

بررسی اثر عصاره هیدروالکی ریشه گزنه بر ابعاد غده پروستات سگ با استفاده از روش اولتراسونوگرافی

رضا آویزه^۱، علیرضا غدیری^۲، حسین نجفزاده^۳، مهدی پورمهدی بروجنی^۴ و شهرزاد دشتگل^۵

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۱/۷/۸

خلاصه

هیپرپلازی خوش خیم پروستات معمولترین بیماری پروستات در سگهای نر اخته نشده است که تخمین زده می‌شود در ۱۰۰ درصد سگهای نر مسن بروز نماید. استفاده از گیاهان و دیگر رستنی‌ها به شکل یکنواخت و ثابتی در حال افزایش بوده است. گزنه یکی از گیاهانی است که مصرف آن در پزشکی به خصوص در مشکلات دستگاه ادراری تاریخچه‌ای طولانی مدت دارد. در این مطالعه پنج قلاده سگ نر مسن مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات به شکل طبیعی، روزانه ۲ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم عصاره هیدروالکی ریشه گزنه را به صورت خوراکی و به مدت ۳ ماه دریافت نمودند. طول، عرض، ارتفاع و حجم پروستات سگها هر دو هفته یک بار به وسیله اولتراسونوگرافی از سطح شکم اندازه‌گیری شدند. در پایان مطالعه طول، عرض، ارتفاع و حجم پروستات سگها به ترتیب به مقدار ۱۴/۰۲، ۹/۳۱، ۹/۰۲ و ۱۹/۴۱ درصد اندازه اولیه خود کاهش یافتند. عصاره گزنه به شکل معنی‌داری در کاهش ابعاد و حجم پروستات مؤثر بود. هیچگونه عوارض جانبی ناخواسته‌ای در سگها دیده نشد. تجویز عصاره گزنه در این مطالعه فاقد خطر بود و سگها به خوبی آن را تحمل نمودند. به طور کلی شواهد موجود بیانگر اثر کم تا متوسط عصاره ریشه گزنه در کاهش اندازه و حجم پروستات می‌باشد. با این وجود اطلاعات به دست آمده نشان می‌دهد که عصاره ریشه گزنه می‌تواند جایگزین عمل اخته در درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات در سگ شود. اثر عصاره در طولانی مدت و همچنین بی‌خطری و توانایی آن در پیشگیری از بروز هیپرپلازی خوش خیم پروستات هنوز به خوبی شناخته نشده است. شناخت اهمیت و کمیت اثر عصاره گزنه تا قبل از قبول آن در رهیافت‌های درمانی هیپرپلازی خوش خیم پروستات مستلزم انجام مطالعات تأیید کننده بعدی می‌باشد.

کلمات کلیدی: گزنه، پروستات، اولتراسونوگرافی، سگ

مقدمه

برای سگهای ارزشمند از نظر تولیدمثلی و در مواقع عدم موافقت صاحبان حیوانات به جراحی، مطرح می‌باشد. عوارض جانبی و هزینه بالای درمان با داروهای شیمیایی از جمله دلایلی هستند که منجر به استقبال انسان‌ها به مصرف داروهای گیاهی حتی در کشورهای اروپایی و آمریکا شده است (Barsanti, 2003, Ettinger and Feldman, 2005). گیاه گزنه یکی از گیاهان دارویی با

هیپرپلازی خوش خیم پروستات معمولترین بیماری پروستات در سگهای نر اخته نشده است که تخمین زده می‌شود در ۱۰۰ درصد سگهای بالای ۶ سال بروز نماید (Barsanti, 2003, Ettinger and Feldman, 2005). درمان انتخابی این بیماری اخته کردن سگهای مبتلا می‌باشد که در مدت ۷ تا ۱۰ روز به کاهش معنی‌دار اندازه پروستات منجر خواهد شد. درمان دارویی این عارضه

(نویسنده مسئول)

E-mail: Avizeh@scu.ac.ir

^۱ دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۲ دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۳ دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۴ استادیار گروه بهداشت و کنترل کیفی مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

^۵ دانش آموخته دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز

طیف درمانی وسیع بوده که در ایران نیز به وفور یافت می‌شود. تاکنون مطالعات زیادی در خصوص مشخص نمودن ترکیبات موجود در این گیاه و اثرات آنها صورت گرفته است. به عنوان مثال اثرات محافظ کبدی، قلبی عروقی، آنتی‌اکسیدانی، ضد دیابتی، ضد التهابی، ضد دردی و ضد تب قسمت‌های مختلف این گیاه به اثبات رسیده است (Chrubasik et al., 2007). یکی دیگر از اثرات مهم عصاره ریشه این گیاه در درمان بیماری‌های دستگاه ادراری و پروستات است که درصد بیشتری از مقالات را به خود اختصاص داده است (Durak et al., 2004, Konrad et al., 2000). متأسفانه بیشتر تحقیقات در این خصوص در انسان (Carraro et al., 1996, Engelmann et al., 2006,) (Hryb et al., 1995, Sokeland, 2000) و موش (Lichius et al., 1999, Lichius and Muth, 1997,) (Nahata and Dixit, 2011) صورت گرفته است که منجر به رفع نشانی‌ها و عوارض بیماری‌هایی چون هیپرپلازی خوش خیم پروستات، تورم پروستات و حتی سرطان پروستات شده است. تعداد زیادی از مطالعات بالینی انجام شده در اروپا و بیشتر در کشور آلمان به انجام رسیده و به دلیل چاپ در مجلات غیر انگلیسی زبان، اطلاعات کاملی در ارتباط با تأثیر عصاره این گیاه در سگ در دسترس نیست. با انجام این تحقیق و در صورت اثبات مدعای فوق، می‌توان درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات سگ‌های ایران را با داروهای ارزان و ساخت کشور انجام داد.

مواد و روش کار

در این تحقیق ۵ قلاده سگ نر بالغ و سالم از نژاد مخلوط، با وزن تقریبی بین ۱۶ تا ۳۰ کیلوگرم و سن بالای ۳ سال، از مناطق اطراف اهواز تهیه شد و مورد مطالعه قرار گرفت. تعیین سن سگ‌ها، بر اساس میزان سایش دندان‌ها و فرمول دندانی صورت گرفت. قبل از

شروع کار، وضعیت سلامت سگ‌ها از نظر تغذیه، معاینات بالینی و مشاهدات مستقیم بررسی گردید. همه سگ‌ها یک دوز واکسن رایج بر علیه بیماری‌های عفونی و قرص‌های ضد انگل لورنسیت و لوامیزول را دریافت کردند. سپس روزانه ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عصاره هیدروالکلی ریشه گزنه تهیه شده از شرکت داروسازی پورسینا (قطره اورتان) به مدت ۳ ماه به سگ‌ها خورانده شد. مدت ۲۴ ساعت قبل از انجام اولتراسونوگرافی، به سگ‌ها پرهیز غذایی داده شد ولی محدودیتی از نظر آب وجود نداشت. سپس ناحیه شکمی سگ‌ها، از ناف تا استخوان عانه، برای بررسی‌های سونوگرافی تراشیده شد و پوست محل نیز کاملاً تمیز گردید. برای اطمینان از سالم بودن سگ‌ها و عدم وجود هر گونه تومور و ضایعه فضاگیر در حفره شکمی یا وجود مایع در حفره شکمی ابتدا رادیوگرافی ساده در نماهای شکمی - پشتی، جانبی چپ و جانبی راست و سپس اولتراسونوگرافی به وسیله ترانسدیوسر محدب یا خطی انجام شد. در نهایت پروستات سگ‌ها به وسیله اولتراسونوگرافی سطح شکمی با ترانسدیوسر خطی ۵ مگاهرتزی در دو سطح طولی و عرضی مورد مطالعه قرار گرفت. در روش اولتراسونوگرافی سطح شکمی، حیوان به شکل خوابیده به پشت مقید گردید. سپس سطح شکم و ترانسدیوسر با ژل اولتراسوند آغشته گردید. پس از آن ترانسدیوسر روی دو سمت غلاف قضیب و به موازات غلاف قرار گرفت و پس از دادن حرکت‌هایی به ترانسدیوسر، تصویر واضح گردید و سپس اندازه طول و ارتفاع پروستات تعیین شد. برای اندازه‌گیری عرض پروستات، ترانسدیوسر عمود بر محور طولی قرار داده شد و پس از حرکت‌هایی که به ترانسدیوسر داده شد، تصویر مشخص گردید (Atalan et al., 1999). تمام اندازه‌های به دست آمده یادداشت شدند و به کمک نرم‌افزار SPSS و آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند.

نتایج

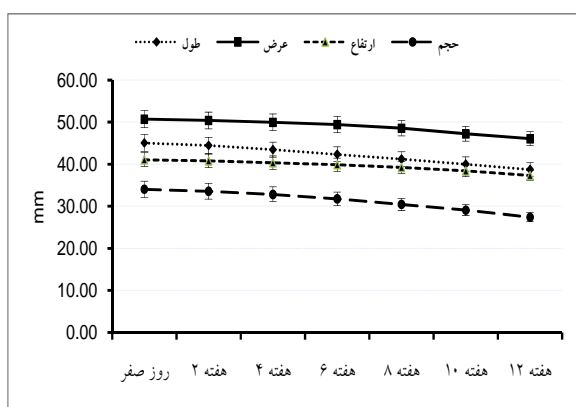
هیچگونه علائم پوستی ناشی از حساسیت به عصاره مزبور، عوارض گوارشی از قبیل اسهال و استفراغ و یا عوارض ریوی ناشی از وارد شدن احتمالی دارو به ریه‌ها در حین مطالعه و تا دو هفته پس از خاتمه تجویز عصاره در سگ‌ها مشاهده نگردید. تمامی سگ‌ها از اشتباهی خوبی برخوردار بودند و علائم حیاتی آنها در حد طبیعی خود بود.

اکوژنسیته غده پروستات قبل و در طول تحقیق، تغییر نکرد. نسج پروستات به طور یکنواخت اکوژنیک بود و هیچ گونه نواحی کیستیک ان‌اکوژنیک یا هیپراکوژنیک درون آن مشاهده نشد.

نتایج تاثیر خوراندن عصاره ریشه گیاه گزنه در طی یک دوره سه ماهه در سگ بر ابعاد (طول، عرض، ارتفاع و حجم) غده پروستات در نمودار ۱ ارائه شده است.

آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری نشان داد که به طور کلی تغییرات طول غده پروستات سگ بر حسب زمان بسیار معنی‌دار بوده است ($p < 0/001$). به عبارت دیگر در بین تمامی هفته‌های ارزیابی سونوگرافی کاهش معنی‌داری در طول غده پروستات رخ داده است. همچنین آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری به طور کلی کاهش معنی‌داری را در عرض غده پروستات سگ بر حسب زمان نشان داد ($p < 0/001$). تغییرات موجود در عرض غده پروستات در تمامی فواصل ارزیابی از نظر آماری کمتر معنی‌دار بوده است ($p < 0/05$) و حتی در بین هفته‌های ۸ و ۱۰ و نیز هفته‌های ۱۰ و ۱۲ معنی‌دار نبوده است ($p > 0/05$). همچنین آزمون آماری آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری نشان داد که تغییرات حاصله در ارتفاع غده پروستات سگ متعاقب تجویز عصاره ریشه گزنه بر حسب زمان کاهش معنی‌داری یافته است ($p < 0/001$). تغییر در ارتفاع غده پروستات بر خلاف عرض آن در کوتاه مدت بیشتر معنی‌دار بوده است ولی در

دراز مدت تغییرات کمتری صورت گرفته، به طوری که تغییرات در ارتفاع غده پروستات سگ در زمان قبل از تجویز عصاره با هفته‌های ۲، ۴ و ۶ بیشتر معنی‌دار بوده است ($p < 0/01$)، در صورتی که با هفته‌های ۸، ۱۰ و ۱۲ تفاوت در حد کمتر از ۰/۰۵ بوده و در بین هفته‌های ۴ با ۶ و ۸ و نیز هفته ۶ و ۸ همچنین ۱۰ و ۱۲ تغییرات معنی‌داری در ارتفاع غده پروستات رخ نداده است ($p > 0/05$). در این تحقیق حجم غده پروستات تغییرات معنی‌داری را متعاقب تجویز عصاره ریشه گزنه بر حسب زمان نشان داد ($p < 0/01$). تغییرات در حجم غده پروستات نیز در کوتاه مدت کم بوده است و یا اصلاً معنی‌دار نبوده است ولی در دراز مدت بیشتر معنی‌دار شده است. به طوری که حجم غده پروستات در قبل از خوراندن عصاره با هفته‌های ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ تفاوت معنی‌داری نداشته است ($p > 0/05$) ولی با هفته ۱۲ تفاوت معنی‌دار داشته است ($p < 0/05$).



نمودار ۱: میانگین تغییرات ابعاد غده پروستات سگ متعاقب تجویز خوراکی عصاره ریشه گزنه

بحث

به دلیل وجود عوارض داروهای آلفابلوکر از قبیل سرگیجه، سردرد، ضعف، تاکی‌کاردی، تپش قلب، کاهش فشار خون و سنکوپ و مصرف طولانی مدت داروهای ممانعت‌کننده ۵-آلفاردوکتاز (حداقل ۱۲-۶ ماه)، هزینه بالای درمان از یک طرف و عدم ارائه آنها بدون نسخه پزشک متخصص موجب شده است که بیشتر انسان‌ها

مطالعه حاضر، ریشه گیاه گزنه تأثیر معنی‌داری را در کاهش ابعاد و حجم غده پروستات سگ نشان داد. در خصوص مکانیسم اثر عصاره این گیاه چندین مطالعه صورت گرفته است. از آنجایی که فقط تعداد کمی از ترکیبات فعال این گیاه شناخته شده است، لذا مکانیسم عمل آن نیز به درستی مشخص نمی‌باشد. به نظر می‌رسد گلوبولین متصل به هورمون جنسی، آروماتاز، فاکتور رشد اپیدرمی و گیرنده‌های غشای استروئیدی پروستات، بیشتر در عملکرد ضد پروستاتی گزنه دخیل باشند و در عوض احتمال اثر مهار ۵-آلفا‌رئودکتاز و گیرنده‌های آندروژنی توسط آن کمتر است (Chrubasik et al., 2007, Hryb et al., 1995).

Durak و همکاران در سال ۲۰۰۴ اثر عصاره آبی برگ گزنه را در مهار معنی‌دار فعالیت آدنوزین‌دی‌آمیناز بافت پروستات به اثبات رساندند و معتقد بودند که این امر می‌تواند یکی از مکانیسم‌های اثر عصاره این گیاه بر سرطان پروستات باشد. وجود ترکیبات استروئیدی هیدروفیلیک در عصاره ریشه گزنه موجب مهار فعالیت پمپ سدیم پتاسیم غشا پروستات شده و در نتیجه متابولیسم و رشد سلولی پروستات را سرکوب می‌نماید (Hirano et al., 1994). اثرات ضد پرولیفراتیو عصاره متانولی ریشه گزنه روی فعالیت سلول‌های اپیتلیال انسان در طی ۷ روز موجب کاهش ۳۰ درصدی در رشد آنها شد، در صورتی که اثری روی سلول‌های استرومای پروستات نداشت (Konrad et al., 2000).

تعدادی از تحقیقات تجربی روی پروستات موش صورت گرفته است که از آن به عنوان مدلی برای مطالعه بیماری در انسان استفاده شده است. فراکسیون پلی-ساکاریدی عصاره متانولی ریشه گزنه باعث کاهش رشد غده پروستات موش به میزان ۳۳/۸ درصد شد (Lichius et al., 1999). در حالی که کل عصاره متانولی به عنوان مؤثرترین نوع عصاره ریشه گزنه باعث کاهش ۵۱/۴ درصد رشد غده پروستات موش گشت (Lichius and Muth, 1997). در مطالعه‌ای دیگر نیز عصاره اتانولی

به استفاده از داروهای گیاهی روی آوردند (Eri and Tveter, 1997, Schulman, 1999). از این رو مطالعات بسیار زیادی روی عصاره‌های گیاهان متفاوت در انسان صورت گرفته است ولی از آنجا که سگ تنها گونه حیوانی مستعد به بیماری‌های پروستات می‌باشد، مطالعه روی آنها به مراتب کمتر است. شاید یکی از دلایل این امر پاسخ بسیار خوب سگ‌های مبتلا به این بیماری به عمل اخته باشد به طوری که این عمل را به عنوان درمان انتخابی هیپرپلازی خوش خیم پروستات سگ توصیه می‌نمایند (Barsanti et al., 2003, Ettinger and Feldman, 2005). بر طبق نتایج این تحقیق که اولین مطالعه انجام شده به منظور بررسی اثرات عصاره ریشه گزنه، روی هیپرپلازی خوش خیم طبیعی پروستات در سگ در کشور ایران می‌باشد، طول، عرض، ارتفاع و حجم پروستات سگ‌های تحت بررسی طی مدت ۱۲ هفته به ترتیب ۱۴/۲، ۹/۳۱، ۹/۰۲ و ۱۹/۴۱ درصد کاهش یافته‌اند.

اثرات درمانی گیاهان زیادی در بیماری‌های پروستات انسان به اثبات رسیده است که از این بین شش گیاه بیشترین تعداد مطالعه را به خود اختصاص داده‌اند. عصاره میوه نخل اره‌ای ایرانی^۱ بیشترین اثر را روی بهبودی علایم، افزایش جریان ادرار و کاهش شب ادراری داشته است که قابل مقایسه با فیناستراید (مؤثرترین دارو در درمان هیپرپلازی خوش خیم پروستات انسان) بوده است (Polsker and Brogden, 1996, Wilt et al., 2002, Wilt et al., 1998). در خصوص پیجیوم افریکانوم^۲ (عصاره حاصل از آلوی آفریقایی) گزارشات کمی وجود دارند ولی کپسول آن وارد ایران شده است (Ishani et al., 2000).

شواهد اولیه در استفاده از عصاره نخل اره‌ای ایرانی در سگ‌ها در طی ۹۱ روز، حاکی از اثر کم آن در سگ‌ها بوده است (Carraro et al., 1996). با این وجود در

1- Saw palmetto
2- Pygeum africanum

طولانی مدت و حداقل ۳۰ روز انجام گرفته‌اند. به عنوان مثال مطالعات انجام شده روی عصاره نخل اره‌ای ایرانی در مدت ۴۸-۴ هفته صورت گرفت (Polsker and Brogden, 1996, Wilt et al., 1998). در عوض عصاره متانولی ریشه گزنه توانست در طی ۷ روز اثر ضد پرولیفراتیو خود را روی فعالیت سلول‌های اپیتلیال پروستات انسان بگذارد و حجم آن را ۳۰ درصد کاهش دهد (Konrad et al., 2000). از این رو می‌توان این انتظار را داشت که عصاره ریشه گزنه در مطالعه حاضر طی ۲ هفته تغییری در اندازه پروستات سگ‌های مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات ایجاد نماید و طی ۳ ماه نیز به این روند ادامه دهد.

استفاده از عصاره ریشه گزنه در سگ‌های این مطالعه هیچ‌گونه عوارض جانبی به خصوص از انواع گوارشی، پوستی و عضلانی اسکلتی را ایجاد ننمود. تمامی سگ‌ها عصاره را به خوبی تحمل نمودند و از اشتها‌های خوبی برخوردار بودند. به طور کلی، اکثر مطالعات، عوارض جانبی داروهای گیاهی مختلف را خفیف و کم ذکر نموده‌اند که قابل مقایسه با دارونماها بوده‌اند (Wilt et al., 2002, Wilt et al., 2000). Chrubasik و همکاران در سال ۲۰۰۷ عوارض جانبی و مسمومیت‌زای عصاره ریشه گزنه را بسیار کم گزارش کردند. همچنین این عصاره هیچ‌گونه اثرات سیتوتوکسیک روی سلول‌های اپیتلیال پروستات انسان نداشت (Konrad et al., 2000). در مواردی هم که این عصاره به همراه موادی چون عصاره میوه نخل اره‌ای تجویز شد که باز هم عوارض جانبی آن از فیناستراید کمتر بود (Sokeland, 2000). از طرفی مطالعات زیادی از تحمل خوب و بالای انواع عصاره‌های گیاهی به خصوص عصاره ریشه گزنه به تنهایی یا همراه با دیگر عناصر گیاهی در مقایسه با داروهای مهارکننده آنزیم ۵-آلفاردوکتاز نام برده‌اند (Engelmann et al., 2006, Pavone et al., 2010, Polsker and Brogden, 1996, Sokeland, 2000, Wilt et al., 2000).

ریشه گزنه مشابه فیناستراید اثر مثبتی بر حجم و اندازه پروستات، دفع ادرار، سطح تستوسترون سرم، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات و شواهد بافت‌شناسی آن داشت (Nahata and Dixit, 2011).

یکی از نتایج کلینیکی این تحقیق، اثر معنی‌دار و مستمر عصاره ریشه گزنه از هفته دوم کارآزمایی به بعد است. به عبارت دیگر عصاره ریشه گزنه توانسته است در عرض ۲ هفته اثرات خود را ایفا نماید. اخته کردن سگ‌ها که به عنوان درمان انتخابی هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مطرح است در عرض ۱۰-۷ روز منجر به کاهش معنی‌دار اندازه پروستات خواهد شد (Ettinger and Feldman, 2005). برخی معتقدند که اخته نمودن سگ‌ها در عرض ۱۶-۷ روز باعث کاهش فعالیت ترش‌حی پروستات و کاهش ۵۰ درصدی حجم آن خواهد شد و در عرض ۸ هفته به کاهش حجم ۷۵ درصدی خواهد رسید (Barsanti, 2003). در عوض فیناستراید با دوز ۰/۱ تا ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم در روز، در عرض ۱۶ هفته کاهش ۴۳ درصدی حجم و فعالیت ترش‌حی پروستات سگ‌ها را در پی داشته است که به نظر نیاز به زمان بیشتری تا رسیدن به اثری معادل اخته کردن را داشته و درصد کاهش حجم پروستات آن نیز کمتر است (Shibata et al., 2001).

اثر مصرف کوتاه مدت داروها روی پروستات برگشت‌پذیر بوده به طوری که اثرات مصرف ۱۶ هفته‌ای فیناستراید در زمانی کمتر از ۸ هفته پس از قطع درمان برگشت نموده است (Ettinger and Feldman, 2005). اثر داروهای مهارکننده ۵-آلفاردوکتاز در عرض ۴ سال بهتر از کاربرد دو ساله آن بوده است. از طرفی اثر مصرف فیناستراید در طی ۶ سال قادر به حفظ شرایطی نظیر ذخیره ادرار شده است (Naslund and Miner, 2007). Schulman در سال ۱۹۹۹ نتیجه گرفت که فیناستراید برای بروز تأثیر خود حداقل به زمان ۱۲-۶ ماه نیاز دارد. بر این اساس، تمامی مطالعات انجام شده روی بررسی هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در زمان متوسط تا

تقدیر و تشکر

از حوزه پژوهشی و فن‌آوری دانشگاه شهید چمران جهت تأمین هزینه‌های این تحقیق تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- Atalan G., Holt P.E. and Barr F.J. (1999). Ultrasonographic estimation of prostate size in normal dogs and relationship to bodyweight and age. *The Journal of Small Animal Practice*, 40(3): 119-122.
- Barsanti J.A. Diseases of the Prostate Gland. In: Morgan R.V., Bright R.M. and Suartout M.S. (2003). *Handbook of Small Animal Practice*. 4th ed. Saunders. Elsevier, Science. Philadelphia, USA, pp: 570-580.
- Chrubasik J.E., Roufogalis B.D., Wagner H. and Chrubasik S. (2007). A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 14(7-8): 568-579.
- Carraro J.C., Raynaud J.P., Koch G., Chisholm G.D., Di Silverio F., Teillac P., et al. (1996). Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate*, 29(4): 231-240.
- Durak I., Biri H., Devrim E., Sozen S. and Avci A. (2004). Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biology & Therapy*, 3 (9): 855-857.
- Engelmann U., Walther C., Bondarenko B., Funk P. and Schläfke S. (2006). Efficacy and safety of a combination of Sabal and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms. A randomized, double-blind study versus tamsulosin. *Arzneimittelforschung*, 56(3): 222-229.
- Eri L.M and Tvetter K.J. (1997). Treatment of benign prostatic hyperplasia. A pharmaco-economic perspective. *Drugs & Aging*, 10(2): 107-118.
- Ettinger S.J. and Feldman E.C. (2005). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 6th ed, Vol 2, Elsevier Saunders Inc. St. Louis Missouri, USA, pp: 1809-1819.
- Hirano T., Homma M. and Oka K. (1994). Effects of stinging nettle root extracts and their steroidal components on the rat, $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -Atpase of benign prostatic hyperplasia. *Planta Medica*, 60(1): 30-33.
- Hryb D.J., Khan M.S., Romas N.A. and Rosner W. (1995). The effect of extracts of the roots of the stinging nettle (*Urtica dioica*) on the interaction of SHBG with its receptor on human prostatic membranes. *Planta Medica*, 61(1): 31-32.
- Ishani A., MacDonald R., Nelson D., Rutks I. and Wilt T.J. (2000). Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 109(8): 654-664.
- Konrad L., Muller H.H., Lenz C., Laubinger H., Aumuller G. and Lichius J.J. (2000). Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*urtica dioica*) extract. *Planta Medica*, 66(1): 44-47.
- Lichius J.J., Renneberg H., Blaschek W., Aumüller G. and Muth C. (1999). The inhibiting effects of components of stinging nettle roots on experimentally induced prostatic hyperplasia in mice. *Planta Medica*, 65(7): 666-668.
- Lichius J.J. and Muth C. (1997). The inhibiting effects of *Urtica dioica* root extracts on experimentally induced prostatic hyperplasia in the mouse. *Planta Medica*, 63(4): 307-310.
- Nahata A. and Dixit V.K. (2011). Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*. 44(s1): 396-409.
- Naslund M.J. and Miner M. (2007). A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clinical Therapeutics*, 29(1): 17-25.
- Pavone C., Abbadessa D., Tarantino M.L., Oxenius I., Laganà A., Lupo A., et al. (2010). Associating *Serenoa repens*, *Urtica dioica* and *Pinus pinaster*. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients. *Urologia*, 77(1): 43-51.
- Polsker G.L. and Brogden R.N. (1996). *Serenoa repens* (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs & Aging*, 9(5): 379-395.

- Schulman C. (1999). Benign hypertrophy of the prostate: which treatment, for whom?. *Revue Medicale de Bruxelles*, 20(4): 212-218.
- Shibata Y., Fukabori Y., Ito K., Suzuki K. and Yamanaka H. (2001). Comparison of histological compositions and apoptosis in canine benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents chlormadinone acetate and finasteride. *Journal of Urology*, 165(1): 289- 293.
- Sökeland J. (2000). Combined sabal and urtica extract compared with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia: analysis of prostate volume and therapeutic outcome. *BJU International*, 86(4): 439-442.
- Wilt T., Ishani A. and MacDonald R. (2002). *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Systematic Reviews* (Online), (3):CD001423.
- Wilt T.J., Ishani A., Rutks I. and MacDonald R. (2000). Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutrition*, 3(4): 459-472.
- Wilt T.J., Ishani A., Stark G., MacDonald R., Lau J. and Mulrow C. (1998). Saw Palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 280(18): 1604-09.