

SERUM TOTAL VE PROSTATİK ASİT FOSFATAZ VE ÜRİNER HİDROKSİPROLİN DÜZEYLERİNİN PROSTAT KANSERLİ HASTALARDA TANISAL ÖNEMİ

Cem İpekcan*, Atila Tatlışen**, Hatice Paşaoğlu***,
Mustafa Karacagil**, İbrahim Gülmez**

Özet: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak prostat kanseri tanısı konan 19 hastada serum total ve prostatik asit fosfataz ve bunların 15'inde üriner hidroksiprolin düzeylerinin tanisal önemi araştırıldı. Serum total ve prostatik asit fosfataz düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken, metastazlı hastalarla metastaz göstermeyenler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Üriner hidroksiprolin düzeyleri kemik metastazlı veya metastazsız hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermedi.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, asit fosfataz, üriner hidroksiprolin

The diagnostic significance of the levels of serum total and prostatic acid phosphatase and urinary hydroxyproline in the patients with prostatic cancer

Summary: The diagnostic significance of the levels of serum total and prostatic acid phosphatase is investigated in 19 patients with prostatic cancer in the Urology Department of Erciyes University Medical Faculty. In 15 of them urinary hydroxyproline levels were also evaluated. Serum total and prostatic acid phosphatase levels were significantly elevated in patients compared to controls, whereas there was no significant difference when patients with and without metastasis compared. Urinary hydroxyproline levels did not show any significant difference when patients with or without bone metastasis and controls are compared.

Key words: Prostatic cancer, acid phosphatase, urinary hydroxyproline

Prostat epitel hücresinde yapılan asit fosfataz normalde seminal sıvıya sekrete edilir, çok azı dolaşıma katılır. Prostat kanserinde prostatik asit fosfatazın yüksek oluşunun nedeni, üretilen fazla enzimin duktal sistemle ilişkisinin kaybı yüzünden doğrudan dolaşıma katılmasıdır (3,8). Bir glikoprotein olan asit fosfatazın prostatik bölümü izole olarak ölçülebilir. Normal erişkin erkek serumunda total asit fosfataz 4.8-13.5 U/L, prostatik asit fosfataz ise 3.8 U/L'nin altındadır. Prostatik asit fosfataz prostat kanserinin erken evrelerinde % 10-30, ileri evrelerinde % 60-75 oranında yüksek bulunabilir (2,3,7).

* Kayseri Devlet Hastanesi Üroloji Uzmanı

** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Hidroksiprolin kollajendeki polipeptik zincirlerini oluşturan aminoasitlerden biri olup vücudun hidroksiprolin içeriğinin üçte ikisi kemik matriksindedir. Hidroksiprolinin üriner atılımı kemik matriksi döngüsünün güvenilir bir göstergesidir. Herhangi bir tümör kemiğe metastaz yaptığında dolaşıma salınan hidroksiprolin karaciğerde metabolize edilir veya idrarla atılır. Bu nedenle prostat kanserinin kemik metastazı yaptığı durumlarda hidroksiprolinin üriner atılımının artmasının beklendiği ve bu bulgunun tümör belirleyicisi olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (6,9,10).

Kliniğimizde prostat kanseri tanısı konan hastalarda serum total ve prostatik asit fosfataz ve üriner hidroksiprolin düzeylerini saptayarak bu tetkiklerin tanısal önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada anabilim dalımızda tanısı histopatolojik olarak konulan 19 prostat kanserli hastada tedavi öncesi serum total ve prostatik asit fosfataz ölçümü, bunlardan onbeşinde ayrıca üriner hidroksiprolin ölçümü yapıldı. Asit fosfataz değerleri için kontrol grubunu yaşları 39-77 arasında değişen malign olmayan ürolojik hastalıkları olan 19 kişi oluşturdu. Yirmidört saatlik idrarda hidroksiprolin değerleri için yaşları 47-76 arasında değişen malign olmayan ürolojik hastalıkları olan 10 kişi kontrol grubun oluşturdu.

Asit fosfataz için kan örnekleri rektal tuşeden en az 48 saat sonra alındı. Serum total ve prostatik asit fosfataz tayinleri hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı'nda paranitrofenil fosfat tekniği (5) ile yapıldı. Kemik metastazları için direkt üriner sistem grafilerine ek olarak altı hastaya kemik sintigrafisi yaptırıldı. Hidroksiprolin ölçümü için hastalar ve kontrol grubundaki kişilerden 24 saatte idrarlar toplanıp miktarlar ölçüldükten sonra bir tüp alınarak sonradan ölçümde kullanılmak üzere -20 °C'de dondurularak saklandı. Daha sonra hastanemiz Biyokimya Laboratuvarı'nda bu idrarlarda hidroksiprolin ölçümü yapıldı (1).

Hasta ve kontrol gruplarında total ve prostatik asit fosfataz değerleriyle 24 saatlik idrarlarda hidroksiprolin miktarlarının karşılaştırılması Mann-Whitney U testiyle yapıldı. Metastatik kanserli olan ve olmayan prostat kanserli hastalarda total ve prostatik asit fosfataz düzeylerinin değerlendirilmesi için kesin ki-kare testi kullanıldı (12).

Bulgular

Prostat kanserli hastalar ve kontrol grubundaki total asit fosfataz değerleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik bulunmuştur.

Tablo I. Hasta ve Kontrol Gruplarında Total Asit Fosfataz Değerleri (U/L)

	n	Aralık	Ortanca
Hasta Grubu	19	4.0 - 22.0	8.2
Kontrol Grubu	19	4.0 -9.6	5.4

U=314, p<0.05

Prostat kanserli hastalar ve kontrol grubundaki prostatik asit fosfataz değerleri Tablo II'de gösterilmiştir. Hastalarda prostatik asit fosfataz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo II. Hasta ve Kontrol Gruplarında Prostatik Asit Fosfataz Değerleri (U/L)

	n	Aralık	Ortanca
Hasta Grubu	19	0.3 - 4.9	1.6
Kontrol Grubu	19	0.3 - 0.8	0.5

U=275.7, p<0.05

Tümör metastazı gösterilemeyen sekiz hastanın ikisinde (% 25), metastazlı 11 hastanın üçünde (% 27.3) total asit fosfatazın normal değerlerin üzerinde olduğu görülmüştür. Prostatik asit fosfataz ise metastazsız sekiz hastanın ikisinde (% 25), metastazlı 11 hastanın dördünde (% 36.4) normal sınırların üzerinde bulunmuştur. total ve prostatik asit fosfataz değerleri metastazlı ve metastazsız hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir (p>0.05).

Kemik metastazı gösterilemeyen on hastamızın 24 saatlik idrarlarında hidroksiprolin miktarı 4.0-12.7 mg arasında değişmektedir. Kontrol grubunu oluşturan kişilerde ise bu değer 3.4-13.1 mg arasındadır. Bu iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo III).

Tablo III. Kemik Metastazsız Prostat Kanseri Hastalar ve Kontrol Grubunda 24 Saatlik idrar Hidroksiprolin Değerleri (mg/gün)

	n	Aralık	Ortanca
Kemik Metastazsız Hastalar	10	4.0 - 12.7	9.1
Kontrol Grubu	10	3.4 - 13.1	5.7

U=30, p>0.05

Kemik metastazlı prostat kanserli beş hastanın 24 saatlik idrarlarında hidroksiprolin miktarları 4.8-16.4 mg arasında değişmektedir. Kemik metastazlı hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo IV).

Tablo IV. Kemik Metastazlı Prostat Kanseri Hastalar ve Kontrol Grubunda 24 Saatlik idrar Hidroksiprolin Değerleri (mg/gün)

	n	Aralık	Ortanca
Kemik Metastazlı Hastalar	5	4.8 - 16.4	8.7
Kontrol Grubu	10	3.4 - 13.1	5.7

U=38, p>0.05

Kemik metastazlı ve metastazsız prostat kanserli hastaların 24 saatlik idrarlarında hidroksiprolin miktarları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo V).

Tablo V. Kemik Metastazlı ve Metastazsız Hastalarda 24 Saatlik İdrar Hidroksiprolin Değerleri (mg/gün)

	n	Aralık	Ortanca
Kemik Metastazlı Hastalar	5	4.8 - 16.4	8.7
Kemik Metastazsız Hastalar	10	4.0 - 12.7	9.1

U=38, p>0.05

Tartışma

Asit fosfataz prostat kanseri için ilk bulunan tümör belirleyicilerinden biri olup tedavinin düzenlenmesinde de çok yararlı bir biyokimyasal tetkiktir (3,4). Asit fosfataz başka hastalıklarda da yüksek olabileceğinden prostatik asit fosfatazın kullanılması bu tümör belirleyicinin tanısal değerini artırmıştır (3). Prostat kanserli hastalarımızın enzimatik metotla ölçülen total asit fosfataz değerlerinden beşi, prostatik asit fosfataz değerlerinden altısı normal değerlerin üzerindedir. Bu değerler tamamı normal sınırlar içerisindeki kontrol grubu total ve prostatik asit fosfataz değerlerine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ancak yüksek asit fosfataz değerleri metastatik kanser tanısı için zorunlu ve yeterli olmayıp metastatik hastalıkta asit fosfataz % 40 normal bulunabilmektedir (3). Yüksek asit fosfataz düzeyi olan altı hastamızın dördünde metastaz bulunmuştur. Radioimmunoassay metodu, kullandığımız enzimatik metotla göre daha hassas olup enzimatik yolla normal bulunan değerlerin gerçekte daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,11).

Buamah ve arkadaşları (2) prostat kanserli hastalarda prostatik asit fosfataz yüksekliğini erken evrelerde % 27 oranında bulurken, prostat dışına yayılım olduğunda bu oranı % 62'ye çıktığını bildirmişlerdir. Salo ve arkadaşları (11) ise prostatik asit fosfatazın prostat kanserinin erken evrelerinde tanı için yeterli bir test olmadığını, normal bulunsa bile metastazın ekarte edilemeyeceğini ileri sürmüşlerdir. Metastazlı prostat kanseri bulunan hastalarımızda total asit fosfataz % 25, prostatik asit fosfataz % 36.4 oranında yüksek bulunmuştur. Ancak bu yükseklik metastazsız gruba göre anlamlı farklılık göstermemiştir. Bulgularımıza göre duyarlılığı düşük olmakla beraber total ve prostatik asit fosfataz düzeylerindeki artış prostat kanseri için tümör belirleyici olarak kullanılabilir. Metastaz yönünden duyarlılığın daha iyi ortaya konabilmesi için daha geniş hasta serileri gerekmektedir.

Üriner hidroksiprolin düzeylerinin kemiğe metastaz yapan malign hastalıklarda bir tümör belirleyici olarak kullanılabileceğini bildiren Hopkins ve arkadaşları (6) kemik tutulumlu prostat kanseri için de böyle bir belirleyiciye ihtiyaç olduğunu ileri sürmüşlerdir. Mooppan ve arkadaşları (9) evre D prostat kanserli hastalarda üriner hidroksiprolin düzeyini benign prostat hiperplazili hastalara göre anlamlı ölçüde yüksek bulmuşlardır. Yazarlar üriner hidroksiprolinin hastalığın evrenmesinde, takipte ve tedavinin değerlendirilmesinde yararlı bir tümör

belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir. O'Brien ve arkadaşları (10) kemik metastazı olan 16 prostat kanserli hastada üriner hidroksiprolin değerleriyle tedaviye klinik cevabı karşılaştırmışlar ve üriner hidroksiprolin düzeyleriyle klinik cevabı uyumlu bulmamışlardır. Bu nedenle yazarlar hastaların klinik takibinde üriner hidroksiprolin düzeylerinin yararlı bir tümör belirleyici olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Kemik metastazı olan prostat kanserli hastalarımızda üriner hidroksiprolin düzeyleri tek tek yüksek görülmekle birlikte kemik metastazı bulunmayan hastalar ve kontrol grubuna göre istatistik olarak anlamlı fark göstermemiştir. Hasta sayısının az oluşu bu sonuçta etkili olabileceği için üriner hidroksiprolin prostat kanserli hastalarda tümör belirleyici olarak yerinin daha geniş serilerde araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Bergman I, Loxley R: Two improved and simplified method for spectrophotometric determination of hydroxyproline. *Anal Chem* 35:1961-1965, 1963.
2. Buamah PK, Johnson P, Skillen AW: Comparative study of the clinical usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in prostatic disease. *Br J Urol* 62:581-583, 1988.
3. Catalona WJ, Scott WW: Carcinoma of the prostate. In Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA (eds): **Campbell's Urology**. WB Saunders Company, Philadelphia 1986, pp 1463-1534.
4. Fossa SD, Skinnigrud A, Kaallus O, Engeset A: Prostatic acid phosphatase in serum and bone marrow in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 55:306-311, 1983.
5. Frankel S: Enzymes. In Frankel S, Reitman SMI, Sonnenwirth AC (eds): **Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis**. CV Mosby Company, Saint Louis 1970, pp 112-113.
6. Hopkins SC, Nissenkorn I, Palmieri GMA, et al: Serial sport hydroxyproline/creatinine ratios in metastatic prostatic cancer. *J Urol* 129:319-323, 1983.
7. Johnson DE, Swanson DA, Von Eschenbach AC: Tumors of the genitourinary tract. In Smith DR (ed): **General Urology**. Lange Medical Publications, California 1984, pp 306-404.
8. Lange PH: PAP and PSA in the diagnosis and management of cancer of the prostate. In Wein AJ, Malkowicz SB (eds): **Cancer of the Prostate**. Part II, Co Med Communications, Philadelphia 1989, pp 24-29.
9. Mooppan MMU, Wax SH, Kim H, et al: Urinary hydroxyproline excretion as a marker of osseous metastasis in carcinoma of the prostate. *J Urol* 123:694-696, 1980.

10. O'Brien WM, Lynch JH: Hydroxyproline as a marker for following patients with metastatic prostate cancer. **J Urol** 139:66-68, 1988.
11. Salo JO, Rannikko S: The value of acid phosphatase measurements in predicting extraprostatic cancer growth before radical prostatectomy. **Br J Urol** 62:439-442, 1988.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: **Biyoistatistik**. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara 1989.