarak gösterilmiştir. Bu nedenle periferik damar hastalığı, Alzheimer, demans, azalmış serebral ve okuler kan akımı gibi kronik vasküler yetmezlik olan hastalıklarda kullanılabileceği gösterilmiştir. Amerika’da kognitif bozukluklarda en fazla kullanılan ek tedavi yöntemidir(17). Ginkgo yaprak ekstresinde Flavonoid glikozitler (%24) ve terpen laktonlardan (%6) oluşan 2 ana bioaktif içerik bulunmaktadır. Ginkgo yaprak ekstresinin önerilen günlük dozu 150 mg olup kronik hastalıklarda minimum 8 hafta kullanımı önerilmektedir(18).

Ginkgo biloba antioksidan, antiplatelet, antihipoksik ve mikrosirküler düzenleyici bir mekanizmaya da sahiptir. Antioksidan etkisini direkt serbest radikal temizleyici ve antioksidan enzimleri artırarak serbest radikal oluşumunun azaltılması şeklinde göstermektedir. Bu etkiden primer olarak flavonoidler (quercetin ve kaempferol) ve terpenoidler (ginkgolides ve bilobalide) sorumludur. Flavonoidler ve terpenoidler hidroksil radikali (OH), peroksil radikali(ROO) ve superoksit anyonunu süpürerek direkt etki gösterirken, antioksidan enzimler olan süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz, katalaz ve hemoksijenazı artırarak indirekt etki gösterir (17).

Ginkgo bilobanın kognitif fonksiyonları düzenleyici etkisi ise MAO enzim inhibisyonu ile santral sinir sisteminde noradrenalin ve serotonin salınımını artırarak yaptığı gösterilmiştir(19). Fakat 28 çalışmadan oluşan meta-analizde sağlıklı bireylerde ginkgo biloba kullanımının kognitif fonksiyonlar üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir(20). Ginkgo bilobanın seksüel fonksiyonlar üzerindeki etkisi ise beyin ve genital bölge kan akımı arttırması ve NO biyoyararlanımını arttırması üzerinden olabileceği gösterilmiştir(21).

Ginkgonun özellikle anti-depresan bağlı ED tedavisinde kullanımı ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur. Fakat 2013 yılında yayınlanan Cochrane very tabanına göre bu hastalarda kullanımı ile ilgili plaseboyla arasından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir(22).

Wu Y. ve ark yakın zamanda bilateral kavernozaal sinir hasarı yapılan sıçanlarda ginkgo biloba kullanımının erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisinin incelendiği, NOS, ICP ve düz kas oranlarının değerlendirildiği çalışmada; Ginkgo biloba kullanılan grupta ICP kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Kavernozaal doku incelenmesinde ise tedavi grubunda nNOS miktarı, düz kas oranları daha yüksek iken apoptotik indeks ve kollajen miktarının daha az olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmaya göre gingo bilobanın kavernozaal doku üzerinde koruyucu etkisi olduğu ve erektil fonksiyonları düzeltebileceği sonucuna varılmıştır(23).

Epimedium yaprak ekstresi

Epimedium Berberidaceae ailesinin bir üyesi olup, *E. grandifloem* ve *E. Sagittatum* seksüel disfonksiyon tedavisinde kullanılan türlerdir. Epimedium ekstreğinin major bileşenlerini flavonol glikozitler (icariin,epimidin A,B,C) oluşturur(24). İcariin, epimedin C 'den sonra epimediumun içinde en fazla bulunan ve ereksiyonu sağlayan major flavonoid glikozittir ($3.04 \pm 0.30g/100g$). Anjiogenezi VEGF'den bağımsız olarak aktive etmektedir. Ekstraselüler sinyal-düzenleyici kinaz (ERK) ve serin / treonin kinaz (Akt) yolağının aktivasyonu ve tirozin kinaz aşırı ekspresyonunu sağlayarak anjiogenezi doza bağımlı indükler(12).

İcariinin bu etkisinin dışında PDE5 enzimini spesifik olarak inhibe ettiği gösterilmiştir(25). İcariinin PDE5 A1,A2 ve A3 enzimi için IC50 değerleri sırasıyla 1.0, 0.75, ve 1.1 μM olarak bulunmuştur (26). Bu değerler sildenafil sitrat için sırasıyla 1.20, 2.83, ve 2.28 nM olarak saptanmıştır. Sildenafil sitratın icariinden en az 373 kat daha fazla etkiye sahip olduğu hesaplanmıştır. İcariinin yapısal modifikasyonu ile PDE5i etkisini artırdığı gösterilmiştir(25).

İcariin insan kavernozaal dokusunda eNOS ve NO miktarını artırdığı aynı zamanda kaspaz 3 ekspresyonunu azalttığı ve apoptozisi engellediği gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise ICP ve nNOS miktarlarını artırdığı gösterilmiştir.

Yakın zamanda Shindel A. ve ark.nın yaptığı, bilateral kaverozaal sinir hasarı sonrası İcariin ile tedavi edilen sıçanlarda erektil fonksiyonların ve kavernozaal doku değişikliklerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaya göre; İcariin alan grupta ICP daha yüksek olduğu, nNOS ve e NOS miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği apoptozisin ise azaldığı gösterilmiştir(27).

Liu T v ark. ise benzer bir çalışma ile diyabetik farelerde İcariinin erektil fonksiyonlar üzerinde ki etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada sıçanlar kontrol, diyabetik kontrol ve icariin ile tedavi edilen diyabetik tedavi grubu şeklinde ayrılmışlardır. Çalışmanın sonucunda icariin alan grupta ICP basıncın, düz kas/ kollagen oranlarının ve nNOS miktarlarının diyabetik kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu TGF β 1/ Smad2 yolağında ise down- regulasyon olduğu gösterilmiştir. Çalışma sonucunda icarinin penil hemodinamiyi koruduğu ve ereksiyon fonksiyonlarında anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir(28). Ayrıca hayvan deneyinde icariin ile mesenkimal stem hücrelerin diyabetik farelerde ICP artışını sağladığı, düz kası koruduğu ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir(29).

Epimediumun klinik kullanımı ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmadığından ED tedavisinde etkinliği net değildir. Mevcut çalışmalar ise hasta sayısının az olduğu vaka sunumları şeklindedir.

Lepimedium meyenii (Maca)

Uzun yıllardır geleneksel tıpta erkek cinsel sağlığı ve infertilite için kullanılan bitkisel tedavi yöntemidir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber spermatogenesis ve cinsel istek üzerinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Gonzales GF ve ark. yaptığı çalışmada toplam 45 sağlıklı erkek 12 hafta boyunca Maca ile tedavi edilirken diğer grup plaseboya ile takip edilip, cinsel istek açısından subjektif ölçüm ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda maca alan grupta %42 oranında cinsel istekte artış olduğu saptanırken plasebo grubunda her hangi bir artış olmadığı görülmüştür(30).

Maca etkisinin değerlendirildiği meta-analizde toplam 4 randomize plasebo kontrollü çalışmanın dahil etme kriterlerini taşıdığı, bu çalışmaların sadece bir tanesinin ED olan hastalarda yapıldığı ve IIEF ile değerlendirildiği görülmüştür. Bu çalışmada toplam 50 Hafif ED olan hasta 12 hafta boyunca günlük 2400 mg Maca ile tedavi edilirken 36 hasta ise plasebo ile takip edilmiştir. Çalışma sonunda maca ile tedavi edilen grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı IIEF artışı elde edildiği gösterilmiştir(31).

Tribulus terrestris

Diğer bitkisel tedaviler gibi Tribulus terrestris (TT) uzun zamandır 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(32). Etki mekanizması net olarak bilinmemekle beraber bazı hayvan deneylerinde testosteron seviyesini artırarak erektile kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat insan çalışmalarında testosteron artırıcı etkisi ortaya konamamıştır(33).

Son zamanlarda Kam SC ve ark TT'in tavşan korpuz kavernoza üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Toplam 40 tavşan 1 ay boyunca TT ile tedavi edilmiş olup, tedavisi sonrası ICP ve kavernoza dokuda cAMP ve cGMP seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonunda TT alan grupta ICP istatistiksel olarak anlamlı olarak yükseldiği, cAMP ve cGMP ekspresyonlarında da artış sağlandığı gösterilmiştir(34).

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 subgrup analizine EF domain dışında tüm skorlarda (Genel memnuniyet $p<0.05$, Orgazm $p<0.05$, istek $p<0.05$, cinsel ilişki menunniyeti $p<0.05$, 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(35).

Sonuç olarak TT ereksiyon üzerinde direkt etkisi olmasa bile net olarak ortaya konamayan bir mekanizma ile seksüel fonksiyonları düzeltebileceği gösterilmiştir.

Sonuç

Alternatif – tamamlayıcı tıp alanında kullanılan tedavi yöntemlerinden olan bitkisel ilaaların etki mekanizmaları hala net olarak ortaya konmasada, insanlarda genel bir iyilik hali sağladığı gösterilmiştir. ED tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak ise etki mekanizması üzerinde hayvan deneyleri olmasına rağmen benzer iyi dizayn edilmiş çalışmalar henüz kliniğe yansımamıştır. Bu tedavi yönteminin rutin kliniğe yansması için preklinik- deneysel araştırmaların yanında iyi dizayn edilmiş prospektif randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

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. J Sex Med. 2010;7(1 Pt 2):524-40.
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. Shergis JL, Zhang AL, Zhou W, Xue CC. Panax ginseng in randomised controlled trials: a systematic review. *Phytother Res*. 2013;27(7):949-65.
9. Coon JT, Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf*. 2002;25(5):323-44.
10. Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Lee YC, Ernst E. Red ginseng for treating erectile dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(4):444-50.
11. Borrelli F, Colalto C, Delfino DV, Iriti M, Izzo AA. Herbal Dietary Supplements for Erectile Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs*. 2018;78(6):643-73.
12. Shamloul R. Natural aphrodisiacs. *J Sex Med*. 2010;7(1 Pt 1):39-49.
13. Kim SD, Kim YJ, Huh JS, Kim SW, Sohn DW. Improvement of erectile function by Korean red ginseng (Panax ginseng) in a male rat model of metabolic syndrome. *Asian J Androl*. 2013;15(3):395-9.
14. Ying A, Yu QT, Guo L, Zhang WS, Liu JF, Li Y, et al. Structural-Activity Relationship of Ginsenosides from Steamed Ginseng in the Treatment of Erectile Dysfunction. *Am J Chin Med*. 2018;46(1):137-55.
15. Liu T, Peng YF, Jia C, Yang BH, Tao X, Li J, et al. Ginsenoside Rg3 improves erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med*. 2015;12(3):611-20.
16. Al-Yahya AA, Al-Majed AA, Al-Bekairi AM, Al-Shabanah OA, Qureshi S. Studies on the reproductive, cytological and biochemical toxicity of Ginkgo Biloba in Swiss albino mice. *J Ethnopharmacol*. 2006;107(2):222-8.
17. Mahadevan S, Park Y. Multifaceted therapeutic benefits of Ginkgo biloba L.: chemistry, efficacy, safety, and uses. *J Food Sci*. 2008;73(1):R14-9.
18. Diamond BJ, Shiflett SC, Feiweil N, Matheis RJ, Noskin O, Richards JA, et al. Ginkgo biloba extract: mechanisms and clinical indications. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(5):668-78.
19. Fehske CJ, Leuner K, Muller WE. Ginkgo biloba extract (EGb761) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacol Res*. 2009;60(1):68-73.
20. Laws KR, Sweetnam H, Kondel TK. Is Ginkgo biloba a cognitive enhancer in healthy individuals? A meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2012;27(6):527-33.
21. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba extracts: a review of the pharmacokinetics of the active ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(9):727-49.
22. Taylor MJ, Rudkin L, Bullemor-Day P, Lubin J, Chukwujekwu C, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD003382.
23. Wu YN, Liao CH, Chen KC, Liu SP, Chiang HS. Effect of Ginkgo biloba Extract (EGb-761) on Recovery of Erectile Dysfunction in Bilateral Cavernous Nerve Injury Rat Model. *Urology*. 2015;85(5):1214 e7- e15.
24. Shen P, Guo BL, Gong Y, Hong DY, Hong Y, Yong EL. Taxonomic, genetic, chemical and estrogenic characteristics of Epimedium species. *Phytochemistry*. 2007;68(10):1448-58.
25. Dell'Agli M, Galli GV, Dal Cero E, Belluti F, Matera R, Zironi E, et al. Potent inhibition of human phosphodiesterase-5 by icariin derivatives. *J Nat Prod*. 2008;71(9):1513-7.
26. Ning H, Xin ZC, Lin G, Banie L, Lue TF, Lin CS. Effects of icariin on phosphodiesterase-5 activity in vitro and cyclic guanosine monophosphate level in cavernous smooth muscle cells. *Urology*. 2006;68(6):1350-4.
27. Shindel AW, Xin ZC, Lin G, Fandel TM, Huang YC, Banie L, et al. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (Epimedium spp.) in vitro and in vivo. *J Sex Med*. 2010;7(4 Pt 1):1518-28.
28. Liu T, Xin H, Li WR, Zhou F, Li GY, Gong YQ, et al. Effects of icariin on improving erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sex Med*. 2011;8(10):2761-72.

29. Wang X, Liu C, Xu Y, Chen P, Shen Y, Xu Y, et al. Combination of mesenchymal stem cell injection with icariin for the treatment of diabetes-associated erectile dysfunction. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174145.
30. Gonzales GF, Cordova A, Vega K, Chung A, Villena A, Gonez C, et al. Effect of *Lepidium meyenii* (MACA) on sexual desire and its absent relationship with serum testosterone levels in adult healthy men. *Andrologia*. 2002;34(6):367-72.
31. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:44.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.

8

ERKEK İNFERTİLİTESİNDE FİTOTERAPİNİN YERİ

Dr. Halil Lütfi CANAT

GİRİŞ

Düzenli ve korunmasız ilişkiye rağmen bir yıl boyunca gebelik oluşmaması duruma infertilite denilmektedir. Fertilite sorununda erkeğe bağlı nedenler yaklaşık %50 oranında görülmekte olup bu erkeklerin %30-40'ında herhangi bir patoloji saptanamamaktadır ve idiyopatik infertilite olarak tanımlanmaktadır. İdiyopatik erkek infertilitesinde sıklıkla sperm konsantrasyonu, hareketi ve morfolojisi anormal bulunmaktadır. Bu grup hastalarda ampirik olarak hormonal tedaviler (aromataz inhibitörleri, östrojen reseptör blokerleri, gonadotropinler) ve antioksidan takviyeleri kullanılmaktadır. Son yıllarda birçok hastalıkta olduğu gibi erkek infertilitesinin ampirik tedavisinde de tamamlayıcı tedavi yöntemlerinden biri olan fitoterapiden yararlanılmaktadır. İngiltere'den yapılan bir çalışmada infertilite nedeniyle sağlık kuruluşuna başvuran kadınların %63' , erkeklerin %25'i tamamlayıcı tıp uygulamalarına kayıtsız kalmadıklarını belirtmiştir. Kanada'dan yapılan benzer bir çalışmada ise infertilite merkezine başvuran 500 erkekten %31'i bir veya daha fazla tamamlayıcı tedavi aldığını, tamamlayıcı tedavi alanların %63'ünün antioksidan vitamin ve mineral takviyeleri aldığı belirtilmiştir. Prospektif kohort bir çalışmada ABD'de fertilite nedeniyle çiftlerin %17'sinin fitoterapötik ajanlardan faydalandığı raporlanmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü fitoterapinin tanımını şu şekilde yapmıştır: Hastalıklardan korunmak ve tedaviyi desteklemek amacı ile tıbbi etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış bitkiler, onların etkin maddelerini taşıyan kısımları ve/veya bir işlem yoluyla elde edilmiş doğal ürünleri ile bunlardan hareketle hazırlanarak standardize edilmiş farmasötik formlar (tablet, kapsül, vs) kullanılarak yapılan uygulamadır. Bu uzun tanımda vurgulanması gereken iki önemli husustan birincisi fitoterapinin ‘tıbbi etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış’ ajanlarla yapılması; diğeri de ‘standardize edilmiş’ ajanlarla yapılmasıdır.

Bitkisel ajanların erkek infertilitesinde hangi mekanizma ile etkili olduğu konusunda kesin açıklanan bir mekanizma yoktur. Ancak birçok çalışmanın sonucuna göre antioksidatif mekanizmanın öne çıktığı görülmektedir. Diğer olası mekanizmalar ise antienflamatuar, antiödematöz ve hormonal etkilerdir. Güncel konvansiyonel tıpta; vitamin ve minerallerden oluşan antioksidan tedavilerin erkek fertilitesine etkisi kanıtlanmıştır ve idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde önerilmektedir. Fitoterapötik ajanlarla yapılan çalışmaların çoğunda içerdikleri antioksidan vitamin ve mineraller aracılığıyla fertiliteye katkı sağladıkları gösterilmiştir. Bu nedenle yazının bundan sonraki kısmında seminal sıvıdaki antioksidatif mekanizmalardan ve kanıta dayalı zeminde erkek infertilitesine katkı sağlayan vitamin ve minerallerden bahsedilecek olup son olarak erkek infertilitesinin tedavisinde dünya üzerinde yaygın olarak kullanılan, etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiş fitoterapi ajanlarına örnekler verilecektir.

Erkek İnfertilitesinde Fitoterapi Ajanlarının Etki Mekanizmaları

Erkek faktörüne bağlı olan subfertilite vakalarının %30-80’inin, oksidatif stresin yaptığı hasara bağlı olduğu belirtilmektedir. İdiyopatik infertilitesi olan erkeklerde fertil erkeklere göre semendeki oksidatif parametrelerin anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve oksidatif parametreler ile DNA fragmentasyon düzeyi arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir. Serbest oksijen radikallerinin seminal sıvıdaki artışında günümüze kadar tesbit edilen çevresel faktörler; yüksek ısı, elektromanyetik radyasyon, pestisitler, ilerlemiş yaş, alkol ve sigara kullanımı, stres, obezite, kötü beslenme, enfeksiyonlar, otoimmünite ve kronik hastalıklardır. Bu çevresel faktörlerin etkisi ile seminal sıvıda artan abnormal spermatozoalar ve lökositler, ortamdaki serbest oksijen radikallerinin en önemli kaynağını oluşturmaktadır.

Serbest oksijen radikalleri iki yolla infertiliteye sebep olmaktadır: Birincisi sperm membranında yaptığı hasar ile sperm motilitesini ve spermin oosite bağlanmasını bozması, diğeri de sperm DNA'sında yaptığı direkt hasardır. Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta antioksidan sistemler olarak bilinen; serbest radikalleri nötralize eden veya serbest radikal hasarlarını onarmaya yardımcı olan moleküller bulunmaktadır. İnsanlardaki antioksidatif sistemler; enzimatik ve non-enzimatik yollarla çalışmaktadır. Enzimatik olan yolağa; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon transferaz, mitokondriyal sitokrom oksidaz, hidroperoksidaz gibi enzimler rol alırken non-enzimatik yolağa melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, hemogloblin, ferritin, bilirubin, glutatyon, sistein, metiyonin, ürat, laktoferrin, albümin, askorbat ve flavonoidler gibi maddeler etkin görev almaktadır. Antioksidan sistemlerin serbest oksijen radikali üreten abnormal spermatozoalardan spermi koruduğu, lökositlerin ürettiği serbest oksijen radikallerini temizlediği, DNA kırıklarını önlediği ve erken sperm olgunlaşmasını engellediği gösterilmiştir.

Son yıllarda serbest oksijen radikali kaynaklı sperm fonksiyonlarındaki bozulmanın ve sperm DNA fragmantasyonundaki artışın, oral antioksidan kullanımı ile düşürülmesi tartışılmaya başlanmıştır. Cochrane veritabanı analizine göre; L-karnitin, koenzim Q10, çinko, E vitamini, C vitamini, folik asit ve selenyum erkek infertilitesinin çeşitli aşamalarına etkisi olan antioksidanlardır. Bu nedenle idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılacak olan antioksidan takviyelerin veya fitoterapi ajanlarının içeriğinde bu vitamin ve minerallerin yer alması uygun olacaktır. Aşağıdaki bölümde bu antioksidan maddelerle son yıllarda yapılan iyi dizayn edilmiş randomize kontrollü çalışmalara örnekler verilmiştir.

Kanıtı Dayalı Zeminde Erkek İnfertilitesinde Etkili Olduğu Gösterilen Antioksidanlar

L-karnitin, serbest yağ asidi metabolizmasında ve glukoz oksidasyonunda görev alan doğal bir aminoasittir. L-karnitin ile tedavi edilen idiyopatik oligoastenezospermik hastalarda malondialdehid düzeyinde azalma olduğu, ayrıca sperm motilite ve morfolojisinde anlamlı düzelme izlendiği gösterilmiştir. Erkek fertilitesine etkisi antioksidan (katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz'da artış) ve antiapoptotik (Bcl 2 ekspresyonunda artış) özellikleri ile olmaktadır. Vücutta en fazla bulunduğu yer epididimin kaput kısmıdır ve burada spermin fertilizasyon yeteneğini kazanmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca Sertoli hücrelerinde glukoz alımını uyararak testiküler sperm maturasyonunda görev almaktadır.

Yapılan bir metaanalizde; idiyopatik oligoastenozospermik 678 hastanın verilerine göre L-karnitin ile tedavi edilen hastalarda spontan gebelik oranında anlamlı artış olduğu, total sperm motilitesinde ve progresif motil sperm sayısında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı artış olduğu belirtilmiştir. Başka bir derlemede 54 çalışmanın verileri analiz edilmiş; karnitin tedavisi ile sperm sayı, hareketlilik ve morfolojisinde anlamlı iyileşme sağlandığı gösterilmiştir. Güncel Cochrane veritabanı analizinde; erkek faktörüne bağlı infertilite nedeni ile yardımcı üreme tekniklerin kullanılacağı çiftlerde işlem öncesi L-karnitin kullanımının sperm sayısı ve hareketliliği ile gebelik oranlarında anlamlı artış sağladığı belirtilmiştir.

Koenzim Q10, ubikinon ailesine ait, yağda çözünebilen ve vücutta bütün hücre zarlarında yer alan bir moleküldür. Sperm hücresinin iç mitokondri zarında bulunur ve hücre için enerji sağlayan elektron taşıma zincirinin protein olmayan tek bileşenidir. Aynı zamanda serbest oksijen radikali oluşumunu azaltarak antioksidan etkinliği vardır. Yapılan iki randomize, plasebo kontrollü çalışmada, açıklanamayan infertilitede koenzim Q10 ve indirgenmiş formu olan ubiquinol'un sperm dansitesi, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı düzelme sağladığı rapor edilmiştir. Başka bir metaanalizde koenzim Q10 tedavisinin sperm parametreleri ve gebelik oranlarına etkisini incelenmiş; tedavi ile sperm sayı ve hareketliliğinde artış sağlandığı, ancak canlı doğum veya gebelik oranlarında değişiklik olmadığı belirtilmiştir. İdiyopatik oligoastenoteratozoospermik 212 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada koenzim Q10 tedavisi ile sperm konsantrasyonu, motilitesi ve morfolojisinde anlamlı iyileşme olduğu bunun yanı sıra testosteron düzeylerinde de anlamlı artış yaptığı gösterilmiştir. Güncel Cochrane veritabanı analizinde; koenzim Q10 tedavisi ile sperm hareketliliği ve sayısında anlamlı iyileşme olduğu bildirilmiştir.

E vitamini, tokoferol ailesine ait yağda çözünen bir vitamindir. Serbest radikallerin lipid peroksidasyonu ile neden olduğu hücre membran hasarını önlemede ve diğer antioksidanların aktivitesini düzenlemede önemli rol oynar. Ayrıca DNA fragmentasyonunu düzelttiği ve spermatozoanın zona pellicuda'ya bağlanmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir. İnfertil erkeklerde seminal sıvıdaki E vitamini düzeyinin azalma eğiliminde olduğu ve diyetle alımı ile seminal parametrelerde düzelme sağladığı epidemiyolojik verilerle desteklenmektedir. Koenzim Q10 ve C vitamini ile birlikte alındığında sperm sayısı ve motilitesi yanında gebelik oranlarında da anlamlı artış yaptığı gösterilmiştir. Güncel Cochrane veritabanı analizinde; E vitamini tedavisi ile DNA fragmentasyonunda azalma sağlandığı, canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında artış sağlandığı bildirilmiştir.

C vitamini, esansiyel, suda çözünen güçlü bir antioksidandır. Kollajen ve proteoglikan sentezinde rol oynar ve interselüler matriks komponentlerinden biridir. Se-

minal plazmadaki konsantrasyonu serumdakinden yaklaşık 10 kat daha fazladır ve seminal plazmadaki toplam antioksidan kapasitenin yaklaşık %65'ine katkı sağlar. Seminal C vitamini düzeyi ile semen parametreleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı, 46 fertil ve 55 infertil hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, infertil hastaların seminal C vitamini düzeyinin anlamlı oranda düşük olduğu saptanmış, seminal C vitamini düzeyi ile sperm morfolojisi arasında anlamlı korelasyon olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada; ilk ICSI başarısızlığı sonrasında yüksek DNA hasarı olan (TUNEL >%15) 38 erkek hastaya iki ay boyunca C vitamini (1g/gün) ve E vitamini (1g/gün) kombinasyonu verilmiştir. Bunların 29'unda DNA hasarı azalmış olup (TUNEL <%10 veya TUNEL'de >%10'den fazla düşüş) bu hastalara ikinci ICSI denemesi yapılmıştır. Sonuç olarak klinik gebelik (%48.2 vs %6.9) ve implantasyonda (%19.6 vs %2.2) anlamlı artış olduğu rapor edilmiştir. Güncel Cochrane veritabanı analizinde; C ve E vitamini kombinasyonlarının sperm DNA fragmentasyonunu azalttığı; C vitamininin E vitamini ve diğer antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sperm sayı ve hareketliliğini artırdığı belirtilmiştir.

Folik asit, B grubu vitaminlerden birisi olup DNA sentezi ve RNA transferinde görev alır. Güçlü bir antioksidan olan glutatyon oluşumunda ve metiyonin oluşumunda önemli rol oynar. Serbest oksijen radikallerini bağlayarak inaktif hale getirir. Lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücre zarını ve DNA'yı serbest oksijen radikallerinden korur. Seminal plazmadaki düşük folik asit konsantrasyonu artmış sperm DNA hasarı ile koreledir. Subfertil hastalardaki folik asit takviyesi ile yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmada sadece sperm konsantrasyonunda artış sağladığı, motilite ve morfolojiye etkili olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada yardımla üreme tekniklerinde folik asit kullanıldığında gebelik oranlarında anlamlı artış olduğu gösterilmiştir. Cochrane veritabanı analizinde; folik asitin infertil erkeklerde sperm konsantrasyonunda artış yaptığı belirtilmiştir.

Çinko, birçok önemli mekanizmada katalitik ve regülatör özellikler gösteren bir iyonudur. Glutatyon peroksidaz regülatörü, süperoksit dismutaz için kofaktör, NADPH oksidaz inhibitörü gibi özellikleri ile güçlü bir antioksidandır. DNA yapımı ve protein sentezinde rol alan çok sayıda enzimin esansiyel kofaktörüdür. Ayrıca testiküler steroidogenezi, testis gelişiminde, spermatozoanın oksijen kullanımında, nükleer kromatin kümelenmesinde, akrozom reaksiyonunda, akrosin aktivitesinde, sperm kromatin stabilizasyonunda, testosterondan dihidrotestosteron oluşumunda önemli rol oynar. Çinko tedavisinin sperm parametreleri üzerine etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada astenozoosermisi olan 100 hasta değerlendirilmiş, tedavi sonunda çinko alan grupta sperm sayısı ve hareketliliği ile fertilizasyon kapasitesinde anlamlı artış, antisperm antikor düzeylerinde ise anlamlı azalma gözlemlendiği

bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 103 fertil, 107 infertil hastada seminal plazma çinko düzeyleri karşılaştırılmış ve infertil hastalarda seminal plazma çinko düzeylerinin daha düşük olduğu, seminal plazma çinko düzeyi ile sperm sayısı, motilitesi ve canlılığı arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmiştir. Cochrane veritabanı analizinde; infertil erkeklere çinko takviyesinin canlı doğum ve klinik gebelik oranlarında anlamlı artış sağladığı belirtilmektedir.

Selenyum, toprakta saf ya da inorganik bileşikler halinde bulunan bir ametaldir. Hücre zarını oksidatif hasardan koruyan glutatyon peroksidaz enziminin katalitik merkezinin aktif bölgesinde yer almaktadır. Ayrıca normal testiküler gelişim, spermatogenezis ve sperm kapasitasyon sürecinde gerekli olan bir elementtir. Selenyumun 468 infertil hastada değerlendirildiği bir çalışmada hem sperm konsantrasyonu, hem motilite, hem de morfolojide anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, selenyumun erkek infertilitesinde diğer antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sinerjistik olarak pozitif etki ettiği ve selenyum eksikliğinin sperm sayı ve motilitesindeki bozulmaya neden olabileceği belirtilmektedir. Cochrane veritabanı analizinde de selenyum tedavisinin sperm sayı ve hareketlilik parametrelerinde anlamlı iyileşme sağladığı belirtilmiştir.

Omega 3 yağ asitleri, vücut için gerekli olan ama vücudun üretemediği yağ asitleridir. Bu nedenle besinlerle alınamadığı durumlarda gıda takviyeleri ile alınmaları gerekmektedir. Temel Omega-3 yağ asitleri; Alfa-linolenik asit (ALA), Eikosapentaenoik asit (EPA) ve Dokosaheksaenoik asit (DHA)'dır. Hücre membranının çift tabakalı lipid yapısı, ortamda bulunan bu yağ asitleri sayesinde oluşur. Yağ asitleri membran akışkanlığını etkileyerek spermatozoanın başarılı fertilizasyonunu ve sperm-oosit füzyonunu kolaylaştırır. Ayrıca bu yağ asitlerinin semen kalitesi üzerine etkisi, omega-3'ün antioksidatif etkisinden de kaynaklanmaktadır. Antioksidatif etkisi; süperoksit üretiminde azalma ve glutatyon peroksidazda artış yoluyla olur. Omega 3'ün hücre membranındaki seviyesi azalırsa membran akışkanlığındaki bozulma sonucu sperm-oosit füzyonunda fonksiyonel hasar oluşmaktadır.

Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, 238 idiyopatik oligoastenoteratozoospermik infertil erkek iki gruba randomize edilmiştir (22). Bir gruba EPA ve DHA, diğer gruba plasebo verilmiştir. 32 haftanın sonunda omega-3 yağ asitleri verilen grupta sperm sayısında, motilitesinde ve morfolojisinde anlamlı düzelme olduğu görülmüştür. Bu çalışmada Omega-3'ün süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesini anlamlı olarak yükselttiği gösterilmiştir. Güncel bir metaanalizde, infertil hastalara verilen Omega 3 takviyesinin seminal DHA konsantrasyonu ve sperm motilitesini anlamlı olarak artırdığı (RR 5.82, 95% CI [2.91, 8.72], $p < 0.0001$) rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada; varikoseli olan 92 infertil erkek, varikoseli olmayan 99 infertil

erkek ve 95 fertil erkeğin spermatozoalarındaki Omega 3 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Varikoseli olan infertil erkeklerde diğer gruplara göre daha düşük omega-3 düzeyleri ve daha yüksek omega-6 / omega-3 oranları saptanmıştır. Ayrıca varikoseli olan infertil erkeklerde varikozel derecesinin ve sperm DNA hasarının azalmış Omega-3 düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cochrane veritabanı analizinde de Omega 3 takviyesinin sperm DNA fragmantasyonunu azalttığı belirtilmiştir.

Erkek İnfertilitesinde Etkili Olduğu Gösterilen Fitoterapötik Ajanlar

Crocus sativus (Safran)

Iridaceae ailesinden olup Türkiye dışında İran, Hindistan, Çin ve Cezayir’de yetiştirilmektedir. Antioksidan etkisi içerdiği karotenoidler aracılığıyla olmaktadır. Genitoüriner hastalıklar, hepatobiliyer hastalıklar ve depresif bozukluklarda geçmişten bu yana kullanılmaktadır. Oksitosik ve afrodizyak etkileri de mevcuttur. Deneyisel çalışmalarda sperm parametrelerinde anlamlı iyileşme göstermesi üzerine erkek infertilitesinde klinik kullanıma girmiştir. Ratlarla yapılan bir çalışmada DNA hasarına, kromatin anomalilerine ve sperm membran bütünlüğüne karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. İdiyopatik infertilitesi olan 52 hastaya üç ay boyunca haftada üç kez 50mg safran ekstresi verilen bir çalışmada sperm morfolojisinde ve hareketinde anlamlı düzelme izlenmiştir. Antioksidan etkisi dışında kan testosteron düzeyini artırarak da erkek infertilitesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Cinnamomum zeylanicum (Tarçın)

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan tarçın, içerdiği sinnamaldehit ile güçlü bir serbest radikal süpürücüsüdür. Antidiyabetik, antimikrobiyal, antineoplastik, anti-enflamatuar ve nöroprotektif özellikleri vardır. Bu etkilerinin yanısıra çeşitli hayvan çalışmalarında da sperm parametrelerinde anlamlı düzelme yaptığı rapor edilmiştir. Türkiye’den yapılan bir çalışmada sağlıklı Wistar ratlarına verilen tarçın kabuğu yağının testiküler malondialdehid, glutatyon, glutatyon peroksidaz ve katalaz düzeyini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada sperm sayı ve hareketinde anlamlı artış yaptığı ve seminifer tübül çaplarında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Antioksidan etkinliği dışında tarçının nitrik oksit salınımını artırdığı bilinmektedir. Nitrik oksitin GnRH düzeylerini artırması nedeniyle testosteron düzeyinde dolaylı olarak artışa neden olduğu rapor edilmektedir.

Cucurbita pepo (Kabak çekirdeği)

Geleneksel tıpta önemli yeri olan kabak çekirdeği; proteinler, fitosteroller, yağ asitleri, karotenoidler, E vitamin, çinko ve selenyumdan oldukça zengindir. İmmünomodülasyon, ateroskleroz, hipertansiyon ve benign prostat hiperplazisine olan etkileri bilinmektedir. Sperm motilitesi için elzem olan putresin, spermidine ve spermin'in prekürsörü olan arginin aminoasidini yüksek oranda içermesi ile antioksidan etkileri dışında erkek infertilitesine bu yönüyle de katkı sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca siklofosfamid uygulaması sonrası testis ve epididimde görülen istenmeyen etkilerin geri dönüşünü sağladığı, kandaki antioksidan kapasitede artış sağladığı, sperm sayısı, hareket ve morfolojisinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Nigella sativa (Çörek otu)

Güçlü tarihsel ve inançsal özellikleri ile Ortadoğu ve Uzakdoğu'da geleneksel tıbbın önemli ajanlarından biri olmuştur. Özellikle romatizmal hastalıklar, respiratuar hastalıklar ve erkek seksüel disfonksiyonunda yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. İçeriğindeki timokinon ve karvakrol ile semende serbest oksijen radikal nötralizasyonu yapmaktadır. Omega 3 yağ asitlerinden zengin olması nedeniyle testosteron sentezindeki anahtar enzimlerden biri olan beta hidroksisteroit dehidrogenaz'ın aktivitesini artırmaktadır. Ayrıca reproduktif organların fonksiyonunda önemli rolleri olan çinko, bakır ve magnezyumdan oldukça zengindir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada oligoastenoteratozoospermik infertil erkeklere iki ay çörek out yağı ekstresi verilmiştir. Plaseboya kıyasla sperm sayısı, hareket ve morfolojisinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.

Punica granatum (Nar)

Ülkemiz dışında birçok Akdeniz ülkesinde, İran'da ve Hindistan'da yaygın olarak yetiştirilmektedir. İçeriğindeki tanin, fenol ve flavonoidler ile oksidatif hasardan koruyucu etkileri vardır. Ayrıca nar alımı sonrası kandaki askorbik asit ve elajik asit düzeylerinde artış olmakta, oksidatif DNA hasarı önlenmekte ve buy olla seminal parametrelerde düzelme sağladığı düşünülmektedir. Başka bir major bileşik olan quercetin'in de sperm kalitesini artırdığı yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Nar ekstresi ile yapılan deneysel bir çalışmada iskemi-reperfüzyon modeli uygulanmış olup semen parametreleri ve testosteron düzeyleri araştırılmıştır. Nar ekstresi

verilen grupta seminifer tubül morfolojileri, sperm sayısı ve viabilitesi ve testosteron düzeylerinde anlamlı düzelme olduğu gösterilmiştir.

Sesamum indicum (Susam)

Susam tohumu bilinen en eski yağlı tohum bitkilerinden biridir. Doymamış yağ asidi ve tokoferollerden zengin olması; antitümörojenik, antiöstrojen ve antioksidan etkilerinin temelini oluşturur. Birçok deneysel çalışmada sperm sayı, hareket ve viabilitesinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Bir klinik çalışmada 25 infertil erkeğe verilen susam ekstresinin sperm sayı ve hareketinde anlamlı artış sağladığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, spermatogenezdeki düzelmenin hipotalamus-hipofiz-testis aksındaki etkisi aracılığıyla olduğu rapor edilmiştir.

Tribulus terrestris (Demir diken)

Özellikle Çin ve İran geleneksel tıbbında çok çeşitli hastalıkların tedavisinde eski tarihlerden bu yana kullanılmıştır. Diüretik, immünomodülatör, antidiabetik, antienflamatuar, analjezik, antibakteriel özellikleri başta olmak üzere çok sayıda farmakolojik aktiviteleri mevcuttur. İçeriğindeki protodiosin ile testosteron düzeyini etkileyerek libido ve seksüel aktiviteyi artırmaktadır. Yine içeriğindeki bir takım eser elementler aracılığıyla (kalsiyum, çinko) cAMP düzeyini artırdığı gösterilmiştir. Sperm sayısı, morfolojisi ve hareketini artırdığına dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Güncel bir çalışmada anormal semen parametreleri olan 65 infertil erkeğe demir diken ekstresi verilerek semen parametreleri, vücut yağ oranı ve steroid hormon düzeylerindeki değişimler araştırılmıştır. Sonuç olarak vücut yağ oranında azalma, dihidrotestosteron düzeyinde artış, sperm sayı ve hareketinde artış saptanmıştır.

Mucuna pruriens (Kadife fasulye)

Dünyanın tropikal ve subtropikal bölgelerinde yaygın olarak yetişen proteinden zengin bu bitki, yaklaşık 5000 yıldır Hindistan geleneksel tıbbında kullanılmaktadır. Erkek infertilitesi dışında Parkinson hastalığı ve artrit tedavilerinde de kullanılmaktadır. İçeriğindeki L-DOPA sayesinde serbest oksijen radikallerinde azalma, apoptozisin düzenlenmesi ve germinal hücrelerin sayısında artış, sperm parametrelerinde düzelme yaptığı çeşitli deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Kadife fasulye yapılan bir klinik çalışmada 180 infertil hastaya 3 ay süreyle bu bitkinin tohumu verilmiş ve

sonuç olarak seminal parametrelerde anlamlı düzelme ve erkek üreme sistemi hormonlarının kararlı bir şekilde dengede kaldığı gösterilmiştir.

Zingiber officinale (Zencefil)

Antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri ile tüm dünyada yaygın olarak kullanılan bir fitoterapi ajanıdır. Yapılan deneysel çalışmalarda sperm parametrelerinde anlamlı düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Randomize plasebo kontrollü 100 infertil erkeğin dahil edildiği bir çalışmada 3 ay boyunca zencefil verilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır. Üç ayın sonunda seminal parametrelerde plasebo ile anlamlı farklılık gözlemlenmemiş ancak sperm DNA fragmentasyonunda zencefil alan grupta anlamlı olarak azalma görüldüğü raporlanmıştır.

Panax ginseng (Kore ginseng)

Kore’de yaygın olarak kullanılan bu ginseng’in birçok kanser tedavisinde, hipertansiyonda, Alzheimer hastalığında, diabette ve seksüel fonksiyon bozukluğunda etkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli hayvan çalışmalarında da sperm parametrelerine olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir. Bu katkıların özellikle antioksidan özelliklerinden ve hipotalamo-pituiter-testis aksında yaptığı düzenlemeden kaynaklandığı gösterilmiştir. Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada varikoseli olan 80 infertil erkek üç ay Kore ginsengi kullanmıştır. Sonuç olarak varikosektomi sonrası Kore ginsengi alan hastalarda plaseboya göre sperm sayısı, hareket ve morfolojisinde anlamlı düzelme olduğu ve herhangi bir istenmeyen olay yaşanmadığı belirtilmiştir.

SONUÇ

Bitkisel ajanlar antik çağlardan günümüze kadar infertilitenin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde infertil çiftlerin yaklaşık üçte birinin bitkisel ajanlardan faydalandığı, farklı ülkelerden yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Yukarıda bahsedilen bitkisel ajanlar, tüm dünyada infertilite üzerine etkinliği gösterilip çok sayıda çalışma yapılan ve sperm parametrelerinde anlamlı iyileşmeler yaptığı gösterilen örneklerdir. Bazılarının hangi mekanizma ile etkili olduğu tam olarak kanıtlanamasa da çoğunun yukarıda bahsedilen ve kanıta dayalı zeminde yeri olan antioksidan vitamin ve mineraller aracılığıyla etkili olduğu bilinmektedir. Günümüzde popülaritesinin giderek arttığı göz önünde bulundurularak

bu ve buna benzer bitkisel ajanların gerek etkinliği gerek güvenilirliği açısından iyi dizayn edilmiş sistematik çalışmalar yapılmalıdır. Bu çalışmaların sonucunda erkek infertilitésinin tedavisinde fitoterapinin günümüz modern tıbbına bir alternatif değil ancak iyi bir tamamlayıcı olabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Turek PJ. Male reproductive physiology. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, Editor: Wein AJ. Philadelphia: Saunders, 2012;591-615
2. Jung, J. H., Seo, J. T. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: Promise or panacea? Clinical and Experimental Reproductive Medicine, 2014;41:108-114.
3. Oehninger, S., Franken, D.R., Ombelet, W. PSperm functional tests. Fertility and Sterility, 2014;102:1528-1533.
4. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007 Jun;22(6):1506-12.
5. Zini A, Fischer MA, Nam RK, Jarvi K. Use of alternative and hormonal therapies in male infertility. Urology. 2004 Jan;63(1):141-3.
6. Smith, J. F., Eisenberg, M. L., Millstein, S. G., Nachtigall, R. D., Shindel, A. W., Wing, H., et al. Infertility Outcomes Program Project Group. The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: Data from a prospective cohort in the United States. Fertility and Sterility, 2010;93:2169-2174.
7. Tahvilzadeh M, Hajimahmoodi M, Toliyat T, Karimi M, Rahimi R. An evidence-based approach to medicinal plants for the treatment of sperm abnormalities in traditional Persian medicine. Andrologia. 2016 Oct;48(8):860-79.
8. Nejatbakhsh F, Shirbeigi L, Rahimi R, Abolhassani H. Review of local herbal compounds found in the Iranian traditional medicine known to optimise male fertility. Andrologia. 2016 Oct;48(8):850-9.
9. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(12):CD007411.
10. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. Human Reproduction Update 2008;14(3): 243-58.
11. Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Kocak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk?. Fertility and Sterility 2013;99(5):1211-5.
12. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczek J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Central European Journal of Urology 2013;66(7):60-7.
13. Shiva M, Gautam AK, Verma Y, Shivgotra V, Doshi H, Kumar S. Association between sperm quality, oxidative stress, and seminal antioxidant activity. Clinical Biochemistry 2011;44(4):319-24.
14. Yu B, Huang Z. Variations in Antioxidant Genes and Male Infertility. Biomed Res Int. 2015;2015:513196.
15. Roy VK, Verma R, Krishna A. Carnitine-mediated antioxidant enzyme activity and Bcl2 expression involves peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α in mouse testis. Reprod Fertil Dev. 2017 Jun;29(6):1057-1063.
16. Nada EA, El Taieb MA, Ibrahim HM, Al Saied AE. Efficacy of tamoxifen and l carnitine on sperm ultrastructure and seminal oxidative stress in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. Andrologia. 2015 Sep;47(7):801-10.

17. Shang XJ, Wang LL, Mo DS, Cai HC, Zheng DD, Zhou YZ. Effect and safety of L-carnitine in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: a systematic review. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015 Jan;21(1):65-73.
18. Lombardo F, Sansone A, Romanelli F, Paoli D, Gandini I, Lenzi a. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview *Asian J Androl*. 2011;13:690-7.
19. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2012; 188:526-31.
20. Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. 2014; 46:177-83.
21. Lafuente R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Sep;30(9):1147-56.
22. Safarinejad MR. Efficacy of Coenzyme Q10 on Semen Parameters, Sperm Function and Reproductive Hormones in Infertile Men. *J Urol*. 2009; 182: 237- 248.
23. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Thoukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online* 2010 Jun;20(6):711-23.
24. Kobori Y, Ota S, Sato R, et al. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. *Arch Ital Urol Androl*. 2014; 86:1-4.
25. Linster CL, Van Schaftingen E. Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J*. 2007; 274:1-22.
26. Lewis SE, Sterling ES, Young IS, et al. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 1997;67: 142- 7.
27. Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *J Clin Biochem Nutr*. 2009;45(2): 144- 9.
28. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2005;20(9):2590-4.
29. Goszcz K, Deakin SJ, Duthie GG, Stewart D, Leslie SJ, Megson IL. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? *Front Cardiovasc Med*. 2015 Jul 6;2:29.
30. Boxmeer JC, Smit M, Utomo E, Romijn JC, Eijkemans MJC, Lindemans J, et al. Low folate in seminal plasma is associated with increased sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 2009;92(2):548- 556.
31. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulphate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;77 (3):491-8.
32. Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. Aust NZ. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *J Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;47(3):216-21.
33. Marreiro DD, Cruz KJ, Morais JB, Beserra JB, Severo JS, de Oliveira AR. Zinc and Oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2017 Mar 29;6(2).
34. Ebisch IMW, Thomas CMG, Peters WHM, Braat DDM and Steegers-Theunissen RPM. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Hum Reprod Update*. 2007;13: 163- 174.
35. Omu AE, Dasthi H, Al- Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Aug;79(2):179-84.
36. Ursini F, Maiorino M, Brigelius-Flohe R, Aumann K.D, Roveri A, Schomburg D, et al. The diversity of glutathione peroxidases. *Meth Enzymol*. 1995; 252: 38–53.
37. Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *J Urol*. 2009;181(2): 741- 51.

38. Pieczyńska J, Grajeta H². The role of selenium in human conception and pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2015 Jan;29:31-8.
39. Lenzi A, Gandini L, Maresca V, Rago R, Sgro P et al. Fatty acid composition of spermatozoa and immature germ cells. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 226–31.
40. Mazza M, Pomponi M, Janiri L, Brià P, Mazza S. Omega3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 12–26.
41. Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Alberó P, Gadea J, Landeras J. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med.* 2016 Dec;62(6):387-395.
42. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoterospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011; 43: 38–47
43. Hosseini B, Nourmohamadi M, Hajipour S, Taghizadeh M, Asemi Z, Keshavarz SA, Jafarnejad S. The Effect of Omega-3 Fatty Acids, EPA, and/or DHA on Male Infertility: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Diet Suppl.* 2018 Feb 16:1-12.
44. Tang LX, Yuan DJ, Wang QL, Jiang F, Guo J, Tang YG, Zheng LX, Kang JX. Association of decreased spermatozoa omega-3 fatty acid levels and increased oxidative DNA damage with varicocele in infertile men: a case control study. *Reprod Fertil Dev.* 2016 Apr;28(5):648-54.
45. Javadi B., Sahebkar, A., & Emami, S. A. A survey on saffron in major Islamic traditional medicine books. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2013; 16, 1–11.
46. Asadi, M. H., Zafari, F., Sarveazad, A., Abbasi, M., Safa, M., Koruji, M., ... Alizadeh Miran, R. Saffron improves epididymal sperm parameters in rats exposed to cadmium. *Nephrourology* 2014; 6, e12125.
47. Sakr, S. A., Zowail, M. E., & Marzouk, A. M. Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) on sodium valproate induced cytogenetic and testicular alterations in albino rats. *Anatomy & Cell Biology*, 2014; 47, 171–179
48. Mardani, M., Vaez, A., & Razavi, Sh. Effect of saffron on rat sperm chromatin integrity. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2014; 12, 343–350.
49. Heidary, M., Vahhabi, S., Reza Nejadi, J., Delfan, B., Birjandi, M., Kaviani, H., & Givrad, S. Effect of saffron on semen parameters of infertile men. *Urology Journal*, 2008; 5, 255–259.
50. Modaresi, M., Mesripour, M., Asadi Margh Maleki, M., & Hamedanian, M. Effect of Saffron (*Crocus sativus*) extract on level of FSH, LH and testosterone in mice. *ZUMS Journal*, 2008; 16, 11–17.
51. Rao, P. V., Gan, S. H. Cinnamon: A multifaceted medicinal plant. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2014, 642942.
52. Khaki, A. Effect of *Cinnamomum zeylanicum* on spermatogenesis. *Iran Red Crescent Medical Journal*, 2015; 17, e18668.
53. Yuce, A., Türk, G., Ceribasi, S., Sonmez, M., Ciftci, M., & Guven, M. Effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) bark oil on testicular antioxidant values, apoptotic germ cell and sperm quality. *Andrologia*, 2013; 45, 248–255.
54. Elgawish, R. A. R., Abdelrazek, H. M. A. Effects of lead acetate on testicular function and caspase-3 expression with respect to the protective effect of cinnamon in albino rats. *Toxicology Reports*, 2014; 1, 795– 801.
55. Fruhwirth GO, Hermetter A. Seeds and oil of the Styrian oil pumpkin: components and biological activities. *Eur J Lipid Sci Technol* 2007;109:1128–1140.
56. Stevenson DG, Eller FJ, Wang L, Jane JL, Wang T, Inglett GE. Oil and tocopherol content and composition of pumpkin seed oil in 12 cultivars. *J Agric Food Chem* 2007;55:4005–4013.
57. Abuelgassim AO, Al-showayman SI. The effect of pumpkin (*Cucurbita pepo* L) seeds and L-arginine supplementation on serum lipid concentrations in atherogenic rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2011 Oct 2;9(1):131-7

58. Aghaei S, Nikzad H, Taghizadeh M, Tameh AA, Taherian A, Moravveji A. Protective effect of pumpkin seed extract on sperm characteristics, biochemical parameters and epididymal histology in adult male rats treated with cyclophosphamide. *Andrologia*. 2014 Oct;46(8):927-35.
59. Salem, M. L. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International Immunopharmacology*, 2005; 5, 1749–1770.
60. Mohajeri, D., & Kaffashi Elahi, R. Effects of *Nigella sativa* on heatinduced testis damage in mouse. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2015; 116, 264–269.
61. Kolahdooz, M., Nasri, S., Modarres, S. Z., Kianbakht, S., & Huseini, H. F. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 2014;21, 901–905.
62. Al-Olayan, E. M., El-Khadragy, M. F., Metwally, D. M., & Abdel Moneim, A. E. Protective effects of pomegranate (*Punica granatum*) juice on testes against carbontetrachloride intoxication in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2014;14, 164.
63. Turk, G., Sonmez, M., Sönmez, M., Çeribaşı, A. O., Yüce, A., & Ateşşahin, A. Attenuation of cyclosporine A-induced testicular and spermatozoal damages associated with oxidative stress by ellagic acid. *International Immunopharmacology*, 2010;10, 177–182.
64. Taepongsorat, L., Tangpraputgul, P., Kitana, N., & Malaivijitnond, S. Stimulating effects of quercetin on sperm quality and reproductive organs in adult male rats. *Asian Journal of Andrology*, 2008;10, 249–258.
65. Beigi Boroujeni M, Shahrokhi SS, Birjandi M, Abbaszadeh A, Beyranvand F, Hamoleh S, Zandbaf Z, Gholami M. Effects of pomegranate peel extract on histopathology, testosterone levels and sperm of testicular torsion-detorsion induced in adult Wistar rats. *J Complement Integr Med*. 2017 Jul 22;14(4)
66. Abbasi, Z., Fatemi Tabatabaei, S. R., Barati, F., Mazaheri, Y., & Morovati, H. The effects of sesame oil on some reproductive parameters of male rats. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2013;15, 94–99.
67. Amini Mahabadi, J., Hassani Bafrani, H., Nikzad, H., Taherian, A., & Salehi, M. Effect of diet contains sesame seed on adult wistar rat testis. *International Journal of Morphology*, 2013; 31, 197–202.
68. Khani, B., Bidgoli, S. R., Moattar, F., & Hassani, H. Effect of sesame on sperm quality of infertile men. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2013;18, 184–187.
69. Ashamu, E. A., Salawu, E. O., Oyewo, O. O., Alhassan, A. W., Alamu, O. A., & Adegoke, A. A. Efficacy of vitamin C and ethanolic extract of *Sesamum indicum* in promoting fertility in male Wistar rats. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 2010; 3, 11–14.
70. Chhatre, S., Nesari, T., Somani, G., Kanchan, D., & Sathaye, S. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacognosy Reviews*, 2014;8, 45–51.
71. Hemalatha, S., Hari, R. Fertility enhancing effect of saponin rich butanol extracts of *Tribulus terrestris* fruits in male albino rats. *IJPCR*, 2015;7, 36–43.
72. Keshtmand, Z., Oryan, Sh., Ghanbari, A., & Khazaei, M. Protective effect of *Tribulus terrestris* hydroalcoholic extract against cisplatininduced cytotoxicity on sperm parameters in male mice. *International Journal of Morphology*, 2014;32, 551–557.
73. Salgado RM, Marques-Silva MH, Gonçalves E, Mathias AC, Aguiar JG, Wolff P. Effect of oral administration of *Tribulus terrestris* extract on semen quality and body fat index of infertile men. *Andrologia*. 2017 Jun;49(5).
74. Lampariello, L. R., Cortelazzo, A., Guerranti, R., Sticozzi, C., & Valacchi, G. The magic velvet bean of *mucuna pruriens*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2012;2, 331–339.
75. Singh, A. R., Singh, K., & Shekhawat, P. S. Spermicidal activity and antifertility activity of ethanolic extract of *Withania somnifera* in male albino rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2013;21, 227–232.
76. Suresh, S., Prithiviraj, E., Lakshmi, N. V., Ganesh, M. K., Ganesh, L., & Prakash, S. Effect of *Mucuna pruriens* (Linn.) on mitochondrial dysfunction and DNA damage in epididymal sperm of streptozotocin induced diabetic rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013;145, 32–41.

77. Gupta A, Mahdi AA, Ahmad MK, Shukla KK, Bansal N, Jaiswer SP, Shankhwar SN. A proton NMR study of the effect of *Mucuna pruriens* on seminal plasma metabolites of infertile males. *J Pharm Biomed Anal.* 2011 Jul 15;55(5):1060-6.
78. Rahmani, A. H., Shabrmi, F. M., & Aly, S. M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 2014;6, 125–136.
79. Hosseini J, Mardi Mamaghani A, Hosseinifar H, Sadighi Gilani MA, Dadkhah F, Sepidarkish M. The influence of ginger (*Zingiber officinale*) on human sperm quality and DNA fragmentation: A double-blind randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016 Aug;14(8):533-40
80. Vogler BK, Pittler MH, Ernst E. The efficacy of ginseng. A systematic review of randomised clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:567-575.
81. Hong B, Ji YH, Hong JH, Nam KY, Ahn TY. A doubleblind crossover study evaluating the efficacy of Korean red ginseng in patients with erectile dysfunction: a preliminary report. *J Urol* 2002;168:2070-2073.
82. Park JS, Hwang SY, Lee WS, Yu KW, Paek KY, Hwang BY, et al. The therapeutic effect of tissue cultured root of wild *Panax ginseng* C.A. Mayer on spermatogenetic disorder. *Arch Pharm Res* 2006;29:800-807.
83. Zhang H, Zhou Q, Li X, Zhao W, Wang Y, Liu H, et al. Ginsenoside Re promotes human sperm capacitation through nitric oxide-dependent pathway. *Mol Reprod Dev* 2007;74:497-501.
84. Park HJ, Choe S, Park NC. Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Chin J Integr Med.* 2016 Jul;22(7):490-5.

9

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA FİTOTERAPİ

Dr. Mete ÇEK

I. Genel Bilgiler

Üriner enfeksiyonlar, en sık rastlanan toplum kökenli enfeksiyonlardan olup özellikle kadın hastaların %20-30'unda 6 ay içinde nüks etmekte, bu yönüyle de gerek tedavi maliyeti, gerekse işgücü kaybı açısından topluma maliyeti yüksek olmaktadır. Alt üriner sistem enfeksiyonları yaşam kalitesini olumsuz etkilerden üst üriner sistem enfeksiyonlarından kaynaklanan septik komplikasyonlar, %1-3 arasında mortaliteye neden olabilmektedir.

Antibiyotik tedavisinin maliyet, direnç gelişimi, kollateral etki olarak adlandırılan çevre üzerine olumsuz etkilerinin yanı sıra kişisel flora üzerinde de olumsuz etkileri olmaktadır. Bu etkiler zaman zaman hasta memnuniyetsizliğine dönüşerek hastaların tedaviyi bırakmasına da yol açmaktadır. Öte yandan yineleyen enfeksiyonlar için genellikle önerilen profilaksi uygulamalarında da standart yokluğu dikkati çekmektedir. Yine bakteri gösterilemeyen «sistit» olgularının varlığı da antibiyotik kullanımının sorgulanmasına yol açmaktadır.

Bu tablo ışığında üriner enfeksiyonlarda semptomları hafifletme, semptomatik yinelemelerin sıklığını azaltma amacıyla fitoterapi uygulanması, günümüzde gitgide artan sıklıkta benimsenmektedir. Bu yaklaşımın ayrıca yan etkilerinin azlığı, maliyetinin düşük olması ve hasta uyumunun daha yüksek olması gibi avantajları da bulunmaktadır.

II. Üriner Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Fitoterapötik Ajanların Etki Mekanizmaları

Başka açılardan sağlıklı olan kadınlarda geleneksel olarak yineleyen üriner enfeksiyonların önlenmesi amacıyla fitoterapiye başvurulduğu bilinmektedir. Bu uygulamanın yararlı olduğunu gösteren klinik çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalardaki yöntemlerin farklılığı, çalışma tasımlarının farklılığı ve kullanılan bileşimlerin heterojenitesi gibi nedenlerle fitoterapinin yineleyen üriner enfeksiyonların önlenmesi konusundaki etkinliği halen tartışmalıdır. Bununla birlikte, kullanılan başlıca ajanların etki mekanizmaları bilinmektedir. Bu etkiler şunlardır:

1) Akualetik/Diüretik etki

Bu etki çay kahve gibi maddelerde glomerüler filtrasyonda artış, hindiba, kamo-mil ve ıhlamurda sodyum ve klorür ekskresyonunda artış, mısır püskülü ve ayrık otunda osmotik basıçta yükselme ve alkolde ise antidiüretik hormonda azalma mekanizmalarıyla ortaya çıkmaktadır. Ancak renal yetmezlik ve diyabet gibi bozukluklarda tüm bitkisel diüretiklerin kontrendike olduğu unutulmamalıdır.

2) Antimikrobik/Antiseptik etki

3) Bu etkiyi gösteren değişik meddeler ve bunları içeren birçok fitoterapötik ajan vardır. Örnek olarak hidrokinonlar (ayı üzümü), çucu yağlar (ardıç, civanperçemi/kandil çiçeği), usnik asit (old man's beard), yaban mersini (cranberry) sayılabilir. Bunların arasında yaban mersininin üropatojenlerin mesane mukozasına adhezyonunu önlediği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir.

4) Yatıştırıcı (Demulcent) etki

Bu etki mukozanın reaksiyonunun yatıştırılması, baskılanması ve bu yolla enflamasyonun ve irritasyonun azalması şeklinde açıklanabilir. Mısır püskülü, ayrık otu, hatmi, karaağaç ve kortizol yarı ömrünün uzamasına yol açan meyan kökü bu gruptadır.

5) Uyuşturucu (Anodyne)/Antispazmodik etki

Ağrının azalması yönünde etki eden başlıca ajanlar gelincikgillerden corydalis formosa, Polinezya kökenli kavakava ve Hint tütünüdür.

Salisilik asit üzerinden etkisini gösteren söğüt, kortizol yarı ömrünü uzatarak etki gösteren meyan kökü ile karaciğer üzerinden etkili olan zerdeçal, yabani Hint elmesi ve kamomil ise enflamasyon modülasyonu yoluyla etkili olur.

6) İmmün uyarıcı etki

Ekinezya ve bazı mantarlar, makrofaj aktivitesini arttırarak immünomodülasyon üzerinde etkili olur. Centenella asiatica ve gotu kola gibi bitkiler ise tonik bitkiler olarak adlandırılır ve bağ dokusu desteği ve sinir sistemi toniği etkilerinden yararlanılır.

III. Kılavuzlar ve Cochrane Verileri

Üriner enfeksiyonların tedavisi ile ilgili son Cochrane değerlendirmeleri şu bulguları içermektedir:

Yineleyen üriner enfeksiyonlarının akut fazında geleneksel Çin bitkisel ilaçları gerek antibiyotiklerle gerekse yalnız başlarına yararlı olabilir ve tedavi sonrası yinelemeleri altı ay kadar önleyebilir. Öte yandan yaban mersini kullanımında çok sayıda hastanın tedaviyi bırakması ve üriner enfeksiyonların önlenmesine ilişkin kanıtların zayıflığı nedeniyle nedeniyle bu madde, üriner enfeksiyonların önlenmesi amacıyla önerilemez. Yine Cochrane incelemeleri, probiyotiklerin plaseboya üstünlüğünün bulunmadığını göstermektedir.

EAU Kılavuzları: Özellikle cranberry (yaban mersini) kullanımının üriner enfeksiyon yinelemelerini azalttığını gösteren bazı çalışmaların varlığına karşılık tüm bulgular bir havuzda toplanarak değerlendirildiğinde, EAU kılavuzlarına girecek kadar güçlü bir etki saptanmamıştır. Bunun dışında EAU kılavuzları, üriner enfeksiyonların tedavisinde fitoterapötiklerin kullanımına değinmemektedir.

IV. Antibiyotik Dışı Tedavi Seçenekleri

Üriner enfeksiyonların tedavisinde söz konusu olan çeşitli antibiyotik dışı seçenekler bulunmaktadır. Bunların başlıcaları “cranberry”, probiyotikler, Çin bitkisel ilaçları ve D-Mannozdur. Ancak yineleme riskini anlamlı ölçüde azaltacak ideal bir bileşim henüz tanımlanmamıştır. “Cranberry” ekstrelerinin E. Coli’nin ürotelyal hücrelere adhezyonunu azalttığı gösterilmiştir, ancak gerek işlenme sırasında etkin maddelerin kısmen kaybolması, gerekse etkin olduğu yerdeki gerçek konsantrasyonunun bilinmemesi nedeniyle kullanımı, kılavuzlarda yüksek öneri düzeylerine ulaşmamaktadır. Yine patojenlerin ürotelyal hücrelere adherensini kısıtlayan Betula spp. (bırch), Orthosiphon stamineus (Java tea) and Urtica spp. (nettles) gibi bitki ekstraktları ile üriner kateterlerde mikrobiyal kolonizasyonu azaltan, solidago, orthosiphon, birch and cranberry ekstresi karışımı da bu grupta sayılabilir.

V. Risk Faktörleri ve Tedavi Seçimi

Risk faktörlerinin değerlendirilmesi hem yeni nükslerin öngörülebilmesini, hem de hastaya göre tedavi yaklaşımının planlanabilmesini sağlar. Örneğin konstipasyonu olan bir hastanın bu durumunun yeni üriner enfeksiyonların gelişmesi bakımından bir risk oluşturduğu konusunda bilgilendirilmesi gibi. Böyle bir hastanın, bağırsak işlevlerini düzenleyen bir Fitoterapötik ile tedavi edilmesi yararlı olur. Benzer biçimde cinsel aktiviteden sonra üriner enfeksiyon atakları geçiren bir hastanın E. Coli'nin ürotelyuma adhezyonunu önleyen ajanlarla tedavi edilmesi uygun olur.

Üriner enfeksiyonlarla mücadelede risk faktörlerini gözeten bir yaklaşım şunları içermelidir:

- 1) Konstipasyonun düzeltilmesi yoluyla intestinal rezervuardaki bakteri yükünün azaltılması
- 2) Perineden üretra ve mesaneye E. Coli geçişinin azaltılması
- 3) Üropatojenlerin ürotelyuma adhezyonunu kısıtlanması
- 4) Hücreiçi bakteri topluluklarına karşı immün sistemin harekete geçirilmesi

VI. Prostatit ve Fitoterapi

Prostatitin bakteriyel olmayan formlarının (Kategori III) tedavisinde birçok değişik ajanın yanı sıra Fitoterapötik ajanlar da kullanılmıştır. Bunların başlıcaları “quercetin”, Pollen ekstreleri olan “Cernitin” ve “Saw palmetto”dur (“Serenoa repens” adıyla da bilinir).

Quercetin

Bir flavonoid olup elma, şarap ve soğanda bol miktarda olmak üzere böğürtlen cinsi meyvalar, çay, dereotu, turp ve kişnişte bulunur. Ayrıca antioksidan, antienflamatuar ve nöroprotektif etkisi vardır. Quercetin ile semptom skorunda iyileşme, EPS’de lökosit sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (Shoskes). Günlük oral dozu 1,000 mg’dır; bunun yaklaşık %60’ı emilir.

Pollen ekstresi Cernitin

Organik olarak yetiştirilmiş, özellikle seçilmiş bitki gruplarının polenlerinden hazırlanmaktadır. Etki mekanizmalarının antienflamatuar, düz kas relaksasyonu, prostatik androjen mekanizması üzerine ve prostat stromal proliferasyonun inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir.

Cernitin GBX ve Cernitin T60 adlı iki ayrı bileşim, prostatitli hastalarda kullanılmıştır. Bu çalışmalar, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı yakınması olan hastalar üzerinde bu pollen ekstrelerinin yararlı olabileceğini göstermiştir. 12 hafta süreyle Cernitin T60 (2X60mg) ve 3 mg Cernitin GBX 3 mg verilen hastalarda NIH-CPSI skorlarında belirgin düzelme sağlamıştır. Vitaminlerle birlikte kullanılan bir pollen ekstresinin ibuprofenle karşılaştırıldığı bir çalışmada da total semptomlar, ağrı ve yaşam kalitesi alanlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır.

Saw palmetto

Meyvaları olan, palmiyeye benzeyen bu bitki, son yıllarda BPH tedavisinde popülerleşmiştir, ancak Cochrane değerlendirmeleri bu konuda etkin olduğu sonucuna ulaşmamıştır [16, 17]. Antienflamatuar, antiandrojenik ve olası proapoptotik etkisi olan bu bitkinin ekstrelerinin kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda kullanımı ile NIH-CPSI total skorda iyileşme sağlandığı bildirilmiştir.

SONUÇ

Gerek yaşam kalitesini bozan, gerekse antibiyotik direncinin artmasına yol açan yineleyen üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi konusunda «altın standart» olarak tanımlanabilecek bir yöntem bulunmamaktadır. Öte yandan hekimler, bakteriyel direnci arttıracak yöntemlerden uzak durmayı amaçlamaktadır. Bu nedenle antibiyotik dışı tedavi arayışları önem kazanmaktadır. Kişiye/bakteriye özgü modeller geliştirilmesi, risk faktörlerinin titizlikle araştırılarak ortan kaldırılması, bu açıdan yararlı olabilir. Çeşitli çalışmalarda kullanılan, bazıları yaygın olarak hastaların erişimine açık olan fitoterapötik ajanların da bu noktada devreye girdiği görülmektedir. Halen kullanılan ve bundan sonra da üriner enfeksiyonların tedavisinde gündeme gelebilecek olan doğal maddelerin davranışı hakkında daha fazla kanıta dayalı bilgiye gereksinim olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

- 1) DiPasquale R. Effective use of herbal medicine in urinary tract infections. J Diet Suppl. 2008;5(3):219-28. doi: 10.1080/19390210802414220.
- 2) Wagenlehner FM, Schneider H, Ludwig M et al. A pollen extract (Cernilton) in patients with inflammatory chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome: a multicentre, randomised, prospective, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Eur Urol. 2009 Sep;56(3):544-51. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.046. Epub 2009 Jun 3.

- 3) Cai T, Tamanini I, Kulchavenya E et al. The role of nutraceuticals and phytotherapy in the management of urinary tract infections: What we need to know? *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia* 2017; 89, 1 DOI: 10.4081/aiua.2017.1.1
- 4) Tandoğdu Z, Çek M. The Role of Phytotherapy in the management of Prostatitis Patients in Prostatitis and its Management, Springer International Publishing, Switzerland, 2016, p. 61-65.
- 5) Geerlings S, Beerepoot M et al. Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Women Antimicrobial and Nonantimicrobial Strategies. *Infect Dis Clin N Am* 28 (2014) 135–147.
- 6) Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections *Pathogens* 2016, 5, 36; doi:10.3390/pathogens5020036.
- 7) Jepson RG, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 1:CD001321.
- 8) EAU Guidelines, Urological Infections, 2018, uroweb.org/guideline/urological-infections/#note_124.

10

KADIN CİNSEL FONKSİYON BOZUKLUĞUNDA FİTOTERAPİNİN YERİ

Dr. Özgür EFİLOĞLU, Dr. Bülent EROL

Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu, kadında cinsel siklus olarak tanımlanan arzu, uyarılma ve orgazm fazlarından biri veya birkaçının bozulması ve buna ek olarak cinsel ilişki ile ilişkili yada ilişkisiz genital ağrının (vajinismus, dispareni gibi) olması durumudur.

Kadında Cinsel Siklus

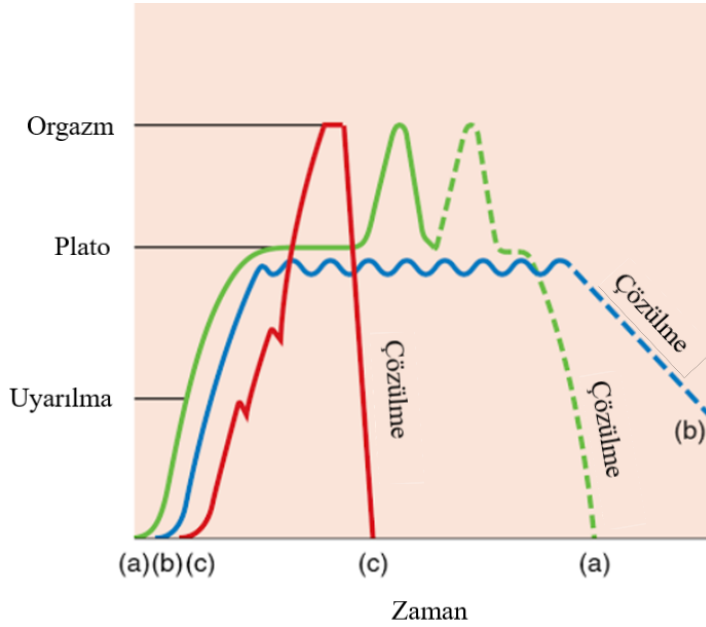
Masters ve Johnson Cinsel Yanıt Siklusu (1966)

Masters ve Johnson modeline göre kadında cinsel fizyolojik siklus dört bölümden oluşmaktadır:

Uyarılma,
Plato,
Orgazm,
Çözülme/gevşeme.

Kadın Cinsel İşlev Bozukluğu Sınıflaması

Kadın cinsel işlev bozuklukları, fiziksel ve duygusal koşullarla ilişkili multifaktöryel ve çok boyutlu sağlık sorunları olarak tanımlanmaktadır.



Kadının cinsel yanıt döngüsü. Masters WH, Johnson VE. Human sexual response. Boston:Little, Brown&Co 1966.

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition., 2000) cinsel fonksiyon bozukluğunu arzu, uyarılma, orgazm, vajinismus ve ağrı bozuklukları olmak üzere 5 alt gruba ayırır [1]

DSM-V'te ise kadın hipoaktif arzu ve kadın uyarılma bozukluğu, cinsel ilgi / uyarılma bozukluğu olarak tek bir başlık altında birleştirildi. Benzer şekilde, eskiden ayrı olan disparoni ve vajinismus da genitopelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu olarak güncellendi. Kadın orgazm bozukluğunda ise değişiklik olmamıştır [2].

DSM-IV-TR	DSM-5
<i>Kadın cinsel fonksiyon bozukluğu</i>	
Kadın hipoaktif arzu bozukluğu	<i>Birleştirilmiş:</i> Kadın cinsel ilgi/uyarılma bozukluğu
Kadın uyarılma bozukluğu	
Kadın orgazmik bozukluğu	<i>Değişmedi</i>
Disparoni	<i>Birleştirilmiş:</i> Genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozukluğu
Vajinismus	

DSM isimlendirmesinde ve kriterlerindeki değişiklikler [2].

Fitoterapi

Farmakognozi (Yunanca pharmakon, ‘çare’ ve gignosco, ‘bilgi’ den türetilmiştir), biyogenik veya doğadan türetilen ilaç ve zehirlerin bilimidir. Fitoterapi bitkinin tohumlarını, meyvelerini, köklerini, yapraklarını, kabuğunu veya çiçeklerini tıbbi amaçlar için kullanmak anlamına gelir. Bütün şifalı bitkiler, hastalığı tedavi etmek ve vücudun kendi iyileşme mekanizmalarını (örneğin bağışıklık sistemi) desteklemek için sinerjistik olarak birlikte çalışan birçok kimyasal bileşen içerir. Bitkisel ilaç uygulamaları, günümüzde bitki ilaçlarının ve bunların kimyasal bileşenlerinin bilimsel çalışması (farmakognozi) ile desteklenen bitki ilaçlarını kullanma tecrübesine dayanmaktadır. Kadın cinsel fonksiyon bozukluklarında birçok bitki dünyanın çeşitli bölgelerinde yüzyıllardır kullanılmaktadır [3].

Ferula hermonis

Ferula hermonis, “zalloh” olarak bilinen Suriye ve Lübnan’a özgü çok eski bir bitkidir. Orta Doğu’daki birçok bitki uzmanı, köklerinin erkekler ve kadınlar için güçlü bir afrodizyak bileşiği olarak kullanılmaktadır. Cinsel gücün artırılması ve dolaşımın iyileştirilmesi için kullanılmaktadır [4].

Steroid hormonun mediobasal hipotalamusta ve limbik sistemde, beynin cinsel teşviklere seçici bir şekilde yanıt vermesi için öncülük ettiği kabul edilir [5]. *Ferula hermonis*in östrojenik bir etkisi olduğunun keşfedilmesi üzerine, progesteron reseptörlerinin üretimini artırdığı ve bu eylemlerin kadın cinsel davranışını uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, özellikle östradiol azalmasının meydana geldiği durumlarda kadının hormonal profilini değerlendirmek gerekir. Aksi takdirde, *Ferula hermonis* doğurganlık üzerine inhibe edici bir tepki verebilir. Şimdiye kadar, *Ferula hermonis*in güvenlik ve toksisitesi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır [4].

Ginkgo biloba (Maidenhair tree - Mabet Ağacı)

Ginkgo biloba, Ginkgoaceae familyasına ait Çin’de yetişen boyu 35 metreye ulaşabilen bir ağaç türüdür. *Ginkgo* yapraklarından elde edilen ekstraktlar flavonoid glikozitler (micetin ve kersetin) ve terpenoidler (ginkgolitler ve bilobalitler) içerir ve geleneksel Çin tıbbında, özellikle hafıza geliştirme ve kan akışını iyileştirme amacıyla yüzyıllardır kullanılmaktadır [6]. Cohen ve arkadaşları yaptığı çalışmada *ginkgo* ağacının yaprağından elde edilen ve serebral güçlendirici etkileriyle dikkat çeken ekstraktın, ağırlıklı olarak seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin neden olduğu

antidepresan kaynaklı cinsel işlev bozukluğu tedavisinde %84 oranında etkili olduğu bulunmuştur. Kadınların (n=33), ginkgo biloba'nın cinsel gücü arttırıcı etkilerine erkeklerden (n=30) daha duyarlı olduğu (sırasıyla %91 ve %76) saptanmıştır. Ginkgo biloba genellikle cinsel cevap döngüsünün 4 aşamasında (arzu, heyecan orgazm ve çözülme) olumlu bir etkiye sahiptir [7].

Pebdani ve ark. ginkgo biloba'nın menopozal kadınlarda cinsel isteği önemli ölçüde artırdığını göstermiştir. Yazarlar, zayıf östrojenik özelliklere sahip olduğu sonucuna varmış ve menopozal kadınlarda cinsel fonksiyonu iyileştirmenin güvenli bir yolu olarak değerlendirilebileceğini öne sürmüşlerdir [8].

Panax ginseng (Kırmızı Ginseng)

Kore kırmızı ginsengi (KRG), Araliaceae familyasından bir bitkidir. Cinsel fonksiyon üzerine olan etkinliği de dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik etkilerinden sorumlu olduğuna inanılan ginsenosidler adı verilen "triterpen saponin" maddesi içerir [9]. Hayvan çalışmalarında KRG'nin klitoral kavernoza ve vajinal düz kaslar üzerinde gevşetici bir etkisi olduğunu ve fitoöstrojenik etkileri olabileceğini bildirmiştir [10].

Lee ve ark. yaptığı 10 adet çift kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmaların sistematik derlemesinde KRG ve plasebo arasında sıcak basması frekansında anlamlı bir fark gösterilememiştir. Bir çalışmada ise KRG'nin menopoz semptomları üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Ginsengin depresyon, refah ve genel sağlık üzerinde yararlı etkileri bulunmuştur [11]. Oh ve arkadaşları menopozal kadınlarda cinsel uyarılma üzerindeki etkilerini araştırmıştır. KRG özlerinin, ciddi yan etki oluşturmadığı gibi cinsel uyarılmada istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı bulunmuştur [12]. Bununla birlikte, derlemenin yazarları kesin sonuçlara varmak için yeterli sayıda çalışma olmadığı sonucuna varmıştır [11].

Chung ve arkadaşları 41 premenopozal hasta üzerinde yapılan plasebo kontrollü çift kör çalışmada KRG tedavisinin, cinsel istek, uyarılma, orgazm ve memnuniyet skorlarını önemli ölçüde düzelttiği saptanmıştır. Ancak, plasebo ile karşılaştırıldığında etkinlikte istatistiksel anlamlı fark olmadığı, bir hastada ise gastrointestinal sistem yan etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada KRG özlerinin, menopoz öncesi cinsel işlev bozukluğu olan kadınlarda önemli bir plasebo etkisi olduğu sonucuna da varılmıştır [9].

Humulus Lupulus (Şerbetçi Otu)

Şerbetçiotu uykusuzluk ve menopoz semptomları için yaygın olarak kullanılan bir bitkidir. 6-prenilnarigenin (6-PN) ve 8 prenilnarigenin (8-PN) gibi çeşitli biyo-aktif bileşikler içerir, güçlü bir fitoöstrojen olarak kabul edilir. Toksik değildir, östrojen metabolizmasını ve aynı zamanda kimyasal östrojen karsinogenez yolunu modüle ederek meme kanserine karşı koruyucu bir rol oynadığı öne sürülmüştür [13].

Humulus lupulus ekstrelerinin 50 postmenopozal kadına verilerek yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada Kupperman indeksi, Menopoz Derecelendirme skalası, mVAS (multifaktöryel vizüel analog skor) değerlendirilmiştir. 16 hafta sonunda plaseboya göre menopozal vazomotor semptomların giderilmesinde ve seksüel uyarılmada artış saptanmıştır [14].

Tribulus Terrestris (Demir Dikeni)

Zigophyllaceae familyasından gelen şifalı bir bitki olan Tribulus terrestris, her iki cinsiyette kısırlık, erkek erektil disfonksiyonu ve cinsel istek işlev bozukluğunun tedavisinde, seksüel hormonların fonksiyonlarını etkileme veya taklit etme kabiliyetinden dolayı kullanılmıştır[15].

Yaygın olarak Afrika, Avustralya, Asya ve Avrupa'da yetişmektedir. Geleneksel Çin tıbbında, görme keskinliğini arttırmak ve antikonvülzan olarak kullanır, Hint bitkisel tıbbında ise idrar söktürücü, tonik ve afrodizyak özelliklerinden yararlanır. Popülarlığı, 1970'lerde Bulgaristan Olimpiyat halter ekibi tarafından keşfedildikten ve anabolik steroidlere karşı güvenli, yasal bitkisel bir alternatif olarak kabul edildiğinde artmaya başlamıştır [16].

İçerdiği protodioscin sayesinde, luteinize edici hormon (LH) salımını yükselterek endojen androjen üretimini artırdığı ileri sürülmüştür[17].

Vale ve arkadaşları 40 postmenopozal kadın üzerinde yaptığı prospektif randomize çift kör çalışmada plaseboya göre toplam FSFI skorunda ve cinsel istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, ağrı, memnuniyet skorlarında anlamlı iyileşme saptamışlardır [15]. Gama ve arkadaşları 144 premenopozal kadını incelediği çalışmada toplam FSFI skorlarında anlamlı bir iyileşme (%88) saptamıştır, ancak çalışma plasebo kontrol grubu içermemektedir [18]. Akhtari ve arkadaşları, 60 premenopozal hipoaktif cinsel istek bozukluğu olan kadınla yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada benzer sonuçlar elde etmiş ve cinsel arzuyu güvenli ve etkili bir şekilde artırdığını saptamıştır. Olası yan etkileri hafif gastrointestinal semptomlardır [19].

Cimicifuga racemosa (Black cohosh -Kara Yılan Kökü)

Menopoz ile ilişkili semptomlar için en yaygın kullanılan bitkisel tedavilerden biridir. Etkilerinin, hipotalamus üzerinde serotoninerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve GABAnerjik etkilere sahip olan çeşitli bileşikler, özellikle triterpen glikozitler nedeniyle olduğu düşünülmektedir [20].

Cinsel semptomları özel olarak değerlendiren bir Randomiza kontrollü çalışmada sekiz hafta boyunca karayılan otu kullanımının vazomotor, psikiyatrik, fiziksel ve cinsel semptomlarda önemli iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Karayılan otunun iyi tolere edildiği ve genellikle güvenli olduğu düşünülmektedir. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi küçük yan etkiler bildirilmiştir [21].

Wuttke ve ark. yaptığı çalışmada, Cimicifuga racemosa ile tedavi edilen menopoz sonrası kadınların cinsel bozukluklarında ve vajinal kuruluklarında bir iyileşme gösterilse de, bu iyileşme konjuge östrojen grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [22].

Mollá ve arkadaşları Cimicifuga racemosa'nın sağlıklı postmenopozal kadınlarda cinsel yaşam kalitesi açısından kullanımını değerlendirmiştir. Bu amaçla, Cervantes sağlık ilişkili yaşam kalitesi ölçeğini kullanılmış ve tüm popülasyon değerlendirildiğinde "cinsellik alanında" iyileşme olduğu bulunmuştur [23].

Potansiyel östrojenik etkiler ve kronik kullanımın güvenliği ile ilgili veri eksikliğinden dolayı, hamilelik veya emzirme döneminde ve 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımından kaçınılmalıdır [4].

Trifolium pratense

Trifolium pratense halk arasında "kırmızı yonca" olarak bilinir. Bu bitki genistein, formononetin, daidzein ve biochanin A gibi fitoöstrojenler bakımından zengindir. Trifolium pratense'den gelen bu isoflavonlar, menopozal semptomların tedavisinde kullanılmaktadır [4].

Trifolium pratense takviyesinin, menopoz sonrası kadınlarda vajinal ve cinsel sağlık üzerinde etkisi vardır ve menopoz sonrası vajinal atrofinin alternatif bir tedavisi olarak kullanılmaktadır. Özellikle, bu etki kardiyovasküler olay ve / veya meme kanseri için risk artışı olan yaşlı kadınlarda önemlidir [24].

Lepidium meyenii (Maca Turpu)

Maca (Lepidium meyenii), Brassicaceae familyasına ait Peru'da yetişen bir bitkidir. And dağlarında 4000 metre üzerinde yetişir; düz bir gövdesi ve yer altı hipokotil ve

köklerden oluşur. Hipokotil rengi üç farklı çeşite ayrılmasını sağlar: beyaz, sarı ve siyah maca. Doğal olarak kurutulmuş hipokotiller, afrodizyak, enerji verici ve doğurganlık ve cinsel fonksiyon arttırıcı olarak yerli halk tarafından yüzyıllardır kullanılmaktadır [25].

Brooks ve arkadaşları yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada 14 postmenopozal kadın değerlendirmiştir. Maca tedavisi ve plasebo arasında östradiol, folikül uyarıcı hormon, luteinize edici hormon ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin serum konsantrasyonlarında fark görülmemiştir. Çalışmada ilk bulgular 3.5 g/gün alınan macanın kaygı ve depresyon da dahil olmak üzere psikolojik belirtileri azalttığını ve menopoz sonrası kadınlarda östrojenik ve androjenik aktiviteden bağımsız olarak cinsel işlev bozukluğunu azalttığı gösterilmiştir [26].

Shin ve ark. yaptığı sistematik derlemede dört randomize kontrollü çalışma (RKÇ) kriterleri karşılaştırılmıştır. İki RKÇ, maca'nın, sağlıklı menopozal kadınlarda veya sağlıklı yetişkin erkeklerde sırasıyla cinsel işlev bozukluğu veya cinsel arzu üzerinde anlamlı bir olumlu etki olduğunu gösterirken, diğer RKÇ, sağlıklı sporcularda herhangi bir etki göstermediği görülmüştür. Maca'nın cinsel fonksiyonu iyileştirmedeki etkinliği konusunda sınırlı kanıt sağlanmaktadır. Çalışma sayısı, toplam örneklem büyüklüğü ve çalışmaların metodolojik kalitesi kesin sonuçlara varmak için yetersizdir[27].

Piacente ve ark. maca özütlerinde methyl-tetrahydro- β -carboline--carboxylic acid (MTCA) varlığını göstermiştir. MTCA'nın monoamin oksidaz (MAO) enziminin bir inhibitörü olduğu ve mutajenik bileşiklerin bir öncüsü olduğu öne sürülmüştür. MTCA'nın bu potansiyel mutajenik özellikleri nedeniyle, Fransız Sağlık Güvenliği Ajansı, toz haline getirilmiş maca kökü tüketicilerini, alımlarından kaynaklanan olası sağlık riskleri konusunda uyarmıştır. Bu bulgular, maca köklerinin kaynama işlemi sırasında MTCA'nın devre dışı bırakıldığı varsayımına dayanarak diğer yazarlar tarafından tartışılmaktadır [6].

Ashwagandha (*Withania somnifera*)

Ashwagandha olarak da bilinen *Withania somnifera*, Hint ginsengi, kış kirazı İran ve Hindistan gibi birçok ülkede geleneksel tıpta kullanılan Solanaceae ailesinden tıbbi bir bitkidir [28].

Ashwagandha kökü özü, erkeklerde erektil disfonksiyonu ve performans kaygısını tedavi etmek için kullanılır ve kadınlarda her türlü cinsel işlev bozukluğunda azalmış cinsel arzusunun tedavisinde kullanılır[29].

Dongre ve arkadaşları yaptığı çalışmada cinsel fonksiyon bozukluğu olan 50 kadında 8 hafta boyunca günde iki kez 300 mg yüksek konsantrasyonda ashwagandha

kökü ekstreti veya plasebo kapsülleri kullandılar. Kadın Cinsel İşlev İndeksi (FSFI) Anketi ve Kadın Cinsel Stres Ölçeği (FSDS) değerlendirilmiştir. FSFI Toplam skorunda ($p < 0.001$), uyarılma ($p < 0.001$), lubrikasyon ($p < 0.001$), orgazm ($p = 0.004$) ve tatminde ($p < 0.001$) ve ayrıca tedavi sonunda FSDS skoru ($p < 0.001$) ve başarılı cinsel karşılaşma sayısında ($p < 0.001$) önemli ölçüde iyileşmeye yol açtığını gösterilmiştir [29].

Damiana (Turnera diffusa ve Turnera aphrodisiaca)

Damiana geleneksel olarak Latin Amerika da merkezi sinir sistemi ve hormonal sistem üzerine etkili bir tonik olarak kullanılmaktadır. Damiana'nın progesterin reseptör bağlama aktivitesine sahip olduğu ve bitkisel bir progesteron olan fitoprogestin olduğu kabul edilmiştir. İn vivo bir çalışmada, progesterin etkisinin bir son ürünü olan alkalik fosfataz üzerindeki etkilerine dayanarak damianada yüksek progesterin bağlama aktivitesi gösterilmiştir [30].

Ito ve arkadaşları farklı menopoz durumu olan kadınlarda diyet takviyesinin cinsel fonksiyon üzerindeki rolünü belirlemek için çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma yapmıştır. 22-73 yaşları arasında, cinsel istek eksikliği bildiren 108 kadının 55'i ArginMax, 53'ü plasebo almıştır. ArginMax L-arginin, ginseng, ginkgo, damiana, multivitaminler ve mineraller içermektedir. 4 hafta sonra, premenopozal kadınların cinsel istek seviyesinde (% 72; $p = 0,03$) ve genel cinsel yaşam memnuniyetinde (% 68; $p = 0,007$) anlamlı bir iyileşme bildirmişlerdir. Premenopozal kadınlarda cinsel istek sıklığı (% 60; $p = 0.05$) ve cinsel ilişki sıklığı (% 56 $p = 0.01$) da artmıştır. Perimenopozal kadınlarda ise cinsel ilişki sıklığı (% 86; $p = 0.002$), cinsel ilişkiden memnuniyet (% 79; $p = 0.03$) ve vajinal kurulukta (% 64; $p = 0.03$) iyileşmeler bildirilmiştir [31].

Sonuç

Fitoterapik ajanlar kadın cinsel fonksiyonunun tedavisinde umut verici sonuçlar göstermektedir, ancak kanıtlar sınırlıdır. Bu bitkisel ilaçların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için başka randomize klinik kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Castillo R, Carlat D, Millon T, Millon C, Meagher S, Grossman S, et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2007.
2. IsHak W, Tobia G. DSM-5 Changes in Diagnostic Criteria of Sexual Dysfunctions. Reprod Sys Sexual Disorders. 2013;2:2-3.

3. Dahiya S, Banerjee D. COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE: WHAT IS IT GOOD FOR? *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 2016;6:83-92.
4. Mazaro-Costa R, Andersen ML, Hachul H, Tufik S. Medicinal plants as alternative treatments for female sexual dysfunction: utopian vision or possible treatment in climacteric women? *The journal of sexual medicine*. 2010;7:3695-714.
5. Pfaus JG. Pathways of sexual desire. *The journal of sexual medicine*. 2009;6:1506-33.
6. Corazza O, Martinotti G, Santacroce R, Chillemi E, Di Giannantonio M, Schifano F, et al. Sexual enhancement products for sale online: raising awareness of the psychoactive effects of yohimbine, maca, horny goat weed, and Ginkgo biloba. *BioMed research international*. 2014;2014:841798.
7. Cohen AJ, Bartlik B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Journal of sex & marital therapy*. 1998;24:139-43.
8. Pebdani MA, Taavoni S, Seyedfatemi N, Haghani H. Triple-blind, placebo-controlled trial of Ginkgo biloba extract on sexual desire in postmenopausal women in Tehran. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 2014;19:262-5.
9. Chung HS, Hwang I, Oh KJ, Lee MN, Park K. The Effect of Korean Red Ginseng on Sexual Function in Premenopausal Women: Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Clinical Trial. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2015;2015:913158.
10. Kim SO, Kim MK, Lee HS, Park JK, Park K. The effect of Korean red ginseng extract on the relaxation response in isolated rabbit vaginal tissue and its mechanism. *The journal of sexual medicine*. 2008;5:2079-84.
11. Lee HW, Choi J, Lee Y, Kil KJ, Lee MS. Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine*. 2016;95:e4914.
12. Oh KJ, Chae MJ, Lee HS, Hong HD, Park K. Effects of Korean red ginseng on sexual arousal in menopausal women: placebo-controlled, double-blind crossover clinical study. *The journal of sexual medicine*. 2010;7:1469-77.
13. Wang S, Dunlap TL, Howell CE, Mbachu OC, Rue EA, Phansalkar R, et al. Hop (*Humulus lupulus* L.) Extract and 6-Prenylnaringenin Induce P450 1A1 Catalyzed Estrogen 2-Hydroxylation. *Chemical research in toxicology*. 2016;29:1142-50.
14. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010;17:389-96.
15. Vale FBC, Zanolla Dias de Souza K, Rezende CR, Geber S. Efficacy of *Tribulus Terrestris* for the treatment of premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2018;34:442-5.
16. Qureshi A, Naughton DP, Petroczi A. A systematic review on the herbal extract *Tribulus terrestris* and the roots of its putative aphrodisiac and performance enhancing effect. *Journal of dietary supplements*. 2014;11:64-79.
17. Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RN. Aphrodisiac properties of *Tribulus Terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. *Life sciences*. 2002;71:1385-96.
18. Gama CR, Lasmar R, Gama GF, Abreu CS, Nunes CP, Geller M, et al. Clinical Assessment of *Tribulus terrestris* Extract in the Treatment of Female Sexual Dysfunction. *Clinical medicine insights Women's health*. 2014;7:45-50.
19. Akhtari E, Raisi F, Keshavarz M, Hosseini H, Sohrabvand F, Bioos S, et al. *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study. *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences*. 2014;22:40.
20. Pellow J, McGrath L. Herbal medicine for low sexual desire in menopausal women: A clinical review. *Complementary therapies in clinical practice*. 2016;25:122-9.

21. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnazi M, Nahae J, Bayatipayan S. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Chinese medicine*. 2013;8:20.
22. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:S67-77.
23. Julia Molla MD, Garcia-Sanchez Y, Romeu Sarri A, Perez-lopez FR. *Cimicifuga racemosa* treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2009;25:21-6.
24. Chedraui P, Hidalgo L, San Miguel G, Morocho N, Ross S. Red clover extract (MF11RCE) supplementation and postmenopausal vaginal and sexual health. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95:296-7.
25. Gonzales GF. Ethnobiology and Ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2012;2012:193496.
26. Brooks NA, Wilcox G, Walker KZ, Ashton JF, Cox MB, Stojanovska L. Beneficial effects of *Lepidium meyenii* (Maca) on psychological symptoms and measures of sexual dysfunction in postmenopausal women are not related to estrogen or androgen content. *Menopause (New York, NY)*. 2008;15:1157-62.
27. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, Ernst E. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC complementary and alternative medicine*. 2010;10:44.
28. Nasimi Doost Azgomi R, Zomorrodi A, Nazemyieh H, Fazljou SMB, Sadeghi Bazargani H, Nejabatkhsh F, et al. Effects of *Withania somnifera* on Reproductive System: A Systematic Review of the Available Evidence. *BioMed research international*. 2018;2018:4076430.
29. Dongre S, Langade D, Bhattacharyya S. Efficacy and Safety of *Ashwagandha* (*Withania somnifera*) Root Extract in Improving Sexual Function in Women: A Pilot Study. *BioMed research international*. 2015;2015:284154.
30. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine (New York, NY)*. 1998;217:369-78.
31. Ito TY, Polan ML, Whipple B, Trant AS. The enhancement of female sexual function with ArginMax, a nutritional supplement, among women differing in menopausal status. *Journal of sex & marital therapy*. 2006;32:369-78.

11

GELENEKSEL VE TAMAMLAYICI TIP UYGULAMALARININ HUKUKİ YÖNÜ

Dr. Ali ihsan TAŞÇI

Sağlıkla ilgili bilgi ve inanışlarımız, hastalıkların tedavi yöntemleri ve tıbbi uygulamalar yıllar içerisinde gelişerek günümüze ulaşmıştır. Tıbbi uygulamalarının neticeleri yazılı olan veya olmayan bir şekilde kanıtlanmış ve kabul görmüştür. Günümüzde, bilimsel çevrelerde kanıtlanamayan bilgiye şüpheyle bakılmaktadır. Kanıta dayalı tıp anlayışı yaygın kabul görmüştür. Modern tıp olarak adlandırılan bu tıp anlayışımız kanıtlanamayan bilgiyi reddeder.

Geçmişimizden gelen bazı tıbbi uygulamalar, ilaçlar modern tıp içinde yerini alamamıştır. Geleneksel tıp denebilecek bu alan bir yandan keşfedilmeyi, insanlığın hizmetine sunulmayı bekleyen bir hazine diğer yandan yanlış kullanımı ile insana zarara veren bir alandır. Bitkilerle tedavi, müzikle tedavi, hacamat ve sülük uygulamaları geleneksel tıbbın birer örnekleridir. Alternatif tıp ta hastalık, sağlık, tedavi anlayışı farklıdır ve modern tıba alternatif bir uygulama sunmaktadır. Birçok zaman da modern, geleneksel veya alternatif tıp birlikte kullanılmaktadır ki bu uygulamalara tamamlayıcı tıp adı verilmektedir. Modern tıp ve klasik tıp benzer anlamda kullanılmaktadır. Kavramlar birçok alanda iç içe geçmiş durumdadır. Geleneksel veya alternatif bir yöntem bilimsel araştırma süzgeçlerinden geçtiğinde modern tıba dahil olabilmektedir. Alternatif tıbbi geleneksel tıp içinde düşünülebilir. Böylece bu alandaki uygulamaları geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GTT) olarak adlandırmak uygun olacaktır.

Sağlık uygulamaları tıp etiği prensiplerine ve tıp hukuku kurallarına uygun olmak zorundadır. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarını bu iki alan normları ile değerlendirdiğimizde sağlıklı sonuçlara ulaşabiliriz. Tıp etiği prensipleri olan faydalı olma, zarar vermemeye, özerklik ile tıp hukukunda yetki, bilime uygunluk ve rızadan oluşan hukuka uygun tıbbi müdahale şartları dikkate alınarak yapılacak değerlendirmeler ile sağlıklı sonuçlara ulaşabiliriz.

Geleneksel ve Tamamlayıcı tıp uygulamalarında hukuki sorunlar nelerdir?

1. Yetki

Her türlü tıp uygulamasının hukuka uygun olması için, uygulamanın yetkilendirilmiş ve izin verilmiş kişilerce yapılması gerekir. Mevzuatımıza göre hasta tedavi etmek yetkisi hekimlere verilmiştir. Hekim olmayan bir kişi tıbbi müdahalede bulunamaz. Böyle birinin yaptığı müdahaleden hasta şifa bulsa dahi yapılan eylem suçtur. Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanunda (1928 tarih ve 1219 sayılı), “Diploması olmadığı hâlde, menfaat temin etmek amacına yönelik olmasa bile, hasta tedavi eden veya tabip unvanını takınan şahıs iki yıldan beş yıla kadar hapis ve bin güne kadar adlî para cezası ile cezalandırılır.” denmektedir. Eğer hekim olmayan birinin tıbbi müdahalesi sonunda hasta zarar görürse veya ölürse, taksirle hatta kasten yaralama veya öldürme ile suçlanır.

Sağlığı korumak veya hastalıkları tedavi etmek gayesiyle yapılan geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları da tıbbi müdahaledir. Bunların da hekimlerce uygulanması gerekir. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulayıcıları genelde hekim değildirler.

Halsizlikten yakınan ve şifalı bitki kullanmak isteyen bir kişiye aktarın halsizliğinin nedenini araştırmak için hekime gitme önerisi yapması ile birlikte bilinen bir bitki ürününü önermesi ile bu kişiye kansız olduğunu, bitki karışımları vermesini farklı değerlendirmeliyiz. Birincisinde şifalı bitkinin satışı söz konusu ilen ikincisinde aktar tanı koyarak tıbbi uygulama ve hekimlik yapmış olmaktadır.

Geleneksel veya tamamlayıcı tıp uygulaması, hastanın bedenine masaj, çekme, enjeksiyon kesi yapma gibi yollarla yapıldığında (bel fıtığında çekme yöntemi, hacamat, sülük uygulaması) uygulamanın tıbbi müdahale olmadığını söyleyemeyiz. Bu tür tıbbi uygulamalarda hukuka uygun tıbbi müdahalenin yetki şartı ihlal edilmiş olmaktadır.

2. Bilime uygunluk

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının birçoğu yüzyıllardır uygulandığı, emniyet ve etkinliğinin kanıtlandığı söylene de birçoğu çağdaş bilimsel araştırma kriterleri ile araştırılmamış ve yeterli kanıt düzeyine erişmemiştir. Uygulamaların insan bedeninde kısa ve uzun dönemdeki etkileri, yan etkileri, başka ilaçlarla etkileşimleri bilinmemektedir. Şüphesiz çağdaş araştırma yöntemleri ile araştırılmamış olması, ürünün veya uygulamanın faydasız veya zararlı olduğu anlamına gelmez. Araştırılmış olsa, geleneksel ve tamamlayıcı tıp ürününün veya uygulamasının çok emniyetli ve insan sağlığına faydalı olduğu, hastalıkları tedavisinde etkili olduğu tespit edilebilir. Ancak araştırılmamış ürünün veya uygulamanın etkili ve emniyetli olduğunu söylemek mümkün değildir. Bunların hastaya zarar verme ihtimali de olabilir.

Hukuka uygun tıbbi müdahale, klasik tıp bilimine ve tıbbi standartlara uygun olmak zorundadır. Klasik tıp kitaplarına girmiş, doğruluğunun tıp mensuplarınca kabul edilen bilgiler tıp bilimini ve kurallarını oluşturur. Tıp kuralları genellikle meslek örgütlerince de kılavuzlar halinde yayımlanmakta ve güncellenmektedir. Tıp biliminin kuralları, zamana göre değişiklik gösterebilir. Hekim güncel tıp kurallarını uygulamak durumundadır. Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının bazıları da bilimsel araştırmalara tabi tutulup modern tıp süzgecinden geçmekte, klasik tıp kitapları ve kılavuzlara girebilmektedir. Bunların uygulanmasında sorun yoktur. Ancak birçok geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulaması, modern tıp bilimine uygun değildir. Modern tıp bilimine ve tıbbi standartlara uygun olmayan tıbbi uygulama hukuka uygun olmayan tıbbi müdahaledir. Uygulamayı yapan hekim de olsa kişinin rızası da olsa uygun değildir. Hasta zarar gördüğünde taksirle yaralama ve öldürme suçları gündeme gelebilir.

3. Rıza

Her tıbbi müdahale, bireyin ayrıntılı olarak bilgilendirilmesi ve özgürce onay vermesinden, başka bir deyişle rıza göstermesinden sonra yapılabilir. Buna aydınlatılmış onam denmektedir. Bu hukuka uygun tıbbi müdahale şartlarından olduğu gibi tıp etiğinin özerklik ilkesi için de gereklidir.

Onayın geçerli olabilmesi için kişi, önceden hastalığı hakkında bilgilendirilmeli, tedavisinin nasıl yapılacağı, tedavinin etkilerini, yan etkilerini ve diğer tedavi alternatiflerini bilmelidir. Kişi neye rıza gösterdiğini bilmeden rıza geçerli olmaz.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında aydınlatma ve rıza konusu sorundur. Bir bitki karışımında hangi bitki ve ürünlerin olduğunu, bunların etki ve yan etkilerinin ne olduğunu bilmeden, bu karışımı almak, kullanmaya rıza göstermiş ol-

mak tıp hukukunun istediği aydınlatılmış rıza şartını yerine getirmemektedir. Dahası, genellikle bu karışımları önerenler de etki ve yan etki konusunda bilgisiz ve bilinçsizdirler. Yan etkiler yeterince bilinmemekte, faydalar ön plana çıkartılmakta, hastalar gerçekçi olmayan beklenti ve umutlara sokulmaktadır. Aynı sorun tıbbi müdahale içeren uygulamalarda da söz konusudur.

Rıza olmadan yapılacak müdahale hekimlerce de yapılsa suç oluştururken yetkisiz kişilerce yapılan müdahalelerde uygulama hukuka uygunsuzluk durumunu da kapsamaktadır.

4. Gıda takviyesi mi ilaç mı?

Bitkilerle tedavide kullanılan ürünlerin tanımlamasında belirsizlik mevcuttur. Bunlar, şifalı bitki, gıda takviyesi veya ara ürün gibi isimlerle isimlendirilmektedir. Bunları üretenler ve satanlar, ürünlerinin ilaç olmadığını, gıda takviyesi olduğunu söylemektedir. İlaç; belli araştırmalardan geçmiş, insan bedenine etkisi, yan etkileri, dozları bilinen, mevzuata göre ruhsatlandırılmış, doğal, sentetik ya da yarı sentetik maddelerdir. Bitkisel ilaç tanımından, ilacın kökeninin bir bitki olduğu kast ediliyorsa ve ilgili mevzuata göre ruhsatlandırılmışsa bu madde ilaçtır. Bazı bitkiler veya karışımlar, ilaç formunda ambalajlanmakta ve satılmaktadır. Üreticileri bunları gıda takviyesi olarak adlandırmakta ve Tarım Bakanlığı'ndan ruhsat almaktadır. İlaç şeklinde hazırlanmış bir üründe biyoaktif etken madde varsa ve miktarı normal gıda ile sağlanandan çok fazla ise, bu ürün ilaç olarak tanımlanmalıdır. Bu nedenle bazı gıda takviyesi ürünleri ruhsatsız ilaç olarak değerlendirmek gerekir. Piyasada satılan bitkisel ürünlerde kalite kontrolü yoktur. Bunlar toksik maddeler içerebilmekte ve mikroplarla bulaşık olabilmektedir. Türk Ceza Kanunu'nun 187. Maddesinde "Kişilerin hayatını ve sağlığını tehlikeye sokacak biçimde ilaç üreten veya satan kimseye bir yıldan beş yıla kadar hapis ve adli para cezası verilir" denmektedir. Maddenin ikinci bendinde "Bu suçun tabip, eczacı ya da resmi izne dayalı bir meslek ve sanatın icrası kapsamında işlenmesi halinde verilecek ceza üçte bir oranında arttırılır" denmektedir.

5. Kandırılma-aldatma

Tıbben çare bulunamayan hastalıklarda, hasta ve hasta yakınının çare arayışına saygı göstermek ve hak vermek zorundayız. Böyle bir durumdaki hasta, kim olursa olsun, nerden gelirse gelsin "seni tedavi edeceğim, doktorların çaresiz dediği yüzlerce hastayı tedavi ettim" söz ve reklamlara ilgi göstermemesi mümkün değildir.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının tanıtımında ve ürünlerin pazarlamasında hastalar umutlandırılmakta, gerçekçi olmayan beklentilere sokulmaktadır.

Hastalar kandırılmaktadır. Bunun neticesinde hastaların tedavisi aksamakta, gecikmekte hatta yapılamamaktadır. Bu durum, tüketici hakları ile ilgili kanunları ihlal etmektedir. Bunun yanında hastaların tedavi gecikmesi nedeniyle uğradıkları zarardan da sorumluluk doğmaktadır.

Bazı bitkisel karışımlarda ve gıda takviyelerinde içindekiler muhteviyatında yazılanlarla içindekiler farklı olabilmektedir. Yani, bitkisel ürünlerde etkinliği arttırmak gayesiyle, formülünde olmayan kimyasal ilaçlar bulunabilmektedir. Keza bitkisel ürünler hakkında yanlış abartılı bilgilendirmeler yaygındır. Bunun nedeni ticari gayelerle hastaları aldatmaktan başka bir şey değildir. Kolesterol düşürücü gıda takviyelerinde kolesterol düşürdüğü bilinen statin denen ilaçların, cinsel gücü artırdığı iddia edilen ürünlere fosfodiesteraz adlı ilaçların eklenmiş olması fakat bunun içindekiler muhteviyatında yazılı olmaması söz konusu olabilmektedir. Bu durumda hasta yan etkisi olmayan bitkisel ürün kullandığını sanmakta, ürünü kullanırken etkisini görüp, kullanmaya devam etmekte, başkalarına da önermektedir.

6. Deney ve Deneme

İnsan üzerinde deney ve deneme yasaktır. Ancak zorunluluk durumunda deney ve deneme sıkı kurallar dahilinde yapılmasına izin verilmektedir. Hekim tarafından dahi yapılsa, bir ilacı ilacın endikasyon ruhsatında olmayan bir hastalıkta kullanmak, klasik tıbbı uygun olmayan bir ameliyatı yapmak, geleneksel bir metodu kullanmak uygulamak, hasta üzerinde deney yapmak suçunu oluşturabilir. Türk ceza kanununda deney ve deneme kavramları tanımlanmış uygulama şartları belirlenmiştir. İnsan üzerinde deney yapma suçunun işlenmesi sonucunda mağdurun yaralanması veya ölmesi halinde, kasten yaralama veya kasten öldürme suçuna ilişkin hükümler uygulanır.

Klasik tıp bilgileri ve uygulamaları ile bir hastalığın çaresi bulunamamışsa; etkinliği ve yan etkileri bilinen, tıp biliminde reddedilmeyen ve invaziv olmayan geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri hastanın rızası dahilinde tıbbi uygulamaya yetkili olan hekimlerce denenebilir. Bu denemeler, daha sonra bilimsel kanıt olarak kullanılabilir.

Türk ceza kanununun 90. maddesinde “İnsan üzerinde bilimsel bir deney yapan kişi, bir yıldan üç yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır” denilmektedir. Aynı maddede insan üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel deneyin ceza sorumluluğunu gerektirmemesi için; deneyle ilgili olarak yetkili kurul veya makamlardan gerekli iznin alınmış olması, deneyin öncelikle insan dışı deney ortamında veya yeterli sayıda hayvan üzerinde yapılmış olması, insan dışı deney ortamında veya hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda ulaşılan bilimsel verilerin, varılmak istenen hedefe ulaşmak açısından bunların insan üzerinde de yapılmasını gerekli kılması,

deneyin, insan sağlığı üzerinde öngörülebilir zararlı ve kalıcı bir etki bırakmaması, deney sırasında kişiye insan onuruyla bağdaşmayacak ölçüde acı verici yöntemlerin uygulanmaması, deneyle varılmak istenen amacın, bunun kişiye yüklediği külfete ve kişinin sağlığı üzerindeki tehlikeye göre daha ağır basması, deneyin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak açıklanan rızanın yazılı olması ve herhangi bir menfaat teminine bağlı bulunmaması gerekir.

Aynı kanun maddesinde hasta olan insan üzerinde rıza olmaksızın tedavi amaçlı denemede bulunan kişi, bir yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır. Ancak, bilinen tıbbi müdahale yöntemlerinin uygulanmasının sonuç vermeyeceğinin anlaşılması üzerine, kişi üzerinde yapılan rızaya dayalı bilimsel yöntemlere uygun tedavi amaçlı deneme, ceza sorumluluğunu gerektirmez. Açıklanan rızanın, denemenin mahiyet ve sonuçları hakkında yeterli bilgilendirmeye dayalı olarak yazılı olması ve tedavinin uzman hekim tarafından bir hastane ortamında yapılması gerekir.

Dava konusu olmuş geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulama örnekleri

1. Erken evrede tespit edilmiş yüksek riskli prostat kanseri olan 60 yaşındaki bir hastaya ameliyat önerilir. Erken evrede yapılacak ameliyat ile hastalığın tam tedavisi mümkündür. Ancak bu ameliyatların idrar kaçırma ve cinsel fonksiyon bozukluğu oluşma riskleri mevcuttur. Hastaya ameliyatın riskleri anlatılır ve onay almak istenir. Hasta, riskleri duyduğunda morali bozulur, ameliyat olmaktan vazgeçer. Bitkilerle tedavi konusunda tanınmış bir doktoru bulur ve durumunu anlatır. Doktor, kendisini bitkilerle tedavi edebileceğini, kanserden eser kalmayacağını ve vereceği bitkilerin yan etkisinin olmadığını söyler. Hastaya 65 çeşit şifalı bitki ve bitki ürünü verilir, nasıl kullanacağı tarif edilir. Hasta bir yıl boyunca bitkileri kullanır. Kontrole gittiğinde, iyi olduğu ve kanserden eser kalmadığı söylenir. Hasta mutludur. Daha sonra hasta üroloji uzmanına gider. Hastalığının ilerlediği kemiklerde metastaz geliştiği anlaşılır. Hasta ameliyat ve tam tedavi olma şansını kaybetmiştir. İlaç ve radyoterapi ile tedavi önerilir. Bu tedaviler tam tedaviyi sağlama ihtimali yoktur. Hastaya ilaç başlanır ve radyoterapi yapılır. Erken takiplerinde problem görülmez. Hasta, tedavisinin gecikmesine sebep olduğu gerekçesiyle bitkisel tedaviyi yapan doktorundan şikâyetçi olur.

Hukuka uygun tıbbi müdahale için, uygulamayı yapanın yetkili olması, hastanın rıza göstermesi ve uygulamanın tıp bilim kurallarına uygun olması gerekir. Bu prensipler ışığında yapılanlar değerlendirilmelidir. Olayda bitkisel tedaviyi yapan kimse hekimdir ancak üroloji uzmanı değildir. Prostat kanseri tedavisini yapma konusunda bilgi ve deneyimi yoktur. Bu yönüyle mesleki etik kuralları ihmal etmiştir. Hastanın

bitkisel tedaviye onayı olduğu gözükse de rızanın geçerli olabilmesi için hastanın yeterince aydınlatılmış olması gerekir. Hâlbuki hasta kanserinin tedavi edileceği vadiyle umutlandırılmış, bu umut peşinde tedaviyi kabul etmiştir. Yapılan tedavinin bilime uygunluğundan bahsedilemez. Hekim güncel tıp kurallarını uygulamak durumundadır. Neticede, bahsi geçen uygulama hukuka uygun olmayan tıbbi müdahaledir. Bilimsel bir temeli olmaksızın hastalar umutlandırılmakta ve menfaat temin edilmektedir. Hastanın tedavisinin gecikmesine sebep olunmuştur. Bu yönü ile de bir zarar söz konusudur. Hasta gördüğü zarara göre tazminat davası ve ceza davası açabilecektir.

2. Yıllardır bel ağrısı şikâyeti olan ve bel fıtığı nedeniyle ameliyat olmuş bayan hasta, alternatif tıp ile ilgilenen, tanınmış bir hekime gider. Hekim, belinden cilt altına yapacağı, yurt dışından getirilmiş bitkisel bir ilaç ile ağrılarının düzeleceğini söylemiş. Hastanın rızası ile uygulama yapılmış. Evine gönderilen hasta, yolda fenalaşmış ve eşi tarafından bir hastaneye götürülmüş. Hastanede MR çekilmiş, böbreğinde şişme olduğu söylenmiş ancak evine gönderilmiş. Daha sonra bir üniversite hastanesine gidilmiş, orada durumun çok ciddi ve acil olduğu, sol böbreğinin ana damarının parçalandığı söylenmiş. Anjiyografi ile böbrek damarlarına embolizasyon yapılmış. Neticede, böbrek fonksiyonlarında azalma ve hipertansiyon sekelleri ile hasta iyileşmiş. Yapılan incelemelerde tıbbi müdahaleyi yapan hekimin hastayı defalarca muayene ve tedavi ettiği; hastaya fibromiyalji sendromu, baş ağrısı, nefes darlığı, depresyon, akut bel tutulması, faset blokajı, miyalji tanıları konduğu; akupunktur, manyetik alan terapisi ve lokal anestetiklerle nöralterapi, manuelterapi, sempatik trunkus enjeksiyonları yapıldığı; son olarak yoğun miyalji ve faset sendromu tanıları ile hastaya manuel terapi, akupunktur; şikayetlerinin geçmemesi üzerine L2 seviyesine sempatik trunkus blokajı uygulandığı; enjeksiyonda 5 ml %1 lidokain kullanıldığı anlaşılmıştır.

Bu vakada bahsi geçen tanıları, her ne kadar hekim tarafından konulmuşsa da tanı için klasik tıp kurallarına uygun muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmamıştır. Uygulanan tedaviler alternatif yöntemlerdir ve bir kısmı uygulanabilir olsa da haklarında görüş birliği mevcut değildir. Kanıta dayalı klasik tıp yöntemleri değildir. Bu yönleriyle hekimin tanı koyarken ve tedavi yaparken uyguladığı tıbbi müdahalelerin tıp bilimine uygunluğu sorgulanmalıdır. Kanunlarımıza göre, tıbbi uygulama yapılabilmesi için hekim olmak gereklidir. Uzmanlık gerektiren uygulamaların neler olduğu, hangi müdahalelerin pratisyen hekimlerce yapılabileceği, hangilerinin sadece uzman hekimlerce yapılabileceği konusu bazı hastalık ve müdahalelerde netleşmiş değildir. Uzmanlığı gerektiren tanının ve tedavinin pratisyen hekimce veya başka bir dalın uzmanı tarafından uygulanması halinde etik tartışma-

lar, zarara neden olunmuşsa olayın özelliğine göre suçlamalar gündeme gelecektir. Hasta, uygulanan injeksiyon materyalinin yurt dışından gelen bitkisel bir ilaç olduğunu söylemekte, hekim ise injeksiyon materyalinin lokal anestetik madde olduğunu belirtmektedir. Bu vakada bilgilendirmenin yanlış, hastaya sunulan beklentinin gerçekçi olmadığı, aydınlatılmış onamın geçerli olmadığı görülmektedir. Lokal anestetik enjeksiyonu sırasında böbrek damarlarında yaralanma böbrek çevresindeki enjeksiyonlarda risktir. Hekim bir tıbbi müdahale yaptığında, müdahalenin risklerini öngörmeli, riske karşı gerekli önlemler alınmalıdır. Bu vakada riskler öngörülüp gerekli tedbirlerin alınmadığı bu yönü ile hekimin tıbbi müdahalesi sonucu oluşan zararın bir tıbbi uygulama hatası olduğu yönünde suçlamalar gündemde olacaktır.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının hukuki durumu için neler yapılmalıdır?

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları konusunda sorunları aşmak konusunda sorumluluk üniversitelerimizde, tıp fakültelerimizde, araştırma kurumlarında, bilim adamları ve Sağlık Bakanlığı yetkililerindedir. Bir yandan geleneksel tıp yöntemleri çağdaş araştırma kriterleri ile incelenmeli, diğer yandan tüketicilerin ve hastaların zarar görmemesi için tedbirler alınmalıdır.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarının kimlerin yapabileceği konusu netleştirilmelidir. “Tıbbi uygulama sadece hekimlerce yapılabilir” hukuk kuralı yeterli olmamaktadır. Bu konuda yıllardır çalışan, kendilerince deneyimleri olan aktarlar, hacamatçılar, sülükçüler, masaj tedavileri gibi çok sayıda uygulamacının meslek tanımları, mesleki eğitimleri, sertifikasyonları sağlanmalıdır.

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp ticareti çok büyük bir pazardır. Bu alandaki reklamlar kontrol edilmeli, insanların aldatılmasının, umutlarının ticarete alet yapılmasının önüne geçilmelidir.

2011 yılında çıkartılan 663 sayılı Kanun Hükmündeki Kararname ile Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü’nün görevleri arasına, “Geleneksel, tamamlayıcı ve tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilgili düzenleme yapmak ve sağlık beyanı ile yapılacak her türlü uygulamalara izin vermek ve denetlemek, düzenleme ve izinlere aykırı faaliyetleri ve tanıtımları durdurmak” da sayılmıştır. Bu, çok önemli bir gelişmedir. Yine geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmenliği ile çok başlangıçta olsa da sınırlar çizilmeye başlanmıştır.

Kaynaklar

1. Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun, Sayı:1219 Tarih:1928.
2. Taşçı AI, Tıp Hukuku Vaka okumaları, Türk Üroloji Akademisi Yayınları, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2017.