

# Serbest PSA/Total PSA Oranının Günlük Varyasyonu

## Daily Variation of Free PSA/Total PSA Ratio

Hasan Salih Sağlam<sup>1</sup>, Fatma Özdemir<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup> Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Sakarya

### Özet

**Giriş:** Total PSA (tPSA)'dan farklı bir metabolizmaya sahip olan serbest PSA (sPSA)'nın, tPSA'dan farklı bir günlük varyasyonunun olup olmadığını; varsa, serbest/total PSA (s/tPSA) oranının gün içinde değişip değişmediğini araştırmak istedik.

**Materyal ve Metod:** Yaş ortalaması 61 (40-84 arası) olan ve üroloji dışında diğer kliniklerde yatan 33 erkek hastadan 8 saat arayla 3 kez kan alınarak aynı anda serbest ve total PSA değerlerine bakıldı. Her üç ölçüm için s/t PSA değerleri hesaplandı ve sonuçlar istatistik olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** 33 hastanın %64'ünde tPSA gün içinde gittikçe düşerken bu esnada ölçülen sPSA değerleri önce yükselip sonra hafif azalmış; sabah %20 olan s/t PSA oranı öğleden sonra %22 ve gece %23 olarak hesaplanmıştır. İkinci ve üçüncü hesaplamaların ilkine göre anlamlı ( $p<0.05$ ) farklılığı olduğu görülmüştür. Tüm hastalarda ise ortalama tPSA'nın gün boyu bir düşüş gösterdiği, buna karşılık sPSA'nın önce düşüp sonra yükseldiği saptanmış; böylece s/t PSA oranında sabah ile ikinci ölçüm arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın ( $p=0.575$ ), sabah ile üçüncü ölçüm ve ikinci ile üçüncü ölçüm arasında anlamlı farklar ( $p=0.046$  ve  $p=0.036$ ) olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Prostat kanseri yönünden şüphe duyulan ve s/tPSA oranına bakılan hastalarda, bu oranın gün içinde değişebileceği ve özellikle sınır vakalarda biyopsiye gidişi etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Serbest PSA; total PSA; günlük varyasyon.

**Başvuru Tarihi:** 07.03.2011 **Kabul Tarihi:** 11.03.2011

### Abstract

**Purpose:** To investigate if there is a different daily variation of freePSA(fPSA) other than tPSA and if any, to exhibit an ultimate fPSA/tPSA ratio fluctuations that might influence a decision of biopsy for borderline f/t PSA values.

**Material and Method:** Blood samples were drawn from 33 men with a mean age of 61 years (40-84) hospitalized at departments other than urology with different diagnoses, three times a day; morning, afternoon and midnight, with 8-hour intervals, and assayed for fPSA and tPSA. Then f/tPSA calculations were made and the data were analyzed statistically.

**Results:** While in 64% of the patients tPSA decreased all the day, fPSA increased in the afternoon measures and slightly decreased later. f/tPSA value changed from 20% in the morning to 22% and 23% in the afternoon and midnight respectively. The difference between the first and the second calculations were significant and between the first and the third as well ( $p<0.05$ ). For all patients, mean tPSA decreased all the day whereas the mean fPSA value decreased similar to tPSA in the second determination but increased later. So the ratio of f/tPSA increased constantly all the day. Although the difference was not significant between morning and afternoon ( $p=0.575$ ), but it was significant between morning and midnight ( $p<0.046$ ) and between afternoon and midnight ( $p=0.036$ ).

**Conclusion:** We conclude that fPSA may have a different daily variation even if slightly in respect to tPSA, and f/tPSA ratio may have a constant increment that might influence a decision for prostate biopsy in borderline cases.

**Keywords:** freePSA; totalPSA, daily variation.

**Application:** 07.03.2011 **Accepted:** 11.03.2011

## Giriş

Hara'nın 1971 yılında seminal plazmada PSA'yı keşfinden sonra PSA'nın hem klinikte kullanımı ve hem de tetkik edilmesine ilişkin epey gelişmeler olmuştur. Önceleri cinsel istismar tanısında kullanılan PSA, daha sonraları prostat kanserinin tanı ve tedavisinde çok önemli bir yere gelmiştir.<sup>1,2</sup>

PSA prostat kanseri konusunda önemli bir yere sahip olsa da tanıda spesifik olmaması nedeniyle daha başka arayışlar devam etmiştir. Antikimotripsine bağlı PSA, sPSA, PSAkansitesi ve PSA hızı gibi PSA'nın özgüllüğünü artıracak yöntemler ortaya çıkmıştır.<sup>3</sup>

PSA üzerinde yapılan çalışmalar PSA'nın gün, haftalar ve aylar içinde değişikliklere uğrayacağına dair kanaatlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>4-9</sup> PSA ölçümlerinin tekrar edilmesiyle ortaya çıkan farklı sonuçların analitik ve biyolojik değişimlerden kaynaklandığı ifade edilmektedir. Söz konusu farklılıkların da analitik olmaktan daha fazla biyolojik değişimlere bağlı olacağı ifade edilmiştir. Bu çerçevede kimi yazarlar PSA'nın gün içindeki değişimlerinin önemli olmadığını belirtirken değişimin az veya çok önemli olabileceğini belirten çalışmalar da vardır.<sup>4-6,14</sup> Ayrıca ölçüm yöntemlerindeki farklılıkların da sonuçları etkileyebileceği belirtilmiştir.<sup>7</sup>

PSA'nın tanıdaki özgüllüğünü artırmak için s/tPSA oranı üzerinde yapılan çalışmalarla gereksiz yere biyopsiye gidebilecek hasta oranı önemli oranda azaltılmıştır.<sup>10-12</sup> sPSA'nın tPSA'dan farklı olarak glomeruler filtrasyona uğradığı bilinmektedir.<sup>13,14</sup> Biz bu çalışmada glomeruler filtrasyona uğrayan sPSA'nın gün içerisinde PSA'ya eşlik edip etmediğini araştırmak ve buna bağlı olarak s/tPSA oranının değişip değişmediğini ortaya koymak istedik.

## Materyal ve Metod

Etik kurul onayı alındıktan sonra (SÜ, 08.11.2010 tarih ve B.30.2.SAÜ.05.06.00-663.05-2601 sayılı etik kurul izni) Helsinki İyi klinik uygulamalar çerçevesinde, yaş ortalaması 61 (40 - 84) olan 33 erkek hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya katılan hastaların karaciğer ve renal fonksiyonlarının normal olmasına, aktif enfeksiyon ve antibiyotik tedavisinde olmamasına, hematüri, piyüri olmamasına, son bir hafta içinde daimi sonda ya da ürolojik ya da başka bir operasyon veya enstrümantasyona uğramamış olma-

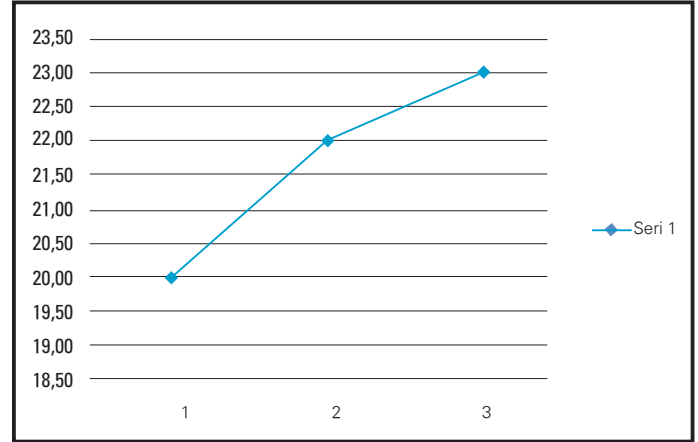
sına dikkat edildi. Hastalar çalışma sonuna kadar da her hangi bir girişimden uzak tutuldu. Hastaların yazılı onayları alındıktan sonra saat 08.00, 16.00 ve 24.00'de kanları alınarak hemen laboratuvara gönderildi. sPSA ve tPSA ölçümleri Architect I 2000SR® kemilüminesans (Kemiflex®, Abbott Diagnostics, Illinois, USA) yöntemi kullanılarak ölçüldü (saptama aralığı sPSA için 0.008-30.000ng/ml, tPSA için 0.008- 100.000ng/ml).

**İstatistik:** Sonuçlar normal dağılım ve anlamlılık yönünden değerlendirildi. Sonuçlara Paired Samples Test uygulandı. P<0.05 anlamlı, p>0.05 ise anlamsız olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

33 hastanın 21'inde (%64) t PSA değerleri sabah-tan itibaren gittikçe azalma gösterdi. Bu hastaların sabah tPSA ortalaması 2.929 ng/ml iken öğleden sonraki ve gece ölçümleri 2.747 ve 2.657ng/ml oldu. Buna karşılık serbest PSA ortalaması da önce artıp sonra azaldı; sırayla 0.596 ng/ml, 0.604 ng/ml ve 0.601 ng/ml oldu. f/t PSA oranları da %20, %22 ve %23 olarak hesaplandı (*Grafik 1*). 33 hastaya ait ortalama değerler ise *Tablo 1*'de görülmektedir.

**Grafik 1:** 21 hastada f/t oranındaki değişim



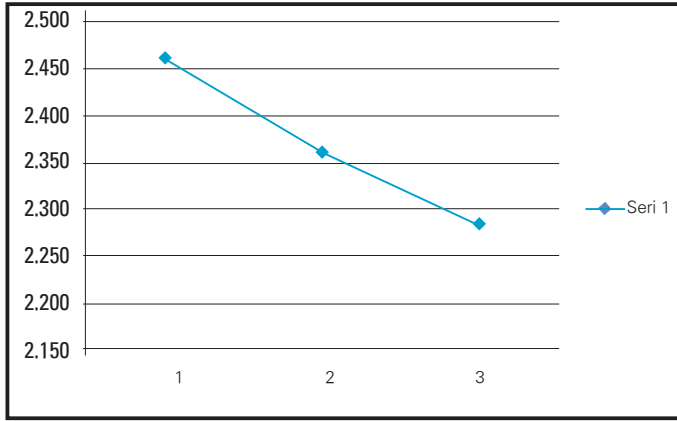
1: sabah saat 08.00, 2: saat 16.00, 3: saat 24.00

Ortalama tPSA değerleri gün içinde gittikçe azalma gösterdi (*Grafik 2*).

Sabah ile gece ortalamaları arasında anlamlı fark görüldü (p=0.022). Saat 16.00 ile gece ölçümleri arasındaki fark da anlamlı (p=0.029) bulunurken sabah ile saat 16.00 arasındaki fark anlamsız (p= 0.126) görüldü. Serbest

**Tablo 1:** Gün içindeki ortalama sPSA ve tPSA seyri

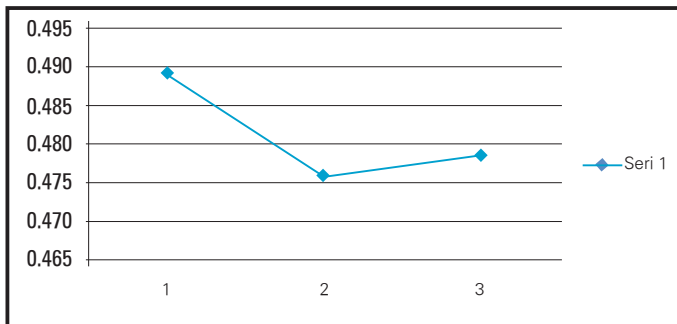
Ortalama değerler	Kan Örneği Alma Zamanı		
	Saat 08.00	Saat 16.00	Saat 24.00
n= 33			
Total PSA (Aralık)	2.461 ng/ml (0.222-18.844)	2.361 ng/ml (0.242- 17.022)	2.284 ng/ml (0.225-16.686)
Serbest PSA (Aralık)	0.488 ng/ml (0.030- 4.579)	0.476 ng/ml (0.030- 4.405)	0.479 ng/ml (0.030- 4.383)
Serbest/total PSA Oranı %	19.81	20.16	20.95

**Grafik 2:** tPSA'nın gün içindeki seyri

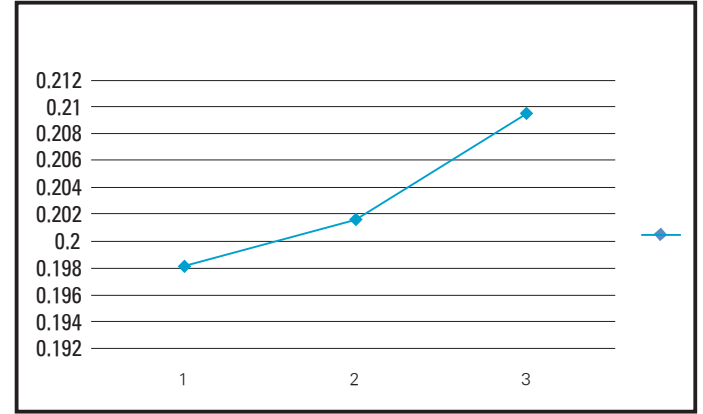
1: sabah saat 08.00, 2: saat 16.00, 3: saat 24.00

PSA ise gün içinde önce azalma sonra da hafif artış gösterdi (*Grafik 3*). Serbest PSA değişimleri anlamlı görülmedi. Serbest /total PSA ortalaması da gün içinde gittikçe artış gösterdi (*Grafik 4*).

Sabah ile gece değişimi için fark anlamlıydı ( $p=0.046$ ). Saat 16.00 ile gece değişimi için de gene anlamlı fark ( $p=0.036$ ) bulundu. Sabah ile saat 16.00 arasındaki fark anlamsız ( $p=0.575$ ) görüldü.

**Grafik 3:** sPSA'nın gün içindeki seyri

1: sabah saat 08.00, 2: saat 16.00, 3: saat 24.00

**Grafik 4:** s/t PSA'nın gün içinde değişen oranları

1: sabah saat 08.00, 2: saat 16.00, 3: saat 24.00

### Tartışma.

Prostat kanseri tanısında PSA'nın tanısıl değerini artırmak için başvurulan yöntemlerden biri de s/t PSA oranıdır. Bazı araştırmacılar bu oranın çok önemli olmadığını ifade etse de<sup>16,17</sup> s/t PSA oranı yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>3,10,18</sup> PSA'nın serbest/total subgrupları oranıyla elde edilecek değer, bu oranın hem payında hem de paydasındaki değişimlerle etkilenecektir.<sup>19</sup> Burada tPSA'nın değişimine ilişkin literatürde tartışmalar mevcuttur.<sup>3-5,15,20,21</sup> Ancak bu oranın payına (serbest PSA) ilişkin değişiklikler konusunda sınırlı literatüre rastlanmıştır.<sup>22,23</sup>

PSA'daki değişimlerin analitik ve biyolojik olabileceği belirtilmektedir.<sup>4</sup> Tekin ve ark'nın çalışmasında %15 hastada biyolojik değişim bildirilmiş ancak bu oranın içinde hospitalizasyonun da payı olduğu anlaşılmaktadır.<sup>6</sup> Stamey PSA'nın günlük biyolojik değişiminin önemi olmadığını ancak hospitalizasyonun PSA üzerinde etkili olduğunu söylemiştir.<sup>21</sup> Çalışmamızda 33 hastanın 21'inde (% 64) gün içinde PSA'nın değişimi görüldü. Bu hastalar zaten yatmakta olan hastalardı, ilk ölçümleri yapılarak yatırılmadı. tPSA'daki bu değişim ikinci ve üçüncü ölçümlerde azalma şeklindeydi. Ayrıca tüm hastaların tPSA değerlerine ait ortalamaya bakıldığı zaman gene benzer şekilde bir değişim ile gün boyu süren bir azalma olduğu görülmektedir (*Grafik 2*). Gene de bu çalışma hospitalizasyonun PSA üzerindeki olası etkisini araştırmaya yönelik değildir.

Nixon ise 2 hafta boyunca 5 ölçüm yaparak biyolojik değişimler için; sPA ve tPSA'nın rastlantısal değişikliklerinin olduğunu, bunun da yanlış yorumlara yol açtığını

ifade etmektedir<sup>19</sup>. Somjonow da farklı sonuçların yöntem farklılıklarından kaynaklanabileceğini söylerken farklı bulunan sonuçların daha çok analitik hatalardan kaynaklanabileceğini ifade etmiştir.<sup>7</sup>

tPSA değerleri değişen 21 hastanın eş zamanlı sPSA değerleri de değişim göstermiş; ancak tPSA'nın aksine önce artmış, sonra da hafif azalma göstermiştir. 33 hasta ortalaması üzerinden bakıldığı zaman ise sPSA önce azalıp sonra da yükselmiş; tPSA ile gün boyu paralellik göstermemiştir (*Tablo 1*). Ancak buradaki sPSA'nın değişimi anlamlı bulunmamıştır. Kobayashi ve ark ise Spsa varyasyonunun tPSA'ya benzediğini söylerken Christensson günlük tPSA, sPSA ve diğer türevlerin de çok az değişime uğradığını ifade etmiştir.<sup>22,23</sup>

Çalışmamızda s/tPSA oranları ilk iki ölçümde bir birine yakın iken geceleyin farklılık daha belirgin olmuştur (*Tablo 3*). İlk iki değer için değişim anlamlı bulunmazken ( $p>0.05$ ) birinciyle üçüncü ve ikinciyile üçüncü ölçümler arasındaki fark anlamlı görüldü ( $p<0.05$ ). Diğer bir ifadeyle tPSA ölçümlerinde sabahki değere göre gece yarısı ölçümünde % 7.15 oranında bir düşüş görülürken sPSA'da sabah ile gece 24.00 ölçümü arasında %2.05 oranında bir yükselme olmuş; bu da s/t PSA oranına % 3.6 değerinde bir artış olarak yansımıştır ( $p=0.036$ ). Bu konuda Christensson ve ark, s/tPSA oranındaki değişimlerin rölatif olarak düşük olduğunu, bunun da klinik olarak doğrulanma imkânının yüksek olduğunu belirtmiştir.

Bu çalışmanın; kısmen az sayıda hasta üzerinde olması, PSA'nın prostat kanseri yönünden bir cut-off de-

ğinin altında ve üstünde ayrımının yapılmaması, serbest/total oranındaki değişimin klinik olarak ne anlama geldiğinin takibinin olmayışı eksik yanları olarak düşünülebilir. Bu konuları aydınlatacak ilave çalışmalar ile benign ve malign süreçlerdeki değişime ışık tutulabilir. Hastaların yatıyor olması çalışmanın eksik yanı olarak görülmemiş; ancak ayaktan hastalarla kıyaslanmasının da bir çalışma konusu olabileceği düşünülmüştür.

PSA değişimlerinin biyolojik ve analitik değişimlerin toplamı olduğu konusunda karar birliği bulunmaktadır.<sup>4,7</sup> Çalışmamızda analitik hataları minimize etmek için hastaları mümkün olduğunca aynı anda değerlendirmek için iki gün içinde kan alarak değerlendirdik. Böylece muhtemel hata payını sabit ve sınırlı tutmaya çalıştık.

#### Sonuç

Bir tümör markeri olarak PSA'nın özgüllüğünü artıran s/t PSA oranının, hem tPSA'nın ve hem de farklı bir metabolizmaya sahip olan sPSA'nın günlük ritmine bağlı olarak değişebileceği, bunun da özellikle biyopsiye gidebilecek sınır değerlerde akılda tutulmasının faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

#### Çıkar İlişkisi:

Bu makalenin bir çıkar ilişkisi mevcut değildir.

#### Teşekkür:

Bu makaleye istatistik katkıları için Prof Dr Yılmaz Özkan'a teşekkür ederiz.

## References

- Schellhammer PF, Wright G.L. Biomolecular And Clinical Characteristics Of PSA And Other Candidate Prostate Tumor Markers. *Urologic Clinics North Am.* 1993; 20:597-606.
- Brawer MK, Lange PH. PSA in the screening, staging and follow-up of early-stage prostate cancer. *Rew. Worl J Urol.* 1989;7:7-11.
- Nogueira L, Corradi R, Eastham J.A. Prostat Specific Antigen For Prostate Cancer Detection. *Rew: Int Braz J Urol.* 2009; 35:521-531.
- Glenski WJ, Klee GG, Bergstrath EJ, Oesterling JE. Prostate Specific Antigen : Establishment Of The Reference Range For The Clinically Normal Prostate Gland And The Effect Of Digital Rectal Examination, Ejaculation, And Time On Serum Concentrations. *Prostate*1992; 21:99-110.
- Dejter SW Jr, Martin JS, McPherson RA, Lynch JH. Daily Variability in Human Serum Prostate-Specific Antigen And Prostatic Acid Phosphatase : A Comparative Evaluation. *Urology.* 1988; 32:288-92.
- Tekin A, Atsu N, Ozen H. Daily Variability Of Serum Prostate-Specific Antigen In Men Over 50 Years Of Age. *Int Urol Neprol* 2001; 33:641-644.
- Semjonow A, Oberpenning F, Christoph W, Schön M, Brandt B, DeAngelis G et al. Do Modifications of Nonequimolar Assays for Total Prostate-specific Antigen Improve Detection of Prostate Cancer? *Clin Chem* 2001;47:1471-1473.
- Roehrborn CG, Pickens GJ, Carmody T 3rd. Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population. *Urology.* 1996; 47:59-66.
- Akimoto S, Masai M, Shimazaki J. Relationship between diurnal rhythm of serum testosterone and two prostatic markers (PSA and PAP) in untreated prostate cancer. *Urology.* 1994; 43:337-41.
- Pelzer A.E, Volgger H, Bektic J, Berker AP, Rehder P, Bartsch G J et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int.* 2005; 96: 995-8.
- Walz J, Haese A, Scattoni V, Steuber T, Chun FKH, Briganti A et al. Percent Free Prostate-Specific Antigen (PSA) Is an Accurate Predictor of Prostate Cancer Risk in Men With Serum PSA 2.5 ng/mL and Lower. *CANCER* 2008;113:2695-2703.
- Benckikh A, Savage C, Cronin A, Salama G, Villers A, Lilja H et al. A panel of kallikrein markers can predict outcome of prostate biopsy following clinical work-up: an independent validation study from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening, France. *BMC Cancer* 2010;10:635.
- Bruun L, Savage C, Cronin AM, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Increase in percent free prostate-specific antigen in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1238-1241.
- Diavan B, Shariat S, Ghavidel K, Marberger KG, Remzi M, Kovarik J et al. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology* 1999;53:1169-1174.
- Schifman RB, Ahmann FR, Elvick A, Ahmann M, Coulls K et al. Analytical And Physiological Characteristics Of Prostate Specific Antigen And Prostatic Acid Phosphatase In Serum Compared. *Clin Chem.* 1987;33:2086-2088.
- Murphy GP, Barren RJ, Erickson SJ, Bowes VA, Wolfert RL, Bartsch G et al. Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers. Free-prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen. *Cancer* 1996;78:809-818.
- Douglas TH, Morgan TO, McLeod DG, Moul JW, Murphy GP, Barren R et al. Comparison of Serum Prostate Specific Membrane Antigen, Prostate Specific Antigen, and Free Prostate Specific Antigen Levels in Radical Prostatectomy Patients. *Cancer* 1997;80:107-114.
- Amirrasouli H, Kazerouni F, Sanadizade M, Sanadizade J, Kamalian N, Jalali M et al., Accurate Cut-off Point for Free to Total Prostate-Specific Antigen Ratio Used to Improve Differentiation of Prostate Cancer from Benign Prostate Hyperplasia in Iranian Population. *Urol J.* 2010;7:99-104.
- Nixon RG, Lilly JD, Liedtke RJ, Variation of free and total prostate-specific antigen levels: the effect on the percent free/total prostate-specific antigen. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121:385-391.
- Soletormos G, Axel Semjonow A, Sibley P.E.C, 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. *Rew. Clin. Chem.* 2005; 51:1342-1351.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317: 909.
- Kobayashi M, Kurokawa S, Tokue A. Intraindividual variation in total and percent free prostate -specific antigen levels in prostate cancer suspects. *Urol Int.* 2005; 74:198-202.
- Christensson A, Bruun L, Björk T, Cronin AM, Vickers AJ, Savage CJ et al. Intra-individual short-term variability of prostate-specific antigen and other kallikrein markers in a serial collection of blood from men under evaluation for prostate cancer. *BJU Int.* 2010 Oct 18. (doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09761).