

SELİM PROSTAT HİPERPLAZİLİ HASTALARDA SELEKTİF ALFA-1 RESEPTÖR BLOKERLERİNİN SERUM TOTAL VE SERBEST PROSTAT SPESİFİK ANTİJEN (PSA) DÜZEYİ İLE SERBEST/TOTAL PSA ORANI ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECT OF SELECTIVE ALPHA-1 RECEPTOR BLOCKERS ON SERUM TOTAL, FREE AND FREE/ TOTAL PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN LEVELS IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

BOZLU M., ÇAYAN S., AKBAY E., ERDEM E., DORUK E., ULUSOY E.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, MERSİN

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, benin prostat hiperplazili (BPH) hastalarda doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosinin serum total, serbest ve serbest/total prostat spesifik antijen (PSA) oranlarına etkilerini incelemektir.

Bu prospektif çalışmaya, semptomatik BPH nedeniyle doksazosin 4 mg/gün (n: 25), terazosin 5 mg/gün (n: 26), alfuzosin 3x2.5 mg/gün (n: 26), tamsulosin 0.4 mg/gün (n: 20) alan ya da izlem (n: 17) protokolüne alınan 114 hasta dahil edildi. Bu beş gruptaki hastada, tedavi öncesi ve tedavi sırasında serum total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranları karşılaştırıldı. Ayrıca her grupta tedavi öncesi ve tedavi sırasında serbest/total PSA oranı $\leq$ %20 olan hastaların sayıları karşılaştırıldı.

Bütün gruplarda tedavi sırasındaki total ve serbest PSA değerleri tedavi öncesine göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, total ve serbest PSA'daki en fazla düşüş terazosin grubunda gözlemlendi (sırasıyla %16 ve %23.5). Tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki serbest/total PSA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Gruplardaki tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki serbest/total PSA oranı $\leq$ %20 olan hasta sayıları arasında fark gözlemlenmedi.

Selektif alfa-1 reseptör blokerleri serum total, serbest ve serbest/total PSA oranlarını değiştirmemektedir. Çalışmamız, doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin kullanan BPH' lı hastalarda, rutininde serum total ve serbest PSA ölçümlerine gerek olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Serum prostat spesifik antijen, benin prostat hiperplazisi, selektif alfa-1 reseptör blokerleri

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the effect of doxazosin, terazosin, alfuzosin and tamsulosin on serum total and serum free prostate specific antigen (PSA) levels and the ratio of free to total PSA in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

In this prospective study, we included 114 men with symptomatic BPH who had been receiving 4 mg/day of doxazosin (n: 25), 5 mg/day of terazosin (n: 26), 3x2.5 mg/day of alfuzosin (n: 26), 0.4 mg/day of tamsulosin (n: 20) or no therapy (watchful waiting, n: 17). Serum total, free, and free/total PSA levels were compared from pre-treatment to post-treatment among the five groups. We also compared the number of patients with PSA percentage of $\leq$ 20 during the therapy and before the treatment among the groups.

In all groups, although the mean post-treatment total and free serum PSA levels were lower than pretreatment levels, the difference was not statistically significant. The terazosin group had the highest decreasing in post-treatment serum total and free PSA levels (16% and 23.5%, respectively), but it was not statistically different between the groups. However, the mean percent free PSA was not significantly different in the groups compared before treatment and during the treatment. The number of patients with percent PSA $\leq$ 20 was not significantly different before the treatment and post-treatment among the groups.

Selective alpha-1 receptor blockers do not appear to alter serum total, free, and percent free PSA levels. Our study demonstrates that serial measurement of total and free PSA is not necessary in BPH patients treated with doxazosin, terazosin, alfuzosin and tamsulosin.

Key Words: Serum prostate specific antigen, benign prostatic hyperplasia, selective alpha-1 receptor blockers

GİRİŞ

Prostat spesifik antijen (PSA), prostatın epitel hücrelerinden üretilen ve prostat kanserinin erken tanısında kullanılan belirleyicilerden biridir^{1,2}. Prostat kanseri ayırıcı tanısındaki özgüllük ve duyarlılığının kısıtlı olması nedeniyle, PSA'nın yararlılığını artırmak için PSA dansitesi, PSA artış hızı, yaşa özgü PSA düzeyleri ve prostat hacmine özgü PSA gibi kavramlar kullanılmaktadır³. Son yıllarda serumdaki ölçülebilir PSA'nın serbest ve kompleks olmak üzere iki formda olduğu tespit edilmiş ve serbest/total PSA oranının prostat kanseri ayırıcı tanısında daha kıymetli olduğu gösterilmiştir⁴⁻⁶.

Serum PSA değeri çok değişik faktörlerden etkilenebilmektedir⁷. Bu etkenlerden bazıları da medikal ajanlardır⁸. Benin prostat hiperplazisi (BPH) nedeniyle medikal tedavi planlanan hastalarda, en sık kullanılan ajanlar selektif alfa-1 reseptör blokerleridir. BPH'lı hastalarda selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin serum PSA düzeyine etkilerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Özellikle terazosin'in serum total PSA değerini düşürdüğü gösterilmiştir⁹. Selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin, serum total PSA üzerine etkileriyle ilgili çalışmaların değişik sonuçlarının yanı sıra; serbest PSA üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla selektif alfa-1 reseptör blokeri kullanan BPH'lı hastaların total ve serbest PSA değerlerinin hangi sıklıkta taranması gerektiği hakkında çeşitli görüşler ortaya çıkmaktadır^{10,11}. Ayrıca bilgilerimize göre, selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin serum total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranlarını karşılaştıran ve ülkemizde yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada BPH'lı hastalarda selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin serum total ve serbest PSA ile serbest/total PSA oranlarına etkileri incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya, Mart 2000 ile Mayıs 2001 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Prostat Hastalıkları Polikliniği'ne BPH'ya bağlı üriner sistem semptomları (sık idrara çıkma, noktüri, idrara başlama güçlüğü, idrar sonu damlaması, acil işeme hissi, mesanede tam boşalmama hissi, id-

rar akımında zayıflık ve IPSS skorunun 7'ye eşit ya da büyük olması) nedeniyle başvuran ve 50 yaş üzerindeki 114 erkek hasta dahil edildi. Olguların hepsi yaş, tedavi süresi, parmakla rektal muayene, IPSS (Türk Prostat Sağlık Konseyi Semptom Skoru), yaşam kalitesi (QOL), tam idrar analizi, idrar kültürü, kan biyokimyası, maksimal idrar akım hızı (Qmax), transrektal ultrasonografi ile prostat hacmi ve ultrasonografi ile işeme sonrası artık idrar hacmi (PMR) yönünden değerlendirildi. Olgular izlem (n:17), doksazosin 4 mg/gün (n:25), terazosin 5 mg/gün (n:26), alfuzosin 3x2.5 mg/gün (n:26) ya da tamsulosin 0.4 mg/gün (n:20) olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Tedavi öncesinde ve tedaviye devam ederken serumda total PSA ve serbest PSA değerleri ölçülerek (Immunoassay electrochemiluminocence, Alexis, Germany) serbest/total PSA oranları hesaplandı. Her grupta tedavi sırasındaki PSA'ya ait bu parametrelerin tedavi öncesi değerlere göre değişim farkları ve değişim oranları hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi devam ederken serbest/total PSA ≤ %20 olan hasta sayıları belirlendi. PSA değeri 4-10 ng/ml olan ve/veya parmakla rektal muayenede şüpheli olan hastalara tedavi öncesinde transrektal ultrasonografi ile prostat biyopsisi yapılarak prostat kanseri ekarte edildi. Çalışmadan çıkarılma kriterleri, daha önce ülkemizde BPH'da alfa reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarla aynıydı¹²⁻¹⁴.

İstatistiksel Değerlendirme: Bulgular ortalaması ± standart deviasyon (SD) olarak tanımlandı. Hastaların tedavi gruplarına göre yaş, tedavi süresi, IPSS, QOL, Qmax, prostat hacmi ve PMR değerlerinin karşılaştırılması "One way Anova" testiyle, tedavi öncesi ve tedavi sürerken elde edilen total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranlarının karşılaştırılması "One way Anova ve eşleştirilmiş t" testleriyle, tedaviye devam ederken elde edilen total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranlarının tedavi öncesine göre değişim farkları ve değişim oranlarının karşılaştırılması "One way Anova ve bağımsız t" testleriyle, her tedavi grubunda tedavi öncesi ve tedavi sürerken saptanan serbest/total PSA oranı ≤ %20 olan hastaların oranlarının karşılaştırılması "chi-square" testiyle yapıldı. p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların tedavi gruplarına göre yaş, tedavi süresi, IPSS, QOL, Qmax, prostat hacmi ve PMR değerleri tablo 1'de gösterilmiştir. İzlem grubundaki hastaların IPSS, QOL değerleri diğer tedavi gruplarından daha düşükken, Qmax değerleri diğer tedavi gruplarından daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Bunun dışındaki özellikler yönünden gruplar arasında fark gözlenmedi.

İzlem, doksazosin, terazosin, alfuzosin ya da tamsulosin grubunda olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sırasındaki total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (tablo 2, $p > 0.05$). Tedavi gruplarına göre total PSA ve serbest PSA'nın tedavi öncesi değerlere göre değişim oranları tablo 3'te gösterilmiştir. Tüm gruplarda tedavi sırasında total ve serbest PSA, tedavi öncesine göre azalma gösterdi. En fazla azalış total PSA'da %16 ve serbest PSA'da %23.5 olarak terazosin grubunda görülmesine rağmen; gruplar arasında total ve serbest PSA'nın değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sırasında serbest/total PSA $\leq$ %20 olan hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (tablo 4, $p > 0.05$).

	<i>İzlem</i> (n: 17)	<i>Doksazosin</i> (n: 25)	<i>Terazosin</i> (n: 26)	<i>Alfuzosin</i> (n: 26)	<i>Tamsulosin</i> (n: 20)
Yaş (yıl)	55.4±7.2	59.9±7	56.6±8.9	59.3±9.4	56.6±8.9
Tedavi süresi (ay)	10.8±6.2	13.8±6.3	14±4.8	11.8±6.4	12.4±4.6
IPSS	7.5±0.8*	14±4.4	15.1±4.8	14.1±3.4	15.1±4.8
QOL	2.2±0.7*	3.4±1	3.4±0.8	3.2±0.8	3.4±0.8
Qmax (ml/sn)	22.2±10.6*	13.8±4.3	14.8±5.9	12.3±3	14.8±5.9
Prostat hacmi (cc)	32.1±13.5	32.8±14.6	30.1±8.6	30.3±15.2	30.1±18.6
PMR (ml)	37.7±15	49.2±20.9	48.7±38.4	42.4±18	38.7±28

Tablo 1. Hastaların tedavi gruplarına göre yaş, tedavi süresi, IPSS, QOL, Qmax, prostat hacmi ve PMR değerlerinin karşılaştırılması (* $p < 0.001$)

	Tedavi öncesi			Tedavi sırasında		
	tPSA	sPSA	% sPSA	tPSA	sPSA	% sPSA
İzlem	1.38±0.8	0.43±0.2	35±14	1.18±0.6	0.37±0.1	35±12
Doksazosin	1.51±1.4	0.45±0.3	33±13	1.34±1.1	0.35±0.2	30±11
Terazosin	1.25±0.9	0.34±0.2	28±11	1.05±0.6	0.26±0.1	27±12
Alfuzosin	1.11±0.6	0.33±0.2	33±17	1±0.5	0.29±0.1	31±14
Tamsulosin	2.14±1.5	0.51±0.2	28±12	1.84±1.2	0.4±0.1	36±13

Tablo 2. Tedavi gruplarına göre total PSA (tPSA), serbest PSA (sPSA) ve serbest/total PSA oranlarının (% sPSA) karşılaştırılması ($p > 0.05$).

	Değişim oranı (%)	
	tPSA	sPSA
İzlem	- 14.4±2.5	- 13.9±4.2
Doksazosin	- 11.2±3.2	- 22.2±5.4
Terazosin	- 16.±4.1	- 23.5±6.2
Alfuzosin	- 9±2.6	- 12.1±2.4
Tamsulosin	- 14±4.3	- 21.5±5.1

Tablo 3. Tedavi gruplarına göre total PSA (tPSA) ve serbest PSA (sPSA) değerlerinin bazal değerlere göre değişim oranlarının karşılaştırılması ($p > 0.05$).

	Serbet/total PSA $\leq$ %20	
	Tedavi öncesi no/toplam (%)	Tedavi sırasında no/toplam (%)
İzlem	2/17 (11.7)	1/17 (5.9)
Doksazosin	1/ 25 (4)	4/25 (16)
Terazosin	8/26 (30.8)	6/26 (23.1)
Alfuzosin	5/26 (19.2)	4/26 (15.4)
Tamsulosin	4/20 (20)	5/20 (25)

Tablo 4. Tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve tedavi sırasında serbest/total PSA $\leq$ %20 olan hasta sayılarının karşılaştırılması ($p > 0.05$)

TARTIŞMA

Bir serin proteaz olan PSA, prostatta epitel hücreleri tarafından üretilmektedir. Prostatı büyümüş olan olgularda epitelyal kitlenin artması ve özellikle prostat kanserinde lokal doku hasarı ile sistemik dolaşıma katılımı nedeniyle serum

PSA seviyesi yükselmektedir. Her ne kadar kansere özgü olmasa da, serumda PSA tayini prostat kanserinin taramasında ve erken tanısında sık kullanılan bir yöntemdir^{1,2}.

Prostat kanserinin ayırıcı tanısındaki verimliliğini artırmak için PSA dansitesi, PSA artış hızı, yaşa özgü PSA düzeyleri ve prostat hacmine özgü PSA gibi kavramlar kullanılmıştır. Son yıllarda, sistemik dolaşımdaki ölçülebilir PSA'nın temel olarak serbest ve kompleks olmak üzere iki formda bulunduğu tespit edilmiş, serbest/total PSA oranının prostat kanseri ayırıcı tanısında önemli bir yeri olduğu bildirilmiştir⁴⁻⁶.

PSA çok değişik faktörlerden etkilenebilmektedir. Serum PSA değerini yükselten en sık prostat hastalıkları prostatit, BPH ve prostat kanseridir. BPH saptanan hastalarda değişik nedenlere bağlı olarak PSA değeri yükselebilmektedir¹⁵. Prostat biyopsisi, sistoskopi, transrektal ultrasonografi ve parmakla rektal muayenenin de serum PSA değerini değişik derecelerde etkilediği bilinmektedir⁷. LH-RH agonistleri veya anti-androjen kullanan hastaların serum PSA değeri dramatik bir şekilde düşmektedir. Ayrıca PC SPES içeren bitkisel ilaçların da PSA'yı düşürdüğü bildirilmiştir. Bu nedenle PSA değerlendirmesi yapılırken, hastaların aldığı ilaçların dikkatle sorgulanması gerekmektedir⁸.

BPH'lı hastalarda finasterid tedavisi sırasında serum PSA değeri %50 civarında düşüş göstermektedir. Bu hastalarda gerçek PSA değerinin hesaplanması için, hastaların PSA değerinin 2 katı alınmaktadır^{16,17}. Finasteridin serum serbest ve total PSA düzeyini düşürdüğü, fakat serbest/total PSA oranını değiştirmedeği gösterilmiştir¹⁸. Bu nedenle finasterid kullanan hastalarda PSA takibi prostat kanserini maskeleyemekte ve emin olarak kullanılmaktadır^{19,20}.

BPH'nın medikal tedavisinde sık kullanılan ajanlardan biri de selektif alfa-1 reseptör blokerleridir. BPH'lı hastalarda, selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin serum PSA değerlerine etkileriyle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin kullanan BPH'lı hastalarda total PSA düşüş göstermiş, fakat istatistiksel olarak tedaviye başlamadan önceki değerlerden farklı bulunmamıştır. Ülkemizde de BPH'lı hastalarda selektif alfa-1 reseptör blokeri kullanımıyla ilgili çok merkezli

çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların hepsinde tedavi öncesi serum total PSA değerleri olmasına rağmen, çok az bir kısmında tedavi sırasındaki PSA değerleri bildirilmiştir. BPH'lı hastalarda Altay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, doksazosin kullananların total PSA değeri 9 aylık takiplerde 3.1 ng/ml'den %29'luk bir artışla 4 ng/ml'ye yükselmiştir²¹. Çalışmamızda doksazosin kullanan hastaların ortalama tedavi süresi 13.8 ay olup, total PSA değerleri %11.2 düşüş göstermiş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Koçak ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli çalışmada, alfuzosin kullanan BPH'lı hastalarda tedavi öncesi 2.7 ng/ml olan total PSA, 12 haftalık tedavi sırasında 2.39 ng/ml'ye düşmüştür¹². Bu %11.4'lük düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da alfuzosin kullanan hastalarda ortalama tedavi süresi 11.8 ay olmasına rağmen total PSA düşüş oranı %9 olup, Koçak ve arkadaşlarının sonuçlarından farklı değildir. Bulgularımız doksazosin ve alfuzosin kullanan BPH'lı olgularda, total PSA'nın rutin dışında takibinin gereksiz olduğu fikrini desteklemektedir.

Ülkemiz dışında yapılan çalışmalarda selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin total PSA düzeyini etkilemediği bildirilmektedir. Lepor'un çalışmasında 13 haftalık tamsulosin tedavisi alan BPH'lı hastalarda total PSA etkilenmemiştir²². Son yıllarda, terazosin kullanan BPH'lı hastalarda total PSA'nın değişimiyle ilgili tartışmalı yayınlar mevcuttur. Hastaların 1 yıllık takibinde serum total PSA düzeyinin %26 düşüş gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir⁹. Brown ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, total PSA'nın bazal değeri 1.8 ng/ml olup %26'luk düşüş 0.47 ng/ml'ye karşılık gelmektedir. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlıysa da, bu düşüş serum PSA'nın biyolojik varyasyonlarıyla da açıklanabilmektedir. Nitekim Brawer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, terazosin kullanan BPH'lı hastaların 1 yıllık takibinde total PSA' da düşüş izlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır¹⁰. Ayrıca Roehrborn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, BPH'lı hastalarda 12 haftalık terazosin tedavisinde, serum PSA'nın etkilenmediği gösterilmiştir²³. Bizim çalışmamızda da terazosin kullanan grupta total PSA değeri 14 aylık tedavi sürecinde 1.25 ng/ml'den 1.05 ng/ml'ye düşmüştür. Selektif al-

fa-1 reseptör blokeri kullanan olgular içerisinde total PSA'daki en yüksek düşüşü %16'lık oranla terazosin kullananlarda görmemize rağmen, bu değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Çalışmamız terazosin kullanan BPH'lı olgularda da total PSA'nın rutin dışı takip edilmesinin gereksiz olduğunu düşündürmektedir.

BPH'lı hastalarda serbest PSA'nın selektif alfa-1 reseptör blokerlerinden ne derecede etkilendiğini gösteren çok az sayıda çalışma mevcuttur¹¹. Keetch ve arkadaşları, 20 aylık terazosin tedavisi alan BPH'lı olgulardaki serbest PSA ve serbest/total PSA değerlerinin izlem grubundan farklı olmadığını göstermişlerdir. Tedaviye başlamadan önceki serbest ve total PSA değerleri bilinmediği için, bu çalışma yeterli bilgi vermemektedir. Çalışmamızda ek olarak tedaviye başlamadan önceki serbest PSA değerleri de incelenmiştir. Doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin kullanan BPH'lı olgularımızda serbest PSA düşüş göstermiş, fakat bu düşüş istatistiksel olarak tedaviye başlamadan önceki değerlerden farklı bulunmamıştır.

Serbest PSA'nın ülkemizdeki kullanımıyla ilgili yapılan çalışmada total PSA değeri 0-3.9 ng/ml aralığında iken serbest/total PSA oranı <0.15 olduğu durumlarda prostat kanseri saptanan hastaların oranı binde beş olarak bulunmuştur²⁴. Erözenci ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma, pahalı bir test olan serbest PSA'nın sadece total PSA değeri 4-10 ng/ml olan hasta grubunda bakılmasının anlamlı olduğunu vurgulamaktadır. Çalışmamızda doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin kullanan BPH'lı hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası serbest PSA değerleri ve serbest/total PSA oranları değişmemektedir. Ayrıca tedavi sırasında serbest/total PSA oranı $\leq$ %20 olan hastaların sayıları, tedavi sırasında da değişmemiştir. Bu durumda çalışmamız, ülkemiz koşullarında, ek tanı üstünlüğü sağlamayan serbest PSA'nın gereksiz yere istenmemesi gerçeğinin, selektif alfa-1 reseptör blokeri kullanan hastalar için de geçerli olduğunu göstermektedir.

Bilgilerimize göre ülkemizde yapılan ve değişik selektif alfa-1 reseptör blokerlerinin total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranlarına etkilerini karşılaştıran yayınlanmış bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamız doksazosin, terazosin, alfuzosin ve tamsulosin kullanan BPH'lı has-

talarda, total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA değerlerinin tedaviyle değişmediğini ve selektif alfa-1 reseptör blokeri kullanan hastalar arasında bu parametrelerin çok farklı olmadığını vurgulamaktadır. Bulgularımız selektif alfa-1 reseptör blokerleriyle tedavi edilen BPH'lı olgularda, rutinin dışında total ve serbest PSA çalışılmasının ülkemiz koşullarında hem gereksiz hem de pahalı olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al:** Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324: 1156-1161, 1991.
- 2- **Oesterling JE:** Prostate-specific antigen: A critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145: 907-923, 1991.
- 3- **Türkeri L, Baltacı S, Kırkalı Z ve ark:** Ürogenital tümörler. *Temel Üroloji* (Göğüş O, Anafarta K, Bedük Y, Arkan N, ed). Ankara, Güneş Kitabevi. 647-829, 1998.
- 4- **Christensson A, Björk T, Nilsson O et al:** Serum prostate-specific antigen complexed to α 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 150: 100-105, 1993.
- 5- **Luderer AA, Chen YT, Soriano TF et al:** Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves diagnosis performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology*, 46: 187-194, 1995.
- 6- **Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL et al:** Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA*, 274: 1214-1220, 1995.
- 7- **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.
- 8- **Carroll P, Coley C, McLeod D et al:** Prostate-specific antigen best practice policy-part I: Early detection and diagnosis of prostate cancer. *Urology*, 57: 217-224, 2001.
- 9- **Brown JA, Peterson DD, Lieber MM and Oesterling JE:** Terazosin and finasteride both lower the serum prostate-specific antigen (PSA) level in men with benign prostatic hyperplasia (BPH). *J Urol*, 155: 424A, 1996.
- 10- **Brawer MK, Lin DW, Williford WO et al:** Effect of finasteride and/or terazosin on PSA: Results of VA cooperative study #359. *Prostate*, 1: 234-239, 1999.

- 11- **Keetch DW, Andriole GL, Ratliff TL and Catalona WJ:** Comparison of percent free prostate-specific antigen levels in men with benign prostatic hyperplasia treated with finasteride, terazosin, or watchful waiting. *Urology*, 50: 901-905, 1997.
- 12- **Koçak T, Tellaloğlu S, Cüreklibatır İ ve ark:** Benin (selim) prostat hiperplazisinde alfuzosin (2,5 mgx3) kullanımının etkinliği ve güvenilirliği: Türkiye klinik çalışması (çok merkezli çalışma). *Türk Üroloji Dergisi*, 27: 336-344, 2001.
- 13- **Tekin A, Özen H, Çalışır V ve ark:** Orta şiddetli semptomatik BPH'da selektif α 1-bloker ile tedavi: 12 haftalık prospektif doksazosin çalışması. *Türk Üroloji Dergisi*, 24: 276-282, 1998.
- 14- **Çetinkaya M, Ulusoy E, Çiçekli R ve ark:** Benin prostat hiperplazisinin medikal tedavisinde finasterid ve doksazosin. *Üroloji Bülteni*, 8: 97-100, 1997.
- 15- **Tarhan F, Cangüven Ö, Şensu S ve ark:** Benin prostat hiperplazili olgularda serum prostat spesifik antijen düzeyinde artışa neden olabilecek histopatolojik faktörler. *Üroloji Bülteni*, 10: 167-170, 1999.
- 16- **Guess HA, Gormley GJ, Stoner E and Oesterling JE:** The effect of finasteride on prostate specific antigen: review of available data. *J Urol*, 155: 3-9, 1996.
- 17- **Gormley GJ, Ng J, Cook T et al:** Effect of finasteride on prostate-specific antigen density. *Urology*, 43: 53-59, 1994.
- 18- **Pannek J, Marks LS, Pearson JP et al:** Influence of finasteride on free and total serum prostate specific antigen levels in men with BPH. *J Urol*, 159: 449-453, 1998.
- 19- **Oesterling JE, Roy J, Agha A et al, for the Finasteride PSA Study Group:** Biologic variability of prostate-specific antigen and its usefulness as a marker for prostate cancer: Effect of finasteride. *Urology*, 51: 58-63, 1998.
- 20- **Andriole GL, Guess HA, Epstein JI et al, for the PLESS Study Group:** Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Urology*, 52: 195-202, 1998.
- 21- **Altay B, İlbey Ö, Günaydın G ve ark.:** Benin prostat hiperplazisinin medikal tedavisinde doksazosin ve finasteridin kombine kullanımı. *Türk Üroloji Dergisi*, 26: 479-483, 2000.
- 22- **Lepor H:** Phase III multicenter placebo-controlled study of tamsulosin in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 51: 892-900, 1998.
- 23- **Roehrborn CG, Oesterling JE, Olson PJ et al:** Serial prostate specific antigen measurements in men with clinically benign prostatic hyperplasia during a 12-month placebo controlled study with terazosin. *Urology*, 50: 556-561, 1997.
- 24- **Erözenci NA, Yalçın V, Önder AU ve ark:** Serbest PSA'nın gereksiz kullanımı ve maliyeti. *Türk Üroloji Dergisi*, 27: 129-132, 2001.