

محدوده مرجع ویژه سن برای آنتی‌ژن سرمی اختصاصی پروستات (PSA) در مردان ایرانی

چکیده

غلامرضا پورمند^{*۱}

محسن آیتی^۲، علی رازی^۳

علی‌اکبر کرمی^۴، رشید رمضانی^۵

آیت احمدی^۶، پروین اکبری اسبق^۷

راحیل مشهدی^۱، شادی پورمند^۸

- ۱- مرکز تحقیقات ارولوژی، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۲- گروه ارولوژی-انکولوژی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۳- گروه ارولوژی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۴- گروه ارولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
- ۵- معاونت بیماری‌های غیرواگیر، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.
- ۶- مرکز توسعه تحقیقات، بیمارستان سینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۷- گروه قلب کودکان، بیمارستان ولیعصر (عج) مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
- ۸- دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام‌خمینی (ره)، میدان حسن‌آباد، بیمارستان سینا. تلفن: ۰۲۱-۶۶۳۴۸۵۶۰-۱
E-mail: gh_pourmand@yahoo.com

مقدمه

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های سراسر جهان می‌باشد که بروز متفاوتی در میان اقوام و جمعیت‌های مختلف دارد.^۱ سرطان پروستات در استرالیا و نیوزلند، شمال آمریکا و غرب اروپا بیشترین شیوع، در شرق اروپا و آفریقا شیوع متوسط و در آسیا کمترین شیوع (سه تا هشت مورد در هر صد هزار مرد در سال) را دارد. فاکتورهای مسئول

دریافت: ۱۳۹۳/۰۸/۰۴ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۱/۲۵ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۴/۱۵

زمینه و هدف: آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، بهترین مارکر برای تشخیص زودهنگام سرطان پروستات می‌باشد. از آنجایی که سن و نژاد از جمله عوامل تأثیرگذار بر سطح PSA می‌باشند، تعیین محدوده مرجع وابسته به سن PSA در هر جامعه، برای افزایش میزان کارایی آزمون PSA ضروری می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی توزیع نرمال TPSA (Total PSA) و FPSA (Free PSA) و تعیین محدوده مرجع مختص سن PSA در مردان ایرانی بوده است.

روش بررسی: در این پژوهش مقطعی، ۱۰۲۰ مرد به ظاهر سالم با محدوده سنی ۵۰ تا ۷۹ سال که از مرداد ۱۳۹۰ تا اردیبهشت ۱۳۹۲ به بیمارستان شهید رجایی استان قزوین مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بدین‌منظور پس از جداسازی سرم از خون این افراد، سطح سرمی FPSA و TPSA با استفاده از کیت‌های تجاری اندازه‌گیری و محدوده مرجع PSA در هر گروه سنی مشخص شد.

یافته‌ها: میانگین سنی افراد مورد مطالعه $61/03 \pm 7/5$ سال و سطح سرمی PSA (95th percentile) در گروه سنی ۵۰-۵۹ سال، $3/6$ ng/ml، در گروه سنی ۶۰-۶۹ سال، $5/7$ ng/ml و در گروه سنی ۷۰-۷۹ سال $6/8$ ng/ml تعیین شد. ارتباط سطح سرمی TPSA ($r=0/2$, $P<0/001$) و FPSA ($r=0/22$, $P<0/001$) با سن معنادار بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه، وجود ارتباط بین سطح PSA با سن را نشان داد. همچنین مشخص شد که محدوده مرجع مختص سن PSA به‌دست‌آمده در این پژوهش، با سایر نژادها متفاوت بوده و فقط مخصوص مردان ایرانی می‌باشد. بنابراین استفاده از محدوده مرجع ویژه برای سن PSA به‌دست‌آمده در این پژوهش، می‌تواند با کاهش روش‌های تشخیصی غیرضروری و تشخیص زودهنگام سرطان پروستات، حساسیت و دقت تست PSA را در مردان ایرانی افزایش دهد.

کلمات کلیدی: آنتی‌ژن ویژه پروستات، سرطان پروستات، سن، ایران.

تفاوت در بروز این سرطان هنوز به‌طور کامل مشخص نمی‌باشند.^۲ در ایران سرطان پروستات یکی از علل عمده مرگ‌ومیر محسوب می‌شود^۳ و پس از سرطان پوست و معده سومین سرطان شایع مردان (۹/۴٪) از کل سرطان‌های مردان) و ششمین سرطان شایع در هر دو جنس می‌باشد.^۴ آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، یک مارکر توموری برای تشخیص سرطان پروستات است که در حال حاضر بهترین مارکر در دسترس برای تشخیص زودهنگام سرطان گفته‌شده

زمینه‌ای) با محدوده سنی ۵۰ تا ۷۴ سال که از مرداد ۱۳۹۰ تا اردیبهشت ۱۳۹۲ برای انجام معاینات روتین، به بیمارستان شهید رجایی استان قزوین مراجعه نمودند و برای ورود به مطالعه رضایت داشتند، پس از دریافت رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. پس از تکمیل پرسشنامه حاوی داده‌های عمومی و دموگرافیک مانند وضعیت تأهل، استعمال دخانیات، سابقه سرطان پروستات، ابتلا به عفونت فعال ادراری برای این افراد، افرادی که سابقه ابتلا به سرطان پروستات داشتند و یا مبتلا به عفونت مجاری ادراری بودند از مطالعه خارج شدند. ۱۰۲۰ فرد باقیمانده در مطالعه به سه گروه سنی ۵۹-۵۰، ۶۹-۶۰ و ۷۹-۷۰ سال تقسیم شدند.

در نهایت از تمام این افراد نمونه خون وریدی گرفته شد و سطوح TPSA و FPSA در سرم هر نمونه توسط روش Enzyme Linked Fluorescent Assay (ELFA) و کیت VIDAS (bioMerieux, Marcy l'Etoile, France) در دستگاه آنالیزر مارکرهای توموری (Mini Vidas, bioMerieux, France) اندازه‌گیری شد. نمونه‌های کنترل کیفی براساس دستور کار کیت وارد آزمایش شدند. لازم به یادآوری است که این پژوهش، توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب شد.

توصیف متغیرهای کمی با استفاده از میانگین و انحراف معیار انجام شد. در مواردی که توزیع متغیرها غیر نرمال بود از میانه و چارک‌ها برای توصیف داده‌ها استفاده شد. همچنین متغیر سن گروه‌بندی شد و توصیف متغیرهای اصلی پژوهش بر اساس این گروه‌بندی انجام شد. برای سنجش ارتباط بین متغیرهای کمی از نمودار نقطه‌ای، ضریب همبستگی پیرسون و آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) استفاده شد. در تمام آنالیزها $P < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد. برای تحلیل داده‌ها از SPSS software, version 21 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد مورد مطالعه $61/03 \pm 7/5$ سال بود. ۳۶۲ نفر (۳۵/۵٪) بین ۵۰ تا ۵۹ سال، ۳۳۶ نفر (۳۲/۹٪) بین ۶۰ تا ۶۹ سال و ۳۲۲ نفر (۳۱/۶٪) بین ۷۰ تا ۷۹ سال بودند. میانگین (SD) FPSA در جمعیت مورد مطالعه (۰/۶) $0/47$ ، میانگین TPSA، (۲/۰۵) $1/56$ و

می‌باشد.^۲ اهمیت سنجش (Total prostate-specific antigen (TPSA)، Free prostate-specific antigen (FPSA) و نسبت این دو آنتی‌ژن (F/TPSA) به‌عنوان مارکرهای توموری در ارزیابی خطر بروز سرطان پروستات به‌طور کامل مشخص می‌باشد.^{۷-۵} از جمله عوامل تأثیرگذار بر سطح PSA، سن و نژاد می‌باشد.^{۹ و ۸}

همچنین مشخص شده است که در جوامعی که از نظر نژادی یکسان هستند، سطح PSA می‌تواند متأثر از نوع رژیم غذایی و محیط زندگی افراد متفاوت باشد.^{۱۰} بنابراین تعیین محدوده مرجع ویژه برای سن PSA (Age-specific PSA reference ranges) در جوامع مختلف می‌تواند با افزایش میزان تشخیص سرطان در مردان جوان‌تر و نیز کاهش میزان بیوپسی‌های منفی در افراد مسن‌تر، حساسیت و دقت آزمون PSA را افزایش دهد.^{۱۱-۱۳} اولین بار Oesterling و همکارانش در مطالعه خود Age-specific PSA cutoffs را در مردان سفیدپوست آمریکایی تعیین کردند و با استفاده از این محدوده مرجع، تشخیص سرطان را در مردان جوان سفیدپوست افزایش دادند.^{۱۲}

Reissigl و همکارانش نیز با تعیین Age-specific PSA cutoffs توانستند میزان بیوپسی و تشخیص سرطان را در گروه سنی ۵۹-۴۵ سال ۸٪ افزایش داده و میزان بیوپسی در مردان مسن‌تر را ۲۱٪ کاهش دهند.^{۱۳} بنابراین ارزش Age-specific PSA cutoffs مختص هر جامعه، در تشخیص سرطان پروستات، بهتر از میزان کنونی PSA (4 ng/ml) (PSA cutoff point) می‌باشد.^{۱۴} پژوهش‌های مشابهی در کشورهای مختلف مانند کره،^{۱۵} ژاپن،^{۱۶} چین،^{۱۷} تایوان،^{۱۸} اردن^{۱۹} و در سیاه‌پوستان آمریکایی^{۱۸} به‌منظور تعیین Age-specific PSA cutoffs انجام شده است و در هر مطالعه با استفاده از میزان مرجع PSA به‌دست‌آمده مربوط به همان جامعه، میزان دقت و اختصاصیت آزمون PSA برای تشخیص سرطان، افزایش یافته است.

هدف از این مطالعه بررسی میزان PSA مختص سن در مردان ایرانی به‌ظاهر سالم در محدوده سنی ۵۰ تا ۷۴ سال، به‌منظور دستیابی به محدوده مرجع مختص سن PSA برای افزایش حساسیت و دقت آزمون PSA در مردان ایرانی بوده است.

روش بررسی

در این پژوهش مقطعی، تعداد ۱۲۰۰ مرد سالم (فاقد بیماری

بررسی ارتباط بین TPSA و FPSA با سن، نشان داد که ارتباط معناداری بین سطح سرمی TPSA ($r=0/2, P<0/001$) و FPSA ($r=0/22, P<0/001$) با سن وجود داشت (شکل‌های ۱ و ۲). به عبارتی دیگر با افزایش سن، سطح سرمی TPSA و همچنین FPSA افزایش می‌یابد. همچنین در گروه سنی ۵۹-۵۰ سال، ۱۴ نفر (۳/۶۷٪) در گروه سنی ۶۹-۶۰ سال، ۴۱ نفر (۱۲/۲٪) و در گروه سنی ۷۹-۷۰ سال ۳۸ نفر (۱۱/۸٪) TPSA بیشتر از 4 ng/ml (Normal PSA cutoff point) داشتند.

همچنین ارتباط بین سطح سرمی TPSA با فاکتورهای دموگرافیک و بالینی افراد مورد مطالعه، از جمله قومیت افراد، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پروستات، دیابت، استعمال دخانیات و الکل مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج این آنالیزها، بین سطح سرمی PSA و مصرف الکل ($P=0/017$)، استعمال دخانیات ($P<0/001$) و سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پروستات ($P=0/014$)، ارتباط معناداری دیده شد.

میانگین F/TPSA، (۰/۲۲) (۰/۳۹) بود. داده‌های آمار توصیفی سطوح FPSA و TPSA در مردان نرمال ایرانی در هر گروه سنی در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است که تفاوت معناداری بین سطح TPSA ($P<0/001$) و همچنین سطح FPSA ($P<0/001$) در گروه‌های سنی مختلف وجود داشت. کمترین میانگین TPSA (۱/۱۵) و FPSA (۰/۳۶) مربوط به کوچکترین گروه سنی (۵۹-۵۰ سال) و بیشترین میانگین TPSA (۱/۸۵) و FPSA (۰/۵۸) مربوط به بزرگترین گروه سنی (۷۹-۷۰ سال) بود.

با توجه به جدول ۱، حد بالای نرمال سطح PSA (95th percentile) با افزایش سن افزایش یافت (از $3/6 \text{ ng/ml}$ در گروه سنی ۵۹-۵۰ سال تا $6/8 \text{ ng/ml}$ در گروه سنی ۷۹-۷۰ سال). با توجه به این مقادیر، محدوده مرجع برای گروه سنی ۵۹-۵۰ سال، $0-3/6 \text{ ng/ml}$ ، برای گروه سنی ۶۹-۶۰ سال، $0-5/7 \text{ ng/ml}$ و برای گروه سنی ۷۹-۷۰ سال، $0-6/8 \text{ ng/ml}$ بود.

جدول ۱: میانگین سطح سرمی TPSA در مردان نرمال ایرانی

گروه سنی (سال)	تعداد	میانگین (\pm SD)	۰/۲۱	۰/۳۹	۰/۶۶	۱/۳	۳/۶	۰/۹۸	۱/۳۳	P*
۵۰-۵۹	۳۶۲	۱/۱۵(۱/۷۱)	۰/۲۱	۰/۳۹	۰/۶۶	۱/۳	۳/۶	۰/۹۸	۱/۳۳	
۶۰-۶۹	۳۳۶	۱/۷(۲/۱۷)	۰/۱۹	۰/۴۵	۰/۹۱	۱/۹۵	۵/۷	۱/۴۷	۱/۹۴	<0/001
۷۰-۷۹	۳۲۲	۱/۸۵(۲/۲)	۰/۲۲	۰/۵۴	۱/۱۲	۲/۲۳	۶/۸	۱/۶۱	۲/۰۹	

SD: Standard Deviation, PSA: Prostate-Specific Antigen

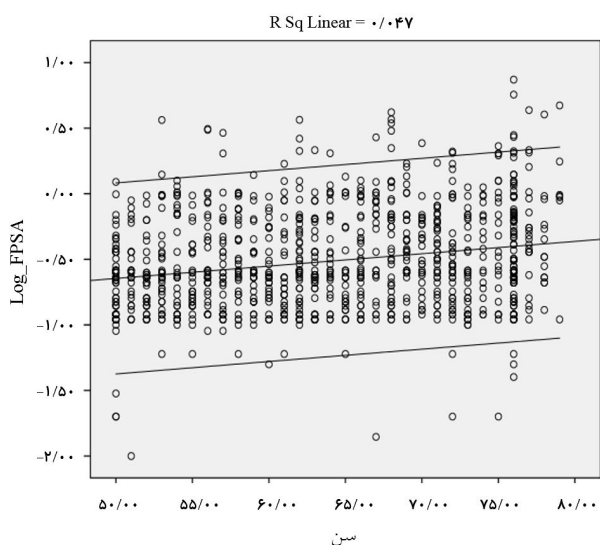
* از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) استفاده شد. $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: میانگین سطح سرمی FPSA در مردان نرمال ایرانی

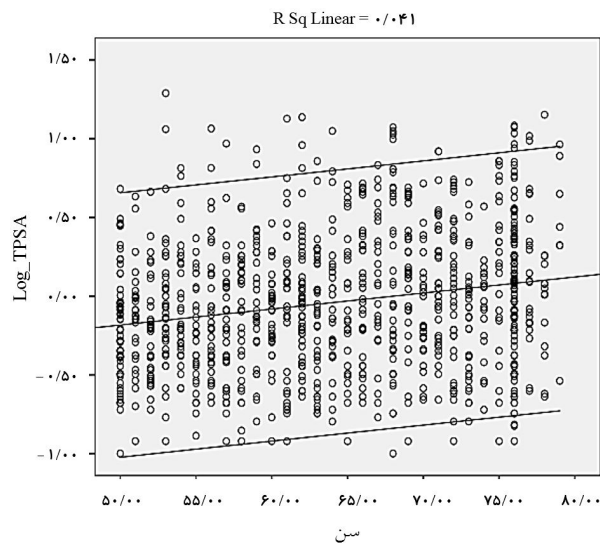
گروه سنی (سال)	تعداد	میانگین (\pm SD)	۰/۱۱	۰/۱۴	۰/۲۳	۰/۳۸	۰/۹۹	۰/۳۱	۰/۴	P*
۵۰-۵۹	۳۶۲	۰/۳۶(۰/۴۱)	۰/۱۱	۰/۱۴	۰/۲۳	۰/۳۸	۰/۹۹	۰/۳۱	۰/۴	
۶۰-۶۹	۳۳۶	۰/۴۹(۰/۵۷)	۰/۱۱	۰/۱۶	۰/۲۶	۰/۶۴	۱/۲۷	۰/۴۲	۰/۵۵	<0/001
۷۰-۷۹	۳۲۲	۰/۵۸(۰/۷۸)	۰/۱۱	۰/۱۹	۰/۳۱	۰/۵۸	۲/۰۳	۰/۴۹	۰/۶۶	

SD: Standard Deviation, PSA: Prostate-Specific Antigen

* از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) استفاده شد. $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.



شکل ۲: ارتباط بین سطح سرمی FPSA با سن در مردان سالم ایرانی و حدود ۹۵٪ آن ($r=0.22, P<0.001$)



شکل ۱: ارتباط بین سطح سرمی TPSA با سن در مردان سالم ایرانی و حدود ۹۵٪ آن ($r=0.2, P<0.001$)

بحث

Oesterling و همکارانش محدوده مرجع مختص سن PSA را در مردان سفیدپوست آمریکایی تعیین کردند.^{۱۱} پس از مطالعه گفته شده، پژوهش‌های مشابهی در جمعیت‌های مختلف انجام شد و متفاوت بودن نتایج حاصل از این پژوهش‌ها، نیاز به تعیین محدوده مرجع PSA را در هر جامعه اثبات کرد.^{۱۵-۱۸}

برای مقایسه تفاوت‌های موجود در مقادیر مرجع PSA در جوامع مختلف، نتایج این پژوهش‌ها در جدول ۳ نشان داده شده است. در همه جمعیت‌های مورد بررسی در جدول گفته شده همانند مطالعه ما، سطح PSA با افزایش سن افزایش می‌یابد. همچنین نتایج پژوهش ما، مانند سایر پژوهش‌ها، به علت وجود تفاوت در میزان نرمال PSA با سایر جوامع، نشان‌دهنده نیاز به تعیین محدوده مرجع وابسته به سن PSA، در جوامع مختلف با نژادهای متفاوت می‌باشد. با توجه به داده‌های موجود در این جدول، محدوده مرجع PSA در مطالعه ما در هر سه گروه سنی، کمتر از نژاد آمریکایی - آفریقایی و بیشتر از سایر جمعیت‌ها (به غیر از نژاد آمریکایی - آسیایی) می‌باشد.

لازم به یادآوری است، سطح مرجع PSA در نژاد آمریکایی - آسیایی در گروه سنی ۶۹-۷۰ و ۷۹-۷۰ سال نزدیک به نتایج به دست آمده در مطالعه ما می‌باشد. به منظور تفسیر بالینی این نتایج می‌توان گفت، میزان PSA در مردان ایرانی معنی بالینی متفاوتی با همان

سرطان پروستات به یک معضل مهم سلامت عمومی در جهان تبدیل شده است.^{۱۰} با توجه به اینکه شیوع این سرطان در دهه‌های گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است، در حال حاضر یکی از شایعترین بدخیمی‌ها در سراسر جهان به حساب می‌آید.^۱ سرطان پروستات در ایران سومین سرطان احشایی شایع و هفتمین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان می‌باشد.^{۱۹} تفاوت‌های گسترده‌ای در میزان بروز سرطان پروستات در میان اقوام و جمعیت‌های مختلف گزارش شده است.^{۲۰} میزان بروز این سرطان در ایران کمتر از کشورهای غربی است ولی به هر حال در مقایسه با کشورهای آسیای شرقی، قابل توجه می‌باشد.^{۲۱}

براین اساس دستیابی به روش‌های دقیق‌تر برای تشخیص به موقع و سریع سرطان پروستات می‌تواند به کاهش عوارض این بیماری در جوامع کمک کند. آزمون PSA یک روش کلینیکی مفید برای تشخیص سرطان پروستات در مراحل اولیه و ارزیابی مناسبی برای پاسخ به درمان می‌باشد.^۹ از آنجایی که سطح PSA تحت تأثیر فاکتورهای مختلفی از جمله سن و نژاد افراد قرار می‌گیرد، تعیین میزان مرجع مختص سن PSA در هر جامعه می‌تواند منجر به افزایش دقت و حساسیت آزمون PSA شود.^{۱۰،۲۲}

جدول ۳: محدوده مرجع PSA در جوامع مختلف

صدک ۹۵ (ng/ml)								سن (سال)
کره‌ای ^{۱۵*}	چینی ^{۱۷*}	تایوانی ^{۱۸*}	ژاپنی ^{۱۶*}	عرب ^{۲*}	آمریکایی (سفیدپوست) ^{۱۲*}	آمریکایی-آفریقایی ^{۲۵*}	آمریکایی-آسیایی ^{۲۵*}	ایرانی
۲/۵	۳/۲	۳/۳۲	۳	۱/۶	۳/۵	۴/۴	۴/۵	۳/۶
۳/۹	۴/۳	۵/۰۱	۴	۲/۹	۴/۵	۶/۷	۵/۵	۵/۷
۶/۳	۵/۳۷	۶/۲	۵	۵/۵	۶/۵	۷/۷	۶/۸	۶/۸

* اعداد، منابع پژوهش‌های مطرح‌شده را نشان می‌دهد

PSA مشاهده‌شده در مردان سیاه‌پوست در مقایسه با سفیدپوستان را به سطح بالای تستسترون سرمی نسبت دادند.^{۲۶} از طرف دیگر این احتمال وجود دارد که سطح سرمی PSA می‌تواند تحت تأثیر هایپرپلازی پروستات، انفارکتوس پروستات و هرگونه شرایط غیرنئوپلاستیک قرارگیرد و بدین‌شکل نتایج PSA را دستخوش تغییر قرار دهد.^۶ به‌علت نبود داده‌های یادشده در این مطالعه نمی‌توان تأثیر این عوامل را بر سطح PSA در مردان ایرانی مورد مطالعه قرار داد. لازم به یادآوری است، در مطالعه حاضر ۹/۱۲٪ (۹۳ نفر) از جمعیت مورد بررسی TPSA بالاتر از ۴ ng/ml (Normal PSA cutoff point) داشتند. از آنجایی‌که در مطالعه انجام‌شده توسط Pourmand و همکارانش، مقدار PSA cutoff point در ایران، ۷/۸۵ ng/ml می‌باشد،^{۱۹} بنابراین در پژوهش ما ۲/۴۵٪ (۲۵ نفر) از افراد مورد مطالعه TPSA بالاتر از cutoff point ایران را داشتند.

همان‌طور که در پژوهش‌های انجام‌شده بر روی جمعیت‌های مختلف گزارش شده است، نتایج مطالعه حاضر نیز اثبات‌کننده ارتباط معنادار بین سن و سطح TPSA ($P < 0.001$, $r = 0.2$) و FPSA ($P < 0.001$, $r = 0.22$) بود. برخلاف این دو فاکتور، در این مطالعه ارتباط معناداری بین F/TPSA و سن دیده نشد ($P = 0.42$)، بنابراین شاید بتوان گفت که تغییرات F/TPSA مستقل از تغییرات سن می‌باشد. لازم به یادآوری است در مورد نقش سن بر سطح F/TPSA اختلاف‌نظر قابل‌توجهی وجود دارد.

در برخی پژوهش‌ها افزایش میزان F/TPSA با سن^{۲۸،۲۷} و در برخی دیگر کاهش F/TPSA با سن^{۲۹،۲} گزارش شده است. در بعضی پژوهش‌ها مانند بررسی حاضر و Oesterling نیز ارتباطی بین F/TPSA

میزان PSA در مردان همسن در سایر جمعیت‌ها دارد. به‌عبارت دیگر، در حالی‌که میزان PSA برابر با ۵ ng/ml در مردان ایرانی یا آمریکایی-آسیایی در محدوده سنی ۶۹-۶۰ سال، نرمال محسوب می‌شود، در مردان عرب و یا کره‌ای در همان محدوده سنی با همان میزان PSA، نیاز به بررسی سرطان پروستات وجود دارد. لازم به یادآوری است که در پژوهش‌های انجام‌شده، روش اندازه‌گیری میزان PSA متفاوت می‌باشد. به‌رحال بعید است بتوان تفاوت‌های مشاهده‌شده را به تفاوت در روش اندازه‌گیری و نوع کیت دانست، زیرا در مطالعه Jacobsen و همکارانش، پایداری PSA به‌خصوص در شرایطی که سرم بلافاصله پس از خون‌گیری جمع‌آوری و در شرایط مناسب ذخیره شود، نشان داده شده است.^{۲۲}

همچنین Junker و همکارانش در مطالعه‌ای با مقایسه چهار روش اندازه‌گیری PSA، نشان دادند که تفاوت معناداری در میانگین به‌دست‌آمده برای PSA وجود ندارد.^{۲۳} تفاوت‌های موجود در میزان مرجع PSA را می‌توان با تفاوت‌های ژنتیکی و نژادی که توسط Catalonia و همکارانش توضیح داده شده است، مرتبط دانست.^{۲۴} به‌رحال در برخی پژوهش‌ها مشاهده شده است، سطح PSA در جمعیت‌هایی که از نظر نژادی به یکدیگر نزدیک می‌باشند متفاوت است، به‌عنوان مثال در مردان آسیایی ساکن مناطق مختلف، میزان PSA متفاوت می‌باشد.^{۲۵،۲۶} از این‌رو می‌توان نوع رژیم غذایی و شرایط زندگی افراد دارای زمینه ژنتیکی یکسان را نیز از دلایل تأثیرگذار بر سطح PSA به‌حساب آورد.^{۲۵}

همچنین Rose و همکارانش نشان دادند که سطح تستسترون سرم، می‌تواند بر سطح PSA تأثیرگذار باشد.^{۲۶} از این‌رو آنها سطح بالای

سیاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی سطح سرمی اختصاصی سنی آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA age specific reference value) در گروه‌های مختلف سنی مردان بدون علامت" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۰ به کد ۹۰-۰۲-۴۷-۱۴۱۸۵ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است. نویسندگان این مقاله از زحمات سرکار خانم فریبا حیدری و سرکار خانم بیتا پورمند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

با سن دیده نشد. بنابراین نمی‌توان در مورد ارتباط این دو عامل، نظر قطعی داد و بررسی دقیق این ارتباط نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد. در نهایت، می‌توان گفت سطح PSA تحت تأثیر سن می‌باشد و حد مرجع وابسته به سن PSA در مردان ایرانی با سایر نژادها متفاوت است. با استفاده از میزان مرجع PSA به دست آمده در این پژوهش، می‌توان برخی سرطان‌های پروستات را در مراحل اولیه و قابل درمان شناسایی و از انجام روش‌های تشخیصی غیرضروری جلوگیری کرد و بدین ترتیب حساسیت و دقت تشخیص سرطان پروستات توسط آزمون PSA را در هر گروه سنی افزایش داد.

References

- Sadjadi A, Nooraie M, Ghorbani A, Alimohammadian M, Zahedi MJ, Darvish-Moghadam S, et al. The incidence of prostate cancer in Iran: Results of a population-based cancer registry. *Arch Iran Med* 2007;10(4):481-5.
- Kehinde EO, Mojiminiyi OA, Sheikh M, Al-Awadi KA, Daar AS, Al-Hunayan A, et al. Age-specific reference levels of serum prostate-specific antigen and prostate volume in healthy Arab men. *BJU Int* 2005;96(3):308-12.
- Hosseini M, Seyed Alinaghi S, Ahmoudi M, McFarland W. A casecontrol study of risk factors for prostate cancer in Iran. *Acta Med Iran* 2010;48(1):61-6.
- Ramezani R. Iranian Annual of National Cancer Registration Report. Tehran: Ministry of Health and Medical Education, 2009. [Persian]
- Battikhi MN. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen (PSA) in Jordanian patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:256-60.
- Verbel DA, Heller G, Kelly WK, Scher HI. Quantifying the amount of variation in survival explained by prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res* 2002;8(8):2576-9.
- Seabury CA, Calenoff E, Ditlow C, Bux S, Clarke H, Issa M, et al. Evaluation of a new serum testing method for detection of prostate cancer. *J Urol* 2002;168(1):93-9.
- Tantiwong A, Soontropa S, Sujijjantrarat P, Vanprapar N, Sawangsak L. The prevalence of prostate cancer screening in Thai elderly. *J Med Assoc Thai* 2002;85(4):502-8.
- Khezri AA, Shirazi M, Ayatollahi SM, Lotfi M, Askarian M, Ariafar A, et al. Age specific reference levels of serum prostate-specific antigen, prostate volume and prostate specific antigen density in healthy Iranian men. *Iran J Immunol* 2009;6(1):40-8.
- Lin KJ, Pang ST, Chang YH, Wu CT, Chuang KL, Chuang HC, et al. Age-related reference levels of serum prostate-specific antigen among Taiwanese men without clinical evidence of prostate cancer. *Chang Gung Med J* 2010;33(2):182-7.
- Liu ZY, Sun YH, Xu CL, Gao X, Zhang LM, Ren SC. Age-specific PSA reference ranges in Chinese men without prostate cancer. *Asian J Androl* 2009;11(1):100-3.
- Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-4.
- Reissigl A, Pointner J, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Klocker H, et al. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology* 1995;46(5):662-5.
- Senior K. Age-specific PSA screening better. *Lancet Oncol* 2007;8(5):378.
- Lee SE, Kwak C, Park MS, Lee CH, Kang W, Oh SJ. Ethnic differences in the age-related distribution of serum prostate-specific antigen values: a study in a healthy Korean male population. *Urology* 2000;56(6):1007-10.
- Oesterling JE, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Girman CJ, Guess HA, Masumori N, et al. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy Japanese men: lower values than for similarly aged white men. *Br J Urol* 1995;75(3):347-53.
- He D, Wang M, Chen X, Gao Z, He H, Zhou HE, et al. Ethnic differences in distribution of serum prostate-specific antigen: a study in a healthy Chinese male population. *Urology* 2004;63(4):722-6.
- Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med* 1996;335(5):304-10.
- Pourmand GR, Allameh F, Mohammad K, Dehghani S, Pourmand B, Mehrsai AR, et al. Prostate cancer predicting factors: a preliminary report from Tehran. *Urol J* 2012;9(4):667-72.
- Diokno AC. Epidemiology of prostate cancer. *West J Med* 1998;169(2):111-2.
- Pourmand G, Ramezani R, Sabahgoulian B, Nadali F, Mehrsai A, Nikoobakht M, et al. Preventing Unnecessary Invasive Cancer-Diagnostic Tests: Changing the Cut-off Points. *Iran J Public Health* 2012;41(2):47-52.
- Jacobsen SJ, Klee GG, Lilja H, Wright GL Jr, Oesterling JE. Stability of serum prostate-specific antigen determination across laboratory, assay, and storage time. *Urology* 1995;45(3):447-53.
- Junker R, Brandt B, Zechel C, Assmann G. Comparison of prostate-specific antigen (PSA) measured by four combinations of free PSA and total PSA assays. *Clin Chem* 1997;43(9):1588-94.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-90.
- DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, Ross CA, Berger ER, McLeod DG, et al. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology* 1996;48(2):234-9.

26. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339(8798):887-9.
27. Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC, Subong EN, Gasior GH, Chan DW. 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.
28. Ornstein DK, Smith DS, Humphrey PA, Catalona WJ. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* 1998;159(4):1234-7.
29. Lein M, Koenig F, Jung K, McGovern FJ, Skates SJ, Schnorr D, et al. The percentage of free prostate specific antigen is an age-independent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men. *Br J Urol* 1998;82(2):231-6.
30. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Klee GG, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson PA, et al. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J Urol* 1995;154(3):1090-5.

Age-specific reference ranges of serum prostate-specific antigen in Iranian men

Abstract

Received: 26 Oct. 2014 Accepted: 14 Apr. 2015 Available online: 06 Jul 2015

Gholamreza Pourmand M.D.^{1*}
Mohsen Ayati M.D.²
Ali Razi M.D.³
Aliakbar Karami M.D.⁴
Rashid Ramazani M.D.⁵
Ayat Ahmadi Ph.D.⁶
Parvin Akbari Asbagh M.D.⁷
Rahil Mashhadi M.Sc.¹
Shadi Pourmand M.D.⁸

1- Urology Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Urology-Oncology, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Urology, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4- Department of Urology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

5- Deputy for Non Communicable Diseases of CDC, Iran Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran.

6- Research and Development Center, Sina Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

7- Department of Pediatric Cardiology, Vali-Asr Hospital (Imam Khomeini Hospital complex), Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

8- Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

* Corresponding author: Imam Khomeini St., Hassan Abad Sq., Sina Hospital, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66348560-1
E-mail: gh_pourmand@yahoo.com

Background: Prostate-Specific Antigen (PSA), also known as gamma-seminoprotein or kallikrein-3 (KLK3), is the best marker for early diagnosis of prostate cancer. Since age and race are affecting PSA levels, determining age-specific reference ranges of PSA in every community is necessary for increasing the efficiency rate of PSA. The aim of the present study was to evaluate the normal distribution of total prostate-specific antigen (TPSA) and free prostate-specific antigen (FPSA) and determine age-specific reference ranges of PSA in Iranian men.

Methods: In this cross-sectional study, 1200 normal men with the age range of 50 to 79 referred to Shahid Rajaie Hospital, Qazvin Province in Iran, from 2011 to 2013. After excluding patients with prostate cancer and urinary tract infection, 1020 men were included in this study. Then, their blood samples were collected and after the extraction of serum from blood, serum levels of FPSA and TPSA were measured using commercial kits; the reference range of PSA was specified for each age group and compared with reference ranges of other populations.

Results: The mean age of the patients was 61.03 ± 7.5 years and the mean values of FPSA and TPSA were 0.47 ± 0.6 ng/ml and 1.56 ± 2.05 ng/ml, respectively. PSA serum levels (95th percentile range) in 50 to 59, 60 to 69 and 70 to 79-year age groups were 0-3.6 ng/ml, 0-5.7 ng/ml and 0-6.8 ng/ml, respectively. TPSA ($r = 0.2$, $P < 0.001$) and FPSA ($r = 0.22$, $P < 0.001$) were significantly associated with age. In addition, a significant relationship was found between TPSA serum levels and alcohol consumption ($P = 0.017$), smoking ($P < 0.001$) and family history of prostate cancer ($P = 0.014$).

Conclusion: Findings of the present study showed that PSA levels are correlated with age. It was also revealed that the PSA age-specific reference range obtained in this study is different from other races and is specific to Iranian men. Therefore, age-specific reference ranges of PSA obtained in the present study can increase PSA test sensitivity and specificity by reducing unnecessary diagnostic procedures and early detection of prostate cancer in Iranian men.

Keywords: age, Iran, prostate-specific antigen, prostatic neoplasm.