

Prostat Kanseri Tanısında Prostat Spesifik Antijen ve Türevleri

Prostate Specific Antigen and Derivatives in Prostate Cancer Diagnosis

Serin Akbayır* Necati Muşlu**

* Karaman Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Karaman, Türkiye

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Başvuru Tarihi: 01 Ağustos 2016

Kabul Tarihi: 20 Eylül 2016

ÖZET

Prostat spesifik antijenin eksiklikleri nedeniyle prostat kanseri tanısında başka belirteçlerin arayışı artsa da, henüz hastayı daha az işleme maruz bırakarak tanı koyduracak daha duyarlı ve özgül bir yöntem bulunamamıştır. Prostat kanserinin kesin tanısı da prostat biyopsisi ile konulmaya devam etmektedir. Bu nedenle, PSA'nın türevlerinin erken tanıdaki duyarlılık ve özgüllüğü araştırılmaya devam etmekte, farklı karşılaştırmalar yapılarak en doğru ve kesin tanıyı koyduracak yöntem için araştırmalar yapılmaktadır. PSA ve türevlerinin prostat kanseri tanısındaki durumunu geçmişten günümüze kadar değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Prostat Kanseri, Prostat Spesifik Antijen, PSA Türevleri.

ABSTRACT

Search for other markers increase in prostate cancer diagnosis due to the lack of prostate-specific antigen, but it has not yet found more sensitive and specific method to make diagnosis by exposing patients less treatment. The exact diagnosis of prostate cancer continues to be made by prostate biopsy. Therefore, the sensitivity and specificity investigation of PSA derivatives in early diagnosis of prostate cancer continues, and different comparisons are made in researches to find the most accurate and exact diagnostic method. It was aimed to evaluate PSA and derivatives's situation in prostate cancer diagnosis from past to present.

Key Words: Prostate Cancer, Prostate Specific Antigen, PSA Derivatives.

GİRİŞ

Avrupa ve Amerika'da erkekler arasında en sık tanı konulan ve ikinci sıklıkta ölüme sebep olan kanser prostat kanseridir (1). Sessiz ilerleyen kanserlerden olduğu için, prostat kanserini organa sınırlı hastalık durumunda yakalamak, bu kişilerde hastalığı

yaşamı artırmak ve mortaliteyi azaltmak açısından önemlidir. Bu amaçla yapılan taramalarda kullanılan test veya yöntemin en az invaziv girişimi içermesi, en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması istenmektedir. Bilinen prostat kanseri altın standart tanı yöntemi transrektal ultrason (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi yapılmasıdır. Yine de hasta-

nın daha az işleme maruz kalarak daha hızlı tanı konabilmesi için araştırmalar devam etmektedir.

Prostat Spesifik Antijen

Yapısı ve Sentezi

Prostat Spesifik Antijen (PSA), ilk olarak 1970 yılında insan prostat dokusu ekstratlarında (2), 1980 yılında serumda saptanmış (3), 1981 yılında, prostat kanseri için bir belirteç olarak kullanılabilirliği ortaya konduktan sonra da prostat kanseri için en önemli tümör belirteci haline gelmiştir(4). Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından prostat kanserli hastaların takibinde kullanılması amacıyla 1986 yılında onay almış, prostat kanseri taramasında kullanımı ise 1994 yılında onaylanmıştır (5).

Prostat spesifik antijen, human Kallikrein 3 (hK3) olarak bilinen, 19. kromozomun q kolunda kodlanan (19q13.4) serin proteaz grubundan, 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. PSA'nın yapısında 237 aminoasit, 5 disülfid bağı ve N-oligosakkarid zinciri formunda karbohidrat bulunmaktadır(6-8).

259 aminoasitten oluşan preproPSA, prostatın duktal ve asiner epitelinde ve periüretral bezlerde sentezlendikten sonra sekretuar epitelden lümene 244 aminoasitlik proPSA olarak salınır. Lümeninde proPSA N-terminindeki arginin ile izolösin arasından hK2 ve kısmen de hK4 tarafından parçalanarak 237 aminoasitlik aktif PSA oluşur. Aktif PSA'nın büyük kısmı seminal sıvıya salgılanır, ancak çok az bir kısmı kan dolaşımına geçerken yine az bir kısmı lümeninde proteolize olarak inaktif intakt PSA (iPSA)'ya dönüşür ya da internal kırılmalara uğrayarak inaktif benign PSA (BPSA)'ya dönüşür (Şekil 1). Lümeninde oluşan iPSA ve BPSA türevleri de lümeninden dolaşıma geçebilirler(9-12).

Dolaşıma geçen aktif PSA, α -1 antikimotripsin (antichymotrypsin; ACT), α -2 makroglobulin (A2M) ve α -1 proteaz inhibitör (API) gibi proteaz inhibitörleri ile kompleks oluşturur ve bağlı PSA (complexed PSA; cPSA) olarak

isimlendirilir. cPSA serumda ölçülebilen T-PSA'nın %70-90 kadarını oluşturur. T-PSA'nın %10-30'u ise iPSA, BPSA ve özellikle malign durumlarda dolaşıma çıkan [-2] proPSA ve [-4] proPSA'lardan oluşan serbest PSA (sPSA)'dır (9, 10).

PSA, prostattaki kolumnar epitel hücrelerince lümene, seminal sıvıya salgılanır ve burada seminal protein semenogelin'i proteolize uğratarak semenin likefaksiyonuna neden olur. PSA'nın bu şekilde spermatozoaların hareketliliğine katkı sağladığı düşünülmektedir(8, 13). PSA'nın; insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (insülin like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)'e bağlanarak biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1, IGF-1)'i serbest bırakabileceği (14), transforme edici büyüme faktör- β (Transforming growth factor- β , TGF- β)'yı aktive edebileceği (15) ve paratiroid hormon ilişkili proteinin (Parathyroid hormone-related protein, PTHrP) biyoaktivitesini regüle ettiği de gösterilmiştir (16). Ayrıca PSA'nın fibroblast büyüme faktörü-2 (Fibroblast growth factor-2, FGF-2) ve vasküler endotelial büyüme faktör (Vascular endotelial growth factor, VEGF) ile indüklenen endotelial hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlayarak anti-anjiyogenik aktivite gösterdiği saptanmıştır(17).

Karaciğerde metabolize edildiği ileri sürülse de PSA'nın metabolizması tam olarak aydınlatılamamış, ileri dönem karaciğer hastalığında serum düzeylerinde artış veya metabolizmasında herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (18). Toplam PSA'nın yarı ömrü ortalama 3 gündür(19). sPSA daha düşük moleküler ağırlığa sahip olduğu için renal klirens ile elimine edilebilir ve yarı ömrü 1,5 saattir(20).

Doku Dağılımı

Prostat dokusu dışında meme kanserlerinde, normal meme dokusunda, sütte, adrenal ve renal kanser dokularında çok düşük konsantrasyonlarda görülse de, PSA'nın esas olarak prostatik lümen epitel hücrelerinde

üretilen, organ spesifik bir belirteç olma özelliği gölgelenmemiştir (21).

Seminal plazmaya 0.5-2.0 gr/L konsantrasyonunda salgılanan PSA, semen içinde yüksek konsantrasyonlarda (1.000.000 ng/mL) bulunmaktadır. Luminal hücrelerin epitelyal bazal membranından ve prostatik stromadan diffüzyon yolu ile lenfatik ve kapillerlere, buradan da sistemik dolaşıma geçmektedir. PSA serumda çok daha düşük konsantrasyonda bulunur (6, 8).

Biyolojik Değişkenlerle İlişkisi

PSA değeri yaşa, ırka ve prostat hacmine göre değişebilir. Yaşla birlikte PSA değeri artar. Bu artış Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) olmayanlarda yılda 0.04 ng/mL iken, BPH'lı hastada 0.07-0.27 ng/mL aralığında olmaktadır. Siyah ırkta beyaz ırka göre aynı yaş grubunda daha yüksek değerler görülür (6, 8, 22). Sarı ırkta, beyaz ve siyahi ırka göre aynı yaş grubunda daha düşük referans aralıkların kullanılması gerektiği belirlenmiştir (23).

Obez erkeklerde daha düşük PSA seviyeleri tespit edilmiş olup bu durum östrojenik etki ile ilişkilendirilmiş, bunun da obez erkeklerde anlamlı kanserleri maskeleyebileceğine dikkat çekilmiştir(24).

Klinik Durumlarla İlişkisi

PSA alt tiplerinin benign ve malign durumlarda serumda farklı oranlarda görülmesi prostat glandının bazal tabakasının kanserli olgulardaki dekstrüksiyonu ile açıklanabilir. BPH'lı olgularda, bazal hücreler ve bazal membran intakt olduğundan PSA biyosentezi ve sonraki aşamalar luminal yapı içerisinde normal döngüsünde devam edeceğinden dolaşıma geçen alt tipler aktif PSA (serumda cPSA) ve sPSA'nın benign formlarıdır (iPSA ve BPSA) (25). Benign patolojilerde de histolojik yapı bozulup kanda PSA düzeyi artabilmektedir. Prostat biyopsisi, prostat masajı ya da transüretral girişimler PSA'nın geçici olarak yükselmesine neden olabilirken; BPH, prostatit, enfarktler, ejakülasyon, intravezikal BCG tedavisi, akut üriner retansiyon yanında

kardiyak cerrahi, by-pass ameliyatları PSA düzeyinin arttığı benign durumlardır. Parmakla rektal muayene (PRM) sonrası oluşan artış ise ihmal edilebilir düzeyde olduğundan klinik olarak anlam taşımaz (26-31). Diğer yandan, LHRH agonistleri ile BPH tedavisinde kullanılan 5- α redüktaz inhibitörleri (finasterid, durasterid) PSA düzeyini düşürdüklerinden tedavi öncesi düzeylerine bakılıp takip edilmelidir (32). Kanser haricinde yukarıda bahsi geçen durumlarda da PSA seviyesinin değişmesi prostat kanserinde tanıl test olarak değerinin sorgulanmasına yol açmıştır.

Prostat Kanserinde Tümör Belirteci Olarak Kullanımı:

PSA, prostat kanseri erken tanısı, tedavinin izlemi ve evrelemesinde büyük katkılar sağlamıştır. Günümüzde halen en çok kullanılan tümör belirteçidir. Prostat kanseri tanısı serum PSA değeri ve PRM'nin birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanmasıyla gerçekleşir. Prostat kanserinde salgılanan PSA miktarının, normal prostat dokusunun salgılandığının 30 katı olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bunun, kanserli hücrelerin artan proteolitik aktiviteleri ile bazal membran destrüksiyonuna bağlı olarak, PSA'nın direkt vasküler sisteme geçmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (8, 33).

Kanserli durumlarda bazal hücre ve bazal membran dekstrüksiyonuna bağlı olarak PSA'nın luminal yapı içerisinde döngüsü bozulup dolaşıma geçişindeki sınırlama kalkmakta ve serumda göreceli olarak cPSA ve sPSA'nın malign formu olan proPSA (özellikle daha stabil olan [-2] proPSA ve [-4] proPSA) artmaktadır (25).

PSA, klinik kullanıma girdikten sonra en optimal duyarlılık ve özgüllüğe yaklaştığı gösterildiğinden ve de 40 yaş üstü sağlıklı erkeklerin %97'sinde 4.0 ng/mL altında PSA seviyesi saptanmasına dayanarak referans aralığı 0-4 ng/mL olarak kabul edilmiştir (34, 35).

4-10 ng/mL aralığı ise BPH ve kanserli olguların çakıştığı "gri zon" olarak değerlendiril-

miştir. 90'lı yıllarda, gri zondaki kanserli vakaları daha iyi tanımlayabilme üzerinde durulmuş, bu nedenle PSA türevleri ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Farklı popülasyonlarda ve farklı biyopsi yöntemleri uygulanmış kişilerden elde edilen veriler olduğu için klinik uygulamalar standardize edilememiş olsa da güncel algılama, PSA'nın prostat hacminin iyi bir göstergesi olduğu ve kansere özgü olmaktan çok, organa özgü bir belirteç olduğu yönündedir. Günümüzde PSA kullanımında amaç, daha küçük ve organa sınırlı tümörleri teşhis edebilmektir(8, 36).

Prostat kanseri tanısında 4 ng/mL değerinin altında da azımsanmayacak oranda prostat kanseri saptandığı, bu nedenle bu sınırın sorgulanması gerektiği ileri sürülmüştür. Hastada prostat kanserinin dışlandığı bir kestirim PSA değerinin olmadığı, ancak PSA değeri arttıkça kanser saptanma oranının, özellikle yüksek gradeli kanser oranının arttığı görülmüştür. Ayrıca, PSA ve türevlerinin kullanılmasıyla erken dönemde kanser tanısı koymak mümkün olduğu için, lokalize prostat kanseri insidansı da giderek artmıştır (37-39). PSA kullanımının artmasıyla, prostat kanserinin evrelendirilmesinde T1c (sadece PSA yüksekliği ile tanısı konan kanserler) kavramı gündeme gelmiştir. Son 10 yıl içinde en sık görülen prostat kanseri evresi mutlaka organa sınırlı hastalığı ifade etmese de T1c tümörler olduğu belirlenmiştir(40). Amerikan Üroloji Derneği ve Amerikan Kanser Derneği 50 yaş ve üzerindeki her erkeğe yılda bir defa serum PSA değerine bakılmasını önermektedir (41). Ayrıca aile öyküsü olanlarda yıllık PSA ölçümlerinin 40 yaşında başlaması önerilmektedir.

Klinisyen için sorun PSA değerinin yorumunda yatmaktadır. Geleneksel olarak serum PSA değeri için üst sınır 4 ng/mL kabul edile gelmiştir. Oysaki kanserli olgularının yaklaşık %20-25'inde PSA değeri normal sınırlar içindedir (42). Avrupa Randomize Prostat Kanseri Tarama Çalışması (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, ERSPC) serum PSA değerleri 2-3.9 ng/mL arasında değişen erkeklerde kanser

görülme olasılığını %19 olarak belirlemiştir (43). Prostat Kanseri Önleme Çalışması (Prostate Cancer Prevention Trial, PCPT) 0.50 ng/mL düzeyinde dahi prostat kanseri görülebileceğini göstermişken PSA için kritik üst sınır ifadesi hem zorlaşmakta hem de manasızlaşmaktadır(38).

Bazı araştırmacılar, PSA kestirim değeri nedeniyle hastalarda fazladan tanı ve gereksiz tedavi yapıldığını, prostat kanseri tanısında kullanmak için yeni belirteçlere ihtiyaç olduğunu vurgulasa da; aksine PSA'nın hala prostat kanserinin erken tanısında kullanılabilecek en iyi belirteç olmaya devam ettiğini savunan araştırmacılar da bulunmaktadır (44-46).

Özgüllük ve Duyarlılık ile İlgili Çalışmalar: Normal PRM bulguları olan erkeklerde prostat biyopsi endikasyonu için 4 ng/mL değeri sınır olarak değerlendirilmiştir. Ancak 4 ng/mL kestirim değer olarak alındığında PSA'nın duyarlılığı %72-90 arasında değişirken özgüllüğü yetersiz olmakta, pozitif prediktif değeri %11-45 arasında kalmaktadır (47, 48).

Prostat kanseri tanısı için birlikte kullanılan PSA ve PRM'nin ayrı ayrı pozitif prediktif değerleri sırasıyla %42 ve %31iken birlikte değerlendirildiğinde bu değerlerin %60'a yükseldiği görülmüştür (49).

Son çalışmalarda prostat kanseri tanısında PSA için kestirim değer olan 4 ng/mL'nin geçerliliğini kaybettiği düşünüldüğünden, Amerika'da biyopsi için 2.5 ng/mL'nin alınması önerilmektedir. Ancak görüş birliği sağlanamamıştır. Amerikan Üroloji Derneği'nin bu konuyla ilgili bir rehber kılavuzu olmamakla birlikte 2005 yılında revize edilmiş Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology, EAU) prostat kanseri kılavuzuna göre ise, normal PSA değeri de-dirtecek bir kestirim değerinin henüz olmadığı, fakat genç erkeklerde PSA<2.5-3 ng/mL normal olarak kabul edilebileceği tavsiye edilmiş, ancak kesin sonuçlara varmak için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (39, 50-52). PSA kestirim değerinin

düşürülmesi, gereksiz biyopsi sayısı gibi latent veya klinik bulgu vermeyen kanserlerin tespit oranını da arttıracığı, bunun yanında yüksek PSA kestirim değerinin kullanılması ise tedavi için çok geç olana kadar kanserin tespitinin gecikmesine neden olacaktır. Yine de çoğu klinisyen tarafından 50 yaş üzeri erkeklerde 4 ng/mL kestirim değeri olarak kabul görmeye devam etmektedir (53).

Freedland ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya dayanarak, PSA'nın prostat kanseri tanısında ve takibinde halen günümüzde kullanılan en iyi marker olduğunu bildirerek geçerliliğini ve kullanılabilirliğini sürdürdüğünü, prostat kanserinin varlığını saptamada halen önemli bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (46, 54).

PSA'nın Tanısal Gücünü Arttırmak İçin Yapılan Çalışmalar; PSA duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmak için referans değer olarak yaşa özgü PSA değerleri, PSA artış hızı, PSA dansitesi veya serumdaki PSA türevleri gibi farklı parametreler ile birlikte kullanılması gerekliliği birçok çalışma ile gösterilmiştir (8).

1. PSA Referans Aralığı Çalışmaları

a) Yaş ve Irka Özgü PSA: Genç hastalarda radikal tedavi ile tam tedavi olabilecek organa sınırlı tümörleri erken evrede saptama olasılığını artırmak, yaşlı hastalarda klinik önemi olmayan kanseri gereksiz yere tedavi etmekten kaçınmak asıl amaçtır (23). Birçok çalışmada, PSA değerlerinin yaşla beraber yükseldiği gösterilmiştir (Tablo 1). Sebebinin, prostatın büyümesi ile beraber membran geçirgenliğinin artması olduğu düşünülmektedir. Yaşla özgü PSA referans değerlerinin 50-59 yaş grubunda kullanımıyla kestirim değerinin 4 ng/mL yerine 3.5 ng/mL olarak alınması, prostat kanseri yakalanma-

sını %15 oranında arttırarak avantaj sağlasa da yapılan biyopsi sayısını (%45 oranında), negatif biyopsi sayısını ve sağlık giderlerini arttırması gibi dezavantajlara da sahip olduğu unutulmamalıdır. Yine yaşlı hastalarda yaşa özgü referans değerlerinin kullanımının, tam tersine gereksiz biyopsi sayısını %21-22 oranında azaltırken %12-22 oranında erken evre kanserin atlanmasına neden olabileceği bilinmektedir (8, 55-60).

Tablo 1'deki referans aralıkları kullanarak yapılan bir çalışmada 60 yaş altı hastalarda 74 ilave kanser olgusu tespit edilmiş ve bu kanserlerin 7'nin altında Gleason skorları ve %80'inde organa sınırlı kanser olduğu gösterilmiştir. Altmış yaş üstünde ise %3'ün altında normal PRM bulguları bulunan hastalarda prostat kanser tanısı kaçırılmıştır (61). Bir başka çalışmada, PSA konsantrasyonunun 60 yaşında sağlıklı bir birey için yaklaşık %3.2 (0.04 ng/mL) yıllık artış gösterdiği bildirilmiştir (23). Yaşla özgü PSA kullanımı ile ilgili belirsizlikler mevcutken, genç erkeklerde daha düşük PSA referans aralıklarının kullanılması ile daha çok gereksiz biyopsi ve tanı ve tedavi maliyetlerinde artışa neden olabilecekken, aksine yaşlı bireylerde ise var olan hastalığın teşhis edilememesine bağlı sorunların yaşanacağı öngörülmektedir.

Yaşla özgü PSA referans aralığına ırkın etkisini değerlendiren çalışmalarda, PSA seviyesinin siyahi ırkta, benzer yaş, Gleason skoru ve klinik evreye sahip beyaz ırka göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Siyahi ırktaki yüksek PSA değerlerinin daha yüksek tümör volümüne bağlı olduğu ileri sürülmüştür (62). Morgan ve arkadaşları ise (63) normal referans aralığı kullanılması halinde siyahi ırkın %40'ında prostat kanser tanısının atlanacağını raporlamışlardır.

Tablo 1. Yaş ve ırkla PSA'nın ilişkisi. (23, 63, 112)

Yaş (Yıl)	Yaşla Özgü PSA Aralığı (ng/mL)		
	Siyahi	Sarı	Beyaz
40-49	0-2.0	0-2.0	0-2.5
50-59	0-3.0	0-3.0	0-3.5
60-69	0-4.5	0-4.0	0-4.5
70-79	0-5.5	0-5.0	0-6.5

PSA'nın erken yaşlarda ölçülen bazal değerlerinin prostat kanser riskini belirlemede önemli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Prostat kanser riski bulunan 40'lı yaşlardaki katılımcılar ile yapılan çalışmada, PSA seviyesi 0.7-2.5 ng/mL arasında olan erkeklerin 0.7 ng/mL'nin altında olanlara göre takiplerinde 14.6 kat daha yüksek kanser saptanma riski taşıdıkları bildirilmiştir (64). Bir başka yayında ise PSA düzeyi 2.0 ng/mL üzerinde olan erkeklerin daha yakın takip edilmesini, bu değer altındaki erkeklerin ise takip sıklığının azaltılması gerektiğini önermişlerdir (65).

PSA referans aralığı, PSA'daki yaşa ve prostat hacmine bağlı değişimleri göz önünde bulundurmaz. Yaşa göre belirlenen referans aralığı PSA'yı 60 yaş altı erkekler için daha duyarlı, 60 yaş üstünde ise daha özgül bir tümör belirteci haline getirmeyi amaçlar. Ancak PSA değerinin referans aralığı içinde olması nedeniyle benign olarak değerlendirilecek 50-59 ve 60-69 yaş arası tanı konmamış prostat kanserli hastaların tedavisiz kalmaları bu yöntemin en önemli açığıdır.

b) PSA Hızı (Velositesi, PSAV): Prostat kanserindeki düzeyi benign hiperplaziden daha hızlı yükseldiğinden, PSA'nın belirli bir zaman içindeki yükselme hızı temel alınarak bu iki durumun birbirinden ayırt edilmesi amaçlanmıştır. Birbirine ardışık yapılan yıllık PSA ölçümlerinde yılda 0.75 ng/mL'den fazla artış olan olgularda prostat kanseri riskinin arttığı ileri sürülmüştür. İlk olarak Carter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en az iki yıl içinde yapılan, en az 3 PSA ölçümüyle hesaplanan PSAV'ın 0.75 ng/mL/yıl ve üzeri olduğu durumlarda, %95 özgüllük ve %72 duyarlılıkla kanseri saptadığı görülmüştür (66). PSA değeri yüksek olanlarda bu takip, tedavi için zaman kaybettiricidir. Güncel çalışmalar, PSA>4 ng/mL olan olgularda 0.75 ng/mL/yıl; PSA<4 ng/mL olanlarda ise 0.1-0.5 ng/mL/yıl PSAV'ın kestirim değer olarak kullanılması gerektiğini göstermektedir. Bazı araştırmacılara göre, radikal cerrahi için uygun olmayan, 70 yaşından büyük erkeklerde ve prostat kanseri teşhisi konan-

larda hormon tedavisinin zamanlamasına yardım için PSAV takibi tercih edilmelidir. Hızlı artışların, klinik olarak anlamlı kanserle ve agresiflikle uyumlu olduğu görülmüştür. Düşük PSA değeri olan olgularda kanser tanısında faydalı olabileceği düşünülerek yeni PSAV kestirim değerlerinin araştırılması gerekmektedir (8).

Serum PSA değeri 2.0-4.0 ng/mL arasındaki hastalara uygulandığında, PSAV 0.1 ng/mL/yıl'dan büyük olan hastalarda, 0.1 ng/mL/yıl'dan küçük olan gruba göre prostat kanseri yakalanma oranının 6.53 kat arttığı belirtilmiştir(67). Bir diğer çalışmada, PSA değeri 2.5 ng/mL'den küçük olan erkeklerde PSA hızının 0.2-0.5 ng/mL/yıl olması durumunda biyopsi alınması gerekliliği belirtilmiştir(45). Bunların aksine, PSAV'ın bu gruptaki hastalarda tanıya bir katkısının olmadığını belirten bir çalışma da literatürde yer almıştır (68).

D'Amico ve arkadaşları, 2 ng/mL/yıl'dan fazla PSAV olan erkeklerde, olmayanlara göre PSA relapsı ve kanserden ölüm için geçen sürenin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir(69). Bu sonuçların aksine, normal PRM bulgularına sahip, prostat biyopsisi uygulanan hastaların dahil edildiği bir çalışmada; PSAV 3.0 ng/mL/yıl'dan yüksek olan hastaların prostat kanserinden daha çok prostat enflamasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(70). Kanserli hastaları, olmayanlardan ayırmada yeterli bilgi vermeyen kısa süredeki PSA artışları olduğunu ve bu artışların olumlu tedavi sonuçları olan tümörlere göre daha kötü prognozu olan vakalarda daha belirgin olabileceğini düşündürmüştür. Buna dayanarak, teşhis öncesi yıllık PSAV değerlendirmesinin lokal terapiden muhtemelen fayda görmeyecek adayların tespitinde umut veren bir yaklaşım olabileceği ileri sürülmüştür (71).

PSA'nın kansere özgü olmaması, hesaplama-
daki zorluklar, yaşa bağlı değişimlerin öngörülememesi, %25'lere varan günlük PSA seviye değişimleri ve ölçümünde farklı zamanlarda farklı yöntemler kullanılabilmesi gibi dezavantajlar PSAV'ın kullanımını azaltmıştır (58).

c) PSA'nın Hacme Bağlı Türevleri: Prostat kanseri tanısında kullanılan en eski PSA türevidir. Benson ve arkadaşları tarafından 1992 yılında tanımlanmıştır (72). BPH gibi benign durumlarda salgılanan PSA göz önüne alındığında, prostat kanseri tanısını koymak için hacmin oluşturduğu etkiyi ortadan kaldırmada kullanılmaktadır. T-PSA değeri, total bez hacmine oranlanınca PSA dansitesi (PSAD), transisyonel zon hacmine oranlanınca transisyonel zon PSA dansitesi (TZPSAD), periferik zon hacmine oranlanınca da periferik zon PSA dansitesi (PZPSAD) ortaya çıkmaktadır. TRUS ile bezin hacmi belirlenmektedir (73, 74).

PSAD: Kestirim değer olarak 0.15 ng/mL/cc seçilmesi halinde, bu değer üzerindeyse kanser, altında ise BPH lehine olacak şekilde, PSAD'nin kanser saptamada iyileşme sağlayabileceğini ileri süren çalışmalar olduğu gibi, PSAD için kestirim noktası 0.15 ng/mL/cc olarak kabul edilirse yaklaşık %50 olguda kanser tanısının atlanabileceğini bildiren çalışmalar da, PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasındaki hastalarda 0.15 ng/mL/cc kestirim değerinin ayırım sağlamada yararı olmadığını savunanlar da bulunmaktadır (75-77).

Öncelikli olarak, yapılan çalışmalarda farklı kestirim değerlerinde tanı koyma oranları belirlenerek en optimal olan kestirim değeri belirlenmeye çalışılmıştır. Catalonia ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında ise, ilk prostat biyopsisi negatif olup yüksek PSA nedeniyle yapılacak ikinci biyopsi için PSAD 0.10 ng/mL/cc olarak alınırca %90 duyarlılıkla, gereksiz olacak ikinci biyopsiyi %31 oranında önlediği görülmüştür(78). Üstün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PSAD için kestirim değeri 0.13 ng/mL/cc alındığında duyarlılık %81, özgüllük %83 olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, kestirim değeri 0.15 ng/mL/cc alındığında bu değerler %71 ve %88 iken 0.10 ng/mL/cc alındığında ise %90 ve %73 olarak hesaplanmıştır(79). Djavan ve arkadaşları (80) tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise PSAD için 0.13 ng/mL/cc kestirim değeri olarak alındığında anlamlı sonuçlar alındığı belirtilmektedir.

Reitbergen ve arkadaşlarının çalışmasında, kanserli grubun ortalama T-PSA değeri 15 ng/mL ve PSAD ortalaması 0.36 ng/mL/cc saptanırken aynı değerler kanser olmayan olgularda ise 6.7 ng/mL ve 0.13 ng/mL/cc olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada PSAD kestirim değeri 0.15 ng/mL/cc alındığında %60 hastaya biyopsi yapılmazken kanserli olguların %30'una tanı konamayacağı, bu değer 0.10 ng/mL/cc olarak alındığında %10.2 hastaya tanı konamazken hastaların %72'sine biyopsi yapılması sonucuna ulaşılmıştır(81). Stephan ve arkadaşlarının (82) çalışmasında ise kestirim değerinin, T-PSA düzeyi 4-10 ng/mL arasında olan hastalar için 0.10 ng/mL/cc, T-PSA değeri 10-20 ng/mL/cc olan hastalar için ise 0.19 ng/mL/cc kullanılması PSAD sensitivitesini arttıracığı raporlanmıştır. Yapılan retrospektif bir çalışmada T-PSA değeri 2.5-10 ng/mL arasında olan BPH, prostat kanseri ve kronik prostatit hastaları karşılaştırılmış; üç grup arasında s/T PSA oranları açısından anlamlı fark bulunamazken, kanserli grupta prostat volümü diğer iki benign gruba göre daha düşük bulunmuş, PSAD diğer gruplara göre kanser grubunda anlamlı olarak ($p=0,01$) yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlardan yola çıkarak T-PSA<10ng/mL olan hastalarda s/T PSA'dan ziyade PSAD'nin daha aktif kullanılarak gereksiz biyopsiden kaçınılabileceğini ileri sürmüşlerdir (83).

TZPSAD: Djavan ve arkadaşları (84) tarafından klasik PSAD modifiye edilerek, kanser tanısında özgüllüğü arttırmak amaçlı bir yöntem olan TZPSAD, BPH'nin histolojik yeri nedeniyle PSA'nın çoğunluğunun transizyonel bölgede üretilmesi mantığıyla oluşturulmuştur. TZPSAD; T-PSA x (TZ hacmi/total prostat hacmi) formülü ile hesaplanmaktadır. TZPSAD değeri 0.35 ng/mL/cc üzerindeki olgularda prostat kanseri riski daha yüksek bulunmuştur. PSA değeri 4-10 ng/mL olan hasta grubunda TZPSAD'nin prostat kanseri tespitine yardımcı olabileceği görülmüştür (73, 76). Ancak, prostat kanseri riski nedeniyle tekrar biyopsi yapılan, PSA değerleri 4-10 ng/ml arasında bulunan katılımcılar değerlendirilip TZPSAD için kestirim değeri 0.26 ng/ml olarak alındığında, klasik PSAD'den daha

yüksek oranda prostat kanserini saptadığı bildirilmiştir(80).

PZPSAD: Periferik zon PSA dansitesinin (PZPSAD) kullanılmasının PSA seviyesi 4-10 ng/mL hastalarda daha iyi tahmin sağlayabileceği öne sürülmüştür. PZPSAD; T-PSA x [total prostat hacmi-TZ hacmi]/total prostat hacmi formülü ile hesaplanmakta, periferik zon hacmini hesaplarken santral zon hacmi dikkate alınmamaktadır. T-PSA ve TZPSAD için %60, PZPSAD için %70 ve PSAD için %80 olarak pozitif prediktif değer oranları bildirilmiş, negatif prediktif değerlerin ise; T-PSA için %78-83, PSAD için %78-88, TZPSAD için %87-92 ve PZPSAD için %81-100 aralığında olduğu ve pozitif prediktif değerlerinden yüksek olduğu rapor edilmiştir(74).

Hacme bağlı PSA türevlerinin kanser taramasında, serum T-PSA'dan daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak, prostat hacmini doğru hesaplamak amacıyla invaziv ve pahalı bir işlem olan TRUS gerekmektedir. Ayrıca ölçümdeki subjektiflik yanında prostat boyutu, şekli ve epitel/stroma oranındaki olguya özgü değişikliklerin fark edilmesiyle birlikte bu PSA türevlerinin kullanımı kısıtlanmıştır (8, 58).

d) PSA İkiye Katlanma Zamanı (PSA Doubling Time-PSA-DT): Özellikle tedavi sonrası nüksün öngörülmesinde kullanılabilen PSA ikiye katlanma zamanı (PSA-DT) 10 aydan kısa olan hastaların daha kötü prognoz ve metastazsız sağ kalım oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir(85). Sonraları yapılan çalışmalarda düşük PSA-DT sürelerinin, cerrahi ve radyoterapiden sonra PSA nüksü olmuş hastalarda artmış kansere spesifik mortalite ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (86). PSA-DT, zaman bağımlı olmasından dolayı biyopsi kararı vermek için kullanılmamaktadır. Genellikle tedavi sonrası takipte nüksü değerlendirmek için kullanılmaktadır.

2. PSA'nın Serum Dağılımına Bağlı Türevleri (Serbest PSA, Bağlı PSA)

a) Serbest PSA: Serumdaki T-PSA'nın %10-30 kadarını oluşturmaktadır. Prostat hastalık-

larının benign-malign ayırımında günümüzde en çok kullanılan PSA türevi s/T PSA oranıdır ve bu oranın azalması malignite lehine yorumlanmaktadır. Prostat kanserli olgularda, kanserli hücreler daha fazla oranda ACT salgılayıp PSA'nın daha yüksek oranlarda bağlı olmasına neden olduğundan, sPSA'nın daha düşük olduğu ileri sürülmüştür(8, 58, 87). Bunun yanında, kanserli olgularda proPSA'nın oranı artarken BPSA ve iPSA'nın oranlarının düştüğü, BPH'lı olgularda ise transiyonel zondan üretilen BPSA artarken proPSA oranının düşüş gösterdiği raporlanmıştır(12).

sPSA, T-PSA değeri referans aralığında olan hastalarda kanser saptama duyarlılığını artırmak, T-PSA'nın yükseldiği hastalarda ise özgünlüğü artırmak ve yapılan prostat biyopsisi sayısını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır(88).

s/T PSA oranı, T-PSA 2.6-10 ng/mL arasında olan hastalar ve ilk biyopsi sonucu negatif olanlarda re-biyopsi kararı alınmasında da kullanılabilir. Klinisyenin prostat kanseri tanısında, duyarlılık veya özgüllük konusunda tercihinin göre %14-25 arası kestirim değerleri kullanılmaktadır (8, 58). Catalonia ve arkadaşlarının çalışmasında (89), T-PSA değeri 4-10 ng/mL aralığında iken, s/T PSA için %25'lik kestirim değeri alındığında kanserli olguların %95'inin tespit edildiği, %20 kadar gereksiz biyopsinin de engellendiği görülmüştür. Yine 4-10 ng/mL PSA aralığındaki olgularda kestirim değeri %20 olarak alındığında, %29 oranında gereksiz biyopsiden kaçınılacağı ise Partin ve arkadaşlarının çalışmasında belirlenmiştir(90). Aynı PSA değer aralığında, kestirim değeri %23 olarak alınan şüpheli muayene bulgusu olmayan hastalarda kanser saptama oranı %21.4 olarak bulunmuş ve gereksiz biyopsinin %18 azaltılarak kanserlerin %94.4'ünün saptandığı belirtilmiştir (91). Bir başka çalışmada, T-PSA ve s/T PSA oranının duyarlılığı karşılaştırılmış, 4.11 ng/mL T-PSA seviyesi %80 duyarlılıkta ve %35.6 özgüllükte, %19 kestirim değerinde s/T PSA oranı %46 özgüllükte iken, 3.4 ng/mL seviyesinde T-PSA düzeyi %90 duyarlılıkta

ve %25.6 özgüllükte, %24 kestirim değerinde s/T PSA oranı %26 özgül olarak saptanmıştır(77).

2.6–4 ng/mL arasında T-PSA değerlerine sahip hastaların s/T PSA oranlarına odaklanan araştırmalarda biyopsi yapılan 332 hastanın %22'sinde kanser tespit edilmiştir. Bu aralıkta %27 veya altındaki s/T PSA oranı kestirim değeri, kanserlerin %90'ını tespit ederken, %18 oranında benign biyopsinin de azalmasına neden olmuştur. Bu sonuçlara göre düşük T-PSA seviyelerinde de s/T PSA oranı kullanımı önerilmiştir(42). Haesa ve arkadaşları (92), 2–4 ng/mL PSA aralığında %18–20 aralığındaki s/T PSA oranı kestirim değerlerinin prostat kanseri tespitinde kullanılabilirliğini, bu nedenle tespit edilen hasta sayısında ılımlı bir artış olacağını rapor etmişlerdir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, prostat kanseri tanısında serum s/T PSA oranının kullanımının, tek başına T-PSA kullanımından daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu ve s/T PSA oranı için %17 kestirim değeri alındığında, prostat kanseri ve BPH arasında ayrımı kolaylaştırabileceği ve gereksiz biyopsileri azaltabileceği ileri sürülmüştür (93). Farklı kestirim değerleri alınarak farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri elde edilen çalışmalar bulunmaktadır. Görülen bu farklı sonuçların, çalışma grupları arasındaki etnik farklılıklardan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür(81).

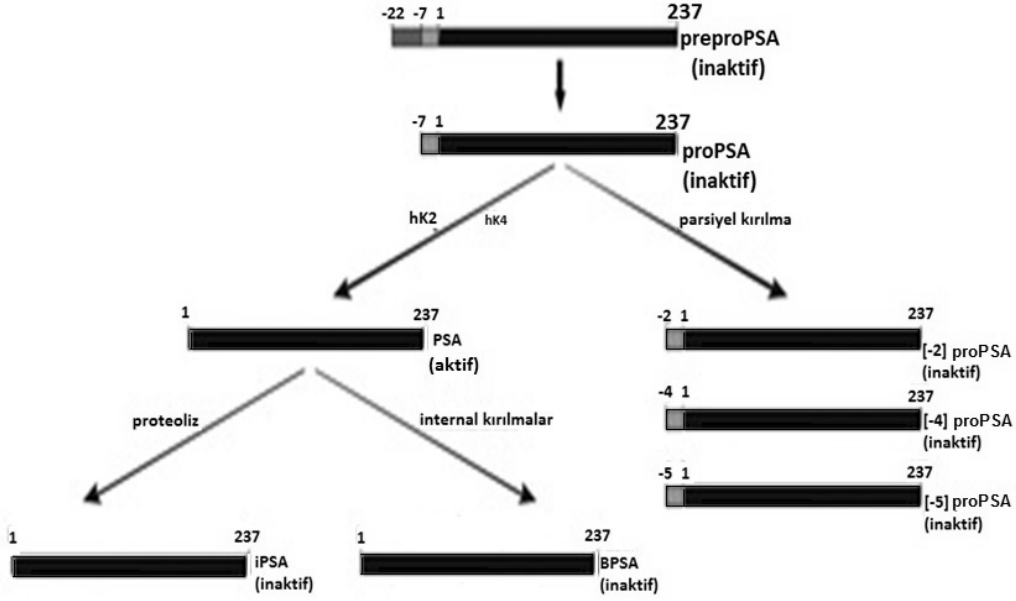
sPSA'nın yaşla artabileceği, prostat hacminin de sPSA değerini ve kullanılacak kestirim değerlerin seçimini etkileyen bir parametre olduğu gösterildiğinden, yaş ve hacmin s/T PSA oranını bağımsız olarak etkileyebileceği belirtilmiştir (90). Meyer ve arkadaşları (94), prostat volümü 40 cc üzerindeki olgularda BPH ve kanser ayırımını yapmada sPSA oranını kullanım etkinliğinin kaybolduğunu saptamıştır. Catalonia ve arkadaşları (95), prostat volümü 40 cc'den büyük olanlarda s/T PSA oranının kestirim değerini %23 ve aşağısı olarak alınmasıyla gereksiz biyopsile-

rin %31 oranında azaldığını, prostat volümü 40 cc'den küçük olanlarda s/T PSA oranının kestirim değerinin %14 ve aşağısı olarak belirlenmesiyle gereksiz biyopsilerin %79 azaldığını bildirmiştir.

Prostatik girişimlerde T-PSA'nın sPSA komponentinde artışların görülmesi yanında kitler arasındaki varyasyonların varlığı; elde edilen s/T PSA oranını etkilemekte, yanlış yorumlanmasına neden olabilmektedir(96).

a.1) ProPSA: 244 aminoasit uzunluğundaki proPSA'dan aktif PSA oluşurken gerçekleşen 7 aminoasitlik kısalmanın kısmi olması durumunda proPSA'nın farklı üç formu ([-2] proPSA, [-4] proPSA ve [-5] proPSA) oluşur ve bunlar sırasıyla 239, 241 ve 243 aminoasitten oluşmaktadır. Bunlardan iki tanesi, [-2] proPSA ve [-4] proPSA, human Kallikrein 2 (hK2) ve human Kallikrein 4 (hK4)'ün etkisine direnç gösterir, lümende stabil ve inaktif olarak kalırlar (Şekil 1). Enzimatik olarak inaktiftir. Periferel zon kanserleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (12, 97).

Yapılan çalışmalar malign prostat hastalıklarında benign hastalara kıyasla s/T PSA oranının azalmasının yanı sıra sPSA'yı oluşturan PSA türevleri içerisinde proPSA fraksiyonunun arttığını ve proPSA/sPSA x100 (%proPSA) oranının da tarama amacıyla kullanılabilirliğini göstermiştir(12). Özellikle 2.5-4 ng/ml arasındaki hastalarda prostat kanserinin erken tanısında proPSA'nın önemli bir yer tuttuğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(98). Sokoll ve arkadaşlarının (12) yaptığı çalışmada, %proPSA'nın kanserlilerin %75'inde artmış olduğu, ayrıca s/T PSA oranından daha iyi bir şekilde gereksiz biyopsileri azalttığı bulunmuştur. Catalonia ve arkadaşlarının (99) retrospektif bir çalışmasında, PSA değeri 2-10 ng/ml arasında olan olgular değerlendirilmiş, proPSA'nın, s/T PSA oranı ve cPSA'dan daha iyi kanseri öngördüğü bildirilmiştir. %proPSA'nın gereksiz biyopsilerin %21'ini, s/T PSA oranının %13'ünü, cPSA'nın da %9'unu önlediği görülmüştür.



Şekil 1. PSA formları

Ito ve arkadaşlarının çalışmasında, özellikle de Prostat Sağlık İndeksi (*phi*; Prostate Health Index (T-PSA, sPSA, ve [-2] proPSA parametrelerinin kombine değerlendirildiği bir indeks)) gibi [-2] proPSA içeren laboratuvar tabanlı indekslerin, prostat kanseri için %90 ve %95 duyarlılıkta s/T PSA oranına göre daha yüksek özgüllük gösterdiği bulunmuş (97). Serumda serbest halde bulunan ve potansiyel olarak prostat kanserli hastalarda seviyesinin yüksek olduğu gözlenen [-2] proPSA'nın sPSA'ya oranlanması (%[-2] proPSA) yöntemi geliştirilmiştir. Prostat biyopsisi uygulanan 566 hastalık bir çalışmada; [-2] proPSA %80 duyarlılıkta %52 özgüllük gösterirken bu değer T-PSA için %30, s/T PSA oranı için %29 olarak saptanmış, buna göre [-2] proPSA anlamlı olarak T-PSA ve s/T PSA oranına üstün olduğu görülmüştür. PSA düzeyi ≤ 10 ng/mL olarak alınan erkeklerin katıldığı başka çalışmalarda % [-2] proPSA'nın prostat kanseri tanısında anlamlı olarak s/T PSA oranından üstün olduğu gösterilmiştir. Avrupa'da prostat kanseri tanısında [-2] proPSA'nın kullanımının onay aldığı, ABD'de ise değerlendirilmekte olduğu bilinmektedir (100).

a.2) İntakt PSA: LNCaP hücrelerinden izole edilmiş bir sPSA izoformudur. Enzimatik olarak inaktif olması haricinde PSA'ya benzer yapıdadır. Prostat kanserli olan ve olmayan erkeklerde iPSA seviyeleri arasında fark bulunmazken; prostat kanserli kişilerde iPSA'nın sPSA ile oranında anlamlı yükseklik bulunmuştur (101).

Güncel literatürler, proPSA ve iPSA'nın ölçülmesinin prostat kanseri ile BPH ayırımında PSA'nın diğer isoformlarından daha iyi olduğunu gösterse de, prostat kanseri ile yüksek PSA değeri olan BPH'lı hastaların ayırımında sPSA izoformlarının hastalığa özgü marker olarak geliştirilmesinin daha fazla karışıklığa neden olabileceği düşünülmektedir. Bu konudaki ek araştırmalar iPSA'nın prostat kanseri tespitini doğrulamanın yanı sıra kanserin agresifliği ve tedavi sonuçları ile olan ilişkisini de ortaya koymayı amaçlamaktadır (35).

a.3) Benign-Nicked PSA: Serbest PSA'nın BPH ile ilişkili izoformlarıdır. BPSA ve nicked PSA'nın prostat volümü ile korele olduğu, ayrıca diğer PSA formlarından daha iyi ve bağımsız bir şekilde BPH'ı öngördüğü saptanmıştır (102).

BPSA'nın semptomatik BPH'in asemptomatik ile ayırımında yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek PSA değerlerinde, BPSA'nın prostat kanseri ile BPH ayırımını yapmada yeterli olmadığı belirtilmiştir(103). Diğer yandan, nicked PSA'nın, PSA 2-10 ng/mL aralığında kanserli olmayan hastalarda daha yüksek olduğu, buna bağlı olarak da BPH'li hastaların kanserli hastalardan ayırımında daha etkili olduğu saptanmıştır(104). Yapısal farklılıklar nedeniyle böyle farklı sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir.

b) Kompleks (Bağlı) PSA: Bunlar; α -1 Antikimotripsin bağlı PSA, α -2 Makroglobulin bağlı PSA ve α -1 Proteaz İnhibitör bağlı PSA'dır.

b.1) α -1 Antikimotripsin Bağlı PSA (ACT-PSA): PSA'nın önemli bir kısmı serumda ACT'ye bağlı olarak bulunur ve kompleks PSA (cPSA) olarak adlandırılır. Kanserli olgularda daha fazla ACT salgılandığını ve T-PSA değerleri 4-20 ng/mL arası olan hastalarda kanser tanısı koymada cPSA'nın tanısal performansının T-PSA'dan daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. cPSA düzeylerinin günlük değişimlerden ve prostatın manipülasyonlarından daha az etkilenmesi gibi avantajları yanında henüz referans değerlerinin tam olarak belirlenememiş olması nedeniyle rutinde kullanılamamaktadır (8, 105, 106).

FDA onaylı tek cPSA immünoassay'i tüm sPSA'ların antikör aracılığı ile eliminasyonu sonrası kalan PSA'nın ölçümü ile yapılmaktadır. Alternatifi T-PSA'dan sPSA'nın çıkarılması ile elde edilen değerdir ki ölçülen cPSA ile aynı hassasiyette olduğu bildirilmiştir (107).

İmmunoreaktivitenin kaybı, katepsin-G'ye bağlanmada yüksek affinitesinin olması gibi nedenlerle klinik pratikte kullanılmayan ACT-PSA değerinin saptanmasının T-PSA ve sPSA'nın yerini alabileceği düşünülmektedir. ACT-PSA'ya spesifik monoantikarların kullanımı, katepsin-G-ACTI kompleksine düşük çapraz reaktivite gösteren yeni formlarıyla tekrar gündeme gelmiştir(108).

b.2) α -2 Makroglobulin Bağlı PSA (A2M-PSA): A2M, PSA'yı tamamen sararak tüm epitoplarnı bloke eder ve konvansiyonel yöntemler kullanılarak ölçülemez. Son zamanlarda A2M denatürasyonu gerektiren yeni yöntemlerle düzeyi ölçülebilmektedir(8).

b.3) α -1 Proteaz İnhibitör Bağlı PSA (API-PSA): Yakın zamanda, sPSA ve ACT-PSA ile çapraz reaksiyon vermeyen ve sadece API-PSA'yı ölçen yöntemler geliştirilmiştir. Serumda çok az düzeylerde bulunan API-PSA'nın prostat kanserli serumda düştüğü son çalışmalarda gösterilmiş ve API-PSA'nın gelecekte diğer PSA türevlerine yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür(8).

Yapılan bir araştırma sonucuna dayanarak prostat kanserli hastalarda sPSA'dan daha fazla cPSA olduğu raporlanmıştır. Prostat biyopsisi sonucunda 75 prostat kanserli hastanın bulunduğu ve cPSA ile T-PSA ölçüm yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada, cPSA kestirim değeri olarak 3.75 ng/mL, PSA kestirim değeri olarak 4.0 ng/mL alındığında duyarlılık sırasıyla %48 ve %33 olarak saptanırken özgüllük ise sırasıyla %81 ve %83 olarak belirlenmiştir (100). Yine bir başka çalışmada cPSA, T-PSA ve sPSA özgüllüğü sırasıyla %26.5, %21 ve %15.4 olarak belirlenmiştir(109). Brawer ve arkadaşları, tüm PSA aralıklarında cPSA ve sPSA tanısal değerlerini eşdeğer bulsalar da T-PSA değeri 4-6 ng/mL aralığında cPSA duyarlılığının daha üstün olduğunu, yine benzer şekilde bir retrospektif çalışmada tüm PSA aralıklarında cPSA'nın T-PSA'dan daha yüksek oranda kanseri saptadığını bildirmişlerdir (110, 111). Farklı serum T-PSA aralıklarında, cPSA'nın sPSA'ya benzer bir özgüllük gösterdiği ve bağımsız bir test olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür(105, 110).

PSA değeri 4-10 ng/mL aralığındaki hastalarda cPSA'nın tek başına kullanılması ile 36 hastadan 1'inin tanısı gözden kaçarken 34 gereksiz biyopsiden kaçınıldığı, aksine s/T PSA oranının tek başına kullanılması ile 1 kanser hastası gözden kaçarken, ancak 20 gereksiz biyopsiyi engellebildiği görülmüş-

tür. Bu bilgilere rağmen farklı PSA değerlerinde aynı şekilde kullanılamaması, çelişkili sonuçların olması gibi nedenlerle rutin prostat kanseri taramasında cPSA'nın kullanımını zorlaştırmaktadır (100). Serumda oldukça stabil olması, kolay elde edilmesi ve düşük PSA aralığında duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olmasının yanında elde edilen bu sonuçlar cPSA'nın klinik yararı konusunda umut vaat etmektedir. Yine de daha büyük çalışma gruplarına gereksinim olduğu da unutulmamalıdır.

Sonuç

Prostat kanseri en sık görülen solid kanser olmasının yanı sıra ölüme en çok sebep olan ikinci kanser olarak bilinmektedir. Tüm dünyayı ilgilendiren böyle önemli bir hastalığın tanısının konulması, hastaliksız olandan ayırt edilmesi, tedavinin etkisinin izlenebilmesi, hastalığın takibi açısından gerekli olan testler, görüntüleme yöntemleri doğal olarak en çok araştırılan konulardan olmaktadır. Bilindiği gibi prostat kanseri için en önemli laboratuvar testi de bir tümör belirteci olan PSA'dır. Henüz PSA'dan daha az girişimsel işlem ile elde edilen, gerçek hasta ve sağlıklıyı ayırabilen bir başka molekül de bulunamadığı için kullanımı güncelliğini korumaktadır. Ancak tek başına T-PSA değil de prostat patolojisine bağlı olarak değişen PSA türevlerinin değişen oranları, çeşitli vücut sıvılarında değişen miktarları konusunda artan araştırmalar dikkati çekmektedir. Elde edilen sonuçlar, daha iyisi bulunana kadar PSA araştırmalarının devam edeceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
2. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970;22(3):573-4.

3. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD, et al. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. *Cancer Res* 1980;40(12):4658-62.
4. Kuriyama M, Wang MC, Lee CI, et al. Use of human prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Cancer Res* 1981;41(10):3874-6.
5. Kervancıoğlu E, Koşan M. Prostat Kanseri Doku ve Serum Biyomarkerlerinde Güncel Durum Değerlendirilmesi. *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:102-107.
6. Lilja H. Biology of prostate specific antigen. *Urology* 2003;62(5 Suppl 1):27-32.
7. Riegman PH, Vliestra RJ, Van Der Koput J, et al. Characterization of the prostate-specific antigen gene: a novel human kallikrein-like gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;159(1):95-102.
8. Alkibay T, Gürocak S. Tümör immünolojisi ve tümör belirleyiciler. Anafarta K, Bedük Y, Arkan N. *Temel Üroloji*. 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2007:687-698.
9. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21(2):383-91.
10. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 2003;30(4):677-86.
11. Mikolajczyk SD, Song Y, Wong JR, Matson RS, Rittenhouse HG. Are multiple markers the future of prostate cancer diagnostics? *Clin Biochem* 2004;37(7):519-28.
12. Sokoll LJ, Chan DW, Mikolajczyk SD, et al. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: Preliminary analysis. *Urology* 2003;61(2):274-6.
13. McGee RS, Herr JC. Human seminal vesicle-specific antigen is a substrate for prostate specific antigen (or P-30). *Biol Reprod* 1988;39(2):499-510.
14. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG. Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(4):1046-53.
15. Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI. Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192(2):940-7.
16. Iwamura M, Hellman J, Cockett AT, Lilja H, Gershagen S. Alteration of the hormonal bioactivity of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) as a result of limited proteolysis by prostate-specific antigen. *Urology*. 1996;48(2):317-25.
17. Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(19):1635-40.
18. Williams PB, Eastham JA, Culkin DJ, Mata JA, Venable DD, Sartor O. Influence of hepatic function on serum levels of prostate specific antigen. *J Urol*. 1997;158(5):1867-9.

19. Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.* 2000;86(6):652-8.
20. Bjork T, Abrahamsson PA, Lilja H, Petersson K, Cockett ATK. Rates of clearance of free and complexed forms of PSA in serum after radical prostatectomy and transurethral microwave therapy. *J Urol* 1995;153:abstract 295.
21. Monne M, Croce CM, Yu H, Diamandis EP. Molecular characterization of prostate-specific antigen messenger RNA expressed in breast tumors. *Cancer Res.* 1994;54(24):6344-7.
22. Yousef GM, Diamandis EP. The new human tissue kallikrein gene family: structure, function and association to disease. *Endocr Rev* 2001;22(2): 184-204.
23. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
24. Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam. *Prostate* 2008;68(4):373-80.
25. Sözen S, Gürocak S, Acar C. Prostat kanseri tanısında PSA alt tipleri. *Üroonkoloji Bülteni.* 2004; 4: 13-18.
26. Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos N, et al. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate specific antigen. *Urol Int* 1994;53(4):186-90.
27. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, Ratliff TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):407-13.
28. Herschman JD, Smith DS, Catalona WJ. Effect of ejaculation on serum total and free prostate specific antigen concentrations. *Urology* 1997;50 (2): 239-43.
29. Dalton DL. Elevated serum prostate specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33(6):465.
30. Leibovici D, Zisman A, Chen-Levy Z, et al. Elevated prostate specific antigen serum levels after intravesical instillation of Bacillus Calmette Guerin. *J Urol* 2000;164(5):1546-9.
31. Hagood PG, Parra RO, Rauscher JA. Nontraumatic elevation of prostate specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol.* 1994;152(6 Pt 1):2043-5.
32. Stenman UH, Alfthan H, and Scandinavian BPH Study Group. Effective long-term treatment with Finasteride on free and total PSA in serum. *J Urol* 1996;155(2):698a, abstract 1547.
33. Baltacı S. Prostat Kanseri. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. Ankara: Öncü Basımevi, 2007: 740-765.
34. Brawer MK, Benson MC, Djavan B, et al. Prostate serum markers. In: *Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer.* Ed: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L. Paris, France: Health Publication Ltd. 1999; 27-29.
35. Nogueira L, Corradi R, Eastham JA. Prostatic specific antigen for prostate cancer detection. *Int Braz J Urol* 2009;35(5):521-32.
36. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery-what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162(2): 293-306.
37. Göğüş Ç. Prostat kanseri tanısında PSA 4ng/ml sınırı geçerli midir? *Üroonkoloji Bülteni* 2006;1:6-11.
38. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-46.
39. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005;294(1):66-70.
40. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;277(18):1445-51.
41. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80(9):1805-7.
42. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 1997;277(18): 1452-5.
43. de Vries SH, Postma R, Raaijmakers R, et al. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *Eur Urol* 2007;51(2):366-74.
44. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *J Urol* 2004;172(4 Pt 1): 1297-301.
45. Catalona WJ, Loeb A. The PSA era is not over for prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48(4):541-5.
46. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol* 2005;174(4 Pt 1): 1276-81.
47. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-61.

48. Labrie F, Dupont A, Suburu R, et al. Serum prostate specific antigen as pre-screening test for prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):846-51.
49. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomical radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2): 395-406.
50. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549-53.
51. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, et al. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology* 2005;66(5):1029-33.
52. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546-51.
53. Carter HB. Prostate cancers in men with low PSA levels-must we find them? *N Engl J Med* 2004;350(22):2292-4.
54. Freedland SJ, Partin AW. Prostate-specific antigen: update 2006. *Urology* 2006;67(3):458-60.
55. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Can J Urol*. 1995;2(Supp1):23-9.
56. Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum PSA. *N Engl J Med*. 1996;335(5):345-6.
57. Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol*. 1995;75(3):347-53.
58. Tefik T, Şanlı Ö, Esen T. Klinik pratikte prostat biyopsi endikasyonu için PSA'nın kullanımı. *Baltacı S. Ürolojide Yeni Ufuklar*. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2010:19-32.
59. Catalona WJ, Hudson MA, Scardino PT, et al. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2037-42.
60. Partin AW, Criley SR, Subong EN, Zincke H, Walsh PC, Oesterling JE. Standart versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996;155(4):1336-9.
61. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, et al. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649-59.
62. Moul JW, Connelly RR, Mooneyhan RM, et al. Racial differences in tumor volume and prostate specific antigen among radical prostatectomy patients. *J Urol* 1999;162(2):394-7.
63. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335(5):304-10.
64. Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67(2):316-20.
65. Lilja H, Ulmert D, Björk T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol* 2007;25(4):431-6.
66. Carter HB, Pearson JD. Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997;24(2): 333-8.
67. Fang J, Metter EJ, Landis P, Chan DW, Morrell CH, Carter HB. Low levels of prostate-specific antigen predict long-term risk of prostate cancer: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Urology* 2001;58(3):411-6.
68. Schröder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 2006;49(3):460-5.
69. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*. 2004;351(2):125-35.
70. Eggener SE, Yossepowitch O, Roehl KA, Loeb S, Yu X, Catalona WJ. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. *Urology* 2008;71(6): 1016-9.
71. Alper Özorak. Prostat Biyopsilerinde 6-10-12 Kadran Biyopsilerin Prostat Kanseri Saptama Oranları ve Prostat Kanseri Saptanması İçin Optimal Alınması Gereken Parça Sayısının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı. 2007, İSPARTA.
72. Benson MC, Olsson CA. Prostate specific antigen and prostate specific antigen density. Roles in patient evaluation and management. *Cancer* 1994;74(6):1667-73.
73. Kalish J, Cooner WH, Graham SD Jr. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43(5):601-6.
74. Zisman A, Leibovici D, Kleinmann J, Siegel YI, Lindner A. Predicting CAP in patients with intermediate PSA using modified PSA indices. *Can J Urol* 2000;7(6):1144-8.
75. Seaman EK, Whang IS, Cooner W, Olsson CA, Benson MC. Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate. *Urology* 1994;43(5):645-8.
76. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):2031-6.

77. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ. The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostate specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol* 1993;150(2 Pt 1):369-75.
78. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J Urol*. 1997;158(6):2162-7.
79. Üstün G, Altay B, Ekren F, Turna B, Semerci B, Çıkkılı N. BPH ve prostat kanserinde PSA ve türevleri arasında nasıl bir fark vardır? *Türk Üroloji Dergisi* 2006;32(1):37-42.
80. Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men. *J Urol* 2000;163(4):1148-9.
81. Akduman B, Alkibay T, Tuncel A, Bozkirli I. The value of percent free prostate specific antigen, prostate specific antigen density of the whole prostate and of the transition zone in Turkish men. *Can J Urol* 2000;7(5):1104-9.
82. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, et al. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer* 2005;104 (5):993-1003.
83. Çoban S, Güzelsoy M, Türkoğlu AR ve ark. Total Prostat Spesifik Antijen <10 ng/mL Olan Hastalarda Prostat Kanseri Teşhisinde Prostat Spesifik Antijen Dansitesi Daha mı Önemlidir? *Üroonkoloji Bülteni* 2015;14:83-7.
84. Djavan B, Zlotta AR, Bytbeier G, et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998;160(2):411-9.
85. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
86. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9.
87. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150(1):100-5.
88. Rahim HORUZ. Prostat Kanseri Tanısında Prostat Masajı Sonrası PSA Dinamiğinin Diagnostik Değeri. Uzmanlık tezi. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği. 2006, İSTANBUL
89. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279(19):1542-7.
90. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(6A suppl):55-61.
91. Martinez-Pinheiro L, Garcia Mediero JM, Gonzalez Gancedo P, et al. Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4–10 ng/ml. *World J Urol* 2004;22:124-31.
92. Haese A, Dworschack RT, Partin AW. Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng/ml range. *J Urol* 2002;168(2):504-8.
93. Sahillioğlu B, Erden G, Erdoğan S, Yıldırımkaaya MM. Türk erkeklerinde prostat kanseri tanısında serbest/total prostat spesifik antijen oranının tanısasal yeterlilik bakımından değerlendirilmesi ve uygun cut off değerinin araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2008;65 (3):121-5.
94. Meyer A, Jung K, Lein M, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. *Int J Cancer* 1997;74:630-6.
95. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274(15):1214-20.
96. Nixon RG, Meyer GE, Blase AB, Gold MH, Brawer MK. Comparison of 3 investigational assays for the free form of prostate specific antigen. *J Urol*. 1998;160(2):420-5.
97. Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0–10.0 ng/mL range. *World J Urol* 2013; 31(2):305-11.
98. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, et al. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol*. 2003;170(3):723–6.
99. Catalona WJ, Bartsch G, Rittenhouse HG, et al. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
100. Kutlu Ö, Köksal İT. PSA Etkinliğini Artırıcı Çabalar: PSA Dansitesi, PSA Hızı, Yaşa Özgü PSA, Serbest ve Kompleks PSA. *Türk Urol Sem* 2012;3:55-60.
101. Nurmikko P, Pettersson K, Piironen T, Hugosson J, Lilja H. Discrimination of prostate cancer from benign disease by plasma measurement of intact, free prostate-specific antigen lacking an internal cleavage site at Lys145-Lys146. *Clin Chem* 2001;47(8):1415-23.

102. Canto EI, Singl H, Shariat SF, et al. Serum BPSA outperforms both total PSA and free PSA as a predictor of prostatic enlargement in men without prostat cancer. *Urology* 2004;63(5):905-11.
103. Linton HJ, Marks LS, Millar LS, Knott CL, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD. Benign prostate-specific antigen (BPSA) in serum is increased in benign prostate disease. *Clin Chem* 2003;49(2): 253-9.
104. Steuber T, Nurmikko P, Haese A, et al. Discrimination of benign from malignant prostatic disease by selective measurement of single chain, intact free prostate specific antigen. *J Urol* 2002;168(5):1917-22.
105. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4 ng/mL range of total PSA. *BJU Int* 2004;94(1):47-50.
106. Deveci K, Çomaklı T, Üstüner F ve ark. Prostat kanseri tanısında total prostat spesifik antijen, kompleks prostat spesifik antijen ve bunların volüm ilişkili formlarının değeri. *Türk Üroloji Dergisi* 2008; 34(4): 407-12.
107. Okihara K, Fritsche HA, Ayala A, Johnston DA, Allard WJ, Babaian RJ. Can complexed prostate specific antigen and prostatic volume enhance prostate cancer detection in men with total prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml. *J Urol.* 2001;165(6 Pt 1):1930-6.
108. Chan DW, Kelley CA, Ratliff TL, et al. Analytical and clinical performance characteristics of Hybritech's Tandem-R free PSA assay during a large multicenter clinical trial to determine the clinical utility of percentage of free prostate-specific antigen. *Clin Chem.* 1999;45(10):1863-5.
109. Letran JL, Meyer GE, Loberiza FR, Brawer MK. The effect of prostate volume on the yield of needle biopsy. *J Urol* 1998;160(5):1718-21.
110. Brawer MK, Cheli D, Neaman IE, et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000;163(5):1476-80.
111. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998;52(3):372-8.
112. Moul JW, Sesterhenn IA, Connelly RR, et al. Prostate-specific antigen values at the time of prostate cancer diagnosis in African-American men. *JAMA* 1995;274(16):1277-81.

Yazışma adresi:

Serin Akbayır
Karaman Devlet Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı,
Karaman, Türkiye
E-mail: serinakbayir@hotmail.com
