

AÇLIK-TOKLUK PSA DEĞERLERİ: ÖLÇÜMLER AÇLIK KANINDA MI YAPILMALI?**PRE/POST MEAL PSA VALUES: SHOULD IT BE MEASURED IN PRE-MEAL BLOOD SERUM?**

Talha MÜEZZİNOĞLU*, Murat LEKİLİ*, Yasin CEYLAN*, Ahmet VAR**, Coşkun BÜYÜKSU*

* Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, MANİSA

** Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, MANİSA

ABSTRACT

Introduction: Prostate specific antigen (PSA) is the commonly used tumor marker in the early diagnosis of prostate cancer. Although it is highly specific for prostate, its specificity is low for prostate cancer. Since it is affected by many factors other than cancer such as diurnal variations of the secretion, existing of infections or inflammations in the prostatic tissue, volume of prostate, digital rectal examination, ejaculation or rectal manipulations and surgery of the prostate, the value of serum PSA level is limited.

Serum insulin level increases and reaches maximum level at first hour due to increased glucose level after meal. Thereafter the level of serum insulin values return to its normal level at approximately two hours after meal. On the other hand, insulin suppresses the production of sex hormone binding protein in liver cells. Therefore, it is logic to investigate PSA levels due to metabolic and hormonal changes after meal. We investigated changes of PSA level after meal in this prospective study.

Materials and Methods: Thirty-three healthy cases were included in this study to determine changes of serum PSA levels pre and post-meal manner. All patients were given same regular diet comprised of 700 calories (50-55% carbohydrates, 25-30% lipids and 20% proteins). Blood samples were taken an hour before meal (PSA-0), and one (PSA-1) and two (PSA-2) hours after meal. Serum PSA levels were determined by chemiluminescence method. Paired sample *t* test and Pearson correlation coefficient were used for statistical analysis.

Results: The mean age of the patients was 42±17.5 (Range 20-80) years. The mean PSA level at one hour before meal, one and two hours after meal were 0.70±0.69 ngr/ml (PSA-0), 0.74±0.75 ngr/ml (PSA-1) and 0.65±0.57 ngr/ml, (PSA-2) respectively. There was no statistically significant difference between serum PSA-0 levels with PSA-1 (*p*=0.106) and PSA-2 (*p*=0.109) levels. However, there was a statistically significant difference between first hour and second hour after meal mean PSA levels (*p*=0.029).

Conclusion: Serum PSA values may be affected not only from prostatic disturbances, but also the changes of its metabolism and levels of PSA binding proteins.

Insulin, proinsulin, C-peptid and Zn secretion increase after meal. In contrast, glukagon, cortisol, epinephrin, norepinephrin secretion decrease. These differences could also change the levels of detectable fractions of PSA temporarily and may affect serum total PSA levels. The differences of serum PSA levels represent paralelism with the changes in serum insulin levels after meal.

In this study, mean PSA levels increased at first hour after meal and decreased at second hour after meal. These differences in PSA levels could affect the decision making for indication of prostate biopsy in patients with borderline PSA levels and it should be considered when the serum samples are taken whether patients are hungry or not.

The determination of ideal serum PSA sampling time would be important in order to prevent false negative or positive serum PSA results. In this way, clinicians would decide not to do invasive procedures especially in patients with borderline serum PSA levels.

Key words: Prostate specific antigen, pre-meal, post-meal, prostate cancer

ÖZET

Prostat kanserinin erken tanısında PSA yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. Bununla birlikte serum PSA seviyesinin bir çok faktörden etkilenmesi ve prostatın kanser dışında diğer patolojilerinde de serum PSA seviyesinin değişmesi PSA'nın değerini sınırlamaktadır. Bu çalışmada serum PSA seviyesinin açlık-tokluk ile olan ilişkisi araştırıldı.

Dergiye Geliş Tarihi: 07.01.2005

Yayına Kabul Tarihi: 29.03.2005

Serum PSA seviyesine açlık ve tokluğun olası etkisini araştırmak amacıyla aynı öğünü alan sağlıklı 33 kişi çalışmaya alındı. Her kişiden yemekten bir saat önce, bir saat sonra ve ikinci saatte kan örnekleri alındı. Serum PSA değeri elektrokemiluminesens yöntemiyle bakıldı. İstatistiksel analizde Paired-*t* testi ve Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

Ortalama yaş 42 ± 17.5 idi. Ortalama açlık, tokluk 1. saat ve tokluk 2. saat serum PSA değerleri sırasıyla 0.70 ± 0.69 , 0.74 ± 0.75 ve 0.65 ± 0.57 idi. Açlık ortalama serum PSA değeri ile yemekten sonraki gerek 1. saat ve gerek 2. saat ortalama serum PSA değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak yemek sonrası 1. ve 2. saat kan örneklerinde serum PSA'daki değişim istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.029$).

Bu çalışmada yemek sonrası 1. saat PSA düzeylerinde yükselme ve 2. saat düzeylerinde de anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Bu değişikliklerin sınır PSA değeri olan olgularda invaziv bir girişime karar vermeyi etkileyebileceği düşünülerek kan örneği elde edilmesinde hastanın aç/tok oluşu göz önüne alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat spesifik antijen, açlık, tokluk, prostat kanseri

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanserinin erken tanısında yaygın olarak kullanılan bir tümör belirleyicisidir. PSA prostatik duktal epitel ve asiner hücreler tarafından üretilen 33 kDalton ağırlığında bir glikoproteindir ve serin proteaz kimotripsin benzeri aktiviteye sahiptir¹. Yapı olarak kallikrein ailesine benzer ve ejakülatın likefaksiyonundan sorumludur^{2,3}. Ancak kansere değil dokuya özgüdür⁴. Bu nedenle prostatın benin hastalıklarında ve enfeksiyonlarında da (prostatit, prostat absesi vb.) PSA'da artış olabilmektedir⁵. Ayrıca prostata yapılan girişimlerde ve rektal manipülasyonlarda da serum PSA'nın etkilendiği ileri sürülmektedir⁶.

Serum PSA seviyesinin bir çok faktörden etkilenmesi ve prostatın kanser dışında diğer patolojilerinde de serum PSA seviyesinin değişmesi PSA'nın iyi bir tümör belirleyicisi olma özelliğini kısıtlamaktadır. Ayrıca hiperplastik hücrelerde, kanser hücrelerinde ve metastatik hücrelerde de üretilmektedir⁷. Bu hücrelerin androjenik kontrol altında olması, androjen düzeylerini değiştiren faktörlere bağlı olarak serum PSA değerlerinin de değişebileceğini düşündürmektedir⁸.

PSA kandaki proteinaz inhibitörleri olan alfa 1 antikimotripsin, alfa 2 makroglobulin ve diğer akut faz reaktanlarına bağlanarak stabil kompleksler oluşturmaktadır^{9,10}. Serbest PSA böbreklerden atılırken bağlı PSA'nın ise karaciğerden atıldığı düşünülmektedir^{11,12}. Yemek sonrası kan insülin düzeyleri glukoz düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak 1. saatte maksimuma ulaşırken yaklaşık 2. saatte normal düzeyine girerler¹³. İnsülinin karaciğer hücrelerinde seks hormonu bağlayıcı globulinlerin (SHBG) üretimini baskıladığı bulunmuştur¹⁴. PSA düzeylerinin yemek sonrası meydana gelen metabolik ve buna

bağlı gelişen hormonal değişikliklerden etkilenebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle prospektif olarak planladığımız bu çalışmada serum PSA düzeylerinde yemek sonrası olası değişiklikleri araştırdık. Böylece serum PSA değerlerinin elde edilmesinde ideal serum örneği alma zamanını belirleyerek yanlış negatif yada pozitif sonuçlar oluşmasının engellenmesi sağlanabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

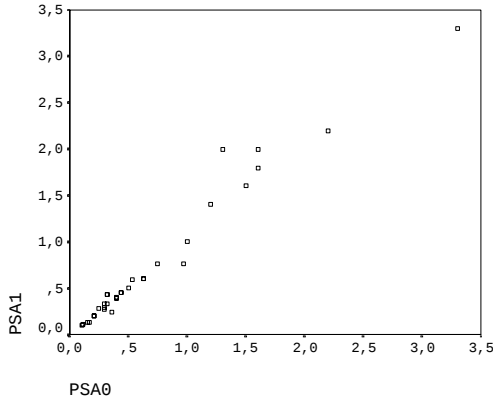
Serum PSA düzeyinde tokluk sonrası meydana gelebilecek olası değişiklikleri saptamak amacıyla aynı öğünü alan 33 sağlıklı olgu çalışmaya alındı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek onayları alındı. Hastanemiz diyetisyenine danışılarak olgulara %50-55 karbonhidrat, %25-30 yağ, %20 protein içeren 700 kalorilik standart bir öğün (öğle) verildi. Olgularda alt üriner sistem yakınması, üriner enfeksiyon, üretral katater ve ürolojik girişim öyküsü yoktu ve kan örneklerinin alımından sonra yapılan ürolojik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmadı.

Yemekten bir saat önce (PSA 0), bir saat sonra (PSA 1) ve ikinci saatte (PSA 2) kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra çalışma anına kadar -70 santigrat derecede saklandı. PSA ölçümleri elektrokemiluminesens yöntemi kullanan bir immün analizörde (Elecsys E170, Roche Diagnostics, Mannheim) yapıldı. Yöntemin analitik sensitivitesi 0.003 ng/ml, analiz içi değişkenlik katsayısı (%CV) 0.30 ng/ml için %1.8 ve 4.76 ng/ml için %2.5 olarak bildirilmiştir.

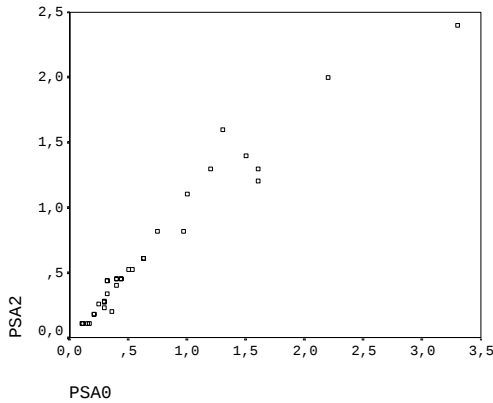
Açlık ve tokluk kan değerlerindeki serum PSA değişimlerindeki farklılığın istatistiksel değerlendirilmesinde Paired *t* testi ve Pearson korelasyonları kullanıldı. 0.05 veya daha düşük *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

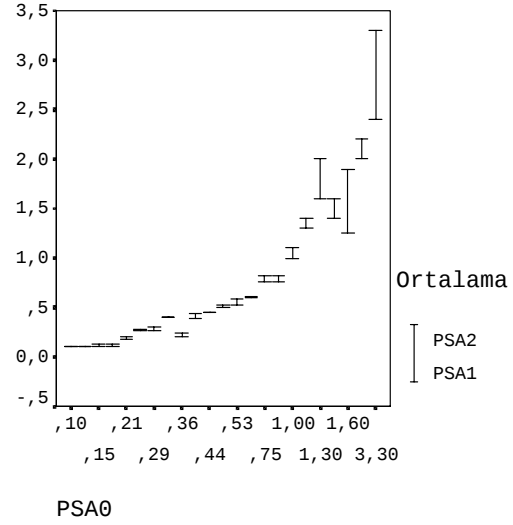
Ortalama yaş 42 ± 17.5 (20-80) idi. Yaş ile PSA değerleri arasında bir korelasyon saptanmadı. Ortalama PSA 0, PSA 1 ve PSA 2 düzeyleri sırasıyla 0.70 ± 0.69 ng/dl, 0.74 ± 0.75 ng/dl ve 0.65 ± 0.57 ng/dl idi. Çalışma grubumuzda açlık düzeylerine göre tokluk 1. saat PSA düzeyleri ortalama 0.04 ng/dl artış gösterdi (Şekil 1). Yine açlık verileriyle karşılaştırıldığında tokluk 2. saat düzeyleri ise 0.05 ng/dl düşüş göstermektedir (Şekil 2). Ayrıntılı incelemede tokluk 1. saat değerlerinde 14 hastada PSA değerleri artarken, 11 hastada azalma saptandı. Tokluk 2. saat düzeyleri ise açlık değerlerine göre 14 olguda artarken 17 hastada azaldı. Yemek sonrası 2. saat örneklerde ise PSA değerlerinde 1. saat değerlerine göre ortalama 0.09 ng/dl azalma gözlemlendi. Açlık serum PSA değerlerine göre tokluk 1. ve 2. saat değerlerindeki değişimler Şekil 3'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Açlık ile tokluk 1. saat kan örneklerinde ölçülen PSA değerlerinin dağılımı ($p=0.106$)



Şekil 2. Açlık ile tokluk 2. saat kan örneklerinde ölçülen PSA değerlerinin dağılımı ($p=0.190$)



Şekil 3. Açlık değerlerine göre tokluk 1. ve 2. saat kan örneklerinde ölçülen PSA değerlerindeki değişim

PSA verileri Pearson korelasyon katsayısı ile incelendiğinde her üç gruba ait ortalamalar arasındaki fark anlamlı bulundu (Tablo 1). Ancak Paired t testinde ise sadece yemekten sonraki 1. saat serum PSA düzeyi ile 2. saat düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.029$).

	Katsayı (r)	p değeri
PSA0 – PSA1	0.981	<0.0001
PSA0 – PSA2	0.970	<0.0001
PSA1 – PSA2	0.978	<0.0001

Tablo 1. Açlık, 1. ve 2. saat tokluk PSA değerlerinin karşılaştırması ve korelasyon katsayıları (Pearson korelasyonu).

TARTIŞMA

PSA'nın kanser dışında prostatın diğer patolojilerinden, prostata yapılan çeşitli girişimlerden etkilenmesi; ideal bir tümör belirleyicisi olma özelliğini sınırlamaktadır. Bunun sonucu olarak hastalara gereksiz yere invaziv bir girişim olan prostat biyopsisi uygulanmaktadır. Bu nedenle hastanın PSA değeri yorumlanırken PSA yüksekliğine neden olabilecek diğer nedenlerin göz önüne alınması gerekmektedir.

Hastaların ilk başvurusunda yapılması gereken parmakla rektal incelemenin (PRİ) serum PSA'sı üzerine olan etkisini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Brawer ve ark. PRİ'nin serum PSA değeri üzerine etkisi olmadığını göstermiştir¹⁵. Crawford ve ark. serum PSA değeri <10 ng/ml

olan hastaların PRİ'den etkilenmediğini, ancak serum PSA değeri >20 ng/ml olan hastalarda ise PRİ sonrası serum PSA değerlerinin anlamlı olarak arttığını rapor etmektedir. Hastalara gereksiz ileri tetkik yapılmaması için serum PSA değerine PRİ'den önce bakılmasını önermektedirler¹⁶.

Sistoskopi sonrası serum PSA değerinin benin protat hiperplazili (BPH) hastalarda daha fazla yükseldiğini gösteren çalışmalar varsa da Oesterling ve ark. yaptığı çalışmada sistoskopinin etkisinin olmadığını ileri sürmektedir^{4,7,17}. Prostat patolojilerini değerlendirmede kullanılan transrektal ultrasonografi (TRUS) sonrasında serum PSA değerinde anlamlı bir artış olmadığı belirtilmektedir⁴. Oesterling ve ark. TRUS eşliğinde yapılan prostat biyopsilerinde serum PSA değerinin anlamlı olarak arttığını göstermiştir⁷. Bu çalışmada prostat kanseri saptanan hastalarda 15 gün sonra, BPH saptanan hastalarda ise 17 gün sonra serum PSA değerinin eski seviyesine döndüğü bildirilmiştir. Prostatın transüretal rezeksiyonundan sonra PSA artışının BPH'li hastalarda 53 kat, prostat kanserli hastalarda ise 1.2 kat arttığı gösterilmiştir⁴. Prostatın transüretal rezeksiyonu sonrası PSA değerinin normal seviyeye inmesi için ise ortalama 18 gün geçmesi gerektiği saptanmıştır⁷.

Ejakülasyonun serum PSA değeri üzerindeki etkisine yönelik farklı yayınlar mevcuttur. Westphal ve ark.'nın çalışmasında ejakülatta yüksek PSA düzeyleri saptanırken tüm deneklerde ejakülasyon sonrası serum PSA düzeylerinde azalma saptanmıştır¹⁸. Ancak Kırkalı ve ark.'nın çalışmasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir¹⁹. Sonuç olarak bu çalışmalar genellikle genç yaş grubu deneklerde yapılmıştır ve bu grup erkeklerde ejakülasyonun minimal bir değişikliğe yol açtığı söylenebilir. Ancak bu yaş grubundaki minimal değişikliklerin de klinik bir önemi olmadığı açıktır.

Literatürdeki tüm çalışmalar değerlendirildiğinde çok yüksek düzeylerdeki prostat içi PSA'nın, prostatın bazal membranının bozulması sonucu seruma geçerek PSA değerlerinin kanser dışı durumlarda da yükseldiğini kanıtlamaktadır. Ancak serum PSA değerlerinin bu etkenler dışında metabolizmasına ve büyük oranda bağlı bulunduğu proteinlerin düzeylerindeki değişikliklere bağlı olarak da etkilenebileceğini düşünüyö-

ruz. Tariq ve ark. yaptığı çalışmada lifli diyetle beslenen hastalarda serum PSA değerinde düşme saptanmıştır²⁰. Yüksek yağlı diyet ile prostat kanseri arasında bağlantı olmasına karşın Tymchuk ve ark., düşük yağlı diyet ile beslenen hastalarda normal PSA değerine sahip olanların PSA değerlerinde değişim saptanmadığı ancak yüksek PSA değerine sahip olan üç hastanın PSA değerinde düşme olduğu, bunun da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir⁸. Shice ve ark. yağ kısıtlaması yapılmış, meyve, sebze ve lifli gıda tüketimi artırılmış diyetle beslenen ve dört yıl takip edilmiş hastaların kontrol grubuna göre serum PSA seviyesi ve prostat kanseri gelişimi arasında anlamlı ilişki bulamamıştır²¹. Prostat kanseri insidansının az olduğu Japonya'da batı tipi beslenmenin artmasıyla prostat kanserinde artış saptanmıştır. Bu artış yaşlı popülasyonun artışı, beslenme alışkanlığının değişmesi ve prostat kanseri taramalarının artmasıyla açıklanmıştır²². Urban ve ark. soya proteini ile beslenenlerde kan kolesterolünün düştüğünü ancak serum PSA seviyesi üzerine bir etkisinin olmadığını belirtmiştir²³. Üç hafta süreyle lykopene verilen hastalarda ise serum PSA seviyelerinde %17.5'e varan oranda düşüş saptanmıştır²⁴. Tokluk fazında insülin, proinsülin, C-peptid, Zn salınımı artar. Buna karşın glukagon, kortizol, epinefrin, norepinefrin salınımı azalır²⁵. Bu değişiklikler PSA'nın serumda ölçülebilir fraksiyonlarını kısa dönemli olarak değiştirebilir ve serum PSA düzeyini etkileyebilir. Ayrıca insülinin prostatta mitojenik aktiviteyi azaltabileceği belirtilmektedir⁸. Cushing hastalığı olan kadınlarda serum PSA düzeylerinde saptanan yükseklik bunu desteklemektedir²⁶. Biz de çalışmamızda prostat kanseri olmayan olgularda PSA seviyelerinde açlık değerlerine göre tokluk 1. saatte artış ve 2. saatte de azalma saptadık. PSA düzeylerinde açlık değerlerine göre bu dalgalanma insülinin tokluk sonrası yükselme ve yeniden normal değerlerine gelme zamanlarıyla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada yemek sonrası 2. saatte PSA düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir. Ancak serum PSA düzeylerinin ne kadar süre sonra ilk düzeyine döndüğü henüz bilinmemektedir. Ayrıca tokluk 1. saat kan örneklerinde anlamlı olmasa da bir yükselme bulundu. Bu bulguların izlenecek algoritmayı değiştirecek ölçülerde olmayışı nedeniyle tokluğun

PSA üzerindeki etkisi önemsenebilir. Ancak yine de sınırdaki olgularda kanserden şüphelenmeden veya invaziv bir girişime karar vermeden önce PSA'yı yükseltebilecek bu gibi durumlara dikkat edilmesinin daha doğru olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al:** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 17: 159, 1979.
- 2- **Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, et al:** Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*, 2: 89, 1981.
- 3- **Lilja H:** A kallikrein like serin protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*, 76: 1899, 1985.
- 4- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al:** Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*, 317: 909, 1987.
- 5- **Brawer MK:** Laboratory studies for the detection of carcinoma of prostate. *Urol Clin North Am*, 17: 759-767, 1990.
- 6- **Stamey TA:** PSA in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. *Monogr Urol*, 10: 49-50, 1989.
- 7- **Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al:** The effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of the prostate on serum prostate specific antigen concentration. *Urology*, 42: 3, 1993.
- 8- **Tymchuk CN, Tessler SB, Aronson WJ, et al:** Effect of diet and exercise on insulin, sex hormone-binding globulin, and prostate specific antigen. *Nutr Cancer*, 31: 127, 1998.
- 9- **Christensson A, Björk T, Nilsson O, et al:** Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100, 1993.
- 10- **Zhou MA, Prakash CT, Bluestein BI, et al:** Multiple forms of prostate specific antigen in serum: Differences in immunorecognition by monoclonal and polyclonal assays. *Clin Chem*, 39: 2483, 1993.
- 11- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al:** Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Eng J Med*, 317: 909, 1987.
- 12- **McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al:** Molecular forms of prostate specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology*, 45: 729, 1995.
- 13- **Howell SL:** The biosynthesis and secretion of insulin. In: Pickup J, *Textbook of Diabetes V*: 1, 2nd edition, Milan, Blackwell Science, 8: 1, 1997.
- 14- **Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE:** Inhibition of sex hormone-binding globulin in the human hepatoma (HepG2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab*, 67: 460-464, 1989.
- 15- **Brawer MK:** The effect of DRE in serum levels of PSA. *Arch Pathol Lab Med*, 112: 1110, 1998.
- 16- **Crawford ED, Schutz MJ, Clejan S, et al:** The effect of digital rectal examination on PSA levels. *JAMA*, 267: 2227, 1992.
- 17- **Romics I and Galamb L:** Changes in prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase concentration. *Eur Urol*, 21: 83, 1996.
- 18- **Westphal J, Heindenreich A, Zumbé J:** The impact of ejaculation on serum PSA. *J Urol*, 153: 464A, 1995.
- 19- **Kirkali Z, Kirkali G, Esen A:** Effect of ejaculation on prostate specific antigen levels in normal men. *Eur Urol*, 27: 292, 1995.
- 20- **Tariq N, Jenkins DJ, Vidgen E, et al:** Effect of soluble and insoluble diets on serum prostate specific antigen in men. *J Urol*, 168: 114, 2000.
- 21- **Shike M, Latkany L, Riedel E, et al:** Lack of effect of low-fat, high-fruit, vegetable diet on serum prostate-specific antigen of men without prostate cancer: results from a randomized trial. *J Clin Oncol*, 20(17): 3570-1, 2002.
- 22- **Sata F, Umemura T, Kishi R:** The epidemiology of prostate cancer-recent trends in prostate cancer incidence and mortality. *Gan To Kagaku Ryoho*, 28(2): 184-8, 2001.
- 23- **Urban D, Irwin W, Kirk M, et al:** The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *J Urol*, 165(1): 294-300, 2001.
- 24- **Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, et al:** Tomato sauce supplementation and prostate cancer: Lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med*, 227(10): 886-93, 2002.
- 25- **Sherwin RS:** Diabetes Mellitus. In: Bennett JC and Plum F (eds). *Cecil Textbooks of Medicine*, 6th edition. WB Saunders Company, pp: 1258-77, 1996.
- 26- **Mannetti L, Lupi I, Bogazzi F, et al:** Prostate specific antigen is increased in female patients with Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*, 25(9): 29-31, 2002.