



# Total Prostat Spesifik Antijen <10 ng/mL Olan Hastalarda Prostat Kanseri Teşhisinde Prostat Spesifik Antijen Dansitesi Daha mı Önemlidir?

*Is Prostate Specific Antigen Density more Important than in the Diagnosis of Prostate Cancer in Patients with a Total Prostate Specific Antigen Value <10 ng/mL?*

Dr. Soner Çoban<sup>1</sup>, Dr. Muhammet Güzelsoy<sup>1</sup>, Dr. Ali Rıza Türkoğlu<sup>1</sup>, Dr. Ünal Kurtoğlu<sup>2</sup>, Dr. Dursun Ünal<sup>1</sup>,  
Dr. Noyan Can Akdur<sup>3</sup>, Dr. Sedat Öner<sup>1</sup>, Dr. Murat Demirbaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>2</sup>Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

<sup>3</sup>Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Bursa, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Prostat Spesifik Antijen (PSA) yüksekliği nedeniyle transrektal prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların histopatolojik sonuçları olan Benign Prostat Hiperplazi (BPH), BPH+Kronik Prostatit ve Prostat Kanseri (PCa) grupları arasında PSA, PSA dansitesi ve prostat volümleri arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011 ve Aralık 2013 tarihleri arasında alt üriner sistem semptomları (AÜSS) nedeniyle Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve prostat iğne biyopsisi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi ve toplam 504 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, serbest PSA, total PSA, serbest/total PSA oranları, prostat volümleri, PSA dansiteleri ve patoloji sonuçları incelendi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre BPH, BPH+Kronik Prostatit, PCa olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 309 (%61,3) hasta BPH, 2. grupta 104 (%20,6) hasta BPH+kronik prostatit, 3. grupta 91 (%18,1) hasta ise PCa mevcuttu. PSA>10 ng/mL olan, atipik küçük asiner proliferasyon, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grupların serum total PSA, serbest PSA, serbest/total PSA oranları, yaş, prostat volümleri ve PSA dansiteleri arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş, total PSA, serbest PSA ve prostat volümleri, free/total PSA ve PSA dansitesi sırasıyla şu şekildeydi (62,71±7,72 yaş (40-79), 6,30±2,27 ng/mL; 1,65±0,69 ng/mL; 61,22±29,09 mL; 0,23±0,10; 0,12±0,06). Her üç grupta yaşlar benzerdi. Prostat volümleri ve PSA dansiteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık varken (p<0,001, p=0,01), yaş, total PSA, serbest PSA ve serbest/total PSA oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,1, p=0,34, p=0,58, p=0,31).

## Summary

**Objective:** To retrospectively investigate the prostate specific antigen (PSA) level, PSA density and prostate volume in benign prostate hyperplasia (BPH), BPH+Chronic Prostatitis and Prostate Adenocarcinoma (PCa) patients undergoing transrectal prostate needle biopsy due to increased PSA values.

**Materials and Methods:** The records of the patients who presented to Şevket Yılmaz Education and Research Hospital's Urology outpatients between January 2011 and December 2013 with lower urinary system symptoms and underwent prostate needle biopsy were reviewed and a total of 504 patients included in the study. The age, free PSA, total PSA, free/total PSA ratio, prostate volume, PSA density and pathology result were evaluated for each patient. The patients were divided into 3 groups as BPH, BPH + Chronic Prostatitis, and PCa. There were 309 (61.3%), 104 (20.6%) and 91 (18.1%) patients in the three groups respectively. Patients in whom PSA levels were >10 ng/mL and in whom small atypical acinar proliferation and high grade prostatic intraepithelial neoplasia were present were excluded. The relation between serum total PSA, free PSA, free/total PSA ratio, age, prostate volume and PSA density of the groups were evaluated.

**Results:** The mean values for age, total PSA, free PSA, prostate volume, free/total PSA and PSA density were respectively as follows: 62.71±7.72 (range 40-79) years, 6.30±2.27 ng/mL; 1.65±0.69 ng/mL; 61.22±29.09 mL; 0.23±0.10; 0.12±0.06. The ages were similar in the three groups. There was a statistically significant difference between the groups for prostate volume and PSA density (p<0.001, p=0.01) while there were no significant differences for age, total PSA, free PSA and free/total PSA ratio (p=0.1, p=0.34, p=0.58, p=0.31 respectively).

## Özet

**Sonuç:** Aynı yaş grubunda BPH, Kronik Prostatit ve PCa'sı olan hastaların prostat volümleri ve PSA dansitesi arasında belirgin fark saptanmıştır. Bu nedenle PSA<10 ng/mL olan hastalar da PSA dansitelerinin daha aktif kullanılarak gereksiz biyopsilerin önlenilebileceği sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat Spesifik Antijen (PSA), PSA dansitesi, prostat volümü, transrektal prostat iğne biyopsisi

## Giriş

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH), Kronik Prostatit (KP) ve Prostat Kanseri (PCa) terimleri histolojik tanımları ifade etmekle birlikte meydana getirdikleri prostat volüm artışı idrar yaparken zorlanma, sık idrara gitme, dizüri, noktüri gibi depolama ve boşaltım semptomlarına neden olarak erkeklerde büyük oranda hastaneye başvuru sebebinin oluşturmaktadırlar. Bu hastalıkları birbirinden ayırmak için en kesin yöntem patolojik tanı olmasına rağmen hangi hastaya biyopsi yapılacağına karar vermek, bu kararı verirken gereksiz biyopsi ve komplikasyonlarından kaçınmak önemlidir.

Prostat Spesifik Antijen (PSA) ilk olarak Wang ve ark. tarafından bulunmuş ve prostata özgü bir protein olması nedeniyle BPH ile PCa ayırımı için klinik kullanımı zamanla artmıştır (1). Buna rağmen PSA kansere spesifik olmadığı için sadece PSA yüksekliği ile biyopsi kararı vermek doğru değildir. Bu nedenle artmış PSA değerlerine sahip hastalarda prostat kanseri ile prostatın selim hastalarının ayrı tanımasında PSA'nın tanı değerini artırmak amacıyla çeşitli metodlar ileri sürülmüştür. Bunlar hastanın yaşı, Parmakla Rektal Muayene (PRM), prostat volümü, PSA Dansitesi (PSAD), serbest/total PSA (f/tPSA) oranlarıdır (2).

Kronik prostatit prevalansı 50 yaş altı erkeklerde %11,5 ve 50 yaş üzerinde %8,5 olarak tespit edilmiş (3). KP tanısı PSA yüksekliği ile başvuran hastalarda BPH ve PCa'dan sonraki en fazla histolojik tanıdır (4).

PCa tanısında en önemli tümör markeri PSA'dır. PSA'nın tanı alanındaki etkileyici sonuçlarına rağmen gereksiz yere yapılan biyopsi sayısının azımsanamayacak kadar çok olduğu bir gerçektir.

Bizde bu çalışmada retrospektif olarak biyopsi yapılan hastaların histopatolojik tanılarından yola çıkarak serum tPSA, fPSA, f/tPSA, PSAD ve prostat volümleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve PSA'nın tanı alanındaki etkinliğini arttırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2011-Aralık 2013 tarihleri arasında, alt üriner sistem yakınmalarıyla, Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran ve Transrektal İğne Biyopsisi (TRİB) yapılan 1556 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, tPSA, fPSA, prostat volümleri ve patoloji sonuçları değerlendirildi. PSA düzeyi (2,5-10 ng/mL) arasında olan ve/veya normal olmayan parmak ile rektal inceleme bulgusu nedeniyle 10 kadran transrektal prostat iğne biyopsi (TRİB) yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. TRİB sonucu atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi (HGPN) olan hastalar, 5-α redüktaz inhibitörü veya

## Summary

**Conclusion:** There was a significant difference for prostate volume and PSA density values between the BPH, Chronic Prostatitis and PCa groups of similar age. We therefore concluded that unnecessary biopsies might be prevented by using the PSA density value more actively in patients with a PSA value <10 ng/mL.

**Key Words:** Prostate Specific Antigen (PSA), PSA density, prostate volume, transrectal prostate needle biopsy

fitoterapötik ilaç alanlar ve transuretral cerrahi girişim yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca aktif idrar yolu enfeksiyonu, son 15 günlük süre içerisinde üretral kateterizasyon uygulanan, bağışıklık sistemini baskılayan medikal tedavi alan, antikoagülan tedavisi alan, PSA>10ng/mL olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Çalışma kriterlerine uyan 504 hasta çalışma kapsamına alındı.

Hastaların prostat volümleri Transrektal Ultrason (TRUS) ile prostatın 3 boyutu ölçülerek elipsoid formülle hesaplandı (Prostat volüm=yükseklik x genişlik x uzunluk x 0,52). Serum PSA düzeyleri ise Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMLA) metoduyla ölçüldü.

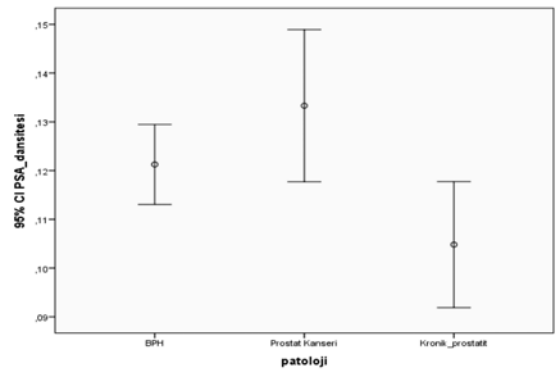
### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık) ve analitik (Kolmogorow-Smirnow testi) kullanılarak incelendi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Hastaların yaşları normal dağılım gösterdiğinden her üç grup arasındaki farklılıklar One-way ANOVA testi ile incelendi. fPSA, total PSA, prostat volümü, f/tPSA oranı ve PSAD'si normal dağılıma uymadığından gruplar arası karşılaştırmalar non-parametrik Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapıldı. P<0,05 olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastalar patoloji sonuçlarına göre BPH, BPH+KP ve PCa olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Birinci grupta 309 (%61,3) hasta BPH, 2. grupta 104 (%20,6) hasta BPH+ KP, 3. grupta 91 (%18,1) hasta ise PCa mevcuttu (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaş, tPSA, fPSA, prostat volümleri, f/tPSA ve PSAD sırasıyla şu şekildeydi (62,71±7,72 yıl (40-79), 6,30±2,27 ng/mL; 1,65±0,69 ng/mL;



Şekil 1. Üç grubun prostat spesifik antijen dansitesi diagramı

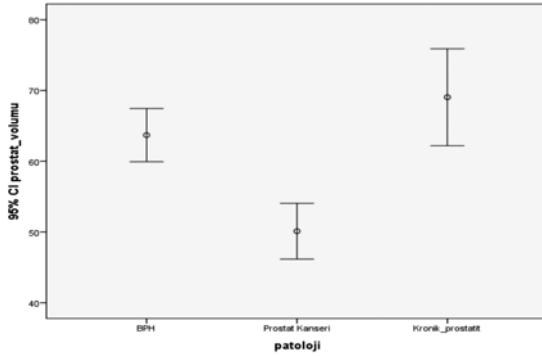
61,22±29,09 mL; 0,23±0,10; 0,12±0,06). Her üç grupta yaşlar benzerdi (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen her 3 gruptaki hastaların yaş (p=0,1), fPSA (p=0,58), tPSA (p=0,34), ve f/tPSA oranları (p=0,31) arasında fark yok iken prostat volümleri (p<0,001) ve PSAD (p=0,01) arasında anlamlı farklılık izlendi (Tablo 1). PCa'lı hasta grubunda PSAD (Şekil 1) diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Prostat volümü ise PCa'lı (Şekil 2) hasta grubunda anlamlı derecede düşüktü.

## Tartışma

Benign Prostat Hiperplazi terimi prostat bezi içinde stromal-glanduler hiperplazi gelişmesi durumunun histolojik olarak tanımıdır. Dünya genelinde 60-70 yaşlarında %55 histolojik BPH görülürken, 85 yaşında bu oran %90'lardaydı (5). BPH'nin etiyojisi tam açıklanamamıştır. Fakat seks hormonları, androjenler ve östrojenlerin BPH gelişiminde önemli rol oynadığı görülmektedir (6).

Prostatit, tüm yaş ve etnik orijindeki erkeklerin %10-14'ünü etkileyen bir hastalıktır (7,8). Ayrıca 50 yaşın altındaki en sık ürolojik tanıdır ve yılda yaklaşık 2 milyon muayene başvurusuna sebep olmaktadır (9). Kronik prostatitte histolojik bulgular nonspesifiktir. Enflamatuvar reaksiyon akut prostatite göre daha fokal ve daha az yoğunudur. Ek olarak asiniler çevresinde, içinde ve stromada



Şekil 2. Üç grubun prostat volümü diagramı

plazma hücreleri, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu tipiktir (10). Bizim çalışmamızda histolojik olarak PCa tanısı olmamasına rağmen hem BPH hemde BPH+KP hasta grubunda serum PSA ve prostat volümü düzeyini yüksek tespit ettik. Her iki hasta grubunda yüksek serum PSA düzeyleri, sayıca artan asinus epitel hücrelerinin fazla PSA üretmesi ve fizyolojik bariyerin yıkılmasıyla ilişkili olabilir. Yine bizim çalışmamıza paralel olarak prostat kanseri bulunmayan hastalardaki PSA yüksekliğinde en önemli etkenlerin prostatın volümü artışı ve inflamasyonu olduğu bildirilmiştir (11). Öte taraftan kronik prostatitli hasta grubunda görülen serum PSA düzeylerindeki yükselme inflamatuvar süreçle birlikte glandüler hücreler tarafından PSA üretiminin artması fizyolojik bariyerin yıkılması ve vasküler permeabilite artışıyla açıklanabileceği düşünüldü. Ayrıca BPH ve KP+BPH grupların da f/tPSA oranı bakıldığında sırasıyla 0,23, 0,23 olarak; PSAD ise 0,12, 0,10 olarak tespit ettik. Bu da literatürle uyumluydu. Prostat kanseri ABD'de genel olarak erkeklerde, Avrupa'da ise yaşlı erkeklerde en sık görülen kanser türüdür (12,13). Erkeklerde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (12). Prostat kanseri tanısında TRUS eşliğinde biyopsi altın standart olarak kabul edilmekte olup, güvenli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (14). Her ne kadar altın standart olsada hastanın tolere etmesindeki sıkıntılar, enfeksiyon ve kanama gibi komplikasyonlar nedeniyle gereksiz biyopsiden kaçınılmaya çalışılmaktadır. Bu nedenle gereksiz biyopsilerden kaçınmak için çeşitli araştırmacı gruplar tarafından öngörü nomogramları geliştirilmiştir. Bu nomogramlar oluşturulurken, yaş, ırk, aile öyküsü, PRM, PSA, PSAD ve TRUS bulguları gibi değişkenler temel alınmaktadır (15,16).

Çalışmamızdaki tüm hastaların PSA değerleri 2,5-10 ng/ml arasındadır ve prostat kanseri oranımız %18,1 olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında tPSA değerinin her zaman BPH, PCa ayırımı için yeterli olmadığı görülmektedir (17). Bizim verilerimiz de bu sonucu desteklemektedir.

Parmakla rektal muayenede şüpheli bulguları olan hastalarda biyopsi uygulanırken muayene bulguları şüpheli olmayan fakat PSA değeri 10 ng/mL üzerinde olan hastalarda prostat kanseri saptama olasılığı %50'ye yakındır (18). Fakat PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan ve PRM'sinde şüpheli bulguları olmayan

Tablo 1. Grupların yaş, free prostat spesifik antijen, toplam PSA, prostat volümü, f/tPSA, prostat spesifik antijen dansitesi ve patoloji sonuçlarına ait verilerin istatistiksel analiz sonuçları

	BPH	Prostat Kanseri	Kronik Prostatit	p değeri
Yaş	62,17±7,58	64,01±8,04	63,19±7,73	0,1
Free PSA	1,38±0,73	1,23±0,59	1,37±0,63	0,58
Toplam PSA	6,42±2,24	6,03±2,51	6,19±2,13	0,34
Prostat Volümü	63,69±30,84	45,73±10,41	69,05±30,76	<0,001
Free/Toplam PSA	0,23±0,11	0,21±0,08	0,23±0,10	0,31
PSA Dansitesi	0,12±0,06	0,13±0,06	0,10±0,05	0,01
Patoloji sonuçları	309 (61,3)	91 (18,1)	104 (20,6)	

PSA: Prostat spesifik antijen, PSAD: Prostat spesifik antijen dansitesi, BPH: Benign prostat hiperplazisi

hastalarda prostat kanseri belirleme oranını arttırmak ile gereksiz biyopsi oranını azaltmak arasında bir ikilem oluşmaktadır. Serbest PSA oranı, PSA düzeyi 4-10 ng/mL'de, biyopsi kararını vermede yardımcı olurken gereksiz biyopsi oranını azaltmayı sağlamayı amaçlamaktadır (19,20). f/tPSA oranı PSA ölçümünün özgüllüğünü arttırabilir ve benign-malign prostat hastalıkları ayırımında yardımcı olabilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarının da f/tPSA oranı eşik değeri arttırıldığına daha fazla prostat kanseri olgusu yakalanırken daha fazla sayıda gereksiz biyopsi yapılmaktadır (18). Bunun tersi olarak eşik değeri azaltıldığında ise gereksiz biyopsi oranı azaltılırken daha az sayıda prostat kanseri saptanabilmektedir (18). Buna paralel olarak Catalona ve ark. tarafından yapılan 773 hastalık çalışma sonucunda PSA değeri 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda eşik değeri %25 olarak alınan serbest PSA oranı ile kanserlerin %95'i saptanırken gereksiz biyopsi oranı %20 azaltılabilmektedir (21). Bizim çalışmamız da PCa grubunda f/tPSA oranı 0,21 olarak saptandı. Bu değer tPSA oranının 10ng/mL altında olduğumuzdan dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Eğer tPSA<0,20 ng/mL altında alındığında bu değer %16 düşüğünü tespit ettik.

Prostat kanseri veya BPH'ne bağlı PSA artışını ayırt etmek için kullanılan PSA parametrelerinden biri de PSAD'dir (22). PSAD ise PCa'nın BPH'ye göre her bir prostat hacim ünitesi başına dolaşıma daha fazla PSA salgılaması temeline dayanmaktadır. PCa'da PSAD artmaktadır (22). PSAD önemini vurgulayan Ghafoori ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada PSAD kullanımının prostat kanserinin teşhisinde PSA'nın etkinliğini arttırdığını saptamışlardır (23). Buna paralel olarak Catalona ve ark. da PSA 4-10 ng/mL arasında olan hastalarda PSAD 0,15 kestirim değeri alınarak yapılan biyopsilerde kanserlerin %50'ye yakınının saptanabileceğini bildirmişlerdir (21). Böylece gereksiz biyopsi almakta kaçınılabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmada tPSA değeri 3 grup arasında anlamlı olmasa da PCa grubunda daha düşük olmasına rağmen PCa grubunda prostat volümü anlamlı olarak düşük ve PSAD ise anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu nedenin başlıca sebepleri arasında PSA<10 ng/mL alınması, PCa grubunda prostat volümünün düşüklüğü ayrıca PCa grubunun toplam gleason patern skoru ve tümör yüzdesinin düşüklüğü olduğunu düşünmekteyiz (PCa grubundaki hastaların patolojisi incelendiğinde tüm hastaların tümör yüzdesi olmamasına rağmen toplam gleason patern skoru verileri (%6'sının 2+3: 5, %60'ının 3+3: 6, %14'ünün 3+4: 7 ve kalan %14'ü ise 8 ile 10 arasındaydı). Bizim çalışmamıza paralel olarak Chen ve ark.'nın çalışmasında BPH grubunun ortalama prostat hacmi 42,81±18,15 ml, prostat kanseri grubunun ise 32,75±10,76 ml olarak ölçülmüş ve prostat hacminin bu iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu saptanmıştır (24). Bunun sonucunda da her üç grupta da tPSA<10ng/mL altında olan hastalarda f/tPSA'ları arasında fark yok iken PSAD'leri arasında fark olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak çalışmada histopatolojik olarak prostat ca tanısı konan hastalarda prostat volümünün, BPH'li ve KP'li hastalara göre anlamlı olarak daha düşük saptanırken PSAD'sinin de daha yüksek saptadık. Bu nedenle tPSA<10ng/mL olan hastalar da f/tPSA'dan ziyade PSA dansitesinin daha aktif kullanılarak gereksiz biyopsiden kaçınılabileceği sonucuna ulaştık.

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle etik kurul onayı alınmamıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hasta onayı alınmamıştır.

**Konsept:** Soner Çoban

**Dizayn:** Soner Çoban, Ünal Kurtoğlu, Noyan Can Akdur, Sedat Öner

**Veri Toplama veya İşleme:** Soner Çoban, Muhammet Güzelsoy, Ali Rıza Türkoğlu, Ünal Kurtoğlu, Dursun Ünal, Noyan Can Akdur

**Analiz veya Yorumlama:** Soner Çoban, Muhammet Güzelsoy, Sedat Öner, Murat Demirbaş

**Literatür Arama:** Soner Çoban, Ali Rıza Türkoğlu, Muhammet Güzelsoy, Murat Demirbaş

**Yazan:** Soner Çoban

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarların finansal desteği yoktur.

## Kaynaklar

1. Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama, M, et al. Prostate antigen: A new potential marker for prostate cancer. *Prostate*1981;2:89-96.
2. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
3. Nickel JC, Downey J, Hunter D, et al. Prevalence of Prostatitis Like Syndromes in a Population Based Study Using the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index. *J Urol* 2001;165:842-845.
4. Porcaro AB, Novella G, Molinari A, et al. Prostate Volume Index and Chronic Inflammation of the Prostate Type IV with Respect to the Risk of Prostate Cancer. *Urol Int*. 2015;94:270-285.
5. Ziada A, Rosenblum M, Crawford ED. Benign prostatic hyperplasia: an overview. *Urology* 1999;53(3 Suppl 3a):1-6.
6. Oesterling JE. Benign prostatic hyperplasia. Medical and minimally invasive treatment options. *N Engl J Med* 1995;332:99-109.
7. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, et al. Epidemiology of prostatitis in Finnishmen: Apopulation- based cross sectional study. *BJU Int* 2000;86:443-448.
8. Nickel JC, Downey J, Hunter D, et al. Prevalence of prostatitis like symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001;165:842-845.
9. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, et al. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998;159:1224-1228.
10. Meares EM. Prostatitis and related disorders. Campbell's urology Seventh Edition Vol 1. Philadelphia; WB Saunders company 1991 p. 615-630.
11. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, et al. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-413.
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
13. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al: Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2013. pii: S0959-8049(13)00842-3.
14. Taş M, Kaygısız O, Inal G, et al. Comparison of patient comfort and complications of transrectal ultrasonography guided prostate biopsies using 16 and 18 gauge needles. *J Urol* 2005;31:119-122.
15. Kalra P, Togami J, Bansal B S G, et al. A neurocomputational model for prostate carcinoma detection. *Cancer* 2003;98:1849-1854.

16. Garzotto M, Hudson RC, Peters L, et al. Predictive modelling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels  $\leq 10$  ng/mL. *Cancer* 2003;98:1417-1422.
17. 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* 1991;324:1156-1161.
18. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, et al. Analysis of percent free prostate specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(6A Suppl):55-61.
19. Marley GM, Miller MC, Kattan MW, et al. Free and complexed prostate specific antigen serum ratio to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1996;48(6A Suppl):16-22.
20. Reissigl A, Klocker H, Pointner J, et al. Usefulness of the ratio free/total prostate specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening. *Urology* 1996;48(6A Suppl):62-66.
21. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percent age of free PSA to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: A prospective multicenter clinical trial. *JAMA* 1998;279:1542-1547.
22. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1993;20:653-663.
23. Ghafoori M, Varedi P, Hosseini SJ, et al. Value of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in detection of prostate cancer in an Iranian population of men. *Urol J* 2009;6:182-188.
24. Chen CS, Wang SS, Li JR, et al. PSA density as a better predictor of prostate cancer than percent-free PSA in a repeat biopsy. *J Chin Med Assoc* 2011;74:552-555.