

Akreditasi PP IAI-2 SKP

Potensi Ekstrak *Saw Palmetto* sebagai Terapi BPH

Benny Nanda KurniawanRSUD Prof. Dr. H. Aloi Saboe, kota Gorontalo, Gorontalo/
Fakultas Kedokteran Universitas Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Saw palmetto (*Serenoa repens*) merupakan tumbuhan yang biasa digunakan oleh suku Indian sebagai terapi tradisional dalam mengobati keluhan berkemih. *Saw palmetto* mengandung *lauric acid*, *myristic acid*, *oleic acid*, dan *linoleic acid* yang dapat menghambat enzim 5α -reduktase tipe 1, 2, dan berikatan dengan reseptor α -adrenergik sebagai *inhibitor* non-kompetitif. Kandungan fitosterol pada *saw palmetto* juga memiliki efek inhibisi pada beberapa *growth factor* seperti *heparin binding epidermal growth factor* (HBEGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *platelet derived growth factor* (PDGF). Selain itu, *saw palmetto* juga memicu efek anti-inflamasi pada prostat dengan cara menghambat ekspresi *monocyte chemotactic protein-1* dan limfosit B, yang dapat berperan dalam progresivitas BPH.

Kata kunci: 5α -reduktase, anti-inflamasi, *benign prostatic hyperplasia* (BPH), ekstrak *saw palmetto*, reseptor α -adrenergik

ABSTRACT

Saw palmetto (*Serenoa repens*) is a traditional herbal medicine commonly used by the American Indians to relieve urological symptoms. *Saw palmetto* extract contains *lauric acid*, *myristic acid*, *oleic acid* and *linoleic acid* that can inhibit type 1 and 2 5α -reductase enzyme and binds to α -adrenergic receptors as a noncompetitive inhibitor. The phytosterols on *saw palmetto* extract can inhibit several growth factors like Heparin Binding Epidermal Growth Factor (HBEGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Platelet Derived Growth Factor (PDGF). *Saw palmetto* can also prompted anti-inflammatory effect in the prostate by preventing expression of monocyte chemotactic protein-1 and lymphocyte B as it may cause progressivity in BPH. **Benny Nanda Kurniawan. Potency of Saw Palmetto Extract for BPH Therapy**

Keywords: 5α -reductase, α -adrenergic receptors, anti-inflammatory, *benign prostatic hyperplasia* (BPH), *saw palmetto* extract

INTRODUKSI

Benign prostatic hyperplasia (BPH) merupakan salah satu kasus tersering di bidang urologi yang meningkat seiring bertambahnya usia. Prevalensi BPH berkisar 11,9% dan dapat meningkat terkait gejala *lower urinary tract symptom* (LUTS).¹ Dengan meningkatnya usia, gejala LUTS pada BPH dapat meningkat sebesar 20%.¹ Modalitas terapi BPH meliputi modalitas farmakologi *alpha-blockers*, penghambat 5α -reduktase, dan antikolinergik. Pada tahap lebih lanjut diperlukan tindakan operatif.

Ekstrak *saw palmetto* memiliki efek menghambat reseptor α -adrenergik, enzim 5α -reduktase, sekaligus sebagai anti-proliferasi dan anti-inflamasi pada BPH.² Pada *American Urological Association guideline*, penambahan ekstrak *saw palmetto* menjadi

salah satu rekomendasi pada stadium awal BPH.³ Tulisan ini akan membahas efektivitas *saw palmetto* sebagai terapi BPH berdasarkan bukti terbaru.

Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)

BPH merupakan penyakit prostat yang terdiagnosis secara histopatologi. Insidens penyakit ini meningkat sesuai dengan pertambahan usia, berkisar 50-75% terjadi pada usia 50 tahun, 80% pada kelompok dengan usia di atas 70 tahun, dan mencapai 90% pada kelompok usia 85 tahun. Insidens penyakit ini berkisar 8,5-41/1000 kasus per tahun.⁴

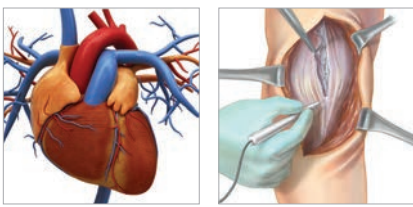
Pembesaran prostat disebabkan oleh berbagai faktor, salah satu hipotesis mengarah pada reseptor androgen; pada BPH terjadi peningkatan reseptor ini dan ekspresi

dihydrotestosterone (DHT).⁵ DHT merupakan hasil konversi hormon testosteron oleh enzim 5α -reduktase, di mana jika makin bertambah usia maka kadar testosteron dalam darah makin menurun, berlawanan dengan reseptor androgen yang makin meningkat seiring bertambahnya usia.⁶ Peningkatan reseptor ini akan menginduksi proliferasi sel prostat.⁵

Patogenesis BPH

Besarnya prostat tidak berkaitan langsung dengan *lower urinary tract symptoms* (LUTS), tetapi modalitas simpatik disebutkan memiliki peranan penting dalam keluhan melalui reseptor α 1A-adrenergik pada otot polos stroma prostat.⁵ Hal ini menjadi dasar pemberian α -adrenergik bloker sebagai terapi lini pertama menurunkan episode LUTS pada BPH.³

Alamat Korespondensi email: bennynanda.kurniawan@yahoo.com



Enzim 5α -reduktase juga memiliki memiliki peranan penting dalam sinyal proliferasi, sehingga dengan menekan enzim ini maka progresivitas BPH dapat ditekan.⁵ Terdapat 3 tipe enzim 5α -reduktase, yaitu tipe 1, 2, dan 3, di mana pada BPH terjadi ekspresi berlebihan terutama pada tipe 2.⁷ Pola hidup juga menjadi salah satu faktor terjadinya BPH terutama konsumsi lemak dan alkohol, konsumsi berlebih akan meningkatkan akumulasi *visceral fat*. *Visceral fat* akan menginduksi inflamasi kronis pada prostat dengan pengeluaran adipokin inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor α* (TNF- α), *heparin binding epidermal growth factor* (HBEGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *platelet derived growth factor* (PDGF). Inflamasi adipokin menyebabkan disfungsi *inducible nitric oxide synthase* (iNOS), sehingga menurunkan kemampuan relaksasi otot polos stroma prostat; akibatnya akan menginduksi progresivitas gejala LUTS walaupun korelasi terhadap patogenesis pembesaran volume prostat pada BPH masih memerlukan penelitian lebih lanjut.^{8,5}

Saw Palmetto

Serenoa repens atau yang lebih dikenal dengan *saw palmetto* berasal dari famili *Arecaceae* yang banyak dijumpai di Carolina Selatan sampai Florida. *Saw palmetto* berbentuk seperti pohon palem. Buah *saw palmetto* kaya akan asam lemak dengan kandungan aktif *phytosterols*.⁵ Tumbuhan ini biasa digunakan sebagai pengobatan tradisional oleh suku Indian dan dipercaya dapat menurunkan gejala nokturia pada gangguan prostat, gangguan berkemih, dan iritasi pada saluran kemih.⁹ Ekstrak *saw palmetto* disintesis dari buah dan diharapkan dapat membantu pengobatan BPH.

Efektivitas Ekstrak Saw Palmetto pada BPH

Hubungan *saw palmetto* terhadap BPH masih belum jelas, tetapi diduga kandungan asam lemaknya seperti *lauric acid*, *myristic acid*, *oleic acid*, dan *linoleic acid* serta fitosterol dapat membantu menurunkan progresivitas penyakit BPH.¹⁰ Penelitian pada tikus mendapatkan bahwa *lauric acid*, *myristic acid*, *oleic acid*, dan *linoleic acid* dapat berikatan pada reseptor $\alpha 1$ -adrenergik prostat tikus dan menghambat enzim 5α -reduktase.¹¹ Hal ini didukung oleh studi Chua, *et al*, pada tikus yang hasilnya bahwa ekstrak *saw palmetto* dapat menurunkan kontraksi otot polos

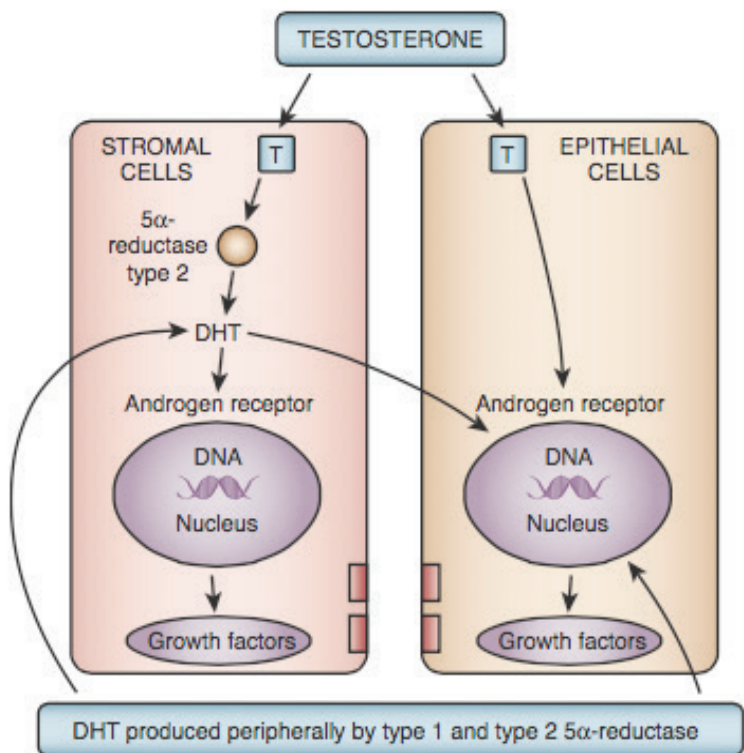
stroma prostat yang menjadi salah satu faktor penyebab LUTS pada BPH.¹¹ Bonvissuto, *et al*, menyatakan ekstrak *saw palmetto* dapat menurunkan mediator inflamasi pada prostat tikus.¹³

Fitosterol pada *saw palmetto*, khususnya β -sitosterol, memiliki efek anti-inflamasi dengan menghambat HBEGF, VEGF, PDGF, dan *monocyte chemotactic protein-1* yang menjadi faktor-faktor progresivitas pada BPH.^{14,15}

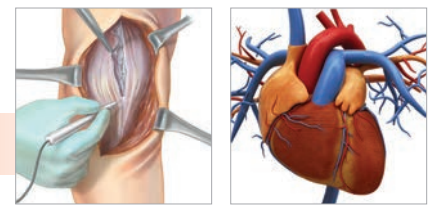
Walaupun peranan *saw palmetto* pada patogenesis BPH belum jelas, beberapa penelitian di manusia, seperti penelitian Oelke, *et al*, menyatakan insidens nokturia sebagai salah satu komponen IPSS pada 922 pasien BPH turun sebesar 29% dengan pemberian ekstrak *saw palmetto* dibandingkan plasebo.¹⁶ Hal ini didukung oleh studi *randomized double blind placebo* oleh Coulson, *et al*, pada 57 pasien yang terdiagnosis BPH; pada 32 pasien yang mendapat ekstrak *saw palmetto* mengalami perbaikan IPSS 36%, gejala frekuensi turun sebesar 15,6%, dan gejala nokturia sebesar 39,3%.¹⁷ Sutter memberikan dosis 320 mg ekstrak *saw palmetto* selama 8 minggu pada 82 pasien BPH, hasilnya menunjukkan penurunan

International Prostate Symptom Score (IPSS) dari $14,4 \pm 4,7$ menjadi $6,9 \pm 5,2$, *sexual function inventory* meningkat dari $22,4 \pm 7,2$ menjadi $31,4 \pm 9,2$ dan *urolife BPH quality of life-9 sex total* meningkat dari $137,3 \pm 47,9$ menjadi $195,0 \pm 56,3$.¹⁸ Studi ini didukung oleh Trsinar, *et al*, dengan pemberian ekstrak *saw palmetto* 320 mg pada 72 pasien dengan gejala LUTS akibat BPH selama 12 bulan; nilai IPSS turun dari $14,46 \pm 5,36$ menjadi $11,08 \pm 3,92$, perbaikan kualitas hidup dari $2,72 \pm 0,96$ menjadi $2,25 \pm 1,05$ dan perbaikan pancaran urin dari $13,94 \pm 5,00$ menjadi $15,34 \pm 4,07$ mL/detik serta volume prostat turun berkisar 3%.¹⁹

Ekstrak *saw palmetto* juga memiliki efek anti-inflamasi, ditunjukkan oleh Navarette dengan pemberian ekstrak *saw palmetto* 160 mg dua kali sehari selama 3 bulan pada 29 pasien sebelum *transurethral retrograde prostatectomy* (TURP), pada kelompok ekstrak *saw palmetto* terlihat penurunan limfosit B sebagai parameter inflamasi kronis. Pada hasil biopsi didapatkan penurunan limfosit B sebesar $58,2 \pm 53,7$ dibandingkan kelompok kontrol ($91,4 \pm 44,1$) dan perbaikan IPSS dari $20,0 \pm 5,9$ menjadi $14,9 \pm 3,8$ pada kelompok *saw palmetto*; tetapi tidak ada perbaikan bermakna pada volume prostat, kualitas hidup, dan



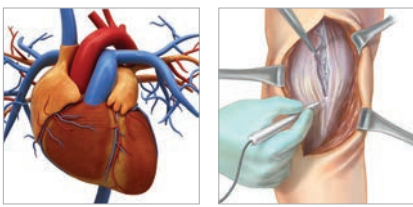
Gambar. Patofisiologi BPH.²



Tabel 1. Studi efektivitas ekstrak *saw palmetto* pada BPH

Studi	Desain Penelitian	Sampel	<i>Saw palmetto</i> extract (mg)	Durasi	Hasil
Oelke M, et al, 2014	randomized double-blind placebo controlled clinical trial	n= 922	160	24 minggu	perbaikan nokturia 29% (p = 0,015)
Coulson S, et al, 2013	randomized double-blind placebo controlled clinical trial	n= 57 (32 <i>saw palmetto</i> , 25 plasebo)	160	3 bulan	perbaikan IPSS 36% (p<0,05) frekuensi 15,6% (p<0,03) nokturia 39,3% (p<0,004) dibandingkan dengan plasebo
Suter A, et al, 2012	open multicentric clinical pilot trial	n=82	320	8 minggu	perburukan IPSS 14,4±4,7 vs. 6,9±5,2 (p < 0,0001) perbaikan <i>sexual function inventory</i> 22,4±7,2 -> 31,4±9,2 (p < 0,0001) perbaikan <i>BPH QoL-9 sex</i> 137,3±47,9 -> 195,0±56,3 (p < 0,0001)
Trsinar B, et al, 2014	prospective, open clinical study	n=72	320	12 bulan	perbaikan IPSS 14,46±5,36 vs. 11,08±3,92 (p=0,0000) perbaikan kualitas hidup 2,72±0,96 vs. 2,25±1,05 (p=0,0001) perbaikan pancaran urin 13,94±5,00 vs. 15,34±4,07 mL/detik (p=0,0005) volume prostat turun sebesar 3%
Navarrete RV, et al, 2003	double blind pilot clinical assay	n=29	2*160	3 bulan	perbaikan IPSS 20,0±5,9 vs. 14,9±3,8 (p<0,006) jumlah limfosit B (58,2±53,7) vs kontrol (91,4±44,1) (p=0,097)
Latil A, et al, 2015	randomized, double-blind, parallel-group, tamsulosin-controlled study	n=206	320	3 bulan	MIF expression groups perbaikan IPSS ekstrak <i>saw palmetto</i> -6,4 vs tamsulosin -4,5
Ryu YW, et al, 2015	randomized open label study	n=103 TAM+SR =50 TAM = 53	320	12 bulan	IPSS -5,8 (TAM+SR) vs -5,5 (TAM), (p=0,693) Storage symptoms -1,7 (TAM+SR) vs -0,8 (TAM), (p=0,024) Tidak ada perbedaan bermakna kualitas hidup dan pancaran urin
Alacraz, et al, 2016	prospective, longitudinal, multicenter open-label study	n= 1713 Monoterapi (HESr,AB,5ARI) = 1204 Kombinasi AB+5ARI vs AB+HESr = 356 WW = 153	320	6 bulan	AB: mean improvement of QoL [SD] of 2.4 points [2.4]; HESr: 1.9 [2.4]; 5ARI: 2.5 [2.3] Improvement of QoL by combined therapy (AB + 5ARI: 3.1 [2.9]; AB + HESr: 3.1 [2.5]) Tidak ada perbedaan bermakna kualitas hidup baik kombinasi atau monoterapi
Morgia G, et al, 2014	randomized double-blinded, double-dummy multicenter study	n=225 (grup A (<i>saw palmetto</i> extract) (grup B (tamsulosin 0,4 mg) (grup C (kombinasi)	320	6 dan 12 bulan	6 bulan terapi IPSS grup C vs grup A P < 0,05 IPSS grup C vs grup B P < 0,01 PVR grup C vs grup A P < 0,01 12 bulan terapi Qmax grup C vs grup A&B P < 0,05 IPSS grup C vs grup A&B P < 0,01 (penurunan sebesar 25% pada grup C)
Barry, et al, 2011	placebo-controlled randomized trial	n=369 (ekstrak <i>saw palmetto</i> 176, plasebo 181)	Dosis eskalasi 320, 620, 960	18 bulan	Kelompok <i>saw palmetto</i> Perbaikan IPSS 14,4 menjadi 12,2 Perbaikan pancaran urin 15 menjadi 14,8 Kelompok plasebo Perbaikan IPSS 14,7 menjadi 11,7 Perbaikan pancaran urin 14,8 menjadi 14,0 Tidak ada perbedaan efektivitas
Bent, et al, 2006	placebo-controlled randomized trial	n=225 (ekstrak <i>saw palmetto</i> 112, plasebo 113)	320	12 bulan	Kelompok <i>saw palmetto</i> mean change SD Perbaikan IPSS -0,68 Perbaikan pancaran urin 0,42 Kelompok plasebo mean change SD Perbaikan IPSS -0,72 Perbaikan pancaran urin -0,01 Tidak ada perbedaan efektivitas
Gerber, et al, 2001	placebo-controlled randomized trial	n=85 (ekstrak <i>saw palmetto</i> 41, plasebo 44)	320	6 bulan	Kelompok <i>saw palmetto</i> Perbaikan IPSS 16,7 menjadi 12,3 Perbaikan pancaran urin 10,7 menjadi 11,7 Kelompok plasebo Perbaikan IPSS 15,8 menjadi 13,6 Perbaikan pancaran urin 12,9 menjadi 14,3 Tidak ada perbedaan efektivitas
Bauer, et al, 1999	placebo-controlled randomized trial	n=101	320	6 bulan	Perbaikan IPSS Kelompok <i>saw palmetto</i> 37% Kelompok plasebo 14% P=<0,01
Cochrane database, 2012	Sytematic Review	17 trial	320	2 long-term (>12 bulan) 2 moderate (6-12 bulan) 13 short-term (<6 bulan)	Pemberian ekstrak <i>saw palmetto</i> secara short, moderate, dan long-term tidak bermakna secara statistik dalam memperbaiki gejala IPSS dan perbaikan pancaran urin Qmax

IPSS =International Prostate Symptom Score, QoL=Quality of Life, AB =Alpha-blocker, 5ARI = 5α-reductase inhibitor, HESr = Hexanic Extract *Serenoa repens*, TAM =Tamsulosin, SR= *Serenoa repens*, MIF = macrophage migration inhibitory factor, SD = Standard Deviation



pancaran urin.²⁰ Studi Latil, *et al*, pada 206 subjek dengan BPH mendapatkan potensi ekstrak *saw palmetto* 320 mg superior dibandingkan tamsulosin 0,4 mg dalam menurunkan IPSS pada jaringan prostat yang mengekspresikan *macrophage migration inhibitory factor* (MIF). Kelompok ekstrak *saw palmetto* menunjukkan penurunan IPSS sebesar -6,4 dibandingkan dengan tamsulosin -4,5.²¹ Ryu, *et al*, membandingkan kombinasi tamsulosin + ekstrak *saw palmetto* dengan tamsulosin monoterapi, hasilnya menunjukkan terapi kombinasi tidak lebih superior dibandingkan tamsulosin monoterapi; penurunan IPSS pada kelompok kombinasi sebesar 5,8 dan pada tamsulosin monoterapi sebesar 5,5 ($p=0,693$), tetapi menunjukkan perbaikan bermakna pada *storage symptoms* (-1,7 vs. -0,8; $p=0,024$) setelah 12 bulan pemberian.²²

Studi Alcaraz, *et al*, juga menunjukkan tidak ada perbedaan statistik pada kualitas hidup kelompok monoterapi 5α -reduktase inhibitor, α -adrenergik bloker, atau ekstrak *saw palmetto* selama 6 bulan; perbaikan kelompok α -adrenergik bloker 2,4 poin, kelompok *saw palmetto* sebesar 1,9 poin, dan kelompok 5α -reduktase inhibitor sebesar 2,5 poin. Pada 352 subjek dengan terapi kombinasi 5α -reduktase inhibitor + α -adrenergik bloker dibandingkan dengan α -adrenergik bloker + ekstrak *saw palmetto* juga tidak menunjukkan perbedaan bermakna, kedua kelompok menunjukkan perbaikan kualitas hidup sebesar 3,1 poin.²³ Tetapi studi *randomized double blind* oleh Morgia, *et al*, pada 225 pasien BPH mendapatkan terapi kombinasi tamsulosin + ekstrak *saw palmetto* lebih superior dibandingkan dengan terapi tunggal tamsulosin atau ekstrak *saw palmetto*, IPSS dapat turun hingga 25% setelah 12 bulan pemberian.²⁴ *Saw palmetto* juga memiliki efek menghambat enzim 5α -reduktase tipe 2, studi Pais menyatakan efek penghambatan

tergantung konsentrasi walaupun finasterid memiliki efek inhibisi enzim 5α -reduktase lebih superior.²⁵

Di lain pihak, beberapa studi menunjukkan tidak ada korelasi bermakna antara pemberian ekstrak *saw palmetto* dan perbaikan gejala BPH. Studi *placebo-controlled randomized trial* oleh Barry, *et al*, dengan ekstrak *saw palmetto* 320 mg pada 369 subjek yang setelah 24 minggu menjadi *double dose* dan menjadi *triple dose* pada minggu ke-48, penilaian pada 357 subjek pada minggu ke-72 menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna. Di kelompok ekstrak *saw palmetto* IPSS turun dari median 14,4 menjadi 12,2, sedangkan di kelompok plasebo dari 14,7 menjadi 11,7. Proporsi subjek dengan penurunan nilai IPSS ≥ 3 di kelompok *saw palmetto* 42,6% dan di kelompok plasebo 44,2%.²⁶ Bent, *et al*, mengemukakan hal yang sama, pemberian ekstrak *saw palmetto* 320 mg pada 225 subjek selama 12 bulan tidak lebih superior dibandingkan plasebo dalam menurunkan IPSS dan perbaikan pancaran urin. Ekstrak *saw palmetto* dapat menurunkan nilai IPSS -0,68 dan perbaikan pancaran urin 0,42, sedangkan di kelompok plasebo terjadi penurunan IPSS -0,72 dan perbaikan pancaran -0,01.²⁷ Studi Gerber, *et al*, pada 85 subjek yang diberi ekstrak *saw palmetto* 320 mg selama 6 bulan juga tidak menghasilkan perbaikan nilai IPSS dan pancaran urin dibandingkan kontrol.²⁸ Ulasan sistematis *Cochrane* menyimpulkan bahwa ekstrak *saw palmetto* tidak bermakna secara statistik dalam menurunkan IPSS bila dibandingkan plasebo pada studi *long term* (>1 tahun) dan *moderate* (6-12 bulan), tetapi Baurer, *et al*, menunjukkan perbaikan IPSS pada kelompok ekstrak *saw palmetto* sebesar 37% dibandingkan plasebo 14% ($P<0,01$) dan pada *short-term* (<6 bulan) terjadi perbaikan parameter IPSS walaupun statistik tidak bermakna.^{29,30} Analisis *Cochrane* terhadap perbaikan pancaran urin juga menunjukkan

pemberian ekstrak *saw palmetto* pada studi *short*, *moderate*, dan *long-term* tidak memperbaiki Qmax; beberapa studi *short-term* menunjukkan perbaikan gejala nokturia -0,79 x/malam, tetapi heterogenitas studi sebesar 76%.³⁰

Efek Samping

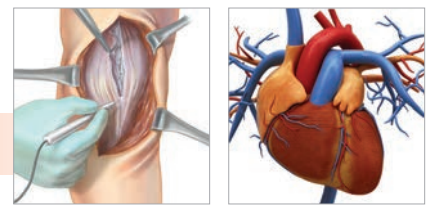
Efek samping ekstrak *saw palmetto* meliputi pusing, nyeri kepala, mual, muntah, dan konstipasi.³¹ Kandungan *tyramine* buah *saw palmetto* dapat menyebabkan kontraksi prostat,¹¹ tetapi kandungan *tyramine* dapat dihilangkan pada ekstrak. Pada studi Ju XB yang melibatkan 165 pasien BPH dengan 160 mg ekstrak *saw palmetto*, hanya 1 pasien yang menunjukkan gejala gastrointestinal.³¹ Pada studi Trsinar, *et al*, dengan 320 mg ekstrak *saw palmetto* selama 12 bulan, hanya 7 dari 72 pasien yang mengalami gejala gangguan gastrointestinal dan tidak bermakna secara statistik. Sedangkan pada studi Avins, *et al*, pada 369 subjek menunjukkan tidak ada efek samping ekstrak *saw palmetto* bermakna bahkan dengan peningkatan dosis 3 kali lipat dan diberikan hingga 18 bulan.³² *Cochrane database* menyimpulkan efek samping ekstrak *saw palmetto* >12 bulan tidak bermakna dibandingkan plasebo, efek samping yang sering terjadi adalah gangguan gastrointestinal.³⁰ Barry, *et al*, mendapatkan hanya 4 dari 136 subjek (<2%) yang menghentikan pengobatan akibat efek samping ekstrak *saw palmetto*.²⁶

SIMPULAN

Ekstrak *saw palmetto* berpotensi menekan enzim 5α -reduktase tipe 1 dan 2 yang berperan dalam patogenesis BPH. *Saw palmetto* juga memiliki efek sebagai *inhibitor* non-kompetitif reseptor $\alpha 1$ -adrenergik yang berkaitan dengan gejala LUTS pada BPH. Hasil beberapa studi menunjukkan kontradiksi efektivitas ekstrak *saw palmetto*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Da J, Xu Mx, Yao HJ, Ren XM, Zhang K, Wang Z. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Shanghai, China: A community based study. *J Integr Nephrol Androl*. 2015;2:128-31
2. Adams JD, Lien EJ, Wang X. (2014) *Saw palmetto*, *Serenoa repens*, in the treatment of benign prostatic hyperplasia, mechanisms of action and reasons for its use. *Pharm Pharmacol Int J*. 2014;1(1):00007. DOI: 10.15406/ppij.2014.01.00007
3. Mc Vary KT, Roehrborn CG, Avins AL. American urological association guideline: Management of benign prostatic hyperplasia (BPH). American Urological Association Education and Research, Inc. [Internet]. 2010. Available from: [http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014\)](http://www.auanet.org/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(2010-reviewed-and-validity-confirmed-2014))
4. Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: Prevalence and incident rates. *Urologic Clinics of North America*. *Urol Clin N Am*. 2016;43(3):289-97
5. Roehrborn CG. Benign prostatic hyperplasia: Etiology, pathophysiology, epidemiology, and natural history in Campbell – Walsh Urology. 11th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.



6. Lepor H. Alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin N Am*. 2016;43:311–23.
7. Wang K, Fan D, Zing ND, Niu Y. Differential expression of 5-alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications. *Asian J Androl*. 2014;16(2):274–9.
8. Fowke JH, Koyama T, Fadare O, Clark PE. Does inflammation mediate the obesity and BPH relationship? An epidemiologic analysis of body composition and inflammatory markers in blood, urine, and prostate tissue, and the relationship with prostate enlargement and lower urinary tract symptoms. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156918.
9. Suzuki M, Ito Y, Fujino T, Abe M, Umegaki K, Onoue S, et al. Pharmacological effects of saw palmetto extract in the lower urinary tract. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2009;30(3):271–81.
10. Scaglione F, Lucini V, Pannacci M, Caronno A, Leone C. Comparison of the potency of different brands of *Serenoa repens* extract on 5 α -reductase types I and II in prostatic co-cultured epithelial and fibroblast cells. *Pharmacology*. 2008;82:270–5.
11. Abe M, Ito Y, Oyunzul L, Oki-Fujino T, Yamada S. Pharmacologically relevant receptor binding characteristics and 5 α -reductase inhibitory activity of free fatty acids contained in saw palmetto extract. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(4): 646–50.
12. 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. *Journal of Ethnopharmacology* 2014;152(2):283–91.
13. Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, Bitto A, Polito F, Irrera N, et al. Effect of *Serenoa repens*, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: An in vitro and in vivo comparison study. *Urology* 2011;77(1):248e9–16.
14. Iglesias-Gato D, Carsten T, Vesterlund M, Pousette A, Schoop R, Norstedt G. Androgen-independent effects of *Serenoa repens* extract (Prostasan®) on prostatic epithelial cell proliferation and inflammation. *Phytother Res*. 2012;26(2):259–64.
15. Kim TH1, Lim HJ, Kim MS, Lee MS. Dietary supplements for benign prostatic hyperplasia: An overview of systematic reviews. *Maturitas* 2012;73(3):180–5.
16. Oelke M, Berges R, Schläpke S, Burkart M. Fixed-dose combination PRO 160/120 of sabal and urtica extracts improves nocturia in men with LUTS suggestive of BPH: Re-evaluation of four controlled clinical studies. *World J Urol*. 2014;32:1149.
17. Coulson S, Rao A, Beck SL, Steels E, Gramotnev H, Vitetta L. A phase II randomised double-blind placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of ProstateEZE Max: A herbal medicine preparation for the management of symptoms of benign prostatic hypertrophy. *Complementary Therapies in Medicine* 2013;21(3):172–9.
18. Suter A, Saller R, Riedi E, Heinrich M. Improving BPH symptoms and sexual dysfunctions with a saw palmetto preparation? Results from a pilot trial. *Phytotherapy research* 2012;27(2):218–26.
19. Tršinar B, Lovšin M, Bratuš D, Parać I, Kreft, S. Efficacy and safety of drug with plant extract of saw palmetto in patients with lower urinary tract symptoms because of benign prostatic enlargement. *Zdravniški Vestnik*. 2014;83(1):28–35.
20. Navarrete RV, Cardoso JVG, Barat A, Manzarbeitia F, Farre AL. BPH and inflammation: Pharmacological effects of permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a Double Blind Pilot Clinical Assay. *European Urology* 2003;44(5):549–55.
21. Latil A, Pétrissans MT, Rouquet J, Robert G, de la Taille A. Effects of hexanic extract of *Serenoa repens* (Permixon® 160 mg) on inflammation biomarkers in the treatment of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2015;75(16):1857–67.
22. Ryu YW, Lim SW, Kim JH, Ahn SH, Choi JD. Comparison of tamsulosin plus *Serenoa repens* with tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Korean men: 1-year randomized open label study. *Urol Int*. 2015;94(2):187–93.
23. Alacraz A, Carballido-Rodríguez J, Unda-Urzaiz M, Medina-López R, Ruiz-Cerdá JL, Rodríguez-Rubio F, et al. Quality of life in patients with lower urinary tract symptoms associated with BPH: Change over time in real-life practice according to treatment—the QUALIPROST study. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(5):645–56.
24. Morgia G, Russo GI, Voce S, Palmieri F, Gentile M, Giannantoni A, et al. *Serenoa repens*, lycopene and selenium versus tamsulosin for the treatment of LUTS/BPH. An Italian multicenter double-blinded randomized study between single or combination therapy (PROCOMB trial). *Prostate* 2014;74(15):1471–80.
25. Pais P, Villar A, Rull S. Determination of the potency of a novel saw palmetto supercritical CO₂ extract (SPSE) for 5 α -reductase isoform II inhibition using a cell-free in vitro test system. *Research and Reports in Urology* 2016; 8:41–9.
26. Barry MJ, Meleth S, Lee JY, Kreder KJ, Avins AL, Nickel JC, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto on lower urinary tract symptoms: A randomized trial. *JAMA*. 2011;306(12):1344–51.
27. Bent S, Kane C, Shinohara K, Neuhaus J, Hudes ES, Goldberg H, et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2006;354:557–66.
28. Gerber GS, Kuznetsov D, Johnson BC, Burstein JD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of saw palmetto in men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 2001;58:960–4.
29. Bauer HW, Casarosa C, Cosci M, Fratta M, Blessmann G. Saw palmetto fruit extract for treatment of benign prostatic hyperplasia. Results of a placebo-controlled double-blind study. *MMW Fortschr Med*. 1999;141:127–32.
30. MacDonald R, Tacklind JW, Rutks I, Wilt JW. *Serenoa repens* monotherapy for benign prostatic hyperplasia (BPH): An updated Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2012;109(12):1756–61.
31. Ju XB, Gu XJ, Zhang ZY, Wei ZQ, Xu ZQ, Miao HD, et al. Efficacy and safety of saw palmetto extract capsules in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2015; 21(12):1098–101.
32. Avins AL, Lee JY, Meyers CM, Barry MJ. Safety and toxicity of saw palmetto in the CAMUS trial. *The Journal of Urology* 2013;189(4):1415–20.