

# PSA'ya Analitik Yaklaşım: Farklı Yaş Grupları ve Prostat Hacimlerinde Diğer Değişkenlerle sPSA'nın Bağıntısının İncelenmesi

Sabahattin Aydın, Gökmen Alp Doğdu, Yüksel Yılmaz, Mustafa K. Atilla, Öner Odabaş

**Özet:** Farklı yaş ve prostat hacmi (PH) alt gruplarında yaş, PH, total prostat spesifik antijen (tPSA), bağlı PSA (bPSA), serbest/total PSA (s/t PSA) ve PSA dansitesi (PSAD) gibi prostat bezi ile ilintili olan parametrelerin, serbest PSA (sPSA) düzeyine etkisini araştırmak amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. Prostatizm şikayeti ile başvuran 109 hasta prostat kanserini ekarte etmek için parmakla rektal muayene ve transrektal ultrasonografik incelemeden sonra çalışmaya alındı. Serbest PSA ile PH, tPSA, bPSA ve PSAD arasında bağıntı olduğu, ancak yaş ve PH'nin farklı alt gruplarında bu etkileşimin değişiklikler gösterdiği saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Serbest PSA, Yaş, Prostat hacmi

İdeal bir tümör belirleyicisi tanımlamasına uymamasına rağmen, günümüzde üroonkoloji pratiğinde çok önemli bir yer tutmakta olan prostat spesifik antijenin (PSA) prediktif değerini arttırmaya yönelik titizlikle çalışmalar yürütüldüğü görülmektedir. Prostat kanseri, enfeksiyon gibi proseslerin yanında hasta yaşı ve prostat hacminden (PH) de etkilendiğinin anlaşılması ve hatta BPH' lı hastaların 1/3' ünde, üst sınır olarak bildirilen 4 ng/ml'nin üzerinde ölçülmesi (1-7) araştırmacıları yeni bir bakış açısı ve yeni tanımların yapılması arayışlarına itmiştir.

Serumda  $\alpha$ -1 antikomotripsin ve  $\alpha$ -2 makroglobulin gibi proteaz inhibitörlerine bağlı olarak bulunan bağlı PSA'nın (bPSA) sadece  $\alpha$ -1 antikomotripsine bağlı olan kısmı immunreaktif olarak ölçülebilir. Normal erkeklerde % 15-30 'unu oluşturan serbest PSA (sPSA) enzimatik olarak inaktif olmasına rağmen immunreaktif olduğundan serumda esas ölçülebilir kısmı oluşturur (8). Son zamanlarda prostat kanserinin ayırıcı tanısında, özellikle gri zon olarak adlandırılan PSA düzeylerinde biyopsi endikasyonu koymada yol gösterici olacak ek gösterge aracı olarak sPSA'dan yararlanılmaktadır. Bu yaklaşım, serum sPSA düzeyini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır.

Çalışmamızda prostatizm semptomlarıyla başvuran ve prostat kanseri ekarte edilmiş 40 yaş ve üzerindeki hastalarda, PSA düzeyine direkt etki ettiği düşünölen PH ve hasta yaşının çeşitli alt gruplarında bu değişkenler ve diğer PSA parametreleri ile sPSA arasındaki bağıntı araştırılarak, klinik yararının daha iyi anlaşılması amaçlanmıştır.

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji AD, Van

**Yazışma adresi:** Dr. Sabahattin AYDIN

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakóltesi Üroloji AD, VAN

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimize, prostatizm şikayetleri ile başvuran malignite tespit edilmeyen, ardışık seçilmiş, yaşları 40-104 arasında (ort.63,2  $\pm$ 9,19) değişen 109 hasta çalışmaya alındı. Rutin fizik muayenenin ardından idrar tahlili ve serum PSA değerleri ölçüldü. Her hastaya rutin parmakla rektal muayene yapıldı ve transrektal ultrasonografi (TRUS) ile prostat hacimleri hesaplandı. Parmakla rektal muayenesi şüpheli, tPSA 4-10 ng / ml arasında olup, s/t PSA < 0,15 olan ve tPSA > 10 ng / ml olan toplam 28 hastaya ultrason eşliğinde biyopsi önerildi. Çeşitli nedenlerle biyopsiyi kabul etmeyen 15 hastanın 8' ine transüretal prostat rezeksiyonu, 7'sine suprapubik intravezikal prostatektomi yapıldı. Histopatolojik inceleme sonucu adenomatöz hiperplazi olarak geldi. Biyopsi yapılan 13 hastadan 2 hasta, BPH + prostat absesi 1 hasta da prostat adenokanseri nedeniyle değerlendirme dışı bırakıldı. Diğer 10 hastanın biyopsi sonucu benign hiperplaziydi. Enfeksiyon bulgusu tesbit edilen hastalar antibiyotik tedavisi sonunda PSA düzeyleri yeniden ölçülerek değerlendirilmeye alındı. Sonuçta çalışma grubu sadece benign prostat hiperplazisi olan hastalardan oluşturuldu.

Serum PSA ölçümleri chemiluminescent enzim immünassay metodu ile ticari kit kullanılarak, Immulite Automated Analyzer' da otomatik olarak yapıldı. Prostat hacim ölçümü, hastalar lateral dekubitus pozisyonunda yatırılarak, 7,5 mHz'lik biplane transrektal prob ile (Toshiba SSA 270 A) yapıldı. PH,  $\pi/6$  x transvers çap x anteroposterior çap x sefalokaudal çap formölüyle hesaplandı (9,10). Total PSA-sPSA farkı bPSA olarak değerlendirildi. Serum tPSA

düzeyinin PH'e bölünmesi ile PSA dansitesi (PSAD) elde edildi.

Çalışma grubunu oluşturan hastalar yaşları dikkate alınarak 5 alt gruba ayrıldı. Bu grupların herbirinde sPSA' nın diğer değişkenlerle olan korelasyonları hesap edildi. Aynı inceleme yaklaşımı, PH açısından değerlendirildi. PH 40 gr ve üstü olan hastalarla PH 40 gramdan daha küçük olan hastaların oluşturdukları gruplarda sPSA'nın diğer değişkenlerle olan korelasyonları incelendi. Alt grupların her birinde bulunan korelasyon katsayıları çalışma grubuyla karşılaştırıldı.

Verilerin analizinde SPSS (sosyal bilimler için istatistik bilgisayar programı) paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren gruplarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen gruplarda Spearman korelasyon analizi yapıldı.

### Bulgular

Çeşitli yaş gruplarında hastaların ve sPSA serum düzeylerinin dağılımı Tablo I'de görülmektedir. Yaş, PH ve diğer PSA değişkenleri ile sPSA arasındaki korelasyon analizi sonuçları Tablo II'de verilmiştir. Tablo III, PH'nin 40 gr altı ve üstünde olduğu hasta gruplarında sPSA dağılımını, Tablo IV ise korelasyon katsayılarını göstermektedir.

Ana grupta yapılan analizde, yaş ile sPSA arasında bir bağıntı saptanamadı ( $r=0,156$ ,  $p>0,05$ ). Yaş aralıklarında incelendiğinde sadece 4. ve 5. dekatda, sPSA ile hasta yaşı arasında orta derecede bağıntı ( $r=0,306$ ,  $p<0,05$ ,  $r=0,394$ ,  $p<0,05$ ) olduğu görüldü. PH' nin farklı değer aralıklarında ise sPSA ile yaş arasında ana çalışma grubunda olduğu gibi bir bağıntı saptanamadı ( $p>0,05$ ).

Ana grupta, sPSA ile PH arasında orta derecede bağıntı saptandı ( $r=0,414$ ,  $p<0,01$ ). Yaş alt gruplarında da, aynı şekilde, sPSA ile PH bağıntılı bulundu. PH alt gruplarına ayrılınca aynı bağıntı saptanamadı ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubu bütün olarak ele alındığında, sPSA ile tPSA arasında ileri derecede bağıntı saptandı ( $r=0,771$ ,  $p<0,01$ ). Yaş, ve PH'nin alt gruplarında da sPSA ile tPSA arasındaki bağıntının farklı olmadığı görüldü ( $p<0,01$ ).

Serbest PSA ile PSAD arasında var olan ileri derece anlamlı ( $r=0,655$ ,  $p<0,01$ ) bağıntı, hasta yaşı ve PH alt gruplarmalarından etkilenmedi.

Dördüncü dekadı temsil eden grupta sPSA ile s/t PSA arasında negatif bir bağıntı ( $r=-0,417$ ,  $p<0,05$ ) bulundu; diğer yaş gruplarında, bağıntı analizleri ana grupla aynı sonuçları verdi ( $p>0,05$ ). Farklı PH'de çalışma grubuyla benzer

şekilde, sPSA ile s/t PSA ile arasında bağıntı saptanamadı ( $p>0,05$ ).

### Tartışma

Gittikçe artan sayıda araştırmacılar, PSA' nın özgünlüğü ve duyarlılığını tartışmaya başlamıştır (1,11-18). Bu durum PSA' ile ilgili daha güvenilir parametre arayışlarına yol açmaktadır. Serumda tPSA ölçümü yanında, sPSA ve bPSA' nın ayrı ayrı ele alınması, sPSA' nin tPSA' ya oranlanarak sabit bir değer elde edilmeye çalışılması, yine PSA düzeylerinin PH'ne bölünerek PSAD gibi parametreler elde edilmesi bu yaklaşımın sonucudur. Klinik, değerlendirmede, sPSA ve s/tPSA gibi ölçümleri kullanabilmek için bunlarla etkileşim içinde olan yaş, PH hacmi ve diğer PSA parametreleri gibi değişkenlerin etki düzeylerinin bilinmesi önemlidir.

Genç erişkinde normal prostat hacmi  $20 \pm 2$  ml olmasına rağmen serimizde 10 ml'ye kadar düşük hacimde prostat bulunmaktadır. Üç değerlerin elimine edilmemiş olması tartışılabilirse de, TRUS ile prostat hacminde % 10' a varan hata oranı ve prostat hacim ölçüm yöntemlerindeki farklılıkların göz ardı edilmemesi gerekir (9,10,19). Prostat hacim ölçümü,  $\pi/6 \times$  transvers çap x anteroposterior çap x sefalokaudal çap formülüyle hesaplanmıştır (9,10). Sefalokaudal çap ölçüm güvenilirliğinin eleştirisi konusu olması (19) ve tüm ölçümlerin aynı radyolog tarafından yapılamamış olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilecek önemli faktörlerdir.

Çalışmamızda Oesterling'in (20) aksine, sPSA ile yaş arasında ana grupta bir bağıntı saptanamamıştır ( $r=0,156$ ,  $p>0,05$ ). Yaş gruplarının tanımlayıcı istatistik tablosunda (Tablo I), 4. dekatda sPSA ortalaması 0,369, 5. dekatda 0,739, 6. dekat da 0,953, 7. dekat ve üstündekiler de ise, 1,182 olduğu görülmektedir. Bu sonuç aslında, ana grupta sPSA-yaş arasında bağıntının olmadığı bulgusunu tartışmaya açması açısından önemlidir. PH'nin 40 gram altı ve üstündeki değerlerde, sPSA' nın dağılım tablosu incelendiğinde (Tablo III), sPSA'nın artan prostat hacmiyle değişiklik gösterdiği, fakat bu değişimin sPSA-yaş bağıntısı için yeterli olmadığı ( $p<0,05$ ) görülmektedir. Aynı inceleme, yaş aralıklarında tekrar edildiğinde (Tablo II), farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Görüldüğü gibi, 10 yıllık dekatlar baz alındığında sPSA giderek artmakta, fakat bu artış 40-60 yaş arası hasta grubunda sPSA-yaş arasında bağıntı için yeterli olurken, 60 yaş yukarıdaki hasta gruplarında yeterli olamamaktadır. Bu durumu, var olan bağıntıyı 60 yaş üzerinde bozan enfeksiyon,

Tablo I. Farklı yaş gruplarında sPSA'nın dağılımı

	n	Yaş aralığı	Ortalama ± SS	% 25	% 75
sPSA ng/ml	109	tüm olgular	0,917 ± 1,03	0,275	1,100
sPSA ng/ml	9	40 - 49	0,369 ± 0,21	0,170	0,575
sPSA ng/ml	17	50 - 59	0,739 ± 0,52	0,240	1,190
sPSA ng/ml	61	60 - 69	0,953 ± 1,05	0,290	1,150
sPSA ng/ml	22	> 70	1,182 ± 1,35	0,285	1,700

n = Hasta sayısı, SS = Standart sapma

Tablo II. Farklı yaş gruplarında, sPSA ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon analizleri †

	Yaş aralığı	Yaş	PH	tPSA	BPSA	PSAD	s/t PSA
sPSA	Hepsi	<u>.156</u>	<u>.414*</u>	<u>.771**</u>	<u>.659**</u>	<u>.655**</u>	<u>.070</u>
sPSA	40-49	.306*	.551**	.785**	.740**	.897**	-.474*
sPSA	50 - 59	.394*	.462*	.821**	.754**	.641**	-.023
sPSA	60 - 69	<u>-.046</u>	<u>.391*</u>	<u>.777**</u>	<u>.620**</u>	<u>.617**</u>	<u>.207</u>
sPSA	> 70	<u>.155</u>	<u>.431*</u>	<u>.714**</u>	<u>.671**</u>	<u>.642**</u>	<u>.036</u>

\* = P &lt; 0,05, \*\* = P &lt; 0,01, n = Hasta sayısı

† = Tabloda altı çizili değerler Spearman korelasyon katsayılarını, diğerleri ise Pearson korelasyon katsayılarını göstermektedir

Tablo III. Farklı prostat hacimlerinde sPSA'nın dağılımı

	n	PH aralığı ml	Ortalama ± SS	% 25	%75
sPSA ng/ml	109	tüm olgular	0,917 ± 1,03	0,275	1,095
sPSA ng/ml	76	0-39,9	0,643 ± 0,60	0,253	0,760
sPSA ng/ml	33	≥ 40	1,549 ± 1,46	0,420	2,00

n = Hasta sayısı, SS = Standart sapma

Tablo IV. Farklı prostat hacimlerinde sPSA ile diğer değişkenler arası korelasyon analizleri †

	PH aralığı ml	Yaş	PH	tPSA	BPSA	PSAD	s/t PSA
sPSA	tüm olgular	<u>.156</u>	<u>.414*</u>	<u>.771**</u>	<u>.659**</u>	<u>.655**</u>	<u>.070</u>
sPSA	0-39,9	<u>.092</u>	<u>.270</u>	<u>.771**</u>	<u>.589**</u>	<u>.653**</u>	<u>.068</u>
sPSA	≥ 40	<u>.139</u>	<u>.125</u>	<u>.834**</u>	<u>.745**</u>	<u>.822**</u>	<u>.274</u>

\* = P &lt; 0,05, \*\* = P &lt; 0,01, n = Hasta sayısı

† = Tabloda altı çizili değerler Spearman korelasyon katsayılarını, diğerleri ise Pearson korelasyon katsayılarını göstermektedir

konjesyon, infarktüs, atlanmış olabilecek kanser ihtimalleri gibi ek faktörlerin varlığı ile açıklamak mümkün olabilir. Sonuç olarak, sPSA'nın gerçekten yaşla arttığı, fakat bu artışın çeşitli faktörlerden etkilendiği düşünülebilir. Bu faktörleri göz önünde tutarak yapılacak olan gruplamalarda korelasyon hesabı yapılırsa daha güvenli sonuçlar elde edilebilir.

Ornstein ve ark. (21), tPSA düzeyi 4,6-6,5 ng/ml olarak seçilmiş hastalarda, tPSA ile yaş arasında bağlantı bulunamamasını, değer aralığının daralmış olmasına bağlamışlardır. Serimizde sPSA ile PH arasında ana grupta var olan bağlantının (r=0,414, p< 0,05), PH'ne dayalı olarak gruplar daraltıldığında kaybolmasını aynı şekilde açıklamak mümkündür. Bu yüzden, bu tip

çalışmaların daha büyük serilerle yapılması daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Lilja ve ark. nın (8) çalışmasına benzer şekilde sPSA ile tPSA (r=0,771, p<0,01) ve bPSA arasında (r=0,659, p<0,01) güçlü bir bağlantı saptanmasının yanında, sPSA ile hem PH hem de PSAD arasında güçlü bir bağlantının olması (r=0,414, p< 0,05 ve r=0,655, p<0,01), tPSA ile birlikte sPSA'nın da prostat doku büyüklüğüyle ilişkili olarak değiştiği izlenimini vermektedir. Serbest PSA ile, PSAD'nin, yaş ile PH alt gruplarında bağlantı analizleri tekrar edildiğinde, sonuçlar ana grupta benzerlik gösterdi. PH ile, sPSA arasındaki gerçek ilişkiyi ortaya koymak için total PH yerine adenomun esas kitlesini oluşturan transizyonel zon hacminin ölçü alınmasında yarar vardır (22,23). Ancak

çalışmamızda transizyonel zon hacmi sağlıklı olarak ölçülemedi.

Serbest PSA ile tPSA arasında ana grupta görülen bağıntı, farklı yaş gruplarında aynen devam etmiştir. Bu bulgu, yaştan etkilenmeksizin tPSA ile sPSA artışı arasında paralellik olduğunun bir göstergesidir. Prostat hacminin 40 gram altı ve üstündeki değer aralıklarında sPSA ile tPSA arasındaki bağıntı değişmemiştir. Bu bulgu, prostat hacmi ne olursa olsun, benign prostat hastalıklarında sPSA ile tPSA'nın belli oranlarda kalmakta olduğunu göstermesi açısından önemlidir (24,25).

Farklı dekatlarda sPSA ile bPSA arasındaki bağıntı, tüm yaş gruplarındaki gibi sebat etmektedir ( $p < 0,01$ ). Farklı PH'lerinde de bağıntı ana gruba benzer şekildedir ( $p < 0,01$ ). Serbest PSA-bPSA arasındaki bağıntının PH farklılıklarından etkilenmemesi nedeni, sPSA ile bPSA'nın benign prostat dokusundan, hacimden bağımsız olarak, belli oranlarda salgılanmasıdır. Ayrıca, tPSA ve bPSA'nın tüm gruplardaki bağıntı analizlerinin tamamına yakınının birbirine benzemesi, tek başına tPSA'yı referans almanın, bPSA'yı referans almakla hemen hemen aynı sonuçları doğuracağını göstermesi açısından dikkat çekicidir.

Serbest/total PSA'nın prostat kanseri ayırıcı tanısında biyopsi için cut off değeri için 0,15, 0,18 ve 0,22 gibi değerler ileri sürülmüş olmasına (26,27) rağmen serimizdeki ortalama s/tPSA (0,30) oldukça yüksek çıkmıştır. Serbest PSA ile s/t PSA arasında ana grupta bağıntı yoktu ( $r=0,70$ ,  $p>0,05$ ). 50 yaş üzerindeki hastalarda aynı durum saptanırken, 4. dekatda orta derecede negatif bir bağıntı saptanmıştır ( $r=-0,474$ ). Literatür bilgisi ile de çelişen (26,27) bu sonucun klinik yorumu yapılamamıştır. Farklı PH'lerinde de sPSA-s/t PSA arasında bir bağıntı bulunamamıştır. Bu sonuç, sPSA ile s/t PSA arasındaki bağımsız ilişkinin prostat hacminden de bağımsız olduğunu göstermektedir. Belki en önemli sonuç diğer değişkenlerle etkileşim içine girmeyerek kararlı bir durum sergileyen s/t PSA'nın durumudur.

### **An Analytical Approach to PSA: Correlation of fPSA with Other Variables in Various Age and Prostate Volume Subgroups**

**Abstract:** *Effects of various parameters related to prostate gland, such as age, volume, total prostate specific antigen (PSA), complex PSA (cPSA), free/total PSA (f/t PSA) and PSA density (PSAD) on free PSA (fPSA) activity was investigated by comparing the correlation coefficients of these variables in various ranges of age and prostate*

*volume. Hundred and nine consecutive patients with the complaints of prostatism comprised the study after having undergone digital rectal examination and transrectal ultrasonography to rule out prostate cancer. Free PSA was found to be relatively influenced by volume, tPSA, cPSA and PSAD, but this influence showed differences in various value ranges*

**Key words:** *Free PSA, Age, Prostate volume*

### **Kaynaklar**

1. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Evans RM: PSA as a serum marker for prostate adenocarcinoma. *N. Engl J Med.* 317:910-916, 1987.
2. Oesterling JE, Jakobsen SJ, Chute CG, Guess HA: Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transrectal resection of prostate on serum PSA concentrations. *Urology.* 42:276-282, 1993.
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R: The value of serum PSA determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol.* 141: 873-879, 1989.
4. Tarhan F, Cangüven Ö, Metin O, Özgül A, Kuyumcuoğlu U: Serum PSA düzeyi yüksek olan hastaların çok yönlü analizi. *Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı*, s.35, 1998.
5. Partin A, Pound C, Clemans J, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy : The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North.Am.* 20: 713-725, 1993.
6. Benson MC, Rings KS, Olsson CA: The determination of stage D-0 carcinoma of the prostate utilizing PSA. *Urologist's Correspondence Club*, September, 1989.
7. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB: PSA and prostate gland volume: Correlation and clinical application. *J Clin Lab.* 4:135-137, 1990.
8. Lilja H, Clineansson A, Dahlin U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T: PSA in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1-antichymotrypsin. *Clin Chem.* 37:1618-1625, 1991.
9. Greene DR, Egawa S, Hellerstein DK, Scardino PT: Sonographic measurement of transition zone of prostate in men with and without benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 36: 293-299, 1990.
10. Myschetzky PS, Suburu RE, Kelly BS, Wilson ML, Chen SC, Lee F: Determination of prostate gland volume by transrectal ultrasound: correlation with radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol.* 137 ( Supply ):107-111, 1991.
11. Zarghami N, Levesque M, D'Costa M, Angelopoulou K, Diamandis EP : Frequency of expression of prostate -specific antigen mRNA in lung tumors. *Am J Clin Pathol*, 108: 184-199, 1997.

12. Ellis WS, Chetre MP, Preston SD, Brower MK : Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostat specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. J Urol;152:1520-1525, 1994.
13. Heidenreich A, Vorreuther R, Neubauer S, Westphal J, Engelmann UH, Moul JW: The influence of ejaculation on serum levels of PSA. J Urol, 157: 209-211, 1997.
14. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination on PSA levels JAMA. 267:2227-2228, 1992.
15. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL : Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer . Results of multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol, 151:1283-1290, 1994.
16. Levesque M, Hu H, D Costa M, Diamandis EP : Prostat sesific antigen expression by various tumors. J Clin Lab Anal, 9:123-128, 1995.
17. Sloboda J, Zaviacic M, Jakuvosky J, Hammar E, Johnsen J: Metastasing adenocarcinoma of the female prostate (Skene's paraurethral glands ). Histological and immunohistochemical prostate markers studies and first ultrastructural observation. Pathol Res Pract,194:129-136, 1998.
18. Aydın F, Aşçı R, Sarıkaya Ş, Büyükalpelli R, Yılmaz A F, Yıldız S: Gebelerde ve meme kanserli kadınlarda serum prostat spesifik antijen. Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, s.41. 1998.
19. Terris MK, Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. J Urol.145: 984-987, 1991.
20. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee G, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, Stenman UH, Dowell B, Liovgren T, Lilja H: Free, complex and total serum PSA: The establishment of appropriate reference range for their concentrations and ratios. J Urol.154:1090-1095, 1995.
21. Ornstein DK, Deborah SS, Humphrey PA, Catalona WJ: The effect of prostate volume, age, total PSA levels in men without clinically detectable prostate cancer. J Urol.159:1234-1237, 1998.
22. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr Adams J: Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted total gland volume in detecting adenocarcinoma of the prostate. Urology, 43: 601-606, 1994.
23. Maeda H, Ishitoya S, Maekawa S: PSA density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. J Urol.157:1315-1318, 1997.
24. Weber JP, Oesterling JE, Peters CA, Partin AW, Chan DW, Walsh PC: The influence of reversible androgen deprivation on serum PSA levels in men with benign hyperplasia. J Urol.,141:987-992, 1989.
25. Bangma LH, Rietbergen JE, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH: The free to total PSA ratio improves the spesificity of PSA in screening for prostate cancer in the general population. J Urol.157: 2191-2196, 1997.
26. Luderer AA, Chen Y, Thiel R, Soriano TF, Kramp WJ, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith W, Petteway J, Brawer MK: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic gray zone of total PSA, Urology 46:187-194, 1995.
27. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of percentage of free serum PSA to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA, 274:1214-1220, 1995.