



T. C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENİGN PROSTAT HİPERTROFİSİ (HİPERPLAZİSİ) (BPH) OLAN
HASTALARDASERUM proPSA
ÖLÇÜMLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Senem GÜNGÖR
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ

Gaziantep
2017

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını bu tezdeki tüm bilgilerin akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasında elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edecek bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Senem GÜNGÖR

ÖNSÖZ

“BPH olan hastalarda serum proPSA ölçümlerinin klinik önemi” adlı çalışmada hastalara gereksiz biyopsi yapılmasının önüne geçmek ve bu testin klinisyenlerce tercih edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucu neticesinde elde edilen sonuçların hastalığın tedavi ve tanı sürecine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana rehber ve destek olan, kendisinden öğrenmiş olduğum değerli bilgileri eğitim ve öğretim hayatım boyunca her zaman uygulayacağım kendisini örnek alacağım değerli hocam sayın Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ' ye,

Yüksek lisans eğitimim süresince ilgi ve emekleri ile daima destek olan enstitü müdürümüz ve bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU' na, sayın Prof. Dr. Seyithan TAYSI'ya, sayın Prof. Dr. A. Binnur ÖZYURT'a, sayın Doç. Dr. Hülya ÇİÇEK hocalarıma,

Tezimizi destekleyen sayın Prof. Dr. M. Sakıp ERTURHAN hocamıza,

Yardımlarını esirgemeyen Arş. Gör. Hasan ULUSAL'a, resmi işlemlerimizde yardımcı olan bölüm sekreteri Öznur BARIŞ'a,

Ayrıca değerli biricik aileme, ayrıca ağabeyim Fatih GÜNGÖR'e, öğrenim süresince evini bana açan Medine ZENGİN ve Kübra EKİNCİ'ye, Manevi destekçilerim Arzu öğretmenime AKBEZ MTAL Müdürü ve Müdür yardımcılarına, Bilgen, Manolya ve Gülşah öğretmenlerime teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1.GİRİŞ ve AMAÇ	3
2.GENEL BİLGİLER	6
2.1. Prostat	6
2.1.1. Prostatın Zonal Anatomisi	6
2.1.1.1 Santral Zon (Merkezi Bölge)	7
2.1.1.2 Transizyonel Zon (Geçiş Bölgesi)	7
2.1.1.3 Periferel zon (Çevresel bölge)	7
2.1.2 Prostatın damarları	8
2.1.2.1 Arterleri	8
2.1.2.2 Venleri	8
2.1.2.3 Lenfatik drenaj	9
2.1.3 Prostatın Sinirleri	9
2.1.4 Prostatın Fizyolojisi	9
2.2. Prostatın Hastalıkları	9
2.2.1 Prostat Malign Neoplazmı (Prostat Kanseri)	9
2.2.2 Benign prostat hiperplazisi/hipertrofisi (BPH)	11
2.2.3 Prostatın Enflamatuvar Hastalıkları	13

2.3 Prostatın biyokimyasal belirteçleri	14
2.3.1 Prostat spesifik antijen	14
2.3.1.1 Toplam PSA	15
2.3.1.2 Serbest PSA	16
2.3.1.3 Serbest PSA / Toplam PSA	16
2.3.1.4 Prostat Dansitesi (PSA –D)	17
2.3.1.5 PSA Artış Hızı (Velosite)	17
2.3.2 Human Kallikrein 2 (hK2)	18
2.3.3 Glutasyon S-Transferaz P 1	18
2.3.4. Endoglin (CD 105)	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Materyal ve Yöntem	20
3.2 Dışlama Kriterleri	20
3.3 Parametrelerin Ölçülmesi	21
3.3.1 Toplam PSA	21
3.3.2 Serbest (free) PSA	21
3.3.3 ProPSA	22
3.4. İstatistiksel Analiz	22
4.BULGULAR	23
5.TARTIŞMA	31
6.KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKT	α 1-antikimotripsin
AÜSS	Alt üriner sistem semptomları
API	α 1-proteaz inhibitörü
A2M	α 2-makroglobulin
BPH	Benign prostat hipertrofisi(hiperplazi)
BPSA	İyi huylu prostat spesifik antijen
CAT	Bilgisayarlı tomografi
cPSA	Kompleks prostat spesifik antijen
CUTT-OFF	Eşik değeri
DRE	Parmakla rektal muayene
DRM	Dijital rektal muayene
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GST	Glutasyon S-transferaz
hK2	Human Kallikrein 2
i-PSA	İnaktif prostat spesifik antijen
İPSS	Uluslararası semptom skoru
KDa	Kilo dalton
MRI	Manyetik Rezonans
PHI	Prostat Health İndex
Pro PSA (p2PSA)	Kandaki PSA maddesinin bir alt formu
PRM	Parmakla rektal muayene
Serbest PSA	Kanda serbest olarak dolaşan prostat spesifik antijen
TGF-BETA-1	Transforming growth factor - β -1
TGF-BETA-3	Transforming growth factor - β -3
Toplam PSA	Kandaki toplam prostat spesifik antijen
TRUS	Transrektal ultrasonografi
TURP	Transüretral prostat rezeksiyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PSA alt tipleri	4
Şekil 2. Prostat anatomisi	6
Şekil 3. Prostatın zonları	7
Şekil 4. Kanserli prostat	11
Şekil 5. BPH'lı prostat	12
Şekil 6. ProPSA düzeyinin gruplar arasındaki istatistiksel olarak dağılımı	28
Şekil 7. Toplam PSA düzeyinin gruplar arasındaki istatistiksel olarak dağılımı	29
Şekil 8. Serbest PSA düzeyinin gruplar arasındaki istatistiksel olarak dağılımı	30

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması	23
Tablo 2. Biyopsi uygulanmış hastaların hasta gruplarına dağılımı	24
Tablo 3. Kanseri tanısı konmuş hastaların tüm gruplara dağılımı	25
Tablo 4. BPH tanısı konmuş hastaların tüm gruplara dağılımı	26



ÖZET

BENİNG PROSTAT HİPERTROFİSİ (HİPERPLAZİ) (BPH) OLAN HASTALARDA SERUM proPSA ÖLÇÜMLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

Senem GÜNGÖR

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ

Şubat 2017, 46 Sayfa

Amaç: PSA tek zincirli 237 amino asit ve 4 karbonhidrattan oluşan bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 34 kDa. PSA'nın pro formlarının, toplam PSA'ya göre prostat kanserine daha özgü belirteçler olduğu ve ayrıca tercihen hastalığın daha agresif formlarını algılayabileceği bildirilmiştir.

BPH olan hastalarda serum proPSA ölçümü yapılarak hastalarda biyopsi öncesi tarama testi olarak kullanılmasını sağlamak ve bu testin klinisyenler tarafından kullanılmasını amaçlamaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma grubu toplam 40 BPH tanılı hasta ve 29 BPH tanılı olmayan kişilerden oluşturuldu. Daha önce biyopsi uygulanmış ve kesin BPH tanısı konmuş kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen bireylerden alınan kan örneklerinde ProPSA ELİSA kiti ile toplam PSA, serbest PSA ve serbest PSA/toplam PSA Acces Hybritech PSA testi ile ölçüldü.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak gruplar açısından anlamlı bir fark yoktur. Hasta ve kontrol grupları arasında proPSA, toplam PSA, serbest PSA ve SerbestPSA/toplam PSA değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).

Sonuç: proPSA; daha geniş örneklem alınarak yapılan çalışmalar ile ilerde prostat kanseri ve BPH ayırımında biyopsi öncesi kullanımının yaygınlaşabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: BPH, ProPSA, SerbestPSA, Toplam PSA, Serbest/Toplam PSA

ABSTRACT

THE CLINICAL IMPORTANCE OF SERUM proPSA MEASUREMENTS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERTROPHY (BPH) (HYPERPLASIA)

Senem GÜNGÖR

Master's Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Professor Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCİ

February 2017, 46 Pages

Objective: PSA is a single chain glycoprotein, which contains 237 amino acids and 4 carbohydrates. Its molecular mass is about 34 kDa. It has been reported that the pro forms of PSA are more specific markers of prostate cancer compared to the total PSA, and furthermore preferably they can detect more aggressive forms of the disease.

It is aimed that serum proPSA should be measured in patients with BPH and that it should be employed as a pre-biopsy screening test intended to be used by clinicians for patients.

Materials and Methods: A study group is formed consisting of a total 40 BPH patients and 29 BPH non-patients. The patients, who had previously undergone biopsy and who were diagnosed with definite BPH, were not included in the study. On the blood samples taken from subjects included in the study, the Access Hybritech PSA test is run by using ProPSA ELISA kit to measure total PSA, free PSA and free / total PSA.

Results: There is no statistically significant difference between the mean age of the subjects and the control group. A statistically significant difference is found between the subjects and the control group, when the values of proPSA, total PSA, free PSA and free PSA / total PSA were examined ($p < 0.05$).

Conclusion: It is concluded that in case of future studies with larger samples that the use of pre-biopsy proPSA as tool in differentiating prostate cancer and BPH will be widespread.

Keywords: BPH, proPSA, free PSA, total PSA, free / total PSA

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Erkeklerde görülen en yaygın kanser çeşitlerinden biri Prostat kanseridir (1). Prostat kanseri Avrupa ve Amerika'da en sık teşhis edilen kanser iken dünyada ikinci en sık görülen kanserdir (2).

50'li yaşlarındaki bir erkekte yaşamı süresince prostat kanserinin oluşma olasılığı otopsi verilerine göre % 42 olduğu ve klinik olarak bunun tespit edilme oranının %17.8 olduğu belirlenmiştir (3).

Prostat kanserinde teşhis; parmakla rektal muayene (PRM) sonrası oluşan klinik kanser şüphesini histolojik doğrulama amacıyla transrektal ultrasonografi (TRUS) öncülüğünde yapılan sistematik biyopsi ile serum PSA seviyesi eşliğinde belirlenir (4).

PRM'de belirlenen anormal bulgular ya da serum PSA oranının yükselmesi prostat kanseri şüphesi sebebiyle prostat biyopsisi yapmak için yeterlidir. TRUS'un hastalığın teşhisindeki en önemli rolü, tanı için altın standart yöntem olarak kabul edilen sistematik prostat biyopsisine rehberlik yapmasıdır (5).

Serbest PSA moleküler şekillerinin iyi huylu veya kötü huylu prostat dokuları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (6).

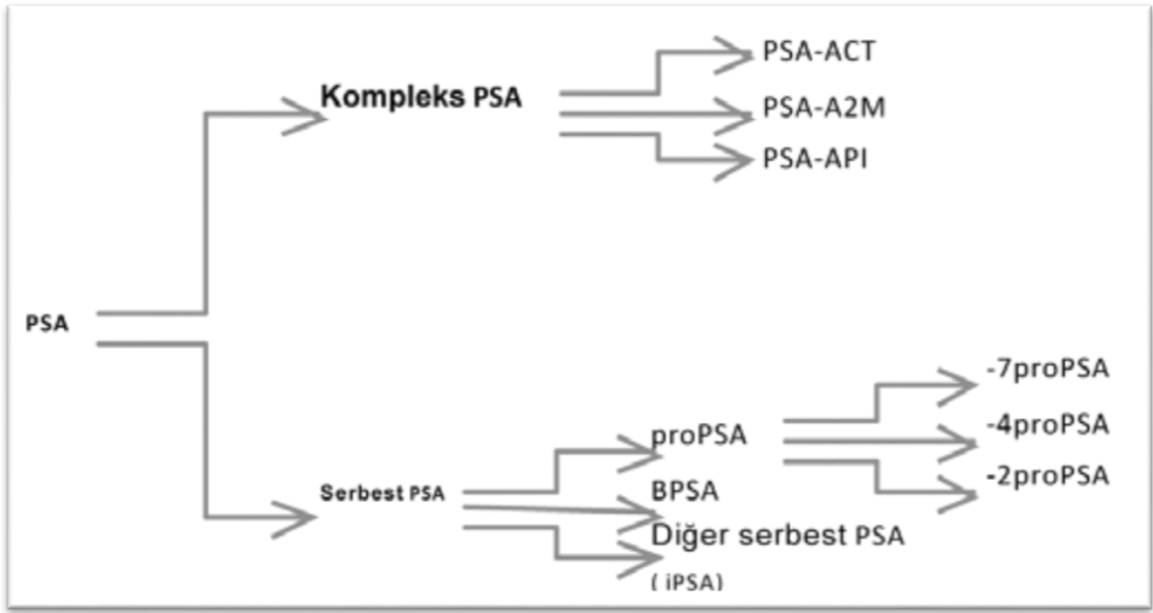
1980'li yılların ikinci yarısından itibaren klinik kullanıma girmesiyle, PSA, prostat kanseri erken tanısında, yapılan tedavinin izleminde ve hastalığın evrelendirilmesinde çok büyük katkılar sağlamaktadır. Halen günümüzde en çok kullanılan tümör belirleyicisidir ve literatürde binlerce araştırmaya konu edilmiştir (7).

Kalligrein gen ailesine mensup olan PSA, erkeklerde periüretal glandlardan ve prostatik epitelden sentezlenir. PSA 33 kDa ağırlığındadır. İçerisinde %93 aminoasit ve %7 oranında karbonhidrat bulunan tek zincirli glikopeptid yapıya sahip serin proteazdır (7).

PSA 19. kromozomda (19q13) bulunan gen vasıtasıyla kodlanır . PSA prostat asinüsünü döşeyen epitel hücreleri tarafından üretilerek prostat kanal sistemine ve oradan seminal sıvı içine salgılanmaktadır. Burada yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve seminal pıhtılaşmanın sıvılaşmasını sağlar (8).

PSA'nın kan serumunda bulunma şekilleri 3 ayrı moleküler form şeklindedir:

1. Serbest olarak,
2. Alfa 2-makroglobuline bağlı olarak (A2M-PSA),
3. Alfa anti-kimotripsine bağlı olarak (ACT-PSA).



Şekil 1. PSA alt tipleri (9)

PSA'nın %70-85 kadarlık kısmı ACT-PSA'dan dolayıdır ve serumda ölçülen toplam PSA kısmı burasıdır. Serbest PSA'nın da %5-30 kadarlık kısmını oluşturur. Ancak enzimatik olarak inaktif olduğu düşünülmektedir (8). Prostat spesifik antijen (PSA) ve alt formlar, yani proPSA ve "iyi huylu" PSA (BPSA) klinik olarak araştırılırsa yüzde serbest PSA seviyesi % 15 den daha az olduğunda kanser tespit edilmektedir (10).

Ayrıca serbest PSA ve moleküler izoformları prostat kanseri PSA testinin geliştirilmesi için önerilmektedir (11).

Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klinik uygulamada % p2PSA ve PHI potansiyelini değerlendirmek için mevcut bilimsel delillerin sistematik bir derlemesini gerçekleştirmişlerdir (12).

Güçlü kanıtlar, hem% p2PSA hem de PHI'nin ROC eğrisi (AUC) altında yüksek alana sahip olduğu ve toplam PSA ve % serbest PSA ile karşılaştırıldığında prostat kanseri tespiti için yüksek hassasiyette daha iyi spesifisiteye sahip olduğu ileri sürüldü (12).

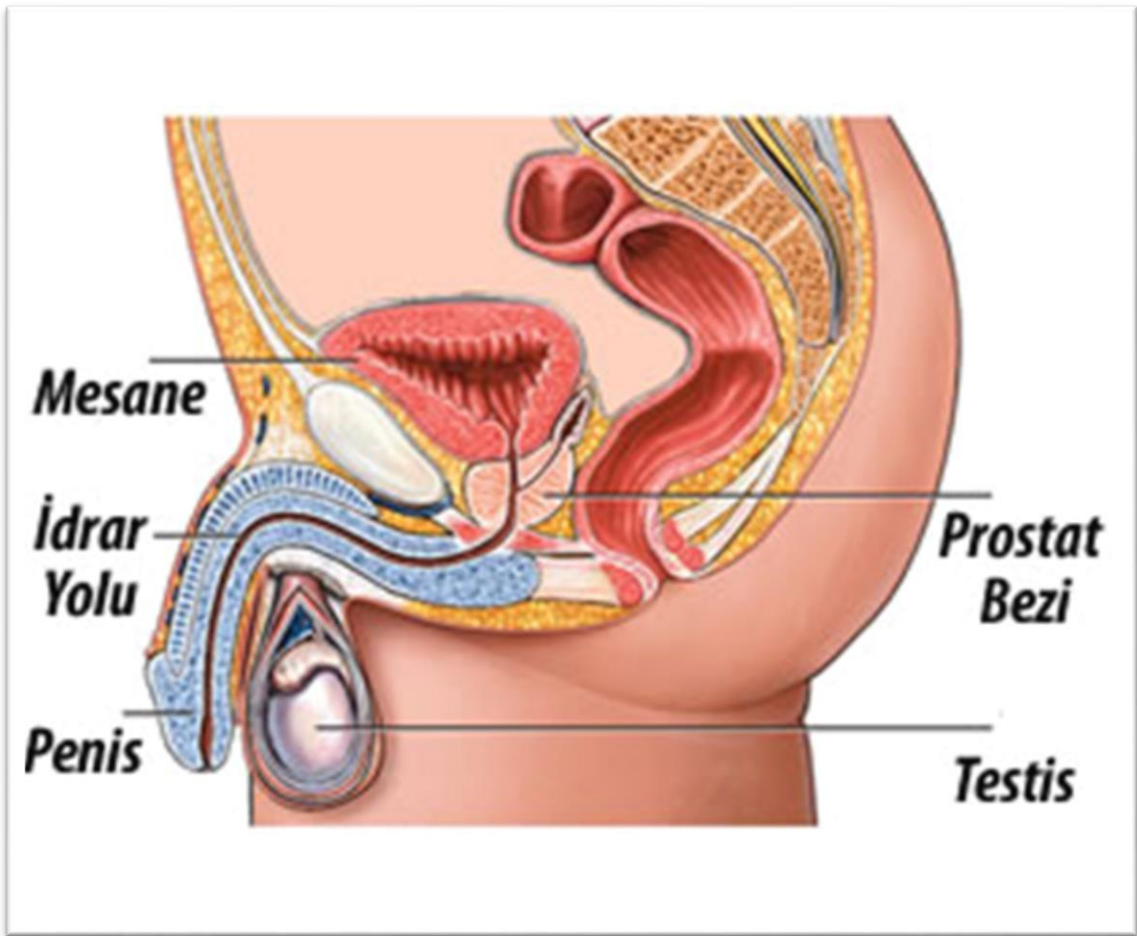
% p2PSA ve PHI ölçümlerinin prostat kanserinin tespitinin doğruluğu ve gereksiz biyopsilerin önemli ölçüde azalttığı belirtildi. Ayrıca, % p2PSA ve PHI yükselmeleri daha agresif hastalıklarla ilişkilidir. % p2PSA ve PHI, aktif gözlem altına giren erkeklerde şiddetli vakalarda aşırı tedavi uygulamasının azaltılmasında veya prostat kanserinin ilerlemesinin değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği belirtildi (12).

Bu çalışmadaki hedefimiz BPH olan hastalarda serum proPSA ölçümü yapılarak hastalarda biyopsi öncesi tarama testi olarak kullanılmasını sağlamak ve bu testin klinisyenler tarafından kullanılmasını amaçlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat

Mesanenin alt kısmına yerleşmiş, konik şekilli kabaca kestaneye benzeyen bir organdır. Yatay olarak 35 mm, dikey ve anterioposterior (önden arkaya doru giden) eksenlerde 25 mm uzunluğundadır. Yetişkinlerde ortalama ağırlığı 18 gramdır. Fibromusküler doku içerisinde 30 – 50 tane tubuloalveoler gland bulunduran sekretuar bir organdır. 16 – 32 tane kanal yardımıyla prostat içinden geçerek üretraya açılır (13).



Şekil 2. Prostat anatomisi (14).

2.1.1. Prostatın Zonal Anatomisi

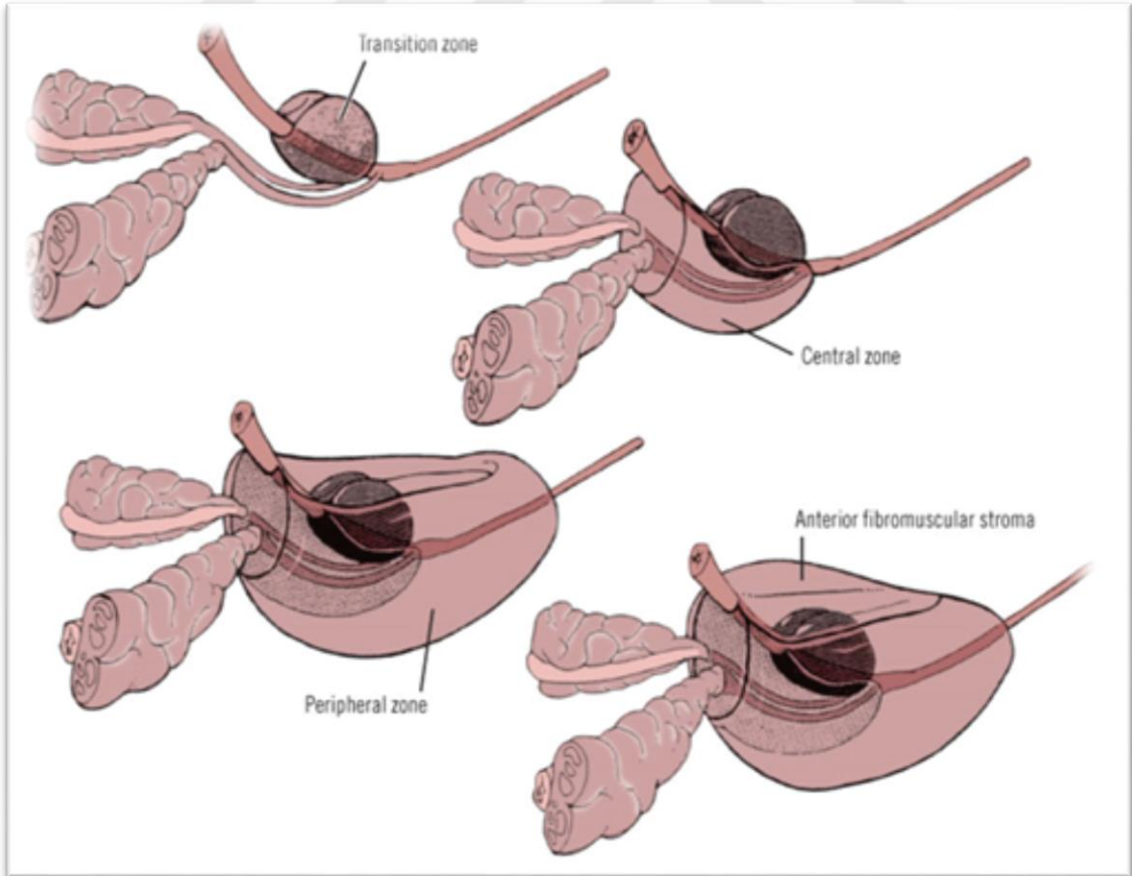
Prostat temel olarak üç bölümden oluşur.

2.1.1.1 Santral Zon (Merkezi Bölge) : Prostatın tüm ağırlığının %25'ini oluşturur. Meni boşalma kanallarını çevreleyen bölgedir. Prostatın diğer kısımlarından yapı olarak farklıdır. Bu yüzden prostat bezi ürogenital sinüs orijinli olarak kabul edilirken, merkezi bölgenin embriyoda androjenik hormonların etkisiyle gelişen bir yapı orijinli olduğu düşünülmektedir. İleri yıllarda bu bölgede atrofi görülür (15).

2.1.1.2 Transizyonel Zon (Geçiş Bölgesi):Normal şartlarda prostat bezinin ağırlığının %5'ini oluştururan, üretrayı çevreleyen bölgedir.

Ancak yaşla beraber geçiş bölgesinde büyüme görülür ve bazı hastalarda prostat bezinin en büyük kısmını oluşturabilir. Genellikle iyi huylu prostat büyümesinin gerçekleştiği bölge burasıdır (benign prostat hipertrofisi (hiperplazisi): BPH) (15).

2.1.1.3 Periferal zon (Çevresel bölge): Ön bölge dışında merkezi bölge ve geçiş bölgesini çevreleyen bölgedir. Ön yüzde fibromusküler doku dış yüzü oluşturur. Genellikle prostat kanseri bu bölgede gelişmektedir (15).



Şekil 3. Prostatın zonları (16)

2.1.2 Prostatın damarları

2.1.2.1 Arterleri

Başlıca kan akımı prostatın inferior vezikal arterlerinden (alt mesane atar damarından) sağlanır. A.rektalis ve internal (iç) pudental arter kalın bağırsağa ait damarın ortasında beslenmeye yardımcı diğer arterler buna bağlıdır.

İnferior vezikal arter(alt mesane atar damar), hipogastrik arterin (iç karnın alt tarafındanki iki büyük damardan her biri) anterior parçasının bir dalıdır. İnferior vezikal arter, distal üretere (merkezden uzak idrar borusu) ve seminal veziküllere (er bezi kesesine) dallar verdikten sonra saat 5 ve 7 hizalarından prostata girer.

İki dalı mevcuttur, bunlar periferik ve santral zon olarak isimlendirilir. Üretral duvarı ve üretrayı çevreleyen bezleri santral dal beslerken, prostat bezinin büyük bir kısmını ise periferik dal besler (17).

2.1.2.2 Venleri

Çok sayıda olduğu bilinen prostatın venleri, prostat kapsülünün üzerinde bulunarak zengin bir ağ oluştururlar. Venöz drenaj derin sırt venleri birleşerek iç iliak venlere olur. Prostattan venöz drenaj Santorini pleksusuna doğrudur. Penis ve prostatı drene eden çok büyük değişken venöz bir ağ olan Santorini ven pleksusudur. Penisin derin sırt veninden üç kol bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi prostatın önündeki yağ dokusuna uzanır ve yüzeyseldir. Bu radikal prostatektomi (prostatın hepsinin çıkarılması) ya da Millin prostatektomi (prostatın içinin boşaltılması) esnasında retropubik alanda prostata ulaşmak için ayrılan boylamasına orta veni oluşturur. Diğer iki kol derin yerleşimlidir ve mesane, rektum ve pelvik kemiklerin emisservenlerinin oluşturduğu venöz ağ damarlarıyla bağlantılı olan yan damar ağı oluşturur. Bu nedenle bazı araştırmacılar bunun pelvik iskelete metastatik yayılımına sebep olabileceğini belirtmişlerdir.

Santorini ven ağ damarı vezikal ve pudental venlere ve son olarak iç iliak venlere drene olur. Cerrahi diseksiyon esnasında venöz hasardan dolayı oluşan kanama birbiriyle bağlantılı yaygın damar tıkanması nedeniyle önemli olabilir ama genelde derin sırt venöz kompleksin bağlanmasıyla önlenir ya da kontrol edilebilir (17).

2.1.2.3 Lenfatik drenaj

Prostatın primer lenfatik akımı örtücü lenf düğümlerine olduğu kadar iç iliak (hipogastrik) , dış iliak , sakral, idrar torbasına doğru olur (17).

2.1.3 Prostatın sinirleri

İç karnın alt tarafına ait kirli kanı kalbe taşıyan damar ağından prostatın sinirleri oluşmaktadır. Prostatta, otonomik sinir sisteminin her ikisi yönünden de zengin sinir dağılımı mevcuttur. Sempatik sinirler tamamiyle sekretuarken bir kısmı prostatta sfinkteride uyarırlar. Parasempatik sinirler ise prostatın kas dokusu stromasına dağılırlar ve mesane kasları yardımıyla direk olarak devam ederler, preprostatik üretra için esas ürünler sfinkterik fonksiyonu bu sayede sağlamış olurlar (13).

2.1.4 Prostatın fizyolojisi

Prostat bezi içerisinde kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, koagülasyon enzimi ve fibrinolizin (plazmin) bulunan ince, sütümsü bir sıvı salgılar. Prostat bezinin kapsülü, spermleri üretraya ileten kanal eş zaman olarak emisyon esnasında kasılır. Böylelikle ince ve süte benzeyen prostat sıvısı, meni kütesine ilave edilir. Ovumun başarılı bir şekilde döllenmesi için prostat sıvısının hafif alkalik özellikte olması çok önemli olabilir. Çünkü, vasa deferens sıvısı spermin fertilitate özelliğinin ortaya çıkmasına engel olur. Aynı zamanda kadının vajinal salgılarının özelliği asidikdir (pH = 3.5- 4.0). Ortamın pH değeri 6.0 ile 6.5' a ulaşana dek spermin optimal hareketliği yoktur. Sonuçta, prostat sıvısının, diğer meni sıvılarının asiditesini nötralize ederek spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini bu yolla artırması olasıdır (18).

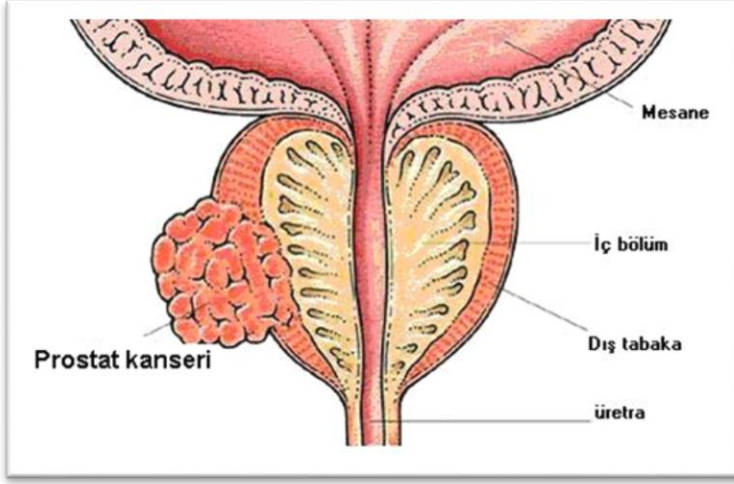
2.2. Prostatın Hastalıkları

2.2.1 Prostat Malign Neoplazmı (Prostat Kanseri)

Prostat kanseri, erkekler arasında kanserden ölümlerde 2. sırada yer alırken, Amerika Birleşik Devletleri ile birlikte dünyanın çoğu ülkesinde en fazla teşhis konulan kanser çeşididir. Yetişkin bir erkeğin yaşamı boyunca prostat kanseri olma riski %16'dır (19). Türkiye'de Sağlık bakanlığı tarafından 2010 yılında yapılmış çalışmaların istatistiksel sonuçlarına göre, prostat kanserinin yıllık insidansı 100.000'de 36.3'tür (20).

Daha çok çevresel bölgede (%80), sonra geçiş bölgesinde yerleşir. 50 yaşından 85 yaşına gelindiğinde bu oran 40 kat artar. Latent (gizli) olanların %23'lük kısmında kanser hastalığı ortaya çıkar, hasta olanlarında %30'u ölmektedir. Tümörlerin %95'i adenokarsinomdur (kötü huylu tümördür). Diğerleri ise; prostatik üretranın (idrar yolunun) transizyonel hücreli kötü huylu tümörü küçük hücreli kanserler ve sarkomlardır (kötücül bağ dokusu tümörü). Aile öyküsü yani genetik önemli bir risk faktörü oluşturur; eğer akrabalık yakınlığı birincil derecede olan birinde kanser varsa hastalığın ortaya çıkmasında riskin iki kat, sırasıyla akrabalık yakınlığı birinci derece olan iki kişide varsa riskin beş kat, üç kişide mevcutsa riskin 11 kat arttığı görülmektedir. Zenci ırkında ise hastalığın ortaya çıkma riskinin iki kat artığı gözlenmiştir. Kötü diferansiasyon en fazla 1-3 mL'lik tümörlerde gözlenmiştir. Büyüklüğü 0,5 mL'den fazla olan tümörler klinik olarak önemlidir (21).

Prostat kanserleri kan ve lenf yolu ile olmak üzere metastaz oluştururlar. Plexus venosus prostica (prostatın ven damar ağları) ile vertebral venöz omur ven damar ağları arasında anastomozlar oluşup ve her iki damar ağlarında da kapakçıklar bulunmamaktadır. Bu nedenle kanserler tersine akım oluştururlar. Omurlara ve leğen kemiğine metastaz yaparlar. Çoğu zaman prostat kanserleri kemik metastazlarını organ metastazlarına tercih ederler. Ayrıca kemiklerde oluşan dejenerasyon, doku yerine kemik yoğunluğunda artış görülmesine sebebiyet verir. Prostat, prostatın arka yüzü rektum ön yüzü ile çok yakın komşulukta olduğu için, rektal tuşe (parmakla muayene) yardımı ile kolayca palpe (elle muayene) edilebilir. Elle muayenene normal prostatta esnek bir şişkinlik olarak hissedilmesine rağmen malign (kötü huylu) prostat sert ve düğüm şeklinde nodüler bir yüzey gösterir (22).



Şekil 4. Kanserli Prostat (23).

2.2.2 Benign prostat hiperplazisi/hipertrofisi (BPH)

Bening prostat hipertrofisi yaygın bilinen ismi hiperplazidir prostatın özellikle epitel ve stroma dokularının üretra çevresinde çoğalması nedeniyle iyi huylu büyümesidir (24).

BPH farklı bir neden olmadığı durumlarda uluslararası semptom skorunun (IPSS) >7 , prostat hacminin >20 mL ve tepe idrar akımının <15 mL/sn olması olarak tanımlanmaktadır (25).

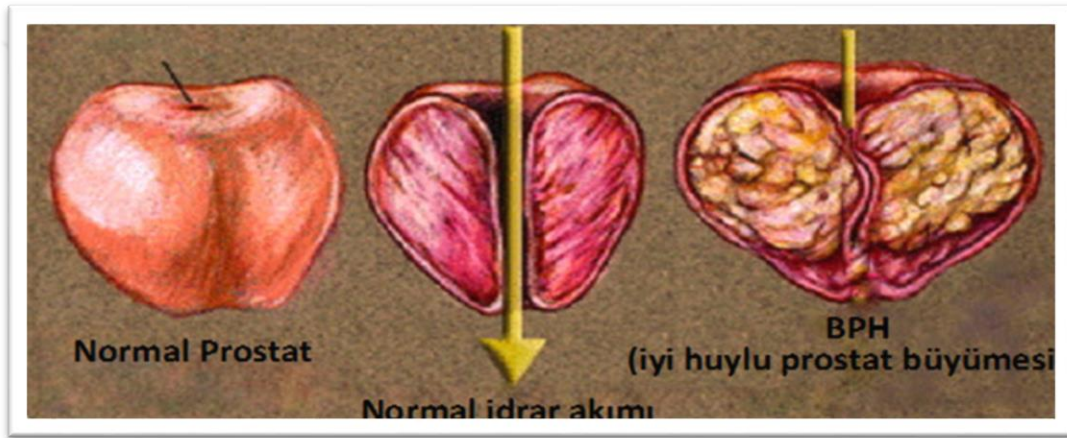
Hücre hacminde artış olmasıyla hipertrofi durumu oluşurken hücre sayısında artış varsa hiperplazi durumu oluşmaktadır (26).

60 yaş ve üzerindeki yaşlı erkeklerde cerrahi müdahale gerektiren ikinci en sık neden olabilen histopatolojik durumdur. BPH uyku düzenini ve günlük yaşamı etkileyerek yaşam kalitesini olumsuz etkileyen alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ile birliktelik gösterebilir (27).

Hastalarda idrar yolunun daralması ile beraber ve aniden çok acil idrar yapma isteği ve geceleri sık idrara çıkma (noktüri), idrar çıkarmada güçlük ve ağrılı şekilde idrar (disüri) gibi belirtiler vardır. Prostat büyümüş halde mesanenin içine doğru uzanır ve ostium üretra internum'u (idrar yolunun iç deliği) yukarıya doğru kaldırarak idrarın çıkışını güçleştirir. İdrar yolunun prostatik parçası uzar ve gerilir. Zaman zaman lobus medius (ortada bulunan lob) ostium üretra internum arkasında valva'ya (kapak) benzeyen bir çıkıntı oluşturur. Prostatın pozisyonu mesanenin dolu ya da boş olması ile etkilenir.

Mesane dolu ise, bezi aşağıya doğru bastırır. Bu durumda rektumdan muayene çok kolay palpe yani elle muayene edilebilir. Bu durumda; çok fazla deneyim geçirmemiş bir doktor tarafından bezin normal olmasına rağmen kolayca palpe edilebildiği için prostat hipertrofisi yanlış teşhisi konulabilir (22).

Neredeyse bütün yaşlı erkeklerde histolojik BPH mevcuttur. Fakat yalnızca % 50 sinde prostatta büyüme oluşurken prostatta büyüme saptananların da yalnızca % 50 sinde semptom bulunmaktadır. "Prostatizm" bulguları ise prostat hastalıklarından ayrı olarak yaşla beraber artar, alt idrar yolu fizyolojisinde meydana gelen farklılıklara, beraberindeki diğer hastalıklara ve hastanın kullanmış olduğu ilaçlara bağlı olarak meydana gelebilir.



Şekil 5. BPH'lı Prostat (28).

Bugün BPH çok fazla yaşam için tehlike oluşturan bir hastalık türü değildir. Bulguların kötüye gitmesi ve idrar akımında bozulma meydana gelmesi genel olarak yavaş seyreder ve renal (böbrek) yetmezliği gibi ciddi neticeler her zaman görülmez. Ancak idrar yapamama prostat büyüklüğü ile artar ve bu durumda hasta için acil hospitalizasyon ve cerrahi müdahale gerekebilir.

Her ne kadar sık sık idrara çıkma, noktüri ve tam olmayan mesane boşalımı gibi oranla daha az ciddi bulgular olsa da yine de çok rahatsızlık verici olabilir. Buna bağlı olarak hastanın yaşam kalitesini düşürebilir. Ayrıca, BPH'ye bağlı AÜSS olan erkeklerde ejakülasyon yani meni boşaltımı ve erektil disfonksiyon yani sertleşme görülebilmektedir (21).

BPH'da tedavide asıl amaç artık yaygın olarak kabul edilen herhangi bir komplikasyon oluşmadığı sürece hastanın yaşam kalitesini artırmaktır (29).

BPH tedavisinde hastanın tercihi, semptomların şiddeti, eşlik eden patolojiler ve yan etkiler göz önüne alınarak gözlem, medikal veya cerrahi müdahale tedavi yöntemi olarak belirlenir (30).

Günümüzde transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) BPH cerrahi tedavisinde hala en iyi tedavi yöntemidir. Fakat her ne kadar tecrübeli hekimler tarafından yapılsa da yöntem bir takım komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle birçok minimal invazif yöntemlerle beraber gelişmiş teknolojik cihazlar BPH'nın endoskopik cerrahisinde uygulanıp denenmektedir (31).

BPH ve AÜSS'ye bakış biçimi son 20 yılda akut cerrahi bir durum şeklinden kronik medikal bir duruma dönüşmektedir.

BPH'ya bağlı AÜSS'de medikal tedavi günümüzde birinci tercih şeklini almıştır. Örneğin alfa bloker ve 5-alfaredüktaz inhibitörleri ile yapılan kombinasyon yani birleştirme tedavisi gibi (32).

BPH'ya bağlı AÜSS şikayetlerinin tedavisinde alfa bloker ve 5-alfaredüktaz inhibitörleri plaseboya göre daha üstün olarak bulunmuş ve standart medikal tedavi ajanları olarak kabul edilmiş iki genel grup ilaçlardır. İki grup ilacın kombinasyonunun daha üstün olduğu üzerine yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır (33).

2.2.3 Prostatın Enflamatuvar Hastalıkları

Prostatit terimi, prostatın yangılı olduğu kronik ağrı sendromlarından, akut bakteriyel enfeksiyonuna kadar genişleyen bir hastalık yelpazesini oluşturmaktadır. Hastalarda da üriner obstrüksiyon, ateş, kas ağrıları, azalmış libido ve erektil disfonksiyon, ağrılı ejakülasyon, bel ve perine ağrıları gibi bu duruma bağlı semptomlar ortaya çıkar. Fiziksel muayene bu semptomların kaynağını çoğu zaman açıklayamaz (34). Prostatitler sık görülen bir sağlık sorunudur. Çoğunlukla kırklı ve ellili yaşlar üzere tüm yaş grubundan erkekleri etkileyebilmektedir. Prostat hastalıkları içinde en sık görülen durum olup insidans ve prevalansı % 5-8 arasındadır (35).

2.3 Prostatın biyokimyasal belirteçleri

2.3.1 Prostat spesifik antijen

PSA ilk defa 1970 yılında prostatta, 1971 yılında seminal plazmada tanımlanmıştır. 1979 yılında prostat dokusunda PSA saflaştırması gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında serumda PSA ölçümü yapılmış ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) PSA prostat kanseri izleminde kullanım için 1986 yılında onay vermiştir. Halen ürolojide kullanılan en önemli belirteçlerden birisidir. Yaygın olarak PSA prostat kanserinde taramada, teşhis etmede, aşamalarını belirlemede ve tedavi sonrası kontrolde kullanılmaktadır (36).

PSA tek zincirli 237 amino asit ve 4 karbonhidrattan oluşmuş bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 34 kDa. 1930'lu yıllarda ilk üyesi bir protein olarak tanımlanmış kallikreindir (37).

Kallikrein kininojenleri kininlere dönüştüren proteolitik enzim ailesindedir, serin proteaz enzim ailesine mensup bir alt grubudur. Daha önceleri serin proteaz enzim ailesine ait yalnızca üç üyenin mevcut olduğu düşünülüyordu. Ancak son yıllarda bütün kallikrein ailesine ait olan 15 üyenin mevcut olduğu ve hangi lokusta bulunduğu sınıflandırılmıştır (37).

PSA, 19. kromozomun kısa kolunda lokalize (19q13,4) insan doku kallikrein ailesinin bir üyesidir. Yakın zamana dek kallikreinlerin görevi, yüksek molekül ağırlıklı proteinleri biyoaktif peptitler olan kininlere çeviren serin proteazlar olarak biliniyordu. Günümüzde kallikrein ailesi plazma ve doku kallikreinleri olarak ikiye ayrılmakta ve plazma kallikreinleri (Fletcher faktör veya KLKB1) 4. kromozomda yer almaktadır (38).

Plazma kallikreinlerinin başlıca görevi ise yüksek molekül ağırlıklı inaktif kininojenlerden aktif bradikinin sentezini sağlamaktadır. Doku kallikreinlerin çeşitlerinden benzer enzimatik aktiviteyi gösteren yalnızca pankreatik-renal(kallikrein olarak da bilinen hK1'dir. Doku kallikreinlerinin 15 üyesi insan genom çalışmalarının tamamlanmasının ardından tanımlanmıştır. Tanımlanan 15 üye (hK1-hK15) %40-80 oranında birbirine yakın ağırlıkta ve homoloji göstermektedir. hK3 (PSA), hK4 ve hK2 birbirine ardışık olarak lokalize halindedir ve prostattan androjen regülasyonu altında birincil olarak eksprese olmaktadır (38).

237 aminoasitlik PSA oluşumu, takiben proPSA N-terminal kısmından arginin ile izolösin arasından hK2 ve kısmen de hK4 tarafından yıkılarak oluşur (aktif enzim)(38).

Aktif PSA nı görevi, enzimatik aktivitesi ile seminal pıhtının ana bileşenlerini oluşturmuş olan ve meni kesesi tarafından üretilmiş olan semenogelin1,(androjen reseptör koaktivatörü göreviyle prostat kanser hücresi gelişimini düzenler ve çinko sitotoksitesine karşı prostatı korur) semenogelin2, fibronektin'i (Çoğu hayvan hücrelerinde plâzma zarının dış yüzey kısmında bulunur, hücre ile zemin arasındaki etkileşimlerde görev alan bir glikoproteindir.) parçalamaktır. Likefiye (sıvılaştırma) olan semen içinde sperm hücresi hareketini daha rahat gerçekleştirir. Aktif PSA seminal sıvı içinde proteolize uğrar ve inaktif PSA'ya (iPSA) dönüşebilme ihtimali vardır. Aktif ve inaktif PSA'nın çok az bir bölümü normal şartlardaepitel hücresi, bazal hücre ile bazal membran tabakalarını aştıktan sonra dolaşıma karışabilmektedir (39).

PSA'nın öncül formu (proPSA); 237 amino asit içeren gerçek (tam) PSA ya ilave olarak 7 amino asit peptid içerir. Bu zincir salınım sonrası HK2 tarafından ayrıştırılır. Hücre bütünlüğünün bozulduğu durumda örneğin prostat kanseri gibi inaktif PSA serbest PSA olarak seruma karışır, böylece serbest PSA'nın çoğunluğu prostat kanserli hastalarda buradan oluşur (9).

Prostat kanserinin yanı sıra BPH, prostatit, yaşlanma, prostatik infarksiyon benzeri benign hallerde de serum PSA düzeyinde artış görülebilmektedir (40).

Serum PSA oranının yüksek bulunması sadece PRM ya da TRUS ile belirlenen bir lezyona göre kanser açısından daha değerlidir. Bu oranın artışı ile kanser ihtimali doğru orantılı olarak artış göstermektedir (40).

2.3.1.1 Toplam PSA

1979 yılında ilk kez prostat kanseri hastalarının serumunda PSA keşfedildikten sonra her yıl miktarı artarak çoğu araştırmada ele alınmıştır. Bugün artık rutin bir uygulamadır. 40 yaş PSA için ilk tahlil edilme yaşı olarak tavsiye edilmektedir (41).

Toplam serum PSA değeri %65-95'ini kompleks PSA dan, %5-35'lik kısmı ise serbest PSA'dan oluşmaktadır. α 1-antikimotripsindir (AKT) PSA'nın serumda bağlı bulunduğu temel proteaz inhibitörüdür.

Alfa2-makroglobulin (Tripsin ve kimotripsin gibi endopeptidazları bağlayarak baskılayan plazma proteini) (A2M) ve α 1-proteaz inhibitörü (API) PSA'nın AKT'den daha düşük oranda bağlandığı diğer proteaz inhibitörleridir. PSA katalitik olarak aktiftir, proteinler ile kompleks oluşturmaz ve serbest formda dolaşımında bulunur. İnaktif PSA (iPSA), çeşitli öncül proPSA formları, ve benign PSA(bPSA) olmak üzere serbest PSA'nın 3 ana bileşeni bulunur. İnaktif PSA, yapısı ve bütünlüğü bozulmamış PSA molekülüdür. BPH olan hastalardan izole edilmiş olan formu ise Benign PSA dır (39).

2.3.1.2 Serbest PSA

Son yıllarda serbest PSA bilhassa gri zon adıyla isimlendirilen PSA düzeylerinde biyopsi kararı verilmesinde rehber olacak ek belirleme aracı olup prostat kanseri tanısında kullanılmaktadır. Bu durum serum serbest PSA'nın ve serum PSA seviyesine etki eden etmenlerin iyi bir şekilde anlaşılmasını gerektirmektedir (42).

Kan dolaşımında PSA çeşitli formlarda bulunmaktadır. Alfa-1-antikimotripsin gibi doğal substratlara bağlı olabilir ya da serbest olarak da dolaşabilir. 1998 yılında FDA, PSA seviyeleri 4 ile 10ng/mL arasında olan erkeklerde serbest PSA/toplam PSA oranının klinisyene prostat kanseri tanısında yardımcı olabileceği onaylamıştır. Yapılan çalışmalarda serbest/toplam PSA oranı $<10\%$ olan hastalarda 56% oranında kanser saptanırken, $>25\%$ olanlarda 8% oranında kanser görülmüştür. Daha sonraki yıllarda serbest PSA'nın üç ayrı izoformu bulunmuştur. Bu formlar B-PSA (BPH-PSA) ve i-PSA (inaktif-PSA) dır ve BPH'de yüksek olduğu görülmüştür. Halbuki prostat kanserinde pro-PSA (proenzim-PSA) formu yüksek bulunmuştur. Bugünkü ön bilgilere göre pro-PSA yüksek Gleason skoru ve kapsül dışı tümör uzanımı ile bağlantılıdır (43).

2.3.1.3 Serbest PSA / Toplam PSA

Prostat hastalıklarının benign/malign ayrımında en çok kullanılan PSA türevi serbest PSA/Toplam PSA oranıdır aynı zamanda güncel olarak kullanılmaya başlanan diğer PSA alt tiplerinin araştırılmasının da temelini oluşturmaktadır (38).

Serbest PSA/Toplam PSA oranı PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında belirlenen ve DRM de şüpheli semptomlar tespit edilen kişilerde prostat kanserinin tanınma oranını artıracak ve gereksiz biyopsi istenmesinin azaltılması amacıyla, bu seviyelerdeki PSA oranında biyopsi yapıp yapılmamasına karar vermede rehber olmaktadır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde serbest PSA / toplam PSA düzeyinin BPH olan hasta bireylerde, prostat kanserli hasta bireylere oranla yüksek olduğu görülmüştür (40).

2.3.1.4 Prostat Dansititesi (PSA –D)

Prostat kanseri tanısında prostat hacmi PSA değerini etkiler. Bu açıdan anlamlıdır.

PSA-D, PSA miktarı prostat hacmine bölünerek hesaplanır ve prostat kanseri teşhisinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada PSA-D serbest PSA düzeyine göre istatistiksel açıdan anlamlı ve farklı olmayan duyarlılıkta tespit edilmiştir (44).

Birçok değişik radyolojik muayene yöntemleri bulunmaktadır ve bu yöntemlerle prostat hacmi belirlenebilir. Bu amaçla genel olarak TRUS kullanılabilir. Bunun haricinde bilgisayarlı tomografi (CAT), abdominal ultrason, ile manyetik rezonans (MRI) da ölçüm yöntemi olarak tercih edilebilir. Tercihen kabul edilen PSAD eşik değeri (eşik değeri) 0.150 ng/mL/cc'dir. Ancak PSAD eşik değerinin üstünde ise hastada belirlenen bu yükseliş prostat kanseri yönünde değerlendirilmelidir ve hastaya prostat biyopsisi uygulanmalıdır. Örnek verilirse DRE'de prostat kanseri açısından herhangi bir bulguya rastlanılmayan, serum PSA değeri ise 7.2 ng/mL tespit edilmiş hastanın prostat hacmi 36.0 cc bulunmuş ise PSAD değeri $7.2/36=0.200$ elde edilecektir. PSAD eşik değerine göre yüksek bulunduğu için dolayı bu değer prostat kanseri lehine kabul edilmeli ve hasta için prostat biyopsisi tavsiye edilmelidir.

Ancak prostat hacmi 60.0 cc olarak bulunan aynı PSA değerine sahip bir hasta için PSAD $7.2/60.0=0.120$ hesaplanacaktır. Hastadan yakın takibe alınmak koşuluyla biyopsi yapılmaktan vazgeçilebilir (45).

2.3.1.5 PSA Artış Hızı (Velosite)

Toplam PSA hızı (ng/mL/yıl), Toplam PSA'nın yıllık mutlak artış miktarı olarak belirlenmiştir. Serum PSA seviyesi 4-10 ng/mL aralığında olan hastalarda ilk olarak kanser teşhisi yönünde 0,75 ng/mL/yıl artma oranı olarak belirlendi, fakat sonraki yıllarda 0,35 ng/mL artışların Prostat kanseri ölüm oranı ile de ilişki tespit edildi. Bugün kabul edilen bir PSA artış hızı eşik oranı hala tespit edilmemiştir (41).

2.3.2 Human Kallikrein 2 (hK2)

PSA ile aynı gen ailesinden olan sekrete edilen bir serin proteaz human kallikrein ile ilgili peptidazdır. Her ikisi de birincil olarak prostat bezi tarafından eksprese edilir ve dizilimleri %80 oranında benzerlik gösterir. Ancak PSA ve hK2 enzimatik aktivite olarak farklılık gösterirler. hK2 mRNA kopya ekspresyonu, toplam PSA'nın yarısı kadardır, plazma, prostat dokusu, semen ve serumdaki seviyeleri toplam PSA'nın %2'si kadarlık kısmıdır. hK2 toplam PSA'ya benzer biçimde kanda iki farklı formda bulunur: Birincisi değişik proteaz inhibitörlerine bağlıdır, diğeri ise baskın olan serbest formdur. Serum hK2 değerlerinin, serbest ve toplam PSA ile kombine edilerek kullanılmasının prostat kanserli hastaların kansersiz hastalardan ayırt edilmesinde tanıya yardımcı olabileceğine dair çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (46).

2.3.3 Glutatyon S-Transferaz P 1 (GSTP1)

GST ailesine ait enzimlerinin hücrel metabolizma için pek çok görevi bulunmaktadır. En önemli görevi vücuda zarar veren substratların vücuttan uzaklaştırılması işlemidir. Prostat kanseri olan hastaların dokularında GSTP1 geni hipermetilasyona uğrar, gen ekspresyonunda ise azalma görülür. Buna rağmen hasta olmayan kişilerin prostat epitelinde ise yüksek miktarda eksprese olur. GSTP1 yokluğu durumunda hipermetilasyon neticesinde kanserde çok fazla rastlanan moleküler değişikliktir. Araştırmalar sonucunda GSTP1 geninin kodlamış olduğu enzimlerin prostat hücrelerinde koruma görevi bulunmaktadır. Bunun yanı sıra ekspresyonunun azalması durumunda kanserin meydana gelmesinde rol oynadığı anlaşılmaktadır. Yine yapılan araştırmalarda GSTP1 metilasyonunun, kanserin belirlenmesinde özgülüğü %93 ile %100 aralığında, duyarlılığının ise %21 ile %39 aralığında olduğu belirlenmiştir ancak prostat masajı yapıldıktan sonra alınmış olan idrar incelendiğinde duyarlılığının %75'e kadar çıkabileceği görülmüştür. Bugün GSTP1 hipermetilasyonu yeteri kadar veri olmadığı için prostat kanseri teşhisi için kullanılmasını kısıtlamaktadır (19).

2.3.4. Endoglin (CD 105)

Endoglin, damar endotelinde (iç kaplar tabaka) bulunur. Bir transmembran yani zar geçişli olup glikoprotein ailesindedir.

Görevlerine bakıldığında TGF-beta-1 ve TGF-beta-3'ün hücre yüzeyinde bulunan reseptör olarak görev almak ile endotelial hücre proliferasyonunda TGF-beta'ya bağlı aşamaları ve buna bağlı olarak yeni kan damarlarının oluşumunu düzenlemek olduğu görülmektedir. Bu durumdan dolayı araştırmacılar endoglinin prostat kanseri progresyonu ile metastazlarında yer aldığı görevini araştırmışlardır. Ayrıca endoglinin, kanser dokusunda yeni oluşmuş ve henüz gelişme göstermemiş damar yapılarında çok fazla yer aldığı gözlenmiştir (47).

Prostat kanseri tespitinde endoglin idrarda uygulanan bir test olarak kullanılabilir. Bu sebeple yapılan çalışmalarda, serum endoglin seviyesinin anestezi lenf düğümlerine yayılım ile ve biyokimyasal açıdan yeniden ortaya çıkması ile ilgisi belirlenmiştir. Bundan dolayı, ameliyat öncesi serum endoglin seviyesinin yüksek risk bulunduran hastaların tespit edilmesinde, neoadjuvan/adjuvan yani kanser ön tedavisi tedavi seçeneklerinin düşünülmesini ve gerektiği takdirde radikal prostatektomi esnasında lenfadenektomi (lenf yumrusunun ameliyatla çıkarılması) yapılıp yapılmasının belirlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra aktif izlem kontrolündeki vakaların takip edilmesinde yararlı olacağı düşünülebilir (47).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Materyal ve Yöntem

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalında Helsinki Deklarasyonu Kararlarına ve bölgesel etik kurul olan Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulunun 06.07.2015 tarihli ve 2015/208 nolu onayı ile başlamıştır. Ayrıca çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (TF.YLT.16.04) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi üroloji polikliniğinde BPH tanısı konmuş 45-75 yaş arasında olan erkek hasta ile yaş uyumlu 29 Benign prostat hipertrofisi olmayan kişilerle yapıldı. Kontrol grubu ve hasta grubunun arasındaki yaş farkı önemsizdi.

Hasta kanları ve kontrol grubu kanları Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kan alma ünitesinde 12 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Alınan kan 10cc kan jelli serum tüplerine alınıp oda sıcaklığında otuz dakika bekletilip daha sonra 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek ayrılan serumlar en az iki porsiyon olacak şekilde etiketlenmiş ependorf tüplere alınarak -80 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

Toplam PSA ve Serbest PSA analizleri Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında, proPSA analizi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

3.2 Dışlama Kriterleri

Biyopsi sonrası BPH kesin tanısı konulmuş hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 Parametrelerin Ölçülmesi

3.3.1 Toplam PSA

Çalışma gününe kadar-80 °C' de saklanan serumlar oda sıcaklığında bekletildikten sonra, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Beckman Coulter marka unicel deisay 800 model cihazla ölçüldü. Acces Hybritech PSA testi iki bölgele immünoenzimatik (sandviç) bir testtir. Fare monoklonal anti PSA alkalın fosfataz konjugatı içeren bir reaksiyon kabına bir örnek ve ikinci bir fare monoklonal PSA antikoru içeren paramanyetik partiküller eklenir. Örnekteki PSA immobilize monoklonal anti PSA katı antijen bölgesiyle reaksiyona girer. Bir reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanırken, manyetik bir alanda tutulur. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos*530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki PSA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

3.3.2 Serbest (free) PSA

Çalışma gününe kadar-80 °C de saklanan serumlar oda sıcaklığında bekletildikten sonra, Gaziantep Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında Beckman Coulter marka unicel deisay 800 model cihazla ölçüldü. Acces Hybritech PSA testi iki bölgele immünoenzimatik (sandviç) bir testtir. Fare monoklonal anti PSA alkalın fosfataz konjugatı içeren bir reaksiyon kabına bir örnek ve ikinci bir fare monoklonal PSA antikoru içeren paramanyetik partiküller eklenir. Örnekteki PSA immobilize monoklonal anti PSA katı antijen bölgesiyle reaksiyona girer. Bir reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, maddeler katı faza bağlanır ve bağlanmamış maddeler yıkanırken, manyetik bir alanda tutulur. Daha sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos*530 kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi örnekteki PSA konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı kayıtlı olan, çok noktalı bir kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

3.3.3 ProPSA

Çalışma için alınıp, ayrılan serum örnekleri -80°C den alınıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Hasta ve kontrollerin proPSA serum düzeyleri Elabscience insan ELİSA kiti kullanılarak ölçüldü. Bu çalışma reaktifinde serum düzeylerini ölçmek için iki taraflı ELİSA yöntemi kullanılmaktadır. Streptavidin ile önceden kaplanmış mikrolaka kullanıldı. ProPSA standartları (30, 15, 7.5, 3.75, 1.88, 0.94, 0.47, 0.00 ng/mL) ve örnekler kuyucuklara eklendi. Kuyucuklara biyotinlenmiş antikor ve enzim etiketli antikor eklenip inkübasyon yapıldı. Mikrolaka bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için yıkandı. Avidin – Horseradish Peroksidaz (HRP) substratı eklendi. Avidin-HRP substratı mavi renk oluşmasını sağlandı. Reaksiyon asidik çözelti eklenerek durduruldu. Asidin eklenmesiyle renk sarıya döndü. Renk yoğunluğu spektrofotometrik olarak ELİSA okuyucu ile $450\text{ nm} \pm 2\text{ nm}$ 'de okundu. Hasta ve kontrollerin proPSA düzeyi standart grafik yardımıyla hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shaphiro Wilk testi ile test edildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayanların karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde Ki-kare, sayısal değişkenlerin arasındaki ilişkilerin test edilmesinde ise Spearman rank korelasyon katsayısı kullanıldı.

Analizlerde SPSS 22.0 windows paket programı kullanıldı. P değerinin 0.05 den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu toplam 40 BPH tanılı hasta ve 29 BPH tanılı olmayan kişilerden oluşturuldu. Daha önce biyopsi uygulanmış ve daha önce kesin BPH tanısı konmuş kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hasta ve kontrol grubunun yaş değerleri Tablo 1. de görülmektedir. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0.071$).

Tablo 1’de Hasta ve kontrol grubu arasında proPSA, Serbest PSA, Toplam PSA

Serbest PSA/Toplam PSA, ortanca ve p değerleri görülmektedir.

Gruplar arasında tüm değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

Tablo 1. Sayısal değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması

Değişkenler	Gruplar				P
	n	Hasta	N	Kontrol	
Yaş *	40	63.90±5.75	32	61.13±7.09	0.071
Propsa (ng/mL) †	40	0.25[0.19-0.39]	32	0.09 [0.68-0.14]	0.001**
Tpsa (ng/mL) †	40	7.71[6.00-11.83]	29	0.83[0.51-1.61]	0.001**
Serbest PSA (ng/mL) †	39	1.44[1.05-2.04]	30	0.26[0.14-0.45]	0.001**
Serbest/Toplam PSA	39	0.18[0.13-0.21]	29	0.28[0.20-0.38]	0.001**

*Ortalama±Std. sapma; Student t testi

† Medyan[%25-%75]; Mann Whintney u testi

** 0,05 düzeyinde anlamlı

Tablo 2’de hasta grubun % 52.5 ine biyopsi yapılmıştır. Biyopsi uygulanmış hastalar ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.001).

Tablo 2. Biyopsi uygulanmış hastaların hasta gruplarına dağılımı

		Grup			
		Hasta	Kontrol	Toplam	
Biyopsi	Dahil edilmeyen	Sayı	19	32	51
		%	47.5	100.0	70.8
	Dahil edilen	Sayı	21	0	21
		%	52.5	0.0	29.2
	Toplam	Sayı	40	32	72
		%	100.0	100.0	100.0

p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi

Tablo 3’de Hasta grubu içerisinde biyopsi sonrası kanser tanısı konmuş ve kanser olmayan hastalar arasında istatistiksel analiz yapıldığında; hasta grubunun % 21.1’i kanserdir.

Kanserli hastalar ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.001).

Kanserli hastalar ile tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kanserli hasta tüm grupların % 11.4 ‘ünü oluşturmaktadır.

Tablo 3 . Kanser tanısı konmuş hastaların tüm gruplara dağılımı

		Grup			
		Hasta	Kontrol	Toplam	
Kanser	Dahil edilmeyen	Sayı	30	32	62
		%	78.9	100.0	88.6
	Dahil edilen	Sayı	8	0	8
		%	21.1	0.0	11.4
Toplam	Sayı	38	32	70	
	%	100.0%	100.0	100.0	

p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi

Tablo 4’de tüm gruplara bakıldığında Hasta grubunun % 87.5’inde BPH tanısı konmuştur. BHP tanısı konulmuş hastalar ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (p=0.001).

Tablo 4. BPH tanısı konmuş hastaların tüm gruplara dağılımı

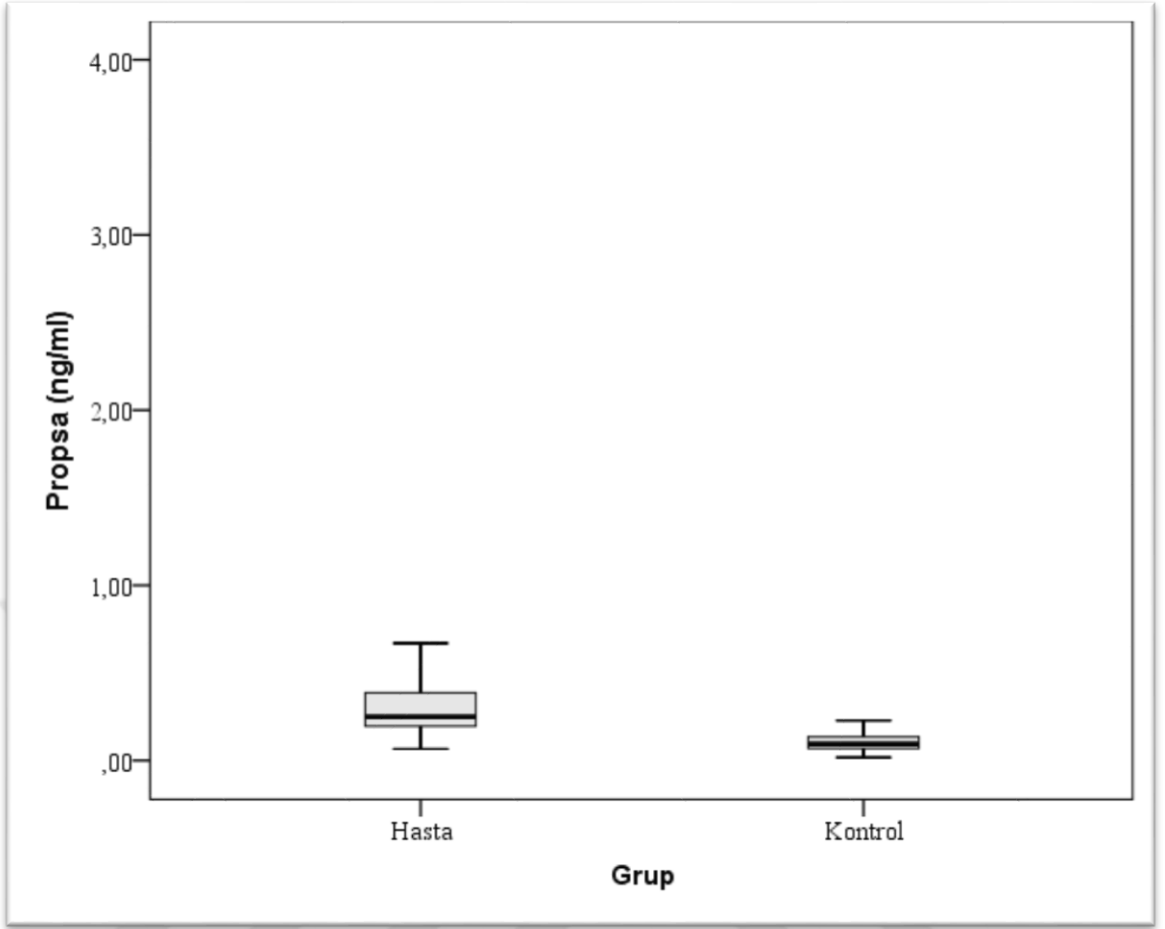
		Grup			
		Hasta	Kontrol	Toplam	
Tanı	Dahil edilmeyen	Sayı	5	32	37
		%	12.5	100.0	41.4
BPH		Sayı	35	0	35
		%	87.5	0.0	48.6
Toplam		Sayı	40	32	72
		%	100.0	100.0	100.0

p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi

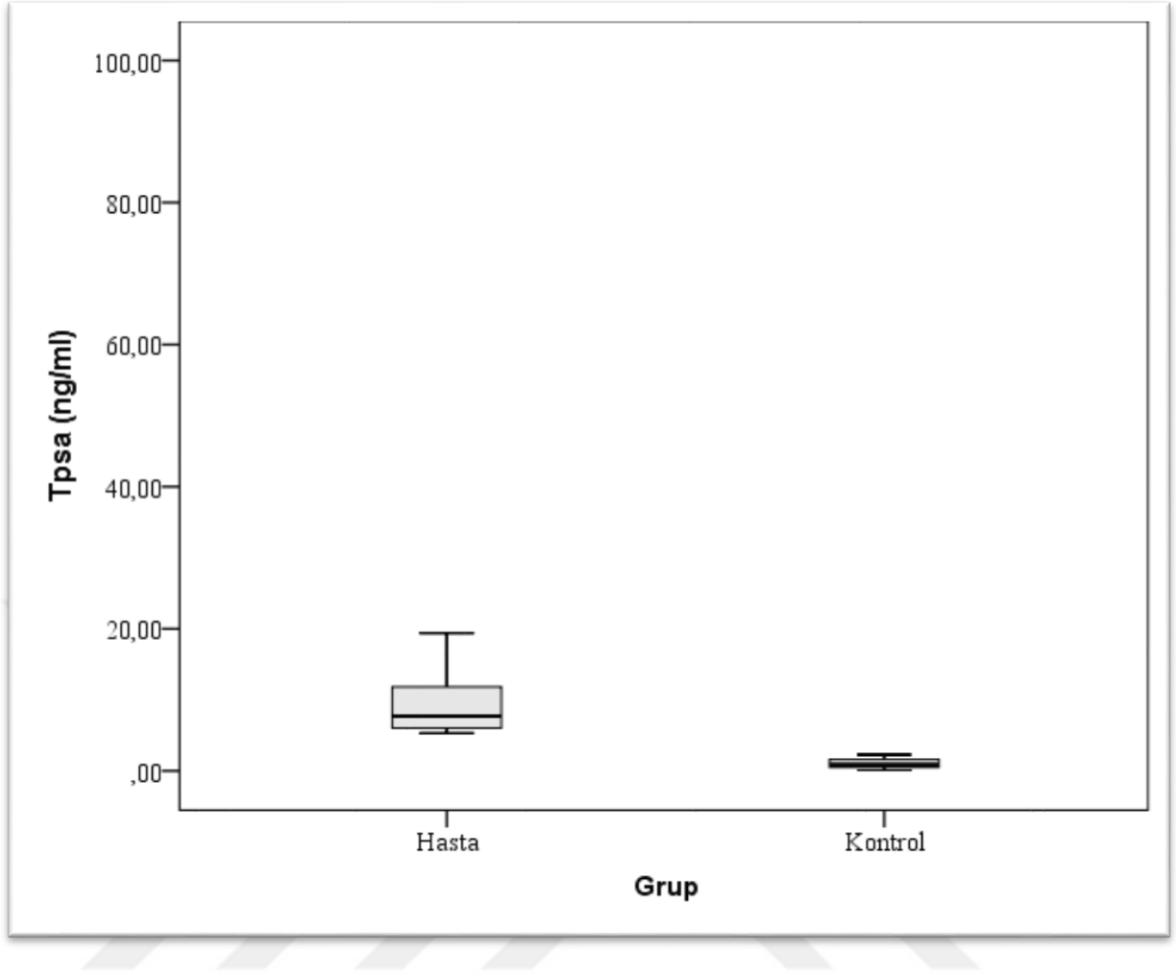
Veriler normal dağılıma sahip olmadığı saptandığı için nonparametrik test kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Nonparametrik testlerde ortanca (medyan) ve %25 - %75 değerleri tanıtıcı istatistik olarak kullanılır.

Hasta ve Kontrol grubunun ProPSA, Serbet PSA, ToplamPSA düzeylerinin ortanca (medyan) değerleri Şekil 6, Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilmiştir.

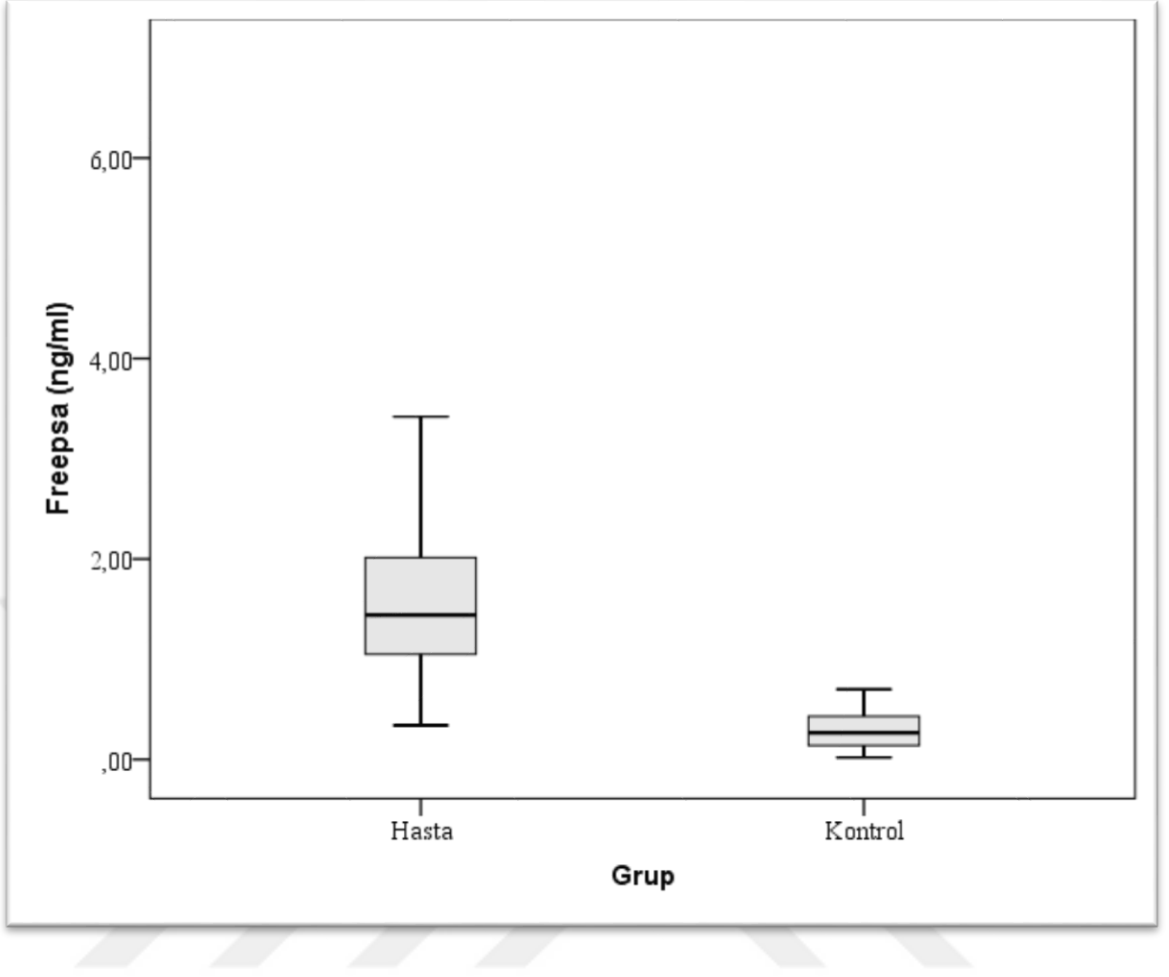




Şekil 6. Proposa düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı (Dikdörtgeni oluşturan alt, orta ve üst çizgiler sırası ile 25. ortanca ve 75. dikey çizgiler çeyrek aralığı göstermektedir.)



Şekil 7. Toplam PSA düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı (Dikdörtgeni oluşturan alt, orta ve üst çizgiler sırası ile 25. Ortanca ve 75. dikey çizgiler çeyrek aralığı göstermektedir.)



Şekil 8. Serbest PSA düzeyinin gruplar arasındaki dağılımı (Dikdörtgeni oluşturan alt, orta ve üst çizgiler sırası ile 25. Ortanca ve 75. dikey çizgiler çeyrek aralığı göstermektedir.)

5. TARTIŞMA

Yaşlanan erkeklerdeki AÜSS, genel olarak BPH ve buna bağlı alt üriner sistem obstrüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (48). BPH terimi histolojik olarak prostat bezi içinde stromal glanduler hiperplazi gelişmesi durumudur. 60-70 yaşlarındaki insanlarda dünya genelinde %55 histolojik BPH görülmesine rağmen, 85 yaşındaki insanlarda bu oranın %90'larda olduğu görülmüştür. BPH'nin nedenleri henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak BPH gelişiminde androjenler, cinsiyet hormonları ile östrojenlerin fazlasıyla rol oynadıkları belirlenmektedir (49).

PSA, selektif serin proteaz aktivitesine sahip kimotripsin benzeri bir glikoproteindir. Vücutta meydana gelmesinde görev alan gen, 19. kromozomun uzun kolunda bulunan kalikrein (hK) gen ailesine ait bir üyedir. Bu nedenle hK1 (doku kallikrein), hK2 (insan glandüler kallikrein-1) ile hK3 (veya PSA) arasında yüksek oranda homolog bir yapı bulunmaktadır. PSA hK1 ile hK2' ye göre çok önce tespit edilmiştir. PSA'nın prostat epiteli açısından belirgin bir spesifitesi vardır (50).

Genel olarak bugün üroloji polikliniğine 45 yaş ve üstü erkek bir hasta muayene için başvuru yaptığında serum PSA ölçümü istenmektedir.

PSA için eşik değeri dünya genelinde yaygın olarak (eşik değeri) 4.0 ng/mL belirlenmiştir (Tandem-R ya da IMx PSA assay). Ancak genel olarak 4.0 ng/mL PSA eşik değeri tarama testi için belirlenmesine rağmen kanser teşhisi konan hastaların %20'sinden fazlasında bu değerden daha düşük PSA değeri tespit edilmiştir. Ancak bir hastanın DRE'inde hastalığa ait olan sert noduler lezyon gibi bir semptom varsa mutlaka prostat biyopsisi yapılması gereklidir. Farklı bir durum olarak DRE'da herhangi bir semptoma rastlanmamışsa ve PSA değeri 4.0 ng/mL üstünde olduğu zamanlarda bu durumda da prostat biyopsisi yapılması gereklidir. Fakat normal DRE değeri ve normalin üstünde >4.0 ng/mL gibi PSA düzeyi bulunan hastalarda yapılmış olan histopatolojik inceleme sonuçlarına bakılırsa her hasta kişide kansere rastlanmamaktadır, bu durum hastalara gereksiz biyopsi yapılmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalara göre PSA değerinin özellikle 4.0-10.0 ng/mL aralığında bulunulan durumlarda BPH ve prostat kanseri tanısının çakıştığı belirlenmiştir (45).

Bu çalışmadaki hedefimiz BPH olan hastalarda serum proPSA ölçümü yapılarak bu testin hastalarda biyopsi öncesi tarama testi olarak kullanılmasını sağlamak, klinisyenler tarafından kullanılmasını amaçlamaktır. Bu amaçla 40 BPH tanısı olan hasta ve 29 BPH hastası olmayan kişiler araştırmaya dahil edildi.

Bu bakımdan Tablo 1 incelendiğinde yaş hariç tüm değişkenler bakımından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir. proPSA, Toplam PSA ve Serbest PSA değerleri bakımından tüm değişkenlerde gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

2004 yılında Kurçenli ve arkadaşlarının yapmış olduğu “Serbest/Toplam PSA Oranının Tanısal Yeterlilik Bakımından Değerlendirilmesi” adlı çalışmada, serum toplam PSA değerinin 4-10 ng/mL tespit edildiği hasta kişilerde, prostat kanseri ve BPH ayırımında, gereksiz yere biyopsi yapılmasını azaltmak amacı ile laboratuvarında kan serumunda serbest/toplam PSA oranı eşik değeri tayinini amaçlarken, prostat kanseri teşhisinde serum serbest/toplam PSA düzeyinin kullanılmasının, sadece toplam PSA kullanımına oranla daha yüksek seviyede sensitivite ile spesifitenin bulunduğu tespit edilirken serbest/toplam PSA düzeyi adına 0.18 eşik değeri alınır, prostat kanseri ve BPH arasındaki farkın daha kolay belirlenmesini sağlayacak ve gereksiz biyopsilerin azaltılabileceği kanısına varmışlardır (51).

Başka bir çalışma olarak Üstün ve arkadaşlarının “BPH ve Prostat Kanserinde PSA ve Türevleri Arasında Nasıl Bir Fark Vardır?” adlı çalışma ele alınır, hedef olarak BPH ve prostat kanseri teşhisi konulmuş hasta kişilerdeki PSA, serbest/toplam PSA düzeyleri ve PSA-D arasında karşılaştırma yapmayı, prostat kanser tanılı hasta kişilerdeki Gleason skorları ve PSA arasındaki ilişkiyi açıklamayı ve BPH’lı hasta kişilerde yaşla orantılı olarak PSA değişikliklerini araştırmayı amaçlarken, serbest/ toplam oranı sınır değeri olarak 0.16’yı PSA -D için 0.13 sınır değerini tavsiye etmektedir. Bu sınır değerleri oranları kullanıldığı takdirde prostat kanserinin daha iyi seviyede ve daha az sayıda gereksiz biyopsi uygulanarak teşhis edilebileceği düşünülürken, serbest/toplam PSA ve PSA-D sınır değerleri prostat kanseri olguları ve BPH olguları karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklılıklar görülmektedir. Belirlenen sınır değerleri gri zondaki hastalar için verilecek klinik kararları belirlemede temel alınabilir (44).

Bunun yanında, PSA değerleri ile prostat kanser tanılı hasta kişilerin orta ve kötü diferansiye Gleason skorları arasında korelasyon bulunmaktadır. BPH tanılı hasta gruplarında ise yaş durumuna bağlı BPH seviyeleri kabul görüleceği sonuçlarını elde etmişlerdir (44) .

Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da serbest PSA/toplam PSA oranı hasta grubunda düşük, kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. p değeri 0.001'dir. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir (Tablo 1).Yapılmış olan bu çalışmayı destekler niteliktedir.

Serbest PSA/ toplam PSA oranına dair dikkat edilmesi gereken durumlar ile ilgili yapılmış Sağlam ve arkadaşlarının "Serbest PSA/Toplam PSA Oranının Günlük Varyasyonu" adlı çalışma da ise serbest PSA toplam PSA'dan farklı bir metabolizmaya sahiptir. Toplam PSA'dan farklı bir günlük varyasyonu var mı; varsa, serbest/toplam PSA oranının gün içinde değişip değişmediğini araştırmayı amaçlamışlar. Prostat kanseri olabileceğinden şüphelenilen ve serbest/toplam PSA oranına bakılan hastalarda, bu oranın gün içinde değişebileceği ve özellikle sınırda bulunan durumlarda biyopsi kararının verilip verilmemesini etkileyebileceği sonucunu elde etmişlerdir. Hastalarda serbest PSA/toplam PSA oranına bakarak biyopsi adına bir karar verilirken bu ve benzeri çalışmalarda göz önünde bulundurmakta fayda olabilir (52).

Yine yapmış olduğumuz literatür araştırmasında 2012 yılında Bodaki ve arkadaşlarına ait "Düşük PSA değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları" adlı çalışmada bu sefer amaç PSA oranları 4 ng/mL'nin altında olan hastaların prostat biyopsi sonuçlarını değerlendirmek olurken; PSA değeri 4 ng/mL'den düşük bulunan hastalarda yapılmış olan prostat biyopsi sonuçlarında dikkate değer oranda klinik açıdan önemli ve organa sınırlı prostat kanseri belirlenmiştir (53).

PSA değerinin, PRİ veya TRUS yardımıyla normal olmayan semptomlar tespit edilmiş hasta kişilerde prostat biyopsisi için 2.5 ng/mL seviyesine düşürülmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra AÜSS ile polikliniğe gelen hastalarda, PRİ yapılmasına zen gösterilmesi prostat kanseri tanısı konulmasına önemli oranda katkı sağlamıştır (53).

Yalnız bu konuda daha geniş hasta verileri ile beraber daha uzun takip protokollerine sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaşmışlardır (53).

Ayrıca Erbağcı ve arkadaşlarının “Prostat Kanseri Tanısında PSA DRM ve TRUS Yeri” adlı çalışmasına göre; PSA değerinin en önemli gösterge olduğu, 50 yaş ve üzeri erkeklerde serum PSA değerine yılda bir defa bakılarak 4 ng/mL’in üzerinde ki değerlerde TRUS inceleme yapılması ve biyopsi alınması gerektiği sonucuna varmışlardır (54).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun % 52.5’ine biyopsi yapılmıştır. Biyopsi uygulanmış hastalar ile biyopsi uygulanmamış hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.001$) (Tablo 2). Ancak biyopsi sonrası sonuçlara göre ise hasta grubunun sadece %21.1’i kanserdir. Kanserli hastalar ile kanser olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.001$).

Kanserli hastalar ile tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kanserli hastalar, tüm grupların % 11.4’ünü oluşturmaktadır (Tablo 3).

2004 yılında Khan ve arkadaşlarının yapmış olduğu “Clinical utility of proPSA and “Benign” PSA when percent free PSA is less than 15%” adlı çalışmada yine amaç; proPSA ve “iyi huylu” PSA (BPSA) olarak da tabir edilen, prostata özgün maddenin (PSA) alt formlarının klinik yararını araştırma, serbest PSA seviyesinin %15 altındayken kanser tespitini geliştirmek olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak serum PSA, prostat kanserinin erken teşhisi kabiliyetimizi önemli ölçüde artırmıştır. Ancak düşük özgüllüğü nispetinde sınırlıdır, özellikle yükselmiş serum PSA değerinin prostat kanserini veya iyi huylu bir hastalığı yansıtabileceği 4.0 ila 10.0 ng/mL kritik teşhis aralığındadır. Serbest yüzde PSA’nın kullanımıyla ilişkili özgüllük iyileştirmelerine rağmen, serbest yüzde PSA değeri %15’in altında kalan çoğu erkekte negatif biyopsiyle sonuçlanmaktadır. Çalışma (%15 altında) düşük serbest yüzde PSA düzeyine sahip erkeklerde, BPSA ve proPSA/BPSA oranının ve “gri bölge” içindeki ortalama total serum PSA düzeyinin isabetli bir şekilde prostat kanserini kanser olmayan vakalardan ayırt edebileceğini göstermektedir. Ön çalışmanın temelinde, prostat kanseri gelişimi olasılığını isabetli olarak teşhis edecek bir algoritma geliştirmeyi ve dolayısıyla uygulanan gereksiz prostat biyopsi sayısının azaltılabileceği düşünülmektedir (10)

Çalışma sonuçlarımıza göre; hasta ve kontrol grubu arasında elde ettiğimiz proPSA ve Toplam PSA değerleri Tablo 1 incelendiğinde istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olduğu görülmektedir ($p=0.001$).

Araştırmalarımıza göre Sahillioğlu ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları “Türk Erkeklerinde Prostat Kanseri Tanısında Serbest/Toplam PSA Oranının Tanısal Yeterlilik Bakımından Değerlendirilmesi ve Uygun Eşik değerinin Araştırılması” adlı çalışma incelendiğinde; serum toplam PSA değerini 4-10 ng/mL aralığında tespit edilmiş hasta kişilerde, prostat kanseri ve BPH farkında, tek başına toplam PSA kullanımına göre serbest/toplam PSA oranının fazlasıyla yararlı bulunmaktadır. Fakat bildirilmiş olan eşik değerini değerleri arasında farklar bulunabileceği göz önünde tutulmaktadır (55).

Bu çalışmada laboratuvara gelen hastalar için serum serbest/toplam PSA oranı eşik değerini değerini belirlemeyi amaçlarken, sonuç olarak prostat kanseri teşhisinde serum serbest/toplam PSA oranının kullanılmasının, yalnız başına toplam PSA kullanımına göre daha yüksek oranda duyarlılık ve özgüllüğün bulunduğu ve serbest/toplam PSA seviyesi için 0.17 eşik değerini değerini alındığı zaman prostat kanseri ve BPH arasındaki farkın tespitinin kolaylaşabileceği ve gereksiz biyopsilerin önüne geçilebileceği düşüncesine varmışlardır (55).

Bizim alışmamızda hem serbest PSA/toplam PSA oranlarında hem de toplam PSA oranlarında hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir. Bu bulgular çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir (Tablo 1).

Farklı bir çalışma olarak Koer ve arkadaşları 2013 yılında “Prostat kanserli ve BPH’ lı hastalarda PSA bazlı parametreler ve tanısal performansları” adlı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada prostat kanseri ve BPH’de PSA temelli değerkenlerin tanı koymadaki gücünü değerlendirmeyi ve prostat kanseri tanılı hastalarda serum PSA oranları ile histopatolojik grade arasındaki ilişkiyi tespit etme amaçlanmaktadır.

Elde edilen sonuçlara göre; sınır gruptaki prostat kanseri ve BPH hastalarının ayırt edilmesinde serbest PSA /toplam PSA düzeyinin kullanılabileceği tavsiye edilebilir. ROC eğrisi analizinden toplam PSA, serbest PSA, cPSA ve serbest/toplam PSA için elde edilen en iyi kestirim değerleri sırasıyla 4.0, 2.21, 3.16 ng/mL ve 0.17 bulunmuştur. Bu sonuçlar dayanak olarak gösterilirse prostat kanseri ile BPH’nın ayrılmasında kestirim değerleri olarak serbest/toplam PSA için 0.17, cPSA için 3.16 ng/ ml kabul edilebilir sonucuna ulaşılmıştır (56).

Çalışmamıza göre Tablo 1’de biz de PSA bazlı parametreleri inceleme ve karşılaştırma imkânı bulduk. Bu sonuçlarda bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Çalışmamızda yine Tablo 1 incelenecek olursa yaş hariç diğer değişkenler açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Buna bağlı olarak Tablo 4’e bakılırsa tüm gruplar içerisinde hasta grubunun % 87.5’ine BPH tanısı konulduğu gözlenmiştir (p= 0.001).

Bu konuyla ilgili 2015 yılında Çoban ve arkadaşlarının yapmış olduğu “Total PSA <10 ng/mL Olan Hastalarda Prostat Kanseri Teşhisinde PSA- D Daha mı Önemlidir?” adlı çalışmada, PSA değerinin yüksek olması sebebiyle transrektal prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik bulguları olan BPH, BPH+Kronik Prostatit ve prostat kanseri hasta grupları arasında PSA, PSA-D ve prostat hacimleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmayı amaçlanmıştır. Yaşları aynı olan gruplarda BPH, Kronik prostatit ve prostat kanseri tanılı hastaların prostat hacimleri ve PSA-D arasında bariz farklılık görülmüştür. Bu sebeple PSA<10 ng/mL olan hastalar için PSA-D kullanımı artırılarak gereksiz biyopsilerin önlenebileceği kanısına varılmıştır (49).

Bizim çalışmamızda da PSA< 4 ng/mL olan hastalarda BPH tanısı gözlenmemiştir. BPH tanısı PSA > 4 ng /ml olan hastalarda görülmektedir.

Tekin’in “PSA nın BPH tedavisindeki güncel durumu” adlı çalışmasına göre; serum PSA düzeyi BPH’ya bağlı AÜSS’de klinik değerlendirme ve tedaviyi yönlendirme potansiyeli olan bir biyomarker olarak kabul edilmiştir (57).

2012 yılında Altınoluk ve arkadaşlarının “Prostat kanseri tanısında PSA ve PRM bulgularının rolünün değerlendirilmesi” adlı çalışmada, erkeklerde prostat kanserini saptamadaki PSA ve PRM’nin değerini araştırma hedeflenmiştir.

Tek başına Benign ve Malign prostat hastalıklarının farkının belirlenmesinde serum toplam PSA düzeyi veya PRM yeterlilik göstermez. Serum toplam PSA düzeyi PRM ile birlikte ele alındığında kanser teşhis etme oranında ve güvenilirliğinde artış görülmektedir sonucuna ulaşılmıştır (5).

Bizim sonuçlarımıza göre hasta ve kontrol grubu arasında BPH tanısı konulmuş hastaların ve prostat kanseri tanısı konulmuş hastaların oranına bakıldığında toplam PSA ve proPSA seviyelerinin BPH ve Prostat kanseri ayırımında etkin olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmayı destekler niteliktedir.

Ceylan ve arkadaşlarının 2011 de “Yüksek serum PSA değerli hastalarda rastlantısal tespit edilen asemptomatik kronik prostatit ve BPH: Retrospektif bir ön çalışma” adlı çalışmada yüksek serum PSA sonuçları sebebiyle prostat biyopsisi yapılan BPH hastalarında kronik prostatit birlikteliğini değerlendirme hedeflenmiştir ve yüksek PSA oranı kötü huylu prostat hastalıklarına her zaman işaret etmez. PSA düzeyi ≥ 10 ng/mL olan BPH tanılı hasta kişilerde kronik prostatit ile birliktelik riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (58).

Benzer bir çalışma olarak Toktaş ve arkadaşları “Kronik Prostatitin PSA Üzerine Olan Etkisi” adlı çalışmada; histopatolojik olarak prostatit teşhisi konulmuş hasta kişilerde serum PSA oranının, prostat kanseri tanısı konulmuş hastalara oranla anlamlı olarak daha düşük, BPH tanılı hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek, olduğu görülmüştür.

BPH ya da prostatitli hasta kişilerde serum PSA’sı yükselmekle beraber, bu hastalıklarla prostat kanserinin de olabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Prostat biyopsi sonucuna göre BPH tanısı konulan hasta kişilerde serum PSA oranındaki artış prostatitten dolayı olabilir. Türk toplumunda prostatizimli hastaların PSA oranındaki artış hijyenik olmayan durumlar yani prostat enfeksiyonlarından dolayı olduğu söylenebilir. Yalnız bu bulgular biyopsi belirtilerini azaltmaması gerektiği sonuçları elde edilmiştir (59).

Bu konuyla ilgili olarak; Keleş ve arkadaşlarının “Aynı Yaş Grubu Hastalarda Kronik Prostatit PSA Düzeylerini Etkiler mi?” adlı çalışmada PSA yüksekliği nedeniyle transrektal prostat biyopsisi yapılan hastalarda kronik prostatit ile PSA arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlı çalışmaya göre yüksek PSA düzeyleri BPH ve/veya asemptomatik kronik prostatit ile beraber bulunabilir. Benign prostat patolojisine rağmen halen PSA yüksekliği devam eden ve PRM si normal olan hastalarda patolojik tanıda kronik prostatit odakları akılda tutulması gerektiği sonucu elde edilmiştir (60).

Serbest PSA’nın B-PSA (BPH-PSA) ve i-PSA (inaktif-PSA) olmak üzere üç ayrı izoformu tespit edilmiştir. BPH de bu formların yüksek olduğu görülmüştür. Hâlbuki proPSA (proenzim-PSA) formu prostat kanserinde yüksek bulunmuştur.

Bugünkü ön bilgilere göre proPSA yüksek Gleason skoru ve kapsül dışı tümör uzanımı ile ilişkilendirilmektedir (38). Akgül ve arkadaşlarının “Prostat Kanserinde Aktif İzlem: Endikasyonlar Genişleyebilir mi?” adlı derlemede biyobelirteçler incelenmiş olup aktif izlem protokolündeki hastalar bir PSA izoformu olan [-2]proPSA (p2PSA) belirteci ile değerlendirilmiş ve sonuçlarda %p2PSA (p2PSA/serbest PSA oranı) ve PHİ'nin birinci yıldaki patolojik sınıflandırmayı öngörmeye bağımsız prediktif (öngördülü) faktör olduğu bilgisi yer almıştır (61).

Bu anlamda yapmış olduğumuz literatür araştırmasına göre Catalona ve arkadaşlarının yapmış olduğu “Serum Pro-PSA Preferentially Detects Aggressive Prostate Cancers In Men With 2 To 4 ng/mL PSA” adlı çalışmaya göre; PSA'nın pro formlarının, toplam PSA'ya göre prostat kanserine kıyasla kansere daha özgü belirteçler olduğu ve ayrıca tercihen hastalığın daha agresif formlarını algılayabileceği bildirilmiştir. PSA proPSA yüzdesi, 2 ila 10 ng / ml PSA aralığında prostat kanseri saptaması için yüzdesel olarak serbest ve hesaplanmış kompleks PSA'dan üstün bulunmuştur.

Gleason skoru 7 veya daha fazla ve / veya ekstra kapsüller tümör yayılımı daha yüksek olduğu belirtilen daha agresif kanserleri saptamak için seçiciliğinin var olduğu sonucuna ulaşılmıştır (62).

Başka bir çalışma da Wang ve arkadaşlarının “Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis” adlı çalışmaya göre Öncü PSA izoformunun ölçülmesi proPSA (p2PSA) ve türevlerinin 2 ila 10 ng / ml arasında toplam PSA düzeyi, erkeklerde prostat kanseri saptamasında iyileşme sağlayabilir. p2PSA izoformları, prostat kanseri saptaması için umut verici bir belirteçtir ve diğer izoformlarla karşılaştırıldığında, p2PSA'dan serbest PSA'ya (% p2PSA) ve Prostat Sağlık İndeksine (PHİ), formülü kullanılarak hesaplanmıştır. (p2PSA /serbest PSA 3! ToplamPSA) Prostat kanser ve Prostat kanser dışı toplam PSA ve serbest PSA / toplam PSA (% serbest PSA) 5-7'den daha iyi ayırt edilebilir. Prostat kanserli hastalarda BPH olan hastalara göre % p2PSA ve PHİ değerleri anlamlı derecede yüksektir (63).

Agresif prostat kanseri tespiti, Gleason skoru ≥ 7 de belirtildiği gibi hem % p2PSA, hem de PHİ olarak dikkat çekti, agresif prostat kanserinin tespitinde toplam PSA 2-10 ng / ml aralığında potansiyel olarak çok umut verici belirteçlerdir. Ancak bu iki belirtecin agresif prostat kanseri ve agresif olmayan prostat kanserini ayırt edebilme yeteneği belirsizliğini koruyor. Prostat kanser tanısının konulması ve bu belirteçlerin agresif prostat kanserli ve agresif olmayan prostat kanseri ayırt edebilme yeteneğini değerlendirmek için burada % p2PSA ve PHİ'nin ortaya çıkan rolünü değerlendirmek için sistematik bir inceleme yapılmıştır.

Sonuç olarak bizim analizimiz hem % p2PSA hem de PHİ yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahiptir ve prostat kanserinin erken teşhisi için kullanılabilir. Eğer veriler daha büyük örneklerle çalışma imkânı olunursa iki biyolojik belirtecin biyopsi kararlarına rehberlik etmekte yardımcı olabileceği görüşü belirtilmiştir (63).

Tablo 1 incelendiğinde proPSA değerlerinin hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir ($p=0.001$).

Yapılan literatür taraması ve elde etmiş olduğumuz sonuçlar değerlendirilirse prostat kanseri tespiti için yapılan biyopsi sonrası oluşabilecek riskler içinde en yaygın enfeksiyon, biyopsi yerinin kanaması, menide kan görülmesi ve idrar yapma zorluğu görülmektedir. Hastalarda kanser tanısı koyulacak olması olasılığı hastaların psikolojilerini olumsuz etkilemektedir. Tüm bu durumlar göz önünde bulundurulduğunda gereksiz biyopsi yapılması hastaları olumsuz etkilemektedir. Bu durumda ilerde daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalarla proPSA'nın gelecekte prostat kanseri ve BPH ayırımında etkili bir biyobelirteç olabileceği ve biyopsi öncesi kullanılmasının yaygınlaşabileceği öngörülmektedir.

SONUÇ

Yapmış olduğumuz bu çalışmadaki hedefimiz BPH olan hastalarda serum proPSA ölçümü yapılarak hastalarda biyopsi öncesi tarama testi olarak kullanılmasını sağlamak ve bu testin klinisyenler tarafından kullanılmasını amaçlamaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar incelendiğinde;

1. Hasta ve kontrol grubunun yaş değerleri hasta grubunda '63.9' standart sapma (± 5.74) ve kontrol grubunda '61.12' standart sapma (± 7.09) dur. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak incelendiğinde gruplar açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0.071$).

2. ProPSA değeri hasta grubunda yüksek 0.25[0.19-0.39] kontrol grubunda düşük bulunmuştur 0.09[0.68-0.14] (ng/mL). Toplam PSA değeri hasta grubunda yüksek 7.71[6.00-11.83] kontrol grubunda düşük bulunmuştur 0.83[0.51-1.61] (ng/mL). Serbest PSA değeri hasta grubunda yüksek 1.44[1.05-2.04] (ng/mL), kontrol grubunda düşük bulunmuştur 0.26[0.14-0.45] (ng/mL). Serbest PSA /toplam PSA değeri hasta grubunda düşük 0.18[0.13-0.21] kontrol grubunda yüksek bulunmuştur 0.28[0.20-0.38] (Tablo1). Hasta ve kontrol grupları arasında tüm değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p<0.05$).

3. Hasta grubun % 52.5'ine biyopsi yapılmıştır. Biyopsi uygulanmış hasta ile biyopsi uygulanmamış hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.001$) (Tablo 2).

4. Hasta grubu içerisinde biyopsi sonrası kanser tanısı konmuş ve kanser olmayan hastalar arasında istatistiksel analiz yapıldığı zaman hasta grubunun % 21.1'i kanserdir. Kanserli hasta ile kanser olmayan hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.001$). Kanserli hastalar ile tüm gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kanserli hasta tüm grupların % 11.4'ünü oluşturmaktadır (Tablo 3).

5. Hasta ve kontrol grubunu incelendiğinde hasta grubunun %87.5'ine BPH tanısı konulmuştur. BPH tanısı konulmuş hasta grubu ile BPH tanısı konulmayan ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.001$) (Tablo 4).

6. KAYNAKLAR

1. Tekin S, Sandal S, Çolak C. Effects of apelin-13 on human prostate cancer lines. *Medicine Science* 2014 ; 3(3): 1427-1441.
2. Çömez K, Bozkurt O, Mungan M.U. Prostat biyopsi 2014:TRUS, MRG/TRUS? Transrektal? Transperineal? Üroonkoloji Bülteni.2015;14:128-135.
3. Görür S, Bozlu M. Finasrerid 'in prostat spesifik antijen üzerine olan etkisi tekrarlayan prostat biyopsilerini azaltmak için kullanılabilir mi? Üroloji Bülteni. 2006; 4: 26-27.
4. Gemalmaz H. Prostat Kanseri tanısında PSA'nın eşik değeri kaç olmalı? Üroloji Bülteni. 2012; 11(2): 93-95.
5. Altınoluk B, Bahar M.R, Eren M, Eren R, Çıralık H, Resim S. Prostat kanseri tanısında prostat spesifik antijen ve parmakla rektal muayene bulgularının rolünün değerlendirilmesi. *J Clin Exp Invest.* 2012; 3 (1): 66-70
6. Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG. Pro PSA: Amore cancer spesific form of prostate spesific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003; 52 (2): 86-9.
7. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE. Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: A new era. *Urology.* 1995 May; 45(5): 729-44.
8. Stephan C, Jung K, Diamandis E P, Rittenhouse H G, Lein M and Loening S A. Prostate-pecific antigen, its moleculer forms, and other kallikrein markers for detection of prostate cancer. *Urology.* 2002; 59: 2-8.
9. Cangüven Ö, Albayrak S. PSA tipleri. *Androloji Bülteni.* 2008; 35: 277-279.
10. Khan M A, Sokoll L J, Chan D W, Mangold L A, Mohr P, Mikolajczyk S D, Linton H J, Evans C L, Rittenhouse H G and Partin A W. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology.* 2004; 64(6): 1160–1164.
11. Heidegger I, Klocker H, Pichler R, Horninger W, Bektic J. PSA Isoforms veloci ties for early diagnosis of prostate cancer. *Anticancer Res.* 2015 Jun; 35(6): 3567-70.

12. Huang Y-Q, Sun T, Zhong W-D, Wu C-L, Clinical performance of serum [-2] proPSA derivatives, %p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2014; 2(4): 343-350.
13. Baydınç Y C, Beytur A. Prostat. İçinde: Temel Üroloji Kitabı. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N (Editörler). 4. Baskı. Basım yeri: Güneş Kitap Evi, 2011: sayfa-14-16.
14. Prostat Büyümesi Tedavisi, <http://www.urotip.com.tr/>, Erişim tarihi: 29.01.2017.
15. Canda A E, Atmaca A F, Çakıcı U Ç. Robotik Prostat Kanseri Cerrahisi Robotik Sinir Koruyucu Radikal Prostatektomi: 6 Yıllık Deneyimin Aktarılması, 2009-2014.
16. Prostat Anatomisi prostat fizyolojisi ameliyat türleri <http://docplayer.biz.tr>, Erişim tarihi: 29.01.2017.
17. Şentürk A B. Prostat anatomisi, embriyolojisi ve fizyolojisi. Şener N C, Zengin K. (Editörler). Prostat Rezeksiyon Yöntemleri ve Endikasyonları Ankara: Derman Tıbbi Yayıncılık, 2015: p.1-4.
18. Guyton A C, Hall J E, 2000, Medical Textbook of Physiology. Tıbbi Fizyoloji, 10. Baskı, Çavuşoğlu H, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001: p.918-919.
19. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat kanseri doku ve serum biyomarkerlarında güncel durum değerlendirilmesi. Üroonkoloji Bülteni, 2015; 14: 102-107.
20. Hacıbekiroğlu İ, Kodaz H, Türkmen E. İleri evre prostat kanserinde hormon tedavisi. Türk Onkoloji Dergisi, 2015; 30 (1): 25-33.
21. Cankurtaran M. Yaşlı erkeklerde prostat sorunları. İç Hastalıkları Dergisi. 2008; 15 (2): 74-80.
22. Dere F. Anatomi Atlası ve Ders Kitabı. 5. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 1999: p. 1000-1002.
23. Prostat Kanseri, <http://www.aliugurozalp.com/>, Erişim Tarihi 29.01.2017.
24. Gilroy A M, 2015, Anatomi an Essantial Textbook. Anatomi Temel Ders Kitabı, Cenk C C, Palme Yayıncılık, İstanbul, 2015; p.198/200.
25. Toksöz S, Dirim A. Benign prostat hiperplazisi'nde doğal seyir. Üroonkoloji Bülteni 2011; 4: 5-10.
26. İnce A T, Sezikli M. Menetrier hastalığı. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2010; 14(2): 62-65.

27. Dirim A. Benign prostat hiperplazisi'nde ultrason takibinin rolü. Üroonkoloji Bülteni. 2010; 4: 8-14.
28. İyi huylu prostat büyümesi (BPH), <http://www.fatihaturug.com/>, Erişim Tarihi:29.01.2017.
29. Çam H K. Benign prostat hiperplazisi ve yaşam kalitesi. Üroonkoloji Bülteni. 2005; 2: 25-27.
30. Küçükdurmaz F, Muradov Z, Kadioğlu A. Benign prostat hiperplazisi tedavisinde minimal invaziv yöntemlerin hayat kalitesi ve cinsel yaşam üzerine etkileri. Endoüroloji Bülteni. 2008; 2:1-6.
31. Hasırcı E, Dirim A. Benign prostat hiperplazi'nin cerrahi tedavisinde monopolar ve bipolar transüretral prostat rezeksiyonu. Üroonkoloji Bülteni. 2012; 4: 265-269.
32. Özer C, Tekin M İ. Benign prostat hiperplazisinin alfa bloker ve 5-alfa redüktaz kombinasyonu ile uzun dönem tedavisi. Üroonkoloji Bülteni. 2013; 4: 263-266.
33. Çam K. Benign prostat hiperplazisinde medikal tedavide yeni olasılık: Üçlü kombinasyon. Üroonkoloji Bülteni. 2010; 4:15-18.
34. Çek M. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu (KPAS). Türk Üroloji Dergisi. 2005; 31 (4): 569-573.
35. Çek M. Tedavisi güç infeksiyonlarda antibiyotikleri farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerinin önemi: Prostatitler. Ankem Dergisi. 2011; 25 (Ek 2): 207-210.
36. Göğüş Ç. Prostat kanseri tanısında PSA 4ng/mL sınırı geçerli midir? Üroonkoloji Bülteni. 2006; 1: 6-11.
37. Öztürk H. Prostat kanseri tedavisinin geleceği; apopitoz mu? The Cystoscope [Elektronik Dergi]. http://thecystoscope.com/public/pdf/___24-prostat-kanseri-tedavisinin-gelecegi.pdf. 2013; 1: (6-9).
38. Sözen S, Gürocak S, Acar C. Prostat kanseri tanısında PSA alt tipleri. 2004; 4: 13-18.
39. Acar Ö, Şanlı Ö. PSA: Tarihçe, biyokimyasal ve klinik özellikler ve izoformları. Türk Üroloji Seminerleri. 2012; 3: 49-54.

40. Alan C, Eren A E. Prostat biyopsisi: Endikasyon ve kontrendikasyonlar. Türk Üroloji Seminerleri. 2011; 2: 210-4.
41. Ayyıldız S N, Ayyıldız A. Prostat kanseri tanısında PSA, PSA türevleri, ProPSA ve prostat sağlık indeksi. Turkish Journal of Urology. 2014; 40 (2): 82-8.
42. Aydın S, Doğdu G A, Yılmaz Y, Atilla M K, Odabaş Ö. PSA'ya analitik yaklaşım: Farklı yaş grupları ve prostat hacimlerinde diğer değişkenlerle sPSA'nın bağıntısının incelenmesi. Van Tıp Dergisi. 2000; 2; 46-50.
43. Günay L M, Yazıcı S, Özen H, PSA nereden geldi nereye gidiyor? Üroonkoloji Dergisi. 2011; 2: 5-10.
44. Üstün G, Altay B, Ekren F, Turna B, Semerci B, Çıkılı N. BPH ve prostat kanserinde PSA ve türevleri arasında nasıl bir fark vardır? Türk Üroloji Dergisi. 2006; 32 (1): 37-42.
45. Önder A U. Prostat kanseri tanısında prostatspesifik antijenin (PSA) önemi. Türk Aile Hekimleri Dergisi. 1998; 2(2): 76-79.
46. Yakupoğlu Y K, Bostancı Y, Özden E. Prostat kanserinde PSA dışı tümör belirteçleri. Üroonkolji Bülteni. 2012; 2: 96-102.
47. Tefekli A H. Prostat Kanserinde Yeni Belirteçler ve Phi Skoru. Türk Üroloji Seminerleri. 2012; 3: 61-9.
48. Alkibay T. Benign prostat hiperplazisinde izlem politikası. Üroonkoloji Bülteni. 2010; 4: 28-29.
49. Çoban S, Güzelsoy M, Türkoğlu AR, Kurtoğlu Ü, Ünal D, Akdur NC, Öner S, Demirbaş M. Total prostat spesifik antijen <10 ng/mL olan hastalarda prostat kanseri teşhisinde prostat spesifik antijen dansitesi daha mı önemlidir? Üroonkoloji Bülteni. 2015; 14: 83-87.
50. Coőkuner E, Ataus S, Erözenci A, Uygun N, Solok V. Prostat kanserinde immunohistokimyasal olarak PSA boya oranlarının değerlendirilmesi. Cerrahpaőa Tıp Dergisi. 2000; 31(3): 149-154.
51. Kurçenli S, Atalay S, Özkazanç D, Yekrek M M. Serbest/total prostat spesifik antijen (PSA) oranının tanısal yeterlilik bakımından değerlendirilmesi. Klinik Geliőim. 2004;17 (3/4);13-18.

52. Sağlam H S, Özdemir F. Serbest PSA/total PSA oranının günlük varyasyonu. Sakarya Tıp Dergisi. 2011; 1(2): 54-58.
53. Bodakçı M N, Bozkurt Y, Atar M, Hatipoğlu N K, Penbegül N, Söylemez H, Sancaktutar A A, Yıldırım K, Büyükbayram H. Düşük prostat spesifik antijen değeri olan hastalara yapılan transrektal prostat biyopsi sonuçları. Dicle Tıp Dergisi. 2012; 39 (2): 238-241.
54. Erbağcı A, Yağcı F, Pınar T, Sarıca K. Prostat kanseri tanısında PSA, dijital rektal muayene ve transrektal ultrasonografinin yeri. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 1997; 8: 11-16.
55. Sahillioğlu B, Erden G, Erdoğan S, Yıldırımkaaya M M. Türk erkeklerinde prostat kanseri tanısında serbest/total prostat spesifik antijen oranının tanısai yeterlilik bakımından değeriendirilmesi ve uygun eşik değeri değeriinin araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2008; 65 (3): 121-125.
56. Koğer D, Karakükcü Ç, Karaman H, Taşdemir A, Ergül M A. Prostat kanserli ve benign prostat hiperplazili hastalarda PSA bazlı parametreler ve tanısai performansları. Türk Biyokimya Dergisi. 2013; 38 (1); 37-42.
57. Tekin A. Prostat-spesifik antijenin benign prostat hiperplazisi tedavisindeki güncel durumu. Üroonkoloji Bülteni. 2013; 4: 232-236.
58. Ceylan C, Ceylan T, Odabaş Ö, Yüksel S, Doğan S, Yığman M. Yüksek serum PSA değeri hastalarda rastlantısai tespit edilen asemptomatik kronik prostatit ve benign prostat hiperplazi: Retrospektif bir ön çalışma. Türk Üroloji Dergisi. 2011; 37 (2): 86-90.
59. Toktaş G, Ağlamış E, Ünlüer E, Mimaröğlu ř, Kulaksızıoğlu H, Coşkun E. kronik prostatitin prostat spesifik antijen üzerine olan etkisi. Türk Üroloji Dergisi. 2001; 27 (3): 350-355.
60. Keleş İ, Çoban S, Benli E, Karalar M, Halat Ö A, Ceylan C. Aynı yaş grubu hastalarda kronik prostatit prostat spesifik antijen düzeylerini etkiler mi? Van Tıp Dergisi. 2015; 22 (2): 104-107.
61. Akgül D M, Garayev A, Tinay İ. Prostat kanserinde aktif izlem: Endikasyonlar genişleyebilir mi? Bulletin of Urooncology. 2016;15: 163-166.

62. Catalona W J, Bartsch G, Rittenhouse H G, Evans C L, Linton H J, Horninger W, Klocker H, Stephen D. Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/mL prostate specific antigen. *Amerikan Üroloj Derneği*. 2004; 171 (6): 2239-2244.
63. Wang W, Wang M, Wang L, Adams T.S, Tian Y, Xu J. Diagnostic ability of %p2PSA and prostate health index for aggressive prostate cancer: a meta-analysis. *Scientific Reports*. 2014; 4:1-8.

