

KRONİK PROSTATİTİN PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

EFFECTS OF CHRONIC PROSTATITIS ON PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN

TOKTAŞ G., AĞLAMİŞ E., ÜNLÜER E., MİMAROĞLU Ş., KULAKSIZOĞLU H., COŞKUN E.
İstanbul Eğitim Hastanesi Üroloji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

Kronik prostatitin, PSA (Prostat Spesifik Antijen) serum seviyelerine yaptığı etkiyi araştırdık.

Parmakla Rektal Muayenesi malin/benin ve/veya PSA'sı >4 ng/ml olan toplam 1065 hastadan, Transrektal Ultrasonografi eşliğinde biyopsi alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda 4 hafta içinde prostatik, üretral, rektal manipülasyon yapılmamıştı. Histopatolojilerine göre hastalar; prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit ± BPH olmak üzere 3 gruba ayrıldı. PSA ve prostat histopatolojik sonuçları arasındaki korelasyon analiz edildi.

Histopatolojik sonuçlara göre 624 (%58) hastada BPH 189 (%18) hastada prostat kanseri ve 252 (%24) hastada prostatit tespit edildi. BPH, Prostat kanseri ve prostatitli hastalardaki ortalama PSA değerleri sırasıyla 12.72±10.27, 25.35±24.68 ve 14.31±9.91 bulundu. Hasta grupları arasında Mann-Whitney testi ile yapılan istatistiksel analizde Prostat kanseri grubunda en yüksek, BPH'lı hasta grubunda ise en düşük olmak üzere her üç grupta da serum PSA düzeylerinde anlamlı yükselme tespit edildi. Prostatitli hasta grubundaki PSA seviyelerindeki yükselme, Prostat kanserli gruba göre anlamlı olarak daha düşük, BPH'lı gruba göre ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Serum PSA düzeyinin prostat kanserinde yükseldiği bilinmekle beraber prostatit, BPH gibi prostatın malin olmayan hastalıklarında da yükselebilmektedir. Ancak bu hastalıklarla birlikte prostat kanserinin de bulunabileceği unutulmamalıdır. Türk toplumunda protatizmli hastalarda görülen yüksek PSA değerleri kötü hijyen yani prostat enfeksiyonları ile izah edilebilir. Ancak bu sonuç biyopsi endikasyonlarını azaltmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Spesifik Antijen, Prostatit, Prostat Kanseri, Benin Prostat Hiperplazisi

ABSTRACT

We evaluated the effect of prostatitis on prostate specific antigen

Transrectal ultrasound guided biopsies were obtained in 1065 patients whose digital rectal examinations were malignant/ benign and/or whose PSA levels were >4 ng/ml. None of the patients had a prostatic, urethral or rectal manipulation up to 4 weeks prior to Transrectal ultrasound guided biopsies. Patients were grouped as prostate cancer, benign prostatic hyperplasia (BPH) or prostatitis (±BPH) according to their histopathological evaluations. The correlation between the histopathological group and PSA was analyzed.

Histopathologically, 624 (58%) patients had BPH, 189 (18%) prostate cancer and 252(24%) patients chronic prostatitis. The mean PSA levels BPH, prostate cancer and prostatitis were 12.72±10.27, 25.35±24.68 and 14.31±9.91 respectively. When Mann-Whitney test was applied for statistical analysis, a statistically significant difference was found between the groups, BPH group being the lowest and prostate cancer group being the highest. The rise in PSA levels in patients with prostatitis was lower than those with prostate cancer and higher than BPH group in a statistically significant manner.

PSA is known to increase in benign prostatic processes such as inflammation or hyperplasia as well as prostate cancer. The relatively high PSA levels in the Turkish population may be explained by insufficient hygiene and the resulting prostatic infections. However, this should not limit the prostatic biopsy indications since existence of prostatitis or hyperplasia does not rule out the co-existence of a cancer.

Key Words: Prostate specific antigen, Prostatitis, Prostate cancer, Benign prostatic hyperplasia

GİRİŞ

1979'da Wang ve arkadaşları tarafından keşfedilen Prostat Spesifik Antijen (PSA); 34000 dalton ağırlığında bir glikoprotein olup, prostat ductal epitel hücreleri tarafından salgınır. PSA'nın, klinik tıpta kullanılması ile prostat kanserli hastaların insidansını tamamen değiştirmiştir¹.

Önemli bir tümör markeri olan PSA organ spesifik olmasına karşın kanser spesifik değildir, prostat kanseri dışında benin prostat hiperplazisi, PİN veya prostatit olan hastalarda da PSA yükselebilmektedir. PSA seminal sıvıda yüksek konsantrasyonda bulunur, serumda ise az miktarda bulunur. Serum PSA düzeyi prostat histopatoloji-

sinin bozulduğu durumlarda yükselebilir. Bu nedenle kanser spesifik olmayan PSA'nın prostat kanserindeki sensitivite ve spesifitesini artırmak için değişik PSA parametreleri tanımlanmıştır. Bunlar Free PSA, Free/Total PSA, PSA Dansitesi (PSAD), PSA velösitesi ve yaş spesifik PSA'dır.

Rektal Tuşenin yanı sıra prostatik dokuya herhangi bir direkt müdahale, PSA'yı içeren prostatik sekresyonda artışa yol açabilir; Prostatik masaj, TRUS (Transrektal Ultrasonografi), sistoskopi, üretral kateter, TUR (TransÜretral rezeksiyon), prostatik biyopsi, rektal endoskopik girişimler, bisiklete binme ve mastürbasyonu takiben PSA'da değişiklikler olabilir.

Çalışmamızda; alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları nedeniyle kliniğimize başvuran hastalara PSA bakıldı ve PRM (Parmakla Rektal Muayene) malin/benin ve/veya PSA'sı >4 ng/ml olan hastalardan TRUS biyopsi alındı. Gelen biyopsi sonuçlarına göre prostat histopatolojisi ve PSA yüksekliği arasındaki ilişki analiz edildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart-1995-Eylül 1999 tarihleri arasında alt üriner sistem obstrüksiyon semptomları nedeniyle kliniğimize başvuran; parmakla rektal muayenesi (PRM) malin/benin, ve/veya PSA'sı >4 ng/ml olan ve biyopsi sonucu prostat kanseri, BPH, prostatit±BPH gelen toplam 1065 hasta çalışmaya dahil edildi. Biyopsi sonucu PIN (Prostatik İntraepitelyal Neoplazi) gelen hasta sayısı az olduğundan, bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi. PRM öncesi tüm hastalardan kan örneği alınarak PSA düzeyleri aynı laboratuarda solid faz immulite chemminolusent yöntemi ile ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde 4 hafta içinde herhangi bir ürolojik, rektal manipülasyon yapılmamıştı (Rektal Tuşe sistoskopi, üretral kateter, TUR, rektal endoskopik girişimler, prostat masajı, TRUS, prostat biyopsisi). Hastalardan transrektal ultrasonografi eşliğinde volümleri ölçüldü, sistematik 6 kadrant ve şüpheli ultrasonografik alanlardan ilaveten ek biyopsi alındı. Biyopsiden 1 gün önce hastalara oral antibiyotik (cipprofloksasin 500 mg tablet 2x1) başlandı, işlem öncesi lavman verildi. Biyopsi için kliniğimizde bulunan Toshiba SSA-250A model ultrasonografi cihazı ile 7 MHz konveks ve 6/7

MHz lineer transrektal prob kullanıldı. Hastaların serum PSA düzeyleri TRUS volümüne bölünerek PSAD'leri hesaplandı. Biyopsilerin histopatolojileri tek bir patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Hastalar histopatolojik sonuçlarına göre prostat kanseri, benin prostat hiperplazisi (BPH) ve prostatit±BPH olmak üzere 3 gruba ayrıldı. PSA ile histopatolojik bulgular arasındaki korelasyon, Mann-Whitney testi ile analiz edildi.

BULGULAR

Serum PSA düzeyi yüksekliği ve/veya anormal PRM bulguları nedeni ile transrektal ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılan toplam 1065 hastanın biyopsi speysmenlerinin histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 624'ünde (%58) BPH, 189'unda (%18) prostat kanseri, 252'sinde (%24) prostatit tespit edildi. Histopatolojik sonuçlarına göre hastaların dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşları $65,28 \pm 6,53$ idi. Hastaların parmakla rektal muayenelerinde 383 hasta malin (%36) 682 hasta (%64) benindi. Biyopsi sonuçlarına göre BPH tespit edilen 624 hastanın PRM'de 450 (%72.1)'si benign 174 (%27.9)'ü malindi. Prostat kanseri tespit edilen 189 hastanın PRM'de 54 (%28.6)'ü benin 135 (%71.4)'i malindi. Prostatitli 252 hastanın ise PRM'de 178 (%70.6)'i benin 74 (%29.4)'ü malindi. (Tablo-2) 1065 hastanın ortalama PSA, PSAD, yaş ve prostat volümü, Tablo-3'de gösterilmiştir. Prostatit, Prostat Kanseri ve BPH'lı hastalardaki ortalama PSA düzeyleri sırasıyla $14,31 \pm 9,91$, $25,35 \pm 24,63$ $12,72 \pm 10,27$ idi. Bu hastaların ortalama PSA, PSAD, yaş, TRUS volümleri Tablo-4'de gösterilmiştir. Hastaların yapılan istatistiksel analizinde: BPH ve Prostat kanserli hastalar karşılaştırıldığında; Yaş, PSA ve PSAD Prostat kanserli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti, TRUS volümü ise BPH'lı hasta grubunda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. BPH ve Prostatitli hastalar karşılaştırıldığında; TRUS Volümü ve Yaş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, PSA ve PSAD ise Prostatit grubunda daha yüksek olup, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Prostat kanseri ve prostatitli hastalar karşılaştırıldığında ise; PSA, Yaş ve PSAD prostat kanserli hastalarda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı, TRUS Volümü ise

Prostatitli hasta grubunda daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-5). En fazla prostat kanseri grubunda en az ise BPH'lı hasta grubunda olmak üzere her üç grupta da serum PSA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi. Prostatitli hastalardaki serum PSA düzeylerindeki yükselme Prostat kanseri grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, BPH'lı hasta grubuna göre ise anlamlı olarak daha yüksekti.

Patoloji	Hasta sayısı	%
BPH	624	58,6
Prostat kanseri	189	17,7
Prostatit	252	23,7
Toplam	1065	100

Tablo-1. Histopatolojik sonuçlara göre BPH, Prostat kanseri ve Prostatitli hasta sayısı

Hasta grubu	Hasta sayısı	Pamakla Rektal Muayene (PRM)	
		Benin	Malin
BPH	624	450 (72,1)	174 (27,9)
Prostat Kanseri	189	54 (28,6)	135 (71,4)
Prostatit	252	178 (70,6)	74 (29,4)

Tablo-2. BPH, Prostat Kanseri, Prostatit'li Hastalardaki, Pamakla Rektal Muayene verileri.

	Min.	Max.	Ort.	Standart deviasyon
PSA	0,09	150,00	15,34	14,65
PSAD	0,00	10,00	0,49	0,67
TRUS VOL	6,00	150,00	39,91	20,65
YAŞ	42,00	86,00	65,28	6,53

Tablo-3. Toplam 1065 hastadaki Ortalama PSA, PSAD, TRUS VOL ve Yaşları.

TARTIŞMA

Prostat kanseri yüksek serum PSA değerlerine yol açabilir, bununla birlikte yüksek serum PSA değerlerinde klinik olarak sadece %38'inde prostat kanseri tespit edildiği bildirilmiştir². Başka bir çalışmada ise PSA'sı 4-10ng/ml olan has-

tarların %17.5 inde kanser tespit edilmiştir³. Bu nedenle serum PSA değerlerinde yükselmeye yol açabilecek faktörler araştırma konusu olmuştur. Serum PSA değerlerinin yükselmesi prostat-kan bariyerinin bozulması ile izah edilmektedir. Dolayısıyla prostat histopatolojisini bozan durumlarda PSA seviyelerinin yükselmesi beklenir. Prostatın enflamatuar hastalıkları da bu durumlardan biridir.

BPH'de yüksek serum PSA seviyeleri gözlenilebilir⁴. Prostat ağırlığı ve PSA arasında sabit bir orantı olmadığı ileri sürülmüştür⁵. Ancak PSA ile prostat ağırlığı arasında lineer korelasyon olup, BPH dokusunun her bir gramı PSA'yı yaklaşık olarak 0,3 ng/ml artırır⁴. Prostat volümü ve PSA arasında ilişki olduğu ilk olarak Stamey ve ark. tarafından gösterilmiş olup; BPH'de serum PSA düzeyinin yükselmesinde artan prostat volümünün önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir⁶. Çalışmamızda BPH'lı hasta grubu ile prostat kanserli hasta grubu ile karşılaştırıldığında, BPH'lı hastalarda TRUS volümü anlamlı olarak daha büyüktü, BPH'lı ve prostatitli hasta grubu arasında TRUS volümü açısından anlamlı fark yoktu bu nedenle prostatitli hastalarda serum PSA düzeyinin BPH'lı hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olmasının nedeni volüme bağlı değil doğrudan prostatitin prostat histopatolojisini bozması ile açıklanabilir. BPH de yüksek serum PSA düzeylerinin nedeni, asinus epitel hücrelerinin sayıca artması sonucunda, PSA'nın fazla miktarda üretilmesi ve fizyolojik bariyerin yıkılması olabilir⁷.

Prostat kanserinin prekürsörü olduğu kabul edilen ve ductus asiner hücre proliferasyonu ve displazisi ile karakterize bir lezyon olan, Prostatik İntra epitelyal Neoplazide (PIN) serum PSA düzeylerinde yükselmeye sebep olabilir⁸. Çalışmamızda prostat biyopsi sonucu PIN gelen hasta sayısı az olduğundan çalışmaya dahil edilmedi.

	Minimum			Maksimum			Ortalama			± SD		
	Prostatit	P Ca	BPH	Prostatit	P Ca	BPH	Prostatit	P Ca	BPH	Prostatit	P Ca	BPH
PSA	0,90	1,18	0,09	75	150	100	14,31	25,35	12,72	9,91	24,68	10,27
PSAD	0,04	0,04	0,00	1,94	10	2,50	0,42	0,97	0,36	0,34	1,32	0,34
TRUS Vol	8	6	6	103	107	150	40,94	33,51	41,43	20,14	16,96	21,52
YAŞ	48	50	42	85	86	84	64,48	68,01	64,77	6,34	6,57	6,40

Tablo-4. Prostatit, Prostat kanseri (P Ca) ve BPH'lı Hastalardaki Ortalama PSA, PSAD, TRUS Volümü ve Yaşları

Hasta Grupları	PSA	PSAD	TRUS VOL	YAŞ
BPH-Prostat Ca	0,000	0,000	0,000	0,000
BPH-Prostatit	0,001	0,002	0,944	0,351
Prostat-Ca-Prostatit	0,000	0,000	0,000	0,000

Tablo-5. Prostatit, Prostat kanseri ve BPH'lı hastalara ait verilerin istatistiksel analiz sonuçları (Wilcoxon p değerleri).

Literatürde prostatitin PSA değerleri üzerine etkisi konusunda çelişkili bulgular vardır. İlk olarak 1989'da Dalton tarafından akut prostatitli 2 hastada serum PSA düzeyleri yüksek tespit edilmiş, antibiyotik tedavisini takiben (ciprofloksasin) PSA düzeylerinin normale indiği ve alınan prostat biyopsi sonucunun benin prostat hiperplazisi ve kronik prostatit geldiği bildirilmiştir⁹.

BCG sonrası gelişen granülomatöz prostatitli bir vakada PSA düzeyinde yükselme olduğu rapor edilmiştir, 12 aylık periyot boyunca PSA 4-12,6 ng/ml arasında seyretmiştir. Tekrarlanan biyopsilerde granülomatöz prostatit gözlenmiştir¹⁰.

Akut prostatitli 10 hastada yapılan bir çalışmada serum PSA düzeyleri 4-80 ng/ml arasında tespit edilmiş (ortalama: 28,5) 8 haftalık antibiyotik tedavisinden sonra PSA'sı yüksek olan hastalardan TRUS biyopsi alınmış ve 2 hastada kanser tespit edilmiştir¹¹. Bizde klinik olarak akut prostatitli ve yüksek serum PSA düzeyine sahip hastalarda antibiyotik tedavisini takiben PSA seviyelerindeki düşüşe göre biyopsi endikasyonu olup olmadığına karar vermek gerektiğini düşünmekteyiz.

Ferraro Doria R ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; PSA'sı >4 ng/ml ve PRM'si normal olan 131 BPH'lı hastayı dahil ettikleri çalışmada TUR-P veya retropubik adenektomi materyalleri incelenmiş. Histolojik inceleme sonrası hastaların %64'ünde fokal akut prostatit, kronik prostatit, prostat enfarkt alanları abse formasyonu ve prostat taşları tespit edilmiştir. Sonuçta prostatın bu hastalıkları ile PSA yükselmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir¹². Bir başka çalışmada prostat volümü, inflamasyon, şüpheli TRUS bulgusu ve prostat taşlarının PSA üzerine olan etkisi incelenmiş sonuçta, prostat kanseri bulunmayan hastalardaki PSA yüksekliğinde en önemli etkenlerin prostatın vo-

lüm artışı ve inflamasyonu olduğu bildirilmiştir¹³. Bizim çalışmamızda da BPH'lı hasta grubundaki yüksek serum PSA düzeyleri volüm artışı ve sayıca artan asinus epitel hücrelerinin fazla PSA üretmesi ve fizyolojik bariyerin yıkılması ile izah edilebilir. Prostatitli hasta grubunda görülen serum PSA düzeylerindeki anlamlı yükselme inflamatuvar processle birlikte glandüler hücreler tarafından PSA üretiminin artması fizyolojik bariyerin yıkılması ve vasküler permeabilite artışı ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürde yüksek serum PSA düzeylerinin prostatit ile ilişkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Irani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 66 BPH'lı hastadan alınan biyopsi sonuçları PSA düzeyi ile olan ilişki yönünden incelenmiş ve Prostatın subklinik inflamasyonunun yüksek PSA düzeyi ile ilişkili olmadığı ve prostatik inflamasyon ile serum PSA yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir¹⁴.

399 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada PSA, TRUS tanısı, biyopsi sonuçları karşılaştırılmış: TRUS'da şüpheli kanser odağı saptanan %20 hastanın biyopsilerinde %75 kanser saptanmıştır, TRUS'da kronik inflamatuvar odağı saptanan %66,7 hastanın %40,6'sının biyopsilerinde prostat kanseri saptanmıştır. Prostatit grubundaki ortalama PSA değerleri BPH grubundan fazla, Prostat kanseri grubundan daha düşük bulunmuştur. Prostat inflamasyonunun PSA'yı yükseltebileceği fakat yine de bu hastalardan biyopsi alınması gerektiği bildirilmiştir¹⁵. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak prostatitli hasta grubundaki ortalama PSA değerleri BPH grubundan fazla Prostat kanseri grubundan daha düşüktür.

PRM, prostatik masaj, sistoskopi, TRUS ve üriner retansiyon sonrası PSA seviyelerinde yükselmeler olabileceği bildirilmiştir^{16,17,18,6}. Buna karşın PRM, sistoskopi, TRUS ve kateterizasyon sonrası PSA düzeylerinde anlamlı yükselme olmadığı yönünde çalışmalar da bildirilmiştir^{19,17,20,21}. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta grubunda 4 hafta içinde prostatik, üretral veya rektal manipülasyon yapılmamıştı.

Prostatitte serum PSA düzeyindeki yükselme; inflamatuvar process nedeniyle glandüler hücreler tarafından PSA üretiminin artmasına, PSA'-

yı prostatik duktal sistemde tutan fizyolojik bariyerin yıkılmasına, inflamasyonun etkisiyle vasküler permeabilitenin artmasına bağlı olabilir²². Yapılan bir çalışmada prostatitin klinik bulgularının olmadığı, BPH'lı 47 hastanın prostat speysmenleri incelenmiş; akut prostatitte nötrofilik infiltrasyon, kronik aktif prostatitte lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon, kronik inaktif prostatitte kronik inflamatuvar infiltrasyon ve stromal fibrozis mevcudiyeti gözlenmiştir. Serum PSA düzeylerinin akut prostatit ve kronik aktif prostatit ile pozitif korelasyon göstermesine rağmen, kronik inaktif prostatit ile anlamlı bir korelasyon göstermediği rapor edilmiştir. Akut prostatitin klinik semptom ve bulgularının olmadığı asemptomatik vakalarda da prostatik inflamasyon PSA seviyelerini etkileyebilir. Bu bulgular prostatitin PSA'yı artırmadığı, ancak PSA yüksekliğinin akut ve kronik aktif prostatitle birlikte, vaskülarizasyon ve vasküler permeabilitenin artmasına bağlı olarak, kan dolaşımına salınımının artmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir²³. Bir diğer çalışmada da akut inflamasyonun, kronik inflamasyona göre PSA'yı daha çok yükselttiği bildirilmiştir. Subklinik akut inflamasyon klinik olarak kanser tespit edilemeyen bazı hastalarda PSA konsantrasyonlarında yükselmeye sebep olabilir¹³.

Çalışmamızda prostatitin prostat kanserine göre daha düşük, BPH'ne göre daha fazla serum PSA düzeylerinde yükselmeye sebep olduğu tespit edildi. Farklı görüşler bildirilmiş olsa da prostatitin serum PSA düzeylerinde anlamlı yükselmeye sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Biyopsi işleminin invazif ve pahalı olması, hasta ve doktor için sıkıntı verici bir işlem olmasına karşılık biz yinede klinik olarak akut prostatit tablosu olmayan ve yüksek serum PSA düzeyine sahip hastalarda klinik olarak lokalize prostat kanserinin erken tanı şansı açısından biyopsiden kaçınmamak gerektiğine inanıyoruz.

SONUÇ

Çalışmamızda histopatolojik olarak prostatit tanısı konan hastalarda serum PSA düzeyinin, BPH'lı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek, prostat kanserli hastalara göre ise anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. BPH veya prostatitli hastalarda serum PSA'sı yükselebilmekle birlikte, bu hastalıklarla birlikte prostat kanserinin de olabileceği de unutulmamalıdır.

Prostat biyopsi sonuçları BPH gelen hastalarda serum PSA düzeyindeki yükselme prostatite bağlı olabilir. Türk toplumunda protatizmlı hastalarda görülen yüksek PSA değerleri kötü hijyen yani prostat enfeksiyonları ile izah edilebilir. Ancak bu sonuç biyopsi endikasyonlarını azaltmamalıdır. Türk toplumuna uygun PSA normlarının ortaya konması için büyük ve çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- 1- **Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP and Chu TM:** Purification of a human prostate specific antigen. *Invest.Urol.*, 17: 159, 1979.
- 2- **Keetch, DW, Catalona WJ and Smith DS:** Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. *J Urol.*, 151: 1571, 1994.
- 3- **Akdaş A, Çevik I, Tarcan T, et al:** The role of free prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. *Brith J Urol*; 79: 920-923, 1997.
- 4- **Mitchell C, Benson IHN, Seong W:** Prostate specific antigen: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J. Uro* 147: 815-21, 1992
- 5- **Omacini S, Mione R, Barichello M, et al:** Relationship between prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen serum levels and prostatic volume in benign prostate hyperplasia. *Eur Urol*: 21(suppl 1): 108, 1992
- 6- **Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS and Redwinw E:** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317: 909, 1987
- 7- **Tchetgen MB, Oesterling JE:** The role of prostate specific antigen in the evaluation of benign prostatic hyperplasia *Urol Clin North Am.* 22: 333, 1995.
- 8- **Brigitte M, Ronnet MJ, Carmichael H, Ballentine C, Jonathan IE:** Does high grade prostatic intraepitelyal neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? *J Urol*; 150: 386, 1993
- 9- **Dalton DL:** Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 33: 465, 1989
- 10- **Bahnson RR:** Elevation of prostate-specific antigen from bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous prostatitis. *J Urol* 146: 1368, 1991
- 11- **Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, et al:** Prostate specific antigen and prostatitis I: Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 20: 105-111, 1992
- 12- **Ferrero Doria R, Perez Flores D, Terrer Artes C, et al:** Impact of prostatic benign hyperplasia

- and prostatic inflammation on the increase of prostate specific antigen levels. *Actas Urol Esp* Feb; 21(2): 100-104, 1997
- 13- **Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al:** Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* Aug; 154(2 Pt 1): 407-413, 1995
- 14- **Irani J, Levillain P, Goujon JM, et al:** Inflammation in benign prostatic hyperplasia: Correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* Apr; 157 (4) : 1301-1303, 1997
- 15- **Rodriguez Rodriguez R, Mayayo Dehesa T, Galbis Sanjuan F, et al:** Chronic prostatic inflammation: A confounding factor in the diagnosis of prostatic cancer: *Arch Esp Urol Sep*; 49(7): 669-673, 1996
- 16- **Yuan JJ, Coplen DE, petros JA, et al:** Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography ,and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 147: 810-814, 1992
- 17- **Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, et al:** Effects of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 42: 3, 1993
- 18- **Klomp MLF, Hendrikx AJM, Keyzer JJ:** The effect of transrectal ultrasonografi (TRUS) including digital rectal examination (DRE) of the prostate on the level of PSA.*Br J Urol* 73:71-74, 1994
- 19- **McAleer JK, Gerson LW, McMahon D, et al:** Effect of digital rectal exam (and ejaculation) on serum prostate-specific antigen after twenty-four hours. *Urology* 41: 2, 1993
- 20- **Hughes HR, Penny MD, Rayan PG, et al:** Serum Prostatic specific antigen: In vitro stability and the effect of ultrasound rectal examination in vivo. *Ann Clin Biochem* 24 (suppl 1): 206, 1987
- 21- **Hagood PG, Parra RO, Rauscher JA:** Nontraumatic elevation of prostate-specific antigen following cardiac surgery and extracorporeal cardiopulmonary bypass. *J Urol* 152: 2043, 1994
- 22- **Prostate-Specific Antigen:** The best Prostatic Tumor Marker; *The Urologic clinics of North America*, May: 284, 1997
- 23- **Hasui Y, Marutsuka K, Asada Y, et al:** Relationship between serum prostate-specific Antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 25: 91, 1994