

ALT ÜRİNER SİSTEM SEMPTOMLU HASTALARDA YAŞA ÖZGÜ PSA ORANLARI

SERUM PSA AND AGE-SPECIFIC REFERENCE RANGES IN LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS

RESİM, S.*, ÇEK, M.*, GÜRBÜZ, G.*, FAZLIOĞLU, A.*, URAS, A.R.**., SEVİN, G.*

ÖZET

Prostat kanserinin tanısında ve tedaviyi izlemede tümör belirleyicisi olarak kullanılmakta olan PSA, prostat kanseri dışındaki nedenlerden dolayı da yükseldiği için (örn. BPH, akut prostatit gibi) PSA'nın prostat kanserine yönelik özgüllüğünü ve duyarlılığını arttırmaya yönelik çalışmalar mevcuttur. Klinik olarak prostat hastalığı olmayan risk altındaki erkeklerde (40 yaşın üzeri) yaşa bağlı serum PSA değerlerinin bilinmesi kadar alt üriner sistem semptomları olan hastalardaki serum PSA değerlerinin yaşa bağlı değişimlerinin bilinmesinin de önemli olacağını düşünerek bu çalışmayı amaçladık.

Temmuz 1997- Şubat 1998 tarihleri arasında alt üriner sistem yakınmaları ile Üroloji polikliniğine başvuran 40 yaşın üzerindeki 284 erkeği çalışma kapsamına aldık. Serum PSA değerleri yüksek olanlar içinden prostat kanserlileri ekarte etmek için TRUS-guide sextant biyopsiler yapıldı. Bu analiz yöntemi ile serum PSA değerleri Immu-Lite yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışma kapsamındaki hastalar 10' ar yıllık yaş gruplarına ayrılarak istatistiksel analizleri yapıldı. Bu analiz yöntemi ile serum PSA değerleri ve yaş arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışma sonucu elde edilen bulgular şöyledir: serum PSA konsantrasyonunda yapılan multipl regresyon analizi sonucu yaş artışı ile meydana gelen değişimler şöyledir: (95 percentile) 40-49 yaş grubunda serum PSA konsantrasyonu 0.0-3.9 ng/ml; 50-59 yaş grubunda 0.0-6.4 ng/ml; 60-69 yaş grubunda 0.0-8.6 ng/ml; 70-79 yaş grubunda 0.0-9.2 ng/ml'dir. Bu istatistikî bilgiler ışığında serum PSA konsantrasyonundaki yıllık artış 0.22 ng/ml olarak saptanmıştır.

Yaşa özgül PSA değerlerinin kullanılması ile radikal bir tedaviden fayda görme olasılığı fazla olan erken evredeki prostat kanseri ortaya çıkarılabilir. Ayrıca prostat kanserine sahip olma olasılığı düşük olan erkeklerde gereksiz tanı yöntemlerine olan ihtiyaç azalabilir.

ABSTRACT

Prostate specific antigen (PSA), a tumor marker helpful in the diagnosis and follow-up of prostate cancer, may rise due to causes other than prostate cancer (i.e. BPH, acute prostatitis etc.). Investigations in order to increase the sensitivity and specificity of PSA in prostate carcinoma are being carried out. Serum PSA levels of patients with lower urinary tract symptoms with regard to age as well as these levels in male population under risk but without clinical prostatic disease (those above the age of 40) should be well documented. The aim of this study is to find out age specific values and ranges of PSA in patients with prostatism symptoms.

284 male patients over the age of 40 and with lower urinary tract symptoms were included in this study. Serum PSA values were determined by Immu-Lite method. Patients with a PSA value of over 4 ng/dl were evaluated with TRUS and sextant biopsy. Those with a diagnosis of prostate cancer were excluded from this study.

Patients were grouped according to age with intervals of ten years. Serum PSA values of the patients were analyzed statistically with regard to age. Multiple regression analysis revealed the following results PSA levels in patients with lower urinary tract symptoms were 0.0-3.9 ng/ml (40-49 years of age), 0.0-6.4 ng/ml (50-59 years of age), 0.0-8.6 ng/ml (60-69 years of age), 0.0-9.2 ng/ml (70-79 years of age). Annual rise in serum PSA level was calculated as 0.22ng/ml.

Age specific ranges of PSA values may be useful in the detection of low stage, potentially curable prostate as well as minimizing the need for unnecessary diagnostic procedures in men with a low risk of having prostate cancer.

ANAHTAR KELİMELEER: Prostat kanseri, prostat spesifik antijeni (PSA), yaş

KEY WORDS Prostate cancer, Prostate specific antigen (PSA), Age

Dergiye geliş tarihi: 18.06.1999

Yayına kabul tarihi: 06.10.1999

*Vakıf Gureba Hastanesi Üroloji Kliniği / İSTANBUL

**Vakıf Gureba Hastanesi Biyokimya Kliniği / İSTANBUL

GİRİŞ:

Prostat kanseri erkeklerde görülen maligniteler arasında ilk sıraları teşkil etmektedir. Ayrıca kanserden ölümlerde de sık nedenlerden birisi olmasından dolayı erken tanısı önemlidir¹. Prostat kanserinin bu artmış olan yaygınlığından dolayı, günümüzde 40 yaş ve üzerindeki erkeklerde serum prostat spesifik antijeninin (PSA) ölçümü ve rektal muayeneyi de içeren yıllık prostat değerlendirilmesi önerilmektedir^{1,2}.

PSA, prostat kanserinin tanısında ve tedaviyi izlemede kullanılan bir tümör belirleyicisidir. PSA, prostat bezinin asinuslarında ve kanallarında bulunan epitelyal hücreler tarafından salgılanan bir proteaz'dır^{1,2,3}. PSA, fizyolojik durumlarda genel dolaşıma çok küçük miktarlarda geçer. Prostatın yapısal özelliğinin belirgin olarak bozulduğu durumlarda (örn. prostat kanseri, BPH, akut üriner retansiyon, akut prostatit gibi) prostatik asinuslardan stromaya PSA'nın geçişi artar. Buradan da lenfatikler ve kapillerler aracılığıyla genel dolaşıma geçerler. Yapılan çalışmalarda, histolojik olarak BPH tanısı konulan hastaların %25'inde serum PSA değerleri normal sınırların üzerindedir^{3,4,5} (normal değerler 0.0-4.0 ng/ml). Bu nedenle yüksek serum PSA değerleri her zaman prostat kanserini göstermez. Ayrıca prostat kanserlerinin hepsinde de serum PSA değerleri yükselmez. Radikal prostatektomi yapılan organa sınırlı prostat kanserli erkeklerin yaklaşık olarak %40'ında serum PSA değerleri normal sınırlarda bulunmuştur^{2,5,6}. Bu nedenlerden dolayı, BPH'dan prostat kanserini ayırmada serum PSA'sının özgüllüğünü ve duyarlılığını artırmak amacı ile risk altındaki erkeklerde (40 yaşın üstünde) yaşa bağlı serum PSA değerlerini araştıran bazı çalışmalar vardır^{1,7,8}.

Klinik olarak prostat hastalığı olmayan erkeklerde serum PSA değerinin bilinmesi kadar alt üriner sistem semptomlarıyla üroloji polikliniklerine başvuran hastaların da serum PSA değerlerinin bilinmesi ve bulguların doğru yorumlanabilmesi önemlidir. Bu çalışmada, alt üriner sistem semptomları olan ve klinik inceleme ile prostat kanseri saptanmayan hastaların serum PSA konsantrasyonları ile yaşları arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

HASTA VE METOD:

Temmuz 1997-Şubat 1998 tarihleri arasında alt üriner sistem yakınmaları ile üroloji polikliniğine başvuran 40 yaşın üzerindeki 295 erkeği çalışma kapsamına aldık. Hastaların yaş dağılımı 44-79 arasında idi (Ortalama yaş 62.3). Hastalar, uluslararası prostat semptom skoru (I-PSS) göz önüne alınmaksızın çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara serum PSA ölçümü ve rektal prostatik muayene (DRE) yapıldı. Anormal rektal muayene bulguları veya TRUS'ta şüpheli bir lezyon varlığında serum PSA düzeylerine bakılmaksızın şüpheli bölgeden ve geri kalan prostat dokusundan sekstan biyopsi yapıldı. Rektal muayene ve TRUS bulguları normal fakat serum PSA değerleri yüksek olanlarda (4.0 ng/ml üzeri) prostattan sekstan biyopsi yapıldı. Hastaların serum PSA değerlerinin ölçümü immünojenik testlerin electrochemiluminescent (Immulite) yöntemi ile otomatik analizörde çalışılarak gerçekleştirildi. Bu yöntem için standart referans oranları 0.0-4.0 ng/ml idi. Alınan kanların serumları kontrollü olarak günlük çalışıldı. Tüm PSA ölçümleri, rektal muayene ve TRUS'u da içeren herhangi bir prostatik manipülasyon öncesinde yapıldı. Çalışma kapsamına alınan 295 hastanın 69'unda PSA değerleri 4.0-10 ng/ml arasında, 17 hastada ise 10 ng/ml idi. Bu değerlendirmeler sonucunda 11 hastaya prostat kanseri tanısı kondu (bu hastaların 8'inde PSA değerleri 10 ng/ml'nin üzerinde idi, 3 hastanın PSA'sı ise 4.0-10 ng/ml arasında idi). Yaşa özgül PSA değerlerini tayin etmek ve referans değerlerini bulmak için bu 11 hasta değerlendirmeye alınmadı. Geri kalan 284 hastada bu çalışma gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamındaki hastalar 10'ar yıllık yaş gruplarına ayrılarak istatistiksel analizleri yapıldı. İstatistiksel analiz Pearson korelasyon yöntemine göre hesaplanarak yapıldı. Bu analiz yöntemi ile serum PSA değerleri ve yaş arasındaki ilişki değerlendirildi.

Toplam 284 hastanın 23'ü (%8.09) 40-49 yaşları arasında idi, 70 hasta (%24.6) 50-59 yaşları arasında, 124 hasta (%43.6) 60-69 yaşları

arasında: 67 hasta (%23.5) ise 70-79 yaşları arasında idi (Tablo I).

Serum PSA konsantrasyonlarının median değerleri yaş dekadları ile artış göstermiştir (Tablo I). Yapılan istatistiksel analiz ile serum PSA konsantrasyonlarının yaş ile artışı anlamlı bulunmuştur ($r : 0.22$; $p : 0.000$).

Varyans analizi ile yaş dekadları arasında

ileri düzeyde anlamlı fark bulunmuştur. ($F : 4.82$, $P : 0.0009$) (Tablo II).

Yapılan multipl regresyon analizi sonucu, serum PSA konsantrasyonunda yaştaki artış ile normalin üst sınırının (95 percentile) yaş dekadlarına göre dağılımı Tablo III' te gösterilmiştir. Bu istatistik bilgileri ışığında çalışmamızda serum PSA konsantrasyonundaki yıllık artışı 0.22 ng/ml olarak saptadık.

Yaş grupları

Parametre	40-49	50-59	60-69	70-79
Hasta sayısı	23	70	124	67
Serum PSA kons. (ng/ml)	1.69 ± 1.2	2.11 ± 2.04	3.22 ± 2.62	3.41 ± 2.56

Tablo I. Yaş gruplarına göre serum PSA konsantrasyonlarının dağılımı.

Standart değerleri

Yaş dekadları	Mean	Standart sapma	PSA Minimum değerleri (ng/ml)	PSA maksimum değerleri (ng/ml)
40-49	1.69	1.2	0.32	4.6
50-59	2.13	2.0	0.05	9.7
60-69	3.13	2.4	0.04	10.2
70-79	3.39	2.5	0.1	10.3

Tablo II. Yaş dekadları ile serum PSA konsantrasyonu varyans analiz sonuçları.

Yaş grupları

Parametre	40-49	50-59	60-69	70-79
Serum PSA kons. (ng/ml)	0.0-3.9	0.0-6.4	0.0-8.6	0.0-9.2

Tablo III. Multipl regresyon analizi sonucu elde ettiğimiz serum PSA konsantrasyonlarının yaş dekadlarına göre dağılımı.

TARTIŞMA

Günümüzde prostat kanserinin tanısında ve tedaviyi izlemede en sık kullanılan tümör belirleyicisi, prostat spesifik antijeni' dir (PSA). Yüksek serum PSA değerleri daima prostat kanserini göstermez. Partin ve arkadaşları BPH' lı ve prostat kanserli hastaların serum PSA değerlerini kar-

şılaştırmışlar ve her iki grubun PSA değerlerinin dağılımlarını birbirlerine benzer bulmuşlardır⁹. Bu çalışmada; BPH' lı hastalarda ortalama serum PSA konsantrasyonu 5.9 ng/ml; organa sınırlı prostat kanseri olan hastalarda ise serum PSA konsantrasyonu 5.6 ng/ml bulunmuştur. Buna benzer sonuçları Sershon ve arkadaşları da bildirmişlerdir². Organ sınırlı kanserden BPH' lı

ayırmada serum PSA' sının duyarlılığı %71; özgüllüğü ise %49' dur^{2,5,9}. Bu nedenle serum PSA'sında normalin üst sınırı olarak 4.0 ng/ml alındığında prostat kanserinin erken tanısında PSA ne özgüldür, ne de duyarlıdır. BPH ve prostat kanseri aynı yaş grubunda ortaya çıktığı için nonpalpabl prostat kanserinin tanısında serum PSA'sının duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırmak gerekmektedir. Serum PSA' sının erken evre prostat kanserlerinin tanısındaki özgüllüğünü ve duyarlılığını arttırmada kullanılan yöntemlerden birisi de yaşa özgül PSA değerlerinin hesaplanmasıdır. Yerleşik erkek nüfus (community based population) üzerinde yapılan incelemeler, sağlıklı normal kimselerde PSA konsantrasyonunun yaşa bağlı değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur^{1,2,8}. Bunun çeşitli nedenleri olabileceği ileri sürülmekte ise de henüz yaygın kabul gören bir nedeni yoktur. Oesterling ve arkadaşları prostat kanseri bulgusu olmayan fakat prostat kanserinin gelişebileceği risk grubunda erkeklerde bir prospektif çalışma yapmışlardır¹. Bu çalışmada, sağlıklı erkek popülasyonunda serum PSA' sının yaşa özgül oranlarının saptanması amaçlanmıştır. 40 yaş ve üzerindeki erkekler bu çalışma kapsamına alınmıştır ve her bir dekad için ortalama serum PSA konsantrasyonları hesaplanmıştır. Oesterling' e göre yaşa bağlı serum PSA değişimi şöyledir (Tablo IV).

Yaş grupları

Parametre	40-49	50-59	60-69	70-79
Hasta sayısı	165	144	94	68
Serum PSA kons. (ng/ml)	0.0-2.5	0.0-3.5	0.0-4.5	0.0-6.5

Tablo IV. Oesterling'in çalışmasındaki yaşa özgül referans oranları

Bu prospektif çalışmada her bir dekad için ortalama serum PSA konsantrasyonlarındaki yıllık artış gösterilmiştir. Regresyon analizi ile bu bilgilerin analizi yapıldığında serum PSA konsantrasyonundaki artış %3.2'dir. Klinik olarak prostat kanserinin olmadığı durumlarda (serum PSA değeri normal, rektal muayene normal ve TRUS normal) ilerleyen yaş ile serum PSA konsantrasyonundaki artış diğer araştırmacılar tarafından da gözlenmiştir^{10,11}.

Bizim çalışmamız Oesterling' in çalışmasından farklı olarak üroloji polikliniğine alt üriner sistem şikayeti ile başvuran hastaları kapsamaktadır. Klinik olarak prostat ile ilgili rahatsızlığı bulunmayan erkeklerdeki serum PSA değerlerinin bilinmesi kadar alt üriner sistem semptomları ile üroloji polikliniklerine başvuran hastalardaki yaşa bağlı serum PSA değerlerinin bilinmesinin de önemli olduğunu düşünmekteyiz.

İlerleyen yaş ile PSA konsantrasyonundaki artışın kabul edilebilir en uygun nedeni, yaş ile birlikte prostatın boyutundaki artıştır^{1,10,11}. Oesterling ve arkadaşlarının çalışmasında her bir dekad için ortalama prostat volümünde artış saptanmıştır¹. Bu çalışmada prostat volümünün yaş ile artışı korelasyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda da bu korelasyon gözlenmiştir.

Böylece zaman içerisinde serum PSA konsantrasyonu artarken prostatın volümü de artmaktadır. Sonuç olarak, klinik olarak anlamlı prostat kanseri gelişebilme riskine sahip erkeklerde yaşamın bu dört dekadı esnasında prostatın boyutu ve serum PSA değerleri arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir. Fakat ilerleyen yaş ile birlikte serum PSA' sının artışından prostatın volümü tek başına sorumlu değildir^{1,10,11,12}. Yaş ile serum PSA' sının artışından sorumlu faktörler şunlardır:

- 1- Prostatın volümü
- 2- Aralıklı prostatik iskemik veya infarkt odakları
- 3- Günümüzdeki yöntemlerle tespit edilemeyen prostat kanserinin varlığı

Yine ilerleyen yaş ile prostat bezinin sistemik dolaşıma PSA sızdırması kolaylaşabilir. Prostatik duktal sistemin içerisinde PSA' yı tutan normal fizyolojik bariyerler (asinuslardaki bazal hücreler, asinusların bazal membranı, prostatik stroma, kapiller endotelial bazal membran ve kapiller endotelial hücreler vb.) ilerleyen yaş ile daha geçirgen olabilir. Böylelikle lenfatikler ve kapiller yolu ile PSA' nın genel dolaşımı geçişine izin verebilirler. Oesterling ve arkadaşlarının çalışmasında yaşa özgül PSA değerlerinde artış olmaksızın PSAD değerlerinde yükselme saptanan kişilere TRUS-guide biyopsi yapılmış ve bunlarda prostat kanseri saptanmıştır¹. Yaş öz-

göl PSA oranları kullanıldığında PSAD, yaşa özgül serum PSA' sının sağladığı bilgiden daha fazla bir klinik bilgi vermektedir.

Oesterling ve arkadaşlarının çalışmasında serum PSA konsantrasyonunun her yıl %3.2 arttığı veya 60 yaşındaki bir erkek için her yıl 0.04 ng/ml arttığı saptanmıştır¹. Carter ve arkadaşlarının çalışmaları da bu sonuçlarla uyum göstermektedir⁸. Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuçlara göre ise, serum PSA konsantrasyonunun yıllık artışı %0.22 ng/ml'dir. Carter ve arkadaşlarının çalışmasında prostat hastalığı olmayan aynı yaştaki erkekler için serum PSA' sındaki yıllık artış 0.03 ng/ml; semptomatik BPH' lı erkeklerde ise serum PSA' sındaki yıllık artış 0.12 ng/ml'dir. Tüm bu çalışmaların ışığında serum PSA konsantrasyonunun yaşa göre değiştiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle yaşa bağımlı olarak serum PSA' sının uygun referans oranları olmalıdır. Tüm bu yaşlar için önerilen 0.0-4.0 ng/ml'lik serum PSA değerleri bu bilgiler ışığında sadece 60' lı yaşlardaki erkekler için geçerli olabilir (7. dekad).

Bu referans oranları 60 yaşından daha gençler için veya daha yaşlılar için klinik olarak kullanışlı olmayabilir. Genç erkekler için düşük referans oranlarının kullanımı ile bu yaş grubunda tespit edilebilir prostat kanseri için serum PSA' sının duyarlılığı artmıştır. Oesterling'in çalışmasında 0.0-4.0 ng/ml' den ziyade bu yaşa özgül PSA oranları kullanıldığında 60 yaşından gençlerde anormal değerlere sahip olanlar 3 kat fazla bulunmuştur¹. Bizim çalışmamızda ise bu değerler sahip olanlar 0.6 kat fazla bulundu. Böylelikle yaşa özgül PSA değerleri kullanıldığında bu kişilere TRUS-guide prostat biyopsisi ile değerlendirmeye gereksinim duyulur ve de prostat kanserinin varlığı ortaya çıkarılabilir. Diğer taraftan, 7. dekad' tan daha ileri yaşlarda bulunanlarda (70 yaşın üzeri) 0.0-4.0 ng/ml referans oranlarının kullanımı gerçekçi olmayabilir.

Çünkü ilerleyen yaş ile prostat volümünde artma ve prostat kanseri dışındaki diğer nonspesifik faktörler (örn. akut üriner retansiyon, akut prostatit gibi) nedeniyle serum PSA konsantrasyonunda artma olabilir. Bundan dolayı, klinik olarak anlamlı prostat kanserini ortaya çıkarmak

için serum PSA' sının yüksek referans oranlarına ihtiyaç vardır. Yüksek referans oranlarının kullanımı ile serum PSA' sının özgüllüğü artırılmış olur. Yine 60-69 yaşlarındaki erkekler için yaşa özgül referans oranları kullanıldığında, TRUS-guide biyopsisine olan ihtiyaç azalmış olacaktır¹. Bununla beraber, 60 yaşın üzerindeki erkeklerde referans oranlarında normalin üst sınırını arttırmak ile varlığı kabul edilen potansiyel olarak tedavi edilebilir bazı kanserler ise tespit edilemeyebilir (örn. İndiferansiye prostat kanseri).

SONUÇ

Yaş özgül referans oranlarını kullanmak, serum PSA' sını daha özgül ve daha duyarlı yapar. Şöyle ki :

1- Radikal bir tedaviden fayda görme ihtimali çok fazla olan, erken evre tedavi edilebilir, klinik olarak anlamlı prostat kanseri ortaya çıkarılabilir.

2- Yaşamı tehdit eden prostat kanserine sahip olma olasılığı veya tedaviden fayda görme olasılığı fazla olmayan erkeklerde gereksiz tanı yöntemlerine olan ihtiyaç azalabilir.

Sonuç olarak, yaşa özgül serum PSA oranları, 60 yaşın altındaki erkekler için daha duyarlı bir tümör belirleyicidir. 60 yaşın üzerindeki erkekler için ise daha özgül bir tümör belirleyicidir^{1,2}. Yaş özgül serum PSA oranları daha duyarlı bir tümör belirleyicidir. Böylece, prostat kanseri daha erken evrede tespit edilebilir ve bu kişilerin pek çoğu da muhtemelen tedavi edilebilir evrededir.

KAYNAKLAR

- 1- Oesterling JE, Jacobsen SJ: Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. JAMA, 270: 860, 1993.
- 2- Oesterling JE, Cooner WH: Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. Urologic Clinics of North America. Prostatic tumor markers. Vol. 20, Number 4, November, 671-680, 1993.
- 3- Hudson MA, Bahnson RR: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. J Urol. 142: 1011, 1989.
- 4- Armitage TG, Cooper EH: The Value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hiperplasia and untreated prostate cancer. Br. J. Urol. 52: 584, 1988.

- 5- Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE: Serum PSA values in men with histologically confirmed BPH versus patients with organ-confined prostate cancer (abstract). J. Urol. 149: 421 A 1993.
- 6- Lange PH, Ercole CJ.: The value serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. J. Urol. 141: 873, 1989.
- 7- Oesterling JE, Chute CG: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community-based cohort of men (abstract). J. urol. 149: 412 A, 1993.
- 8- Carter HB, Pearson JD.: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. JAMA 267: 2215, 1992.
- 9- Partin AW, Carter HB.: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: Influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. J. Urol. 143: 747, 1990.
- 10- Dalkin BL, Ahmann F: Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level by age (abstract). J Urol 149 : 413 A, 1993.
- 11- Crawford ED: Report on the 1992 prostate cancer Awareness week (abstract). J urol 149: 55 A, 1993.
- 12- Cooner WH: Early diagnosis of prostate cancer. In Campbell's Urology, ed 6, update 4: 1, 1993.