

ANDROLOJİK HASTALIKLARDA KULLANILAN REÇETESİZ SATILAN DİYET DESTEK ÜRÜNLERİ

Dr. Önder Yaman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

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

Terapötik etkilerini kanıtlamak her zaman mümkün olmasa da 1997'de ABD' de alternatif tedaviye 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. Bu yükselme belki de 1994' te Amerikan Senatosu'nda "Dietary Supplement Health and Education Act"(DSHEA) yasının kabul edilmesine bağlı olabilir. Nutrasötikler diyet destek ürünlerinin orijinal besinlerden yapılan konsantrelerini içeren bioaktif 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 dir.

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'ı ile %150'si arasında ölçülmüştür. Test edilen 13 isoflavone preparatının 9'unda olduğu söylenen miktarın %90'ından azı bulunmuş ve ginseng ürünlerinin, saw palmetto, licopen, selenyum ve E3 vitamini konsantrasyonlarında geniş dalgalanmalar tespit edilmiştir.

İkinci olarak; destek ürünlerinin içinde belirtilmeyen 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 edilmiş. 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 ürünü araştıran 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 rağmen 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 bilinen 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 faktörüdür. Bir çok insanın artık bildiği gibi sigara içmek veya yağlı yemek plak üretimini indükler ve bir süre sonra bu plaklar arterleri tıkar ve kan akımını bloke eder. Günümüzde 10 ile 30 milyon Amerikalı erkek ED'den şikayetçidir ve yaşlanan popülasyonla birlikte risk faktörlerinin (HT, diabet, obezite) artmasıyla prevalans da artma eğilimindedir. ED ve azalmış libido özellikleri fazla örtüşmeyen farklı kavramlar olmasına rağmen 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 faktörlerinden etkilendiği ve ED' nin kardiyovasküler problemler için prekürsör bir durum olduğu yönündeki güncel veriler ile uyumludur.

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 benzemezler. Düşük DHEA seviyeleri; Alzheimer Hastalığı, depresyon, Diabetes Mellitus ve normal yaşlanma ile ilişkili bulunmuştur. DHEA **‘anti-aging hormon’** olarak da pazarlanmaktadır. DHEA ve sülfatlanmış metabolitinin 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 diyabete ve nörolojik hastalığa bağlı ED olan hastalarda benzer sonuçlar elde edilememiştir.

Parsiyel androjen yetmezliği olan hastalara DHEA verilmesi ile yapılan kontrollü olmayan bir çalışmada hastaların ruh halinde, eklem ağrılarında ve yorgunluk durumlarında düzelme olduğu görülmüştür.

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 yetiştiği toprağa bağlı olduğu akılda tutulmalıdır.

Androstenodion testisler ve adrenal bezde üretilen testosterona dönüşebilen başka bir preandrojendir. Bitkisel kaynaklı androstenodion; 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 kullanılmasının hiçbir etkisi olmadığı ancak günlük oral 300 mg kullanılmasının testosteron seviyelerini artırırken estradiol seviyesini 2 katına çıkardığı görülmüştür. Orta yaş erkeklerde ise yalnızca estradiol üzerine etkisi olduğu gözlenmiştir. Diğer bitkisel içerikler ise östrojene matabolize olmasını engellememektedir. Androstenedion 2004 yılında FDA tarafından yasaklanmasına rağmen atletler arasında hala

popülerdir. Andostenodionun büyük olasılıkla prostat sağlığı, libido ve erektil fonksiyon üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

L-ARGİNİN

Tahıllarda ve fındıkta çeşitli düzeylerde bulunan L-arginin, Nitrik oksit (NO) prekürsörü olarak bilinen bir amino asittir. NO, nonadrenerjik-nonkolinerjik nörotransmisyon süresince endotelden salınır 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 üstlenir.(7) 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 çalışmada 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 **pyngogenol** ile kombine edilmektedir. Bu durum üzerine yapılan yalnız bir çalışma mevcuttur ve hastaların % 92 sinde erektil fonksiyonlarda düzelme tespit edilmiştir.

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 anlaşılmıştır.(7) 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 efektif 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 adrenalini gibi etki eder, kalp atışını hızlandırır ve kan basıncını yükseltir. Bu nedenle yüksek kan basıncı olanlar dikkatli kullanılmalıdır. Yohimbin

kullanımı ile çarpıntı, anksiyete, ince tremor, diastolik hipertansiyon, arteryal vazokonstriksiyon gibi yan etkiler 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.

GİNGKO BİLOBA

Ginkgo genellikle demansı olan hastalarda serebrovasküler 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) populasyonun % 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. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler Panax ginseng içinde bulunan **saponin glikozitlerinin**; NO sentetaz indüksiyonu, kavernosal 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 saptanmamıştır. 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 dahil edilmemiştir. 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. Diyabetik hastalar 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 doğrulanmıştır.

Literatürde 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 sülfitle alerjisi olanlar kullanmamalıdır.

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

KAYNAKLAR

*Bu derleme "Tamlar R, et al. Dietary Supplements and Nutraceuticals in the Management of Andrologic Disorders. Endocrinol Metab Clin N Am 36(2007): 533-552" temel alınarak yazılmıştır.