



Cerrahi Stresin Serum Prostat Spesifik Antijen Düzeyine Etkisi

The Effect of Surgical Stress on Serum Prostate Specific Antigen Level

Mehmet Karabakan¹, Binhan Kağan Aktaş², Süleyman Bulut², Cevdet Serkan Gökkaya², Cüneyt Özden², Mehmet Murat Baykam², Ali Memiş²

¹Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzincan, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Akut stres yaratan invaziv cerrahi girişimler hastalarda immünolojik ve hormonal değişikliklere yol açabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda kronik bypass, myokard infarktüsü sonrası serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerinde artış görülmüştür. Çalışmamızda cerrahi stresin serum PSA düzeyi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Çalışmamıza açık böbrek taşı cerrahisi geçiren ve PSA'yı yükseltecek herhangi bir enfeksiyöz prostat hastalığı veya prostat kanseri bulunmayan 33 hasta dahil edildi. Hastaların pre-op ve post-op 3. gün serbest (s-) ve total (t-) PSA değerleri, serum lüteinleştirici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), s- ve t-testosteron, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, albümin, ferritin düzeyleri çalışıldı. İstatistiksel analiz Wilcoxon signed ranks testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 53,9±8 (40-66) idi. s- ve t-PSA, LH değerleri hariç tüm değerler post-op dönemde bazal döneme göre anlamlı değişmiştir. Cerrahi girişim sonrası endokrin cevapta CRP, fibrinojen, ferritin ve ESR gibi akut faz reaktanlarının serum seviyeleri yükselmektedir. Ancak bu çalışmada akut faz reaktanlarının aksine olarak s-, t-testosteron, albümin ve FSH düzeyleri post-op azalmıştır.

Sonuç: Bulgularımıza göre akut cerrahi stresin serum PSA düzeyini etkilemediği saptandı. (JAREM 2015; 5: 22-4)

Anahtar Sözcükler: Cerrahi stres, PSA, testosteron

ABSTRACT

Objective: Invasive surgical interventions creating acute stress may give rise to immunological and hormonal disturbances in patients undergoing surgery. Previous studies reported elevations in serum prostate-specific antigen (PSA) level following coronary bypass and myocardial infarction. The current study aims to investigate the effect of surgical stress on serum PSA level.

Methods: Thirty-three patients who underwent open renal stone surgery, without any known infectious prostatic disorder or prostate cancer that may elevate serum PSA level, were included in the study. In all patients, serum levels of total and free PSA (tPSA and fPSA), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), total and free testosterone, C-reactive protein (CRP), fibrinogen, albumin, and ferritin and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were measured both at baseline and post-operative day 3. Wilcoxon signed-rank test was used for the statistical analysis.

Results: The mean age of patients was 53.9±8 (40-66). The mean baseline and post-operative levels of the measured serum parameters are given in Table 1. All of them differed significantly between baseline and post-operative day 3, except for LH, tPSA, and fPSA. CRP, fibrinogen, ferritin, and ESR are known as acute phase reactants of the post-operative endocrine response. However, serum total and free testosterone levels, albumin, and FSH decreased on the contrary acute phase reactants in the present study.

Conclusion: According to our results, serum PSA level was not affected by acute surgical stress. (JAREM 2015; 5: 22-4)

Keywords: Surgical stress, PSA, testosterone

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA) 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinden bir serin proteaz olup fizyolojik görevi seminal koagulumun lifefaksiyonudur (1). PSA (Human kallikrein 3), androjen regülasyonu altında primer olarak prostat asiner hücreleri ve duktal epitelinden eksprese olmaktadır (2-4). Semende serumdan yaklaşık 100 kat daha fazla bulunmaktadır (2, 3). PSA, erkeklerin kanında normalde düşük seviyelerde (<4 ng/mL) bulunur ve serum PSA serbest formda dolaşan küçük bir kısmı (sPSA) dışında çoğunlukla proteaz inhibitörleri ile bağlıdır (2).

Prostat spesifik antijen prostatta ilk defa 1970 yılında serumda (5), seminal plazmada ise 1971 yılında (6) tanımlanmışken pros-

tat dokusunda PSA purifikasyonu 1979'da gerçekleştirilmiştir (7). Serumda PSA ölçümü 1980 yılında yapılmış (8) ve prostat kanseri izleminde kullanın için 1986 yılında FDA onayı almıştır.

Başlangıçta PSA'nın erkeklere özgü spesifik marker olduğu düşünülse de, daha sonraki çalışmalarda erkeklerde ve kadınlarda prostatik olmayan dokularda da steroid hormonları tarafından up-regüle olduğu gösterilmiştir (3).

Bruchovsky ve Wilson'un prostattaki ana androjenin dihidrotestosteron (DHT) olduğunu göstermesini takiben, periferel testosteron düzeyi düşmeden prostatın küçültülebileceğini gösterdiler ve bu şekilde finasterid tedavisi geliştirilmiştir (1).



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Mehmet Karabakan, Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Erzincan, Türkiye
Tel: +90 553 508 13 67 E-posta: mkarabakan@yandex.com

Geliş Tarihi / Received: 03.07.2014 **Kabul Tarihi / Accepted:** 05.08.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 15.01.2015

© Telif Hakkı 2015 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2015 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2014.533

Tablo 1. Pre-op ve post-op veriler

	Pre-op	Post-op	*p
tPSA	1,4±2,1	1,6±2	0,561
sPSA	0,46±0,61	0,41±0,43	0,486
sTestosterone	7,43±3,12	5,78±3,02	0,010
tTestosterone	3,29±1,37	2,49±1,47	0,006
LH	5,76±3,34	6,11±3,19	0,531
FSH	7,32±5,25	7,01±6,44	0,004
CRP	3,6±4,44	26,07±45,83	<0,001
Fibrinojen	372,31±110,29	528,57±142,20	<0,001
Ferritin	83,37±64,00	172,48±146,91	<0,001
ESR	12,97±19,36	26,20±24,62	0,001
Albumin	36,24±6,54	32,37±9,14	0,001

*Wilcoxon signed-rank test, p<0,05 anlamlı olarak değerlendirildi.
tPSA: total PSA; sPSA: serbest PSA; sTestosterone: serbest testosteron;
tTestosterone: total testosteron; LH: lüteinleştirici hormon; FSH: folikül stimüle edici; CRP: C-reaktif protein; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı

Serum testosteron ve PSA düzeyine cerrahi stresin etkisi konusunda yapılan bazı çalışmalarda, stresin bazı seksüel hormonların salgılanması üzerinde etkilerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (9, 10). Akut stres yaratabilecek invaziv girişimler ile hastada immünolojik ve hormonal değişiklikler görülmektedir (9, 11, 12).

Ratlarda yapılan çalışmada cerrahi girişim uygulanması sonrasında oluşan strese bağlı serum testosteron düzeyinde düşüş olduğu (9), yine son dönemde yapılan başka bir çalışmada da kronik bypass yapılan 24 hastanın ilk 6 gün boyunca PSA ölçümleri yapılmış ve tPSA düzeyinde anlamlı yükselme izlenmiş (13). Bazı çalışmalarda ise kardiyopulmoner bypass, akut myokard infarktüsü gibi kardiyovasküler stresin de PSA düzeyinde dalgalanmalar yapabileceği saptanmıştır (14).

Bizde çalışmamızda cerrahi stresin erken dönemde serum testosteron ve PSA düzeyi üzerine olan etki ve ilişkisini değerlendirdik.

YÖNTEMLER

Çalışmaya açık böbrek taşı cerrahisi geçiren, orta ve yüksek alt üriner sistem semptomları olmayan, üretral kateterizasyon uygulanmayan 33 hasta dâhil edildi. Beş-alfa redüktaz inhibitörü ve/veya testosteron preparatı ya da diğer hormonal etkili ilaç kullanmayan, ürogenital sistem malignitesi ve daha önce prostat cerrahisi, sistektomi ya da diğer pelvik cerrahi öyküsü olan, yakın zamanlı prostat biyopsisi ya da herhangi bir nedenle kolonoskopi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. PSA yüksekliği bulunan hastalardan prostat biyopsi patolojisi benign olanlar çalışmaya dâhil edildi.

Tüm hastaların pre-op ve post-op 3. gün serbest (s-) ve total (t-) PSA değerleri, serum lüteinleştirici hormon (LH), folikül stimüle edici hormon (FSH), s- ve t-testosteron, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, fibrinojen, albümin, ferritin düzeyleri çalışıldı.

Hastaların PSA, sPSA, Testosteron ve LH düzeyi ölçümlerinin radyoimmünoassay yöntemiyle UniCel® Dxl 800 Immunoassay System (Beckman Coulter, Inc. California, USA) cihazı. Çalışmaya ilgili olarak hasta onamları alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) (SPSS, Chicago, IL, USA) Version 15.0 programı kullanıldı.

Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılarak pre-op ve post-op değerler karşılaştırıldı. P<0,05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları 53,9±8 (40-66) idi. Pre-op tPSA: 1,4±2,1 (0,16-9,70), sPSA: 0,46±0,61 (0,08-3,19), tTestosteron: 3,29±1,37 (0,76-6,55), sTestosteron: 7,43±3,12 (0,20-14,80), CRP: 3,6±4,44 (0,50-18,00), LH: 5,76±3,34 (1,46-14,80), FSH: 7,32±5,25 (1,37-25,80) olarak saptandı.

Hastaların post-op tPSA: 1,6±2 (0,17-7,34), sPSA: 0,41±0,43 (0,09-2,24), tTestosteron: 2,49±1,47 (0,66-6,83), sTestosteron: 5,78±3,02 (0,19-12,00), CRP: 26,07±45,83 (0,70-212,00), LH: 6,11±3,19 (1,96-16,60), FSH: 7,01±6,44 (0,08-30,00) olarak saptandı.

Sonuçları değerlendirdiğimizde cerrahi stres sonrası erken dönemde tPSA düzeyinde artış ve serum sPSA düzeyinde düşüş izledik fakat farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. tTestosteron ve sTestosteron düzeylerinde anlamlı değişiklik (p=0,006), (p=0,010) saptandı. Serum LH düzeyinde ise artış görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 1).

Cerrahi girişim sonrası akut endokrin cevapta akut faz reaktanları olarak bilinen CRP, fibrinojen, ferritin ve sedimentasyonda anlamlı yükseliş görülürken serum albümin düzeyinde anlamlı düşüş izlendi.

TARTIŞMA

Traum ve cerrahiye karşı stres yanıt sırasında çeşitli endokrin, metabolik ve immünolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu yanıt ve reaksiyon bir seri otonom, nöroendokrin ve metabolik yanıt olarak anlaşılır. Cerrahi alandan kalkan uyarılar hipotalamik-hipofizer hormon sekresyonunu ve sempatik sistemi aktive ederek kortizol ve katekolaminler gibi katabolik hormonların salınımını artırırken, insülin ve testosteron gibi anabolik hormonların salınımını azaltırlar (10). LH hormonu anterior hipofizden gonadotropinler tarafından salınır (15) ve testisin interstisyel leyding hücrelerinden Testosteron salınımında rol alır.

Janson ve ark. (11) öğrenciler üzerinde yaptıkları bir çalışmada sınav stresi ile serum LH düzeylerinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Almeida ve ark. (16) da Wistar ırkı sıçanlarda 60 gün boyunca günde 6 saat immobilizasyon stresinin serum LH düzeyini %29, testosteronu ise %37 oranında düşürdüğünü saptamışlardır. Hajime ve ark. (12) tarafından yapılan çalışmada da stres ile erkeklerde Testosteron düzeyinin düştüğü saptanmıştır.

Ahmad ve ark. (9) yaptıkları rat çalışmasında da serum LH ve Testosteron düzeyinde cerrahi stres sonrası 1 ve 2. hafta sonlarında yapılan ölçümlerde anlamlı düşüş saptanırken serum testosteron düzeyinde cerrahi işlem uygulanan 2. haftanın sonunda serum testosteron düzeyinin en düşük seviyeye düştüğü görüldü. Woolf ve ark. (17) çalışmasında ise stres sonrası Testosteron ve LH düzeyinde anlamlı oranda düşüş saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da cerrahi stres sonrası 3. günde yaptığımız ölçümlerde Testosteron düzeylerinde literatürle uyumlu olarak anlamlı düzeyde düşüş olduğu görüldü, ancak serum LH düzeyinde anlamlı olmasa da artış saptandı.

Testosteron prostat hücresine girdikten sonra, nükleer enzim olan 5-α redüktaz tarafından dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür. DHT, androjen reseptörüne (AR) bağlanarak, T+AR kompleksi ak-

tivasyonunun ardından PSA, prostatik alkalın fosfat (PAP), büyüme faktörlerinin salgılanması ve apoptozis gibi biyolojik davranışlara yol açmaktadır (15). Prostatik epitelyum hücrelerinin androjen düzeyi düşüklüğünde apoptozise gittiği bilinmektedir (18).

Hassan ve ark. (19) çalışmasına göre androjen ablasyonu uygulanan ratlarda cerrahi stresin prostatik apoptozisi engellediği ve prostatik involüsyonu geciktirdiği saptanmıştır. Önemli noktalardan biri de PSA düzeyine Testosteron replasman tedavisinin (TRT) etkisidir. TRT minimal PSA artışına neden olduğu saptanmış (20, 21) ancak Shabsigh ve ark. (22) tarafından yapılan sistematik bir incelemede TRT ile serum PSA düzeyi önemli yükselmesine neden olmadığı belirtilmiştir.

Bu çalışmalara göre serum PSA düzeyinde Testosteron düzeyinin etkili olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda tTestosteron düzeyinin anlamlı oranda düşmesine rağmen PSA düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Ahmad ve ark. (9) yaptığı çalışmada cerrahi stres sonrası 2. hafta sonunda Testosteron düzeyinin, 1. hafta sonrası ölçümlere kıyasla daha fazla düşüş saptanmış olması çalışmamızda Testosteron düzeyindeki değişikliğe bağlı muhtemel PSA değişikliğinin 2. hafta sonunda olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamızda Testosteron seviyelerinde anlamlı düzeyde düşüş görülmesine rağmen serum PSA düzeylerinde değişiklik olmaması PSA'nın akut faz reaktanları arasında değerlendirilemeyeceğini göstermektedir, post-op 3. gün yaptığımız ölçümlerin PSA değişikliği için erken bir dönem olabileceği kanısını uyandırmaktadır. Bu nedenle cerrahi stresin PSA üzerindeki etkisinin daha geniş vaka serilerinde ve Testosteron ile PSA ölçümlerinin stres sonrası hem erken hem de geç dönemde değerlendirilecek çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.K., C.S.G.; Tasarım - M.K., S.B.; Denetleme - A.M., M.M.B.; Kaynaklar - M.K., B.K.A.; Malzemeler - C.S.G., C.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.K.A., C.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - B.K.A., C.S.G.; Literatür Taraması - M.K., S.B.; Yazıyı Yazan - M.K., B.K.A.; Eleştirel İnceleme -A.M., M.M.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.K., C.S.G.; C.S.G. Design - M.K., S.B.; Supervision - A.M., M.M.B.; Resource - M.K., B.K.A.; Materials - C.S.G., C.Ö.; Data Collection and/or Processing - B.K.A., C.Ö.; Analysis and/or Interpretation - B.K.A., C.S.G.; Literature Review - M.K., S.B.; Writing - M.K., B.K.A.; Critical Review - A.M., M.M.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bruchovsky N, Wilson JD. The intranuclear binding of testosterone and 5-alphaandrostano- 17-beta-ol-3-one by rat prostate. *J Biol Chem* 1968; 243: 5953-60.
2. 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* 1987; 317: 909-16. [\[CrossRef\]](#)
3. Diamandis EP, Yu H. Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 275-82. [\[CrossRef\]](#)
4. Litman HJ, Bhasin S, O'Leary MP, Link CL, McKinlay JB. An investigation of the relationship between sex-steroid levels and urological symptoms: results from the Boston Area Community Health survey. *B J U Int* 2007; 100: 321-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigen of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; 22: 573-4. [\[CrossRef\]](#)
6. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physicochemical characteristics of gamma seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma: forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1971; 25: 322-4.
7. Wang ML, Valenzuela L, Murphy G, et al. Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.
8. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of PSA in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980; 40: 46-58.
9. Ahmad M, Hossein KJ, Faranak D, Elham RK, Mohammad F. Studying the effect of surgery stress on HPG axis hormones. *Advances in Environmental Biology* 2012; 6: 3092-5.
10. Sabiston. *Textbook of surgery* 15th ed. Philadelphia 1997; 62-7.
11. Johansson GG, Laakso ML, Peder M, Karonen SL. Examination stress decreases plasma level of luteinizing hormone in male students. *Psychosom Med* 1988; 50: 286-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Fukui H, Yamashita M. The effect of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. *Neuro Endocrinol Lett* 2003; 24: 173-80.
13. Mahfouz RA, Cortas NK, Ibrahim G, Khalife S, Daher RT. Variations in prostate-specific antigen free/total ratio in acute stress. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68: 624-7. [\[CrossRef\]](#)
14. Patane S, Marte F. Prostate-specific antigen kallikrein: from prostate cancer to cardiovascular system. *Eur Heart J* 2009; 30: 1169-70. [\[CrossRef\]](#)
15. Guyton CA, Hall EJ. *Medical Physiology*, translated by: Farrokh Shadan MD Tchehr CO, 2000, 2.
16. Almeida SA, Petenusci SO, Franci JA, Rosa e Silva AA, Carvalho TL. Chronic immobilization-induced stress increases plasma testosterone and delays testicular maturation in pubertal rats. *Andrologia*. 2000; 32: 7-11 [\[CrossRef\]](#)
17. Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 444-50. [\[CrossRef\]](#)
18. Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, Martikainen P, Kyprianou N, English HF. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl* 1992; 13: 457-64.
19. Hassan S, Karpova Y, Flores A, D'Agostino R Jr, Kulik G. Surgical stress delays prostate involution in mice. *PLoS One* 2013; 8: e78175. [\[CrossRef\]](#)
20. Gerstenbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl* 2002; 23: 922-6.
21. McLaren D, Siemens DR, Izard J, Black A, Morales A. Clinical practice experience with testosterone treatment in men with testosterone deficiency syndrome. *BJU International* 2008; 102: 1142-6. [\[CrossRef\]](#)
22. Shabsigh R, Crawford ED, Nehra A, Slawin KM. Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review. *Int J Impot Res* 2009; 21: 9-23. [\[CrossRef\]](#)