

PSA: PROSTATATA SPESİFİK BİR ANTİJEN Mİ? (ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLARI OLAN HASTALARDA TÜKÜRÜK VE SERUM PSA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI)

PSA: IS A SPECIFIC ANTIGEN TO PROSTATE? (A COMPARISON OF LEVELS OF SERUM AND SALIVA PSA IN PATIENTS WITH LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS)

Sefa RESİM*, Erdoğan OKUR**, Tayfun ŞAHİNKANAT*, İlhami YILDIRIM**, Mehmet Akif KILIÇ**

* Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

** Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

ABSTRACT

Introduction: Prostate specific antigen (PSA) is the most useful tumor marker in urology. We investigated free and total PSA levels and free/total (f/t) ratio in the fasting saliva and compared them with serum levels in the patients presenting with lower urinary tract symptoms (LUTS). The objective of this study was to determine whether PSA is specific to prostate gland and saliva PSA levels are a diagnostic parameter in patients with LUTS.

Materials and Methods: Serum and fasting saliva levels of free and total PSA were measured in 59 men with LUTS. The mean age of the patients was 57.6 years (range 39 to 73). Serum and fasting saliva samples were taken at the same time and studied on the same day with Immunoassay method. Ear nose throat (ENT) and urologic examinations of patients were done by the specialists. We also applied digital rectal examination and transrectal ultrasonography. The patients who had high PSA levels or evidence of prostate carcinoma at digital rectal examination and/or transrectal ultrasonography underwent transrectal ultrasonography-guided biopsy.

Results: There was no evidence of salivary gland disorder in these patients. Prostate cancer was not observed in any of the patients who underwent prostate biopsy. None of the 59 patients had renal functional impairment. Eleven of 59 (18.6%) men had urinary tract infection evidence.

45 of 59 (76.2%) patients had a diagnosis of benign prostat hyperplasia (BPH), 8 of 59 (103%) had chronic prostatitis and 6 of 59 (10.1%) had neurogenic bladder disease (diabetes mellitus, spinal cord injury and parkinson disease etc.). According to the results of the statistical analysis, serum levels of total PSA, free PSA and f/t ratio were significantly higher than saliva levels of total PSA, free PSA and f/t ratio. Determination of free and total PSA in saliva and serum was not useful for differential diagnosis in diseases such as BPH, prostatitis and neurogenic bladder disease in LUTS present patients.

Conclusions: PSA is produced primarily by the epithelial cells of the ducts and acini of the prostate gland. In addition, PSA is produced by extra-prostatic glands, as well. PSA is not a cancer-specific tumor marker. Although the majority of serum levels of PSA was formed with expression of prostate gland, we believe that PSA is not specific to prostate cancer. Therefore, in our opinion, serum PSA does not lose anything from its importance in the diagnosing and monitoring of prostate cancer, but there is a necessity for a better terminology instead of PSA.

Key Words: PSA, LUTS, saliva, specificity

ÖZET

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastalarda serum ve tükürük serbest ve total prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerini araştırdık. Amacımız PSA'nın prostat bezine spesifik (özgü) olup olmadığını, tükürük PSA düzeylerinin AÜSS'li hastalarda bir tanı parametresi olup olmayacağını ortaya koymaktır.

Alt üriner sistem semptomları olan 59 erkek hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalardan aynı anda serum ve ağız tükürük serbest ve total PSA düzeyleri ölçüldü. Kulak burun boğaz (KBB) ve ürolojik muayeneleri yapıldıktan sonra rektal muayene ve transrektal ultrasonografileri (TRUS) yapıldı.

Hastaların KBB muayeneleri normaldi. AÜSS'li bu hastaların 11'inde başvuru anında üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. 45 hastaya benin prostat hiperplazisi (BPH), 8'ine kronik prostatitis, 6'sına nörojen mesane tanıları konuldu. Serum PSA'ları yüksek çıkan veya TRUS'da şüpheli lezyonu olanlara TRUS eşliğinde biyopsi yapıldı.

Dergiye Geliş Tarihi: 12.08.2003

Yayına Kabul Tarihi: 20.01.2004 (Düzeltilmiş hali ile)

Biyopsi yapılan hastaların hiçbirisinde prostat kanseri saptanmadı. Yapılan istatistiksel analiz sonucu serum tPSA, sPSA ve s/tPSA oranlarının tükürükteki tPSA, sPSA ve s/tPSA oranlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu ortaya konuldu. Ayrıca, AÜSS ile başvuran bu hastaların BPH, kronik prostatitis ve nörojen mesane ayırımını sağlayacak serum ve tükürük PSA oranları saptanmadı.

Prostata spesifik antijen (PSA), tükürük bezi gibi prostat dışı bezler tarafından da üretilmektedir. PSA, prostat kanserine spesifik bir tümör belirteci değildir. Bu nedenle prostata spesifik antijen olan adının güncelleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: PSA, AÜSS, tükürük, özgülük

Hasta	BPH	Kronik Prostatit	Nörojen Mesane
n:59	45	8	DM (3 hasta) Serebrovasküler hastalık (2 hasta) Parkinson (1 hasta)
Serum total PSA	0,18-9,56	2,85-8,59	1,10-3,11

Tablo 1. AÜSS semptomlu hastaların ürolojik bulguları (p<0.001)

	Serum ortalama±SD	Serum medyan range	Tükürük ortalama±SD	Tükürük medyan range	P değeri
tPSA	2,19±2,08	1,39±2,08	0,15±0,21	0,05±0,21	p<0.001
sPSA	0,68±0,66	0,47±0,66	0,08±0,12	0,05±0,12	p<0.001
s/t oranı	0,39±0,22	0,34±0,22	0,31±0,10	0,10±0,10	p<0.001

Tablo 2. AÜSS'li hastaların serum ve tükürük total ve serbest PSA oranlarının karşılaştırılması (n:59)

GİRİŞ

Prostata spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin tanısında ve tedavisinin takibinde kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Önceleri, PSA'nın serum düzeylerinin sadece prostatın iyi ve kötü huylu hastalıklarında yükseldiğine inanılmakta idi. Yani adından da anlaşılacağı üzere prostata özgü bir antijen olduğu varsayılmakta idi. Fakat son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda PSA'nın sadece prostat bezinden salgılanmadığı gösterildi. PSA'nın glandüler özellikte olan bazı dokulardan da (örneğin meme, perianal glandlar, üretral bezler gibi) salgılandığı bu çalışmalarda belirtildi¹⁻³.

Biz de bu çalışmamızda alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastalarda tükürükte ve serumda PSA düzeylerini araştırdık. Amacımız, PSA'nın prostata spesifik bir antijen olup olmadığı hususunu, tükürük PSA düzeylerinin prostat hastalıklarının tanısındaki yerini ve PSA isminin artık güncelleştirilmesinin gerekli gerektirdiğini tartışmaya açmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile üroloji polikliniğine başvuran 59 erkek çalışma kapsamına alındı. Hastaların yaş ortalamaları 57.6 (39-73) idi. Hastalardan aynı anda serum ve açlık tükürük örneklerinden PSA konsantrasyon-

ları ölçüldü. Sonra kulak burun boğaz (KBB) polikliniğinde bir uzman tarafından muayeneleri gerçekleştirildi. Daha sonra parmakla rektal muayene (DRE) ve transrektal ultrasonografi (TRUS) yapıldı. Tükürük PSA düzeyinin ölçümü için 3cc tükürük toplandıktan sonra 10 dakika 3000 devirde santrifüje edildi. 1/10 oranında seyreltilerek PSA analizi yapıldı⁴. Serum ve tükürük örnekleri aynı gün laboratuvarında çalışıldı (Beckman Access cihazı immunoassay yöntemi ile).

İstatistiksel analiz Wilcoxon Signed Ranks Test ile yapıldı. Serum ve tükürükte tPSA, sPSA, s/t oranı ölçüldü ve her iki grup arasında bu parametrelerin karşılaştırılmaları yapıldı.

BULGULAR

AÜSS semptomları olan hastaların yapılan kulak burun boğaz muayenelerinde bir hasta dışında hepsi normal olarak değerlendirildi. Bir hastada hafif parotis hipertrofisi saptandı ve non-spesifik bir bulgu olarak değerlendirildi. Bu hastanın tükürük ve serum PSA değerleri ortalama değerler içerisindeydi. AÜSS semptomları olan bu hastaların ürolojik değerlendirilmelerinin dağılımı ise tablo 1'de gösterilmiştir. Hastalar daha önce AÜSS için hiçbir tedavi almamışlardı. Hastaların 11'inde başvuru anında üriner sistem enfeksiyonu mevcuttu. Üriner enfeksiyon olanların 5'inde BPH, 3'ünde prostatit, 3'ünde nörojen

mesane altta yatan sebepti (tablo1). Serum PSA'ları yüksek çıkan veya TRUS'ta şüpheli lezyonu olanlara TRUS eşliğinde prostat biyopsileri yapıldı. Hiçbir hastada prostat kanseri saptanmadı.

Alt üriner sistem semptomları(AÜSS) olan hastaların serum ve tükürük örneklerindeki total ve serbest (free) PSA dağılımları tablo 2'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda serum tPSA, sPSA ve s/t PSA oranlarının, tükürükteki tPSA, sPSA ve s/t PSA oranlarından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0.001$). Ayrıca bu çalışmada, AÜSS ile başvuran hastaların BPH, kronik prostatit ve nörojen mesane ayırımını sağlayacak düzeyde tükürük PSA oranları saptanmadı.

TARTIŞMA

Prostata spesifik antijen (PSA), son yıllara kadar sadece prostat bezinin epitelyal hücreleri tarafından üretilen, prostatik asiniler ve duktusların içerisine sekrete edilen kallikrein yapısında bir serin proteaz olarak bilinmekteydi⁵. PSA, ilk defa 1970 yılında Ablin ve arkadaşları tarafından insan prostat dokusunda gösterildi⁶. 1980 yılında serumda ölçüldü ve 1988 yılından itibaren de prostat kanserinin bir klinik belirteci olarak yaygın olarak kullanılmaya başlandı^{7,8}. PSA serumda serbest ve kompleks moleküler formlarda bulunmaktadır. Kompleks PSA, α 1-anti-kimotripsine bağlıdır, total PSA'nın yaklaşık olarak %10-30'u proteinlere bağlı değildir ve serbest (free) PSA olarak adlandırılır⁹. PSA'nın salınımının androjenik kontrol altında olduğu bilinmektedir. Vücutta normal koşullardaki görevi semenin lifekifikasyonunu sağlamaktır. Günümüzde, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile başvuran hastaların değerlendirilmelerinde prostatik büyümenin benin veya malin karakterde olup olmadığının tespitinde PSA, sıkça kullanılan bir parametredir. Prostat kanserinde serum düzeylerinin yükselmesi önemli bir göstergedir. Aynı zamanda prostat kanserinin tedavisi sonrasındaki takibinde de kullanılan bir belirteçtir. PSA yine prostatın benin yapıdaki bazı hastalıklarında da yükselebilmektedir (örneğin BPH, prostatit gibi). Son yıllara kadar PSA'nın prostat bezine özgü bir antijen olduğu varsayılmaktaydı. Yani sadece prostat ile ilgili patolojilerde serum düzeyinin yükseldiğine inanılmaktaydı. Fakat yapılan bazı çalışmalarda PSA'nın prostat dışı bezlerden de salgı-

landığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar, PSA'nın extra-prostatik lokalizasyonunu saptamıştır¹⁻³. Erkeklerde anal bezlerde, kadınlarda meme dokusunda, yine her iki cinse üretral bezlerde PSA üretiminin olduğu vurgulanmış. Bugün artık bilmekteyiz ki, PSA sadece prostat dokusundan salgılanmamaktadır. Prostat dışındaki bezlerden de salgılanmaktadır (üretral bezler, anal bezler, tükürük bezi, meme gibi)¹⁰⁻¹². Bu sekretuar bezlerin normal durumlarında ve hastalıklarında PSA'nın serum seviyelerinin tespit edilebilir düzeylerde olduğu bildirilmektedir. Breul ve arkadaşları klinik durum ile ilişkisiz olarak tükürükte yüksek PSA düzeyleri saptamışlardır¹⁰. Daimandis ve Yu, gebe kadınların serumlarında, normal memede ve meme kanserinde, süt veren kadınların sütünde PSA'yı ölçmüşlerdir^{13,14}. Yapılan çalışmalarda prostat dışı bezlerden PSA üretiminin prostatta olduğu gibi androjenlere bağımlı bir olay olduğu ileri sürülmektedir^{15,16}. Bu tür bulgular PSA'nın tek kaynağının prostatın asinusları ve duktuslarının olmadığı hakkındaki tartışmaları gündeme getirmiştir. PSA üretiminin ana kaynağı prostatın asini hücreleri ve duktusları olmasına rağmen prostat dışı dokularda da üretildiğine dair artmış bulgular vardır. Ishikawa ve arkadaşları PSA'nın dokuya spesifik salgılanmasının olmadığını iddia etmektedirler¹⁷. Onların çalışmasında, prostat, tükürük bezi, uterus ve pankreas'ta PSA gen ekspresyonu çalışılmış. PSA-mRNA, birkaç hastalıkta ve normal dokularda gösterilmiş, ayrıca RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase zincir reaksiyonu) ile normal dolaşımda PSA tespit edilmiş Tüm bu çalışmalarda, her PSA yüksekliğinin prostat kanserini göstermeyebileceği, prostat dışındaki bu sekretuar bezlerin de PSA'nın yükselmesine etkilerinin olabileceği vurgulanmaktadır. Yine prostat kanseri tanısı almış ve küratif tedavi sonrası izlemde her PSA yüksekliğinin nüksü göstermeyebileceğinin de akla getirilmesi gerektiği belirtilmiştir. Bir başka çalışmada; tükürükte tespit edilebilir serbest PSA ve total PSA düzeyleri gösterilmiştir. Bu çalışmada, tükürükte s/t PSA oranlarının normal kişilerin serum s/t PSA oranlarına çok yakın olduğu saptanmıştır⁴. Yine bu çalışmada aklık tükürük PSA düzeyinin prostat orijinli yüksek PSA düzeylerini etkilemediği vurgulanmıştır. Bu çalışmada tükürükte serbest ve total PSA tespitinin, prostat kanseri ve BPH ayırımına yardımcı ola-

mayacağı işaret edilmiştir. Oesterling ve arkadaşları ise periüretal glandlardan PSA üretiminin olduğunu ama serum içerisine geçmediğini iddia etmektedirler¹⁷. Bizim yaptığımız çalışmada ise serum tPSA, sPSA ve s/tPSA oranları tükürük tPSA, sPSA ve s/tPSA oranlarından anlamlı olarak yüksek bulundu.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, PSA'nın yani prostata spesifik antijen olan adının artık anlamını yitirip yitirmediğini ve BPH ve prostat kanseri gibi prostat hastalıklarının ayırıcı tanılarında kullanılabilecek tükürük PSA düzeylerinin olup olmadığını irdelemektir.

Sonuç olarak; AÜSS ile başvuran hastaların ayırıcı tanılarına yardımcı olacak serum ve tükürük PSA oranlarını tespit edemedik. Ayrıca, serum PSA'sının prostat harici malinitelerin bazılarında da yükelebildiği bazı çalışmalarda gösterildiğinden (örneğin Skene bezlerinin adenokarsinomu, tükürük bezi karsinomu gibi¹⁸⁻²⁰, PSA'nın prostat kanserine spesifik bir marker olmadığına inanmaktayız. Bu nedenle, serum PSA'sının, prostat kanserinin tanısında ve tedavi sonrası izleminde öneminden bir şey yitirmediğini ama daha doğru bir terminolojik karşılığının bulunması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Kamoshida S, Tsutsumi Y:** Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate-specific antigen: Distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex-dependent expression in human anal gland. *Hum Pathol.* 21 (11): 1108-1111, 1990.
- 2- **Frazier HA, Humphrey PA, Burchette JL, Paulson DF:** Immunoreactive prostatic specific antigen in male periurethral glands. *J Urol.* 147 (1): 246-248, 1992.
- 3- **Bilgrami S, Singh NT, Shafi N, Ciesielki T:** Raised prostate-specific antigen in adenocarcinoma of lung. *Lancet.* 12; 344(8933): 1371-1372, 1994.
- 4- **Turan T, Demir S, Aybek H, Atahan O, Tuncay OL, Aybek Z:** Free and total prostate-specific antigen levels in saliva and the comparison with serum levels in men. *Eur Urol.*; 38 (5): 550-554, 2000.
- 5- **Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM:** Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation *Urol Clin North Am.*; 20(4): 671-680, 1993.
- 6- **Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E:** Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 22: 573-574, 1970.
- 7- **Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, Killian CS, Shimano T, Valenzuela L, Nishiura T, Murphy GP, Chu TM:** Quantitation of prostatic specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 40 (12): 4658-4662, 1980.
- 8- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E:** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317 (8): 909-916, 1987.
- 9- **Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Petersson K, Lovgren T:** Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 37 (9): 1618-1625, 1991.
- 10- **Breul J, Pickl U, Hartung R:** Prostate-specific antigen in urine. *Eur Urol.* 26(1):18-21 157 (1): 212-213, 1994.
- 11- **Van Krieken JH:** Prostate marker immunoreactivity in salivary gland neoplasms. A rare pitfall in immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 17 (4): 410-414, 1993.
- 12- **Elgamal AA, Ectors NL, Sunardhi Widyaputra S, Van Poppel HP, Van Damme BJ, Baert LV:** Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol.* 156 (2 Pt 1): 464-468, 1996.
- 13- **Diamandis EP, Yu H, Sutherland DJ:** Detection of prostate-specific antigen immunoreactivity in breast tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 32 (3): 301-310, 1994.
- 14- **Yu H, Diamandis EP, Monne M, Croce CM:** Oral contraceptive-induced expression of prostate-specific antigen in the female breast. *J Biol Chem.* 24; 270(12): 6615-6618, 1995.
- 15- **Breul J, Pickl U, Schaff J:** Extraprostatic production of prostate specific antigen is under hormonal control. *J Urol.* 157(1): 212-3, 1997.
- 16- **Elgamal AA, Van de Voorde W, Van Poppel H, Lauweryns J, Baert L:** Immunohistochemical localization of prostate-specific markers within the accessory male sex glands of Cowper, Littre, and Morgagni. *Urology.* 44(1): 84-90, 1994.
- 17- **Ishikawa T, Kashiwagi H, Iwakami Y, Hirai M, Kawamura T, Aiyoshi Y, Yashiro T, Ami Y, Uchida K, Miwa M:** Expression of alpha-fetoprotein and prostate-specific antigen genes in several tissues and detection of mRNAs in normal circulating blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Jpn J Clin Oncol* 28 (12): 723-728, 1998.

- 18- **Oesterling JE, Tekchandani AH, Martin SK, Bergstralh EJ, Reichstein E, Diamandis EP, Yemoto C, Stamey TA:** The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration. *J Urol.* 155 (5): 1658-1660, 1996.
- 19- **Dodson MK, Cliby WA, Keeney GL, Peterson MF, Podratz KC:** Skene's gland adenocarcinoma with increased serum level of prostate-specific antigen. *Gynecol Oncol.* 55(2): 304-307, 1994.
- 20- **James GK, Pudek M, Berean KW, Diamandis EP, Archibald BL:** Salivary duct carcinoma secreting prostate-specific antigen. *Am J Clin Pathol.* 106 (2): 242-247, 1996.