

Gri Zonda Kalan Prostat Spesifik Antijen Düzeylerini Klinik Karara Yaklaştırmak: Referans Değişim Değeri ve Biyopsi Sonuçları İlişkisi

Bringing Prostate Spesific Antigen Levels in the Gray Zone Closer to Clinical Decision-Making: Relationship Between Reference Change Value and Biopsy Results

Arzu ATEŞ^{1 A,B,C,D,E,F,G}, Ayça TUZCU^{2 A,B,C,G}, Erhan ATEŞ^{3 A,B,C,G}, Aslıhan

BÜYÜKÖZTÜRK KARUL^{2 A,B,C,G}

¹T.C. Nazilli Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Departmanı, Nazilli/Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZ

Amaç: Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri gri zonda (2-10 mg/mL) olan hastalarda, PSA için Referans Değişim Değerini (RDD) hesaplamayı, prostat biyopsisi yapılan hastalarda RDD'ye göre artışlarla biyopsi sonuçlarını karşılaştırmayı ve gereksiz biyopsilerin önüne geçmede RDD'nin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: 01.01.2018-31.12.2019 tarihleri arasında, Abbott Architect Plus i200 SR cihazında, aynı marka kit ile çalışılmış 1457 hastadan PSA değerleri gri zonda olan 148 tanesinin verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu 148 hastadan kontrol PSA değeri yükselen 56 hasta çalışmaya alındı. Total PSA için analitik değişkenlik (CVa)%9,1 saptandı. Westgard'a göre PSA için CV₁ %18.1 idi. Z skoru %95 olasılık için 1,96 kabul edildi. Bu verilerle RDD, $RDD:2\frac{1}{2}.Z.(CVA\frac{1}{2}+CVI\frac{1}{2})\frac{1}{2}$ formülüyle %56 hesaplandı. Buna göre en az 3

hafta arayla yapılan PSA ölçümlerindeki artışların %56'dan fazla olması biyokimyasal olarak anlamlı kabul edildi. Referans Değişim Değerine göre PSA'daki artışı %56'dan küçük olan hastalar Grup-1, büyük olanlar Grup-2 olarak sınıflandı. Biyopsi sonuçlarıyla RDD arasındaki ilişki uygun istatistik yöntemlerle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 56 hastanın 52'si (%92,8) Grup-1'de, 4'ü(%7,2) Grup-2'deydi. Grup-1'deki hastaların 37'sinin (%69,81) patoloji sonucu benign karakterdeyken 15'ininki (%30,19) prostatik adenokarsinomdu. Grup-2'deyse 4 hastanın 3'ünde (%75) malignite saptandı. Kullandığımız %56'lık RDD, 52 hastanın %69,81'nde benign patolojik bulguları öngörebilirken, %30,19'nda maligniteyi öngörmekte yetersiz kaldı. Bu 15 hastanın zaten %85'inde serbest/total PSA oranı 0,20'nin altında kalarak kanseri destekledi. Sonuçta PSA'daki RDD'ye göre olan artışlar ile biyopsi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p = 0.093).

Sonuç: Benign patoloji sonuçları, PSA artışları RDD'nin altındaki hastalarda sayısal olarak fazla olsa da RDD, biyopsi öncesi kanseri öngörmekte ve gereksiz biyopsileri önleyebilmede güçlü bir şekilde önerilememektedir. Daha fazla sayıda hastayla yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Referans Değişim Değeri, PSA, Prostat Biyopsisi, Prostat Kanseri.

ABSTRACT

Objective: We aimed to calculate the reference change value (RCV) for prostate-specific antigen (PSA) in patients with PSA levels in the gray zone (2–10 ng/mL), compare increases in PSA according to RCV with biopsy results and evaluate the effectiveness of RCV in preventing unnecessary biopsies.

Methods: Between January 1, 2018, and December 31, 2019, PSA levels of 148 patients with values in the gray zone were retrospectively analyzed among 1,457 patients whose PSA tests were performed using the Abbott Architect Plus i2000 SR device with the same brand reagent kit. Among these, 56 patients with rising PSA levels were included in the study. The analytical variability (CVa) for total PSA was 9.1%, and according to Westgard, the CV₁ was 18.1%. A Z-score of 1.96 was

Sorumlu Yazar: Erhan ATEŞ

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye
drerhanates@yahoo.com

Geliş Tarihi: 21.02.2025 – Kabul Tarihi: 13.05.2025

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

used for a 95% confidence interval. Based on these data, RCV was calculated by formula $RDD:2\frac{1}{2}.Z.(CVA\frac{1}{2}+CVI\frac{1}{2})\frac{1}{2}$. The RCV was determined to be 56%. A PSA increase of more than 56% between two measurements taken at least three weeks apart was considered biochemically significant. According to the RCV, patients were classified into Group 1 (PSA increase < 56%) and Group 2 (PSA increase $\geq$ 56%). The relationship between biopsy results and RCV was evaluated using appropriate statistical methods.

Results: Among the 56 patients, 52 (92.8%) were in Group 1, and 4 (7.2%) were in Group 2. In Group 1, 37 patients (69.81%) had benign pathology results, while 15 (30.19%) had prostatic adenocarcinoma. In Group 2, 3 out of 4 patients (75%) were diagnosed with cancer. The 56% RCV correctly predicted benign pathology in 69.81% (37/52) of patients, but failed to predict cancer in 30.19% (15/52) of cases. However, in 85% of these 15 cancer cases, the free/total PSA ratio was already below 0.20, supporting malignancy. Ultimately, no statistically significant relationship was found between PSA increases based on RCV and biopsy results ($p = 0.093$).

Conclusion: Although benign pathology results were more common in patients with PSA increases below the RCV, RCV wasn't a strong enough predictor of cancer before biopsy and shouldn't be recommended for preventing unnecessary biopsies strongly. Further studies with a larger patient population are needed.

Key words: Reference Change Value, PSA, Prostate Biopsy, Prostate Cancer.

1. GİRİŞ

Prostat kanseri, erkeklerde görülen en sık ikinci kanserdir ve tüm kanserlerin % 15'ini oluşturur (1). Prostat kanseri tanısı serum Prostat Spesifik Antijen (PSA) değeri ve parmakla rektal muayenenin birlikte kullanılması ile oluşacak klinik kuşkunun doku tanısı ile doğrulanmasıyla gerçekleşir. Prostat Spesifik Antijen, human Kallikrein 3 (hK3) olarak bilinen, 19. kromozomun q kolunda kodlanan (19q13,4), serin proteaz grubundan, 33 kDa ağırlığında bir glikoproteindir (2). Prostat Spesifik Antijen prostata özgü olmakla birlikte kansere özgü değildir. Prostat kanserinde salgılanan PSA miktarının, normalde prostat bezinden salgılanan PSA'nın yaklaşık 30 katı olduğu, bunun kanserli hücrelerin artan proteolitik aktiviteleri ile bazal membran destrüksiyonuna bağlı olarak, PSA'nın direkt vasküler sisteme geçmesi sonucu olduğu bildirilmektedir (3,4). İlk dönemlerde PSA'nın eşik değeri olarak 4 ng/ml kabul edildiğinde duyarlılığının yaklaşık %20'de, özgüllüğünün de %60-70 arasında olduğu rapor edilmiştir. Bu sorunu aşmak için eşik değer düşürüldüğünde PSA'nın özgüllüğünün azaldığı, yükseltildiğinde ise duyarlılığın azaldığı görülmüş ve bu durum PSA'nın eşik değeri konusunda uzlaşmayı zorlaştırmıştır (5).

Prostat kanserli olguların yaklaşık %25'inde PSA değerleri normalken %25'nde 2-10 ng/ml arasındaki gri zonda saptanmaktadır (6). Klinisyenler için asıl sorun PSA değerinin yorumlanmasıdır. Çünkü, PSA bireysellik indeksleri yüksek bir parametredir. Bireysellik indekslerinden birey içi varyasyon (CVi) bireylerin homeostatik ayar noktası etrafındaki ortalama rastgele dalgalanma, bireyler arası değişkenlik ise bireylerin belirlenen homeostatik ayar noktaları arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (7). Prostat spesifik antijen için CVi:%18,1 CVg:%72,4 saptanmıştır (8). Prostat Spesifik Antijen'i değerlendirmede kullanılabilecek bir diğer parametre ise bireyden art arda yapılan iki ölçüm arasındaki değişimin anlamlılığını değerlendiren Referans Değişim Değeridir (RDD)(9). Referans Değişim Değeri, bir kişinin seri sonuçlarında önemli bir değişiklik olmadan önce, önceden belirlenmiş bir olasılıkta aşılması gereken değerdir (7). Başka bir deyişle, iki sonuç arasındaki değişikliğin klinik önemini tanımlayan sayısal değerdir. Serum PSA değerlerindeki artışların RDD'yi aştığı zaman klinik olarak anlamlı olması ve böylece klinisyeni daha doğru yönlendirmesi düşünülmektedir.

Biz de, PSA değeri gri zonda (2,5-10 ng/mL) bulunan hastalarda, PSA için RDD değerini hesaplamayı; gri zonda prostat biyopsisi yapılan hastalarda spesifiteyi arttırmak için RDD'ye göre anlamlı olan ve olmayan artışları biyopsi sonuçları ile karşılaştırmayı ve gereksiz biyopsilerin önüne geçmede RDD'nin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Lokal etik komite onayının ardından (Protokol No: 2021/68) Ocak 2018- Aralık 2019 tarihleri arasında Abbott Architect Plus i2000 SR cihazında, aynı marka kit ile çalışılan 1457 hastadan, tekrarlayan PSA ölçümleri gri zonda (2,5-10 ng/mL) olup prostat biyopsisi yapılan 148 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların yaşı, prostat biyopsisi öncesi en az 3 hafta arayla bakılmış 2 PSA değeri, patoloji sonuçları kaydedildi. Bu hastalardan ilk PSA değerine göre ikinci PSA değerinde artış olan 56 hasta çalışmaya dahil edildi. Total PSA (tPSA) için analitik değişkenlik (CVa) %9,1 saptandı. Westgard'a göre PSA için CV₁ %18.1 idi. Z skoru %95 olasılık için 1,96 kabul edildi. Bu verilerle belirtilen tarihlerde, gri zondaki PSA değerlerini gösteren 2.seviye total PSA ölçümleri için RDD değeri $RDD:2\frac{1}{2}.Z.(CVA\frac{1}{2}+CVI\frac{1}{2})\frac{1}{2}$ formülüyle %56 hesaplandı. Buna göre en az 3 hafta arayla yapılan PSA ölçümlerindeki artışların %56'dan fazla olması biyokimyasal olarak anlamlı kabul edildi. Referans değişim değerine göre PSA'daki artış %56'dan küçük olan hastalar Grup-1, büyük olanlar Grup-2 olarak sınıflandı. Biyopsi sonuçlarıyla RDD arasındaki ilişki uygun istatistiki yöntemlerle değerlendirildi.

Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma verileri IBM SPSS 29.0 (IBM Corp.,Armonk, NY) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar Fischer' exact test ile değerlendirildi, p değeri <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan 56 hastanın yaş ortalaması $65 \pm 7,3$ yıl saptandı. İlk PSA düzeylerinin ortalaması $5,43 \pm 1,63$ ng/ml, ikinci PSA düzeylerinin ortalaması $6,52 \pm 1,87$ ng/ml saptandı. Grup-1'e PSA artışı %56'dan küçük olan 52 hasta (%92,8), grup 2'ye PSA artışı %56'dan büyük olan 4 hasta (%7,2) alındı. Grup-1'deki hastaların 37'sinin (%69.81) patoloji sonucu benign karakterde iken 15'ininki (%30.19) prostatik adenokarsinom olarak değerlendirildi.. Grup-2'deyse 4 hastanın 3'ünün (%75) patoloji sonucu malignite ile uyumluydu. Kullandığımız %56'lık RDD, birinci gruptaki 52 hastanın %69,81'nde benign patolojik bulguları öngörebilirken, %30,19'nda oranda kanser vakalarını öngörmede yetersiz kaldı. Bu 15 hastanın zaten %85'inde serbest/total PSA oranı 0,20'nin altında kalarak laboratuvar olarak maligniteyi destekledi. Sonuçta PSA'da RDD'ye göre olan artışlar ile biyopsi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p = 0,093).

Tablo 1. Bulgular

Yaş, ortalama ± SS		65 ± 7.3	
İlk PSA, ortalama ± SS		5.43 ± 1.63	
İkinci PSA, ortalama ± SS		6.52 ± 1.87	
RDD, n (%)	%56'dan küçük	52 (92.9)	
	%56'dan büyük	4 (7.1)	
Patoloji, n (%)	Benign	39 (69.6)	
	Malign	17 (30.4)	
	RDD < %56	RDD > %56	P value
Benign, n (%)	38 (73.1)	1 (25)	0.093
Malign, n (%)	14 (26.9)	3 (75)	

PSA, Prostat Spesifik Antijen; RDD, Referans Değişim Değeri; SS, Standart Sapma

4. TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda elde edilen test sonuçları genellikle toplum bazlı referans aralıklarıyla karşılaştırılarak değerlendirilmektedir (10). Belirli bir test için belirlenen referans aralığındaki tüm sonuçların her zaman "normal" olarak kabul edilmesi doğru olmayabilir. Bu nedenle, "normal değer" terimi günümüzde kullanılmamaktadır. Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC), laboratuvar değerlendirmelerinde sağlıklı ve hastalıklı kavramlarının daha doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için normal değer yerine "referans değer" teriminin kullanılmasını önermektedir. Ayrıca bu yaklaşıma bağlı olarak "referans birey", "referans sınır", "referans aralık" ve "gözlenen değerler" gibi ifadelerin tercih edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (11). Bir bireyin ardışık iki test sonucu arasındaki değişimin klinik olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için analitik ve biyolojik varyasyon hesaplamaları göz önünde bulundurulur, ancak preanalitik varyasyon genellikle ihmal edilebilir. Bu değişimin klinik önemini niceliksel olarak belirleyen sayısal değer, geleneksel olarak kritik fark (critical difference) veya Referans Değişim Değeri olarak adlandırılır (12).

Günümüzde klinik uygulamalarda, PSA seviyelerinin seri ölçümü, prostat kanseri hastalarının takibinde ve uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmede en yaygın kullanılan ürolojik testlerden biridir. Serum PSA seviyelerindeki değişimler, klinisyenler için prostat kanseri tanısında belirleyici bir faktördür (13). Serum PSA düzeyi 40 yaş üzeri erkeklerin %97'sinde 4 ng/mL'nin altında seyrederken, 40 yaş altındaki erkeklerde bu

seviyenin altında olduğu görülmektedir. Prostat Spesifik Antijen düzeyleri gri zon olarak tanımlanan 2,5-10 ng/mL arasında olan hastalarda prostat kanseri ve Benign Prostat Hiperplazisi'nin ayırıcı tanısı zor olabilmektedir. Bu gruptaki hastaların %25'inde prostat kanseri saptanamayabilir (14,15). Bu yüzden, bu hastalarda "PSA dansitesi", PSA'nın yıllık artışını gösteren "PSA hızı" ve "serbest/kompleks PSA" gibi alternatif parametrelerin kullanılabileceği bildirilmektedir (16,17).

Prostat Spesifik Antijenin bireysel indekslerinin yüksek olması RDD'nin hesaplanması gerekliliğini doğurmuştur (7). Prostat Spesifik Antijen yüksekliğinin klinik olarak anlamlı olabilmesi için laboratuvarda RDD'yi aşması gerekmektedir. Eastham ve ark. PSA seviyelerinin doğal biyolojik değişkenliğe sahip olduğunu, tek bir PSA ölçümüne dayanarak karar vermenin yanıltıcı olabileceğini bu yüzden prostat kanseri taramalarında gereksiz biyopsileri önlemek için seri ölçümlerin ve RDD'nin dikkate alınmasını önermiştir (13). Sağlıklı genç bireylerde serum PSA seviyelerinin biyolojik değişkenliğini ve RDD'yi belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada, PSA seviyelerindeki küçük değişikliklerin biyolojik varyasyon kaynaklı olabileceği, RDD'nin klinik kararların doğruluğunu artırabileceği bildirilmiştir (18).

Total PSA için tek bir sonucun prostat biyopsisi ihtiyacını yönlendirmek için güvenle kullanılıp kullanılamayacağını ve seri tPSA ölçümlerinin anlamlı olması için ne kadar farklılık göstermesi gerektiğini araştıran çalışmalarda RDD %50 civarında değişmektedir (19). Önem ve ark.(20) tarafından yapılan, tekrarlayan PSA ölçümlerindeki farklılıklarının RDD'yi aşıp aşmadığının değerlendirildiği, ilk PSA değeri 2-10 ng/mL arasında değişen 268 hastanın incelendiği ve RDD'nin %52 saptandığı bir çalışmada, hastaların 126'sında (%47) serum PSA seviyelerinde düşüş, 142'sinde (%53) ise artış gözlenmiştir. Bu çalışmada PSA düzeyleri yükselen 142 hastanın 26'sında, PSA seviyesindeki yükselişin %52'lik RDD'yi aşarak gerçekleştiği gözlenmiştir. Buna göre, PSA'nın seri ölçümünün yapıldığı hastaların yalnızca %9,7'sinde RDD değerini aşacak şekilde yükseldiği saptanmıştır. Prostat Spesifik Antijen'deki oransal yükselmelerin büyük çoğunluğu RDD'yi aşmadığından, bu artışların klinik anlamı tartışmalıdır. Biz de, buradan yola çıkarak yapmış olduğumuz çalışmada gri zonda saptanan PSA değerlerinde RDD'ye göre olan artışlar ile prostat biyopsi sonucu arasındaki ilişkiyi araştırdık ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p = 0.093$). Bunun nedeni PSA değerleri gri zonda olan hastalarda prostat kanseri prevalansının düşük olması ve bu yüzden örnek hacmimizin düşük olması olarak değerlendirildi.

5. SONUÇ

Benign patoloji sonuçları, PSA artışları RDD'nin altındaki hastalarda sayısal olarak fazla olsa da RDD, biyopsi öncesi kanseri öngörmeye ve gereksiz biyopsileri önleyebilmede güçlü bir şekilde önerilememektedir. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar gerekmektedir.

Araştırmanın Sınırlılıkları

Retrospektif ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak bildirilebilir.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma öncesi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.03.2021 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmamızla ilgili alınan 8 nolu kararda 2021/68 protokol numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359-386.
2. Lilja H. (2003). Biology of prostate specific antigen. *Urology*, 62(5 Suppl 1), 27-32.
3. Alkibay T, Gürocak S. (2007). Tümör immünolojisi ve tümör belirleyiciler. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. (ss. 687-698). Ankara: Öncü Basımevi
4. Baltacı S. (2007). Prostat Kanseri. Anafarta K, Bedük Y, Arıkan N. Temel Üroloji. 3. Baskı. (ss.740-765). Ankara: Öncü Basımevi
5. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P; American Urological Association. (2013). Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*, 189, 2–11
6. Catalona WJ, Smith DS, Ornstein DK. (1997). Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/mL and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA*, 277(18), 1452-1455
7. Cokluk E. (2019). Klinik Biyokimya da Biyolojik varyasyon: Referans Değişim Değeri ve Bireysellik İndeksi. *Turk J Clin Lab*, 10, 526-532
8. Desirable Biological Variation Database specifications - Westgard [Internet]. <https://westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/biodatabase1.html> (last updated in 2014.)
9. Training AN. (2009). Biological Variation and Reference Change Value (Rcv) of Prostate Specific Antigen (PSA) Levels in the Serum of.;152–156
10. Fraser CG. (2001). *Biological variation: from principles to practice*. Amer. Assoc. for Clinical Chemistr Press
11. Fraser CG. (2004). Inherent biological variation and reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 42, 758-764.
12. Hyltoft Petersen P, Rustad P. (2004). Prerequisites for establishing common reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest*, 64(4), 285-292.
13. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB; Polyp Prevention Trial Study Group. (2003). Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA*, 289(20), 2695-2700

14. Atan A, Güzel Ö. (2013). How should prostate specific antigen be interpreted? *Turkish J Urol*, 39(3), 188-193
15. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, Carter HB, Gann PH, Han M, Kuban DA, Sartor AO, Stanford JL, Zietman A, Carroll P; American Urological Association. (2009). Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol*, 182(5), 2232-2241
16. Kutlu O, Koksall IT. (2013). Efforts for Improving the Efficiency of PSA: PSA Density, PSA Velocity, Age-specific PSA, and Free and Complexed PSA. *Türk Üroloji Seminerleri/Turkish Urology Seminars*, 3(3), 55-60
17. Obort AS, Ajadi MB, Akinloye O. (2013). Prostate-specific antigen: any successor in sight? *Rev Urol*, 15(3), 97-107
18. Erden G, Tezcan G, Soydaş ÖA, Yıldırımkaaya MM. (2009). "Biological variation and reference change value (RCV) of prostate specific antigen (PSA) levels in the serum of healthy young individuals. *Gazi Medical Journal*, vol.20, no.4, 152-156
19. Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, Lamerz R, Petersen PH, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid HP, Van Poppel H. (2005). Biological Variation of Total Prostate-Specific Antigen: A Survey of Published Estimates and Consequences for Clinical Practice. *Clin Chem*, 51, 1342-1351
20. Güleçoğlu Önem MG, Uysal S. (2017). Tekrarlayan serum PSA ölçümlerindeki farklılıkların referans değişim değeri ile karşılaştırılması. *DEU Tıp Derg*, 31(1), 25-31