

KOLONOSKOPİ VE REKTOSKOPİNİN ERKEN DÖNEMDE SERUM TOTAL, SERBEST VE SERBEST/TOTAL PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN DEĞERLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EARLY EFFECTS OF FLEXIBLE COLONOSCOPY AND RECTOSCOPY ON SERUM TOTAL, FREE AND FREE/TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS

Tulga EĞİLMEZ*, Yüksel GÜMÜRDÜLÜ**, Sezgin GÜVEL*, Ferhat KILINÇ*,
Özgür YAYCIOĞLU*, Hakan ÖZKARDEŞ***

* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uyg. ve Araş. Merkezi Üroloji A.D., ADANA

** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uyg. ve Araş. Merkezi Gastroenteroloji A.D., ADANA

*** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Manipulations of the prostate gland that may cause rupture of the basement membrane have the potential of causing elevated PSA levels. After the raised question of whether the transrectal manipulation of a large colonoscope for more than 30 minutes may affect serum PSA levels, Schwartz et al. in their previously reported study in which PSA measurements 24 hours, 7 days and 30 days after colonoscopy were compared with the PSA levels 24-72 hours before the procedure, have stated that colonoscopy has no adverse effect on serum total PSA levels. To examine the issue further, we conducted the present prospective study on the diurnal early effects of colonoscopy and a shorter procedure rectoscopy, on serum total, free and free/total prostate specific antigen (PSA) levels.

Materials and Methods: Forty-seven consecutive men in whom flexible colonoscopy or rectoscopy was to be performed enrolled in the study. Twenty-eight of the patients underwent colonoscopy and 19 patients underwent rectoscopy. Serum total and free PSA levels were measured immediately before and 2 hours after the procedures. The significance of differences between total, free and free/total PSA values obtained before and after the procedures, any possible correlation with procedure time or age with PSA increases was analyzed by the paired *t* test.

Results: Statistically significant increases were observed between pre-examination and post-examination total and free PSA values after colonoscopy and rectoscopy ($p<0.001$). Duration of the procedure and age had no statistically significant effect on total or free PSA values ($p>0.05$). Serum total PSA increases were encountered in 89% of the patients in the colonoscopy group and 95% in the rectoscopy group. In the colonoscopy group, total PSA increased from 0.89 ± 0.73 ng/mL to 2.54 ± 1.88 ng/mL ($p=0.001$). In the rectoscopy group, total PSA increased from 0.96 ± 0.58 to 2.87 ± 1.74 ng/mL. In 17 patients (37%), the post-procedure total PSA value was above 4 ng/mL. In 14 (50%) of the patients who underwent colonoscopy and in 11 (57%) of the patients who underwent rectoscopy, the increase was more than 0.75 ng/mL. Free to total PSA ratio values decreased under the level of 20% in 30% of the patients.

Conclusion: Short period after the procedures, colonoscopy and rectoscopy cause significant increases in total and free PSA values and decreases in free/total PSA ratios without any correlation with age or procedure time. We believe that to avoid false interpretation, total and free PSA measurements should precede these procedures if they have to be obtained on the same day.

Key Words: Prostate specific antigen, colonoscopy, rectoscopy, prostate cancer

ÖZET

Kolonoskopi ve rektoskopinin serum total, serbest ve serbest/total prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri üzerine olan etkilerinin araştırıldığı prospektif bir çalışma yürütüldü.

Kolonoskopi yapılan 28 hasta ve rektoskopi yapılan 19 hasta olmak üzere toplam 47 olgu çalışma kapsamına alındı. İşlem öncesi ve işlemden 2 saat sonra alınan kan örneklerinde total ve serbest PSA değerlerine bakıldı. İşlem öncesi ve sonrasında elde edilen bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olup olmadığı ve yaş veya işlem süresinin bu değişikliklerle olan ilişkisi Paired *t* testi ile araştırıldı.

Hem kolonoskopi hem de rektoskopi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde total ve serbest PSA'da artış saptandı ($p<0.001$). Manüplasyon süresi ve yaşı bu değişikliklerde istatistiksel öneme ulaşan etkileri olmamaktadır

($p>0.05$). Kolonoskopi sonrasında %89, rektoskopi sonrasında %94 hastada total PSA değerlerinde artış olmuştur. Bu artış 17 (%37) hastada 4 ng/mL'nin üzerindedir. PSA, kolonoskopi yapılan hastaların 14'ünde (%50) ve rektoskopi yapılan hastaların 11'inde (%57) yıllık artış hızı olan 0.75 ng/mL'nin üzerine çıkmıştır. Hastaların %30'unda serbest/total PSA oranı %20'nin altında saptanmıştır.

Kolonoskopi ve rektoskopi erken dönemde yaş ve işlem süresinden bağımsız olarak total ve serbest PSA değerlerinde yükselmeye, serbest/total PSA oranında düşmeye neden olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, kolonoskopi, rektoskopi, prostat kanseri

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA) özellikle prostatın duktal ve asiner epitelinden salınan bir serin proteaz olup işlevi seminal pıhtının sıvılaşmasını sağlamaktır ve normal koşullarda, prostatik asiner epitelinden salınan PSA'nın %1'den azı dolaşıma salınmaktadır¹. PSA prostat kanseri tanısı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır²⁻⁴. PSA'nın prostat kanserinde tarama testi olarak, düşük riskli hastalarda 50 yaşından sonra ve yüksek riskli hastalarda 40 yaşın üzerinde yılda bir kez bakılması ve parmakla rektal inceleme ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir⁵. Bunun ile birlikte prostat kanserinden başka benin prostat hiperplazisi⁶, prostatit, abse ve infarkt gibi akut inflamasyonlar⁷, transüretal girişimler ve prostatın iğne biyopsileri⁸, parmakla rektal inceleme, prostatik masaj ve transrektal ultrasonografi gibi pek çok nedenin PSA'da yükselmeye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır⁹. Aslında prostatın bazal membranına hasar verecek herhangi bir prostatik işlemin PSA düzeyinde artışa sebep olma olasılığı vardır. Teorik olarak gerek kolonoskopi gerekse rektoskopi serum PSA değerlerinde yükselmeye neden olabilir.

Biz de bu prospektif çalışma ile kolonoskopi ve daha kısa bir girişim olan rektoskopinin serum total, serbest ve serbest/total PSA değerleri üzerine olan erken dönem etkilerini ve bu etkilerin yaş ve işlem süresi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz Gastroenteroloji bölümünce kolonoskopi veya rektoskopi yapılması planlanan yaşı 32-82 arasında (ortalama 55) 47 olgu çalışma kapsamına alındı. Hastalar çalışma konusunda bilgilendirilerek yazılı onayları alındı. Hastaların 28'ine kolonoskopi, 19'una ise rektoskopi yapıldı. Prostat kanseri, akut bakteriyel prostatit, son 6 ay içerisinde prostat biyopsisi veya transüretal girişim, son 7 gün içerisinde transrektal ult-

rasonografi veya rektal inceleme öyküsü olan hastalar ve işlem öncesi PSA değeri 4 ng/mL'nin üzerinde olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Serum total ve serbest PSA düzeylerine bakılmak üzere işlemden hemen önce ve işlemden 2 saat sonra kan örnekleri alındı (Hybitech, normal değer aralığı: 0-4 ng/mL). Alınan kan örnekleri sonrası yapılan parmakla rektal incelemede nodül saptanan hastalar da çalışmadan çıkarıldı.

Kolonoskopi işleminde Pentax 16 mm kolonoskop ve rektoskopi işleminde Wolf 20 mm rektoskop kullanıldı. İşlemler intravenöz sedasyon altında, kolonoskopi ve rektoskopi için ayrı olmak üzere 2 gastroenterolog tarafından gerçekleştirildi. İşlem süreleri kaydedildi. Total, serbest ve serbest/total PSA değerlerinde işlem sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olup olmadığı, işlem süresinin veya yaştan PSA seviyelerindeki değişikliklerle olan ilişkisi Paired t testi ile araştırıldı.

BULGULAR

Kolonoskopi ve rektoskopi için işlem süresi sırasıyla 28.25 ± 7.4 dakika ve 7.32 ± 1.67 dakika idi. İşlem öncesi kolonoskopi grubunda total PSA değerleri 0.89 ± 0.73 ng/mL ve rektoskopi grubunda 0.96 ± 0.58 ng/mL, serbest PSA değerleri kolonoskopi grubunda 0.31 ± 0.22 ng/mL ve rektoskopi grubunda 0.26 ± 0.13 ng/mL idi. İşlem sonrası kolonoskopi grubunda total PSA 2.54 ± 1.88 ng/mL, serbest PSA 0.53 ± 0.36 ng/mL, rektoskopi grubunda total PSA 2.87 ± 1.74 ng/mL, serbest PSA 0.53 ± 0.36 ng/mL olarak saptandı. Tablo 1 kolonoskopi ve rektoskopi gruplarının bilgilerini göstermektedir.

Kolonoskopi grubunda 25 hastada (%89) total PSA'da, 24 hastada (%85) serbest PSA'da artış vardı. Rektoskopi grubunda ise 18 hastada (%94) total PSA, 17 hastada (%89) serbest PSA artışı saptandı. Total PSA'daki artış kolonoskopi yapılan 28 hastanın 14'ünde (%50) ve rektoskopi

yapılan 19 hastanın 11'inde (%57) 0.75 ng/ml'nin üzerindeydi.

	Kolonoskopi	Rektoskopi
Hasta Numarası	28	19
Yaş	54.75±16.41	55.26±11.88
İşlem süresi (dakika)	28.25±7.40	7.32±1.67
Total PSA önce (ng/mL)	0.89±0.73	0.96±0.58
Total PSA sonra (ng/mL)	2.54±1.88	2.87±1.74
Serbest PSA önce (ng/mL)	0.31±0.22	0.26±0.13
Serbest PSA sonra (ng/mL)	0.53±0.36	0.63±0.38
Serbest/Total PSA önce (ng/mL)	0.53±0.45	0.35±0.21
Serbest /Total PSA sonra (ng/mL)	0.37±0.33	0.28±0.16

Tablo 1. Kolonoskopi ve rektoskopi yapılan hastaların yaş, işlem süresi, işlem öncesi ve sonrası total, serbest ve serbest/total PSA değerleri

Her iki grupta da işlem öncesi ve sonrasında ölçülen total ve serbest PSA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0.001$). Bununla birlikte yaş ve işlem süresinin total ve serbest PSA değerleri üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$).

İşlem öncesi ve sonrası serbest/total PSA oranları kolonoskopi grubunda 0.53 ± 0.45 ve 0.37 ± 0.33 olarak rektoskopi grubunda ise 0.35 ± 0.21 ve 0.28 ± 0.16 olarak saptanmış olup aralarındaki fark kolonoskopi grubunda istatistiksel olarak anlamlı iken ($p=0.009$), rektoskopi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.06$).

İşlem sonrası 17 hastada (%37) total PSA değerleri 4 ng/ml'den yüksek olarak saptanmıştır. Bu hastalarda serbest/total PSA oranı 0.33 ± 0.25 'den 0.17 ± 0.08 'e düşmüştür ($p=0.014$). Serbest/total PSA oranı 47 hastanın 14'ünde (%30), %20 seviyesinin altına düşmüştür.

TARTIŞMA

Pek çok faktörün serum PSA düzeyinde artışa neden olabilmesi, özellikle tarama testi olarak kullanıldığında ve yüksek bir değer saptandığında PSA yüksekliğine yol açan bu nedenlerin de sorgulanmasını önemli hale getirmektedir. Elli yaşından sonra, kolonoskopinin 3-5 yılda bir,

hatta riskli grupta her yıl yapılması önerilmektedir¹⁰. Bu nedenle, gittikçe daha yaygın olarak kullanılan kolonoskopi ve rektoskopinin de PSA değerleri üzerine etkisinin olup olmadığının saptanması önem kazanmaktadır. Schwartz ve arkadaşlarının bu konuda daha önce yaptıkları çalışmada kolonoskopinin serum total PSA değerlerine etkisinin olmadığı belirtmiş olması bu konuyu daha da önemli hale getirmektedir¹¹. Prostatın bazal membranını zedeleyebilecek herhangi bir manüplasyonun PSA değerlerinde artışa sebep olabileceği göz önüne alındığında ve kolonoskopiye göre daha kısa ve daha az travmatik bir işlem olan transrektal ultrasonografi ve prostatik masaj gibi uygulamaların bile PSA'yı artırabildiği düşünüldüğünde, kolonoskopi ve rektoskopinin de PSA yüksekliğine sebep olabileceği düşüncesi ortaya çıkmaktadır¹².

Çalışmamızın sonuçları, hem kolonoskopinin hem de rektoskopinin erken dönemde total ve serbest PSA değerlerinde artışa sebep olduğunu (sırasıyla %89, %85) göstermektedir. Bu artış 17 hastada (%37) sınır değer olan 4 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PSA'nın sınır değeri olarak önerilen 2.5 ng/mL değeri temel olarak alındığında bu oran %47'ye çıkmaktadır¹³. Kolonoskopi yapılan hastaların 14'ünde (%50) ve rektoskopi yapılan hastaların 11'inde (%57) PSA yıllık artış hızı olan 0.75 ng/dl'nin üzerine çıkmıştır. Hastaların %30'unda serbest/total PSA oranı %20'nin altında saptanmıştır. Serbest/total PSA oranındaki azalma, total PSA'daki artışın serbest PSA'ya göre daha fazla olmasından kaynaklanmıştır. Tüm bu bulgular çalışmamızdaki önemli sayıda hastada işlem sonrası erken dönemde elde edilen PSA değerlerinin prostat kanseri için bir tarama testi olarak düşünüldüğünde yanlış yorumlanmasına neden olabileceğini göstermektedir.

Schwartz ve arkadaşlarının çalışmasında PSA seviyelerine işlemden 24-72 saat önce ve işlemden sonra 24. saatte bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise işlem öncesi ve sonrası olmak üzere aynı gün içerisinde PSA değerlerine bakılmıştır. PSA düzeylerinde günler arasında %30'a kadar varan değişikliklerin olabilmesi^{4,12,14} fakat diurnal değişikliklerin olmaması¹⁵ her iki çalışma arasında elde edilen farklı sonuçları açıklayabilir. Çalışmamızda erken dönemde elde edilen bu so-

nuçların ne zaman normale döndüğüne bakılmamıştır. PSA'nın normal değerine dönme süresi yarılanma ömrü ile bağlantılıdır. Yapılan çalışmalarda PSA'nın yarılanma ömrünün yükselmeye sebep olan etkene (parmakla rektal inceleme, radikal prostatektomi vs) göre, dakikalar ile günler arasında değiştiği gösterilmiştir¹⁶. Radikal prostatektomi sonrası, Stamey ve arkadaşları 2.2 ± 0.8 günlük bir yarılanma ömrü bildirirken¹², Oesterling ve arkadaşlarının hesapladıkları süre biraz daha uzun, 3.2 ± 0.1 gündür¹⁴. Diğer yandan işaretlenmiş PSA'lı sıçanlarda fizyolojik koşullarda yapılan çalışmalar¹⁷ veya parmakla rektal inceleme sonrasında¹⁸ PSA'nın yarılanma ömrünün dakikalar ile saatler arasında değiştiği gösterilmiştir. PSA yüksekliğine sebep olan etken ile PSA'nın yarılanma süresi arasındaki bu ilişki ve çalışmamızın sonuçları, kolonoskopi ve rektoskopi sonrası dolaşıma salınan PSA'nın yarılanma ömrünün kısa olduğunu düşündürmekte ve yine Schwartz ve arkadaşlarının çalışmasında işlemden 24 saat sonra ölçülmüş olan PSA değerlerinden artış görülmemiş olmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak kolonoskopi ve rektoskopi yaş ve işlem süresinden bağımsız olarak erken dönemde serum total ve serbest PSA düzeylerinde artışa, serbest/total PSA oranında azalmaya neden olmaktadır. Yanlış PSA düzeyi yorumlamalarından kaçınmak için PSA ölçümlerinin değerlendirilmesinde hastada kolonoskopi veya rektoskopi öyküsünün de dikkate alınması gereklidir. Bununla birlikte PSA'nın bu işlemlerden ne kadar sonra normal değerlere döndüğünü gösteren başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- **Oesterling JE**: Prostate specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 145: 907, 1991.
- 2- **Chan DW, Bruzek DJ, Oesterling JE, et al**: Prostate-specific antigen as a marker for prostatic cancer: A monoclonal and a polyclonal immunoassay compared. *Clin Chem*. 33: 1916, 1987.
- 3- **Catalona WJ, Smith DS, Rattliff DL, et al**: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *New Eng J Med*. 324: 1156-1161, 1991.
- 4- **Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, et al**: Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. *Urology*. 47: 863-869, 1996.
- 5- **Mettlin C, Jones G, Averette H, et al**: Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer related check-up of prostate and endometrial cancers. *Ca Cancer J. Clin*. 43: 42-46, 1993.
- 6- **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al**: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 270: 860, 1993.
- 7- **Tchetgen MB, Oesterling JE**: The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am*. 24(2): 323-332, 1997.
- 8- **Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al**: Effects of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology*. 42: 276, 1993.
- 9- **Juan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al**: Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol*. 147: 810-814, 1992.
- 10- **Byers T, Levin B, Rothenberger D, et al**: American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer: Update. American Cancer Society detection and treatment advisory group on colorectal cancer. *Cancer J Phys*. 47: 154-160, 1997.
- 11- **Schwartz BF, Faught J, Jezior JR**: The effect of colonoscopy on serum prostate specific antigen levels. *BJU International*. 84: 302-304, 1999.
- 12- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al**: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317: 909, 1987.
- 13- **Krumholtz JS, Carvalhal GF, Ramos CG, et al**: Prostate-specific antigen cutoff of 2.6 ng/mL for prostate cancer screening is associated with favorable pathologic tumor features. *Urology*. 60: 469-473, 2002.
- 14- **Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al**: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 139: 766-772, 1988.
- 15- **El-Shirbiny AM, Nilson T, Pawar HN**: Serum prostate specific antigen: Hourly change/24 hours compared with prostatic acid phosphatase. *Urology*. 35: 2086, 1987.

- 16- **Semjonow A, Hamm M, Rathert P:** Elimination kinetics of prostate-specific antigen in serum and urine. *Int J Biol Markers*. 9: 15-20, 1994.
- 17- **Birkenmeier G, Struck F, Gebhardt R:** Clearance mechanism of prostate-specific antigen and its complexes with alpha₂-macroglobulin and alpha₁-antichymotrypsin. *J. Urol.*, 162: 897-901, 1999.
- 18- **Bossens MM, Van Straalen JP, De Reijke TM, et al:** Kinetics of prostate-specific antigen after manipulation of the prostate. *Eur J Cancer*: 31A: 682-685, 1995.

YORUM:

Çalışmada kolonoskopi ve rektoskopi gibi prostata indirekt etkisi olan iki girişimin serum PSA değerleri üzerindeki etkisi araştırılmış ve her iki girişimin de total PSA düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükselttiği saptanmıştır. Bu artış kolonoskopi grubundaki hastaların %89'unda, rektoskopi grubundaki hastaların %94'ünde saptanmıştır. Ancak total PSA'nın >4 ng/ml olması sadece 17 hastada, S/T PSA oranının <%20 olması ise 14 hastada görülmüştür, yani girişim sonrasında PSA parametrelerinin biyopsi endikasyonu doğuracak seviyede saptanma oranı düşüktür. Bunun yanı sıra tabloya bakıldığında, tüm grup için saptanan ortalanca total PSA değişim düzeyleri ve S/T PSA değişim oranları gerek kolonoskopi gerekse rektoskopi grubu için biyopsi endikasyonu koyacak düzeyde değildir.

Kolonoskopi ve rektoskopiyle yükselmiş olan PSA değerlerinin ne kadar sürede girişim öncesi değerlere döndüğünün araştırılmaması, çalışmanın eksik yönüdür. Araştırmacılar da bu eksikliği tartışma bölümünün son cümlesinde belirtmelerine karşın neden yapmadıklarını açıklamamışlardır.

Unutulmamalı ki PSA değerlerinin öncelikli olarak biyopsi endikasyonunu belirlemekte kullanılmaktadırlar. Dolayısıyla PSA ile ilgili yapılan çalışmaların, belli rakamsal değişiklikleri belirtmekten veya vurgulamaktan öte, klinik yorumlarla desteklenmesi gerektiği, bir anlamda PSA'nın esas kullanımına yönelik olması gerektiği kanısındayım. Aksi taktirde bir laboratuvar bulgusu sadece nominal olarak tartışılmaktan öteye gidemeyecektir.

Prof. Dr. N. Ahmet Erözenci
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul