

Tüberküloz Plörezinin Değerlendirilmesinde CA 125'in Değeri

N. Savaş Şen*, Adnan Yılmaz**, Esen Akkaya**, Birol Bayramgürler**, Ferhan Akçiçek**, Reha Baran**

* SSK Eyüp Hastanesi-İstanbul

** SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Merkezi, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada, bir tümör belirleyicisi olan Ca 125'in, tüberküloz plörezinin değerlendirilmesindeki değerini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 25 sağlıklı gönüllü, 25 tüberküloz plörezi tanılı hasta, 20 malign plörezili olgu ve 15 transudatif effüzyonlu olgu alındı. Sağlıklı olgularda sadece serum, plevral sıvılı olgularda ise serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeyleri ölçüldü. Tüberküloz plörezili olgularda Ca 125 ölçümleri, tedavinin 15-30. günleri arasında tekrarlandı. Plevral effüzyonlu hastalar, sağlıklı bireylere göre daha yüksek serum Ca 125 düzeylerine sahip idi ($p<0.001$). Plevral effüzyonlu hastalar arasında serum Ca 125 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Transudatif effüzyonlu hastalarda plevral sıvı Ca 125 düzeyi eksudatif effüzyonlu hastalara göre daha düşük bulundu ($p<0.005$). Tüberküloz plörezili olguların serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeylerinin tedavi ile belirgin bir şekilde düştüğü saptandı. Çalışmamızın sonuçları, Ca 125'in tüberküloz plörezili olguların değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olduğunu göstermektedir.

Akciğer Arşivi: 2001; 2: 59-63

Anahtar kelimeler: Tüberküloz plörezi, Ca 125

SUMMARY

Value of Ca 125 in the evaluation of tuberculous pleurisy

In this study we aimed to investigate the value of Ca 125, a tumor marker, in the evaluation of tuberculosis pleurisy. The present study included 25 healthy subjects, 25 patients with tuberculosis pleurisy, 20 patients with malignant effusion, and 15 patients with pleural transudate. Ca 125 level was measured only in the serum samples of healthy subjects whereas both serum and pleural fluid Ca 125 levels were measured in the cases with pleural effusion. Ca 125 measurements were repeated in patients with pleural tuberculosis between 15th and 30th days of treatment. The patients with pleural effusion had higher serum Ca 125 levels than healthy subjects ($p<0.001$). There was no significant difference with respect to serum Ca 125 levels among the patient groups with pleural effusion ($p>0.05$). The patients with pleural transudate had lower pleural fluid Ca 125 levels than in the patients with pleural exudate ($p<0.005$). Serum and pleural fluid Ca 125 values of the tuberculous pleurisy cases were decreased significantly with treatment. Our results suggest that Ca 125 can be a valuable parameter in evaluation of tuberculous pleurisy.

Archives of Pulmonary: 2001; 2: 59-63

Key words: tuberculous pleurisy, Ca 125

Giriş ve Amaç

Plevral effüzyonların tanısında ilk adım, transuda-eksuda ayırımının yapılmasıdır (1). Bu ayırım tanımlanmış kriterler kullanılarak yüksek sensitivite ve spesifite ile yapılabilmektedir (2). Diğer yandan, kullanılan çeşitli yöntemlere rağmen eksudatif

plevral effüzyonların ayırıcı tanısında güçlükler ile karşılaşmaktadır (3). Tüberküloz plörezi, tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde eksudatif plevral sıvıların önde gelen nedenlerindedir (4). Taniya genellikle plevral doku örneklerinde granülomların gösterilmesi veya plevral doku ve/veya sıvı örneklerinde tüberküloz basilinin üretilmesiyle ulaşılmaktadır (5,6). Çeşitli yöntemler bir arada kullanıldıklarında bile eksudatif effüzyonların tanısında değerleri sınırlıdır (4-7). Bu du-

Yazışma Adresi: Dr. Adnan Yılmaz, Zümrütevler Atatürk Cad. Abant Apt. No:30 81530 Maltepe/İstanbul, elifim@rt.net.tr

rum eksudatif effüzyonların tanısında çeşitli biyokimyasal parametrelerin ve tümör belirleyicilerinin kullanımını gündeme getirmiştir (3,4,8,9).

Bir tümör belirleyicisi olan Ca 125 düzeylerinin başta over tümörleri olmak üzere birçok malign hastalıkta yükseldiği bildirilmektedir (10-12). Malign hastalıkların yanı sıra benign hastalıklarda da serum, plevra ve periton sıvılarında Ca 125 düzeylerinin yükseldiği rapor edilmektedir (13-16). Aktif akciğer tüberkülozlu hastalarda yüksek serum Ca 125 düzeyleri saptanmıştır (17,18). Benzer sonuçlar periton tüberkülozlu hastalarda da bulunmuştur (19-21). Çalışmamızda Ca 125'in tüberküloz plörezili olguların değerlendirilmesindeki değerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Olgu Seçimi

Çalışmaya merkezimizde yatarak tedavi gören 60 hasta ile 25 sağlıklı gönüllüden oluşan toplam 85 olgu alındı. Olgular 4 gruba ayrıldı. Grup I sağlıklı 25 bireyden [kadın/erkek: 1/24, ortalama yaş 39.4 (23-60)] oluşuyordu. Olguların hiçbirinde geçirilmiş tüberküloz veya başka bir hastalık öyküsü yoktu. Grup II tüberküloz plörezili 25 olguyu kapsıyordu [kadın/erkek: 3/22, ortalama yaş 26.6 (14-57)]. Tüberküloz plörezisi tüm olgularda biyopsi materyalinde tüberküloz granülomlarının gösterilmesi ile konuldu (1). Grup III'te malign plevral effüzyonlu 20 olgu bulunuyordu [kadın/erkek: 2/18, ortalama yaş 58 (43-72)]. Tüm olgularda malign plevral effüzyon tanısı sitolojik ve/veya histolojik olarak doğrulandı (1). Tümör tipi 11 olguda adenokarsinom, 7 olguda epidermoid hücreli karsinom ve 2 olguda küçük hücreli karsinomdu. Grup IV'te transudatif plevral effüzyonlu 15 olgu [kadın/erkek: 5/10, ortalama yaş 52.5 (range: 41 - 68)] vardı. Transuda tanısı Light kriterleri dikkate alınarak konuldu (1,2). Etyolojik tanısı 11 olguda konjestif kalp yetmezliği, 2 olguda karaciğer sirozu ve 2 olguda nefrotik sendromdu.

Çalışma Planı

Grup I'deki olgularda sadece serum Ca 125 düzeyleri ölçülürken, diğer gruplarda hem serum hem de plevral sıvı Ca 125 düzeyleri ölçüldü. Tü-

berküloz plörezili 25 olguda serum, plevra sıvı örneği alınabilen 21 olguda ise plevral sıvı Ca 125 düzeylerinin ölçümü tedavinin 15 ile 30. günleri arasında tekrarlandı.

Serum ve plevral sıvı örnekleri santrifüj edildi ve çalışma gününe kadar - 18°C'de saklandı. Ca 125 düzeyi ölçümü için Packard Gamma Counter RIA cihazı ve IRMA-mat Ca 125 II kiti kullanıldı. Kit için bildirilen normal değerlerin üst sınırı 37 U/ml'dir.

İstatistiksel Analizler

Grupların Ca 125 düzeylerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, tüberküloz plörezisi tanılı olguların tedavi öncesi ve sonrası Ca 125 değerlerinin kıyaslanmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı.

Sonuçlar

Tablo I'de ortalama serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeyleri ile plevral sıvı/serum Ca 125 oranları görülmektedir. Serum Ca 125 düzeyleri plevral effüzyonlu olgularda sağlıklı bireylere göre anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p < 0.001$), grup II, grup III ve grup IV'deki olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

En yüksek ortalama plevral sıvı Ca 125 düzeyi malign effüzyonlu hasta grubunda bulundu. Gruplar plevral sıvı Ca 125 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, transudatif effüzyonlu hasta grubu ile diğer gruplar arasında ($p < 0.005$) ve tüberküloz plörezili hasta grubu ile malign plevral effüzyonlu hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ($p < 0.05$). Transudatif effüzyonlu ve malign effüzyonlu hasta grupları arasında plevral sıvı/serum Ca 125 oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$).

Tüberküloz plörezili olguların serum, plevral sıvı ve plevral sıvı/serum Ca 125 düzeyleri tablo II'de gösterilmiştir. Bu olgularda serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeylerinin tedavi ile anlamlı oranda düşüşü bulundu.

Tablo 1: Grupların serum, plevral sıvı ve plevral sıvı/serum Ca 125 değerleri (U/ml)

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
Serum Ca 125				
Ortalama ± SD	10.2 ± 7.9	79.7 ± 62.7†	92.9 ± 64.2†	46.9 ± 53.9†
Ortanca	10.0	58.1	80.1	30
% 95 CI	6.9-13.4	53.9-105.6	62.8-122.9	17.1-76.8
PS* Ca 125				
Ortalama ± SD		209.4 ± 135.8‡	356.1 ± 198.3§	88.8 ± 83.5‡§
Ortanca		192.0	321.5	51.0
% 95 CI		151.7-267.1	263.5-449.1	42.6-135.1
PS/Serum Ca 125				
Ortalama ± SD		3.1 ± 2.1**•	4.6 ± 3.5**τ	2.2 ± 0.9•τ
Ortanca		2.4	3.5	1.7
% 95 CI		2.2-3.9	2.9-6.3	1.6-2.8
*PS: Plevral sıvı				
†p>0.05 ‡p <0.005 §p<0.0001 ** p>0.05 • p>0.05 τ p <0.05				

Tablo 2: Tüberküloz plörezili olguların tedavi öncesi ve tedavi sırasında ölçülen Ca 125 düzeyleri (U/ml)

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sırasında
Serum Ca 125		
Ortalama ± SD	79.7 ± 62.7†	32.1± 26.2†
Ortanca	58.1	25.0
% 95 CI	53.9-105.6	21.3-42.9
PS* Ca 125		
Ortalama ± SD	209.4 ± 135.8‡	23.1± 7.0‡
Ortanca	192.0	20.6
% 95 CI	151.7-267.1	19.9-26.4
PS/Serum Ca 125		
Ortalama ± SD	3.1 ± 2.1§	1.3 ± 1.1§
Ortanca	2.4	0.9
% 95 CI	2.2-3.9	0.7-1.7
*PS: Plevral sıvı		
†p<0.005 ‡p <0.0001 §p<0.001		

Tartışma

Çalışmamızda, plevral effüzyonlu olgularda serum Ca 125 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu bulduk. Plevral effüzyonlu hastalarda yüksek plevral sıvı Ca 125 düzeyleri elde ettik. Bir tümör belirleyicisi olan Ca 125, mezotel hücrelerinde bulunur ve bu hücreler çeşitli malign ve benign hastalıklarda olduğu gibi uyarıldıklarında Ca 125 üretim ve sek-

resyonu artar (15,20,22). Ca 125 düzeylerinin serum ve diğer salgılarda benign ve malign hastalıklara bağlı olarak yükselebilmesi tanısal bir yöntem olarak kullanımını sınırlamaktadır (23). Çalışmamızın sonuçları plevral effüzyonların ayırıcı tanısında Ca 125 ölçümlerinin değerinin düşük olduğunu göstermektedir.

Çeşitli çalışmalarda, Ca 125 düzeylerinin akciğer ve periton tüberkülozlu olgularda yükseldiği rapor edilmektedir (13,17-21,24,25). Önceki bir çalışmada, immuno histokimyasal yöntemler

kullanılarak, tüberküloz granülomlarından Ca 125 salgılandığı rapor edilmiştir (20). Diğer bir çalışmada, akciğer tüberkülozlu olgularda serum Ca 125 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (17). Aktif ve inaktif akciğer tüberkülozlu olguları kapsayan başka bir çalışmada ise, inaktif akciğer tüberkülozlu olguların normal serum Ca 125 düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (18). Akciğer tüberkülozlu olgularda, olguların yüksek serum Ca 125 düzeylerinin tedavi sonrası normal düzeylere düştüğü saptanmıştır (17,18). Benzer sonuçlar periton tüberkülozlu olgular için de rapor edilmektedir (21,24). Gürkan ve ark. (21) serum ve periton sıvısında Ca 125 düzeylerinin yüksek olduğu saptanan pelvi-peritoneal tüberkülozlu iki olguda, tedavi ile Ca 125 düzeylerinin anlamlı olarak düştüğünü bildirmişlerdir. Klein ve ark. (24), yüksek serum Ca125 düzeyi saptanan milier tüberkülozu ve asiti olan bir hastalarında, 8 haftalık kemoterapi sonrasında Ca 125 düzeylerinin normal sınırlara indiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda tüberküloz plörezili hasta grubunda, başlangıçta yüksek olan Ca 125 düzeylerinin tedavi ile düştüğünü bulduk. Bu düşüş, hem serum hem de plevral sıvı Ca 125 düzeylerini kapsamaktaydı. Ca 125 düzeylerinde belirgin azalma, tedavinin 15 ile 30. günleri arasında yinelenen serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeyi ölçümleri ile gösterildi. Bu sonuç, Ca 125 ölçümlerinin tüberküloz plörezili olgularda tedaviye yanıtın izlenmesinde faydalı bir parametre olabileceğini göstermektedir. Malign ve benign hastalıklarda tümör belirleyicilerinin yüksek değerlerinin saptanabilmesi, tanıda kullanımlarını sınırlamaktadır (13).

Çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar, tüberküloz plörezili olgularda serum ve plevral sıvı Ca 125 düzeylerinin yükseldiğini ve tedavi ile Ca 125 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, plevral effüzyonların ayırımında sınırlı bir değere sahip olan Ca 125'in, tüberküloz plörezili olgularda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604-1609.
2. Light RW, Mac Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513.
3. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
4. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1999; 54: 921-924.
5. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-109.
6. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimens. *Arch Intern Med* 1970; 126: 269-271.
7. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63: 88-92.
8. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, et al. A comparison study of IFN-gamma, ADA, and Ca 125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994; 88: 139-143.
9. Martinez-Vea A, Gatell JM, Segura F, et al. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions: carcinoembryonic antigen, alpha-1-acidglycoprotein, alpha-fetoprotein, phosphohexose isomerase, and beta 2-microglobulin. *Cancer* 1982; 50: 1783-1788.
10. Niloff JM, Klug TL, Schaetz E, et al. Elevation of serum Ca 125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1057-1058.
11. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883-887.

12. Elias J, Kew MC. Evaluation of CA 125 as a serum marker of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1990; 46: 805-807.
13. Simsek H, Savas MC, Kadayifci A, Tatar G. Elevated serum CA 125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 174-176.
14. Daoud E, Bodor G. Ca 125 concentrations in malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 1991; 37: 1968-1974.
15. Trimble EL, Saigo PE, Freeberg GW, et al. Peritoneal sarcoidosis and elevated Ca 125. *Obstetrics and Gynecology* 1991;78: 976-977.
16. Kimura K, Ezoe K, Yokozeki H, et al. Elevated serum Ca 125 in progressive systemic sclerosis with pleural effusion. *J Dermatol* 1995; 22: 28-31.
17. Bittl A, Jager W, Heyenga H, Wildt L. The standart marker for ovarian cancer- also for pulmonary tuberculosis ?. *J Cancer Research and Clinical Oncology* 1992; R89.
18. Yilmaz A, Baran R, Akkaya E, et al. Ca 125, a tumour marker, in the evaluation of pulmonary tuberculosis activity. *The European Respiratory Journal* 1996; 9 (suppl 23): 202s.
19. O'Riordan DK, Deery A, Dorman A, Epstein OE. Increased Ca 125 in a patient with tuberculous peritonitis: case report and review of published works. *Gut* 1995; 36: 303-305.
20. Ronay G, Jager W, Tulusan AH. Immunohistochemical and serologic detection of Ca 125 in patients with peritoneal tuberculosis and ascites. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 61-63.
21. Gürgan T, Zeyneloğlu H, Urman B, et al. Pelvic-peritoneal tuberculosis with elevated serum and peritoneal fluid Ca 125 levels. A report of two tuberculosis. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35: 60-61.
22. Matsuako Y, Nakashima T, Endo K, et al. Recognition of ovarian cancer antigen Ca 125 by murine monoclonal antibody produced by immunization of lung cancer cells. *Cancer Research* 1987; 47: 6335-6340.
23. Jacobs EL, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 1991; 6: 301-338.
24. Klein M, Marczewski A, Rosen A, Beck A. High Ca 125 values in miliary tuberculosis and ascites. *Wien Klin Wochenschr* 1989; 101: 870-71 (abstract).
25. Candocia SA, Locker GY. Elevated serum Ca 125 secondary to tuberculous peritonitis. *Cancer* 1993; 72: 2016-2018.