

### Review

## *Effective Compounds of prevention and treatment of Prostate disorders*

Hossein Mahdavi<sup>1</sup>, Mandana Ahmadi<sup>2\*</sup>, Zohreh Hadadi<sup>3</sup>

- 1.PhD of phyto therapy, Research & Development Department, Sinifaravar pharmaceutical Company, Najaf abad, Esfahan, Iran.
- 2.PhD student of Microbiology, Research & Development Department, Sinifaravar pharmaceutical Company, Najaf Abad, Esfahan, Iran.
- 3.Ms of Analytical chemistry, Research & Development Department, Sinifaravar pharmaceutical Company, Najaf abad, Esfahan, Iran.

\*. Corresponding Author: E-mail: Mandana.ahmadi84@gmail.com

(Received 12 January 2017; Accepted 3 July 2017)

---

### **Abstract**

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a common disease in elderly men also cancer prostate is the most common malignancy in males of developed countries. Different Natural supplements have been found to effect the growth and proliferation of prostate cancer cells as evident in epidemiological, experimental and clinical studies. There is good evidence of protective effects of Natural supplements against prostate cancer are Explained.

In this paper, using online databases Iranmedex Pubmed, Medline, Google scholar, Scopous, Science direct, SID and Iranmedex on various aspects of medicinal plant stinging nettle was proposed up to 2016, with using keywords Benign prostatic hyperplasia, Urtica dioica, Saw palmetto, Pygeum africanum, Cucubita pepo, VitE and Vit B6 therapeutic effect and medicinal plant were studied.

Urtica dioica can be used as an effective drug for the management of Prostate disorders. Effects of U.dioica on benign induced by testosterone have been exhibited. Studies were conducted to assess the 5 $\alpha$ -reductase inhibitory potential of this plant. Saw palmetto is an herbal product used in the treatment of symptoms related to benign Prostate disorders. Saw palmetto appears to have efficacy similar to that of medications like finasteride, but it is better tolerated and less expensive. Pumpkin seed extracts (Cucurbita pepo) contain oily substance composed of linolic acid sterols, selenenium, magnesium and carotinoid that they have mechanism of action is thought to be antiandrogenic and antiphlogistic. Furthermore, many vitamins and chemicals, including vitaminE, vitaminB6 and Zinc have shown their anticancer activities as anti-oxidants. The use of medicinal herbs with BPH therapeutic properties can be used as a substitute or complementary of the chemical drugs that are effective in the treatment of prostate disorders.

**Keywords:** Benign prostatic hyperplasia Prostate, Urtica dioica, Saw palmetto, Cucurbita pepo, zinc, vitamin E, vitamin B6.

Clin Exc 2017; 7(1): 1-12 (Persian).

## ترکیبات مؤثر بر پیشگیری و درمان اختلالات پروستات

حسین مهدوی<sup>۱</sup>، ماندانا احمدی<sup>۲\*</sup>، زهره حدادی<sup>۳</sup>

### چکیده

هایپرپلازی خوش خیم پروستات یک بیماری شایع در مردان بزرگسال می باشد، هم چنین سرطان پروستات شایع ترین بدخیمی در کشورهای توسعه یافته محسوب می شود. مکمل های طبیعی مختلفی که بر رشد و تکثیر سلول های پروستات اثرگذار می باشند با بهره گیری از مطالعات اپیدمیولوژی، آزمایشگاهی و کلینیکی یافت شده است. شواهد قابل قبولی از اثرات حفاظتی مکمل های طبیعی در مقابل پروستات وجود دارد که در ادامه آورده شده است. برای دستیابی به مقالات مربوط پایگاه های اطلاعاتی Google scholar، SID، Iranmedex، Medline، Pubmed، Google می تواند به عنوان یک داروی مؤثر برای درمان اختلالات پروستات استفاده شود. گزنه باعث القای سنتز تستوسترون می شود هم چنین مطالعات نشان داده که این گیاه باعث مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز می شود. نخل اره ای یک محصول گیاهی است که در درمان اختلالات مربوط به پروستات استفاده می شود. به نظر می رسد این گیاه مشابه داروی فیناستراید باشد با این تفاوت که با بدن سازگارتر بوده و هزینه کمتری دارد. عصاره کدوتنبل حاوی ماده روغنی متشکل از استروئول های لینولیک اسید، سلنیوم، منیزیوم و کارتنوئیدها می باشد که این مواد دارای فعالیت های ضد سرطانی و ضد التهابی می باشند. به علاوه، بسیاری از ویتامین ها و مواد شیمیایی، شامل ویتامین E، ویتامین B<sub>6</sub> و روی دارای فعالیت ضد سرطانی بوده و به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کنند. استفاده از گیاهان دارویی با خاصیت درمان BPH می تواند به عنوان جانشین یا مکمل داروهای شیمیایی مؤثر بر درمان اختلالات پروستات مورد استفاده قرار گیرند.

**واژه های کلیدی:** هایپرپلازی خوش خیم پروستات، گزنه، نخل اره ای، کدوتنبل، پیجیوم آفریکانوم، ویتامین E، ویتامین B<sub>6</sub>، روی.

### مقدمه

این غده گردن مثانه و بخش ابتدایی پیشابراه را احاطه کرده، بنابراین روی چندین عمل حیاتی از جمله دفع ادرار اثرگذار می باشد (۲). غده پروستات با افزایش سن دچار اختلالات زیادی از جمله هایپرپلازی خوش خیم و سرطان پروستات می شود که علت آن ها اختلال در رشد طبیعی این غده می باشد.

غده پروستات بزرگترین غده جنسی ضمیمه پستانداران بوده و دارای نقش کلیدی در تولیدمثل می باشد. ترشحات آن حدود ۵۰-۳۰ درصد حجم مایع سمینال را تشکیل می دهد و نقش مهمی در قدرت باروری اسپرم ایفا می کند (۱).

۱. دکتری گیاه درمانی، واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافر آور، نجف آباد، اصفهان، ایران.

۲. دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافر آور، نجف آباد، اصفهان، ایران.

۳. کارشناسی ارشد شیمی تجزیه، واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافر آور، نجف آباد، اصفهان، ایران.

\* نویسنده مسئول: واحد تحقیق و توسعه، شرکت داروسازی سینافر آور، نجف آباد، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۳/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۴/۱۲

E-mail: Mandana.ahmadi84@gmail.com.

Saw, Urtica dioica, Benign prostatic hyperplasia, Cucubita Pepo, Pygeum Africanum, Palmetto, VitE و Vit B6 مقالات منتشر شده طی سال‌های ۲۰۱۷-۱۹۹۰ استفاده شد.

### گزنه

گزنه<sup>۲</sup> گیاهی است متعلق به خانواده Urticaceae که در درمان انواع بیماری‌ها استفاده می‌شود. تیره گزنه عموماً شامل گیاهان علفی چندساله به ارتفاع ۱۰-۸ سانتی‌متر بوده و بیشتر اندام‌های هوایی آن پوشیده از کرک‌های قلاب مانند و یا مخروطی شکل می‌باشند (۸-۹).

اولین بار وگنر<sup>۳</sup> در سال ۱۹۹۴ اصل آنتی پروستاتی ریشه گزنه را گزارش کرد (۱۰). لازم به ذکر است امروزه بیشترین استفاده ریشه گزنه در اختلالات مربوط به غده پروستات می‌باشد. به طوری که رایج‌ترین داروی گیاهی در درمان سرطان پروستات معرفی شده و عصاره‌های مختلف آن اثرات آنتی پروستاتی نشان می‌دهند، این گیاه در اروپا استفاده وسیعی در درمان هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات دارد (۱۱-۱۳).

مهم‌ترین ترکیبات موجود در ریشه گزنه که آثار فارماکولوژیک آن را بروز می‌دهند، شامل لیگنان، استرول، فلاونوئید، پلی ساکارید، لکتین و اسیدهای چرب می‌باشند (۱۴-۱۵).

همچنین به نظر می‌رسد گلوبولین متصل به هورمون جنسی آروماتاز، فاکتور رشد اپیدرمی و گیرنده‌های غشای استروئیدی پروستات، بیشترین نقش را در عملکرد ضد پروستاتی گزنه داشته باشند (۱۶-۱۷).

از جمله سازوکارهای گزارش شده برای گزنه، مهار آنزیم ۵-آلفا هیدروکساز بوده که از تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون جلوگیری به عمل می‌آورد و با کاهش دی‌هیدروتستوسترون در خون و متعاقب آن در بافت پروستات اثرات خود را اعمال می‌نماید و نهایتاً

امروزه سرطان پروستات دومین سرطان منجر به مرگ در مردان گزارش شده است. اختلال این غده اثرات سوئی روی باروری داشته و همچنین به واسطه موقعیت آناتومیک که دارد مشکلات ادراری ایجاد می‌کند (۳).

شایع‌ترین تومور خوش‌خیم در مردان هایپرپلازی خوش‌خیم<sup>۱</sup> پروستات می‌باشد (۴). مطالعات متعددی در کشورهای مختلف اثر مفید گیاه‌درمانی در BPH را تأیید کرده‌اند (۵). در کشورهای توسعه‌یافته سرطان پروستات دومین سرطان رایج بعد از سرطان پوست و دومین سرطان مرگ‌آور بعد از سرطان ریه در مردان می‌باشد و از هر شش مرد یک نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند (۶). با افزایش شیوع مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پروستات و نقصان روش‌های شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در فرم‌های پیشرفته این سرطان نیاز به شیوه‌های جدید برای کنترل این سرطان احساس می‌شود (۷). هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات چهارمین بیماری شایع در مردان بالای ۵۰ سال می‌باشد (۸). با افزایش سن مردان میزان شیوع این بیماری نیز افزایش می‌یابد (۹). اگرچه این بیماری خطر جدی برای بیمار به شمار نمی‌رود ولی علائم بالینی به وجود آورنده باعث کاهش کیفیت زندگی بیمار می‌گردد (۱۰).

علائم مجاری ادراری تحتانی مرتبط با BPH به طور واضحی کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. برای این بیماران علائمی مانند تکرر ادرار آزاردهنده می‌باشد (۴-۶).

با کمک یافته‌های حاصل از طب سنتی و بهره‌برداری از گیاهان دارویی می‌توان تا حدود زیادی مشکلات ناشی از اختلالات مربوط به پروستات را کنترل و درمان نمود که در این مقاله مروری به معرفی و مکانیسم عمل تعدادی از این مواد طبیعی پرداخته شده است.

### روش مطالعه

در مطالعه مروری حاضر از پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus, Google scholar, Medline, Pubmed

<sup>۲</sup>. Urtica dioica

<sup>۳</sup>. Vegner

<sup>۱</sup>. Benign Prostatic Hyperplasia :BPH

تکثیر سلولی در بافت پروستات کاهش می‌یابد (۱۹-۱۸). همچنین در ریشه گزنه لینولئیک اسید وجود دارد که کاهنده کلسترول است و به این ترتیب میزان تستوسترون کاهش خواهد یافت (۲۰).

از طرفی عصاره آبی برگ گزنه باعث مهار معنی‌دار فعالیت آدنوزین دآمیناز بافت پروستات می‌شود، به علاوه 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 (۲۱-۲۲). همچنین گزارش شده که عصاره ریشه گزنه روی سلول‌های پروستات در آزمایشگاه خاصیت ضد تکثیری دارد (۲۳).

### نخل اره‌ای

عصاره نخل اره‌ای<sup>۴</sup> بادبزنی، شیره نوعی درخت نخل است. این گیاه سالیان متمادی توسط بومیان آمریکای شمالی به کار می‌رفته تا اینکه برای اولین بار در سال ۱۸۷۷ با انتشار یک مقاله وارد طب نوین شد و از آن زمان تاکنون مطالعات بسیاری در ارتباط با مکانیسم احتمالی، مطالعات حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی روی آن انجام شده است (۲۴). بیشترین مورد مصرف این گیاه در هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات بوده و در درمان بزرگی پروستات به کار می‌رود، این گیاه باعث تحلیل بافت پوششی پروستات و مهار تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود (۲۵). این ماده حتی می‌تواند اثرات ضد استروژنی و چسبندگی به گیرنده را از خود نشان دهد (۲۶).

مصرف عصاره ساوپالمتو نه تنها اثر درمانی مشابهی با داروهای مؤثر بر بزرگی پروستات دارد بلکه دارای عوارض جانبی کمتری نیز می‌باشد (۲۷). عصاره میوه نخل اره‌ای بیشترین اثر را روی بهبود علائم، افزایش جریان ادرار و کاهش شب‌ادراری داشته است که قابل مقایسه با

فیناستراید (مؤثرترین دارو در درمان هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات) می‌باشد (۳۰-۲۸).

از طرفی عصاره ساوپالمتو می‌تواند فعالیت آنزیم ۲-سیکلو اکسیژناز را مهار کند و از این طریق مانع سرطان پروستات شود، زیرا این آنزیم در توسعه سرطان پروستات نقش بسزایی دارد (۳۱). محققین بر این ادعا هستند که عصاره ساوپالمتو روی تجمع ماست سل‌ها و آتروفی اپیتلیوم تأثیرگذار بوده و از این طریق عواملی را که به نظر در ایجاد هایپرتروفی و سرطان پروستات دخیل هستند را مهار می‌کند (۳۲-۳۳).

عصاره ساوپالمتو با مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز روی توسعه سرطان پروستات اثر مهاری دارد (۳۴)، همچنین می‌تواند ۵-آلفا ردوکتاز انسانی را در رده سلولی سرطان پروستات مهار کند، بدون آنکه روی سطح PSA تأثیرگذار باشد (۳۵).

### پیجیوم آفریکانوم

گیاه پیجیوم آفریکانوم<sup>۵</sup> با نام African plum متعلق به خانواده Rosaceae یک گیاه همیشه‌سبز و بومی آفریقا می‌باشد و اسیدهای چرب عصاره آن خواص مشابهی به اسیدهای چرب ساوپالمتو دارند (۳۵).

پیجیوم می‌تواند باعث افزایش ترشحات پروستات و ترکیب مایع منی گردد (۲۶). عصاره استاندارد شده پیجیوم ظرفیت بیماران هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات را در رسیدن به نغوظ بالا برده و اثرات مثبتی بر پروسه‌های درگیر با هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات دارد (۳۷-۳۹).

این گیاه حاوی استرهای فرولیک اسید می‌باشد که روی سیستم اندوکرین اثرگذار است. مطالعات نشان داده دکوزانول موجود در این گیاه می‌تواند، سطح هورمون‌های تستوسترون و لوتئینی را کاهش دهد (۴۰). این ترکیب بر سطح هورمون‌های پرولاکتین نیز اثر کاهشی دارد (۴۱). لازم به ذکر است، پرولاکتین مسئول افزایش بازجذب تستوسترون و افزایش تبدیل آن به دی-

5. Pygeum Africanum

4. Saw Palmetto

می‌باشند (۴۸-۴۷). هم‌چنین دارای مواد معدنی و ویتامین‌هایی است که همگی برای اسپرماتوژنز طبیعی لازم هستند (۴۹). بیان شده که ویتامین A از پراکسیداسیون لیبیدی در بیضه‌ها جلوگیری می‌کند و موجب بهبود اسپرماتوژنز و گسترش تمایز ساختاری سلول‌های اپیتلیال اپیدیدیم می‌شود (۵۰). از سویی نشان داده شده است که جذب عصاره تخم کدو با کاهش علائم هیپرتروفی خوش‌خیم پروستات همراه است (۵۲-۵۱).

طبق مطالعات انجام‌شده تجویز عصاره کدو باعث افزایش معنی‌داری در سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز، گلووتاتیون پراکسیداز، تستوسترون، هورمون تحریک‌کننده فولیکولی FSH و هورمون لوتئینی می‌شود (۵۳).

عصاره کدو تنبل باعث بهبود هورمون‌های مترشحه از بافت بیضه شده و به همین دلیل در ناباروری جنس مذکر اثربخش می‌باشد (۵۴). از طرفی عصاره تخم کدو تعداد اسپرم‌های غیرطبیعی را کاهش می‌دهد و در پیشگیری و درمان ناباروری مردان تأثیر فراوانی دارد (۵۵).

عصاره کدو تنبل آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز را مهار می‌کند و مانع از تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون می‌شود (۵۷-۵۶). لازم به ذکر است از عناصری که اثرات مفید آن در زمینه باروری در جنس مذکر به اثبات رسیده است، سلنیوم است که یکی از عناصر موجود در تخم کدو می‌باشد. سلنیوم از طریق سلنو پروتئین‌ها و گلووتاتیون پراکسیداز مخصوصاً نوع GPX4 اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را بر جای می‌گذارد (۵۸).

## روی

روی<sup>۷</sup> در ساختار بسیاری از آنزیم‌ها و پروتئین‌ها شرکت دارد، بیش از ۳۰۰ آنزیم برای ایفای نقش خود نیازمند روی به‌عنوان کوفاکتور می‌باشند (۵۹). بیشتر این آنزیم‌ها نقش محافظتی در برابر استرس‌های اکسیداتیو دارند که از جمله می‌توان متالوتیانین را نام برد (۶۰). این آنزیم‌ها تأثیر مخرب رادیکال‌های فعال اکسیژن<sup>۸</sup> و

هیدروتستوسترون فعال در بدن می‌باشد. هم‌چنین کلسترول و محصولات نهایی آن در رابطه با هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات و سرطان پروستات نقش بسزایی دارند که استرهای فرولیک اسید موجود در این گیاه می‌توانند مقدار کلسترول پروستات را کاهش دهند. عصاره‌ای از پیچوم بنام تادنان استخراج شده که علیه تمام اثرات فیزیولوژیک مضر دی‌هیدروتستوسترون عمل می‌کند (۳۲). از طرفی تادنان طیفی از اثرات مثبت فیزیولوژیک دارد که تکثیر سلول‌های پروستات را مهار می‌کند (۴۲). محققین اخیراً جزئی بنام VI326 از پیچوم جدا کرده‌اند که به نظر می‌رسد عامل بهبود بزرگی پروستات و عامل مهارکننده سرطان پروستات می‌باشد (۴۳).

## تخم کدو

تخم کدو<sup>۶</sup> گیاهی علفی، یک‌ساله و دارای ساقه‌های خزنه و کرک دار می‌باشد Cucurbitaceae. متعلق به خانواده کدوئیان می‌باشد. کدو دانه، عصاره و روغن کدو در بهبود توانایی تولیدمثل مردان اهمیت زیادی دارند، هم‌چنین مصرف این گیاه در رژیم غذایی روزانه باهدف کاهش عوارض جانبی آلودگی با سرب و وضعیت جنسی مطلوب پیشنهاد می‌شود (۴۴).

مهم‌ترین ترکیبات عصاره تخصیص شده تخم کدو حاوی روغن چرب اشباع‌نشده، ویتامین E و فیتواسترول می‌باشد (۴۵). علاوه بر این ترکیبات، این گیاه حاوی مواد معدنی، پیگمان‌ها و ترکیبات فنولی نیز می‌باشد. امروزه روغن کدو به‌عنوان درمان رایج مؤثر در بزرگی خوش‌خیم پروستات استفاده می‌شود (۴۶).

تخم کدو حاوی ترکیبات و عناصری شامل اسیدهای چرب غیراشباع (استئاریک، لینولئیک اسید و اولئیک اسید)، پتاسیم، منیزیوم، کلسیم، فسفر، سدیم، فروکتوز، ویتامین E، آنتی‌اکسیدان‌ها مانند کاروتنوئیدها، لوتئین، توکوفرول، گاما کلروفیل و عناصری مثل روی و سلنیوم

7. Zinc

8. Ros

6. Cucubita Pepo

نیتروزن<sup>۹</sup> را کاهش می‌دهند. این رادیکال‌ها باعث تخریب DNA و القای سرطان می‌شوند، هم‌چنین فلز روی کوفاکتور P53 است که برای ترمیم DNA آسیب‌دیده مورد نیاز می‌باشد (۶۱).

روی فلز مهمی است که در عملکرد مناسب سیستم تناسلی مردان نقش مهمی داشته، روی با غلظت بالا در مایع منی موجود است و نقش چندگانه‌ای در فعالیت اسپرم دارد. این عنصر در مایع نگه‌داشته‌ای در فعالیت داشته و باعث پایداری غشاهای بیولوژیکی می‌شود، از طرفی در تولید اسپرم، متابولیسم تستوسترون و تحرک اسپرم دخالت دارد. میزان کم روی باعث کاهش میزان سمن و تستوسترون می‌شود که این امر نشان‌دهنده اهمیت این ماده در سیستم تولیدمثل مردان و افزایش احتمال ابتلا به سرطان پروستات است (۶۲).

روی برای لقاح، لانه‌گزینی و ایجاد زمینه برای بارداری ضروری است (۶۳). روی موجود در غده پروستات و مایع منی و اسپرم‌های انزال شده از ۳۰۰۰-۸۰۰ میکروگرم در هر گرم ماده خشک تغییر می‌کند. وجود این میزان در بیضه برای اسپرم زایی لازم است و کمبود آن باعث آتروفی لوله‌های منی ساز و اختلال در اسپرم زایی را ایجاد می‌کند به‌خصوص در مراحل انتهایی که میزان روی اسپرماتوزوئید بالغ افزایش می‌یابد (۶۴).

این عنصر می‌تواند تحرک و توانا شدن واکنش‌های آکروسومی اسپرم انسان را مهار کند. این عمل برای بقای اسپرماتوزوئیدها در دستگاه تناسلی تا زمان رسیدن به تخمک لازم است چون اگر لقاح انجام نگیرد اسپرماتوزوئیدها بعد از توانا شدن و ایجاد واکنش آکروسومی از بین خواهند رفت (۶۵).

کمبود روی به دلیل ایجاد اختلال در تکامل بیضه و برقراری اسپرم زایی و استروئیدزایی ناشی از کمبود ترشح گنادوتروپین‌ها، ایجاد اختلال در بیان گیرنده‌های ژنی، ایجاد اختلال در سنتز و فعالیت تستوسترون ناشی از اختلال در ۵-ردوکتاز وابسته به روی در اغلب حیوانات و

<sup>۹</sup>. RNS

انسان باعث پایین آمدن کیفیت منی و کاهش باروری می‌شود (۶۶-۶۹).

لازم به ذکر است، علت پایین تر بودن غلظت روی در سرم خون افراد متأهل در مقایسه با مجردین در این است که با هر عمل لقاح یک میلی‌گرم روی از بدن مردان دفع می‌گردد (۷۱-۷۰)، که این امر لزوم استفاده بیشتر از منابع روی را به‌ویژه برای مردان نشان می‌دهد. استفاده از مکمل روی در افراد مبتلا به کمبود روی با حفظ یکنواختی غشای اسپرم و کاهش آسیب‌های وارده به DNA باعث بهبود باروری می‌شود (۷۲).

### ویتامین B6

ویتامین B6 (پیریدوکسین) از ویتامین‌های محلول در آب می‌باشد و به حرارت و اسید مقاوم است. حالت کوآنزیمی این ویتامین، پیریدوکسال فسفات PLP است که در حضور فسفات و به کمک آنزیم پیریدوکسال کیناز از پیروکسیدین، پیریدوکسال و پیریدوکسامین به دست می‌آید که نقش بسیار مهمی در واکنش‌های بیوشیمیایی دارد. تحقیقات نشان می‌دهد بین ویتامین B6 و سلامت پروستات رابطه مستقیمی وجود دارد. مردان جوان در سنین ۵۰-۱۹ به مصرف روزانه ۱/۳ میلی‌گرم پیرویدوکسین و مردان بالای ۵۰ سال به مصرف روزانه ۱/۷ میلی‌گرم نیاز دارند (۷۶-۷۳). ویتامین B6 اغلب به‌عنوان یک کوفاکتور برای سنتز دوپامین محسوب می‌شود که بر سطح تستوسترون اثرگذار می‌باشد (۷۷).

### ویتامین E

ویتامین E در سال ۱۹۲۰ کشف شد و در سال ۱۹۳۶ از جوانه گندم جدا گردید و آلفاتوکوفول نام گرفت. ویتامین E یکی از ویتامین‌های محلول در چربی است. این ویتامین خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد و اثرات شیمیایی مخربی که به بافت‌های بدن لطمه می‌زند را از بین می‌برد. نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که آنتی‌اکسیدان‌های محلول در چربی مانند ویتامین E و آنتی‌اکسیدان‌های محلول در آب مانند ویتامین C در کاهش رادیکال‌های آزاد نقش

مؤثری دارد. آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند باعث تحریک سلول‌های سیستم ایمنی مستقر در محل تومور شده و باعث از بین بردن سلول‌های آن و یا مهار آنژیوژنز شوند (۷۸).

بر اساس مطالعات پاراکلینیکی، ویتامین E ممکن است یک پاسخ ایمنی آنتی تومور به وسیله القای شیمیوتاکسی‌های ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها به محل تومور را ایجاد نماید (۸۸). این پاسخ ممکن است در نتیجه فعال کردن فاکتورهای آنتی تومور شامل فاکتورهای نکروز کننده تومور آلفا و بتا و P53 یا مهار پروتئین کیناز C باشد (۷۹-۸۰).

اصلی‌ترین مکانیسم ویتامین E جهت فعالیت ضدسرطانی، بیان گسترده ژن P53 می‌باشد (۸۱). با توجه به مکانیسم موردنظر برای فعالیت ضدتوموری توکوفرول که شامل افزایش بیان ژن P53 و کاهش بیان Ras می‌باشد. پیش‌بینی می‌شود توکوفرول بتواند اثرات مرگ‌زایی روی سلول‌های سرطانی را افزایش دهد، از طرف دیگر توکوفرول با تحریک سلول‌های ایمنی و ترشح سایتوکاین‌ها موجب مهار تومور می‌شود (۸۲-۸۳).

این ویتامین به‌خصوص آلفا توکوفرول سوکسینات به‌طور شگفت‌آوری در سرطان پروستات و سینه اثر ضد توموری دارد، درحالی‌که آپوپتوز را در سلول‌های نرمال اپی‌تلیال القا نمی‌کند. در محیط آزمایشگاه عوامل مؤثر بر رشد سلولی که حاصل ترشح از سلول‌های دیگر هستند کمتر می‌باشد. هرچند ویتامین E با اثر شیمیوتاکسی خود در مراحل اولیه می‌تواند مرگ سلولی را در سلول‌های نئوپلاسمیک القا نماید با این حال به دلیل سیر مزمن سرطان و التهاب خفیف و مزمنی که بدین ترتیب ایجاد می‌شود اثر ویتامین E در داخل بدن کمتر می‌شود (۸۴).

### بحث و نتیجه‌گیری

به دلیل وجود عوارض فراوان از قبیل سرگیجه، سردرد، ضعف، تاکی کاردی، تپش قلب، کاهش فشارخون و هزینه بالای درمان با داروهای آلفا بلوکر، بیشتر افراد به

استفاده از فراورده‌های گیاهی روی آورده‌اند. اثرات درمانی گیاهان زیادی در بیماری پروستات به اثبات رسیده است، از این میان چهار گیاه گزنه، نخل اره‌ای، پیجیوم آفریکانوم و تخم کدو بیشترین تأثیر را بر اختلالات پروستات دارند. هم‌چنین روی و انواع ویتامین‌ها نقش قابل توجهی در بهبود عملکرد پروستات ایفا می‌کنند و در بسیاری از فرآورده‌های طبیعی به‌منظور کنترل مشکلات پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مقاله مروری ترکیبات جداسازی شده از منابع طبیعی گیاهان دارویی با اثرات قابل توجه پزشکی و دارویی در درمان سرطان و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات مورد بحث قرار گرفته است. هم‌چنین بر روی استفاده‌های درمانی در کلینیک و مطالعات بالینی همراه اثرات بیولوژیک و مکانیسم‌های احتمالی اثرشان متمرکز شده‌ایم. فعالیت ضد سرطانی آنتی‌اکسیدان‌های موجود در رژیم غذایی مانند توکوفرول‌ها و کارتنوئیدها در بسیاری از مطالعات کلینیکی اثبات و منتشر شده است. آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند باعث تحریک سلول‌های سیستم ایمنی برای مستقر شدن در محل تومور و از بین بردن سلول‌های آن و یا مهار آنژیوژنز شوند. هم‌چنین این مواد باعث بیان گسترده ژن P53 می‌شوند که فرآورده سرکوب‌کننده سلول‌های تومور است (۸۵-۸۶). بر اساس مطالعات انجام‌گرفته در این پژوهش می‌توان گفت مصرف گیاهان مؤثر در درمان پروستات به‌واسطه داشتن عوارض جانبی کمتر و اثرات آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده در درمان این بیماری نقش بسزایی دارند.

با توجه به مطالب فوق به نظر می‌رسد، فرآورده‌های گیاهی موردنظر می‌تواند در کنترل رشد غیرطبیعی ضایعات پیش سرطانی و کارسینوم پروستات مؤثر باشد.

گامی مؤثر در پیشبرد کنترل سرطان و کاهش پیچیدگی‌های ناشی از آن خواهد بود.

از طرفی پیشنهاد می‌شود مطالعات کارآزمایی بالینی گسترده‌تری به روش دوسوکور و دوره درمانی طولانی‌تر جهت استفاده از فرآورده‌های گیاهی در درمان BPH صورت گیرد. قطعاً بررسی‌های تکمیلی در این خصوص

## References

1. Sung DJ, Cho SB, Kim YH, Oh YW, Lee NJ, Kim JH. Comparison of prostate-specific antigen adjusted for transition zone volume versus prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer by transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2004;23(5):615-622.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1310-1319.
3. Li W, Yue W, Zhang L, Zhao X, Ma L, Yang X, Zhang C, Wang Y, Gu M. Polymorphisms in GSTM1, CYP1A1, CYP2E1, and CYP2D6 are associated with susceptibility and chemotherapy response in non-small-cell lung cancer patients. *Lung.* 2012 ;190(1):91-98.
4. Han XF, Ren JL, Hu LM, Chen FR, Xu KX. Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Pingliang, Gansu: investigation and clinical analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2013;19(4):324-327.
5. Huh JS, Kim YJ, Kim SD. Prevalence of benign prostatic Hyperplasia on Jeju Island: analysis from a cross-sectional community-based survey. *World J Mens Health.* 2012;30(2):131-137.
6. Aigal CS, Joyce G. Economic costs of benign prostatic hyperplasia in the private sector. *J Urol.* 2005;173(4):1309-1313.
7. Fukuta F, Masumori N, Mori M, Tsukamoto T. Natural history of lower urinary tract symptoms in Japanese men from a 15-year longitudinal community-based study. *BJU Int.* 2012;110(7):1023-1029.
8. Nahata A, Dixit V K. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia.* 2012;44(1):396-409.
9. Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML, Oxenius I, Lagana A, Lupo A. 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.* 2010;77(1):43-51.
10. Lopatkin N, Sivkov A, Schlafke S, Funk P, Medvedev A, Engelmann U. Efficacy and safety of a combination of Sabal and *Urtica* extract in lower urinary tract symptoms--long-term follow-up of a placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(4):1137-1146.
11. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herb Pharmacother.* 2005;5(4):1-11.
12. Nahata A, Dixit VK. Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia.* 2012;44(1):396-409.
13. Namazi N, Esfanjani AT, Heshmati J and Bahrami A. The effect of hydroalcoholic nettle (*Urtica dioica*) extracts on insulin sensitivity and some inflammatory indicators in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind control trial. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011;14(15):775-779.
14. Durak I, Biri H, Devrim E, Sozen S and Avcı A. Aqueous extract of *Urtica dioica* makes significant inhibition on Adenosine deaminase activity in prostate tissue from patients with prostate cancer. *Cancer Biology & Therapy.* 2004; 3(9): 855-857.



15. Koch E. Extracts from fruits of Saw Palmetto (*Sabal Serrulata*) and roots of Stinging Nettle (*Urtica dioica*): Viable alternatives in medicinal treatment of benign prostatic hyperplasia and associated lower urinary tract symptoms. *Planta Medicine* 2001;67(6):489-500.
16. Safarinejad MR. *Urtica dioica* for treatment of benign prostatic hyperplasia: A prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. *J Herbal Pharmacother*. 2005;5(4):1-11.
17. Akbay P, Ahmet Basaran, Undeger U and Basaran N. In vitro immunomodulatory activity of flavonoid glycosides from *urtica dioica* L. *Phytotherapy research*. 2003;17(1):34-37.
18. Chrubasik J E, Roufogalis B D, Wagner H, Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. 2007;14(7-8):568-579.
19. Ghorbanibirgani A, Khalili A, Zamani L. The Efficacy of Stinging Nettle (*Urtica Dioica*) in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized Double-Blind Study in 100 Patients. *Iran Red Cres Med J*. 2013;159(1):9-10.
20. Chrubasik J E, Roufogalis BD Wagner, Hand Chrubasik S. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *Urticae radix* *Phytomedicine*. 2007;14(7-8): 568-579
21. Gülçin I, Küfreviöglu Ö I, Oktay M and Büyükkuroglu ME. Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (*Urtica dioica* L.). *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 90(2-3): 205-215.
22. Pagano E, Laudato M, Griffo M, Capasso R. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. *Phytother Res*. 2014; 28(7): 949-955.
23. Konrad L, Müller HH, Lenz C, Laubinger H, Aumüller Gand Lichius JJ. Antiproliferative effect on human prostate cancer cells by a stinging nettle root (*Urticadioica*) extract. *Planta Medicine*. 2000; 66(1):44-7.
24. Wilt TJ, Ishani A, Stark G, MacDonald R, Lau J, Mulrow C. Saw palmetto extracts for treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *JAMA* 1998; 280(18):1604-1609.
25. Talpur N, Echard B, Bagchi D, Bagchi M and Preuss HG. Comparison of Saw Palmetto (extract and whole berry) and Cernitin on prostate growth in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2003;250(1-2):21-26.
26. Porst H, Roehrborn CG, Seccrest RJ, Esler A, Viktrup L. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies. *J Sex Med*. 2013;10(1):2044-2052.
27. Kaplan SA, Roehrborn CG, Rovner ES, Carlsson M, Bavendam T. Tolerodine and tamsulosin for treatment of men with lower urinary tract symptoms and overactive bladder: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2006;296(19): 2319-2328.
28. Abe M, Ito Y, Suzuki A, Onoue S, Noguchi H, Yamada S. Isolation and pharmacological characterization of fatty acids from saw palmetto extract. *Analytical Sciences*. 2009;25(4):553-557.
29. Wilt TJ, Ishani A, Rutks I. and MacDonald R. Phytotherapy for benign prostatic hyperplasia. *Public Health Nutrition*. 2000;3(4):459-472.
30. Novara G, Giannarini G, Alcaraz A, Cózar-Olmo JM, Descazeaud A, Montorsi F, Ficarra V. Efficacy and Safety of Hexanic Lipidosterolic Extract of *Serenoa repens* (Permixon) in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Due to Benign Prostatic Hyperplasia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Urol Focus*. 2016;2(5):553-561.
31. Pais P. Potency of a novel saw palmetto extract, SPET-085, for inhibition of 5alpha-reductase II. *Adv Therapy*. 2010;27-(8): 555-563.
32. Wadsworth T L, Worstell T R, Greenberg N M, Roselli C E. Effects of dietary saw palmetto on the prostate of transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model TRAMP. *Prostate*. 2007;67(6): 661-673.
33. Penugonda K, Lindshield B L. Fatty acid and phytosterol content of commercial saw palmetto supplements. *Nutrients*. 2013;5(9):3617-3633.

34. Scholtysek C, Krukiewicz A A, Alonso J L, Sharma K P, Sharma P C, Goldmann W H. Characterizing components of the Saw Palmetto Berry Extract (SPBE) on prostate cancer cell growth and traction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2009;379(3):795-798
35. Ochwang I D O, Kimwele C N, Oduma J A, Gathumbi P K, Mbaria J M, Kiama S G. Medicinal plants used in treatment and management of cancer in Kakamega County, Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014; 151(3):1040-1055.
36. Larre S, Camparo P, Comperat E, Boulbes D, Haddoum M, Baulande S, et al. Biological effect of human serum collected before and after oral intake of *Pygeum africanum* on various benign prostate cell cultures. *Asian J Androl*. 2012;14(3):499-504.
37. Quiles MT, Arbos MA, Fraga A, De Torres IM, Reventos J, Morote H. Antiproliferative and apoptotic effects of the herbal agent *Pygeum africanum* on cultured prostate stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Prostate*. 2010;70(10):1044-1053.
38. Nyamai D W, Mawia A M, Wanbua F K, Njoroge A, Matheri F. Phytochemical profile of *Prunus africana* stem bark from Kenya. *Journal of Pharmacognosy and Natural Products*. 2015; 1(1):110-6.
39. Ngule M C, Ndiku M H, Ramesh F. Chemical constituents screening and in vitro antibacterial assessment of *Prunus africana* bark hydromethanolic extract. *Journal of Natural Sciences Research*. 2014;4(16):85-90.
40. Maiyo F, Moodley R, Singh M. Phytochemistry, cytotoxicity and apoptosis studies of  $\beta$ -sitosterol-3-O Glucoside and  $\beta$ -amyrin from *Prunus Africana*. *The African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2016;13(4):35-49.
41. Melo EA, Bertero EB, Rios LA, Mattos D Jr. Evaluating the efficiency of a combination of *Pygeum africanum* and stinging nettle (*Urtica dioica*) extracts in treating benign prostatic hyperplasia (BPH): double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Int Braz J Urol*. 2002(1);28:418-425.
42. Bodeker G, Van'T Klooster C, Weisbord E. *Prunus africana* (Hook.f.) Kalkman: the overexploitation of a medicinal plant species and its legal context. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014;20(11):810-822.
43. Kappas A. Nutrition-endocrine interactions, Induction of reciprocal changes in the delta-5-alpha-reduction of testosterone and the cytochrome P-450-dependent oxidation of estradiol by dietary macronutrients in man, *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983;80(24):7646-7649.
44. Shalini S, Bansal MP. Role of selenium in spermatogenesis: differential expression of cjun and cfos in tubular cells of mice testis. *Mol Cell Biochem*. 2006;292(1-2):27-38.
45. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, Patz B, Banik N, Engelmann U. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU Study. *Urol Int*. 2014;94(3):286-295.
46. Ellsworth, R.K. Simple method for separation of milligram quantities of protochlorophyll a from seed oils in extracts of whole pumpkin seeds. *Anal Biochem*. 1970;39(2):540-546.
47. Abdel-Rahman M K. African Cucurbita pepo L. properties of seed and variability in fatty acid composition of seed oil. *Phytochemistry*. 2006;1(1):33-40.
48. Abd El-Ghany M, Dalia AH, Soha M. Biological study on the effect of pumpkin seeds and zinc on reproductive potential of male rats. Faculty of Specific Education Mansoura University. The 5 Arab and 2nd International Annual Scientific Conference. 2010;2384-2403.
49. Nakie SN, Rade D, Skevin D, Strucelj D, Mokrovcak Z, Bartolic M. Chemical characteristics of oils from naked and husk seeds of *Cucurbita pepo* L. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2006;108(11):936-943.
50. Fukuchi S, Hamaguchi K, Seike M, Himeno K, Sakata T, Yoshimatsu H. Role of fatty acid composition in the development of metabolic disorders in sucrose-induced obese rats. *Exp Biol Med*. 2004;229(6):486-493.
51. Stevenson DG, Eller FJ, Wang L, Jane J-L, Wang T, Inglett GE. Oil and tocopherol content and composition of pumpkin seed oil in 12 cultivars. J

- Agric Food Chem. 2007;55(10):4005-4013.
52. Glew R, Glew R, Chuang L-T, Huang YS, Millson M, Constans D. Amino acid, mineral and fatty acid content of pumpkin seeds (*Cucurbita* spp) and *Cyperus esculentus* nuts in the Republic of Niger. *Plant Foods Hum Nutr.* 2006;61(2):49-54.
  53. Hong H, Kim C S, Maeng S. Effects of pumpkin seed oil and saw palmetto oil in Korean men with symptomatic benign prostatic hyperplasia *Nutrition Research Practical.* 2009;3(4):323-327
  54. El-Adawy T.A, Taha K M. Characteristics and composition of watermelon, pumpkin and paprika seed oils and flours. *Journal of Agricultural Food Chemistry.* 2001;49(3):1253-1259.
  55. Mendiol J, Lubberink K A. low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertility and Sterility.* 2009;93(4):1128-1133.
  56. Gundidza G, Mmbengwa VM, Magwa ML, Ramalivhana NJ, Mukwevho NT. Aphrodisiac properties of some Zim-babwean medicinal plants formulations. *African Journal of Biotechnology.* 2009;8(22):6402-6407.
  57. Akang E N. The effect of fluted pumpkin (*Telferia occidentalis*) seed oil (FPSO) on testis and semen parameters. *Agriculture and Biology Journal of North America.* 2010;45(1):2151-2155.
  58. Elias R. Antimutagenic activity of some saponins isolated from *Calendula officinalis* L, *arvensis* L, and *Hedera helix* L. *Mutagenesis.* 1990;5(4):327-331.
  59. Rink L, Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(4):541-552.
  60. Messina M. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer.* 1994;21(2):113-131.
  61. Theocharis SE, Margeli AP, Klijanienko JT, Kouraklis GP. Metallothionein expression in human neoplasia. *Histopathology* 2004;45(2):103-118.
  62. Eggert-Kruse W, Zwick EM, Batschulat K, Rohr G, Armbruster FP, Petzoldt D. Are zinc levels in seminal plasma associated with seminal leukocytes and other determinants of semen quality. *Fertility and Sterility.* 2002;77(2):260-269.
  63. Stephensen JL, Brackett BG. Influences of zinc on fertilization and development of bovine oocyte in vitro. *Zygote.* 1999;7(3):195-201.
  64. Vallee B L, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc Physiology. *Physiological Review.* 1993;73(1):79-118.
  65. Riffo M, Leiva S, Astudillo J. Effect of zinc on human sperm motility and acrosome reaction. *International Journal of Andrology.* 2002;15(3):229-237.
  66. Massanyi P, Trandzic J, Nad P, Korenekova B, Skalicka M, Toman R. Concentration of copper, iron, zinc, cadmium, lead, and nickel in bull and ram semen and relation to the occurrence of pathological spermatozoa. *Journal of Environmental Science. Health A.* 2004;39(1):3005-3014
  67. Tajik J, Nazifi S. Correlation of serum lipids and lipoproteins with trace elements in water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Veterinary Research Forum.* 2010;1(2):91-97.
  68. Hosseinzadh Colagar A, Tahmasbpor Marzony E, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research.* 2009;29(2):82-88.
  69. Slivkova J, Popelkova M, Massanyi P, Toporcerova S, Stawarz R, Formicki G. Concentration of trace elements in human semen and relation to spermatozoa quality. *Journal of Environmental Science and Health, Part A.* 2009;44(4):370-375.
  70. Malakouti MJ. Zinc is a neglected element in the life cycle of plants: a review. *Middle Eastern Russ J Plant Sci Biotechnol* 2007;1(1):1-12
  71. Malakouti MJ. The role of zinc in plant growth and enhancing animal and human health. *Regional expert consultation in plant, Animal and human nutrition: interaction and impact.* Damascus, Syria. 2003;3(2):1-35
  72. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical Principles and Practice.* 2008;17(2):108-116.
  73. Johansson M. One-carbon metabolism and prostate cancer risk: prospective investigation of seven circulating B vitamins and metabolites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1538-1543.

74. Allgood V, Cidlowski J. Vitamin B6 modulates transcriptional activation by multiple members of the steroid hormone receptor superfamily. *J Biol Chem*. 1992;267(6):3819-3824.
75. Ren S, Melmed S. Pyridoxal phosphate inhibits pituitary cell proliferation and hormone secretion. *Endocrinology*. 2006;147(8):3936-3942.
76. Hoffman A, Melmed S, Schlechte J. Patient guide to hyperprolactinemia diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(2):35-36.
77. Guilarte T, Wagner H, Frost J. Effects of perinatal vitamin B6 deficiency on dopaminergic neurochemistry. *J Neurochem*. 1987;48(2):432-439.
78. Coulter ID, Hardy ML, Morton SC, Hilton LG, Tu W, Valentine D, Shekelle PG. Antioxidants vitamin C and vitamin E for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med*. 2006;21:735-744.
79. Wang XF, Dong L, Zhao Y, Tomasetti M, Wu K, Neuzil J. Vitamin E analogues as anticancer agents: lessons from studies with alpha-toco-phenyl succinate. *Mol Nutr Food Res*. 2006;50(8):675-685
80. Israel K, Yu W, Sanders B, Kline K. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role for Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. *Nutr Cancer*. 2000;36(1):90-100.
81. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U. PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(4):245-254.
82. Coogan P, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(1):32-40.
83. Ajith T, Harikumar K, Thasna H, Sabu M, Babitha N. Proapoptotic and antitumor activities of the HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin, against Dalton's lymphoma ascites tumor in mice. *Clin Chim Acta*. 2006;366(1-2):322-328.
84. Wada S, Satomi Y, Murakoshi M, Noguchi N, Yoshikawa T, Nishino H. Tumor suppressive effects of tocotrienol in vivo and in vitro. *Cancer Lett*. 2005;229(2):181-91.
85. Zhivotosky B, Orrenius S. Assessment of apoptosis and necrosis by DNA fragmentation and morphological criteria. *Curr Protoc Cell Biol*. 2001 Nov;Chapter 18:Unit 18.3.
86. Shklar G. Mechanisms of cancer inhibition by anti-oxidant nutrients. *Oral Oncol*. 1998;34(1):24-29.