

# Benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinden korunmada statinlerin yeri

## Statin's role on protection from the benign prostatic hyperplasia and prostate cancer

Dr. Eray Hasırcı<sup>1</sup>, Dr. A. İbrahim Oğuzülgen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yenimahalle Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

### ÖZET

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostat kanserinde etkin olabilecek koruyucu tedaviler ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Prostat dokusu içerisindeki yüksek miktarda olduğu bilinen kolesterolün sentezinin engellenmesi koruyucu tedavi yolunda önemli bir adım gibi görünmektedir. Bu derlemede statinlerin genel anlamda kolesterol seviyelerini düşürücü, anti-anjyogenik ve anti-inflamatuvar etkinliklerinin yanı sıra apoptoz indükleyici etkinlikleri sayesinde BPH ve prostat kanseri üzerine olası etkilerine değinilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, statinler

İletişim (✉): mdehasirci@gmail.com; oguzulgen@hotmail.com

### ABSTRACT

Currently, there is increased number of studies investigating the effective preventive therapies in prostate cancer. Inhibiting the synthesis of cholesterol, which exists in high levels in prostate, seems to be an important step in preventive therapy. In this review, we have mentioned not only the general cholesterol-lowering, anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins, but also their probable role on induction of apoptosis and thereby possible preventive effects on BPH and prostate cancer.

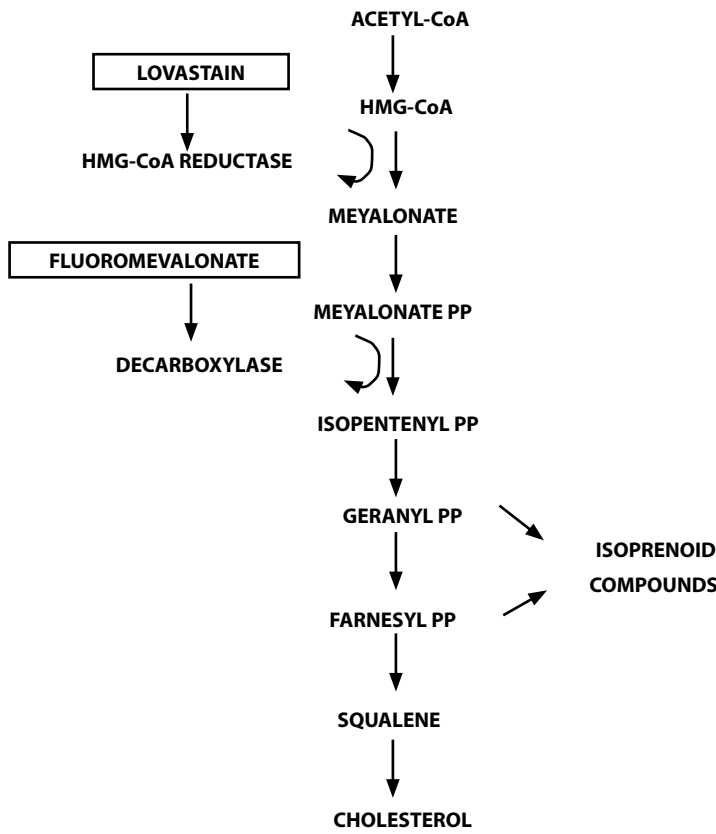
**Key words:** Benign prostate hyperplasia, prostate cancer, statins

**B**enign prostatik obstrüksiyon (BPO) ve alt üriner sistem semptomları (AÜSS) erkeklerde ilerleyen yaşlarda genel bir sağlık sorunu gibi görünmektedir. Zira yapılan çalışmalarda AÜSS'nin toplumda görülme sıklığının %18'den %40'a kadar değiştiğini görmek mümkündür (1). Benign prostat hiperplazisi ise yaşla ortaya çıkan bir sağlık sorunudur. Yapılan çalışmalarda, yedinci dekadadaki erkeklerin yaklaşık %69'unda BPH lehine yorumlanacak semptomların bulunduğu, 80'li yaşlarda bu erkeklerin yaklaşık %25-30'unun BPH sebebiyle cerrahi tedavi gördüğü gösterilmiştir (2,3). Benign prostat hiperplazisinin sadece androjen varlığında geliştiği bilinmektedir. Yıllardır bilindiği üzere dihidrotestosteron düzeylerini (DHT), testosteron ve DHT'nin androjenik etkilerini azaltan ajanlar prostat hacminde ılımlı bir azalmaya neden olabilmektedir (4-6). Genel olarak  $\alpha$ -adrenarjik blokerler ve 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri sayesinde BPH'da semptomatik iyileşme sağlanabilmektedir. Bu iki ilaç grubu içerisinde sadece 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerinin prostat hacmi üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Tıp II 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan finasterid ile yapılmış çalışmalarda prostatik DHT seviyesinde %85'lik bir düşüş sağlanırken, prostat hacminde ancak %20'lik azalma olduğu izlenmiştir (6,7). Dolayısıyla prostatik dokunun androjen bağımlı olduğu bilinmesine rağmen, androjen ablasyon tedavileri prostat hacmini ve hastalık geliştikten sonraki semptomları kısmen engelleyebilmektedir. Prostat hacmindeki androjen baskılanmasına ikincil gerileme, BPH'nın stromal bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır. Zira androjen ablasyon tedavisi esas olarak epitelyal hücreleri etkilemektedir. Rittmaster ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada finasteridin sekretuar hücrelerden çok stromal hücreleri etkilediği sonucuna varılmıştır (8). Son yıllarda androjen ablasyon tedavisinin prostat stromal hücreleri üzerindeki apoptotik etkileri

*“Statinler ayrıca prostat dokusunda yüksek miktarda bulunan kolesterolü azaltırken, bu azalma prostat hücrelerindeki büyümeyi durdurmaktadır ve hatta hücrelerin yaşam döngüsünü olumsuz etkilemektedir (15). Bu noktadan yola çıkarak statinlerin kullanımı sonucunda BPO ve AÜSS gelişiminin etkileneceği düşünülebilir.”*

görüldükten sonra başka farmakolojik ajanların da aynı etkinliği üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Statin grubu ilaçlar günümüzde koroner arter hastalığı, stroke ve periferik arter hastalığının primer ve sekonder önlenmesi amacıyla 1987'den bu yana etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmaya göre 1999 ile 2002 yılları arasında 60 yaş üzeri erişkinlerin yaklaşık %25'nin statin grubu ilaçları kullandığı saptanmıştır (9). Statin grubu ilaçlar hücre içinde 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzimini bloke ederek düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyelerini düşürmektedirler. Ayrıca apoptotik ve anti-inflamatuvar özellikler gibi çok sayıda etkinlikleri de bulunmaktadır (10). Öte yandan statinlerin prostatik dokuda apoptozu indüklemesi çok da net değildir, ancak bu etkinliklerini hücre zarı proteinlerinin



**Şekil 1.** Asetil CoA'da kolesterol üretimine kadar ki ara basamaklar ve lovastatin'in yolaktaki etkinliği (11).

yapısına katılan geranil ve farnesil pirofosfat gibi kolesterol üretim yolundaki metabolitlerin üretimini baskılamasından dolayı olduğu düşünülmüştür (Şekil 1) (11).

Çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre BPO ve AÜSS'nin gelişiminde inflamatuvar proseslerin de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (12-14). Bundan dolayı statin kullanımı gibi sistemik inflamasyonu azaltan faktörlerin aynı zamanda BPO ve AÜSS gelişimini de azaltabileceği düşünülmüştür. Statinler ayrıca prostat dokusunda yüksek miktarda bulunan kolesterolü azaltırken, bu azalma prostat hücrelerindeki büyümeyi durdurmaktadır ve hatta hücrelerin yaşam döngüsünü olumsuz etkilemektedir (15). Bu noktadan yola çıkarak statinlerin kullanımı sonucunda BPO ve AÜSS gelişiminin etkileceği düşünülebilir.

St. Sauver'in bu amaçla yaptığı çalışmasında ortalama 13.8 yıl takip edilen 2447 olgudan yaklaşık %30'una (n=729) takip süresince statin başlandığı görülmüştür. Statin kullananlarda maksimum akım hızındaki (Qmax) düşüklük ile ılımlı ve ağır AÜSS ve BPO'nun gelişiminin statin kullanmayanlara kıyasla, tüm yaş gruplarında kümülatif insidansı ve gelişim riski daha düşük bulunmuştur (p

<0.001) (16). Yazarlar bu çalışmada statin kullananlarda ağır veya ılımlı AÜSS ile BPO gelişiminin 6.5-7 yıl, Qmax düşüşünün de neredeyse 2 yıl gibi bir süre geciktiğini ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak uzun yıllar koroner arter hastalığından korunmak için statin kullanan erkeklerin ürolojik fayda göreceği kanaatine varmışlardır.

Buna rağmen aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Lekili ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uluslararası prostat semptom skoru (IPSS) >7 ve transrektal ultrasonografi ile prostat hacmi >20 cc olan olgularda serum lipid düzeyleri ile klinik BPH ilişkisi araştırılmış ve saptanan sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır (17).

Mills ve arkadaşlarının yaptığı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) düzeyleri 100-190 mg/dl aralığında, yaşları 50'nin üzerinde, IPSS ≥13, total prostat hacmi ≥30 cc, Qmax 5-15 ml/sn olan 350 hastanın bir kısmına (n=176) 26 hafta süresince atorvastatin 80 mg/gün verilirken, geri kalan kısmına da plasebo verilmiştir (n=174). Çalışmanın sonunda IPSS, total prostat hacmi, transizyon zone hacmi, Qmax, serum

prostat spesifik antijen (PSA) ve serum lipid düzeylerine bakılmıştır. Primer sonlanım noktasında her iki grup IPSS yönünden kıyaslanmış ve anlamlı farklılık bulunamamıştır. Benzer şekilde total prostat hacminde (-1.6 vs. -1.9; p=0.654), transizyonel zone hacminde (-0.0 vs. -0.8 ml; p=0.421), Qmax'da (+1.1 vs. +0.7 ml/s; p=0.612) ve PSA düzeylerinde (-0.24 vs. -0.14 ng/ml; p=0.235) atorvastatinin alt üriner sistem üzerine etkinliği gösterilememiştir. Buna karşın atorvastatinin serum LDL düzeylerini anlamlı seviyede düşürdüğü görülmüştür (-75.6 vs. -6.1 mg/dl; p <0.001). Çalışmanın sonunda serum LDL düzeyi 100-190 mg/dl aralığında iken kullanılan atorvastatinin 6 aylık bir kullanım sonucunda AÜSS veya BPH üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (18).

Bir başka çalışmada ise yaşları 50'nin üzerinde, IPSS'leri 9-19 arasında, total prostat hacimleri >40 cc ve serum PSA düzeyleri >1.5 ng/ml olan olgular ele alınmıştır. Klinik olarak BPH'si olup da aynı zamanda hiperlipidemisi olan 18 olguya günlük 80 mg lovastatin ve 5 mg finasterit tedavisi verilmiştir. Öte yandan BPH'si olup da hiperlipidemisi olmayan 15 olguya sadece 5 mg'lık finasterit tedavisi verilmiştir. Dört aylık takip sonrası LDL yüksekliği olmayan grupta (sadece finasterit alan grup) tedavi öncesine kıyasla IPSS (14.8 vs. 8.7; p=0.00), PSA (3.09 vs. 2.37; p=0.00) ve total prostat hacmi (57.2 vs. 44.7; p=0.00) açısından anlamlı fark saptanmıştır. Buna karşın LDL yüksekliği olan grupta (finasterit + statin alan grup) tedavi öncesine kıyasla IPSS (14 vs. 7.5; p=0.00), PSA (2.87 vs. 1.89; p=0.00) ve total prostat hacmi (58.7 vs. 46.8; p=0.00) açısından anlamlı düzelleme saptanmıştır. Ancak tedavilerine lovastatin eklenen ve eklenmeyen iki grup kendi aralarında kıyaslandığında IPSS (p=0.69), PSA (p=0.16) ve total prostat hacmi (p=0.90) açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (19).

Son iki çalışmaya bakıldığında St. Sauver'in çalışmasının sonuçları ile çelişse de burada gözden kaçırılmayacak noktanın statin kullanım süresi olduğu muhakkaktır. Zira St. Sauver ve arkadaşlarının çalışmasında Qmax'daki düşüşün, AÜSS ve BPO gelişim riskinin azalmasının nedenini birkaç yıllık bir kullanım süresinden kaynaklandığını düşünülmüştür (16). Bundan dolayı yerleşik AÜSS veya BPH semptomlarının gerilemesi için 4-6 aylık kullanımın yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır.

Literatüre bakıldığında statin kullanımı ile PSA düzeyindeki azalmayı gösteren birkaç çalışma daha bulunmaktadır. Breau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada statin

kullanımının yaşa bağımlı PSA referans aralığını ve prostat kanseri tanısı alma riskini BPO'ya benzer şekilde düşürdüğü görülmektedir (20). Prostat spesifik antijen düzeyinin, prostat hacmi ile ilişkili olduğu düşünüldüğünde statin kullanımının direkt olarak prostat volümünü etkileyebileceği sonucuna da varılabilir.

Başka bir bakış açısıyla; artmış LDL seviyesine veya diğer metabolik risk faktörlerine (örneğin obezite, hipertansiyon, diyabet, kalp hastalıkları, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı) sahip kişilerin BPO ve AÜSS açısından daha riskli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21-24). Joseph ve arkadaşlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmada yaşları 40 ile 79 arasında değişen 708 olgunun %29.7'sinde (n= 210) ilımlı veya ağır AÜSS olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya alınan hasta popülasyonunda artan yaşın, sigara kullanımının, hipertansiyon ve diyabet hikayesinin, geçirilmiş kalp rahatsızlıklarının AÜSS, obstrüktif ve irritatif semptomlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (21).

## Statinler ve prostat kanseri

Prostat kanseri dünyada en yaygın kanser türlerinden biri olma özelliği taşımaktadır. Çoğu prostat tümörü yavaş büyüme özelliğine sahiptir, bununla birlikte kendini klinik olarak göstermeden önce uzun bir latent dönemleri bulunmaktadır. Otuzlu yaşlardaki erkeklerde yapılan otopsi çalışmalarında, yaklaşık %25 olguda prostatta latent histolojik malignite varlığı ve ilerleyen dekadlarda latent maligniteye sahip erkeklerin oranının artmakta olduğu gösterilmiştir (25,26). Kanser ile düşük serum kolesterol seviyeleri arasındaki olası ilişki ve statinlerin pleiotropik etkilerinden dolayı birkaç meta-analizde statin kullanımının, kanser insidansı ve sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır (27-31). Ayrıca statinler kolorektal, meme ve cilt (melanoma) gibi bazı kanser hücrelerinin büyümesini ve hastalığa yakalanma riskinin azalmasını sağlamaktadır (32). Buna rağmen meta-analizler sonucunda statin kullanımı ile kanser insidansı arasında olumlu-olumsuz bir ilişki tanımlanamamıştır. Ancak ileri veya agresif prostat kanserini sonlanım noktası olarak belirleyen birkaç çalışma statin kullanımının koruyucu etkisini göstermeyi başarmıştır (33-37). Yaklaşık 2 yıl önce yayımlanmış bir raporda ise statin tedavisinin biyokimyasal rekürrens üzerine doz bağımlı azaltıcı etkinliğinden söz edilmektedir (38).

Bu çalışmalar kısaca Murtola ve arkadaşlarının derlemesinde özetlenmiştir. Murtola

ve arkadaşlarının birçok vaka kontrol çalışmalarından örnekleyerek kaleme aldıkları derlemede 186 prostat kanserli olguda 14 yıllık izlem sonrası prostat kanseri ile statin kullanımı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (39).

Kanada'da prostat hastalığı şüphesi olanlarda statinlerin etkinliğinin araştırıldığı bir başka çalışmada, statin kullananlarda, safra asidi bağlayıcı reçine kullananlara kıyasla %28 oranında tüm kanser riskinin (RR 0.72, 95% CI 0.57-0.92) azaldığı gösterilmiş, bununla beraber prostat kanser riskinin bu iki grup arasında farklı olmadığı görülmüştür (RR 0.74, 95% CI 0.36-1.51) (40).

Danimarka'dan yayımlanan bir kohort çalışmasında, 168133 olgu taranmış ve olguların 1407'sinde 14 yıllık takip sonucunda prostat kanseri geliştiği gözlemlenmiştir. Bu çalışmaya göre statin kullanımı ile prostat kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (RR 0.87, 95% CI 0.61-1.23) (41).

Yukarıdaki sonuçların aksini savunan çalışmalar da bulunmaktadır. 2006 yılında yapılan bir çalışmada statin kullanan erkeklerde ileri evre prostat kanser riskinin azaldığı ifade edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bu çalışmada 34989 olgu 12 yıl takip edilmiş ve 2579'unda prostat kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Kanserli olguların %49'unun statin kullanmakta olduğu ve bu grupta ileri evre prostat kanseri (lokal ileri, metastatik veya fatal) görülme olasılığının azaldığı gösterilmiştir (36). Tüm prostat kanseri riskinin, statin kullananlarla kullananlara göre farklı olmadığı görülürken, ileri evre prostat kanseri riskinin statin kullanım süresinden etkilendiğini, 5 yıldan daha uzun statin kullananların daha kısa süre kullananlara göre daha az riskli olduğu belirtilmiştir (36).

Benzer sonuçlar 55454 hastalık bir kohort çalışmasında 6 yıllık bir gözlem sonrası gösterilmiştir. Toplamda 3413 hastada prostat kanseri gelişmiş ve bunların da 317'sinde ileri evre hastalık izlenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre uzun süre kolesterol düşürücü ilaç kullanan hasta popülasyonunda genel olarak prostat kanseri insidansı değişiklik göstermemiştir. Fakat ileri evre hastalık insidansı anlamlı şekilde azalmıştır (RR 0.60, 95% CI 0.36-1.00) (34).

Bu alanda yapılmış geniş serili çalışmalardan biri olan Farwell ve arkadaşlarının çalışmasında statin (%73.5 n =41078) ve antihipertansif ajan (%26.5 n =14797) kullanan 55875 olgu taranmıştır. Her iki grup kendi aralarında kıyaslandıklarında statin kullanan grupta

*“Statinlerin kanser önleyici etkinliklerinin ortaya çıkışı için ne zaman ve ne kadar ilaç kullanımı gerekliliği tartışmalıdır.”*

%31 daha az prostat kanseri tanısı konmuştur (HR: 0.69, %95 CI= 0.52-0.90). Dahası statin kullananlarda düşük gradeli prostat kanseri tanısı oranı % 14 daha az iken (HR: 0.86, %95 CI: 0.62-1.20), yüksek gradeli prostat kanseri tanısı oranı % 60 daha az (HR: 0.40, %95 CI: 0.24-0.65) saptanmıştır. Yine aynı çalışmanın sonuçlarına göre, artmış kolesterol düzeyleri düşük gradeli prostat kanseri insidansı ile ilişkisiz bulunmuş ancak, (HR: 1.01, %95 CI: 0.98-1.04), hem tüm (HR: 1.02, %95 CI: 1.00-1.05) hem de yüksek gradeli prostat kanseri (HR: 1.06, %95 CI: 1.02-1.10) insidansı ile ilişkili bulunmuştur (42).

Marcella ve arkadaşları 1997 ve 2000 yılları arasında yaşları 55 ile 79 arasında değişen, prostat kanseri nedeniyle yaşamları son bulmuş 340 olguyu kontrol grubu (n =340) ile karşılaştırmışlardır. Tanı anındaki evrelemeye göre sınıflandırıldığında olguların yaklaşık % 40'ında uzak metastaz bulunduğu belirtilmiştir. Olguların tanısıyla ölümlerine kadar geçen medyan süre uzak metastaz olanlarda 2.9 yıl iken lokal veya lokal ileri evredekielerde 6.2 yıl bulunmuştur. Düzeltilmemiş analizlere göre statin tedavisi alan prostat kanserli ölümlerin odds oranı kontrol grubuna göre 0.49 (%95 CI: 0.34-0.70; p <0.0001) olarak belirlenmiştir. Her ne kadar düşük eğitim düzeyi, daha fazla komorbidite ve daha geniş bel çevresinin tümü artmış prostat kanser riskini öngörse de bunların dikkate alınması dahi statin kullananlarda önemli bir risk artışı yapmamaktadır (OR: 0.45; %95 CI: 0.29-0.71; p <0.0001). Antihipertansif tedavi almayan olgular değerlendirildiğinde, statin kullananlarda prostat kanserinden ölümlere bakıldığında odds oranı 0.37'ye düşmektedir (%95 CI: 0.23-0.60; p <0.0001). Antihipertansif ajan kullanımında (tüm olguların yaklaşık % 66'si) artmış ölüm oranları tespit edilmiştir (OR: 2.9; %95 CI: 1.87-4.49; p <0.0001). Bu verilerin ışığında araştırmacılar statinlerin antihipertansif tedaviler ile olası pozitif etkileşimleri olacağını düşünmüşlerdir. Statinleri hidrofilik ve lipofilik olarak gruplandırdıklarında prostat kanserine bağlı ölüm riskinin belirgin şekilde farklı olmadığı görülmüştür. Potenslerine göre sınıflandırdıklarında; yüksek potensli

*“...statinlerin prostat kanseri üzerine olası önleyici etkilerini ortaya koymak için daha fazla randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma gerekliliği bulunmaktadır.”*

statinlerin (cerivastatin, atorvastatin ve simvastatin) kullanımında prostat kanserine bağlı ölüm riskinde % 73'lük bir düşme ile karşılaştırırken (p <0.0001), düşük potensli statinlerin (pravastatin, lovastatin ve fluvastatin) kullanımında prostat kanserine bağlı ölüm riskinde % 31'lik bir düşme (p =0.32) tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre statin kullanımının neredeyse % 50'ye varan düzeylerde prostat kanserine bağlı ölümleri azalttığı görülmüştür (43). Sonuç olarak statinler hiperlipidemi durumlarında özellikle kardiyovasküler risk faktörlerine (hipertansiyon, obezite ve diyabet) sahip hastalarda genel olarak kullanılmaktadır (44). Günümüzde

obezitenin ileri evre veya fatal prostat kanseri ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktaysa da prostat kanser insidansı ile ilişkileri net olarak ortaya konabilmiş değildir (45). Bundan dolayı statinlerin ileri evre prostat kanseri gelişimine karşı koruyucu etkinlikleri yoksa prostat kanseri mortalitesi ile ilişkisiz olması beklenebilir. Çalışmanın sonuçlarına göre bu risk azalmasının sorumlusu olan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Ancak lipofilik veya hidrofilik statinler arasında önemli bir farklılık gözlemlenmezken statinlerin potensleri arasında önemli farklılık ortaya çıkmaktadır. Yüksek potensli statinlerin düşük potenslilere göre 2.5 kat daha koruyucu olduğu görülmektedir. Düşen kolesterol seviyeleri hücre membranındaki lipid kompozisyonunu değiştirmektedir ki bu da intraselüler sinyal mekanizmalarında değişikliğe neden olmaktadır (46,47). Serum kolesterol seviyesinin düşüşünün bir diğer potansiyel mekanizması ise izoprenoidin önemli bir prekürsörü olan mevalonatin düzeyindeki düşüştür. Tıpkı kolesterol seviyelerindeki gibi yüksek potensli statinler sırasıyla mevalonat ve izoprenoid seviyelerinde de önemli düşüşlere sebep olmaktadır. İzoprenoid hem hücre sağ kalımı hem de hücre bölünmesini

düzenleyen intraselüler Ras ve Rho sinyallerini kolaylaştırmaktadır (46,48). Statinler ayrıca anti-inflamatuvar, proapoptotik ve anti-anjiyogenik etkinliklerinden dolayı kanser gelişim riskini de azaltmaktadır (49,50). Ancak bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Statinlerin kanser önleyici etkilerinin ortaya çıkışı için ne zaman ve ne kadar ilaç kullanımı gerekliliği tartışmalıdır. Öte yandan olgular taranırken statinlerin başlangıç zamanlarını ve kümülatif dozlarını bilmeleri oldukça zor olmuştur. Bu da statinleri potenslerine göre tanımlamaktan başka doz etkilerini denetlemeye engel olmuştur. Benzer şekilde başlangıç reçetesinin zamanını tam olarak kestiremediklerinden, kanser gelişimi veya progresyonu üzerinde potansiyel biyolojik etkilerinin olup olmadığını net bir şekilde belirleyememişlerdir. Özetle Marcella ve arkadaşları statin kullanımı ile prostat kanser ölümlerinin negatif etkilendiğini göstermişlerdir. Bu negatif etkileşim yüksek potensli statinlerin kullanımında daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Yine de statinlerin prostat kanseri üzerine olası önleyici etkilerini ortaya koymak için daha fazla randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma gerekliliği bulunmaktadır.

#### Kaynaklar

1. Wei JT, Calhoun EA, Jacobsen SJ: Benign prostatic hyperplasia; in Litwin MS, Saigal CS, (eds): Urologic Diseases in America. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, US Government Publishing Office, NIH Publication, 2004, pp 43-67.
2. Carter HB, Coffey DS: The prostate: an increasing medical problem. Prostate 1990;16:39-48.
3. Guess HA, Arrighi HM, Metter EJ, Fozard JL: Cumulative prevalence of prostatism matches the autopsy prevalence of benign prostatic hyperplasia. Prostate 1990;17:241-246.
4. Eri LM, Tveter KJ: A prospective, placebo-controlled study of the luteinizing hormone-releasing hormone agonist leuprolide as treatment for patients with benign prostatic hyperplasia. J Urol 1993;150:359-364.
5. Gormley GJ, Stoner E, Bruskwitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, Andriole GL, Geller J, Bracken BR, Tenover JS, .: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. N Engl J Med 1992;327:1185-1191.
6. Stone NN, Clejan SJ: Response of prostate volume, prostate-specific antigen, and testosterone to flutamide in men with benign prostatic hyperplasia. J Androl 1991;12:376-380.
7. Geller J, Sionit L: Castration-like effects on the human prostate of a 5 alpha-reductase inhibitor, finasteride. J Cell Biochem Suppl 1992;16H:109-112.
8. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G: Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:814-819.
9. Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, Cleeman JI, Gordon DJ, Wolz M, Grundy SM, Johnson CL: Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. JAMA 2005;294:1773-1781.
10. Zhou Q, Liao JK: Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. Curr Pharm Des 2009;15:467-478.
11. Mayes P: Cholesterol synthesis, transport and excretion; in Murray R, Granner D, Mayes P, Rodwell W, (eds): East Norwalk, Harpers biochemistry, 1988, pp 241-252.
12. Lucia MS, Lambert JR: Growth factors in benign prostatic hyperplasia: basic science implications. Curr Urol Rep 2008;9:272-278.
13. Sciarra A, Di SF, Salciccia S, Autran Gomez AM, Gentilucci A, Gentile V: Inflammation and chronic prostatic diseases: evidence for a link? Eur Urol 2007;52:964-972.
14. St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree ME, Lieber MM, Jacobsen SJ: Protective association between nonsteroidal antiinflammatory drug use and measures of benign prostatic hyperplasia. Am J Epidemiol 2006;164:760-768.
15. Solomon KR, Freeman MR: Do the cholesterol-lowering properties of statins affect cancer risk? Trends Endocrinol Metab 2008;19:113-121.
16. St Sauver JL, Jacobsen SJ, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Nehra A, Roger VL, Lieber MM: Statin use and decreased risk of benign prostatic enlargement and lower urinary tract symptoms. BJU Int 2011;107:443-450.
17. Lekili M, Muezzinoglu T, Uyanik BS, Buyuksu C: Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia. World J Urol 2006;24:210-213.
18. Mills IW, Crossland A, Patel A, Ramonas H: Atorvastatin treatment for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic enlargement. Eur Urol 2007;52:503-509.
19. Stamatiou KN, Zaglavira P, Skolarikos A, Sofras F: The effects of lovastatin on conventional medical treatment of lower urinary tract symptoms with finasteride. Int Braz J Urol 2008;34:555-561.
20. Breau RH, Karnes RJ, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobsen SJ, Nehra A, Lieber MM, St Sauver JL: The association between statin use and the diagnosis of prostate cancer in a population based cohort. J Urol 2010;184:494-499.
21. Joseph MA, Harlow SD, Wei JT, Sarma AV, Dunn RL, Taylor JM, James SA, Cooney KA, Doerr KM, Montie JE, Schottenfeld D: Risk factors for lower urinary tract symptoms in a population-based sample of African-American men. Am J Epidemiol 2003;157:906-914.
22. Kristal AR, Arnold KB, Schenk JM, Neuhauser ML, Weiss N, Goodman P, Antvelink CM, Penson DF, Thompson IM: Race/ethnicity, obesity, health related behaviors and the risk of symptomatic benign prostatic hyperplasia: results from the prostate cancer prevention trial. J Urol 2007;177:1395-1400.
23. Parsons JK, Bergstrom J, Barrett-Connor E: Lipids, lipoproteins and the risk of benign prostatic hyperplasia in community-dwelling men. BJU Int 2008;101:313-318.

24. Rohrmann S, Smit E, Giovannucci E, Platz EA: Association between markers of the metabolic syndrome and lower urinary tract symptoms in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Int J Obes (Lond)* 2005;29:310-316.
25. Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol* 1954;68:603-616.
26. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385.
27. Bjerre LM, LeLorier J: Do statins cause cancer? A meta-analysis of large randomized clinical trials. *Am J Med* 2001;110:716-723.
28. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, Sitaras NM: Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:4808-4817.
29. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM: Statins and cancer risk: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74-80.
30. Kuoppala J, Lamminpaa A, Pukkala E: Statins and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2122-2132.
31. Taylor ML, Wells BJ, Smolak MJ: Statins and cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:259-268.
32. Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM: Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930-942.
33. Flick ED, Habel LA, Chan KA, Van Den Eeden SK, Quinn VP, Haque R, Orav EJ, Seeger JD, Sadler MC, Quesenberry CP, Jr., Sternfeld B, Jacobsen SJ, Whitmer RA, Caan BJ: Statin use and risk of prostate cancer in the California Men's Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2218-2225.
34. Jacobs EJ, Rodriguez C, Bain EB, Wang Y, Thun MJ, Calle EE: Cholesterol-lowering drugs and advanced prostate cancer incidence in a large U.S. cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2213-2217.
35. Murtola TJ, Tammela TL, Lahtela J, Auvinen A: Cholesterol-lowering drugs and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2226-2232.
36. Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E: Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1819-1825.
37. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer TM, Derenick R, Palma A, Farris PE: Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:318-325.
38. Hamilton RJ, Banez LL, Aronson WJ, Terris MK, Platz EA, Kane CJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Freedland SJ: Statin medication use and the risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) Database. *Cancer* 2010;116:3389-3398.
39. Murtola TJ, Visakorpi T, Lahtela J, Syvala H, Tammela TL: Statins and prostate cancer prevention: where we are now, and future directions. *Nat Clin Pract Urol* 2008;5:376-387.
40. Blais L, Desgagne A, LeLorier J: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and the risk of cancer: a nested case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:2363-2368.
41. Friis S, Poulsen AH, Johnsen SP, McLaughlin JK, Fryzek JP, Dalton SO, Sorensen HT, Olsen JH: Cancer risk among statin users: a population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;114:643-647.
42. Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM: Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:885-892.
43. Marcella SW, David A, Ohman-Strickland PA, Carson J, Rhoads GG: Statin use and fatal prostate cancer: A matched case-control study. *Cancer* 2012;118:4046-4052.
44. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.
45. Freedland SJ, Platz EA: Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol Rev* 2007;29:88-97.
46. Papadopoulos G, Delakas D, Nakopoulou L, Kassimatis T: Statins and prostate cancer: molecular and clinical aspects. *Eur J Cancer* 2011;47:819-830.
47. Zhong H, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Hanrahan C, Georgescu MM, Simons JW, Semenza GL: Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 2000;60:1541-1545.
48. Freeman MR, Cinar B, Lu ML: Membrane rafts as potential sites of nongenomic hormonal signaling in prostate cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:273-279.
49. Dulak J, Jozkowicz A: Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:579-594.
50. Hoque A, Chen H, Xu XC: Statin induces apoptosis and cell growth arrest in prostate cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:88-94.