

Plevral Effüzyonların Ayrımında CA 125, CA 19,9 ve CA 15,3'ün Kullanımı

CA 125, CA 19.9 AND CA 15.3 IN DIFFERENTIATION OF PLEURAL EFFUSIONS

Mukadder SERTER¹, Serir AKTOĞU², Onur Fevzi ERER², Çiğdem YENİSEY¹

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
²İzmir Yenışehir Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi, 9B ve 8B servisleri

ÖZET

Amaç: Günümüzde tümör belirleyiciler olarak tanımlanan ve karbohidrat antijenleri olan CA 125, CA 19,9 ve CA 15,3'ün tek başlarına ve birlikte kullanıldığında plevral effüzyonu olan hastalarda teşhisteki yararlılığının değerlendirilmesi.

Gereç ve yöntem: Ocak-Eylül 2000 tarihleri arasında Yenışehir Göğüs Hastalıkları Hastanesi 9B ve 8B servislerine başvuran ve plevral effüzyon tanısı alan 68 olgu (26 malign ve 42 benign) çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör belirleyiciler IMMULITE I hormon otoanalizöründe kemiluminesans enzim immunometrik yöntem ile BIODPC ticari kitleri yoluyla saptanmıştır.

Bulgular: Bütün gruplarda plevral CA 125 düzeyleri, aynı gruplarda serumda elde edilen değerlerden yüksek bulunmuştur. Malign plöreziye saptanan ortalama plevra CA 125 ve CA 15,3 değerleri, tüberküloz plöreziye saptanan plevra CA 125 ve CA 15,3 düzeylerinden yüksektir.

Sonuç: Bu sonuçlar çeşitli tümör belirleyicilerin hem plevra ve hem de serumda ölçülmesinin malign ve benign orijilerin ayrımında yararlı olabileceğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Tüberküloz, plevral effüzyon, tümör belirleyiciler

SUMMARY

Objective: To evaluate the individual and combined diagnostic utility of tumor markers CA 125, CA 19.9 and CA 15.3 in patients with pleural effusions.

Material and method: Between January-September 2000 a total of 68 patients (26 malignant and 42 benign) applied to the Yenışehir Chest Hospital at the clinics 9B and 8B were diagnosed suffering from pleural effusion. Tumor markers were determined via chemiluminescent enzyme immunometric assay using BIODPC commercial kits in IMMULITE I hormone analyzer.

Results: Pleural CA 125 was found higher in all groups in comparison with their serum value. The mean level of pleural CA 125 and CA 15.3 in malignant pleurisy was significantly higher than that in tuberculous pleurisy.

Conclusions: These results showed that measurement of various tumor markers in both pleura and serum is useful achieving the differential diagnosis of malignant and benign origin.

Key words: Tuberculosis, pleural effusions, tumor markers

Mukadder SERTER

Adnan Menderes Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

09100-AYDIN

Tel: (256) 2253166

Faks: (256) 2120146

e-posta: smukadder@hotmail.com

Bir karbohidrat antijeni (carbohydrate antigen, CA) olan CA 125, tümör ile ilgili bir antijen olup, yüksek

moleküler ağırlıklı (200-250 kd) bir glikoproteindir. Ovaryum adenokarsinomlu hastaların serumlarında

önemli ölçüde yükselmiş CA 125 düzeyleri saptanmakta olup, bu durum sadece bu hastalığa özgül olmayıp, pankreatik karsinom (yaklaşık hastaların %50'si), karaciğer, kolon ve diğer malignitelerde de (%22-32 arasında) önemli ölçüde yükselmiş değerler bildirilmiştir (1-3). Bu testten, sıklıkla plevral veya peritoneal sıvıların ayırılmasında da yararlanılmaktadır (4). CA 19,9 antijeni dokularda başlıca sialo-lakto-N fukopentoz II gangliozid glikolipidinde bulunan bir epitop iken, serumda bulunan CA 19,9 antijeni musinler ile ilgilidir. CA 19,9 tümör ile ilgili bir antijen olup, tümöre spesifik değildir. Normal insan pankreas ve safra katalı hücreleri ve aynı zamanda mide, kolon, endometrial dokular ve tükrük bezi epitelinden sentezlenmektedir (5). CA 15,3 meme kanseri ile ilgili bir antijen ve yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoprotein olup, monoklonal antikor 115D8 ve DF3 ile reaksiyona giren bir epitopa sahiptir. Metastatik meme karsinomu olan hastaların çoğunda yükselmiş değerler saptanmış olmakla birlikte, benign meme hastalıklarında, özellikle benign karaciğer hastalıklarında, ovaryum ve akciğer karsinomlarında yükselmiş düzeyler rapor edilmiştir (6,7). Plörezinin teşhisi için pozitif bir plevral sitoloji yeterli iken, bir tümör belirleyicinin pozitif olması, sadece malignitenin bir göstergesi olabilmektedir. Diğer yandan, akciğer kanserlerinde yeterli sensitivite ve spesifitede tümör ile ilgili herhangi bir antijenin bulunmaması nedeniyle, ruinde CA 125, CA 19,9 ve CA 15,3'ün eleme testi olarak, evrelemede veya hastalığın ilerlemesini değerlendirmede kullanılması önerilmemektedir. Yine de, kanserin erken teşhisinde yeterli kadar hassas değilse de, bir çok tümör belirleyicinin serum konsantrasyonları, malign plörezi için (MP) ilerlemiş evrelerinde olduğu gibi, teşhiste güvenilir bir yardımcıdır (8,9).

Ayrıca, tüberküloz (TB) dünyada en sık olarak ölüme yol açan enfeksiyonlardan biri olup, aynı zamanda plevral effüzyonların (PE) en sık nedenlerinden biridir. Plörezi de plevral dokunun histopatolojik incelemesinin tanı değeri oldukça yüksek olup, %30-75 dolayındadır. TB ve non-tüberküloz plevral effüzyonların ayırıcı tanısında, alışılmadık metodlar ile sonuçta gidilmesinde bazen güçlük çekilebilmekte olup, klinik

olarak önemli bir problem teşkil etmektedir. Plevral effüzyon gelişen ve tüberküloz plörit tanısı almış bir hastanın efektif olarak tedavisinin planı için zamanlama önemli olup, doğru teşhis bilgisine gereksinime duyulmaktadır. Ayrıca, teşhiste kullanılan invaziv prosedürlerin tekrar tekrar uygulanması sonucunda, pozitif sonuçlar elde edilebilmekte ve tanı konması %100'e yakın olabilmekte ise de, bu durum hastalarda hem komplikasyonların ve hem de maliyetlerin artmasına neden olabilmektedir (10-13).

Her ne kadar, TB plevral effüzyonlarda tedavi olmadan, effüzyon aylar içinde yok olabilirse de, teşhiste bir hata yapılması ve tüberküloz plörezi (TBP) düşünülerek tedavi yapılması sonucunda, hastalık ilerleyebilmekte ve hastaların yaklaşık %65'inde diğer organlara yayılmaktadır. Aynı zamanda, mikrobiyolojik inceleme olmadan klinik olarak tanı konulup, hastanın tedavi edilmesi ise, hastanın gereğinden fazla ilaca maruz kalmasına, doğru teşhiste gecikmeye ve potansiyel olarak morbiditenin artmasına neden olmaktadır (13). Bu nedenle, halen TBP olgularında, klinisyene hızlı ve doğru tanı koydurucu ve güvenilir bir klinik belirleyiciye büyük ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, tümör belirleyiciler olarak sınıflandırılan CA 125, CA 19,9 ve CA 15,3'ün değişik plevral effüzyonlarda serumda ve plevrada, tek başlarına ve birbirleri ile kombine olarak kullanıldıklarında teşhisteki yeterlilikleri araştırılmak istenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular: Ocak - Eylül 2000 döneminde İzmir Yenisehir Suat Seren Göğüs Hastalıkları Hastanesi 9B ve 8B servislerine başvuran ve plevral effüzyon tanısı alan 68 olgu (47 erkek ve 21 kadın, ortalama yaş 58 ± 15) çalışmaya dahil edilmiş olup, klinik belirtiler ve semptomlar, demografik veriler ve radyolojik sonuçlar kaydedilmiştir. Transüdalardan, eksüdalardan ayırılmasında Light ve ark. kriterleri kullanılmıştır (14). Buna göre, 56 hastada eksüdatif (EP) özellikle plevral effüzyon saptanmıştır. Eksüdatif örneklerin 26'sı (%38) malign plörezi (MP) tanısı almış olup, 12 hasta (%18) parapnömatik plevral effüzyon (PP) ve 18 hasta (%26) TBP olarak değerlendirilmiştir. Kontrol gru-

hemi 10'u erkek ve 5'i kadın (ortalama yaş 33 ± 7) ADÜ Tıp Fakültesi Hastanesi laboratuvarlarında çalışan, tümüyle sağlıklı personel oluşturmuştur.

Örneklerin toplanması ve işlenmesi: Her bir hastadan en az 30 ml plevral sıvı örneği torasentez sırasında alınmış olup, bu örnek asid-fast boyama, bakteriyolojik ve sitolojik inceleme, protein, albumin, total bilirubin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve glukoz ölçümleri için bölünmüştür. Örneğin diğer bir kısmı, 10 dakika 2000 rpm'de santrifüj edilmiş ve supernatant tümör belirleyicilerin analizlerinin yapılabilmesi için -85°C 'de saklanmıştır. Belirleyicilerin analizleri iki hafta içinde yapılmıştır. Mikobakteriyel kültür için, her bir örnek Ogawa ortamında çift olarak ekilmiş ve mikobakteriyel büyüme için 8 hafta boyunca, her hafta testi edilmiştir.

Plevral effüzyonların tanıların konulması: Bir hastanın TBP tanısı alması için aşağıdaki herhangi kriterden birini karşılaması gerekmektedir: Plevral sıvı veya dokudan herhangi birinde tüberküloz basilinin izole edilmiş olması, plevral dokuda granülomaların asid-fast basiller ile boyanabilmesi, ya da plevral dokuda granülomaların asid-fast basiller ile boyanamamasına rağmen, antitüberküloz tedaviye yanıt vermesi, plevral effüzyonun varlığında balgam kültürünün TB için pozitif olması. MP ise, plevral sıvının sitolojik sonucunun pozitif olması veya plevral biyopsi örneğinde malign hücrelerin tanımlanması ile konulmuştur. Ayrıca, her iki sonuç negatif olsa dahi, primer kanser biliniyor ve yayılmış ise, plevral sıvıda tümör belirleyicilerin konsantrasyonları yükseldiğinde, malign effüzyon tanısı konulabileceği rapor edilmiştir (+). PP tanısı ise, pürülan balgamı ile birlikte akut ateşli bir hastalık, pulmoner yayılım ve antibiyotik tedavisine yanıt vermemek veya plevral effüzyonlar ile ilgili herhangi bir diğer nedenin yokluğunda, plevrada mikroorganizma saptanması ile konulmuştur. Transuda içinde değerlendirilen konjestif kalp yetmezliği tanısı ise hastada kardiyomegali ve radyografide pulmonar venöz konjesyon, fiziksel muayenede pulmonar ödem ve hastanın konjestif kalp yetmezliği tedavisine yanıt vermesi yoluyla konulmuştur.

Plevral sıvılarda CA 125, CA 19.9 ve CA 15.3'ün saptanması: Tümör belirleyiciler IMMULITE I hormon otoanalizöründe kemiluminesans enzim immüno-metrik yöntem ile BIODPC (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA) ticari kiti yoluyla saptanmış ve sonuçlar U/ml olarak verilmiştir. Kit içeriğinde CA 125 (Kat. No: LKOM1), CA 19.9 (Kat. No: LKGH1) ve CA 15.3 (Kat. No: LKBR1) için referans aralıkları sırası ile, (1,7-32 U/ml., median değer 7,9 U/ml.), (0-33 U/ml., median değer 5,1 U/ml.) ve (9-51 U/ml., median değer 26 U/ml.) olarak verilmiştir.

Sonuçlar ortalama değer \pm S.E.M olarak verilmiştir. Farklı gruplardaki verileri karşılaştırmada nonparametrik Mann-Whitney U testinden, aynı grupta alınan verileri karşılaştırmada Wilcoxon testinden yararlanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 11.0 programından yararlanılmıştır. Her bir tümör belirleyicinin teşhisteki yararlılığı duyarlılık ve özgüllüğün hesaplanması yoluyla değerlendirilmiştir.

SONUÇLAR

Plevral effüzyonlu hastalarda serum ve plevral sıvıdaki CA 125, CA 19.9 ve CA 15.3 düzeyleri sırasıyla Tablo 1'de gösterilmiştir.

Belirleyicilerden CA 125'te serumda kontrol grubunda (3,7-15,4 U/ml.) elde edilen ortalama değer ile TBP (3,0 - 197,0 U/ml., median 18,9 U/ml.), MP (10,0 - 144,0 U/ml., median 31,8 U/ml.) ve PP (10,0 - 65,2 U/ml., median 25,9 U/ml.) gruplarında serumda elde edilen ortalama değerler arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Yine, tüm gruplarda (TBP 4,8 - 890,0 U/ml., median 112,0 U/ml.), (MP 55,0 - 910,0 U/ml., median 507,0 U/ml.), (PP 114,0-541,0 U/ml., 128,5 U/ml.) kendi aralarında ortalama plevra CA 125 düzeyleri, serum değerleri ile karşılaştırıldığında, plevradaki düzeyler oldukça yüksek olup, farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında hem serum ve hem de plevrada en düşük ortalama CA 125 düzeyi PP grubunda bulunmuştur.

Tablo I. Serum ve plevrada CA 125 (U/mL), CA 19,9 (U/mL) ve CA 15,3 (U/mL) düzeylerinin karşılaştırılması

Belirleyiciler		Malign plörezi (MP) (n=26)	Tüberküloz plörezi (TBP) (n=18)	Parapnömanik plörezi(PP) (n=12)	Kontrol (n=15)
CA125 (U/mL)	Serum	49,6 ± 12,6	46,9 ± 21,5	31,7 ± 12,2	9,8 ± 0,8 ^{ab}
	Plevra	516,2 ± 87,9 ^c	298,6 ± 120,9 ^d	228,0 ± 104,4 ^e	
CA19,9 (U/mL)	Serum	43,7 ± 27,6 ^f	15,6 ± 5,5	18,0 ± 7,6	12,6 ± 1,7
	Plevra	19,0 ± 8,3	9,8 ± 6,0	47,9 ± 19,3 ^g	
CA15,3 (U/mL)	Serum	98,4 ± 33,4 ^h	34,9 ± 3,0 ⁱ	66,6 ± 44,4 ^j	15,6 ± 1,3 ^h
	Plevra	104,3 ± 41,0 ⁱ	22,0 ± 3,2	129,3 ± 41,0	

* Sıvular Ort. Değer ± S.E.M olarak verilmiştir.

^ap<0,05 TBP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^bp<0,000 MP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^cp<0,05 PP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^dp<0,05 TBP plevra düzeyi ile kıyaslandığında,

^ep<0,01 TBP plevra düzeyi ile kıyaslandığında,

^fp<0,000 TBP ve MP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^gp<0,01 TBP plevra düzeyi ile kıyaslandığında,

^hp<0,01 MP ve PP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

ⁱp<0,05 TBP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^jp<0,01 MP plevra düzeyi ile kıyaslandığında,

^kp<0,05 TBP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^lp<0,01 TBP serum düzeyi ile kıyaslandığında,

^mp<0,05 PP serum düzeyi ile kıyaslandığında.

Gruplarda elde edilen CA 19,9 düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubunda (5,4 - 25,1 U/mL) serumda bulunan ortalama değer ile TBP (2,5 - 45,0 U/mL, median 10,0 U/mL), MP (2,5 - 100,0 U/mL, median 6,1 U/mL) ve PP (114,0 - 541,0 U/mL, median 15,6 U/mL) gruplarında serumda elde edilen ortalama değerler arasındaki fark önemli bulunmamıştır. Serumda sadece MP grubundaki ortalama değer referans aralığının üzerinde olup, plevra düzeyi ile karşılaştırıldığında fark anlamlı bulunmuştur. Yine, tüm gruplarda CA 19,9 plevra düzeyi değer aralıkları (TBP 2,5 - 57,4 U/mL, median 2,5 U/mL), (MP 1,0-100,0 U/mL, median 4,3 U/mL), (PP 10,0-100,0 U/mL, 40,9 U/mL) olup, gruplar arasında plevra düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece PP grubu ile TBP grubu arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur.

Olgularda CA 15,3 düzeyleri değerlendirildiğinde, CA 125 düzeylerinde olduğu gibi, kontrol grubunda (8,3 - 26,8 U/mL) serumda bulunan ortalama değer, TBP (26,5 - 49,3 U/mL, median 33,2 U/mL), MP (18,5 - 450,0 U/mL, median 42,9 U/mL) ve PP (12,3 - 198,0 U/mL, median 28,1 U/mL) gruplarındaki ortalama değer ile karşılaştırıldığında, farklar istatistiksel açıdan önemli bulunmuştur. Gruplar kendi

aralarında karşılaştırıldıklarında, MP ve PP'li hastaların ortalama serum CA 15,3 düzeylerinin, TBP'li grup ile kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Grup içinde serum ve plevra düzeyleri karşılaştırıldığında, sadece TBP grubundaki serum ve plevra düzeyi arasındaki fark önemlidir. Gruplarda bulunan plevral CA 15,3 düzeyi değer aralıkları; TBP (5,6 - 36,5 U/mL, median 21,6 U/mL), MP (5,2 - 500,0 U/mL, median 37,2 U/mL), PP (8,1 - 184,0 U/mL, median 162,5 U/mL)'dir. Grup içinde ortalama CA 15,3 düzeyleri kıyaslandığında MP'deki düzey, TBP ve PP'deki düzeylerden yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

Her bir belirleyici için %95 percentil değerine karşılık gelen ve sağlıklı kontrol grubundaki serum düzeyleri kullanılarak saptanan eşik değerleri (cut-off) (ort. değer ± 2SD) aşağıdaki gibi hesaplanmıştır: CA 125 için kontrol grubunda bulunan değer (9,8 ± 3,2 U/mL), CA 19,9 için (12,6 ± 6,4 U/mL) ve CA 15,3 için (15,6 ± 5,2 U/mL) olup, eşik değerleri sırası ile, 16,34 U/mL, 25,36 U/mL ve 26,03'dür. Bu değerlere göre, her bir belirleyici için tek olarak ve birlikte incelendiklerinde hesaplanan duyarlılık ve özgüllük değerleri ile tanısal verimlilik düzeyleri Tablo II ve III'te gösterilmiştir.

Tablo II. Serum tümör belirleyicilerin tek olarak ve birlikte kullanıldığında effüzyonları birbirlerinden ayırmadaki değerlendirmeleri

Belirleyiciler	Tüberküloz plörezi (TBP)		Malign plörezi (MP)		Parapnömanik plörezi (PP)	
	Duyarlılık	Özgüllük	Duyarlılık	Özgüllük	Duyarlılık	Özgüllük
	(%)		(%)		(%)	
CA125	56	100	62	100	75	100
CA19,9	22	93	31	93	25	93
CA15,3	100	100	85	100	50	100
CA125+CA19,9	67	100	85	100	75	100
CA125+CA15,3	100	100	92	100	100	100
CA19,9+CA15,3	100	100	85	100	75	100
CA125+CA19,9+CA15,3	100	100	92	100	100	100

Tablo III. Serum tümör belirleyicilerin tanısal verimlilik (%) düzeyleri

Belirleyiciler	Tüberküloz plörezi (TBP)	Malign plörezi (MP)	Parapnömanik plörezi (PP)
CA 125	83	82	95
CA 19,9	67	64	79
CA 15,3	100	89	95

TARTIŞMA

Tüberküloz ve non-tüberküloz plevral effüzyonların ayrılmasında kritik bir klinik problemdir. Alışlagelmiş metodların plevral tüberkülozun tanısının konmasında yetersiz kaldığı kanıtlanmıştır (4,15-17). Son yıllarda plevral hastalıkların teşhisinde farklı biyokimyasal parametreler ve tümör belirleyiciler çalışılmaktadır. Yine de, hiçbir tümör belirleyici tek başına tanısal doğruluğu, özellikle malign ve benign plevral hastalıkların ayrılmasını sağlayamamıştır.

Tam ve Lapworth tarafından plevral effüzyonların %50'den fazlasının neoplastik hastalığı olan kişilerden geldiği bildirilmiş olup, sitolojik incelenmenin rutin olarak tüm olgularda gerçekleştirildiği, fakat tanıda maksimal hassaslığın ancak %50-60 arasında olduğu rapor edilmiştir (10). Plevral sıvılarda tümör belirleyicilerin saptanması klinikte tanı koymadaki hızı artırmakla birlikte, yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmektedir. Çeşitli raporlarda, akciğer neoplazisinde belirleyicilerin hassaslıkları %20-60 arasında değişmekte olup, yanlış pozitif sonuçların yaygın olduğu öne sürülmüştür. (8,9,11,18).

İchiki ve ark. aktif pulmoner tüberküloz olgularında serum CA 125 düzeyinin yükseldiğini ve tedavi sonrasında da düştüğünü bildirmişlerdir (19). Nakamishi ve ark. TBP ve benign non-TBP'li hasta gruplarında serum ve plevral CA 125 düzeylerini değerlendirmişler ve tüm TB'li olgularda serum CA 125 düzeylerinin artmış olduğunu ve ayrıca, benign non-TB ile kıyaslandığında önemli ölçüde yüksek olduğunu saptamışlardır (20). Plevral sıvıda ise, CA 125 düzeylerinin her iki grupta arasında farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Mitsutake ve ark. MP'li hasta grubunda CA 125 düzeylerini TBP'li hasta grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (21).

Bu gruplarda bizim elde ettiğimiz bulgular, yukarıdaki araştırmacıların elde ettikleri ile örtüşmekte olup, çalışmamızda eksüdatif özellikteki gruplar arasında, ortalama serum ve plevral sıvı CA 125 düzeyleri MP grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Transüdatif özellikteki plevral effüzyonu olan hastalarda serum CA 125 düzeyleri MP'li hasta grubundan daha yüksek olup, plevral sıvı düzeyi yaklaşık aynıdır.

Türk ve ark. yapıtları çalışmada, plevral effüzyon eslik eden ve etmeyen kronik kalp yetmezliği olan hastalarda serumda CA 125 düzeylerini ölçmüşler ve plevral effüzyonu olan hasta grubunda ortalama değeri $100,0 \pm 129,4$ U/mL, plevral effüzyonu olmayan grupta $36,5 \pm 35,2$ U/mL, kontrol grubunda ise $8,9 \pm 6,1$ U/mL olarak bulmuşlardır (22). Böylece, bu hastalarda yükselmiş CA 125 düzeylerini tanımlamak için invaziv girişimlerin gereksiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Bizim de, TP'li hasta grubumuzun çoğunluğunu kronik kalp yetmezliği olan kişiler oluşturmaktadır olup, bu kişilerin istisnasız hepsinde elde edilen CA 125 düzeyi eşik değerini geçmekte olup, oldukça yüksek CA 125 düzeyleri saptadık. Aynı şekilde, D'Aloia ve ark. kronik kalp yetmezliğinde serumda CA 125 düzeylerini saptamışlar ve ortalama $68,0 \pm 83,0$ U/mL bulmuşlardır (23). Yine, aynı grup bu hastalarda effüzyonun büyüklüğü ile bu değerlerin arttığını ve effüzyonun kaybolması ile bu düzeylerin düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca, kronik non-malign hastalıklarda yüksek serum CA 125 düzeylerine, seröz yapıdaki mezotelyumdan bir enflamasyon, staz veya diğer stimulator mekanizmalar yoluyla salgılanmasının neden olduğunu rapor etmişlerdir.

Niwa ve ark. MP'li olgularda plevral sıvıda CA 125 düzeyinin TP'li gruba göre daha yüksek olduğunu ve bu yolla MP'nin ayırılmasının yapılabileceğini rapor etmişlerdir (24). Buna ek olarak, bizim çalışmamız da bu bulguları destekler nitelikte olup, MP'li hasta grubundaki ortalama plevra CA 125 düzeylerinin TP'li gruba kıyasla oldukça yüksek olduğunu saptadık. Yine aynı grup, plevral sıvı CA 19,9 düzeylerinin MP'li grupta, TP'li gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (25). Villena ve ark. akciğer kanseri ve tüberküloz hastalarında plevral sıvı CA 125 ve CA 19,9 düzeylerini karşılaştırmışlar ve her iki belirleyicinin de, malign orijinli effüzyonlarda, tüberkülozlu gruba nazaran daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (26).

Bizim elde ettiğimiz sonuçlar, yukarıdaki araştırmacıların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, serumda en yüksek CA 19,9 düzeylerini MP'li grupta saptadık. Diğer bütün gruplarda, ortalama CA 19,9

düzeyleri referans aralıkları içinde bulunmakta idi. Buna benzer olarak, eksüdatif örnekler arasında en yüksek serum CA 15,3 düzeyini MP'li grupta, en yüksek plevral CA 15,3 düzeyini ise, PP ve daha sonra MP'li grupta saptadık. Transüdatif örneklerde ise, ortalama serum ve plevra CA 15,3 düzeyleri, diğer eksüdatif tüm gruplardan oldukça düşük ve referans aralıkları içinde saptanmıştır.

Romero ve ark. benign ve MP effüzyonlu hastalarda serum ve plevral sıvı CA 15,3, CEA ve CYFRA 21 düzeylerini değerlendirdiklerinde, hepsinin serum değerlerinin malign MP'li grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır (27). Villena ve ark. plevral sıvıda CA 15,3, CA 19,9 ve ayrıca CEA, CA 72-4 gibi belirleyicilerin kombine kullanımı ile malign ve benign plörezi ayırımının başarıyla gerçekleştirilebileceğini rapor etmişlerdir (26). Kuralay ve ark. plevral sıvıda MCA, CA 19,9 ve CA 125 düzeylerini araştırarak, malign plörezinin benign plöreziye ayırılmasında yararlılıklarını değerlendirmişler ve bu parametreleri birlikte kullanımının benign ve malign plörezi ayırılmasında faydalı olacağını rapor etmişlerdir (28).

Her üç tümör belirleyici için çeşitli çalışmalarda tanısal değerler olan duyarlılık ve özgüllük yönünden değerlendirilmesi aşağıdaki gibidir:

San Jose ve ark. malign plörezilerde plevral sıvıda CA 125 için duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %61 olarak bildirmişlerdir (18). Aynı grup, pulmoner neoplazik plörezilerde, bu değerleri sırasıyla %79 ve %42 olarak bildirmişlerdir. Yenisey ve ark. akciğer kanserlerinde serumda CA125 ve CA19,9 düzeylerinin benign akciğer hastalığı ve kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça yüksek olduğunu ve istatistiksel açıdan farkı olduğunu rapor etmişlerdir (29,30). Yine, malign effüzyonlarda serumda ve plevrada saptanan CA125 ve CA19,9 düzeylerinin benign plevral effüzyonlarda saptananlar ile kıyaslandığında oldukça yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre, CA 125 ve CA 19,9'un duyarlılığı serum ve plevra için sırasıyla %57,2 ve %44, ve %28, ve %42, olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda CA125 için eksüdatif grupların tümünde ve transüdatalarda spesifisite değerleri %100 olarak, eksü-

danf gruplar içinde en yüksek sensitivite düzeyine PP'li grupta (%75) ve daha sonra MP'li grupta (%62) erişilmiştir.

Romero ve ark çalışmalarında MP'li grupta serumda CA 15.3 için %97 özgüllük ve %48 duyarlılık değeri rapor etmişlerdir (27). Gerçekten, CA 15.3 meme kanseri için yüksek oranda özgül olup, malign plevral effüzyonlarda CEA kadar yaygın olarak çalışılmamıştır. İki farklı çalışmada, CA 15.3 için duyarlılık %38 ve %55, özgüllük ise %100 ve %97 olarak bildirilmiştir (26,31). Son yıllarda yapılan bir çalışmada ise, CA 15.3'ün malign effüzyonları, benign effüzyonlardan ayıran en özgül belirleyici olduğu bildirilmiş olup, duyarlılığı %80, özgüllüğü %93 olarak rapor edilmiştir (32). CA 15.3'ün tanısal yeterliliğini incelediğimizde, çalışmamızda en yüksek duyarlılık (tüm olgularda eşik değerinin üzerinde sonuç elde edilmiştir) ve özgüllük düzeyine TBP'li grupta saptadık.

Bir çalışmada, malign effüzyonu benign'den ayırmak için plevral sıvı CA 19.9 değerleri için oldukça düşük duyarlılık (%24), fakat yüksek özgüllük (%100) bildirilmiştir (8). Villena ve ark çalışmalarında plevral effüzyonları malign ve benign olarak ayırmada CA 19.9 için duyarlılık ve özgüllük değerlerini sırasıyla %20 ve %100 olarak rapor etmişlerdir (26). Çalışmamızda CA 19.9'un tanısal yeterlilik göstergesi olan özgüllük değerleri TBP, MP ve PP'de %93 olmakla birlikte, duyarlılık değerleri TBP için %22, MP için %31 ve PP için %25 olarak hesaplanmıştır.

Bütün bunlara ek olarak, değişik çalışmalarda, birbirinden bu kadar farklı sonuçların alınmasının nedenleri ise; a) eşik değerlerinin hesaplanırken farklı grupların (sadece kontrol veya kontrol+benign) alınması nedeniyle çok farklı olmasından b) belirleyicilerin serum ya da plevral eşik değerleri kullanıldığında sonuçları karşılaştırılarda güçlük çekilmesi ve son olarak c) kullanılan ölçüm yöntemlerin hassasiyeti ile ilgili olacağını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; elde ettiğimiz sonuçlar diğer araştırmacıların sonuçları ile büyük bir oranda uyum göstermektedir. CA 125 ve CA 15.3'ün malign effüzyonların benign effüzyonlardan ayrılmasında diğer

tanı testlerine yardımcı olarak kullanılabileceği, özellikle plevral sıvılarda bu belirleyicilerin düzeylerinin diğer gruba oranla oldukça yüksek olduğu, fakat CA 19.9 serum ve plevral sıvı düzeylerinin saptanmasının, plözilerin ayrılmasında halen bir klinik sorun olmaya devam ettiği düşünülerek, tek başlarına değil, fakat, diğer klinik tanı yöntemleriyle birlikte kullanıldığında, tanıya yardımcı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. O'Brien TJ, Raymond ML, Bannon GA, et al. New monoclonal antibodies identify the glycoprotein carrying the CA125 epitope. *Am J Obst Gynecol* 1991; 156: 1857-1864.
2. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Rep* 1989;4:1-12.
3. Steinberg W. The clinical utility of the CA 125 tumour-associated antigen. *Am J Gastroenterology* 1990; 85: 350-355.
4. Yew WW, Chan CY, Kwan SY, Cheung SW, French GL. Diagnosis of tuberculosis pleural effusion by the detection of tuberculoesteric acid in pleural aspirates. *Chest* 1991; 100:1261-1265.
5. Tian F, Appert HF, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19.9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215: 350-355.
6. Colomer R, Rubal A, Genolla J, et al. Circulating CA 15.3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 123-135.
7. Colomer R, Rubal A, Salvador L. Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 64: 1674-1681.
8. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R. Tumour-associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41:633-643.
9. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
10. Tam AC, Lapworth R. Biochemical analysis of pleural fluid: What should we measure? *Ann of Clin Biochem* 2001; 38: 511-522.
11. Hausauer EL, Varbo JW. Diagnosis and treatment of

- malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985;12:54-57.
12. De Wit D, Maatens G, Steyn L. A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Tuberc Lung Dis* 1992; 73:262-267.
 13. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118: 1355-1364.
 14. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513.
 15. Aoc K, Hiraki A, Murakami T, et al. Diagnostic significance of interferon-gamma in tuberculosis pleural effusions. *Chest* 2003; 123:740-744.
 16. Escudero-Bueno C, Garcia-Clemente M, Cuesta-Castro B, Molinos Martin L, Rodriguez R, Gonzalez Panizo A, Martinez Glez-Rio J. Cytologic and bacteriologic analyzes of fluid and pleural biopsy with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190-1194.
 17. Barbas CS, Cukier A, de Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 1264-1267.
 18. San Jose ME, Alvarez D, Valdes L, Sarandeses, Valce JM, Penela P. Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. *Clin Chim Acta* 1997; 265:193-205.
 19. Ichiki H, Shishido M, Nishitani K, et al. Evaluation of CEA, SLX and CA 125 in active pulmonary tuberculosis. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1993; 31: 1522-1527.
 20. Nakanishi Y, Hura K, Karoh O, et al. Clinical significance of serum CA 125 in patients with tuberculous pleurisy. *Kekkaku* 1991;66:525-530.
 21. Mitsuake Y, Hiromatsu Y, Saisho M, et al. Immunological assay of the CA 125 value in pleural effusion in various types of pleuritis-its application as a differential diagnostic parameter of tuberculous or carcinomatous pleuritis. *Gan No Rinsho* 1986;32:453-457.
 22. Türk HM, Pekdemir H, Büyükberber S, et al. Serum CA 125 levels in patients with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumour Biol* 2003; 24: 172-175.
 23. D'Aloia A, Fraggiano P, Aurigemma G, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure. *J Am College Cardiology* 2003; 41: 1805-1811.
 24. Niwa Y, Shimokata K. Diagnostic significance of cancer antigen 125, pancreatic oncofetal antigen and carcinoembryonic antigen in malignant and tuberculous pleural effusions. *Jpn J Clin Oncol* 1986;16:3-8.
 25. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions: comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87:351-355.
 26. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15.3, and CA 19.9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736-740.
 27. Romero S, Fernandez C, Arriero JM, et al. CEA, CA 15.3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996;9:17-23.
 28. Kuralay F, Tokgöz Z, Çömleki A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 43-55.
 29. Yenisey C, Yenice S, Güner G, Güner S. Quantitation of MCA, CA 19.9, CA 125 and TSA levels in lung cancer. *Biochemical Society Transactions* 1995; 23: 530.
 30. Yenisey C, Yenice S, Güner G, Güner S. Evaluation of tumor-associated antigens and total sialic acid levels in effusions of malignant and benign origin. *Biochemical Society Transactions* 1996; 24: 301.
 31. Hayashibe A, Kodama T, Nishiwaki Y, Kudou H, Inoue Y, Nukariya N. Clinical evaluation of serum: carbohydrate antigen CA 19.9 in carcinoma of the lung-a comparison with carcinoembryonic antigen. *Gan To Kagaku Ryoho* 1987; 14: 711-715.
 32. Alata F, Alata Ö, Metin M, Çolak Ö, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15.3, CA 19.9, CYFRA 21.1, TSA and NSE assay in pleural effusions. *Lung Cancer* 2001; 31: 9-16.