





Prostat Kanseri Tanısında Mevcut Biyobelirteçler ve İdrar Sarkozini

Current Biomarkers and Urine Sarcosine in the Diagnosis of Prostate Cancer

Medeni Arpa¹  Önder Şirikçi²  Murat Akgül³  İlker Tınay⁴ 
Goncagül Haklar²  Levent Türkeri⁵ 

- 1 Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, RİZE, Türkiye
- 2 Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, İSTANBUL, Türkiye
- 3 Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, TEKİRDAĞ, Türkiye
- 4 İstanbul Anadolu Sağlık Merkezi, Üroloji, İSTANBUL, Türkiye
- 5 İstanbul Acıbadem Hastanesi, Üroloji, İSTANBUL, Türkiye

Başvuru Tarihi / Received: 12 Aralık 2022

Kabul Tarihi / Accepted: 20 Mart 2023

ÖZET

Amaç: Prostat kanseri, erkeklerde kansere bağlı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. PCa tanısında parmakla rektal muayene, serum PSA ve biyopsi kullanılan temel araçlardır. PSA'nın özgüllüğünün düşük olması gereksiz biyopsilere neden olmaktadır. Bu nedenle özgüllüğü yüksek olan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Sarkozinin prostat kanseri tanısındaki rolüne ilişkin çalışmalar mevcuttur. Ancak çalışma dizaynlarındaki farklılar nedeniyle sonuçlar karşılaştırılabilir değildir. Çalışmada idrar sarkozin düzeyi ile proPSA'nın PCa tanısındaki performansını mevcut biyobelirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Prostat biyopsisi yapılan toplam 105 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların PSA, fPSA, %fPSA, p2PSA, prostat volümü ve phi ile idrarda sarkozin düzeyleri ölçülerek karşılaştırıldı. Bu parametrelerin tanı koyma performansları ROC eğrisi analizleriyle değerlendirildi ve kesme değerleri, duyarlılık ve özgüllükleri karşılaştırıldı. Ayrıca PCa hastaları Gleason skorlarına göre (<7 ve ≥7) iki gruba ayrılarak bu parametrelerin dağılımları incelendi.

Medeni Arpa : <https://orcid.org/0000-0001-8321-4829>
Önder Şirikçi : <https://orcid.org/0000-0002-7286-4989>
Goncagül Haklar : <https://orcid.org/0000-0003-4037-283X>
Murat Akgül : <https://orcid.org/0000-0001-6187-1940>
İlker Tınay : <https://orcid.org/0000-0003-2363-0518>
Levent Türkeri : <https://orcid.org/0000-0002-6806-8349>

Yazışma adresi: Medeni Arpa
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, RİZE, Türkiye
e-posta: drmedeniarpa@gmail.com

Etik Onay: Marmara Üniversitesi Etik Kurulu (09.2012.0151)

Bulgular: Serum PSA, p2PSA ve idrar sarkozin düzeyleri, biyopsi pozitif grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak farklı değildi. Ancak phi değeri biyopsi pozitif grupta anlamlı şekilde daha yüksek, %fPSA ve PV değerleri ise daha düşüktü. Sarkozin ve PSA, GS \geq 7 grubunda anlamlı yüksekti. Belirteçlerin duyarlılıklarının %90 olduğu kesme değerlerinde sırasıyla %fPSA, PV ve phi'nin özgüllükleri PSA'dan yüksek idi.

Sonuç: İdrar sarkozin'in PCa tanısında tek başına yeterli olmadığı, GS \geq 7 olduğu riskli PCa hastalarında kullanılabileceği tespit edildi. Phi, %fPSA ve PV'nin PCa tanısında PSA'dan daha iyi oldukları görüldü. Bunun yanı sıra PV'nin phi'nin özgüllüğünü iyileştirebileceği tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Prostat; Kanser; Sarkozin; ProPSA; Phi

ABSTRACT

Aim: Prostate cancer is the second major cause of cancer-related deaths in men. Digital rectal examination, serum PSA and biopsy are the main tools used in the diagnosis of prostate cancer. The low specificity of PSA leads to unnecessary biopsies. Therefore, biomarkers with high specificity are needed. There are studies on the role of sarcosine in the diagnosis of PCa. However, results aren't comparable due to differences in study designs. We aimed to compare the performance of the urine sarcosine level, pro-PSA with existing biomarkers in the study.

Materials and Methods: A total of 105 patients were included in the study. The PSA, fPSA, %fPSA, p2PSA, prostate volume, phi, and urinary sarcosine levels were compared. Diagnostic performances were evaluated by ROC analyses and their cut-off values, sensitivity, and specificity were compared. In addition, PCa patients were divided into two groups according to their Gleason scores (<7 and \geq 7) and the distributions of these parameters were examined.

Results: Serum PSA, p2PSA, and urinary sarcosine levels were not statistically different although they were higher in the biopsy-positive group. However, the phi value was significantly higher in the biopsy-positive group, and the % fPSA and PV values were lower. Sarcosine and PSA were significantly higher in the GS \geq 7 group. At cut-off values where the sensitivity of the markers was 90%, the specificities of %fPSA, PV, and phi were higher than PSA, respectively.

Conclusion: It was determined that urinary sarcosine alone was not sufficient for the diagnosis of PCa, but it may be used in risky PCa patients with GS \geq 7. Phi, fPSA%, and PV were found to be better than PSA in the diagnosis of PCa. In addition, it was determined that adding PV to the parameters used in phi would improve the specificity.

Keywords: Prostate; Cancer; Sarcosine; ProPSA; Phi

GİRİŞ

Prostat dokusunda hücrelerinin bölünme hızları ölüm hızlarının üstüne çıktığında prostat kanseri ortaya çıkmaktadır. Prostat kanseri (PCa), kansere bağlı ölümler arasında ilk üç sırada yer almaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye'deki prostat kanseri insidansı yüzde 37.6 olup erkeklerde ikinci en sık görülen kanser olarak belirtilmiştir. ProstaTÜRK çalışmasında Türkiye'de insidansı %0.035 olarak belirtilmektedir. Bütün kanserler arasında prostat kanseri yaşla beraber en hızlı artış gösteren kanser türüdür. İnsidansları belli bir yaşta pik yapan birçok kanserin aksine yaşın ilerlemesiyle prostat kanseri insidansı da artmaya devam eder (1).

PCa, uzun bir süre herhangi bir belirti vermeden ilerleyebildiğinden erken dönemde tespiti önem taşımaktadır. Günümüzde PCa tanısında dijital rektal muayene (DRM), serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi ve prostat biyopsisi kullanılan temel araçlardır. PSA, özgüllüğünün düşük olması nedeniyle benign prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit gibi benign durumlarda yalancı pozitifliklere neden olmaktadır. Ayrıca PSA'nın normal prostat dokusundan kana geçişinin yaşla arttığı bilinmektedir. Bu nedenle yaşlara göre farklı referans aralıkları kullanılması önerilmektedir (2). Yanlış pozitiflikler nedeniyle hastalara gereksiz yere biyopsi yapılmaktadır. PSA yoğunluğu, PSA değişim hızı, yaşa göre PSA değerleri, fPSA, fPSA%, ve proPSA

(p2PSA) gibi biyobelirteçler PCa tanı performansını arttırmak için kullanılmaktadır.

FreePSA'nın alt birimlerinden biri olan p2PSA'nın özellikle PSA değeri 2-4 ng/mL aralığında olduğu gri zondaki hastalarda PCa'nın ayırımında daha yararlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca *prostate health index (phi)* olarak tanımlanan p2PSA, fPSA ve PSA'nın kullanıldığı bir indeks geliştirilmiştir (3). Kullanılan mevcut biyobelirteçler ve formülasyonlara rağmen halen sadece prostat kanserinde yükselip diğer iyi seyirli durumlarda yükselmeyen ve hastaları gereksiz yere biyopsi olmaktan kurtaracak yeni biyobelirteçlere olan ihtiyaç devam etmektedir.

Prostat kanserinin histolojik paterni, tümörün biyolojik potansiyeli ile yakından ilişkilidir. PCa'da en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, glandüler yapıların diferansiyasyon derecesine dayanan Gleason skorlama (GS) sistemidir. GS, PCa'nın histolojik değerlendirilmesinde en sık izlenen iki derecenin toplamının skor olarak değerlendirildiği bir sistemdir. GS iyi farklılaşmış tümörlerin 2-4, orta derecede farklılaşanların toplamı 5-6 ve hiç farklılaşmamışlar ise 8-10 arasındadır (4-6).

N-metilglisin olarak bilinen sarkozinin prostat dokusu hücrelerde hücre bölünmesiyle ilgili genleri uyarırken apoptoz ilişkili genleri baskıladığı ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda sarkozinin PCa'nın tanısında etkili olabileceği ortaya konmuştur (7-12). Bu çalışmada PCa tanısında idrar sarkozin düzeyi, p2PSA ve phi'nin mevcut biyobelirteçlerle karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Etik Kurulu'nun 09.2012.0151 nolu izniyle gerçekleştirildi. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve ilk değerlendirmeden sonra prostat biyopsisi yapılmasına karar verilen 137 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların öyküsü, özgeçmiş, kullandığı ilaçlar, fizik muayene bulguları, vücut kitle indeksi (BMI), GS, prostat volümü

(PV) ve DRM sonuçları kaydedildi. Akut miyokard infarktüsü, kalp veya karaciğer yetmezliği öyküsü olan veya daha önce hormon ablasyon terapisi almış, prostata yönelik herhangi bir cerrahi müdahale geçirmiş ya da pelvik bölgeye herhangi bir nedenle radyasyon tedavisi almış olanlar, kateterizasyon yapılanlar, referans aralığı dışında B12 vitamini ve folat düzeyi olan hastalar çalışma dışı bırakılarak 105 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Toplamda 9 hastanın prostat volümü verilerine ulaşılamadı.

Aydınlatılmış onamları alınan hastalardan fizik muayene sonrasında sabah açlık kanı ve rastgele idrar örnekleri alındı. Hastalardan alınan kanlar 2000xg'de 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serumları -80°C'de saklandı. İdrar örnekleri ise, 1500xg'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant kısmı alınarak -80°C'de analiz yapılmaya kadar saklandı.

İdrar sarkozin, metiyonin, sistein, alanin (alfa-alanin), beta-alanin, homosistein düzeyleri ile serum vitamin B12, folat, PSA, %fPSA, ve p2PSA analiz edildi. Ayrıca (p2PSA/fPSA) x^{1/3}/PSA formülüyle phi değerleri hesaplandı. Biyopsi negatif ve pozitif grupları arasında bu biyobelirteç düzeylerindeki anlamlı farklılık araştırıldı. Ayrıca ROC eğrileri çizilerek özgüllük ve duyarlılıkları hesaplandı. Eğri altında kalan alanlar (AUC) karşılaştırılarak PCa tanısındaki performansları değerlendirildi.

Serum PSA, fPSA, ve p2PSA düzeyleri, paramanyetik partikül kemilüminesan immunoassay yöntemi (Access Immunoassay Systems, Beckman Coulter, Ireland) çalışıldı. Elde edilen verilerden phi değerleri hesaplandı. Serum folat ve vitamin B12 düzeyleri, elektrokemilüminesan immünassay (ECLIA) yöntemi ile (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics GmbH, Germany) çalışıldı. Sarkozin, propil kloroformat ile türevlendirilmesi yapılan örnekler, LC-MS/MS yöntemiyle çalışan Tandem Gold otoanalizöründe (Zivak Teknolojileri, Türkiye) ticari kit ile analiz edildi. Bu analizde sarkozinle benzer molekül ağırlığına sahip olan alanin izomerleri ayrıştırıldı. Son olarak sarkozin düzeyleri idrar kreatinini ile oranlanıp standardize edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS ve MedCalc programları kullanıldı. Bağımsız gruplarda sürekli değişkenlerin ikili karşılaştırılmalarında, dağılımların normalliği incelenerek Student's t-test ya da Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler, çapraz tablolar yapılarak Ki-kare analizi ile karşılaştırıldı. Tanısal yöntemin doğruluk derecesinin belirlenmesinde duyarlılık, özgüllük değerleri hesaplandı. Tanı performanslarının değerlendirilmesi için ROC eğrileri çizildi ve Youden indeksi kullanılarak uygun kesme değerleri belirlendi. Çalışmamızda istatistiksel anlamlılık sınırı olarak p: 0.05 düzeyi kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 105 hastanın 29'u (%27.6) biyopsi pozitif (PCa) ve 76'sı (%72.4)biyopsi

negatif grubu oluşturuyordu. Gruplara ait tanımlayıcı veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Serum PSA, p2PSA ve idrar sarkozin düzeyleri, biyopsi pozitif grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak phi değeri biyopsi pozitif grupta anlamlı şekilde daha yüksek ve %fPSA ile PV değerleri daha düşük idi. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Gleason skorlarına göre <7 (n=15) ve ≥ 7 (n=14) olarak dikotomize edilen biyopsi pozitif hastalar arasındaki PSA, %fPSA, p2PSA, phi ve sarkozin düzeyleri incelendi. Buna göre phi (p:0.09), p2PSA (p:0.31), prostat volümü (p:0.32) ve %fPSA (p:0.06) açısından gruplar arasında fark tespit edilmemesine rağmen, idrar sarkozin (p:0.02) ve serum PSA (p:0.05) düzeylerinin yüksek GS grupta anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 1. Biyopsi negatif ve biyopsi pozitif gruplara göre parametrelerin dağılımı

Table 1. Distribution of parameters according to biopsy negative and biopsy positive groups

| | Biyopsi negatif (n:76) | Biyopsi pozitif (n:29) | P |
|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------|
| | Ortalama±SS Ortanca (IQR) | Ortalama±SS Ortanca (IQR) | |
| Yaş | 61.5±5.8 | 64.2±8.2 | 0.064 |
| BMI (kg/m ²) | 26.8±3.2 | 26.7±3.4 | 0.907 |
| Vitamin B12 (pg/mL) | 347±220 | 343±159 | 0.922 |
| Folat (ng/mL) | 9.5±3.5 | 8.4±2.5 | 0.114 |
| Metiyonin (mmol/mol krea) | 0.97±0.36 | 1.07±0.4 | 0.220 |
| Alanin (mmol/mol krea) | 29.01±14.45 | 30.61±11.27 | 0.590 |
| %fPSA | 20.53±8.64 | 14.43±7.75 | 0.001 |
| Prostat volümü (mL) | 52.3±26.9 | 39.5±23 | 0.037 |
| Sarkozin (mmol/mol krea) | 0.12 (0.11) | 0.16 (0.14) | 0.085 |
| β-Alanin (mmol/mol krea) | 0.56 (0.53) | 0.6 (0.29) | 0.571 |
| Sistein (mmol/mol krea) | 0.16 (0.09) | 0.18 (0.10) | 0.197 |
| Homosistein (mmol/mol krea) | 0.07 (0.04) | 0.07 (0.05) | 0.963 |
| fPSA (ng/mL) | 0.90 (0.96) | 0.88 (1.03) | 0.943 |
| PSA (ng/mL) | 5.21 (5.63) | 6.83 (7.42) | 0.053 |
| p2PSA (pg/mL) | 16.33 (13.8) | 18.31 (21.1) | 0.169 |
| phi | 42.5 (44.2) | 81.9 (107.8) | 0.002 |

SS standard sapma, IQR interquartile range, p2PSA proPSA, PSA total prostate specific antigen, fPSA free prostate specific antigen, *phi* prostate health index

Testlerin biyopsi pozitif grubu ayırt etme performanslarını karşılaştırmak için ROC eğrisi analizi ile elde edilen AUC değerleri kullanıldı. Buna göre %fPSA 13.6 kesme değeri için en yüksek AUC değerine sahipti. (Tablo 2 ve Şekil 1)

Testlerin duyarlılıkları %90'a sabitlendiğinde %fPSA'nın 22.8 kesme değeri için en yüksek özgüllüğe (%38.2) sahip olduğu görüldü. (Tablo 3)

Prostat volümü ve phi'nin kullanılmasıyla (phi/prostat volümü) oluşturulan ve phi yoğunluğu olarak adlandırılan parametrenin tanısal performansına olan katkısı incelendi. Buna göre phi yoğunluğunun 2.15 kesme noktası için duyarlılığı %65.2 ve özgüllüğü %80.8 olarak tespit edildi (AUC:0.689; p:0.006). Phi'nin 64.6 kesme değeri için duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %65.5 ve %73.7 (AUC:0.675; p:0.002) olarak tespit edildi. (Şekil 2)

Tablo 2. Biyobelirteçlere ait kesme değeri, duyarlılık, özgüllük, ve AUC değerleri
Table 2. Cut-off, sensitivity, specificity, and AUC values belongs to the biomarkers

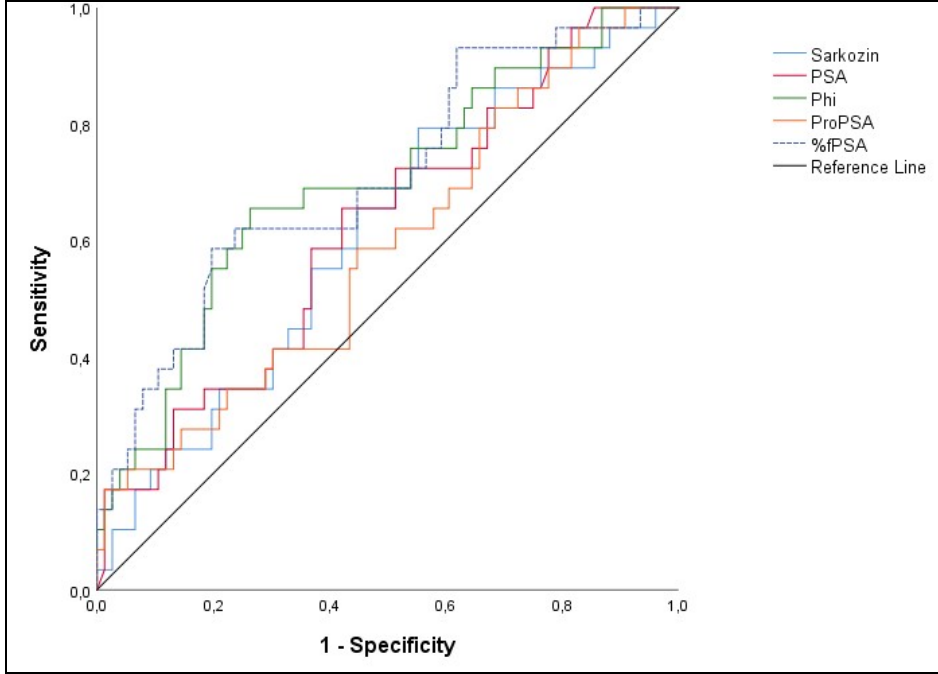
| | Kesme Değer | Duyarlılık | Özgüllük | AUC | p |
|--------------------------|-------------|------------|----------|-------|------------------|
| Sarkozin (mmol/mol krea) | 0.12 | 58.6 | 55.3 | 0.609 | 0.085 |
| PSA (ng/mL) | 5.75 | 65.50 | 57.9 | 0.622 | 0.053 |
| %fPSA | 13.6 | 58.60 | 80.2 | 0.707 | <0.001 |
| p2PSA (pg/mL) | 17.15 | 58.6 | 55.3 | 0.587 | 0.169 |
| phi | 64.6 | 65.5 | 73.7 | 0.696 | 0.002 |
| Prostat volümü (mL) | 36 | 65.2 | 67.12 | 0.652 | 0.028 |

AUC eğri altında kalan alan, p2PSA proPSA, PSA total prostat spesifik antijen, fPSA serbest prostat spesifik antijen, phi prostate health index

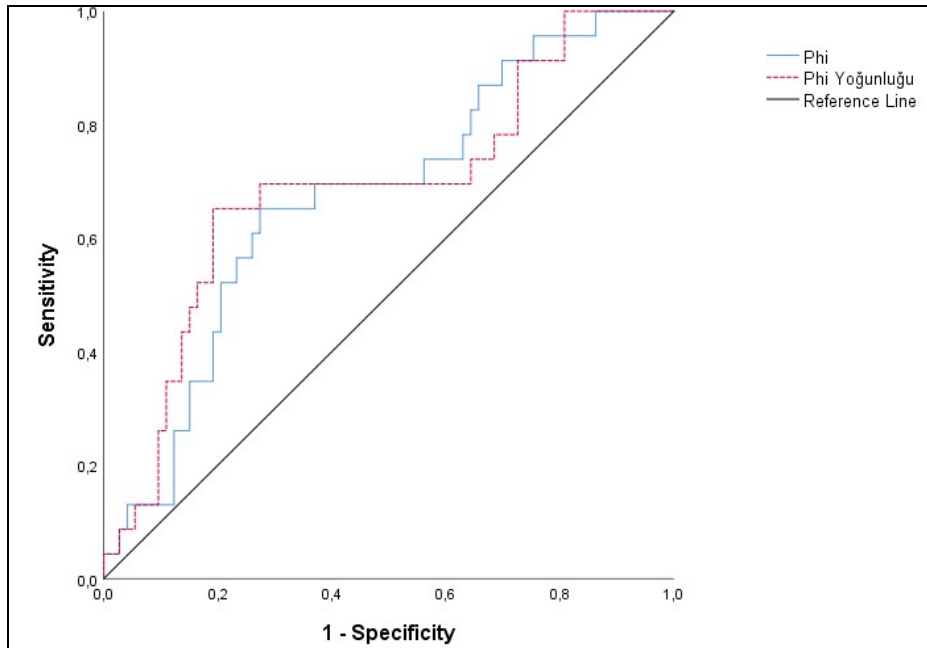
Tablo 3. Biyobelirteçlerin sabit %90 duyarlılıktaki kesme değerleri ve özgüllükleri
Table 3. Cut-off values and specificities of the biomarkers at constant 90% sensitivity

| | Sabit %90 Duyarlılık | |
|--------------------------|----------------------|-----------|
| | Kesme Değer | %Özgüllük |
| PSA (ng/mL) | 2.86 | 22.4 |
| %fPSA | 22.8 | 38.2 |
| p2PSA (pg/mL) | 8.4 | 18.4 |
| phi | 25.4 | 23.7 |
| Sarkozin (mmol/mol krea) | 0.07 | 19.5 |
| Prostat volümü (mL) | 66 | 28.8 |

p2PSA proPSA, PSA total prostate specific antigen, fPSA free prostate specific antigen, phi prostate health index



Şekil 1. PSA, %fPSA, phi, sarkozin ve proPSA ait ROC eğrisi
Figure 1. ROC curves of PSA, %fPSA, phi, sarcosine, proPSA and prostate volume



Şekil 2. Phi ve phi yoğunluğuna ait ROC eğrileri
Figure 2. ROC curves belong to the phi, phi density and prostate volume

TARTIŞMA

Sarkozin'in prostat kanserinin tanısında kullanılabileceği ile ilişkili olarak Sreekumar

ve arkadaşlarının tarafından yapılan çalışmada 262 prostat ilişkili örnekten 1126 metabolit tanımlanmış ve bu metabolitler arasında sarkozinin invaziv PCa hücrelerinde daha

yüksek düzeylerde olduğu bulunmuştur. Ayrıca glisin-N-metiltransferaz enzimi bloke edildiğinde PCa invazyonunun zayıfladığı ve sarkozini yıkan enzimlerin inhibisyonuyla da BPH'li hücrelerde invaziv fenotipin uyarıldığı da ortaya konmuştur. Bu sonuçlar ışığında sarkozinin kanserli prostat dokuların invazyonunda ve kötü prognozla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (7).

Sarkozin ve alanin izomerleri moleküler yapı ve ağırlıklarının benzer olması nedeniyle analiz edildikleri MS sistemlerinde aynı kütle/yük oranları ile aynı pik içinde değerlendirilmektedir. Bu da sarkozini normalden daha yüksek miktarda göstermektedir. Bundan sakınmak için sarkozin ve alanin izomerlerinin birbirlerinden ayırt edilmesi gerekmektedir. Bazı çalışmalarda bu ayırıştırma gerçekleştirilmişken (8, 13) bazılarında ise yapılmamıştır (9). Çalışmamızda bu ayırım neticesinde elde edilen idrar sarkozin, alanin ve beta-alanin düzeylerinin her ne kadar PCa hastalarında daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Elde ettiğimiz veriler, bazı çalışmalarla uyumluydu (6, 8, 13). Lucarelli ve arkadaşları tarafından daha çok örneklem ile yapılan bir çalışmada serum sarkozin düzeyinin PSA <4 ng/mL olduğu durumlarda daha yüksek öngörü değerine sahip olduğunu tespit edilmiştir ancak bu analizi florometrik yöntemle yaptığı için bu sonuçların MS sistemleriyle elde edilen sonuçlarla karşılaştırılmayacağı ve güvenilir olamayacağı öne sürülmüştür (10). Bu nedenle Jack A. Schalken'in de söylediği gibi gerek seçilen kohort ve karşılaştırılan parametreler gerekse yapılan analizlerde belirgin bir standart olmaması nedeniyle sonuçların birbirleriyle kıyaslanmaları mümkün olmamaktadır (11). Çünkü Sreekumar ve arkadaşlarının yaptığı analizde sarkozin değerleri idrar sedimende çalışılıp alanin ile oranlanarak verildiği halde Jentzmik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sarkozin değerleri, idrar süpernatantında çalışılıp kreatinin ile oranlanarak analiz edilmiştir (7, 9). Çalışmamızda sarkozin düzeyleri idrar süpernatantında alanin izomerinden ayırıştırılarak MS sisteminde analiz edilmiştir.

Ayrıca Markin ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada plazma sarkozin düzeylerinin prostat kanserinin, BPH'den ayırt edilmesinde etkili olduğu ortaya konmuştur (14).

B12 vitamini ve folat, metiyonin ve sarkozin metabolizmasındaki rolleri nedeniyle sarkozin düzeylerine etki edebilmektedirler (15). Özellikle prostat kanserinde sarkozin oluşturmundan sorumlu GNMT geminin ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (16). Bu nedenle idrar sarkozin düzeyleri çalışılırken hastaların B12 vitamini ve folat açısından da değerlendirilmesi şarttır. Çalışmamızda sonuçlarımızın bundan etkilenmediğini ortaya koymak için B12 vitamini ve folat ölçümü yapıldı. Referans aralık dışında B12 vitamini ve folat düzeyleri olan hastalar çalışma dışı bırakılarak elde edilen idrar sarkozin değerlerinin güvenilirliği sağlandı.

PCa tanısında en ciddi sorun özgüllüktür. Bu sorun nedeniyle ortaya çıkan yanlış pozitif sonuçlar hastalara gereksiz biyopsi yapılmasına neden olmaktadır. Parametrelerin %90 duyarlılıktaki özgüllükleri tespit edilerek tanı performansları karşılaştırıldı. Buna göre tespit ettiğimiz özgüllükler, literatürdeki bazı çalışmalarla benzer idi (17, 18). Aralarındaki küçük farklar, seçilen kohort sayısı ve dağılımıyla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Obezitenin, hemodilüsyon nedeniyle düşük serum PSA düzeylerine neden olduğu öne sürülmüştür (19). Çalışmamızda hasta gruplarını BMI açısından eşleştirerek hemodilüsyona bağlı PSA değişikliklerini minimize ettik. PSA'nın normal prostat dokusundan kana geçişi yaşla beraber arttığı için yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle yaşlara göre farklı referans aralıkları kullanılması önerilmektedir (2). Özellikle biyopsi pozitif gruptaki hasta sayımızın azlığı nedeniyle betaalanin sarkozin ilişkisini ortaya koymak için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla beraber çalışmamızda yine önceki çalışmalarda da ortaya konduğu gibi %fPSA, PV ve phi'nin her iki grupta da tanı koymadaki özgüllüğünün PSA'dan daha iyi olduğu görüldü. Ancak biyopsi pozitif hasta sayımızın azlığından ötürü PSA'nın 2-4 ng/mL

arasında olduğu gruptaki performansları belirlenemedi.

Çalışmamızda PSA'nın prostat kanseri tanısında yeterli bir performansa sahip olmadığı görüldü. Bu da PSA'ya alternatif özgüllüğü daha yüksek biyobelirteçler saptamak için yaptığımız araştırmanın gerekliliğini ortaya koymaktadır. Serum ortalama %fPSA değerleri Sokoll ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada olduğu gibi biyopsi pozitif grupta anlamlı şekilde daha düşüktü (20).

Gruplarımız arasında p2PSA açısından herhangi bir fark tespit edilmemesine rağmen prostat kanseri tanısı koymada Catalona ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde phi'nin anlamlı derecede biyopsi pozitif grupta daha yüksek olduğu tespit edildi (3). Bu sonuçlarımız yine Guazzoni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla da uyumluydu (21).

Çalışmamızda prostat volümünün biyopsi pozitif grupta anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. Bu sonuç prostat volümünün de PCa tanısında değerlendirmeye alınması gerektiğini gösterdi. Bu sonuçlar Al- Azab ve arkadaşlarının prostat volümünün, PSA 2-9 ng/mL arasındaki hastalarda PCa tanısı koymada yararlı olduğu yönünde yaptığı çalışma ile uyumluydu (22). Yine Kobayashi ve arkadaşlarının PSA 2-10 ng/mL arasında olan 154 hasta ile yaptıkları çalışmada prostat volümünün prostat kanseri tanısında PSA'dan anlamlı bir şekilde daha iyi olduğunu ortaya koyduğu çalışma da bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmişti (23). Kim ve arkadaşları ile Tang ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada prostat volümünün PSA'dan daha iyi bir prognostik değere sahip olduğunu ortaya koymuşlardır (24, 25).

İki hasta grubu arasında idrar sistein, metiyonin ve homosistein düzeyleri açısından da anlamlı bir fark görülmedi. Stabler ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada idrar sistein ve sarkozin düzeyleri nüks gerçekleşen grupta nüks olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olmasına rağmen idrar homo-

sistein düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edememişlerdi (26).

Çalışmanın planı gereği metastaz ve nüks varlığı ele alınmamasına rağmen biyopsi pozitif hastalar Gleason skorlarına göre <7 ve ≥ 7 olarak dikotomize edilerek riskli PCa'ları gösterme açısından parametreler değerlendirildiğinde yüksek GS olan grupta sarkozin ve PSA'nın anlamlı şekilde yüksek oldukları tespit edildi. Bu sonuç sarkozinin PCa'yı benign durumlardan ayırt etmekten ziyade riskli kanser ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bu Jentzmik ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlarla çelişmesine rağmen, nükste idrar sarkozin düzeylerini inceleyen Stabler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ortaya koydukları veriler ile uyumluydu (26).

ROC eğrileri çizilerek parametrelerin tanısal performansları karşılaştırıldığında en iyi tanı performansları sırasıyla %fPSA $>$ phi $>$ prostat volümü $>$ PSA idi. Bu Stephan ve arkadaşları (27), Semjonow ve arkadaşları (28), Guazzoni ve arkadaşları (21) ve Catalona ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde ettiği veriler phi $>$ %fPSA $>$ PSA olmasına rağmen uyumluydu (3). Phi ve %fPSA açısından mevcut olan farkın kohortlardan kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Phi ile prostat volümünün beraber kullanılmasıyla tanı performansında önemli ölçüde artış olduğu tespit edildi. Bunun için $[(p2PSA/fPSA) \times (PSA)]/PV$ formülü ile oluşturduğumuz phi yoğunluğu parametresinin phi ile karşılaştırıldığında özgüllüğünün daha yüksek olduğu görüldü. Bu fark her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile daha geniş tabanlı ileriye yönelik çalışmalarla bu konuda daha iyi ve yararlı bilgilerin elde edileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma neticesinde elde edilen sonuçlara göre idrar sarkozin düzeyinin PCa tanı performansının yeterli olmadığı. Prostat volümü, %fPSA ve phi'nin PSA'ya göre daha yüksek özgüllüğe sahip oldukları tespit edildi. Sarkozin ve PSA'nın Gleason Skoru ≥ 7 olan hasta grubunda riskli kanseri göstermede etkili

olduğu tespit edildi. Ayrıca phi ve volümün beraber kullanılmasıyla elde edilen phi yoğunluğu parametresinin özgüllüğü daha da arttırdığı ortaya kondu. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri alınan rastgele idrar örneklerinin DRM sonrası toplanmasıdır. Dolayısıyla DRM'nin sonuçlar üzerine olası etkisi bu çalışmada değerlendirilememiştir. Ancak bütün hastalarda benzer bir prosedürün uygulanması, bunun sonuçlara etkisini azalttığını düşündürmüştür. Bunun yanısıra özellikle biyopsi pozitif hasta grubunun örneklem büyüklüğünün az olması nedeniyle PSA'nın 2-4 ng/mL arasında olduğu ve gereksiz biyopsilerin daha çok yapıldığı bu

aralıkta, gerekli değerlendirmenin yapılması da çalışmanın bir diğer kısıtlılığı olarak sayılabilir. Dolayısıyla daha çok sayıda hasta ile çalışmanın yapılması önerilir.

Teşekkür

Çalışmanın istatistiksel analiz kısmında katkılarını esirgemeyen Dr. Özgür BAYKAN'a çok teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Ekin, R.G. and F. Zorlu. Türkiye verilerine göre prostat kanseri taranmalı mı. Üroonkoloji Bülteni, 2013. 12(2): 71-5.
2. Oesterling, J.E., S J Jacobsen, C G Chute, H A Guess, C J Girman, L A Panser, M M Lieber. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: establishment of age-specific reference ranges. *Jama*, 1993. 270(7): 860-864.
3. Catalona, W.J., Alan W Partin, Martin G Sanda, John T Wei, George G Klee, Chris H Bangma, et al. A multicenter study of [-2] pro-prostate specific antigen combined with prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *The Journal of Urology*, 2011. 185(5): 1650-1655.
4. Mikami, Y., Toshiaki Manabe, Jonathan I Epstein, Taizo Shiraishi, Masakuni Furusato, Toyonori Tsuzuki, et al. Accuracy of Gleason grading by practicing pathologists and the impact of education on improving agreement. *Human pathology*, 2003. 34(7): 658-665.
5. Bostwick, D.G. Grading prostate cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, 1994. 102(4 Suppl 1): S38-56.
6. Humphrey, P.A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology*, 2004. 17(3): 292-306.
7. Sreekumar, A., Laila M Poisson, Thekkelnaycke M Rajendiran, Amjad P Khan, Qi Cao, Jindan Yu, et al. Metabolomic profiles delineate the potential role of sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*, 2009. 457(7231):910-914.
8. Rodrigo MAM, Strmiska V, Horackova E, Buchtelova H, Michalek P, Stiborova M, et al. Sarcosine influences apoptosis and growth of prostate cells via cell-type specific regulation of distinct sets of genes. *Prostate*. 2018 Feb;78(2):104-112. doi: 10.1002/pros.23450. Epub 2017 Nov 6. PMID: 29105933.
9. Jentzmik, F., Carsten Stephan, Kurt Miller, Mark Schrader, Andreas Erbersdobler, Glen Kristiansen et al. Sarcosine in urine after digital rectal examination fails as a marker in prostate cancer detection and identification of aggressive tumors. *European urology*, 2010. 58(1): 12-18.
10. Lucarelli, G., Margherita Fanelli, Angela Maria Vittoria Larocca, Cinzia Annatea Germinario, Monica Rutigliano, Antonio Vallo, et al. Serum sarcosine increases the accuracy of prostate cancer detection in patients with total serum PSA less than 4.0 ng/ml. *The Prostate*, 2012. 72(15): 1611-1621.
11. Schalken, J.A. Is urinary sarcosine useful to identify patients with significant prostate cancer? The trials and tribulations of biomarker development. *European urology*, 2010. 58(1): 19-20.
12. Jentzmik, F., Carsten Stephan, Michael Lein, Kurt Miller, Beate Kamlage, Bianca Bethan, et al. Sarcosine in prostate cancer tissue is not a differential metabolite for prostate cancer aggressiveness and biochemical progression. *The Journal of Urology*, 2011. 185(2): 706-711.
13. Wu, H., Taotao Liu, Chunguang Ma, Ruyi Xue, Chunhui Deng, Huazong Zeng, et al. GC/MS-based metabolomic approach to validate the role of urinary sarcosine and target biomarkers for human prostate cancer by microwave-assisted derivatization. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2011. 401(2): 635-646.

14. Markin PA, Brito A, Moskaleva N, Fodor M, Lartsova EV, Shpot YV, Lerner YV, Mikhajlov VY, Potoldykova NV, Enikeev DV, Lyundup AV, Appolonova SA. Plasma Sarcosine Measured by Gas Chromatography-Mass Spectrometry Distinguishes Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia. *Lab Med*. 2020 Nov 2;51(6):566-573. doi: 10.1093/labmed/lmaa008. PMID: 32161964.
15. Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Serum betaine, N-dimethylglycine and N-methyl glycine levels in patients with cobalamin and folate deficiency and related inborn errors of metabolism. *Metabolism*. 1993 Nov;42(11):1448-60. doi: 10.1016/0026-0495(93)90198-w. PMID: 7694037.
16. Ianni M, Porcellini E, Carbone I, et al. Genetic factors regulating inflammation and DNA methylation associated with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(1):56-61.
17. Stephan, C., Sébastien Vincendeau, Alain Houlgatte, Henning Cammann, Klaus Jung, Axel Semjonow. Multicenter evaluation of [- 2] prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clinical chemistry*, 2013. 59(1): 306-314.
18. Stephan, C., Henning Cammann, Serdar Deger, Mark Schrader, Hellmuth A Meyer, Kurt Miller, et al. Benign prostatic hyperplasia-associated free prostate-specific antigen improves the detection of prostate cancer in an artificial neural network. *Urology*, 2009. 74(4): 873-877.
19. Wallner, L.P., Hal Morgenstern, Michaela E McGree, Debra J Jacobson, Jennifer L St Sauver, Steven J Jacobsen, et al. The effects of body mass index on changes in prostate-specific antigen levels and prostate volume over 15 years of follow-up: implications for prostate cancer detection. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2011. 20(3): 501-508.
20. Sokoll, L.J., Martin G Sanda, Ziding Feng, Jacob Kagan, Isaac A Mizrahi, Dennis L Broyles, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [- 2] pro-PSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2010. 19(5): 1193-1200.
21. Guazzoni, G., Luciano Nava, Massimo Lazzeri, Vincenzo Scattoni, Giovanni Lughezzani, Carmen Maccagnano, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initially extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/ml: results of a prospective study in a clinical setting. *European urology*, 2011. 60(2): 214-222.
22. Al-Azab, R., Ants Toi, Gina Lockwood, Girish S Kulkarni, Neil Fleshner. Prostate volume is the strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. *Urology*, 2007. 69(1): 103-107.
23. Kobayashi, T., Kenji Mitsumori, Takashi Kawahara, Koji Nishizawa, Keiji Ogura, Yoshihiro Ide. Prostate gland volume is a strong predictor of biopsy results in men 70 years or older with prostate-specific antigen levels of 2.0-10.0 ng/mL. *International journal of urology*, 2005. 12(11): 969-975.
24. Kim, Y.M., Sungchan Park, June Kim, Seonghun Park, Ji Ho Lee, Dong Soo Ryu, et al. Role of prostate volume in the early detection of prostate cancer in a cohort with slowly increasing prostate-specific antigen. *Yonsei medical journal*, 2013. 54(5): 1202.
25. Tang, P., Xiao-Long Jin, Matthew Uhlman, Yu-Rong Lin, Xiang-Rong Deng, Bin Wang, et al. Prostate volume as an independent predictor of prostate cancer in men with PSA of 10-50 ng ml⁻¹. *Asian Journal of Andrology*, 2013. 15(3): 409.
26. Stabler, S., Tatsuki Koyama, Zhiguo Zhao, Magaly Martinez-Ferrer, Robert H Allen, Zigmund Luka, et al. Serum methionine metabolites are risk factors for metastatic prostate cancer progression. *PLoS One*, 2011. 6(8): e22486.
27. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem*. 2013 Jan;59(1):306-14. doi: 10.1373/clinchem.2012.195784. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23213080.
28. Semjonow, A., Thomas Köpke, Elke Eitze, Beate Pepping-Schefers, Hilla Bürgel, Claude Darte. Pre-analytical in-vitro stability of [-2] pro-PSA in blood and serum. *Clinical biochemistry*, 2010. 43(10-11): 926-928.