

PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN VE BÖBREK FONKSİYON TESTLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN NEDENİ: YAŞ

THE CAUSE OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN AND RENAL FUNCTION ASSOCIATED PARAMETERS: AGE

Eren VURGUN

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

ÖZET

AMAÇ: İleri yaş erkeklerde sık görülmekte olan prostat ve böbrek hastalıklarının tarama, tanı ve tedavi takiplerinde kullanılmakta olan prostat spesifik antijen (PSA) ve kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), üre ürik asit düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 40 yaş ve üzerindeki 7203 erişkin erkek hastaya ait eş zamanlı olarak istenmiş olan serum PSA, kreatinin, üre ve ürik asit sonuçları retrospektif olarak incelendi. Parametreler arasındaki korelasyonlar yaşın etkisi ile birlikte değerlendirildi. Ek olarak PSA yüksekliği ile eGFR azalışı arasındaki çift yönlü ilişki de incelendi.

BULGULAR: Yaş değişkeni kontrol edildiğinde; PSA düzeyleri üzerine kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin bir etkisi olmadığı (sırasıyla; $p=0,63$, $p=0,28$ ve $p=0,39$), benzer şekilde PSA düzeylerinin de kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığı gözlemlendi (sırasıyla; $p=0,22$, $p=0,25$ ve $p=0,92$). Yaş değişkeni ile birlikte yapılan regresyon analizlerinde; yaş arttıkça PSA yüksekliği görülme riski 1.09 kat artmakta iken kreatinin arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,99$). Benzer şekilde yaş arttıkça orta ve ileri derecede eGFR azalış riski 1.11 kat artmakta iken PSA arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,31$).

SONUÇ: Çalışmanın bulguları ışığında; yaş arttıkça PSA ve kreatinin düzeylerinin yükselme riski artarken, yaş değişkeni kontrol edildiğinde PSA ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortadan kalktığı ve yüksekliklerinin birbirleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı.

ANAHTAR KELİMELE: Prostat spesifik antijen, Prostat, Kreatinin, Üre, Böbrek hastalığı

ABSTRACT

OBJECTIVE: It was aimed to investigate the relationships between creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), urea, uric acid and prostate specific antigen (PSA) levels, that are used in screening, diagnosis and follow-up of prostate and kidney diseases that are common in older man.

MATERIAL AND METHODS: Simultaneously requested serum PSA, creatinine, urea and uric acid results of 7203 males above 40 years old between September 2017 and March 2020 were retrospectively analyzed. The correlations between parameters were evaluated with the effect of age. In addition, the bidirectional relationship between PSA elevation and eGFR decrease was also examined.

RESULTS: There were no effect of creatinine, urea and uric acid levels on PSA levels ($p=0.63$, $p=0.28$ and $p=0.39$, respectively) and similarly, there were no effect of PSA levels on creatinine, urea and uric acid levels ($p=0.22$, $p=0.25$ and $p=0.92$, respectively) when adjusted for age. In the regression analysis with age; while the risk of PSA elevation increased 1.09 times as age increased, it was found that the risk did not show a significant change as creatinine increased ($p<0.001$ and $p=0.99$, respectively). Similarly, while the risk of moderate/severe eGFR decrease increased 1.11 times as age increased, it was found that the risk did not show a significant change as PSA increased ($p<0.001$ and $p=0.31$, respectively).

CONCLUSIONS: In the light of the findings of the study, it is concluded that the risk of increased PSA and creatinine levels increases with advancing age. The relationship between PSA and creatinine levels disappears and they do not effect each other when age variable is taken into account.

KEYWORDS: Prostate specific antigen, Prostate, Creatinine, Urea, Kidney disease

Geliş Tarihi / Received:21.02.2022

Kabul Tarihi / Accepted:16.06.2022

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm. Dr. Eren VURGUN

Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği

E-mail: eren_vurgun@hotmail.com

Orcid No: 0000-0002-2288-1123

Etik Kurul / Ethical Committee: İstanbul Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (26.01.2021/30).

GİRİŞ

Prostat kanseri dünya çapında en sık teşhis edilen ürolojik kanserdir (1). Prostat spesifik antijen (PSA), dönüm noktası olan bazı klinik çalışmalardan itibaren (2-5) prostat kanseri taraması için en yaygın kullanılan biyobelirteçtir. PSA sınır değerleri için dünya genelinde tam olarak bir standart olmamakla beraber, geleneksel sınıflamaya göre prostat biyopsisi için sınır değer olarak 4 ng/mL ve prostat kanseri tanısız gri zonu olarak da 4-10 ng/mL düzeyleri kullanılmaktadır (6).

Benign prostat hiperplazisi (BPH) ise; mesane çıkış obstrüksiyonu, alt üriner sistem semptomları ve iyi huylu prostat büyümesi ile karakterize olan ve yaşlı erkeklerde sık görülen bir klinik durum olarak tanımlanmıştır (7). BPH'nin geç komplikasyonlarından biri de böbrek hasarıdır. Böbrek hasarı; erken ölüm, düşük yaşam kalitesi ve artan sağlık bakım harcamaları ile ilişkili ciddi bir durumdur. Tedavi edilmeyen böbrek hasarı, diyaliz veya böbrek nakli gerektiren son dönem böbrek hastalığına neden olabilmektedir (8).

Kreatinin, üre ve ürik asit gibi böbrek fonksiyonuyla ilişkili parametreler, rutin kan testlerinde değerlendirilen önemli faktörlerdir. Bazı çalışmalarda, bu parametrelerin kanser hücrelerinin metabolizmasını ve proliferasyonunu etkileyebileceği ve üst üriner trakt ürotelyal karsinom için tedavi edilen hastaların prognozunu tahmin edebileceği bildirilmiştir (9 - 11). Ancak literatürde bu parametrelerin prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisi hastalıklarında incelendiği az sayıda çalışmaya rastlanılmıştır. Bu nedenle bu çalışmada serum kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), üre, ürik asit ve PSA düzeyleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Veriler

Eylül 2017 – Mart 2020 tarihleri arasında 40 yaş ve üzerindeki erişkin erkek hastalardan Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi kliniklerinden eş zamanlı olarak istenmiş olan serum PSA, kreatinin, üre ve ürik asit tetkiklerinin sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi yazılım sisteminden (LBYS) tarandı.

Biyokimyasal Analizler

Serum kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri Creatinine, Urea nitrogen, Uric acid (Beckman Coulter, USA) kitleri kullanılarak AU5800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizöründe; PSA düzeyleri ise Access Prostate specific antigen kiti kullanılarak DXI800 (Beckman Coulter Diagnostics, Brea, CA, USA) analizörlerinde ölçülmüştür. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ise CKD-EPI formülü (12) kullanılarak hesaplanmıştır.

Etik Kurul

Çalışma için Prof.Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.01.2021 tarihli 30 sayılı etik kurul izni alındı.

İstatistiksel Analiz

Tüm parametreler arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile incelendi. PSA ve kreatinin, üre, ürik asit arasındaki ilişkiler üzerine yaşın etkisini değerlendirmek için parametrelere logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı. Ek olarak, PSA düzeylerinin azalmış eGFR düzeyi (<60 ml/dk/1.73m²) ile ve de kreatinin düzeylerinin artmış PSA düzeyi (>4 ng/mL) ile olan ilişkileri de lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın verileri, yaş ortalamaları 63 ± 11 yıl olan 7203 erkeğin sonuçlarından oluşmakta idi. İncelenen parametrelerin aralarındaki korelasyonlar **Tablo 1**'de verildi.

Tablo 1: Parametreler arasındaki korelasyonlar

	Yaş	PSA	Kreatinin	Üre	Ürik asit
Yaş	1	0,234*	0,261*	0,439*	0,066*
PSA		1	0,074*	0,103*	0,042*
Kreatinin			1	0,500*	0,424*
Üre				1	0,217*
Ürik asit					1

*p<0,01

Tüm parametreler arasında pozitif korelasyon mevcut iken; korelasyon düzeylerinin yaş ile üre düzeyi arasında ve kreatinin ile üre ve ürik asit

düzeyleri arasında orta düzeyde olduğu, diğer parametreler arasındaki korelasyonların ise zayıf veya ihmal edilebilir düzeylerde oldukları gözlemlendi (Tablo 1).

Yaş değişkeni kontrol edildiğinde ise; PSA düzeyleri üzerine kreatinin, üre ve ürik asit düzeylerinin bir etkisi olmadığı (sırasıyla; $p=0,63$, $p=0,28$ ve $p=0,39$), benzer şekilde PSA düzeylerinin de kreatinin, üre ve ürik asit düzeyleri üzerine bir etkisi olmadığı gözlemlendi (sırasıyla; $p=0,22$, $p=0,25$ ve $p=0,92$).

PSA düzeyi >10 ng/mL olan vakaların %35,8'inin eGFR düzeyleri normal iken, %45,4'ünün eGFR düzeyleri hafif azalmış ve %18,8'inin ise eGFR düzeylerinin orta ve ileri derecede azalmış olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Benzer şekilde eGFR düzeyi <60 ml/dk/1.73m² olan vakaların %82,7'sinin PSA düzeyleri <4 ng/mL iken, %12,5'inin PSA düzeyleri 4-10 ng/mL aralığında ve %4,8'inin ise PSA düzeylerinin >10 ng/mL sınır değerinin üzerinde olduğu gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2: eGFR ve PSA düzeylerinin sınır değerlerine göre yüzde oranlarının dağılımı

			PSA (ng/mL)			Toplam
			<4	4-10	>10	
eGFR (ml/min/1.73m ²)	>90	n	3510	267	93	3870
		eGFR >90 içerisindeki %	90,7%	6,9%	2,4%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	56,3%	37,6%	35,8%	53,7%
	60-90	n	2041	310	118	2469
		eGFR = 60-90 içerisindeki %	82,7%	12,5%	4,8%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	32,7%	43,7%	45,4%	34,3%
	<60	n	682	133	49	864
		eGFR <60 içerisindeki %	78,9%	15,4%	5,7%	100,0%
		PSA düzeyleri içerisindeki %	10,9%	18,7%	18,8%	12,0%
Toplam		n	6233	710	260	7203
		PSA düzeyleri içerisindeki %	86,5%	9,9%	3,6%	100,0%
		Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Yaş değişkeni ile birlikte yapılan regresyon analizlerinde; yaş arttıkça PSA yüksekliği görülme riski 1.09 kat artmakta iken kreatinin arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,99$). Benzer şekilde yaş arttıkça orta/ileri derecede eGFR azalış riski 1.11 kat artmakta iken PSA arttıkça ise riskin anlamlı bir değişim göstermediği tespit edildi (sırasıyla; $p<0,001$ ve $p=0,31$) (Tablo 3).

Tablo 3: Artmış PSA ve azalmış eGFR düzeyleri için lojistik regresyon analizi sonuçları

Değişkenler	Odds Oranı	Güven Aralığı %95	p
Model 1: PSA >4 ng/mL			
Yaş	1.09	1.08-1.10	$<0,001$
Kreatinin	1.00	0.77-1.29	0.99
Model 2: eGFR <60 ml/dk/1.73m ²			
Yaş	1.11	1.10-1.12	$<0,001$
PSA	1.00	0.99-1.01	0.31

TARTIŞMA

Çalışmada PSA ve kreatinin, üre, ürik asit arasında aynı yönlü korelasyonlar tespit edilmesine rağmen, korelasyon katsayıları çok düşük düzeylerdeydi. Yaş değişkeni kontrol edildiğinde ise parametreler arasındaki ilişkilerin ortadan kalktığı tespit edildi. Yaş arttıkça, PSA yüksekliği ve eGFR düşüklüğü risklerinin arttığı gözlemlendi.

Çin'de yapılmış olan farklı etnik kökenli erkeklerde üre, kreatinin, sistatin C, ürik asit ile PSA arasındaki korelasyonun incelendiği çok geniş popülasyonlu (259,146) bir çalışmada da bu çalışmanın bulgusuna benzer şekilde PSA ile diğer parametreler arasında çok zayıf düzeylerde aynı yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Ancak yazarlar çalışmanın kısıtlılığı olarak yaş ve diğer hastalıkların varlığı gibi değişkenlerin kontrol edilmediğini ve bu durumun çalışmanın bulgularını etkileyebileceğini belirtmişlerdir (13).

Böbrek fonksiyon testleri ve PSA arasındaki ilişkilerin tek yönlü olarak incelendiği çalışmalara bakacak olursak; Coppolino ve ark. (14) yapmış oldukları derlemede total PSA düzeylerinin kronik böbrek hastalığında değişmediği sonucuna ulaşmışlardır. Nijerya'da yapılan iki farklı çalışmada ise BPH ve prostat kanserli hastaların üre ve kreatinin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (15,16). Yapılan araştırmalarda, özellikle BPH'nin akut böbrek yetmezliği yapabileceği belirtilirken kronik böbrek hastalığı/yetmezliği ile ilişkisinin ise mesane çıkış obstrüksiyonu belirtileri ile kronik böbrek has-

talığı belirtileri arasındaki benzerlik ve ilişkiye bağlı olduğu ve kronik böbrek hastalığının doğrudan BPH'ye bağlı olmadığı gösterilmiştir (17, 18).

Bu çalışmada böbrek fonksiyon testleri ve PSA ilişkisi çok yönlü olarak değerlendirilmiş ve incelenmiş olup, PSA düzeyi yüksek (>4 ng/mL) olan vakaların %18,8'inin GFR düzeyi azalmış (<60 ml/dk/1.73m²) olduğu ve benzer olarak GFR düzeyi azalmış olanların da %21,1'inin PSA düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi. Ancak PSA ve kreatinin düzeylerinin birbirlerini doğrudan etkilemediği ve dolayısı ile de bu yüksekliklerin birbirlerine bağlı olmadığı, yaşa bağlı olduğu ise yapılan regresyon analizi ile gösterilmiş oldu.

Çalışmanın kısıtlılıkları, retrospektif dizaynı nedeniyle özellikle böbrek fonksiyonlarını etkileyebilecek olan yaş dışındaki diğer değişkenlerin kontrol edilememiş olmasıdır. Ancak çalışmanın örneklem sayısının çok olması sonuçların diğer değişkenlere bağlı etkilenme olasılığını asgari düzeye indirmektedir. Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak sadece kreatinin düzeylerinin değil böbrek fonksiyonlarını göstermede daha üstün bir gösterge olan eGFR'nin de kullanılmış olması çalışmanın güçlü yanıdır. Çalışmada incelenen korelasyonlar arasında eGFR düzeylerinin olmamasının sebebi ise eGFR hesaplama sonucu 90 ml/dk/1.73m²'nin üzerinde olan değerlerin yanıltıcı olmaması açısından uluslararası önerilere uygun olarak >90 ml/dk/1.73m² olarak raporlanmış olmasıdır.

Sonuç olarak; yaş arttıkça PSA ve kreatinin düzeylerinin yükselme riski artarken, yaş değişkeni kontrol edildiğinde PSA ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişkinin ortadan kalktığı ve yüksekliklerinin birbirleri üzerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşıldı.

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.

2. Aus G, Damber JE, Khatami A, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Individualized screening interval for prostate cancer based on prostate-specific antigen level: results of a prospective, randomized, population-based study. *Arch Intern Med.* 2005;165(16):1857-61.

3. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-46.

4. Schröder FH, van der Crujisen-Koeter I, de Koning HJ, Vis AN, Hoedemaeker RF, Kranse R. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol.* 2000;163(3):806-12.

5. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol.* 2004;172(1):90-3.

6. Kawachi MH, Bahnson RR, Barry M, et al. Prostate cancer early detection. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(7):714-36.

7. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003;61(2):267-73.

8. Leão R, Pereira BJ, Coelho H (Edited by). Benign Prostate Hyperplasia and Chronic Kidney Disease. In: Monika Gööz. *Chronic Kidney Disease.* 1th Edition, Rijeka: InTech. 2012:347-70.

9. Nagamani SC, Erez A. A metabolic link between the urea cycle and cancer cell proliferation. *Mol Cell Oncol.* 2016;3(2):e1127314.

10. Keshet R, Szlosarek P, Carracedo A, Erez A. Rewiring urea cycle metabolism in cancer to support anabolism. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(10):634-45.

11. Tan P, Shi M, Chen J, et al. The preoperative serum cystatin-C as an independent prognostic factor for survival in upper tract urothelial carcinoma. *Asian J Androl.* 2019;21(2):163-9.

12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.

13. Li R, Tang H, Bao T, Yang H, Jin T. Correlation between prostate-specific antigen and four renal function-associated parameters in different ethnicities in southwest China. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):143.

14. Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:647541.

15. Emeje IP, Ukibe NR, Onyenekwe CC, Nnamah NK. Assessment of Serum Prostate Specific Antigen, Some Renal Indices and Uric Acid Levels in Subjects with Benign Prostatic Hyperplasia at Lokoja, Nigeria. *J Bioanal Biomed.* 2017;9(5):256-62.

16. Olubuyo AO, Adeleke AT, Olubuyo BO. Evaluation of Selected Renal Markers in Prostate Cancer. *J Appl Sci Environ Manage.* 2019;23(9):1725-8.

17. Rule AD, Lieber MM, Jacobsen SJ. Is benign prostatic hyperplasia a risk factor for chronic renal failure? *J Urol.* 2005;173(3):691-6.

18. Rule AD, Jacobson DJ, Roberts RO, et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney Int.* 2005;67(6):2376-82.