

Benign prostat hiperplazisinde cerrahisinde neoadjuvan ilaç kullanımı

Dr. Uğur Yücetaş, Dr. Gökhan Toktaş

S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Hematüri, BPH cerrahisinin iyi dokümente edilmiş sıkıntı verici bir komplikasyonudur. Bu nedenle birçok çalışmada, cerrahi öncesi ön tedavi ile perioperatif ve postoperatif kanamanın azaltılması incelenmiştir. Bu derlemede BPH cerrahisi öncesinde neoadjuvan ilaç verilmesinin rolü ele alınmıştır.

ABSTRACT

Hematuria is a well-documented distressing complication of BPH surgery. Thus, decreasing perioperative and postoperative blood loss with pretreatment before surgery was investigated in several studies. In this review, the role of neoadjuvant administration before BPH surgery has been evaluated.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) 50 yaş üstü erkeklerin %50'ine %80'ini etkiler. Bu erkeklerin %50'si 80 yaşına ulaştığında klinik olarak aşikar BPH nedeniyle semptomatik tedavi ihtiyacı duyacaktır (1). Yaşam boyu devam eden prostat büyümesi erkeğin hayat kalitesinde azalmaya sebep olur (2). İnatçı üriner retansiyon, hidroüreteronefroz, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, tekrarlayan gross hematüri ve BPH'ya sekonder gelişen böbrek yetmezliği tartışmasız olarak obstrüktif üropatinin düzeltilmesini gerektirir (3,4).

Tıp literatüründeki ilk prostatoadenektomi yaklaşık 100 yıl önce başarıyla uygulanmıştır. Bu ilk operasyon obstrüktif üropatiyi tedavi etme ve prostatın benign büyümesine bağlı komplikasyonları önlemeyi sağlaması açısından büyük bir öneme sahipti. Aynı zamanda bu ilk prostatoadenektomi üroloğu genel cerrahant ayırmış ve böylece üroloji branşını yaratmıştı. 1930'larda prostatın transüretal rezeksiyonu gelişene kadar açık prostatektomi BPH'nın tedavisinde tek yöntemdi. O dönem yapılan bu transüretal prostat rezeksiyonu tıpta uygulanan ilk majör endoskopik operasyon metodu (4). Günümüzde obstrüktif üriner semptomlu erkeğin tedavisi için çeşitli non-invazif ve minimal invazif tedavilerin popülaritesi artmış olmakla birlikte prostatın transüretal rezeksiyonu (TURP) bu hastalar için en sık tercih edilen tedavi seçeneğidir (5,6). Kan kaybı, postoperatif pıhtı retansiyonu ve sıvı absorpsiyonu gibi komplikasyonlar görülmesine rağmen BPH'nın tedavisinde TURP standart tedavi seçeneğidir. BPH'nın tedavisinde hiçbir güncel metot uzun dönem sonuçları açısından TURP'den daha iyi değildir (2,6).

TURP, BPH'nın tedavisinde oldukça etkin bir tedavi olmasına rağmen kanama TURP için doğal bir risktir (6). Prostat hacmi, rezeke edilen doku miktarı, operasyon süresi, preoperatif idrar kültürü, preoperatif finasterid tedavisi, asetil salisik asit kullanımı, anestezi şekli, hasta yaşı ve kan basıncı perioperatif ve postoperatif kan kaybını etkileyen faktörlerdir (5). BPH cerrahisinin bu komplikasyonu anemi, pıhtı retansiyonu yaparak ve kan transfüzyonu gereksinimi sağlayarak önemli bir morbidite sebebi olur (3,7). Bu komplikasyonlar özellikle büyük prostatlı olgularda görülür (3). Uchida ve ark.'larının

“BPH’da androjen etkisi ile artmış asiner ve stromal hücre proliferasyonu, damarlanma artışını (anjioenez) uyarır (11,13). Bu yeni kan damarları normale göre daha geçirgendir ve prostatik intravasküler basınç artışında kolaylıkla yaralanabilir. Bu durum sık tekrarlayan kanamayla sonuçlanır (14).”

yaptığı çalışmada, TURP’de kan transfüzyonu insidansının %13.4 olduğu gösterilmiştir (2).

BPH'nın cerrahi tedavisinde intraoperatif ve postoperatif kan kaybının azaltılabilmesi, kan transfüzyonu gereksiniminin ve transfüzyona bağlı enfeksiyon, immün reaksiyon gelişmesi gibi komplikasyonların önlenmesi amacıyla operasyon öncesi neoadjuvan ilaç kullanımı gündeme getirilmiştir. BPH tedavisi öncesi kanamanın azaltılması için verilen neoadjuvan tedavide en güncel olanı finasterid uygulamasıdır (5,8-10). Finasterid, TURP uygulanan erkeklerde operasyona bağlı kan kaybını düşürür (8-11). Finasteridin perioperatif kan kaybında yaptığı düşüşün gerçek mekanizması bilinmemekle birlikte, finasterid prostat kan akımında azalma ve prostat içinde MVD' de azalma sağlar (6).

Normal prostatik dokuya kıyasla BPH dokusunda MVD (Microvessel density)'de artma olduğu belirtilmiştir (11). BPH'nın sebep olduğu hematüri, prostattaki bu artmış damarlanma ile ilişkilidir (12). BPH'da androjen etkisi ile artmış asiner ve stromal hücre proliferasyonu, damarlanma artışını (anjioenez) uyarır (11,13). Bu yeni kan damarları normale göre daha geçirgendir ve prostatik intravasküler basınç artışında kolaylıkla yaralanabilir. Bu durum sık tekrarlayan kanamayla sonuçlanır (14).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) fizyolojik ve patolojik anjiogenezin esas regülatörüdür ve androjene duyarlıdır (15). VEGF' nin, rat ventral prostat modellerinde anjiogenezin uyardığı gösterilmiştir (14). Testosteron VEGF için güçlü bir uyarandır ve androjen baskılanması anjiogenezin inhibisyonunda rol oynar (11,13,16). VEGF normal prostat düzeylere kıyasla BPH' lı hastalarda anlamlı olarak artar (7). MVD, VEGF düzeyleri ile paralel şekilde artmıştır ve MVD anjiogenezin histolojik bir ölçütü ve kanamanın işareti olarak kabul edilebilir (11).

Yaş dağılımı benzer olan kontrollere kıyasla BPH' lı hastalarda ve lokalize prostat kanserli hastalarda VEGF ve basic fibroblast growth faktör gibi proanjiogenik maddelerin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir (17). Gros hematürisi olan BPH' lı hastalarda prostatın subüretal kısmında artmış MVD mevcuttur (11,18). Prostat içindeki MVD, prostat kanseri için başlangıç aşamasında tarif edilen anjiogenez için histolojik ve klinik bir işarettir (18). Anjiogenezde artış ve MVD artışı büyüyen tümör için daha fazla kanlanmanın sağlanmasını temin eder ve tümör hücre büyümesi için gerekli endotelial kaynaklı parakrin etkili büyüme faktörlerinin artmasını sağlar (7).

Antiandrojen tedavi ile sağlanan hormonal yoksunluk prostatik hücre büyümesinin baskılanmasına, hücre çoğalmasında duraksamaya, androjen bağımlı hücrelerde programlı hücre ölümünün (apoptozis) aktive olmasına ve sonunda prostatta küçülmeye sebep olur. Bu durum hayvan modellerinde gösterilmiştir (11). Rat kastrasyon modellerinde VEGF, nitrik oksid sentaz (NOS) ve adrenomedullin gibi güçlü vazodilatörlerin "down-regüle" olduğu gösterilmiştir (16). Testosteron replasmanı sadece 1 günde bile VEGF sentezini indüklerken ratların ventral prostatında VEGF ekspresyonu kastrasyondan 1 hafta sonra "down-regüle" durumdadır (19). Rat modellerinde prostat kan akımı kastrasyondan 1 gün sonra ve finasterid uygulamasından 1 hafta sonra anlamlı olarak azalmıştır (13,19). Hormonal yoksunluk sağlanarak büyüme faktörlerinin inhibisyonu ile anjiogenez baskı altında tutulur ve yeni şekil almış damarların dejenerasyonu indüklenir (14). Yine androjen yoksunluk durumu sağlanarak anjiogenezin baskılanması, finasterid ile tedavi olduktan sonra prostatik kan akımında anlamlı azalma olan köpeklerin prostatında gösterilmiştir (20). Anjiogenez için gerekli androjen kontrolündeki büyüme faktörlerinin aktivitesinde azalma olur ve böylece prostatik kan akımı azalır (12). Neal ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, finasterid ile tedavi edilmiş köpeklerin prostatında kan

"TURP öncesi 2 hafta süresince günlük 5 mg finasterid alanlarda intraoperatif kan kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur (8). Finasterid 2 haftalık tedavi ile prostatta MVD' yi ve VEGF ekspresyonunu azaltmıştır (7,16,18,19)."

damarı sayısında gerileme olduğunu saptamıştır (21).

5 alfa redüktaz inhibitörü olan finasterid, testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü bloke eder, anjiogenez için gerekli androjen kontrolündeki büyüme faktörlerinin aktivitesini azaltır ve böylece prostatik kanamayı azaltır (7,11,16). Finasterid ile sadece 1 hafta sonra prostattaki dihidrotestosteron düzeyinde %85 azalma olur (19). Prostattaki temel fibroblastik büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi androjen kökenli büyüme faktörleri finasterid tedavisi ile ekspresyonu azalır (8). Sonuç olarak VEGF' deki ve MVD' deki bu azalma BPH' lı hastalarda azalan kanama için finasteridin etkisini açıklayabilir (7,15,16,19).

TURP öncesi 2 hafta süresince günlük 5 mg finasterid alanlarda intraoperatif kan kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olmuştur (8). Finasterid 2 haftalık tedavi ile prostatta MVD' yi ve VEGF ekspresyonunu azaltmıştır (7,16,18,19). Donohue ve ark.'larının yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada, operasyon öncesi finasterid alan grupta finasterid verilmeyen gruba kıyasla peroperatif kan kaybında anlamlı bir azalma saptanmıştır (8). Benzer olarak Hagerty ve ark.'larının yaptığı çalışmada, TURP öncesi 2 ila 4 ay süre finasterid ile ön tedavi olan hastalarda peroperatif kanamada azalma olduğu gösterilmiştir (9). Bu nedenle eğer cerrahi gerekliyse, operasyon öncesi finasterid uygulaması prostatı daha küçük ve daha az damarlı hale getireceği için intraoperatif kan kaybında azalma sağlayacaktır (7). Bu potansiyel olarak daha kolay ve daha kısa operasyona izin verecek ve daha az transfüzyon ihtiyacına neden olacaktır (9).

Hiperplastik dokular normal dokulara göre hipoksiye daha meyillidir bu nedenle HIF-1 α (Hipoksi İnducible Faktör 1 alfa) BPH' daki anjiogenezde esas rolü oynuyor

olabilir (22). Hipokside ubiquitin-proteozom yoluyla aracılığıyla HIF-1 α proteinin oksijen bağımlı degradasyonunda inhibisyon olur. Artan HIF-1 α yeni damar oluşumunu tetikler. Finasterid tedavisi ile 10 hafta sonra MVD ve VEGF' nin ekspresyonu ve temel olarak HIF-1 α ' da hızla baskılanma olur. VEGF ekspresyonunda azalması finasteridin etkisine HIF-1 α aracılık edebilir. Finasterid HIF-1 α ' yı azaltır, HIF-1 α ' da VEGF' yi düşürür ve sonuçta MVD azalır (7).

Finasterid 5 alfa redüktaz enziminin Tip-2 izoenzimini inhibe ederken, dutasterid hem Tip-1 hem de Tip-2 izoenzimlerini inhibe eder ve dutasterid ile dihidrotestosteron baskılanması daha fazla olur (23). Eğer finasterid kullanımı ile cerrahiye bağlı kan kaybında azalma oluyorsa, bu etki dutasterid kullanıldığında da olmalıdır. Bu bağlamda literatürde dutasterid ile yapılmış çok az çalışma vardır. Hahn ve ark.'larının yaptığı randomize plasebo-kontrollü çalışmada (24), TURP öncesi 4 hafta süreyle ve TURP sonrası 2 hafta süreyle günlük 0.5 mg dutasterid tedavisinin peroperatif ve postoperatif kan kaybında düşüşe sebep olmadığı gösterilmiş olmasına rağmen; TURP öncesi 4 hafta süreyle dutasterid tedavisi uygulanan çok merkezli, randomize-plasebo kontrollü bir çalışmanın verilerine göre, operasyon öncesi dutasterid ile uzun süreli bir tedavi uygulandığında intraoperatif ve postoperatif kanamadaki azalma belirgin olacaktır (25).

TURP sırasında kanamanın kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılan bir diğer molekül olan traneksamik asid (TXA, Transamine) ve aminokaproik asid, lizin aminoasidinin sentetik derividir ve insanlarda plasminojene reversibl bağlanarak antifibrinolitik etkiye bulunur. TXA, aminokaproik aside göre plasminojene bağlanmada yaklaşık 10 kez daha güçlüdür. İdrar ve ürotelyum yüksek konsantrasyonda plasminojen aktivatörlerine sahiptir ve buna bağlı olarak pıhtının eritilmesi kolaylaşır. Postoperatif kan kaybının üriner fibrinolitik aktivitedeki artma ile ilişkili olduğu düşüncesine göre antifibrinolitik özelliğe sahip bu ajanların kullanılması TURP sonrası kanamanın azatılmasında faydalı olabilir (5).

Rannikko ve ark.'larının yaptığı randomize ve kontrollü çalışmada, operasyon günü ve postoperatif ilk gün sekiz saat arayla 2 g TXA ile tedavi edilen hastalarda operasyona bağlı kanamada azalma olduğu gösterilmiştir. Kardiyak, ortopedik ve karaciğer ile ilgili operasyonlarda kan kaybının azaltılmasında etkili olduğu bildirilen TXA' nın TURP ile ilişkili ikincil kanamanın tedavisinde de faydalı olduğu gösterilmiştir. Postoperatif 3 haftalık TXA tedavisinin, operasyondan sonra 4

“Cerrahi düşünölen hastalarda operasyon öncesi uygulanacak ilaç tedavisi ile kanamanın azaltılması, böylelikle kan transfüzyon ihtiyacının azaltılması, daha kısa ve daha konforlu bir operasyonun sağlanması hedeflenmektedir.”

hafta içinde gelişebilecek ikincil kanama insidansını azalttığı gösterilmiştir. Dissemine intravasküler koagölasyon (DIC) durumunda kontrendike olan ve tromboz riskini arttırabileceği bilinen TXA' nın, hastaları tromboembolik komplikasyonlara yatkın hale getirmede birçok çalışmada gösterilmiştir (5).

Bu konuyla ilgili olarak steroid antiandrogen olan klormadinon asetat (CMA) ile yapılmış çalışmalar vardır. CMA' nın 1981 yılında bir rat modelinde prostat kan akımını azalttığı gösterildi (26). CMA, prostatta androgen bağlanmasını kompetitif olarak antagonize eder. Androgen reseptör bağlanmasındaki bu inhibisyon hidroksiflutamide göre yaklaşık 23 kez, bicalutamide göre 10 kez güçlü olduğu gösterilmiştir. CMA prostat

dokusunda apoptozu indükler ve prostatik atrofiyi sağlar. Apoptozun uyarılması ve prostat küçültücü aktivitede CMA, finasteride göre daha güçlüdür. Prostat boyutunda azalma olması için en az 6 ay finasterid tedavisi gerekiyken, bu etki için 12 haftalık CMA tedavisi yeterlidir (6).

Ukimura ve ark.'larının yaptığı randomize ve kontrollü çalışmada, BPH operasyonu öncesinde 1 ay boyunca günde 50 mg CMA tedavisi alan grupta %10 oranında daha düşük kan kaybı olmuştur, peroperatif ve postoperatif hematüri CMA verilmeyen gruba kıyasla anlamlı olarak daha az saptanmıştır (6). CMA' nın TURP ile ilişkili kan kaybını azaltmadaki etkisi BPH dokusundaki MVD' yi azaltması ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda büyük prostatlı olgularda 1 aylık CMA tedavisi ile MVD' de azalma olmuştur (6,20).

Bu konuyla ilgili literatürde fitoterapötik ajanlarla yapılmış az sayıda çalışma da vardır. 2009 yılında ülkemizden yayınlanan randomize kontrollü bir çalışmada (27), operasyon öncesi 5 hafta süresince 160 mg *Serenoa repens* verilen grupta ve yine operasyon öncesi 0.5 mg dutasterid verilen grupta kontrol grubuna kıyasla peroperatif kan kaybında azalma elde edilememiş olmasına rağmen; Pecoraro ve ark.'larının yaptığı randomize ve kontrollü çalışmada, TURP öncesi en az 8 hafta boyunca günlük 320 mg *Serenoa repens* alan grupta kontrol grubuna kıyasla peroperatif kanamanın

anlamlı olarak daha az olduğu gösterilmiştir (28). Ayrıca geleneksel bitki ilacı olan Yunnan Baiyao ile ilgili 2007 yılında Çin' den yayınlanan randomize plasebo-kontrollü bir çalışmada, operasyon öncesi üç gün boyunca günde dört kez 500 mg Yunnan Baiyao (Yunnan Paiyao) verilen grupta intraoperatif kanamada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma elde edilmiştir (29).

Sonuç

Benign prostat hiperplazisi yaşlanan erkeği etkileyen ve sık görölen bir durumdur. Uygun vakalarda cerrahi kaçınılmazdır ve BPH cerrahisinde kanama doğal bir risktir. Operasyon tekniklerindeki gelişme, kan kaybını azaltmaya yönelik katkı sağlamakla birlikte özellikle büyük prostatlı olgularda kanama hala önemli bir morbidite sebebidir. Bu nedenle intraoperatif ve postoperatif kan kaybını azaltmaya yönelik neoadjuvan ilaç uygulaması gündeme getirilmiştir. Bu konuyla ilgili literatürde en fazla finasterid ile yapılmış çalışmalar mevcuttur.

Cerrahi düşünölen hastalarda operasyon öncesi uygulanacak ilaç tedavisi ile kanamanın azaltılması, böylelikle kan transfüzyon ihtiyacının azaltılması, daha kısa ve daha konforlu bir operasyonun sağlanması hedeflenmektedir. Bu uygulamanın rutine girebilmesi için daha geniş serili, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Arrigh HM, Guess HA, Metter E et al. Symptoms and signs of prostatism as risk factors for prostatectomy. *Prostate* 1990; 16: 253-61.
2. Uchida T, Ohoi M, Soh S et al. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Urology* 1999; 53: 98-105.
3. Mebust W, Holtgrewe HL, Cockett A, Peters PC. Transurethral prostatectomy: evaluating 3,885 patients. *J Urol*. 1989; 141: 243-7.
4. Holtgrewe HL. Current trends in management of men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1998; 51: 1-7.
5. Rannikko A, Petas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology* 2004; 64: 955-8.
6. Ukimura O, Kawauchi A, Kanazawa M, Miyashita H, Yoneda K, Kojima M, Nakanouchi T, Miki T. Preoperative administration of chlormadinone acetate reduces blood loss associated with transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *BJU Int*. 2005; 96: 98-102.
7. Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, Papatsoiris AG, Lappas D, Patsouris E, Deliveliotis C. Finasteride effects on hypoxia and angiogenic markers in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 68: 436-41.
8. Donohue JF, Sharma H, Abraham R, Natalwala S, Thomas DR, Foster MC. Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing operative blood loss. *J Urol*. 2002; 168: 2024-6.
9. Hagerty JA, Ginsberg JD, Harmon JD, et al. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000; 55: 684-9.
10. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58: 972-6.
11. Foley SJ, Solomon LZ, Wedderburn AW et al. A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol*. 2000; 163: 496-8.
12. Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a preliminary report. *J Urol*. 1995; 154: 1779-82.
13. Lekas E, Bergh A, Damber JE. Effects of finasteride and bicalutamide on prostate blood flow in the rat. *BJU Int*. 2000; 85:962-5.
14. Kearney M, Bingham J, Bergland R et al. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002; 167: 2489-91.
15. Pareek G, Shevchuk M, Armenakas NA et al. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol*. 2003; 169: 20-3.
16. Hochberg DA, Basillote JB, Armenakas NA et al. Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002; 167: 1731-3.
17. Weingartner K, Ben-Sasson S, Stewart R et al. Endothelial cell proliferation activity in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: an in vitro model for assessment. *J Urol*. 1998; 159: 465.
18. Bailey DM, Foley SJ. Microvascular anatomy in patients with recurrent hematuria related to prostatic hypertrophy. *BJU Int*. 2000; 85: 70-3.
19. Donohue JF, Hayne D, Karnik U et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int*. 2005; 96: 1319-22.
20. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1185-91.
21. Neal DE, Gangula R, Elfarr W et al. Effects of androgen ablation on angiogenesis in benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1998; 159: 102.

22. Coffey RN, Morrissey C, Taylor CT et al. Resistance to caspase-dependent, hypoxia-induced apoptosis is not hypoxia-inducible factor-1 alpha mediated in prostate carcinoma cells. *Cancer* 2005; 103: 1363-74.
23. Bramson HN, Hermann D, Batchelor KW, Lee FW, James MK, Frye SV. Unique preclinical characteristics of GG745, a potent dual inhibitor of 5AR. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997; 282: 1496-502.
24. Hahn RG, Fagerström T, Tammela TLJ et al. Blood loss and postoperative complications associated with transurethral resection of the prostate after pretreatment with dutasteride. *BJU Int.* 2007; 99: 587-594.
25. Boccon-Gibod L, Valton M, Ibrahim H, Boccon-Gibod L, Comenducci A. Effect of utasteride on reduction of intraoperative bleeding related to transurethral resection of the prostate. *Prog Urol.* 2005; 15(6): 1085-9.
26. Shibata Y, Ono Y, Kashiwagi B et al. Hormonal and morphologic evaluation of the effects of antiandrogens on the blood supply of the rat prostate. *Urology* 2003; 62: 942-6.
27. Tuncel A, Ener K, Han O, Nalcacioglu V, Aydin O, Seckin S, Atan A. Effects of short-term dutasteride and Serenoa repens on perioperative bleeding and microvessel density in patients undergoing transurethral resection of the prostate. *Scand J Urol Nephrol.* 2009; 43(5): 377-82.
28. Pecoraro S, Annecchiarico A, Gambardella MC, Sepe G. Efficacy of pretreatment with Serenoa repens on bleeding associated with transurethral resection of prostate. *Minerva Urol Nefrol.* 2004; 56(1): 73-8.
29. Li NC, Pan BN, Wang HJ, Li HZ, Wei Q, Wang XH, Cai SL, Gan WM, Na YQ. The effect of Yunnan Baiyao on reduction of intra-operative bleeding of the patients undergoing transurethral resection of prostate. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2007; 87(15): 1017-20.