

## Tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılıkların referans değişim değeri ile karşılaştırılması

COMPARISON OF DIFFERENCES IN RECURRENT SERUM PSA MEASUREMENTS WITH REFERENCE CHANGE VALUE

Müge Gül GÜLEÇOĞLU ÖNEM, Sezer UYSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir. Prostat spesifik antijen (PSA), prostat kanseri tanısında ve izleminde sıklıkla kullanılan biyokimyasal bir parametredir. Prostat spesifik antijenin birey içi değişkenliğinin yüksek olmasından dolayı, bir bireyden art arda yapılan iki ölçüm arasındaki değişimin anlamlılığını değerlendirmek önem arz etmektedir. Çalışmamızda, tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılığın Referans Değişim Değerini (RCV) aşip aşmadığı araştırılarak, gereksiz PSA istemlerinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Toplam 4154 hastaya ait PSA istemleri retrospektif olarak analiz edildi. Farklı zaman aralıklarında sonucu bulunan ve ilk PSA sonucu 2-10 ng/mL arasında değişen 268 kişi seçildi. Total PSA için analitik değişkenlik % 5,1 olarak bulundu. RCV %52 olarak hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız 268 kişinin 126 (%47)'sının serum PSA seviyelerinde düşme olurken 142 (%53)'sinin serum PSA seviyelerinde artış görüldü. PSA düzeyleri ikinci ölçümde artmış saptanan 142 hastadan 26'sında %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlendi. Çalışmamızda tekrarlayan PSA istemi olan hastaların sadece %9,7'sinde RCV düzeyini aşan bir oransal yükselme olduğunu saptadık.

**Sonuç:** PSA değerlerindeki yükselme değerlendirilirken RCV değerini aşip aşmadığı dikkate alınarak yorum yapılmalıdır. Çalışmamızda PSA'daki oransal yükselmelerin çoğu RCV'yi aşmadığından, bu yükselmelerin anlamı tartışmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat spesifik antijen, referans değişim değeri, biyolojik değişkenlik

### ABSTRACT

**Objective:** Prostate cancer is one of the most common cancers in men. The prostate-specific antigen is a biochemical parameter that is often used to diagnose and monitor prostate cancer. Since the intra-individual variability of the prostate-specific antigen is high, it is important to assess the significance of the change between two consecutive measurements from one individual. In our study, it was aimed to avoid unnecessary PSA requests by investigating whether the difference in recurrent serum PSA measurements exceeded Reference Change Value (RCV).

Müge Gül Güleçoğlu ÖNEM

Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya AD  
İZMİR

**Material and method:** PSA requests for a total of 4154 patients were retrospectively analyzed. A total of 268 individuals having repeated test results with first PSA result ranging from 2-10 ng/mL were selected. Analytical variability for total PSA was found as 5.1% and RCV was calculated as 52%.

**Results:** While there was a decrease in serum PSA levels in 126 (47%) of the 268 patients who were included in the study, there was an increase in 142 (53%). Among 142 patients whose PSA levels had increased in the second measurement, 26 had increases exceeding the RCV. In our study, we found that only 9.7% of patients with recurrent PSA requests had an increment above RCV.

**Conclusion:** When the increase in PSA values is evaluated, it should be checked if it exceeds the RCV value and interpreted accordingly. The significance of these elevations is controversial since most of the increment percent in PSA observed in our study did not exceed RCV.

**Keywords:** Prostate specific antigen, reference change value, biological variation

Prostat kanseri, erkeklerde deri kanserinden sonra en sık görülen kanserdir. 2015 verilerine göre, erkeklerde kanserden ölümlerin ikinci en sık sebebidir. 1990'ların başında prostat spesifik antijen (PSA) kullanımının ortaya çıkması sonrası prostat kanseri insidansı hızlı bir şekilde artmıştır (1).

PSA, ağırlık olarak %7 karbonhidrat içeren, yaklaşık 34 000 dalton molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. PSA, serumda temel olarak üç biçimde bulunur. PSA'nın bir formunun proteaz inhibitörü alfa-2 makroglobülin ile bağlandığı düşünülmektedir ve immünoaktivite içermediği gösterilmiştir. İkinci bir formu, diğer bir proteaz inhibitörü olan alfa-1 anti-kimotripsin (ACT) ile kompleks oluşturur. Üçüncü PSA formu bir proteaz inhibitörü ile kompleks oluşturmaz ve serbest PSA olarak adlandırılır. Son iki form ticari olarak satılan PSA testlerinde immünojenik olarak tespit edilebilir ve birlikte total PSA şeklinde adlandırılır (2,3).

İmmünohistokimyasal çalışmalar PSA'nın temel olarak prostatik asiner hücrelerin sitoplazmasında ve duktal epitelyumda bulunduğunu göstermiştir. PSA normal, benign hiperplazik ve malign prostatik dokuda, aynı zamanda prostatik sıvı ve seminal sıvıda yer alır (4).

Günümüzde klinik pratikte serum PSA seviyelerinin ölçümü hala ürolojik testler arasında en sık kullanılanıdır. Serum PSA değeri yaştan etkilenir. 40 yaş üzeri erkeklerin %97'sinde 4 ng/mL'nin altındayken 40 yaşın altındaki tüm

erkeklerde 4 ng/mL'nin altındadır. Prostat spesifik antijen düzeyi 4-10 ng/mL arası gri zon olarak kabul edilmekte ve bu değerlerde prostat kanserini, benign prostat hiperplazisinden ayırmada güçlük yaşanmaktadır. Prostat spesifik antijen düzeyi 4-10 ng/mL arasındaki hastaların %75'inde kanser saptanmamaktadır (5,6). Yükselmiş PSA değerlerinin yorumlanması için ileri sürülen PSA dansitesi, PSA hızı ve serbest/kompleks PSA gibi yaklaşımların özellikle PSA değerleri 2,5-10 ng/mL arasında olan ve kanser tanısının zor olduğu hastalarda daha yararlı olduğu bildirilmektedir (7,8).

PSA, birey içi değişkenliği (CV<sub>i</sub>) ve bireyler arası değişkenliği (CV<sub>g</sub>) yüksek olan parametrelerden biridir (CV<sub>i</sub>:%18,1 CV<sub>g</sub>:%72,4)(9). PSA konsantrasyonlarının seri ölçümü, prostat kanseri olan hastaların izlenmesinde ve cerrahi ya da diğer tedavilerin potansiyel ve gerçek etkinliğini belirlemede önemli bir araç olabilir. Serum PSA değerlerindeki değişim klinisyenler için prostat kanseri tanısı koymada önemlidir (10). Özellikle birey içi değişkenliğinin yüksek olmasından dolayı, bir bireyden art arda yapılan iki ölçüm arasındaki değişimin anlamlılığını değerlendiren referans değişim değerinin (RCV) hesaplanarak kişilerin PSA seviyelerindeki artışları izlemek daha doğru bir yaklaşım olacaktır (11). Serum PSA değerlerindeki artışlar RCV'yi aştığı zaman anlam kazanacaktır.

Bu çalışmada; tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılığın RCV'yi aşır aşmadığı araştırılarak gereksiz PSA istemlerinin önüne geçmek amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizin Üroloji Polikliniğine Mayıs 2015-Ekim 2016 (18 ay) tarihleri arasında başvuran erkek hastaların PSA istemleri retrospektif olarak analiz edildi. Bu tarihler arasında poliklinikten yapılan 4154 PSA istemi içerisinde aynı hastalara ait olan istemler tarandı. Bu zaman diliminde, farklı zaman aralıklarında ilk PSA sonucu 2-10 ng/mL arasında değişen 268 kişi seçildi.

Serum PSA konsantrasyonları, Beckman Coulter DXI immünassay cihazında, Acces Hybritech PSA kiti kullanılarak çalışılmıştır. Analitik değişkenlik (CVa) 18 ay boyunca sistem üzerindeki iki seviyeli kontrol serilerinin CV değerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı. Total PSA için analitik değişkenlik % 5,1 olarak bulundu.

RCV değeri aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$RCV=2^{1/2} \cdot Z \cdot (CVa^2 + CVi^2)^{1/2}$$

Westgard'a göre PSA için CV<sub>1</sub> sırasıyla %18,1 idi. Laboratuvarımızdaki CVa % 5,1 bulundu. Z sabiti, istenen olasılığa göre değişir. %95 olasılık için 1,96 kabul edilir. Buna göre % 95 güven aralığında, PSA için RCV % 52 olarak hesaplandı. Yani kişinin iki PSA sonucu arasında % 52'den büyük bir değişim olması anlamlı bir farkı ifade etmekteydi. 268 kişinin iki ölçümü arasındaki yüzdellik değişim;

$[(PSA_2-PSA_1) / PSA_1] \times 100$  formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analizler SPSS 15.0 programı ile yapıldı. Dağılımların normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Dağılımlar normal olmadığı için nonparametrik karşılaştırmalar Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri ile incelendi. Korelasyon analizleri Spearman Testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 268 kişinin tekrarlayan PSA sonuçları mevcuttu. 268 kişinin 126 (%47)'sinin serum PSA seviyelerinde düşme olurken 142 (%53)'sinin serum PSA seviyelerinde artış görüldü.

Artış görülen 142 kişinin yaşları  $66 \pm 9,3$  (42-90) idi. Düşme görülen 126 kişinin yaşları  $66 \pm 8,2$  (46-88) idi. Bu iki grup karşılaştırıldığında yaş açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0,586$ ).

PSA seviyelerinde artış görülen 142 kişide iki ölçüm arasındaki zaman aralığı ve değişimin anlamlılığı Tablo I'de gösterilmiştir.

Tekrarlayan sonuçlar arasında geçen süre ile yüzde değişim arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p=0,328$ ). Tekrarlayan sonuçlarda değişimi RCV'yi aşan 26 sonuç ile aşmayan 116 sonucun ölçümler arasında geçen zaman aralıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (sırasıyla,  $3,73 \pm 2,68$ ,  $3,09 \pm 2,74$ ;  $p=0,079$ ).

PSA düzeyleri ikinci ölçümde artmış saptanan 142 hastadan 26'sında %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlendi.

İki ölçüm arasında 1 ay bulunan 56 hastadan sadece 4 tanesinde %52'lik RCV değerini aşacak düzeyde yükselme gözlemlenirken 52 hastadaki değişim %52'nin altındaydı. Çalışmamızda son 18 ayda tekrarlayan PSA istemi olan hastaların sadece %9,7'sinde RCV düzeyini aşan yükselme olduğunu saptadık.

Korelasyon analizleri yapıldığında, sadece hastaların ilk PSA sonucu ile yüzde değişim arasında ters yönde, orta derecede anlamlı korelasyon saptandı ( $p < 0,01$ ;  $r = -0,299$ ).

İlk PSA sonucu 4 ng/mL'nin üzerinde olan hastaların sadece %6,9'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu. İlk PSA sonucu 4 ng/mL'nin altında olan hastaların ise %30'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu (Tablo II). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p < 0,001$ ).

**Tablo I.** Serum PSA seviyelerinde artış görülen kişilerin RCV ortalamaları ve RCV'yi aşan yüzdeleri

İki ölçüm arasındaki zaman	Kişi sayısı	% Değişim ortalaması (Alt ve üst sınırlar)	RCV'yi aşanların sayısı ve yüzdesi (%)
1 ay	56	30,8 (0,45-391)	4 (%7,14)
2 ay	18	44,4 (1,77-168,69)	6 (%33,3)
3 ay	22	64,1 (7,73-260)	6 (%27,3)
4 ay	6	47,3 (3,34-212)	1 (%16,6)
5 ay	8	138 (4,17-830)	2 (%25)
6 ay	13	52,5 (1,78-254)	3 (%23)
7 ay	8	46,7 (4,79-120)	3 (%37,5)
8 ay	2	12,9 (0,74-25,1)	0
9 ay	5	18,6 (0,47-39,2)	0
10 ay	0	0	0
11 ay	3	22 (5,88-31,6)	0
12 ay	1	210	1 (%100)
Toplam	142	47.7 (0,45-830)	26 (% 9,7)

**Tablo II.** Tekrarlayan sonuçlardaki yüzde değişimlerin RCV'ye göre sınıflandırılması (n (%))

İlk Sonuç	<RCV	>RCV
< 4 ng/mL	49 (%70)	21 (%30)
> 4 ng/mL	67 (%93,1)	5 (%6,9)

## TARTIŞMA

Biyolojik değişkenliği ve bu değişkenliğin biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini inceleyen yayınlar incelendiğinde RCV ve/veya kişisel indeks hesaplamalarının yapıldığı görülmektedir (12-15). Kişisel indeks (Index of individuality, II)=  $CV_1/CV_g$  formülü kullanılarak hesaplanır. II>1,4 ise iki sonuç arasındaki değişkenlik referans aralık ile saptanabilir. II<0.6 ise iki sonuç arasındaki değişkenlik için RCV kullanılması daha uygundur. Kişisel indeks biyokimya testlerinin çoğunda düşüktür. Bu durumda kişinin tekrarlayan ölçümlerindeki farklılık, popülasyonun referans aralığının içinde kalabilir. O yüzden böyle analizlerin sonuçlarının referans aralık ile karşılaştırılmasından çok, art arda ölçümlerin farklılıklarının değerlendirilmesi yani RCV değerinin kullanılması daha uygundur (16). Serum PSA için

II=0.25'dir. Bu yüzden çalışmamızda değişkenlik RCV kullanılarak değerlendirilmiştir.

Farklı biyokimyasal parametrelerin RCV değerlerini hesaplayan ve bunlar üzerinde tartışan yayınlar mevcuttur. Özellikle troponinler ve BNP gibi seri ölçümlerin yapıldığı analizlerle ilgili çalışmalar yapılmaktadır (13,17-20). PSA üzerinde yapılan çalışmalar ise sınırlı sayıdadır.

2009 yılında yapılan bir çalışmada, 26 sağlıklı gönüllü erkekte on dört günlük aralar ile her bireyden dörder tane numune alınarak PSA düzeylerinin ölçülmesiyle total PSA'nın birey-içi biyolojik varyasyonu % 20,7 ve referans değişim değeri % 49,4 olarak bulunmuştur (11). Bu değer bizim bulduğumuz %52 olan RCV değerine yakındır.

2005 yılında yapılan diğer bir çalışmada da PSA'nın tek ölçümlerinin prostat kanseri tanısında ve izleminde

yeterli olmayacağı, daha çok örnek alımı ve ortalama konsantrasyon hesaplamasıyla dağılımı azaltarak doğru karar verilebileceği üzerinde durulmuştur (21). Bizim çalışmamıza göre, hastalarda saptadığımız artışın büyük bir kısmı analitik değişkenlik ve birey içi değişkenlik nedeniyle ortaya çıkmış olabilir.

Ulusal ve uluslararası rehberlerde PSA eşik değerleri ve tekrarlanma aralıkları ile ilgili standardizasyon yoktur. Ülkemizde prostat kanserinde toplumsal taramanın mortaliteyi azaltıcı etkisi olmadığından; herhangi bir üriner sistem yakınması olan, semptomu olmadan kişisel olarak tarama isteyen, 65 yaş üzerinde olan, ailesinde prostat kanseri hikâyesi olan hastalara serum total PSA testi ve rektal tuşe aracılığıyla fırsatçı tarama yapılmaktadır (22).

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu, sınır vermeksizin yükselen ve kalıcı yüksek kalan PSA düzeyini biyopsi kararı için yeterli kabul etmekte iken Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği Kılavuzu 3.0ng/mL üzeri değerlerde biyopsi önermekte, PSA kinetiğinin ise önemsiz olduğunu vurgulamaktadır (23). Günümüzde parmakla rektal muayene bulgusu ve/veya serum total PSA düzeyinde şüphe uyandıran artışların biyopsi kararı için yeterli olduğu belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda tekrarlayan sonuçlardaki değişim ile arada geçen zaman arasında bir fark bulunmamıştır. İlk PSA sonucu 4ng/mL'nin üzerinde olan hastaların sadece %6,9'unun tekrarlayan sonucu RCV'yi aşmış bulundu. Bu hastalarda biyolojik değişkenliğin üzerinde bir fark saptama olasılığı düşük olduğu için tekrar ölçüm istemek çok anlamlı değildir. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği Kılavuzunun önerdiğine benzer şekilde ilk PSA sonucu 4ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda yeni bir ölçüm sonucu beklenmeden biyopsi yapılması daha uygun olabilir.

Literatürde gereksiz test istemi ile ilgili çalışmalar arasında farklı sonuçlar bulunmaktadır (24). Gereksiz test istemi laboratuvarında maliyeti ve iş yükünü arttırması yanısıra birlikte hastalardan daha fazla kan alınmasına neden olmaktadır. Özellikle yatan hastalarda gereksiz test istemlerinin %69,3'e kadar çıktığı gösterilmiştir (25). Ancak PSA testi için bu konu biraz daha farklı ele

alınabilir. Sonuçlarımıza göre, PSA sonucu 4 ng/mL'nin altında olan hastaların %30'unda RCV'yi aşan artış saptanması bu hastalarda tekrar PSA ölçümünün faydası olabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarla test tekrar sürelerinin belirlenmesinin faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

Amacımız gri zondaki test istemlerinin gereksiz olup olmadığını değerlendirmek olduğundan PSA değerleri 2-10 ng/mL arasındaki hastaları çalışmamıza aldık. Genellikle 2-4 ng/mL arasındaki hastalara biyopsi yapılmadığı için bu hastaların hepsinin biyopsi sonucu olmadığını düşünerek hastaların klinik durumlarını ve tanılarını incelememiş olmamız çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Sonuç olarak; PSA değerlerindeki yükselme değerlendirilirken RCV değerini aşip aşmadığına bakılmalı ve ona göre yorum yapılmalıdır. Çalışmamızda PSA'daki yükselmelerin çoğunun RCV'yi aşmadığı görüldüğünden bu yükselmelerin bir anlam ifade edip etmediği tartışmalıdır.

Klinisyenlerin biyolojik değişkenlik ve RCV konusunda bilgilendirilmeleri ve tekrarlayan test sonuçlarını değerlendirirken bu konuyu göz önüne almaları faydalı olacaktır. Birçok klinik rehberde laboratuvar testlerinin analitik ve biyolojik değişkenlikleri göz önüne alınmamaktadır. Özellikle PSA gibi biyolojik değişkenliği yüksek olan parametreler için analitik performans ne kadar iyi olsa da tekrarlayan ölçümlerde hastalığa bağlı olmayan artışlar görülmesi doğaldır. PSA için uygun test istemi ve yorumu hastaların da yükselen düzeylerle ilgili endişelerini azaltabilir.

#### KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Cancer Facts Fig 2015;2015:1-9.
2. Graves HCB, Ph D. Standardization of Immunoassays for Prostate-Specific Antigen A Problem of Prostate-Specific Antigen Complexation or a Problem of Assay Design:3141-4.
3. Lilja H, Christensson A, Dahlén U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, et al. Prostate-specific antigen in

- serum occurs predominantly in complex with  $\alpha$ 1-antichymotrypsin. *Clin Chem*. 1991;37:1618–25.
4. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate* [Internet]. 1981;2:89–96.
  5. Atan A, Guzel O. How should prostate specific antigen be interpreted? *Türk Üroloji Dergisi/Turkish J Urol* [Internet] 2014;39:188–93.
  6. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, et al. Prostate Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. *J Urol* [Internet]. Elsevier Inc 2009;182:2232–41.
  7. Kutlu O, Koksall IT. Efforts for Improving the Efficiency of PSA: PSA Density, PSA Velocity, Age-specific PSA, and Free and Complexed PSA. *Türk Üroloji Semin Urol Semin* [Internet] 2013;3:55–60.
  8. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. Prostate-specific antigen: any successor in sight. *Rev Urol* [Internet]. 2013;15:97–107.
  9. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard [Internet]. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Erişim tarihi: 26 Kasım 2016).
  10. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al.; Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of Serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003;289:2695–700.
  11. Ergen G, Tezcan G, Soydaş ÖA, Yıldırımkaaya MM. Biological variation and reference change value (RCV) of prostate specific antigen (PSA) levels in the serum of healthy young individuals. *Gazi Tıp Dergisi* 2009;152–6.
  12. Laserna-Mendieta EJ, Pineda-Tenor D, Timón-Zapata J, Carretero-Gómez JF, Valle-Muñoz J, Gómez-Serranillos M. A proposed reference change value for an IgA anti-tissue transglutaminase immunoassay to improve interpretation of serial results in celiac patients. *Clin Chim Acta* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;421:12–6.
  13. Klersy C, d'Eril GVM, Barassi A, Palladini G, Comelli M, Moratti R, et al. Advantages of the lognormal approach to determining reference change values for N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide. *Clin Chim Acta* [Internet]. Elsevier B.V.; 2012;413:544–7.
  14. Wu AHB. Biological and analytical variation of clinical biomarker testing: Implications for biomarker-guided therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:434–40.
  15. Matyar S, Goruroglu Ozturk O, Ziyanoğlu Karacor E, Yuzbasioglu Ariyurek S, Sahin G, Kibar F, et al. Biological Variation and Reference Change Value Data for Serum Neuron-Specific Enolase in a Turkish Population. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2016;30(6):1081–5.
  16. Iglesias N, Petersen PH, Ricós C. Power function of the reference change value in relation to cut-off points, reference intervals and index of individuality. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2016 Dec 10];43:441–8.
  17. Badiou S, Boudet A, Leray-Moragues H, Rodriguez A, Bargnoux AS, Dupuy AM, et al. Monthly reference change value of cardiac troponin in hemodialysis patients as a useful tool for long-term cardiovascular management. *Clin Biochem* [Internet]. The Canadian Society of Clinical Chemists; 2016;49:1195–8.
  18. Corte Z, Garcia C, Venta R. Biological variation of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease and in healthy individuals. *Ann Clin Biochem An Int J Biochem Lab Med* [Internet]. 2014;52:53–60.
  19. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AHB, et al. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clin Chem* [Internet]. 2016;62:631–8.
  20. Simpson AJ, Potter JM, Koerbin G, Oakman C, Cullen L, Wilkes GJ, et al. Use of observed within-person variation of cardiac troponin in emergency department patients for determination of biological variation and percentage and absolute reference change values. *Clin Chem*. 2014;60:848–54.
  21. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: A survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem*. 2005;51:1342–51.
  22. Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği [Internet]. <https://www.trod.org.tr/egitim.php?id=90> (Erişim tarihi: 22 Aralık 16).

23. Heidenreich a, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Update [Internet]. 2011;53:31–45.
24. Demir S, Zorbozan N, Basak E. Unnecessary repeated total cholesterol tests in biochemistry laboratory. *Biochem Medica*. 2016;26:77–81.
25. Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgr Med J* [Internet]. 2006;82:823–9.