

REKTAL MUAYENİN SERUM TOTAL VE SERBEST PSA DÜZEYİ İLE SERBEST/TOTAL PSA ORANI ÜZERİNE ETKİSİ

EFFECTS OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION ON SERUM TOTAL, FREE AND FREE TO TOTAL PSA RATIOS

KILIÇ, S., KAYA, S., DANIŞMAN, A., GÜNTEKİN, E., YILMAZ, N. SEVÜK, M.

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalar, PSA'nın serumda değişik moleküler formların olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmanın amacı rektal muayene ile PSA moleküler formlarının serum düzeylerinin değişip değişmediğini araştırmaktır.

Alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda semptomlarının BPH'ne bağlı olduğu saptanan 40 hastada rektal muayene öncesi ve 2 saat sonra kan örnekleri alınarak, serum serbest PSA (sPSA) ve total PSA (tPSA) düzeyleri araştırıldı.

Rektal muayene sonrası serum tPSA düzeyinin yükseldiği ama bu yükselişin istatistiki olarak anlamlı olmadığı, serum sPSA değerinin ise anlamlı olarak yükseldiği saptandı ($p=0.001$). serbest/total PSA (s/tPSA) oranlarının rektal muayene sonrası anlamlı olarak değişmediği saptandı. Bununla birlikte rektal muayene öncesi serum tPSA düzeyi 4ng/ml olan hastaların %32'sinde rektal muayene sonrası serum tPSA düzeyinin 4ng/ml üzerine çıktığı ve s/tPSA oranlarının rektal muayene sonrası kabul ettiğimiz sınır değerlerinin üzerine çıktığı saptandı.

Sonuç olarak, tPSA, sPSA ve s/tPSA oranlarının rektal muayene öncesi yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

SUMMARY

To evaluate, the effects of digital rectal examination (DRE) on different molecular forms of PSA, we obtained blood samples from 40 patients with lower urinary tract symptoms due to BPH before and two hours after DRE.

The serum total PSA concentration was increased after DRE, but this increase was not statistically significant. Nevertheless in %32 of the men with serum tPSA concentration lower than 4ng/ml before DRE, tPSA concentrations were found to exceed 4 ng/ml after DRE.

In addition, we observed that serum free PSA concentration was statistically increased following DRE ($p=0.001$). When considering free to total ratio, no significant difference was observed before and after DRE. But, we also observed that free to total PSA ratios were exceeded reference ranges.

We concluded that serum free, total PSA levels and free to total PSA ratios should be determined before DRE.

ANAHTAR KELİMELEER: Rektal muayene, serbest/total PSA oranı, prostat kanseri

KEY WORDS: Digital rectal examination, free to total prostate specific antigen ratio, prostate cancer.

Dergiye geliş tarihi: 29.03.1998

Yayına kabul tarihi:09.06.1998

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Antalya

GİRİŞ

Bir serin proteaz enzim olan PSA prostatta epitel hücreleri tarafından üretilmekte ve belirli oranlarda kanda tespit edilmektedir. PSA üriner sistemde, prostat dışında periüretal glandlardan ve üriner sistem dışında da meme ve endometrium gibi dokulardan üretilmesine rağmen, prostata özgü tümör belirleyicisi olarak kullanılmaktadır.¹⁻³ Bununla birlikte duyarlılığı ve özgüllüğünde önemli kısıtlamalar olması nedeniyle ideal bir tümör belirleyicisi değildir. Prostat kanseri ayırıcı tanısında düşük özgüllük ve duyarlılığının ortaya konmasından sonra PSA'nın yararlılığını arttırmak için çeşitli kavramlar ileri sürülmüştür. Bu kavramlar arasında PSA dansitesi, PSA hızı ve yaşa özgü PSA gibi kavramlar kabul görmüş ve pek çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır.⁴⁻⁷ Son yıllarda araştırmalarda serumda kompleks yapmamış (serbest PSA) ve serin proteaz inhibitörleri olan $\alpha 1$ -antikemotripsin veya $\alpha 2$ -makroglobulinle kompleks yapmış (kompleks PSA) formlar halinde bulunduğu tespit edilmesinden sonra serbest/total PSA oranlarının prostat kanseri ayırıcı tanısında önemli rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ Serbest/total PSA için çeşitli sınır değerler belirtilerek, bu sınır değerlerin altındaki olgulara biopsi yapılması halinde, kanser oranları azalmadan gereksiz biopsilerden kaçınılacağı savunulmaktadır.

Prostat kanserinin erken tanısında PSA ile birlikte rektal muayene yaygın olarak kullanılmaktadır. Rektal muayenenin serum PSA düzeyi üzerine etkisi, yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesinden dolayı hala tartışmalıdır.¹¹⁻¹³ Günümüzde pek çok araştırmacı, rektal muayenenin serum PSA düzeyinde önemli değişikliğe yol açmadığını kabul etmektedir.

Bu çalışmada amacımız, serbest ve total PSA'nın ve bunların birbirlerine oranlarının rektal muayene sonrası değişip değişmediğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1997 - Aralık 1997 tarihleri arasında alt üriner sistem semptomları ile başvuran ve yapılan incelemeler sonucunda semptomlarının BPH'ne bağlı olduğu saptanan 40 hastada, rektal muayene öncesi ve 2 saat sonra kan örnekleri alındı. Yanlış PSA değeri oluşmasını önlemek amacıyla son 1

yıl içinde transrektal ultrasonografi, rektal muayene, prostat biopsisi ve transüretral girişim yapılan olgularla üriner retansiyonu olan veya üriner enfeksiyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Alınan kan örneklerinde immulite, EURO/DPC united Kingdom) yöntemi kullanılarak serum total PSA ve serbest PSA miktarları ölçüldü.

Anormal rektal muayene bulgusu olan, transrektal USG'de hipoekoik lezyon saptanan veya serum PSA düzeyi 4ng/ml üzerinde olan olgulardan, prostat kanserinin olmadığı gösterilenler çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca s/t PSA oranları, serum PSA değeri 3-4ng/ml olan olgularda 0.19, 4-10 ng/ml arasında olanlarda 0.24 kabul edilerek rektal muayenenin s/t PSA oranlarında değişikliğe yol açıp açmadığı araştırıldı.

Rektal muayene öncesi ve sonrası elde edilen serum tPSA, sPSA ve s/t PSA değerlerinin standart sapması, varsayılan analizleri yapıldı. Total PSA ve s/t PSA oranlarının varyans analizinde vakaların homojen dağılım gösterdiği ve parametrik testlerin uygun olduğu saptanarak student-t teti uygulandı. Serbest PSA düzeylerinin varyans analizinde parametrik testlerin uygun olmadığı tespit edilmesi üzerine nonparametrik testlerden Wilcoxon testi uygulandı.

BULGULAR

Prostatizm yakınması ile başvuran hastaların ortalama yaşı 60 (50-71) idi. Tablo 1'de görüldüğü gibi rektal muayene sonrası total PSA değerinin 3.43 ± 3.25 'den 4.62 ± 3.38 düzeyine çıktığı, ama bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bununla birlikte tPSA değeri rektal muayene öncesi 4 ng/ml altında olan 31 hastanın 10'unda, rektal muayene sonrası serum tPSA düzeyinin 4 ng/ml'nin üstüne çıktığı saptandı.

Yine aynı tabloda görüleceği gibi, rektal muayene öncesi 0.79 ± 0.64 olan serum sPSA değerinin 1.59 ± 1.04 düzeyine çıktığı ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı olduğu saptandı. Serbest PSA/total PSA oranının rektal muayene sonrası artmasına karşın, bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığı saptandı. Bununla birlikte serum PSA değeri 3-10 ng/ml arasında olan 17 hastanın 11'inde, s/t PSA değerinin kabul ettiğimiz sınır değerleri aştığı izlendi.

TARTIŞMA

PSA 240 aminoasitli bir protein ve 4 karbonhidrat zincirinden oluşan molekül ağırlığı 33 kDa olan serin proteazdır.¹⁴ Son yıllarda yapılan çalışmalarda PSA'nın serumda sPSA ve kompleks

Tablo 1: Rektal muayene öncesi ve sonrası serum total, serbest ve kompleks PSA ve s/t PSA oranının dağılımı.

	Mean±SD		p değeri
	RM Öncesi	RM Sonrası	
Total PSA	3.43±3.25	4.62±3.38	p=0.23
Serbest PSA	0.79±0.64	1.59±1.04	p=0.001
s/t PSA	0.32±0.22	0.40±0.15	p=0.21

PSA formlarında olduğu tespit edilmiştir.^{8,9} PSA'nın prostat kanseri dışında, BPH, prostatit, prostat iskemisi ve infarktüsünde, akut üriner retansiyonda da yükseldiği tespit edilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Ayrıca transrektal USG, prostat biopsisi, transuretral girişim, sonrasında da yükseldiği saptanmıştır. Rektal muayenenin serum PSA düzeyi üzerine etkisi pek çok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Brawer rektal muayene sonrası serum PSA düzeyinin minimal arttığını, fakat bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığını saptamıştır.¹⁸ Stamey ise prostat masajı ile serum PSA artışının istatistiki olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir.¹⁹ Çalışmamızda tPSA'nın rektal muayene sonrası arttığını ama bu artışın istatistiki olarak anlamlı olmadığını saptadık. Bu nedenle rektal muayene sonrası alınan kan örneğinde ölçülen PSA değerinin yanlış değerlendirmeye yol açmayacağı düşünülebilir. Bununla birlikte rektal muayene öncesi serum PSA değeri 4ng/ml altında olan 31 hastadan 10'nunda (%32) serum PSA değerinin rektal muayene sonrası 4 ng/ml üzerine çıkması gereksiz biopsi endikasyonu konulmasına neden olabileceğini göstermektedir. Bu bulgu literatürle çelişmekle birlikte serum tPSA ölçümü için serum örneklerinin rektal muayene öncesi alınmasının uygun olacağı kanısındayız.^{20,21}

Rektal muayenenin serum tPSA'ya etkisi üzerine çok sayıda çalışma olmasına rağmen PSA'nın değişik moleküler formlarının rektal muayeneden etkilenip etkilenmediği konusunda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ornstein rektal muayenenin sPSA üzerine etkisini araştırmış ve sPSA'nın rektal muayene sonrası istatistiki olarak

arttığını saptamıştır.²² Çalışmamızda sPSA'nın rektal muayene sonrası arttığını ve bu artışın istatistiki olarak anlamlı olduğunu saptadık. Total PSA'nın rektal muayene sonrası anlamlı artmayıp buna karşın sPSA'nın anlamlı artışı PSA'nın prostatta daha çok sPSA formunda bulunduğunu ve bunun rektal muayeneden daha çok etkilendiğini göstermektedir. Bu bulgu son yıllarda prostat kanseri ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılmaya başlayan s/t PSA oranının değişmesine ve yanlış değerlendirmeye yol açabilir. Bu nedenle rektal muayene öncesi ve sonrası s/t PSA oranlarını hesaplayarak aralarında istatistiki fark olup olmadığını araştırdık. Sonuçlarımız rektal muayenenin s/t PSA oranlarında istatistiki olarak değişime yol açmadığını göstermektedir. Bu durum sPSA artışının aynı zamanda tPSA'nda artışına yol açmasına bağlanabilir. Prostat kanserini benign prostat hiperplazisinden ayırmada s/t PSA oranı çeşitli çalışmalarda 0.14 ile 0.26 arasında kabul edilmektedir.^{8,23,24,25} Vahsi ve ark 225 BPH'lı hasta ile 188 klinik lokalize prostat kanseri olan ve serum PSA değerleri 2-20 ng/ml arasındaki 413 hastayı 2 gruba ayırmışlar ve serum PSA düzeyi 3-4 ng/ml arasında olanlarda s/t PSA oranı 0.19 veya altında kabul edildiğinde, prostat kanseri olanların %90'nının tanımlanabildiğini, serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olanlarda ise s/t ng/ml arasında olanlarda ise s/t PSA oranının 0.24 olarak kabul edilmesinin kanser tanımadaki spesifitesinin %95 olduğunu belirtmektedirler.²⁶ Buna benzer bulgular başka araştırmacılar tarafından da gündeme getirilmiştir. Çalışmamızda s/t PSA oranlarının istatistiki olarak değişmediğini tespit edilmesi rektal muayene sonrası s/t PSA tayinin yanlış olmayacağını düşündürülebilir. Bununla birlikte serum PSA değeri 3-4 ng/ml arasında olan 8 hastadan ikisinde rektal muayene öncesi s/t PSA oranı 0.19 altında olmasına rağmen, rektal muayene sonrası bu oran 0.19'un üzerine çıkmıştır. Ayrıca rektal muayene öncesi serum PSA düzeyi 4-10 ng/ml arasında olan 9 hastanın hepsinde s/t oranı 0.24'ün altındayken rektal muayene sonrası bu hastalardan sadece 1'inde s/t oranının 0.24'ün altında olduğu saptandı. Bulgularımız, s/t PSA oranlarının rektal muayene sonrası hesaplanmasının, 17 olgumuzdan 11'inde yanlış değerlendirmeye yol açacağını ve dolayısıyla muhtemel bir kanserin gözden kaçacağını göstermektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak rektal muayene sonrası tPSA artışı istatistikî olarak anlamlı olmamasına karşın, rektal muayene öncesi serum PSA düzeyi 4 ng/ml altında olan hastaların %32'sinde rektal muayene sonrası serum PSA düzeyinin 4ng/ml üzerine çıkması ve aynı şekilde s/t PSA oranlarının rektal muayene sonrası kabul edilen sınır değerlerin üzerine çıkabilmesi nedeniyle yanlış değerlendirmelere yol açabilir. Bu nedenle serum s/t PSA oranı prostat kanserini erken tanımlamada kullanılacaksa bu oranların rektal muayene öncesi saptamasının daha olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Iwakiri, J., Granbois, K., Wehner, N., Graves, H.C., and Stamey, T.: An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands. *J Urol*, 149:783, 1993.
2. Yu, H., Diamandis, E.P., and Sutherland, D.J.: Immuno reactive prostate specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors patient age. *Clin Chem*, 27:75, 1994.
3. Clements, J., Mukhtar, A.: Glandular kallikreins and prostate specific antigen are expressed in the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*, 78:1536, 1994.
4. Benson, M.C., Whang, I.S., Pantuck, A., Ring, K., Kaplan, S.A., Olsson, C.A., et al.: Prostate-specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 147:815, 1992.
5. Seaman, E., Whong, M.S., Olsson, C.A., Katz, A., Conner, W.W., and Benson, M.C.: PSA density (PSAD): Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am*, 20:6553, 1993.
6. Oesterling, J.E., Chute, C.G., and Jacobsen, S.J.: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men. *J Urol*, 149:412A, 1993.
7. Oesterling, J.E., Jacobsen, S.J., Chute, C.G., Guess, H.A., Gorman, C.J., Panser, L.A., et al.: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*, 270:860, 1993.
8. Christensson, A., Björk, T., Nilsson, O., Dahlen, U., Matikainen, M.Y., Cockett, A.T. et al.: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150:100, 1993.
9. Stenman, U.H., Leinonen, J., Alfthan, H., Rannikko, S., Tuukkanen, K., and Alfthan, O.: A complex between prostate-specific antigen and alpha 1 antitrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 51:222, 1991.
10. Wolff, J.M., Borchers, H., Effert, P.J., Habib, F.K., and Jakse, G.: Free-to-total prostate specific antigen serum concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*, 78:409, 1996.
11. Yuan, J.J., Coplen, D.E., Petros, J.A., Figenschau, R.S., Ratliff, T.L., Smith, D.S., et al.: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 147: 810, 1992.
12. Glenski, W.J., Klee, G.C., Bergstralh, E.J., and Oesterling, E.J.: Prostate-specific antigen: establishment of the reference range for the clinically normal prostate gland and effect of digital rectal examination, ejaculation, and time on serum concentrations. *Prostate*, 21:99, 1992.
13. Çevik, İ., Türkeri, L.N., Özveri, H., İlker, Y., and Aktaş, A.: Short term effects of digital rectal examination on prostate specific antigen (PSA) levels: A prospective study. *Eur Urol*, 29 (4): 4403, 1996.
14. Schellhammer, P.F., and Wright, G.L.J.: Biomolecular and clinical characteristic of PSA and other candidate tumor markers. *Urol Clin North Am*, 20:597, 1993.
15. Tchetgen, M.B., and Oesterling, J.E.: The role of prostate specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am*, 22:333, 1995.
16. Oesterling, J.E.: Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145:907, 1991.
17. Glenski, V.J., Malek, R.S., Myrtle, J.R., and Oesterling, J.E.: Sustained, substantially increased concentration of prostate-specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc*, 67:249, 1992.
18. Brawer, M.K.: The effect of DRE in serum levels of PSA. *Arch Pathol Lab Med*, 112: 1110, 1988.
19. Stamey, T.A.: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr Urol*, 10:49, 1989.
20. Chybowski, F.M., Bergstralh, E.J., and Oesterling, J.E.: The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol*, 148:83, 1992.
21. Robert, D., Thomson, B.A., and Sanda, C.: Digital rectal examination-associated alteration in serum prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol*, 97:528, 1992.
22. Ornstein, D.K., Rao, G.S., Smith, D.S., Ratliff, T.L., Basler, J.W., and Catalona, W.J.: Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. *J Urol*, 157:195, 1997.
23. Prestigiacomo, A.F., Lilja, H.H., Pettersson, K., Wofert, R.L., and Stamey, T.A.: A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and cancerous prostate: best case scenario. *J Urol*, 156:350, 1996.
24. Catalona, W.J., Smith, D.S., and Ornstein, D.K.: Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2, 6 to 4.0 ng/mmml and benign prostate examination: enhancement of specificity with free PSA measurements. *J.A.M.A.*, 277:1452, 1997.
25. Partin, A.W., Catalona, W.J., Southwick, P.C., Subong, E.N., Gasior, G.H., and Chan, D.W.: Analysis of percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume and age. *Urology*, suppl., 48:55, 1996.
26. Vashi, A.R., Vojno, K.J., Henricks, W., England, B.A., Vassella, R.L., Lange, P.H., et al.: Determination of the "reflex range" and appropriate cutpoints for percent free prostate-specific antigen in 413 men referred for prostatic evaluation using AxSYM system. *Urology*, 49:19, 1997.