

BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ, PROSTAT KANSERİ, PROSTATİT VAKALARINDA; SERUM VE PROSTATİK SEKRETTE PROSTATİK ASİT FOSFATAZ SEVİYELERİ

Dr. Özkan POLAT x
Dr. Azam DEMİRELxx
Dr. Yılmaz BAYRAKTAR xxx
Dr. Güray OKYAR xxxx

ÖZET :

Ekim-1989 ile Kasım-1990 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden 25 BPH'lı, 25 Prostatitli, 10 prostat kanserli toplam 60 vaka ile kontrol grubu olarak alınan 15 vakanın serum (s) ve prostatik sekrette (ps) prostatik asit fosfataz seviyeleri optimize standart metodla incelendi. Sonuçlar aşağıdaki gibi bulundu:

- Kontrol grubu: $s: 2.3 \pm 0.7$, $ps: 22057 \pm 2208$ U/L,
- BPH'lı grup: $s: 2.5 \pm 0.7$, $ps: 11595 \pm 1200$ U/L,
- Prostatitli grup: $s: 2.5 \pm 0.6$, $ps: 14576 \pm 1360$ U/L,
- Prostat kanserli grup: $s: 8.9 \pm 6.0$, $ps: 7327 \pm 840$ U/L,

Bu bulgular literatür verileriyle karşılaştırılarak, parametrelerin bu üç grup hastalığının tanısı ve tedavilerinin izlenmesindeki rolü incelendi.

GİRİŞ :

Belli yaş gruplarının sık görülen hastalıklarından olan Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve prostat enfeksiyonlarının erken tanısı, tedavinin programlanması ve tedavi sonrası izlenmesinde, özellikle noninvazif bir yöntem olması nedeniyle biyokimyasal çalışmalar ağırlık kazanmaktadır.

Enzimler, canlılarda kimyasal reaksiyonları katalize eden, hızlandıran ve kontrol eden protein yapısındaki spesifik maddelerdir. Bir enzimin normal seviyesi, bu enzimin mutad hücre yapım yıkım siklusu arasında serbest kalma hızı ile katabolizma ve itrah hızı arasındaki dengeyi yansıtır. Hücre proliferasyonu, yapım ve yıkımındaki hızlanma veya hücre harabiyeti genel olarak enzimin seviyesinde değişikliklere sebep olmaktadır.

Prostat bezinin en önemli enzimi asit fosfatazdır. Enzimin asıl sekresyon

x Atatürk Univ. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

xx Atatürk Univ. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Y. Doçenti

xxx Atatürk Univ. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Profesörü

xxxx Atatürk Univ. Tıp Fak. Üroloji Anabilim Dalı Doçenti

kaynağı prostat bezidir. Prostat kökenli asit fosfataz prostatik epitelden salgılanır. PH 5'de en aktif durumdadır. Lerner, 1953'de prostatik kökenli asit fosfatazın Tartarat tarafından inhibe edildiğini, formaldehit ile stabil olduğunu bildirmiştir (1,2).

Normalde prostat sekresyonundaki asit fosfataz prostat duktusları yolu ile drene olur. Dolayısıyla semende de yüksek konsantrasyonda bulunur. Asit fosfatazın fazlası idrarla atılır (3).

Bu çalışmada BPH, Prostat Kanseri ve Prostatit vakalarında, serum ve prostatik sekret PAP seviyelerinin kontrol grubuyla karşılaştırmalı bir çalışması yapılarak, bu hastalıkların tanı ve tedavisindeki rolleri incelenmiştir.

MATERYAL VE METOD:

Ekim-1989 ile Kasım-1990 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalına müracaat eden, 25 Benign prostat hiperplazili, 25 prostatitli, 10 prostat kanserli 60 vaka ile kontrol grubu olarak sağlıklı 15 vaka çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların öncelikle anamnezleri incelenip, sistem muayeneleri yapıldıktan sonra 3cc kan örneği alınıp Biyokimya laboratuvarına iletilir. Daha sonra rektal masajla petri kutularına prostat sekreti alındı. Öncelikle prostat sekretinin direkt mikroskopik incelemesini takiben sekret, otomatik pipetle özel tüplere yerleştirilip, tüplerin ağzı parafinle kapatıldıktan sonra biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Kr. Prostatit tanısında büyük büyültme alanında 5 ve daha fazla lökositin varlığı kriter olarak alındı.

Rektal muayeneden sonra, prostat kanseri düşünülen tüm vakalara transrektal Tru-cut iğne biopsisi yapıldı.

BPH ve prostat kanseri düşünülen tüm vakalara cerrahi girişim uygulandı ve çıkarılan spesmenlerin histopatolojik incelemesi yapıldı.

Medikal tedavi verilen prostatitli vakaların 11'i kontrole geldi. Bunlardan prostat sekret örnekleri, yukarıda belirtildiği şekilde tekrar çalışma kapsamına alındı.

Serum ve prostatik sekrette PAP tayini, optimize standart metodla ve ticari kit kullanılarak Hitachi 705 model otomatik analizatörle yapıldı.

BULGULAR :

Çalışma kapsamına alınan hastaların en genci 20, en yaşlısı 79 ve yaş ortalaması 50.3 idi. BPH'lı vakaların yaş ortalaması 74.9, prostat kanserli vakaların

65.4, prostatitli vakaların 33.2, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27.6 olarak tesbit edildi.

Prostatitli vakaların 19'unda prostat sekretinin direkt mikroskopik incelenmesinde her sahadaki lökosit sayısı 10'dan fazla, geri kalan 6'sında ise 5-10 arası bulundu. Medikal tedaviyi takiben kontrole gelen 11 vakanın ise lökosit sayısı 3'ün altındaydı.

Çalışma kapsamındaki BPH ve prostat kanserli tüm vakaların gerek biopsileri gerek operasyon materyallerinin histopatolojik incelemesi yapılarak tanıları kesinleştirildi. Whitmore sınıflaması kullanılarak Prostat kanserli vakaların tümünün Evre C ve D'de olduğu tesbit edildi.

Kontrol grubu olarak alınan normal 15 vakanın ortalama serum PAP seviyesi 2.3 ± 0.7 U/L ve ortalama prostatik sekret PAP seviyesi 22057 ± 2208 U/L olarak bulunmuştur.

BPH'lı 25 vakanın ortalama serum PAP seviyesi 2.5 ± 0.7 U/L, ortalama prostatik sekret PAP seviyesi 11595 ± 1200 U/L olarak tesbit edilmiştir. Şu halde, BPH'lı hastaların ortalama serum PAP seviyesinde kontrol grubuna göre önemli bir fark mevcut değilken ($p>0.05$), ortalama prostatik sekret PAP seviyeleri çok önemli fark göstermektedir ($p<0.001$).

Evre C ve D 10 prostat kanserli vakanın ortalama serum PAP seviyesi 8.9 ± 6.0 U/L, ortalama prostatik sekret PAP seviyesi ise 7327 ± 840 U/L olarak bulunmuştur. Buradada gerek serum gerekse prostatik sekret PAP seviyelerinin, kontrol grubuna göre çok önemli fark gösterdiği ortaya konulmuştur ($p<0.001$).

Prostatitli 25 vakanın ortalama serum PAP seviyesi 2.5 ± 0.6 U/L, ortalama prostatik sekret PAP seviyesi 14576 ± 1360 U/L'dir. Gene prostatitli vakaların serum PAP seviyesi kontrol grubuna göre önemli fark göstermezken ($p>0.05$) prostatik sekret PAP seviyesi çok önemli fark göstermektedir ($p<0.001$). (Tablo-1).

Tablo-1: Normal, BPH'lı, prostat kanserli, prostatitli vakaların serum ve prostatik sekretteki PAP seviyeleri ve istatistiksel karşılaştırmaları

Grup	n	PAP Seviyesi (U/L)	
		Serum	Prostat Sekreti
Normal	15	2.3 ± 0.7 (1.2-3.9)	22057 ± 2208 (18175-26125)
BPH	25	2.5±0.7(a) (1.2-3.6)	11595±1200 (b) (9050-14190)
Prostatit	25	2.5±0.6 (c) (1.3-3.4)	14576±1360 (d) (11096-16975)
Prostat Ca	10	8.9±6.0 (e) (1.7-18.0)	7327±840 (f) (6350-9010)

(Parantez içindeki rakamlar alt ve üst sınırları göstermektedir).

(a): Normal gruba göre önemsiz fark (t: 0.877, p>0.05)

(b): Normal gruba göre çok önemli fark (t: 19.474, p<0.001)

(c): Normal gruba göre önemsiz fark (t: 0.961, p>0.05)

(d): Normal gruba göre çok önemli fark (t: 13.304, p<0.001)

(e): Normal gruba göre çok önemli fark (t: 4.260, p<0.001)

(f): Normal gruba göre çok önemli fark (t: 20.303, p<0.001)

Çalışma kapsamındaki 25 prostatitli vakadan, medikal tedaviyi takiben kontrole gelen 11 vakanın prostatik sekret PAP seviyelerine tekrar bakılmıştır. Bu vakaların tedavi öncesi serum PAP seviyeleri normal olduğu için, tedavi sonrası serum PAP seviyelerinin tekrar incelenmesine gerek görülmemiştir. Bu vakaların prostatik sekretlerinin direkt mikroskobisinde lökosit sayısı 3'ün altında bulunmuştur.

Tedavi öncesinde prostatitli 11 vakanın postatik sekret PAP seviyesi, normal değerlere göre önemli derecede düşük bulunmuşken, tedavi sonrasında bu değerler normal sınırlara belirgin derecede yaklaşmıştır. (Tablo-2).

Tablo-2: Medikal tedavi takiben kontrole gelen 11 prostatitli vakanın tedavi öncesi ve sonrası prostatik sekret PAP seviyeleri

Grup	n	Prostatik Sekret PAP Seviyesi (U/L)	
		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Prostatit	11	13913±1570 (11096-16013)	19797 ± 1872 (17013-22950)

(Parantez içindeki rakamlar alt ve üst sınırları göstermektedir).

TARTIŞMA:

Çalışmamızda 25 BPH'lı, 25 Prostatitli, 10 prostat kanserli vakanın yanı sıra kontrol grubu olarak alınan 15 kişinin serum ve prostatik sekret prostatik asit fosfataz (PAP) seviyeleri optimize standart metodla ölçülmüştür.

Bruce ve arkadaşları (4) 1979'da 46 BPH'lı, 135 prostat kanserli vakada yaptıkları çalışmada, BPH'lı ve Evre A,B prostat kanserli vakaların serum PAP seviyesini normal sınırlarda bulurlarken, Evre C prostat kanserinde % 26.6, Evre D prostat kanserinde % 81.8 oranında yüksek bulunduğunu tesbit etmişlerdir.

Foti ve arkadaşlarının (5) 1977'de yaptıkları çalışmada BPH'lı hastalarda serum PAP seviyesi normal bulunurken, intrakapsüler olarak kabul edilen Evre A prostat kanserinde % 12, Evre B prostat kanserinde % 15, ekstrakapsüler kabul edilen Evre C'de % 29, Evre D prostat kanserinde ise % 60 oranında serum PAP seviyeleri yüksek bulunmuştur.

Bu konuda yapılan diğer çalışmalar; metastatik vakalarda serum PAP seviyesinin % 52.7 oranında yükseldiği (6), evre D prostat kanserlerinde % 22-80 oranında arttığı (7) şeklindedir.

Salo ve arkadaşlarının 1990'da 247 vaka üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise, özellikle radyoimmunoassay metod kullanıldığında, serum PAP seviyesinin BPH'lı hastalarda intrakapsüler kanser ve normal gruba göre önemli derecede yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca BPH'lı grupta operasyon sırasında çıkarılan hiperplastik dokunun ağırlığı ile PAP konsantrasyonu arasında korelasyon gözlemlendiği ifade edilmiştir (10).

BPH, prostat kanseri ve kronik prostatitlerde prostatik sekret PAP seviyesi ile ilgili olarak Kent ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, prostat kanserinde prostatik sekret PAP seviyesinin düştüğü bildirilmektedir. Prostat kanserinde prostatik sekret PAP konsantrasyonu yeterli sirkülatuar androjen miktarının bulunmasına bağlıdır. Histolojik çalışmalar prostat kanserinin genellikle androjen salgılayan epitelden kaynaklandığını göstermiştir. Ancak prostat kanserinde düşük sekret PAP seviyesi, androjen seviyesinin düşüklüğü ile izah edilememektedir. Zira bu vakaların serum testosteron seviyeleri normal bulunmuştur. bu çalışmada; prostatik sekret PAP seviyesi, normal grupta 29200 ± 17000 sigma ü/ml, BPH'lı grupta 19500 ± 10000 sigma ü/ml, prostat kanserli grupta 4640 ± 5290 sigma ü/ml, kronik prostat enfeksiyonlarında 16700 ± 17300 sigma ü/ml olarak tesbit edilmiştir. Buradan anlaşılabileceği gibi prostat kanserinde daha belirgin olmak üzere BPH ve kronik prostat enfeksiyonlarında, normal gruba göre prostatik sekret PAP seviyesi düşme göstermektedir (8).

Yapılan çalışmalarda; malign hücrelerin, asit fosfataz sentez kabiliyetlerinin azaldığı ortaya konulmuştur (8,14,15,16).

Reif ve arkadaşlarının 1973'de yaptıkları bir başka çalışmada da malign dokuda prostatik asit fosfataz aktivitesinin hiperplastik dokuya göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (9).

Prostat kanserlerinde prostatik sekret PAP seviyesinin düşmesine rağmen özellikle metastatik vakalarda serum PAP seviyesindeki yükselme, prostat dokusundaki duktal obstrüksiyona bağlı olarak enzimin sirkülasyona fazla miktarda karışmasıyla izah edilebilir (10).

Boström ve Andersson'un yaptıkları bir araştırmada semendeki PAP seviyesinin kronik prostatitli vakalarda anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (11). Bu durum Cockett ve arkadaşlarının 1977'de yaptıkları çalışmada da ifade edilmiştir (12). Ayrıca enfeksiyonun iyileşmesinin sekretuar fonksiyonlarda düzelme sağladığını belirtmişlerdir.

Bizim çalıştığımız gruplarda serum PAP seviyesinin normal değeri olarak kitlerini kullandığımız Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica firmasının prospektüsünde verilen 1.5 - 4.0 U/L kabul edilmiştir.

Çalışmamızda, BPH ve Kr. Prostatitli hastalarımızın tümünde serum PAP seviyesi normal sınırlarda bulunmuştur. Prostat kanserli vakaların ortalama serum PAP seviyesi ise önemlilerceden yüksek olarak tesbit edilmiştir. Bu vakaların tümü Evre C ve D olan hastalardır. Bu bulgular literatür ile uyusmaktadır (4,5,6,7,13).

Yaptığımız çalışmada prostatik sekret PAP seviyesini; kontrol grubunda 22057 ± 2208 U/L, Kr. Prostatit'de 14576 ± 1360 U/L, BPH'da 11595 ± 1200 U/L, Prostat kanserinde 7327 ± 840 U/L olarak tesbit ettik. Bu sonuçlar; öncelikle prostat kanserli vakalarda olmak üzere, tüm çalışma gruplarında prostatik sekret PAP seviyesinin normal gruba göre belli oranlarda ve önemlilerceden düştüğünü ortaya koymuştur. Bu durum da literatürde bu konuda bulunan az sayıdaki yayınları desteklemektedir (8,9,11,12).

Çalışma kapsamındaki 25 Kr. Prostatitli vakadan medikal tedaviyi takiben kontrole gelen 11 vakanın prostatik sekret PAP seviyeleri tekrar çalışıldığında, tedavi sonrasında prostatik sekret PAP seviyesinin yükseldiği ve normal sınırlara yaklaştığı tesbit edilmiştir. Bu durum, enfeksiyonun iyileşmesinin sekretuar fonksiyonlarda düzelme sağladığına ilişkin yayınlarla uyumludur (11,12).

Sonuç olarak; BPH'lı, prostat kanserli ve Kr. Prostatitli vakaların prostatik sekret PAP seviyelerini normale göre belirli oranlarda önemli derecelerde düşük olduğu, bunların içinden sadece prostat kanserli vakaların serum PAP seviyelerinin yüksek olduğu, ayrıca prostatitli vakalarda etkili medikal tedaviyi takiben prostatik sekret PAP seviyesinin normale yükseldiği ortaya konulmuştur.

SUMMARY:

PAP LEVELS MEASURED IN SERUM AND PROSTATIC SECRETIONS, IN CASES OF BENIGN HYPERPLASIA, CANCER AND INFLAMMATION OF THE PROSTATE GLAND.

PAP measurements in serum (s) and prostatic secretions (ps) were investi-

gated during a one-year-period (1990) in 25 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), 25 cases of prostatitis and 10 cases of prostatic cancer and 15 healthy persons serving as the control group.

The PAP levels were as follows:

- the control group : s: 2.3 ± 0.7 , ps: 22057 ± 2208 U/L,
- the BPH group : s: 2.5 ± 0.7 , ps: 11595 ± 1200 U/L,
- the prostatitis group : s: 2.5 ± 0.6 , ps: 14576 ± 1360 U/L,
- the prostatic cancer group: s: 8.9 ± 6.0 , ps: 7327 ± 840 U/L

Our findings were compared with previous studies and were seen to reveal similar results.

KAYNAKLAR:

1. Coffey, D.S.: The Biochemistry and Physiology of the prostate and seminal vesicles. Campbell's Urology. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986, Vol. 1, s: 233-274.
2. Kendi, S.: Prostat Tümörleri. Prostat ve Hastalıkları, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1980, s: 66-96.
3. Aras, K., Erşen, G.: Klinik Biyokimya. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara, 1975, s: 346-367
4. Bruce, A.W., Mahan, D.E., Morales, A., Clark, A.F., Belville, W.D.: An Objective look at acid phosphatase determinations. Br. J. Urol., 51: 213-217, 1979
5. Foti, A.G., Cooper, J.F., Herschman, H., Malvaez, R.R.: Detection of prostatic cancer by Solid-phase Radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. J. Of. Med., 297: 1357-1361, 1977.
6. Ferro, M.A., Barnes, I., Roberts, J.B., Smith, P.J.: Tumour markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. Br. J. Urol., 60 (1): 69-73, 1987.
7. Fischer, D.R., Gevers, W., Klerk, J.N., Kühn S.: The histochemical behaviour, electrophoretic mobility and distribution in cell fractions of acid phosphatase isozymes in prostatic cancer and benign prostate hyperplasia. Int. Urol. Nephrol., 11 (2): 111-118, 1979.
8. Kent, J.R., Hill, M., Bischoff, A.: Acid phosphatase content of prostatic exprimate from patients with advanced prostatic carcinoma: A potential prognostic and therapeutic index. Cancer, 25: 858-862, 1970.
9. Reif, A.E., Schliesinger, R.M., Fish, C.A. et al. Acid phosphatase isozymes in cancer of the prostate. Cancer, 31: 689-699, 1973.

10. Salo, J.O., Rannikko, S., Haapiainen, R.: Serum Acid Phosphatase in patients with localised prostatic cancer, benign prostatic hyperplasia or normal prostates. *Br. J. Urol.*, 66: 188-192, 1990.
11. Boström, K., Andersson, L.: Creatine phosphokinase relative to acid phosphatase, lactate dehydrogenase, zinc and fructose in human semen with special reference to chronic prostatitis. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5: 123-132, 1971.
12. Sertçelik, N.: Semen Analizi ve diğer laboratuvar araştırmaları. *Erkek İnfertilitesi. Ünal Ofset Matbaası, Ankara*, 1983, s: 77-86.
13. Haapiainen, R.K., Permi, E.J., Rannikko P.E.J. et al. Prostate Tumour Markers as and Aid the staging of prostatic cancer. *Br. J. Urol.* 65: 264-267, 1990.
14. Kirchheim, D., Gyorkey F., Brandes, D. et al.: Histochemistry of the normal, hyperplastic and neoplastic human prostate gland. *Invest. Urol.*, 1: 403-421, 1964.
15. Parkin, L., Bylsma, G., Torre, A.V., Drew, D., Madden, R.J.: Acid phosphatase in carcinoma of the prostate in man. *J. Histochem. cytochem.*, 12: 288-293, 1964.
16. Woodward, H.Q., Dean, A.L.: Significance of phosphatase findings in carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 57: 158-171, 1947.