

ANDROLOJİK HASTALIKLARDA KULLANILAN REÇETESİZ SATILAN DİYET DESTEK ÜRÜNLERİ

DIETARY SUPPLEMENTS WHICH ARE USED ILLEGALLY IN ANDROLOGICAL DISEASES

H. Cihan DEMİREL, Önder YAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Dietary supplements and nutraceuticals are used variously for protection from ED, decreased libido, BPH and prostate carcinoma by men for centuries. But we encounter some problems in their forms, marketings and instructions. In the literature we see that there are controversies about usage of most supplements on the market. Furthermore, unknown contents of these supplements, besides this there are pharmaceuticals in some supplements (PDE5 inhibitors etc.) and illegally marketings are contradictory conditions. In this article, we try to mention about andrological usage of dietary supplements, their effects, side effects and the problems with these products.

Key words: Dietary supplements, Nutraceuticals

ÖZET

Diyet destek ürünleri ve nutrasötikler yüzyıllardır erkekler tarafından ED, azalmış libido, BPH ve prostat kanseri gelişimini engellemek için çeşitli şekillerde kullanılmaktadır. Fakat bu ürünlerin piyasadaki formlarında, pazarlanmalarında ve kullanım önerilerinde çeşitli sorunlarla karşılaşmaktadır. Yayınlar bakıldığında piyasadaki çoğu ürünün önerildiği kullanım yerleri ile ilgili birbirine tezat oluşturan birçok yayın bulunmaktadır. Ayrıca bu ürünlerin içeriklerinin bilinmemesi, hatta bazılarının incelenmesi ile içlerinde çeşitli farmasötiklerin (PDE5 inhibitörleri vb.) bulunduğu tespit edilmesi ve yasal olmayan şekillerde satılmaya çalışılması bu ürünlerin kullanımında çelişki yaratan durumlardır. Bu derlemede androlojik açıdan kullanılan çeşitli diyet ürünlerine, kullanım şekillerine, etkilerine, yan etkilerine ve genel olarak bu ürünlerle ilgili sorunlara değinilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyet destek ürünleri, Nutrasötik,

GİRİŞ

Erkekler yüzyıllardır neredeyse tüm kültürlerde androlojik rahatsızlıklar nedeniyle yardımcı gıdalara başvurmuşlardır. Örneğin denizyıldızı antik Roma'da sokaklarda afrodisyak olarak satılmış, potaba altını ortaçağda sonsuz gençliğe götüren yolu ve cinsel başarıyı müjdeleyen ve hatta Hz. Davut'un da impotansın tedavisi olarak gördüğü bir maddeymiş^{1,2}.

Terapötik etkilerini kanıtlamak her zaman mümkün olmasa da 1997'de ABD'de diğer tedavilere 21 milyar \$ harcanmıştır. Diyet destek ürünleri ve nutrasötiklerin (DÜ/N) 1994'te satışından 9 milyar \$ elde edilirken 2000'de bu rakam 16 milyar \$'a yükselmiştir^{1,3}. Bu yükselme belki de 1994'te Amerikan Senatosu'nda "*Dietary Supplement Health and Education Act*" (DSHEA) yasasının kabul edilmesine bağlı olabilir. Nutrasötikler diyet destek ürünlerinin orijinal besinlerden yapılan konsantrelerini içeren biyoaktif maddeler olarak kabul edilirler. Fakat şimdi besin dışı piyasada da yer buluyorlar ve sağlığı artırmak için normal

besinlerden elde edilenlerden daha yüksek dozlarda kullanılıyorlar.

Yaşları 50 ile 76 arasında olan 60000'den fazla Amerikalıda yapılan çalışmada tüm erkeklerin yaklaşık %30'u en az bir DÜ kullanırken, kadınlarda ise bu oran % 40 bulunmuştur. En popüler maddeler eklem problemleri için kullanılan glukozamin, kondroitin ve androlojik açıdan da saw palmetto, ginkgo, ginseng ve DHEA dir⁴.

Prostat Ca taraması ile ilgili olarak 12000 erkekte yapılan başka bir çalışmada ise alt üriner sistem semptomları için katılanların %21'inin bitkisel destek maddeleri kullandığını fakat sadece % 10'unun medikal tedavi aldığını ortaya çıkarmıştır.

Endokrinologların çalışmalarının etkileri o kadar anlamlı hale gelmiştir ki Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) kılavuzlarına DÜ/N kullanımını yerleştirmişlerdir.

DÜ/N'lerle ilgili 3 ana problem vardır.

Bunların ilki; etiketteki içeriğin endike dozda olmaması veya hiç bulunmamasıdır. Bu FDA'nın

test ettiği 18 ürününün çoğunda yohimbinin hiç bulunmaması veya az bulunması ile ilgili bir çalışmada vardır. Destek ürünlerindeki DHEA oranları endike olan miktarın %0 ile %150'si arasında ölçülmüştür. Test edilen 13 isoflavone preparatının 9'unda olduğu söylenen miktarın %90'ından azı bulunmuş ve ginseng ürünlerinin, saw palmetto, lycopene, selenyum ve E3 vitamini konsantrasyonlarında geniş dalgalanmalar tespit edilmiştir.

İkinci olarak; destek ürünlerinin içinde belirtmeyen toksik içeriği olabilen farmakolojik ajanların bulunmasıdır. Örneğin ED için kullanılan 7 DÜ'nin 2'sinin anlamlı miktarlarda PDE5 inhibitörü olan sildenafil ve tadalafil içerdiği tespit edilmiştir. Temmuz 2006'da FDA illegal PDE inhibitörü içeren bu 7 DÜ hakkında rapor yayınlamıştır. Aynı zamanda ginseng preparatlarında aflatoksin, maya ve küf bulunmuş, diğer DÜ/N'lerin de kurşun, methomil ve çeşitli steroidler içerdiği tespit edilmiştir. Hatta 103 ürün araştırılan geniş bir çalışmada 4 preparatta yüksek miktarda anabolik steroidlerin ve içeriği üretici firma tarafından açıklanmayan 14 prohormon ürününün bulunduğu anlaşılmıştır.

Sonucu problem ise birçok DÜ/N üreticisi firma uygun olmayan ticari kaygılarla DSHEA izni olmadan çalışmaktadır. Geniş bir internet çalışmasında DÜ/N satan web sitelerinin %50'sinden fazlasının illegal olduğu tespit edilmiştir. Kalite kurallarının aksine tüm engellemelere karşın bu siteler DÜ/N satmaya devam etmektedir.

EREKTİL DİSFONKSİYON VE AZALMIŞ LİBİDO

Geçmişte erektil disfonksiyon (ED) öncelikle psikolojik bir problem olarak bilinirdi. Fakat günümüzde bilinmektedir ki erektil disfonksiyonun %85'inin fiziksel bir sebebi vardır. Genel olarak bilinene göre erektil ED'ye sebep olan 200'den fazla ilaç vardır. Bunların en sık kullanılanları; alkol, antidepresanlar, antihistaminikler, antihipertansifler, kanser kemoterapötikleri, diüretikler, narkotikler, nikotin, sedatifler, steroidler (eğer suistimal edilirse), mide asit inhibitörleri, antiülser ilaçlarıdır. Ateroskleroz kalp ve penis için ortak risk etkenidir. Birçok insanın artık bildiği gibi sigara içmek veya yağlı yemek plak üretimini indükler ve bir süre sonra bu plaklar arterleri tıkar ve kan akımını bloke eder⁵. Günümüzde 10 ile 30 milyon Amerikalı erkek ED'den şikayetçidir ve yaşlanan popülasyonla birlikte risk etkenlerinin (HT, şeker

hastalığı, aşırı şişmanlık) artmasıyla prevalans da artma eğilimindedir. ED ve azalmış libido özellikleri fazla örtüşmeyen farklı kavramlar olmasına karşın DÜ/N'lerin çoğunun her 2 durumu da düzelttiği iddia edilmektedir. Ne yazık ki bu konudaki çalışmaların çoğu az hasta sayısı, uygun olmayan çalışma dizaynı ve önemli derecede plasebo etkisi görülmesi nedeniyle düşük kaliteli olarak değerlendirilmektedir. PDE5 inhibitörleri ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda plaseboya bağlı %25-41 artmış erektil fonksiyon olması da akılda tutulmalıdır. Bu gerçek, bu alanda kullanılan pek çok ajanın başarısının açıklanmasına yardım eder.

Burada tartışılan pek çok ajanın yalnız erektil fonksiyon üzerine değil aynı zamanda kardiyovasküler sistem üzerine de anlamlı faydası bulunmaktadır. Bu durum kardiyovasküler sistem ve erektil fonksiyonun aynı risk etkenlerinden etkilendiği ve ED'nin kardiyovasküler problemler için prekürsör bir durum olduğu yönündeki güncel veriler ile uyumludur^{5,6}.

DİHİDROEPIANDROSTERON (DHEA)

Dihidroepiandrosteron (DHEA) adrenal bezden köken alan orta derecede androjenik etkisi olan ve hedef organ düzeyinde östrojenlere dönüşebilen bir prohormondur. Androstenedion ve DHEA moleküler yapısı ve farmakolojik olarak testosterona benzerler fakat östrojenlere, progestinlere ve kortikosteroidlere benzemezler⁷. Düşük DHEA seviyeleri; Alzheimer Hastalığı, depresyon, Şeker Hastalığı ve normal yaşlanma ile ilişkili bulunmuştur. DHEA 'anti-aging hormon' olarak da pazarlanmaktadır. DHEA ve sülfatlanmış metabolitin serum seviyeleri erektil fonksiyon ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur.

Bu bilgiler, düşük DHEA düzeyi ve ED olan 40 Avusturyalı erkek hastaya günlük 50 mg oral DHEA veya plasebo verilerek yapılan kontrollü bir çalışmanın sonuçları ile desteklenmiştir. Aynı grup tarafından yapılan daha kapsamlı fakat kontrolü olmayan bir çalışmada DHEA verilmesinin hipertansiyona bağlı olan veya organik nedeni olmayan ED hastalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat şeker hastalığına ve nörolojik hastalığa bağlı ED olan hastalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir⁸.

Kısmi androjen yetmezliği olan hastalara DHEA verilmesi ile yapılan kontrollü olmayan bir

çalışmada hastaların ruh halinde, eklem ağrılarında ve yorgunluk durumlarında düzelme olduğu görülmüştür⁹.

DHEA anti-androjen tedavisi alan hastalarda serum testosteron veya IGF-1 seviyelerini arttırabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Tribulus terrestris bitkisinden elde edilen “*protodioscin*” bitkisel kaynaklı DHEA olarak pazarlanmaktadır. Fakat bu maddenin kimyasal olarak değişime uğramadan etki göstermeyeceği ve bitkinin protodioscin içeriğinin yetiştigi toprağa bağlı olduğu akılda tutulmalıdır.

Androstenedion testisler ve adrenal bezde üretilen testosterona dönüşebilen başka bir preandrojenidir^{7,10}. Bitkisel kaynaklı androstenedion; kas gelişimi ve gücünü artırması, yağ oranını düşürmesi, libido ve erektil fonksiyonu artırması ve yaşlanmayı engellemesi özellikleri ile tanıtılmaktadır. Fakat bazı çalışmalarda kas gücü ve testosteron seviyeleri üzerine etkisi olmadığı hatta östrojen seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Genç hastalar üzerine yapılan bir çalışmada günlük 100 mg kullanılması hiçbir etkisi olmadığı ancak günlük oral 300 mg kullanmasının testosteron seviyelerini artırırken estradiol seviyesini 2 katına çıkardığı görülmüştür. Orta yaş erkeklerde ise yalnızca estradiol üzerine etkisi olduğu gözlenmiştir. Diğer bitkisel içerikler ise östrojene metabolize olmasını engellemektedir. Androstenedion 2004 yılında FDA tarafından yasaklanmasına karşın atletler arasında hala popülerdir. Androstenedionun büyük olasılıkla prostat sağlığı, libido ve erektil fonksiyon üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır^{1,3}.

L-ARGINİN

Tahıllarda ve fındıkta çeşitli düzeylerde bulunan L-arginin, Nitrik oksit (NO) prekürsörü olarak bilinen bir aminoasittir. NO, nonadrenerjik-nonkolinerjik nörotransmisyon süresince endotelden salgınır ve böylece kaslarda guanilil siklazı aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini artırıp vasküler düz kasta kalsiyum seviyelerini azaltarak düz kas gevşemesini sağlar ve buna bağlı olarak ereksiyonda önemli bir rol üstlenir⁷. L-arginin nöronal ve endotelial NO sentetaz için önemli bir NO donörüdür ve günde 3 gramdan fazla alındığında NO oluşumunu artırdığı gösterilmiştir. Küçük, kontrollü olmayan bir çalışmada 2 haftalık kullanım sonucunda hastaların %40’ında artmış erektil fonksiyon görülürken, kontrollü bir çalış-

mada 6 haftalık kullanım sonunda hastaların %31’inde artmış erektil fonksiyon görülmüştür. Başka bir çalışmada günlük 1,5 gram L-arginin verilmesinin erektil fonksiyon üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. NO seviyelerinde verimli bir artış elde edebilmek amacıyla L-arginin genellikle bir NO sentetaz stimulanı olan ve çam ağacından elde edilen *pycnogenol* ile kombine edilmektedir. Bu durum üzerine yapılan yalnız bir çalışma mevcuttur ve hastaların % 92 sinde erektil fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir¹¹.

YOHİMBİN

Yohimbin Batı Afrika’da yetişen Yohim ağacının kabuğundan elde edilen farmakolojik bir ajandır. Yohimbin asıl olarak pupiller dilatasyon için kullanılmaktayken vasküler dilatasyon sağladığı ve kan akışını hızlandırdığı fark edildiğinde ereksiyona faydalı olduğu da anlaşılmıştır⁷. Santral etkili alfa-2 antagonistidir ve PDE5 inhibitörlerinin kullanıma girmesinden önce ED tedavisinde yaklaşık 70 yıl boyunca popüler olarak kullanılmıştır. Randomize; kontrollü 7 çalışmanın meta analizinde yohimbinin ED tedavisinde genellikle etkili ve pahalı olmayan bir yöntem olduğu ve özellikle organik kaynaklı olmayan ED tedavisinde etkili olduğu görülmüştür. Çok geniş kapsamlı iki çalışmada günde 3 kez 5,4 mg verilmesi ile %34, günde 4 kez 10,8 mg verilmesi ile %42 oranında ED’de düzelme olduğu görülmüştür. Güncel bir çalışmada 18 hasta değerlendirilmiş ve yohimbinin ciddi olmayan ED’de etkili olduğu görülmüştür. Son 5 yılda yalnızca yohimbin kullanımı üzerine hiçbir çalışma yayınlanmamıştır, fakat L-arginin ile birlikte kullanımı ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir. Yohimbin vücut üzerinde adrenalın gibi etki eder, kalp atışını hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Bu nedenle yüksek kan basıncı olanlar dikkatli kullanılmalıdır^{7,5}. Yohimbin kullanımı ile çarpıntı, anksiyete, ince tremor, diastolik hipertansiyon, arteriyel vazokonstriksiyon gibi yan etkiler⁷ görülebilir ve bu yüzden 1997 yılında FDA tarafından güvenli olmayan bitkisel kaynaklı ilaçlar listesine alınmıştır. Reçetesiz kullanım ile alınan ilaçların içeriğindeki değişkenlik nedeni ile reçete ile hazırlanan preparatlar kullanılmalıdır.

GİNKGO BİLOBA

Ginkgo genellikle demansı olan hastalarda sebrovasküler perfüzyonu artırmak amacı ile kullanılsa da santral etkileri ile özellikle antidepresan

bağımlı ED tedavisine de etkilidir. SSRI kullanan ve ED olan hastaları inceleyen bir çalışmada hastaların ED şikayetinde belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir ancak bu çalışma kontrollü bir çalışma değildir ve pek çok tutarsız veri içermektedir. SSRI kullanan hastalar üzerine yapılan farklı iki çalışmada plaseboya göre belirgin etkinliği olmadığı gözlenmiştir. Ayrıca ginkgo üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen çelişkili verilerin yanı sıra reçete edilen diğer ilaçlar ile etkileşmesi, nöbetlere yol açması ve kanama zamanını uzatması gibi yan etkiler de göz önünde bulundurulmalıdır.

GİNSENG

ABD’de değişik ginseng türleri (Brezilya, Hindistan, Sibirya, Asya, Kuzey Amerika) popülasyonun %4,5’i tarafından kullanılmaktadır. Kore kaynaklı kırmızı ginseng (Panax ginseng) ED üzerine en kapsamlı araştırma yapılan türdür. Panax Ginseng öncelikle AIDS tedavisi araştırmalarında ve klimakterik semptomların giderilmelerinde kullanılmış fakat plaseboya karşı çok minimal bir üstünlüğü bulunmuş^{7,12}. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler Panax ginseng içinde bulunan saponin glikozitlerinin; NO sentetaz indüksiyonu, kavernal NO salınımı ve intraselüler kalsiyum azalması ile penil vazorelaksasyon sağladığını göstermiştir. Ayrıca serbest radikaller ve nitrik oksit içinde bağlayıcı bir ajan olma özelliği de mevcuttur. De Andrade ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hastalar 12 hafta süreyle takip edilmiş ve IIEF-5 ile değerlendirilmişlerdir. Hastalara çalışma öncesinde ve sonrasında IIEF-5 uygulanmış ve plasebo alan grupta değişiklik yokken panax ginseng alan grupta 12 hafta sonunda IIEF skorlarında anlamlı artış (özellikle 3. ve 5. soruların skorlarında) saptanmıştır. Ayrıca tedavi sonrası serum testosteron, kolesterol ve prolaktin seviyelerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır¹³. Panax ginseng, trazodone ve plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada ginseng grubundaki hastalardan %60’ının diğer 2 gruptaki hastalardan ise %30’unun fayda gördüğü bildirilmiştir. Başka bir çalışmada hastalar 8 hafta süreyle takip edilmiş ve IIEF ve penil kan akımı ile değerlendirilmişlerdir. Hastaların %60’ı tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir. Prostatektomi yapılan, nörolojik hasarı olan ve muhtemel ilaç bağımlı ED’si olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Toplam hasta sayısı 135 olan bu iki çalışma ile ginseng, güvenli oluşu ve düşük

maliyeti (500 mg tablet: 6 cent) ile Journal Of Family Practice’den ED tedavisi için tavsiye edilmiştir.

PROPİONİL-L-KARNİTİN VE ASETİL-L-KARNİTİN

Propionil-L-karnitin (PLC) ve acetyl-L-karnitin (ALC) arteriollerin prostoglandin bağımlı vazodilatasyonu ile ED üzerine etki etmektedir. Bu iki ajanın kombinasyonunun oral testosteron ve plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her 2 grup ilaç plaseboya göre anlamlı derecede etkili bulunmuştur. Şeker hastaları ile yapılan bir çalışmada yalnız sildenafil kullanımı ile sildenafil+PLC kullanımı karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta %70 hasta memnuniyeti sağlanırken yalnız sildenafil alan grupta bu oran %34 bulunmuştur. Radikal prostatektomi yapılan hastalarda yalnız sildenafil, sildenafil+ALC+PLC ve plasebo karşılaştırılmış ve kombinasyon tedavisi verilen grupta hastaların %85’ten fazlasında artmış erektil fonksiyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuç kombine tedaviden sonra intrakavernozal enjeksiyon testi yapılarak doğrulanmıştır¹⁴.

Yayınlarda ED ve üreme sağlığı için kullanılan diğer DS/N’lere baktığımızda; esansiyel yağ asitleri spermin olgunlaşmasına ve prostat bezinden seminal salgı salgılanmasına yardımcı olur. İyot tiroid hormonlarının bir parçasıdır ve üreme organlarının gelişimi için gereklidir, günlük ortalama 150 mg (en fazla 2000-3000 mg) alınmalıdır, fazla alındığında toksisiteye sebep olacağı akıldan çıkarılmamalıdır. Günde 3 kez 500 mg olarak alınan C vitamini ve bioflavonoidler serum testosteron seviyelerini yükseltmeye yardım eder. Dimetilglisin (DMG) sublingual formu kullanılmaktadır. Kandan dokulara oksijen geçişini artırır, kan damarları dilate olur ve ereksiyon görülür. GH3 seks hormonlarının aktivitesini stimüle eder fakat sülfite alerjisi olanlar kullanmamalıdır⁵.

Macaristan Budapeşte Üniversitesi’nden Dr. Robert Frankt, yeşil yulaf (Avena Sativa) ve ısırgan tütünün kombinasyonunun cinsel canlılıkta ve erkeklerin enerjisinde aşırı bir artış sağladığını bildirmiştir⁵.

PROSTAT SAĞLIĞI

Bilindiği gibi prostat kanseri sıklığı yaşla birlikte artan ve erkeklerde ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Kırklı yaşlarda çok ender olsa da görü-

lür, 50 yaşından itibaren insidansı artar. Hastaların %80'inden fazlası 65 yaşından büyüktür ve inanışa göre 80 yaşın üzerindeki erkeklerin %80'inde çeşitli derecelerde prostat kanseri vardır. Amerikan Kanser Derneği'nin bildirdiğine göre her yıl 180400 yeni tanı konulmakta ve 31900 kişi bu hastalık yüzünden hayatını kaybetmektedir. Bugün yeni doğan bir erkek bebekte hayatının bir döneminde %13 oranında prostat kanseri gelişecek ve bu bebek %3 oranda bu sebepten kaybedilecektir¹⁵.

65 yaş ve üzeri erkekler, zenci erkekler, 1. derece akrabalarında (baba, kardeş) prostat kanseri olanlarda risk artmaktadır. Ayrıca kronik prostatitli hastalarda (özellikle de geçmişte veneryal hastalık varsa), yüksek oranda yağlı diyet ile beslenenlerde (diyetteki yüksek yağ oranı testosteronu artırarak) de riskin arttığı bildirilmektedir¹⁵.

Kanada'da yeni tanı konulmuş 1000'den fazla prostat kanseri hastasını içeren bir çalışmada hastaların %39'unun özellikle DÜ/N içeren diğer tedavileri kullandıkları bildirilmiştir. ABD'de 2500'den fazla hastada yapılan benzer bir çalışmada hastaların 1/3 ünün destek tedavisi ya da diğer tedaviyi kullandıkları belirlenmiştir.

Kardeşlerinde prostat kanseri saptanan hastaları içeren daha küçük bir çalışmada hastaların %55'inin destek tedavisi kullandıkları belirlenmiştir. Bu bağlamda en popüler ajanlar saw palmetto ve E vitamindir.

SAW PALMETTO

Saw palmetto'nun BPH tedavisindeki popülaritesi onu üroloji yayınlarında en geniş olarak incelenen fitoterapötik ajan haline getirmiştir. Saw palmetto Amerikan cüce çam ağacından elde edilmektedir ve standardize edilmiş lipit formu pazarlanmaktadır. Etken maddesinin prostat üzerine olan etkisi halen bilinmemektedir. "National Health Interview Survey" tarafından yapılan araştırmada saw palmetto'nun erişkin erkek popülasyonunun %1,1'inde kullanıldığını göstermiştir ki, bu rakam yalnızca ABD'de 2 milyon erkekten fazlasının kullandığını hesaplatmaktadır¹⁶.

Bu ilacın klinik pratikte kullanımı BPH üzerine olumlu etki yaptığını gösteren pek çok çalışma ile desteklenmektedir. 1000'in üzerinde hastanın 6 ay süreyle takip edilmesi ile yapılan bir Fransız çalışmasında hem permixon hem de finasterid alan hastaların 2/3'ünde AÜSS'de azalma meydana gel-

miştir. Finasteridin aksine fitoterapi ile cinsel işlev üzerine yan etkiler gelişmemiştir, prostat boyutlarında ve PSA değerinde azalma saptanmamıştır. 14 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen bir meta analizde çalışmaların kalite ve hasta sayılarında standart olmamasına karşın permixonun noktürü ve ortalama akımda anlamlı derecede düzelme sağladığı belirtilmiştir. Gerber ve ark. tarafından yapılan çalışmada semptomatik iyileşme olduğu ancak akım hızında plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı düzelme olmadığı bildirilmiştir. Bu konudaki temel yaklaşım saw palmetto'nun güvenli ve etkili olduğu yönündedir. Fakat iyi dizayn edilmiş, 225 hastanın 1 yıllık izlemi ile oluşturulan randomize kontrollü bir çalışmada BPH ile ilgili belirtilerde ve objektif ölçümlerde düzelme olmadığı görülmüştür¹⁶. Marks ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada, saw palmetto'nun özellikle transizyonel zonda prostat epitelyal kontraksiyon meydana getirerek apopitozu tetikler ve atrofik glandlarda artış sağladığı (%25'ten %40'a) ve bunları yaparken de PSA'da ve prostat volümlerinde bazal değerlere göre azalma olmadığını saptanmıştır¹⁷. Bu çalışmada ve saw palmettonun hepatotoksitesini araştırmak için farelerde Singh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada anlamlı yan etkiler de görülmemiştir¹⁸.

ANTIOKSİDANLAR

Epidemiyolojik çalışmalarda Dünya'da bazı bölgelerde prostat kanserinin daha ender olduğu görülmüştür. Bu durum, bu bölgelerdeki nüfusun antioksidanlardan zengin yiyecekleri daha fazla tüketmelerine bağlanmıştır. Antioksidanlar tümöral gelişime neden olacak DNA mutasyonlarının gelişimini engeller.

Tipik olarak domatestte bulunan likopen bir karotenoid türevidir ve prostatta yüksek konsantrasyonda bulunur. ABD'de özellikle domates sosu yoluyla alınan likopen pek çok çalışmada prostat kanseri gelişiminde %25-80'e varan oranlarda azalma sağlamaktadır. Bu konudaki 21 çalışmanın meta analizinde özellikle pişmiş domates tüketilmesiyle prostat kanseri insidansında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Fakat 30000'e yakın hasta üzerine yapılan başka bir çalışmada likopen alınması ile prostat kanseri riski arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Likopen ve soya isoflavonların birlikte alımı ile ilgili yapılan bir çalışmada serum PSA seviyelerinde stabilizasyon

sağlandığı ve hormon sensitif ve hormon refrakter prostat Ca gruplarında progresyonu azalttığı iddia edilmiştir¹⁹.

Diğer karotenoidler için kanıtlar çok ikna edici değildir. Vitamin A, erkeklerde beta karotenin düşük plazma seviyesi nedeniyle prostat kanseri insidansını azaltır gibi görünür, fakat yüksek plazma seviyelerinde ters etkileri vardır. Sonuç itibarıyla beta karoten alımı ve prostat kanseri riski arasında kesinleşmiş bir korelasyon yoktur.

Vitamin E (Tocoferol) anlamlı miktarda antioksidan içerir. Vitamin E'nin düşük plazma seviyeleri ile artmış prostat Ca insidansı arasında korelasyon vardır. Alfa Takoferol Beta Karoten (ATBC) kanser önleme çalışmasında, 30.000 sigara içen insanda Beta Karoten alımı ile anlamlı etki görülmezken, E vitamini destek ürünleri ile prostat Ca insidansında %40 azalma görülür²⁰. Bu sonuç dünya çapındaki sigara içenlerin yer aldığı "Health Professionals Follow-up Study" (HPFS) araştırma çalışmaları ile onaylanmıştır.

Ne var ki sigara içenleri hedeflemeyen daha küçük çalışmalardaki veriler çoğunlukla negatiftir ve PSA ve IGF-1 seviyeleri üzerinde etki göstermez. Son zamanlarda gama tocoferol'un alfa tocoferolün aksine prostat Ca insidansını önlemede etkili olduğu belirtilmektedir.

Selenyum (Se) ve Se içeren bileşikler (örneğin selenometionin) DÜ'ler içinde sıkça kullanılan antioksidanlardır. Bunlar apoptozu indükleyerek serbest radikallerin verdiği hasarlardan korurlar ve prostat Ca riskini azaltır. Se aynı zamanda androjen ve östrojen etkilerinin regülasyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Diğer çalışmalar bunu desteklemeye de düşük Se seviyeleri yüksek oranla prostat Ca ile ilişkilendirilmiştir. Selenyum testislerde de yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Kalp, karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar selenyum kullanmamalıdır⁵.

Asıl amacı melanomayı araştırmak olan "The Nutritional Prevention of Cancer Trial" Se destek ürünlerinin uygulanması ile bazalde düşük Se ve PSA seviyesi olan hastalarda prostat kanseri insidansında anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Se çoğunlukla diğer antioksidanlarla birlikte verilir: Su.Vi.Max çalışması, C, E vitaminleri beta karotene, Se ve Zn kombinasyonlarının PSA düzeyleri normal veya düşük hastalarda prostat Ca riskini

azaltırken eğer PSA yüksekse bu riski artırdığını bulmuşlardır. Vitamin C, E, Se ve Co-enzim Q10 vitamin kombinasyonları yapılan bir çalışmada prostat Ca tanısı almış erkeklerde veya PSA seviyeleri yüksek olanlarda plasebo ile karşılaştırıldığında etki görülmediği bulunmuştur²¹. "National Cancer Institute (NCI) Fonu"nun Selenyum ve Vitamin E kombinasyonu ile ilgili geniş bir çalışması halen devam etmektedir. Ne var ki bu çalışmada selenyumun tercih edilmesi eleştirilmiştir ve Se pro-oxidant olarak tanımlanmıştır.

Co-enzim Q10'un günlük 100 mg kadar tüketildiğinde hücrel oksijenizasyonu artırdığı gösterilmiştir. Co-enzim A co-enzim Q10 ile birlikte kullanıldığında birçok zararlı maddenin immün sistem tarafından detoksifikasyonuna yardım eder¹⁵.

Polifenoller ve flavonoidler meyvelerde, sebzelerde kırmızı şarapta, çayda, marketlerde satılan üzüm çekirdeği ekstratlarında ve yeşil çayda bulunan antioksidanlardır. Bu arada bir çalışma alkol kullanımının prostat Ca riski üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir, diğerleri ters etki olduğunu veya riski artırdığını bulmuşlardır. Geniş retrospektif bir çalışmada haftada 1 kadeh tüketilen kırmızı şarabın relatif riski azalttığı bulunmuştur. Bir Kanada çalışmasında bira ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir.

Çay, özellikle de yeşil çayın, prostat Ca riskini azalttığı bildirilmektedir ve anlamlı miktarda katekinler içerir ve özellikle güçlü antioksidan özellikleri olan polifenollerin alt grubudur. Ne var ki diğer çalışmalarda prostat sağlığı için faydası bulunamamıştır. Hatta "Mayo Clinic"teki prostat kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada %69 hastada yeşil çay toksisitesi geliştiği tespit edilmiş. Lee ve ark. derlemelerinde tüm Çin'e genellenen çalışmaya şüphe ile yaklaşmışlardır. Zira sonuçlar alışılanın dışında mükemmel bulunmuş ve çalışmaya alınan popülasyonda prostat kanseri ender olarak bildirilmiştir.

Nar suyu, elajik asit gibi polifenoller, gallo-taninleri ve anthosiyantinleri içerir ve in vitro olarak prostat kanserini önlediği bildirilmiştir. Son zamanlarda yayınlanan iddialı bir çalışmada, radyoterapi veya cerrahi sonrası günde 1 bardak (200-250 ml) nar suyu alan hastalarda PSA ikiye katlanma zamanının bu tedavi ile 15 haftadan 54 haftaya çıktığı gösterilmiştir²².

Soya isoflavonları içerir, bunlardan genistein seks steroidlerinin sentezini ve aksiyonunu etkiler ve en iyi çalışılmış olandır. Soya tüketimi ile prostat kanseri riski arasında ters ilişki gözlemlenmiştir, fakat bir çalışma şüphelidir ve birinde de prostat kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir. Soya isoflavon destek ürünleri ile erkeklerde erken prostat Ca'da T ve PSA seviyelerinde azalma olduğunu gösteren küçük bir çalışma vardır. Fakat bir diğer çalışmada sağlıklı erkeklerde PSA düzeyinde hafif bir azalma gösterilmiştir. Soya alımı ile prostatteki Androjen Reseptörlerinin ekspresyonunun baskılandığı ve dolayısı ile de prostat kanserinden korunma sağlandığı da gösterilmiştir²³.

ÇİNKO

Prostat sağlığı için çinko kullanımı biraz tartışmalıdır. Çinko tercihen sağlıklı prostat dokusunda birikir. Kanser hücrelerinin çinko seviyeleri düşüktür. Bu arada yüksek çinko alımının prostat kanseri insidansını azalttığını rapor eden bazı gözlemler vardır. Diğerlerinde etkisi olmadığını veya riski artırdığı rapor edilmiştir. Gerçek şudur ki "Health Professionals" takip çalışmasındaki günlük 100 mg'den fazla çinko alan erkeklerde prostat Ca riskinin ikiye katlanması da bilhassa şaşırtıcıdır²⁴.

Hindistan cevizi yağı, saw palmetto lipid eksresi ve ayçiçeği yağı ile farelerde yapılan kontrollü karşılaştırmalı bir çalışmada yağ asitlerinden zengin olan hindistan cevizi yağının farelerde prostat ağırlığındaki artışı azalttığı gösterilmiştir²⁵.

Ayrıca günde 3 kez ikiye tablet şeklinde alınan sarımsak ekstresinin immün sistemi kuvvetlendirip doğal antibiyotik gibi davrandığı, testosteronun etkilerini azalttığı ve kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlattığı bildirilmektedir¹⁵. Köpek balığı kıkırdağının da tümör gelişimini inhibe ettiği ve immün sistemi stimüle ettiği ileri sürülmüştür¹⁵.

KAYNAKLAR

- 1- **Tamler R, et al:** Dietary Supplements and Nutraceuticals in the Management of Andrologic Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36: 533-552, 2007.
- 2- **Shah J:** Erectile dysfunction through the ages. *BJU Int*; 90: 433-441, 2002.
- 3- **Moyad MA, et al:** Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: What works and what is worthless, part I *Urol Clin N Am* 31: 249-257, 2004.
- 4- **Gunther S, et al:** Demographic and health-related correlates of herbal and specialty supplement use. *J Am Diet Assoc*; 104: 27-34, 2004.
- 5- **Balch Phyllis A, Balch James F:** Impotence. *Nutritional Healing* (Third edition): 455-459, 2000.
- 6- **Thompson IM, et al:** Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *Jama*; 294: 2996-3002, 2005.
- 7- **Moyad MA, et al:** Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: What works and what is worthless, part II *Urol Clin N Am* 31: 259-273, 2004.
- 8- **Reiter WJ, et al:** Dehydroepiandrosterone in the treatment of erectile dysfunction in patients with different organic etiologies. *Urol Res*; 29: 278-281, 2001.
- 9- **Genazzani AR, et al:** Long-term low-dose dehydroepiandrosterone replacement therapy in aging males with partial androgen deficiency. *Aging Male*; 7: 133-143, 2004.
- 10- **Horton R, Tait JF:** Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J Clin Invest*; 45: 301-13, 1966.
- 11- **Stanislavov R, Nikolava V:** Treatment of erectile dysfunction with pycnogenol and L-Arginine. *J Sex Marital Ther*; 29: 207-13, 2003.
- 12- **Cho YK, Sung H, Lee HJ, et al:** Long-term intake of Korean red ginseng in HIV-1-infected patients: Development of resistance mutation to zidovudine is delayed. *Int Immunopharmacol*; 1: 1295-305, 2001.
- 13- **de Andrade E, et al:** Study of the efficacy of Korean Red Ginseng in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl*; 9: 241-4, 2007.
- 14- **Cavallini G, et al:** Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology*; 66: 1080-5, 2005.
- 15- **Balch Phyllis A, Balch James F:** Prostate Cancer and Prostatitis/Benign Prostatic Hypertrophy (BPH). *Nutritional Healing* (Third edition): 591- 598, 2000.
- 16- **Bent S, et al:** Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 9; 354: 557-66, 2006.
- 17- **Marks LS, et al:** Effects of a saw palmetto herbal blend in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: *J Urol*.; 163: 1451-6, 2000.
- 18- **Singh YN, et al:** Hepatotoxicity potential of saw palmetto (*Serenoa repens*) in rats. *Phytomedicine*.; 14: 204-8, 2007.
- 19- **Vaishampayan U, et al:** Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*; 59: 1-7, 2007.
- 20- **Heinonen OP, et al:** Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*; 90: 440-6, 1998.
- 21- **Hoenjet KM, et al:** Effect of a nutritional supplement containing vitamin E, selenium, vitamin C and coenzyme Q10 on serum PSA in patients with hormonally untreated carcinoma of the prostate: A randomized placebo-controlled study. *Eur Urol*; 47: 433-9 (discussion: 439-40), 2005.
- 22- **Pantuck AJ, et al:** Phase II study of pomegranate juice for men rising prostate-specific antigen following surgery

- or radiation for prostate cancer. Clin Cancer Res; 12: 4018-26, 2006.
- 23- **Hamilton-Reeves JM, et al:** Isoflavone-rich soy protein isolate suppresses androgen receptor expression without altering estrogen receptor-beta expression or serum hormonal profiles in men at high risk of prostate cancer. J Nutr.; 137: 1769-75, 2007.
- 24- **Leitzmann MF, et al:** Zinc supplement use and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst; 95: 1004-7, 2003.
- 25- **de Lourdes, et al:** Effects of coconut oil on testosterone-induced prostatic hyperplasia in Sprague-Dawley rats. J Pharm Pharmacol.; 59: 995-9, 2007.
- *Bu derleme: “**Tamler R, et al:** Dietary Supplements and Nutraceuticals in the Management of Andrologic Disorders. Endocrinol Metab Clin N Am 36: 533-552, 2007” temel alınarak yazılmıştır.*