

Tüberküloz Plörezi Tanısında Kanser Antijen 125 (CA 125)'in Tanı Değeri

Diagnostic Value of CA 125 in the Diagnosis of Tuberculosis Pleurisy

Levent Dalar¹, Levent Karasulu², Pınar Özkan², Nurdan Kalkan², Sinem Sökücü², Nurdan Şimşek², Sedat Altın²

¹Bozüyük Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye

²Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Bu çalışmada tüberküloz plörezi tanısında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bilinen ADA aktivitesinin yanına eklenen CA 125 ölçümünün, biyopsi ile kıyaslanarak tanı değerlerinin ortaya konması amaçlandı. Çalışmamıza, 51'i erkek, 15'i kadın olmak üzere toplam 66 plevral effüzyonlu olgu alındı. Klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile tüberküloz plörezi tanısı alan 42 olgu tüberküloz grubunu oluştururken, tüberküloz dışı etiyolojilere bağlı 24 olgu ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Plevral biyopsi ile kesin tüberküloz tanısı elde edilen tüberküloz grubunda plevral sıvı CA 125 ve ADA düzeyleri birlikte bakıldığında tanıya katkısı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Benzer şekilde plevral sıvı ADA ve serum CA 125 ölçümleri de biyopsi ile kıyaslandığında tanıya katkı sağlamadılar ($p>0.05$). Ancak tek başına plevral sıvı ADA ölçümü yüksek sensitivite ve spesifite gösterdi (sırasıyla %90.5 ve %95.8). Bu ölçümün pozitif prediktif değeri %97.4 ve negatif prediktif değeri %85.2 olarak hesaplandı. Tek başına plevral sıvıda CA 125'in belirlenen 992.8 cut-off değeri için sensitivitesi %92.9 ve spesifitesi de %25 olarak bulundu. Bu durumda pozitif prediktif değer %68.4, negatif prediktif değer ise %66.7 olarak hesaplandı. Tek başına serumda bakılan CA 125'in belirlenen 52.5 cut-off değeri için sensitivitesi %70.7, spesifitesi ise %45.8 olarak bulundu. Bu değerler için pozitif prediktif değer %69 ve negatif prediktif değer ise %47.8 olarak hesaplandı. Sonuç olarak tüberküloz plörezi tanısında ülkemiz gibi yüksek tüberküloz prevalansına sahip ülkelerde plevral sıvı ADA aktivitesinin değerli bir tarama testi olduğu, tek başına ya da ADA tayinine eklenen serum veya plevral sıvı CA 125 ölçümünün tanıya kakısı olmadığı ortaya konuldu.

Anahtar sözcükler: tüberküloz, plörezi, kanser antijen 125, adenosin deaminaz

Geliş tarihi: 17.04.2007

Kabul tarihi: 06.10.2007

ABSTRACT

The aim of our study was to compare the diagnostic value of CA 125 as an additive to ADA in the diagnosis of tuberculosis pleurisy cases compared with pleural biopsy. Sixty six pleural effusion cases, 51 male and 15 female, were included in our study. Forty two tuberculous pleurisy cases diagnosed due to clinical, radiological and histopathological evidence constituted the tuberculosis group, while 24 cases with effusion due to a nontuberculous etiology constituted the control group. In the tuberculosis group, which has a definitive diagnosis with pleural biopsy, pleural effusion, CA 125 and ADA, when evaluated together, did not have an effect on the diagnosis ($p>0.05$). Likewise, the pleural effusion, ADA and serum CA 125 values had no effect on the diagnosis when compared with the pleural biopsy ($p>0.05$). However, the pleural effusion ADA value alone has a high sensitivity and specificity (90.5% and 95.8% respectively). Its positive predictive value was calculated as 97.4% and negative predictive value was calculated as 85.2%. When the calculated cut-off CA 125 value alone in the pleural effusion was 992.8, it had a sensitivity of 92.9% and specificity of 25%. In these circumstances, the positive predictive value was 68.4%, and negative predictive value was 66.7%. In conclusion, in the diagnosis of tuberculous pleurisy in countries where tuberculosis prevalence is high, as in our country, pleural effusion ADA value is a valuable diagnostic test, but neither CA 125 alone, nor serum or pleural effusion CA 125 in combination with ADA, have an additive diagnostic value.

Key words: tuberculosis, pleurisy, cancer antigen 125, adenosine deaminase

Received: 17.04.2007

Accepted: 06.10.2007

GİRİŞ

Tüberküloz plörezi, *Mycobacterium tuberculosis* basiliinin neden olduğu, akciğeri örten plevral zarların hastalığıdır. Eksüda karakterinde plevral sıvı ile kendini gösterir ve kimi zaman tek başına, kimi zaman da akciğer parankiminin tüberküloz hastalığı ile birlikte olabilir ve en çok rastlanılan akciğer dışı tüberküloz formudur [1].

Tüberküloz plörezinin kesin tanısı için, balgamda veya plevral sıvı örneğinde *M. tuberculosis* basilinin ya da pa-

Yazışma Adresi: Dr. Levent Dalar, Bozüyük Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Bilecik, Türkiye Tel: +90 228 314 00 85 E-posta: leventdalar@gmail.com

riyetal plevrada tipik kazeöz granülomların gösterilmesi gereklidir [2].

Tüberküloz plörezi, plevral efüzyona neden olan hastalıklar arasında özellikle ülkemizde ön planda yer almaktadır ve kimi zaman tanı konulmasında güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte, tanı için plevral zarların biyopsisi gibi invaziv bir işlem gerektiğinden, tüm dünyada tanıya kolay ulaşılmasını sağlayacak kimi özel testlere gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle, değişik etiyolojik faktörler arasından tüberküloz tanısının kolayca konmasını sağlayacak ve tanı farklılıklarını ortaya koyacak parametrelerin plevral sıvıda araştırılması da doğal bir zorun-

luluktur. Tüberküloz plörezi tanısında biyopsinin değeri, farklı çalışmalarda %51–84 arasında değişmektedir [3-5]. Aynı şekilde, plevral sıvının M. tuberculosis açısından incelenmesi %25, biyopsi materyalinin basil açısından kültürü ise %40–71 arasında tanı sağlamaktadır [2,6,7]. Araştırmacılar IL-2, IL-6, IL-12, CD-8, ADA, tüberkülostearik asit, lizozim, PCR ve IFN- γ gibi birçok alternatif tanı yöntemini araştırmışlardır. Bunların arasından ADA ve IFN- γ ön plana çıkmıştır [4,8]. Her ikisi de yüksek sensitivite ve spesifite açısından diğerlerinden belirgin olarak farklılık gösterirler. Ancak hem düşük maliyeti, hem de tanıya ulaşmadaki hızı bakımından ADA, günümüzde en çok tercih edilen parametredir. Yine de, diğer birçok hastalık durumunda yükseliyor olmasından kaynaklanan yanlış pozitif olguların çokluğu nedeniyle, tanıyı kesinleştiren ek parametrelerin gerekliliği açıktır [9]. Bu açıdan, son yıllarda öne çıkan bir parametre kanser antijen 125 (CA 125)'dir.

CA 125, yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir proteindir. Sıklıkla over karsinomu hücrelerinin membran içeriklerinde bulunur ve seröz over karsinomlu hastaların cerrahi veya kemoterapi sonrası izlemi için kullanılır. Bununla birlikte, malign veya benign birçok hastalık durumunda, daha nadir olarak da tamamen sağlıklı bireylerde, artmış CA 125 seviyeleri izlenebilir [10]. Seksenli yılların sonlarında, CA 125'in kimi periton ve plevra tüberkülozu hastalarında arttığı keşfedilmiş ve son yıllarda yapılan bazı çalışmalarla da, bu artışın anlamlı olabileceği ve tanı için kullanılabilirliği ortaya konmaya çalışılmıştır [11,12].

Bu çalışmada, tüberküloz plörezi tanısında artık sıklıkla bir tarama testi olarak kullanılan ADA'nın yanına eklenen CA 125 ölçümlerinin, tüberküloz plörezi tanısına katkısı araştırıldı. Diğer taraftan, tek başına CA 125 değerlerinin bu tanıyı koymada sensitivite ve spesifitesi değerlendirilerek tanı için bir seçenek oluşturup oluşturamayacağı, hangi CA 125 değerlerinin tüberküloz plörezi için anlamlı kabul edilebileceği ortaya konmaya çalışıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Olgular: Çalışmamıza Nisan 2005-Eylül 2005 tarihleri arasında Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 51'i erkek (%77,3), 15'i kadın (%22,7) olmak üzere toplam 66 plevral efüzyonlu hasta alındı. Hastalar tüberküloz plörezi ve nontüberküloz plörezi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Klinik ve histopatolojik özellikleri ile tüberküloz plörezi tanısı alan 42 olgu tüberküloz grubunu oluştururken, tüberküloz dışı etiyolojilere bağlı 24 olgu ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Hastaların tümünün anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Posteroanterior ve lateral akciğer grafileri çekildi. Hemogram, eritrosit sedimentasyon hızı, biyokimyasal tetkikler ve kanama-pıhtılaşma parametreleri için kan örneği alındı. Hastalara 5 TU tüberkülin cilt testi (TCT), ön kol volar bölgesine 0,1 ml intradermal olarak (Mantoux tekniği) uygulandı ve uygulamadan son-

raki 72. saatte endürasyonun yatay çapı milimetre olarak ölçüldü. Tüm hastalardan ARB yayma ve kültürü için balgam örneği ve torasentez ile plevra sıvısı örneği alındı. Plevral sıvıda ayrıca bakteriyolojik ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Tüberküloz plörezi olgularında CA 125 yüksekliği için anlamlı olabilecek olan ek malign hastalık, kalp yetersizliği ya da menstrüasyon gibi fizyolojik durumlar dışlandı. Kontrol grubu olgularında da tanısı konmuş olan ve belirtilen patolojilerin dışında ek hastalık bulunmuyordu.

Laboratuvar: Light Kriterlerine göre eksüda olarak sınıflandırılan olgular çalışmaya alınarak, modifiye Cope iğnesi olan Ramel iğnesi ile pariyetal plevra biyopsisi yapıldı. Histopatolojik inceleme için alınan örnekler, %10 formaldehit solüsyonu içinde patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. ADA aktivite ölçümü için, tüm hastalardan en az 10 ml plevral sıvı örneği steril şartlarda alınarak aynı gün özel kurye ile laboratuvara ulaştırıldı. Örnekler toplanarak -80°C'de saklandı ve hepsi toplu olarak aynı gün çalışıldı. Plevra sıvısında ADA aktivite düzeyini saptamak amacıyla, adenozinin ADA varlığında inozin ve amonyağa dönüşmesine dayanan spektrofotometrik Giusti metodu ile çalışıldı [13,14].

Reaksiyon sonucunda oluşan ürün spektrofotometrik olarak ölçüldü. CA 125 için steril koşullarda laboratuvara ulaştırılan plevral sıvı örneği Roche Elecsys1010/2010 Modular Analytics E170 cihazı kullanılarak electrochemiluminescence immune assay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı.

İstatistik Değerlendirme: Sonuçların yorumlanmasında istatistikî olarak ortalamalar (\bar{x}) \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Önemlilik kontrolü ANOVA ve Student t testi ile belirlendi. ADA ve CA 125 değerlerinin anlamlılık analizi için Kruskal-Wallis, ROC (receiving operating characteristic) ve sensitivite ve spesifite testleri kullanıldı. Gruplar arası kategorik parametrelerin karşılaştırması için Ki-kare testi uygulandı. Cut-off değerlerinin hesaplanmasında ROC analizi kullanıldı [15,16]. Tüm analizler bilgisayar ortamında SPSS ve MedCalc programları kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya eksüdatif plevral efüzyon nedeniyle tetkik edilen, histopatolojik ve klinik özellikleri ile tüberküloz plörezi tanısı alan 42 olgu, hasta grubu olarak alındı. Hastaların yaş ortalaması 28.31 \pm 13.52 olup (16 ile 73 arasında), 10'u kadın (%23,8) 32'si erkek (%76,2) idi. Tüberküloz dışı plörezi tanılı yaş ortalaması 54.79 \pm 11.54 (26 ile 71 arasında) 19 erkek (%79,2), 5 kadın (%20,8) olmak üzere toplam 24 olgu da kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Grupların yaşları kıyaslandığında p<0,000 olarak hesaplandı. Bu farklılık tüberküloz plörezinin genç-orta yaş grubunda, kontrol grubunun çoğunluğunu oluşturan malign plörezi nedenlerinin ise daha ileri yaşlarda görülmesi ile açıklandı. Kontrol grubunda plevral efüzyonun; 9'unda parapnömonik (%37,5), 1'inde toraks travması (%4.16), 2'sinde mezo-

telyoma (%8.33), 2'sinde pulmoner emboli (%8.33), 6'sında skuamöz hücreli karsinom (%25), 3'ünde adenokarsinom (%12,5), 1'inde meme karsinomu metastazı (%4.16) nedeniyle meydana geldiği tespit edildi. Tüberküloz grubunda PPD, ortalama 10.57 ± 7.29 mm (0-20mm) bulundu. Kontrol grubunda ise 14.09 ± 5.82 mm (0-20mm) olarak değerlendirildi. Bu değerler karşılaştırıldığında $p > 0,05$ bulundu.

Light Kriterlerine göre eksüda niteliğinde plevral efüzyonlu olarak çalışmaya alınan hastalardan Plevra sıvısı total protein değerleri Tüberküloz grubunda ortalama 4.84 ± 0.69 (3,0-6,1 arasında), kontrol grubunda ise ortalama 4.33 ± 0.83 (2,0-5,0 arasında) saptandı.

Tüberküloz grubunda plevral sıvı albümin düzeyleri ortalama 2.73 ± 0.43 (1,6-3,6 arasında) iken kontrol grubunda plevral sıvı albümin düzeyleri ortalama 2.44 ± 0.68 (2-5 arasında) olarak saptandı.

Plevra sıvısı LDH değerleri Tüberküloz grubunda ortalama $651,05 \pm 405,48$ (88-1721 arasında), kontrol grubunda ise ortalama $376,87 \pm 246,23$ (84-1053 arasında) saptandı.

Tüberküloz grubunda CRP değerleri 1.3-227 (ortalama 62.99 ± 56.95) olarak bulunurken kontrol grubunda ortala-

ma 59.12 ± 48.15 (3-180 arasında) idi. Total protein, albümin ve LDH değerleri kıyaslandığında tüberküloz grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

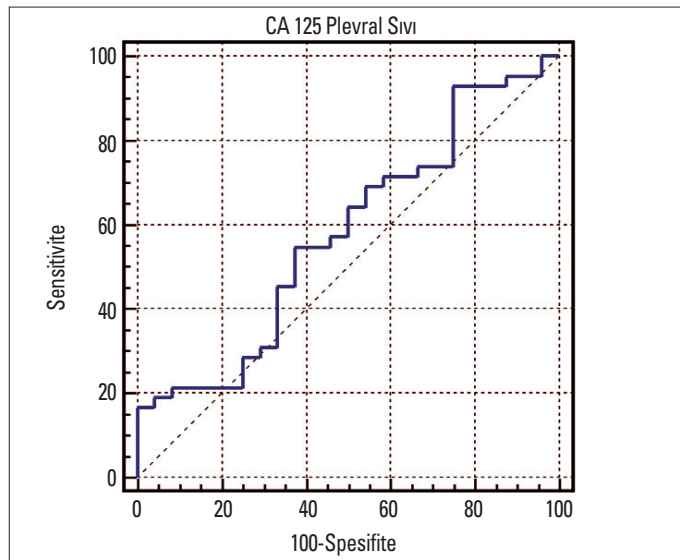
Plevra sıvısı lenfosit hâkimiyeti; Tüberküloz grubunda 42 olgunun 40'ında bu oran %80'in üstünde saptanırken (%95,2), 2 olguda PNL hâkimiyeti (%4,8) izlendi. Kontrol grubunda 24 olgunun 22'sinde %100 lenfosit hâkimiyeti (%91,6) mevcuttu. Yalnız 2 hastada %80 oranı ile PNL hâkimiyeti (%8,4) izlendi.

Tüberküloz plörezi ve kontrol grubunda ADA ve CA 125 değerleri ve ilgili veriler Tablo 1'de özetlenmiştir. Yapılan ROC analizlerine göre tüberküloz grubunda plevral sıvı CA 125 cut-off değeri 992,8 olarak bulunmuş ve bu değer için sensitivite %92,9, spesifite %25 olarak hesaplanmıştır (Şekil 1). Tüberküloz grubunda 4 hastanın (%9,5) CA 125 değerleri bu düzeyin üstünde idi. Aynı şekilde serum CA 125 düzeyi için cut-off 52,5 bulunmuş ve bu değer için sensitivitesi %70,7 ve spesifitesi %45,8 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2). Tüberküloz grubunda bu düzeyin üstünde CA 125 değerine sahip 30 hasta (%71,4) bulunuyordu.

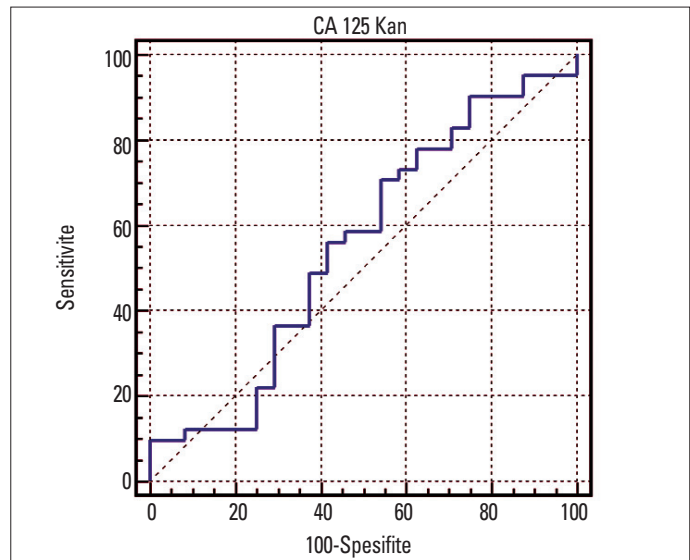
Tablo 1. Tüberküloz ve kontrol grubunun CA125 ve ADA düzeylerinin karşılaştırılması

	TG (ortalama U/ml \pm SD)	KG (ortalama U/ml \pm SD)	P değeri	TG Ortanca	TG %95CI	KG Ortanca	KG %95CI
Sıvı ADA	94,37 \pm 34,34	28,63 \pm 25,20	<0.0001	91,00	80,60-102,40	25,50	17,99-39,28
Serum ADA	34,66 \pm 20,56	20,32 \pm 8,45	<0.005	18,55	16,75-23,89	27,70	28,00-41,33
Plevral sıvı/serum ADA oranı	3,03 \pm 1,35	1,41 \pm 0,71	<0,0001	2,84	2,59-3,47	1,33	1,13-1,72
Sıvı CA 125	453,10 \pm 434,79	701,66 \pm 964,50	>0.05	364,30	322,06-612,24	430,10	294,39-1108,94
Serum CA 125	112,29 \pm 134,76	85,81 \pm 62,23	>0.05	84,20	63,75-151,55	65,05	59,53-112,09
Plevral sıvı/serum CA 125 oranı	4,34 \pm 3,58	8,31 \pm 7,98	<0,05	4,06	3,34-5,67	5,78	4,83-11,46

TG:Tüberküloz grubu, KG: Kontrol grubu



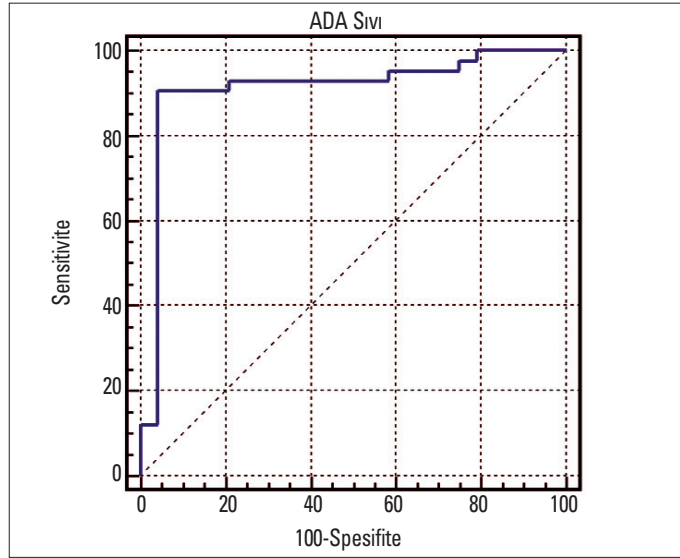
Şekil 1. Plevral sıvı CA 125 ROC eğrisi



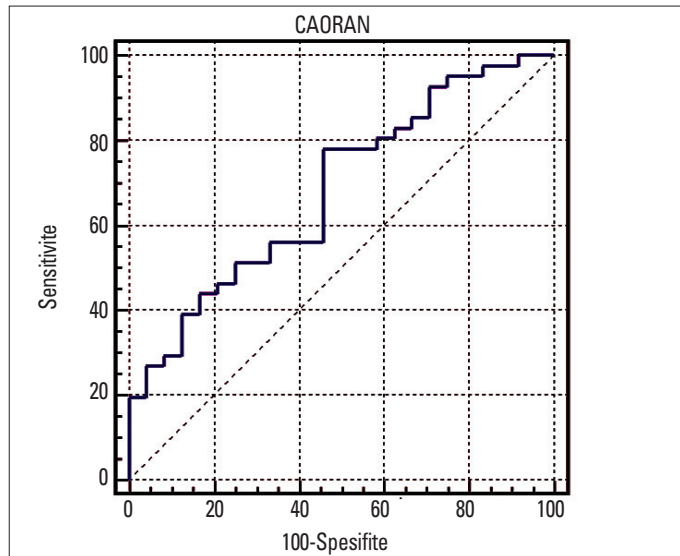
Şekil 2. Serum CA 125 ROC eğrisi

Yine ROC analizine göre tüberküloz grubunda pleval sıvı ADA düzeyi için cut-off değeri 42.4 olarak bulundu. Bu değer için sensitivite %90,5, spesifite %95,8 olarak hesaplandı (Şekil 3). Bu değer üstünde 38 hasta (%90,4) saptandı. Tüberküloz grubunda serum ADA için cut-off değer 21.5 bulundu ve bu cut-off düzeyi için sensitivite %71,8, spesifite %70,8 olarak hesaplandı. Bu değer üstünde serum ADA değerine sahip hasta sayısı 31 (%73,8) olarak bulundu. Plevral sıvı ADA ve CA 125'in belirlenen cut-off değerlerine göre 3 hastada eş zamanlı yüksek olduğu görüldü. Belirlenen cut-off değerlerine göre yapılan Ki-kare testinde pleval sıvıda ADA ve CA 125 birlikte ölçüldüğünde biyopsiye kıyasla tanıya ek bir katkı sağlamadığı görüldü ($p>0.05$).

CA 125 oranı için ROC analizi uygulandığında 5.54 değeri için %78 sensitivite ve %54,2 spesifite değerine ulaşıldı (Şekil 4). ADA oranında ise ROC analizi sonucu 2.33 de-



Şekil 3. Plevral sıvı ADA ROC eğrisi



Şekil 4. Plevral sıvı/Serum CA 125 oranı ROC eğrisi

ğeri için sensitivite %69,2, spesifite %91,7 olarak bulundu. Plevral sıvı/serum ADA oranının ROC analizi ile hesaplanan değerinin biyopsi ile kıyaslanması sonucu tanıya anlamlı katkı sağladığı görüldü ($p=0,00001$). Plevral sıvı/serum CA 125 oranının değerlendirmek için Ki-kare testi uygulandığında ROC analizi ile hesaplanan oran değerine göre anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$).

Kruskal-Wallis testinde ise pleval sıvıda ADA ve CA 125 eş zamanlı bakıldığında $p>0.05$ olarak bulundu. Bu durum eş zamanlı olarak bakılan iki parametrenin biyopsi ile kıyaslandığında tanıya ek katkı sağlamadığını göstermektedir. Ancak CA 125 için pleval sıvı/serum oranı düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olmakla birlikte Tüberküloz grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösteriyordu ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Tüberküloza bağlı pleval sıvı gelişimi ülkemizde sık karşılaşılan bir ekstrapulmoner tüberküloz formunu oluşturmaktadır ve plörezilerin en sık nedenlerindedir [1]. Yapılan çalışmalarda tüm plörezili olguların % 3'ünü tüberküloz plörezili olguların oluşturduğu, tüm tüberkülozlu olguların ise yaklaşık 1/30'unu plörezili olguların oluşturduğu saptanmıştır [2,3]. Ülkemizde saptanan plörezilerin %25-50'sinin tüberküloza bağlı olduğu, tüberkülozlu olguların ise %9'unu plörezili olguların oluşturduğu bildirilmiştir [4,17]. Tüberküloza bağlı gelişen sıvılar daima eksüda karakterinde olmaları ve baskın hücre grubu olarak lenfositleri içermeleri nedeniyle özellikle malign pleval sıvılarla sıklıkla karışabilmektedir. Tanı için en sık başvurulan yöntem olan pleval biyopsisinin ilk uygulandığında tanı değeri %50-80 arasında değişir. İkinci biyopsinin tanıya katkısı %10-40 arasındadır [17-19]. Pleval sıvısında basilin veya pleval biyopsisinde granülomun gösterilmesi, kesin tanı için değerli iki tanı yöntemidir. Ancak, tüberküloz plörezide sıvının, yayma ve/veya kültürle tanı olasılığı düşüktür (%50).

Biyopsinin invaziv bir girişim olması ve komplikasyon riski içermesinden dolayı birçok araştırmacı pleval biyopsisine alternatif, hızlı tanı olanağı sağlayacak girişim gerektirmeden elde edilen markerları hem pleval sıvısında hem de kanda araştırmışlardır. Çok sayıda marker arasında klinisyenler tarafından en çok başvurulan ve en yararlı olduğu düşünülenler pleval sıvısı ADA, γ interferon ve lizozim düzeylerinin tetkiki oluşturur [6,18,20].

Sonuç olarak bu veriler ışığında, tüberküloz plörezilerde basit ve kesin sonuç veren bir testin varlığı büyük avantajlar sağlayacaktır. Biz de bu nedenle tüberküloz plörezide, tüberkülozun yaygın olduğu bölgelerde bir tarama testi olarak etkinliği kanıtlanmış olan ADA aktivitesi ile birlikte çalışılan CA 125'in tüberküloz plörezisi tanısına katkısını araştırdık.

CA 125 sağlıklı insanda çok düşük seviyelerde bulunan erişilebilir bir glikoproteindir. Over karsinomlu hastaların %80'inde yükselmiş olarak izlenir [21]. Buna karşın yüksek seviyeler bazı benign ve farklı jinekolojik olan ya da olmayan malign durumlarda da izlenebildiği için nonspesifik bir marker olarak değerlendirilmektedir. CA 125 düzeyi > 65 U/ml olan 313 olgunun değerlendirildiği bir retrospektif çalışmada Eltabbakh ve ark. olguların %13.1'inde malign olmayan durum belirlemişler buna karşın yine de artmış düzeylerin jinekolojik malign durumlar ile kuvvetli bir korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir [22].

Pelvik peritoneal tüberkülozlu olgularda artmış CA 125 seviyeleri ile ilişkili birçok olgu bildirilmiştir. Bildirilen olguların birçoğunda CA 125 düzeyleri <500 U/ml olarak belirlenmiştir. Onbir olgulu bir seride ortalama düzey 316.6 U/ml olarak ölçülmüştür [23]. Afshan'ın bildirdiği iki olguda ise en yüksek değer 6298 U/ml olarak bulunmuştur [24]. Ülkemizden Mas ve ark.'nın yaptığı çalışmada tüberküloz peritonitli olgularda CA 125 düzeyleri over karsinomunun periton infiltrasyonu sonucu oluşan yükselmeye eşdeğer bulunmuştur. Aynı olgu serisinde antitüberkülo tedavi sonrası CA 125 seviyesinde oluşan düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [25].

Simsek ve ark. yaptıkları çalışmada antitüberkülo tedaviye yanıtın CA 125 seviyelerindeki normalleşme ile yakın ilişkili olduğunu bulmuşlardır [26]. Buna göre yazarların yorumu serum CA 125 düzeylerinin tüberküloz peritonit tedavisinde etkinliği ve tedavi başarısını izlemek için iyi bir marker olarak değerlendirilebileceği yönündedir. Bu olgu sunumunda çok yüksek CA 125 seviyeleri ile birlikte pelvik tüberküloz izlenmiştir. Kesin tanı laparoskopik biyopside granülomların gösterilmesi ile konulmuştur. Sonuç olarak, tüberküloz peritonitli olgularda CA 125'in belirgin olarak yükseldiği açıktır.

Thakur ve ark. sağ overde kistik kitlesi ve ascitesi olan bir olguda serum CA 125 düzeyini 1255 U/ml olarak tespit etmişler ve histolojik olarak tüberküloz peritonit tanısı koymuşlardır. Bir aylık antitüberkülo tedavi sonrası CA 125'in 42 U/ml'ye düştüğünü görerek bu markerin tüberkülozda tedavi cevabının izlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir [27].

Bizim çalışmamızda TP'li olgularla diğer nedenlerle oluşmuş plevral efüzyonlar arasındaki fark hem serum hem de efüzyondaki CA 125 düzeyleri için anlamlı değildi ($p>0.05$).

Ülkemizden Şen ve ark.'nın yaptığı TP'de CA 125'in tanı değerini araştırdıkları çalışmada, plevral efüzyonlu olgularda serum CA 125 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak plevral efüzyonların ayırıcı tanısında CA 125 ölçümlerinin değerinin düşük olduğu yargısına varmışlardır [28].

Tada ve ark.'nın Japonya'da yaptıkları bir çalışmada malign plörezi ve TP'li hastalarda bazı tümör markerlarını karşılaştırmışlar malign plörezi için CA 125'in cut-off değerini 660 U/ml olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada CA 125'in malign ve TP için ayırıcı tanıda kullanışlı olmadığı sonucuna varmışlardır [29].

Yine ülkemizden Bilgin ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada 728 yeni jinekolojik kanser olgusu içinde 10 olgunun ayırıcı tanıda tüberküloz tespit edildiğini ve CA 125 değerlerinin ortalama 331 U/ml (40-560) olduğunu bildirmişlerdir. Periton tüberkülozu ile kanser ayırıcı tanısında CA 125'in kullanılamayacağını belirtmişlerdir [30].

Özkan ve ark akciğer ve plevra tüberkülozu olan olgularda CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerini ölçmüşler ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmışlardır. CA 125 düzeylerini ortalama 128.1 -102.8 olarak bulmuşlar kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Yorum olarak diğer markerlar gibi CA 125'in de tanıda değil ancak özellikle balgam yayması negatif olgularda hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılabileceğini belirtmişlerdir [31].

Ardıç ve ark. 54 plevral efüzyonlu hastada CA 125 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında TP'li hastalarda tedavi öncesi ve sonrası değerleri anlamlı olarak farklı bulmuşlar antitüberkülo tedavi ile CA 125'in 132.8'den 31.1'e gerilediğini göstermişlerdir [32].

Haghighi ve ark. aktif akciğer tüberkülozlu, plevra tüberkülozlu ve tedavi sonrası akciğer tüberkülozlu olgularda serum CA 125 düzeylerini karşılaştırmışlar, aktif akciğer tüberkülozlu olgularda ortalama 76.76, tüberküloz plörezi ortalama 50.20, tedavi sonrası akciğer tüberkülozlu hastalarda da 23.19 düzeylerini göstermişlerdir. Aktif akciğer tüberkülozunu inaktif olandan ayırmada 54.7 cut-off değerine göre sensitiviteyi %65, spesifiteyi de %100 olarak hesaplamışlardır. Diğer çalışmacılar gibi onlar da tedavi takibinde ya da aktif hastalığı inaktif olandan ayırmada CA 125'i önermişler ancak tanı için önermemişlerdir [33].

Ülkemizden Şahin ve ark. ile Yılmaz ve ark., CA 125'i tüberküloz aktivitesinin tayininde değerlendirmişler ve aktif akciğer tüberkülozlu grupta inaktif tüberküloz ve sağlıklı gönüllü grubuna göre belirgin olarak yüksek CA 125 seviyeleri olduğunu göstermişlerdir [34,35].

Kanagarajan ve ark akciğer ve akciğer dışı tüberkülozda CA 125'in yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılabileceğini ve yüksek negatif prediktif değere sahip olduğunu belirtmişlerdir. CA 125 değerlerinin miliyer ve kavi-ter tüberkülozda yüksek bulunurken, adenit tüberkülozda normal olabileceğini belirtmişlerdir [36].

Miralles ve ark. hastanelerine başvuran seçilmiş olgularda dört farklı ölçüm yaparak CA 125 düzeylerini değerlendirmişler ve malign durumlar dışında CA 125 yük-

seklğini araştırmışlardır. Yaptıkları 380 ölçümde 61 olgunun >35 U/ml CA 125 düzeyi gösterdiğini ve en sık yükseklik nedeninin geçirilmiş cerrahi işlem, akciğer hastalığı kalp yetersizliğı ve karaciğer sirozu olduğunu belirtmişlerdir. Akciğer hastalığı nedeniyle CA 125 yüksekliğı saptanan olgularda en sık neden pnömonidir. Sonuç olarak ne nedene bağılı olursa olsun CA 125 yüksekliğinin serozal tutulumu bağılı olduğunu ve şöломik epitelden deri ve olan dokuları etkileyen herhangi bir durumun CA 125 yüksekliğine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. CA 125 yüksekliğine neden olan durum belirlendikten sonra bu durumun klinik değerlendirmesinde ve tedavi cevabının belirlenmesinde CA 125'in etkin olabileceğini belirtmişlerdir [12].

Tüm bu sıralanan ve CA 125 ile malign hastalıklar ve tüberküloz peritonit ya da tüberküloz plörezi ilişkisinin değerlendirildiğı makaleler ışığında bakıldığında farklı sonuçlar ile karşılaşmaktadır. CA 125 genel olarak takip için değerli ancak tanı için spesifik bulunmamıştır. Biz de çalışmamızda efüzyonda CA 125 düzeyi için belirlenen 992.8 cut-off değerinde %92.9 sensitivite ve %25 spesifite hesapladık. Serum CA 125 düzeyi için cut-off değeri 52.5 iken sensitivite %70.7 ve spesifite %45.8 olarak bulundu. Bu durum tek başına CA 125'in TP ayırıcı tanısında işlevsiz olduğunu göstermektedir. Bu durum daha önce de belirtildiğı gibi CA 125'in malign ya da benign efüzyonların ayırıcı tanısında yol gösterici olmadığını destekler niteliktedir. Ancak plevral efüzyonda ADA aktivitesi ile birlikte CA 125 düzeyi ölçüldüğünde, belirlenen cut-off değerleri için eşzamanlı birlikte yükselme de saptanamadı. Plevral efüzyon ADA aktivitesi cut-off değerinin üstünde olduğunda serum CA 125 düzeyi de cut-off değerinin üstünde olan yalnızca 3 olgu tespit edildi ve plevra biyopsisi ile kıyaslandığında tanıya katkısının olmadığı bulundu ($p>0.05$). Bununla birlikte plevral sıvı/serum CA 125 oranının tüberküloz grubu ile kontrol grubu arasında belirgin istatistiksel farklılık göstermesi klinik kullanımda bir yer bulabilir. Ancak 5,54 değeri için hesaplanan %78 spesifite ve %54,2 sensitivite gibi düşük değerler bizce kullanımını kısıtlamaktadır. ADA gibi tüberküloz plörezi insidansının yüksek olduğu ülkelerde yaygın kullanım olanağı bulan ve değerini kanıtlamış bir test yanında, daha yüksek maliyeti ve spesifitesinin düşüklüğü bu oranın klinik kullanım değerini düşürmekte ve işlevsizleştirmektedir.

ADA ise tüberküloz plörezi tanısında genel olarak kullanım kolaylığı gösteren ve klinik yararlılığı yüksek bir testtir. Biz çalışmamızda ADA için bu değeri 42.4 U/L olarak belirledik ve %90.5 sensitivite ve %95.8 spesifite ile kullanılabilirliğini hesapladık.

Sonuç olarak CA 125 düzeylerinin serum ve diğer vücut sıvılarında benign ve malign hastalıklara bağılı olarak yüksekliği tanılabilir bir yöntem olarak kullanımını sı-

nırlamaktadır. Plevral sıvıda ADA aktivitesi ölçümü ya da plevral sıvı/serum ADA oranı ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkelerde tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak ADA ile birlikte serumda ya da plevral sıvıda bakılan CA 125'in TP tanısına katkısı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 22: 219-33.
2. Pérez-Rodriguez E, Castro DJ, Light RW. Effusions from tuberculosis. In: (Ed) Light RW, Lee YCG Textbook of Pleural Diseases. Arnold Medical Pres Great Britain 2003; 329-44.
3. Schlossberg D. Tuberculosis. Second Edit. Springer-Verlag, New York Inc 1988; 67.
4. Özemi M, Tüberküloz Plörezi, In: Plevra Hastalıkları, Ed. Gözü O, Köktürk O. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2003; 133-52.
5. Mestitz P, Purves MJ, Pollard AC et al. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion. *Lancet* 1958; 2: 1349-53.
6. Kamholz SL. Pleural tuberculosis. In: Ed. Rom WN, Garay SM. Tuberculosis. Lippincot William and Wilkins Philadelphia 2004; 497-508.
7. Roth BJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest* 1999; 116: 3-5.
8. Valdes L, San Jose E, Alvarez D et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase lisozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-65.
9. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2001; 120: 334-6.
10. Wallach J. Tanıda Laboratuvar Testleri. (Çev. Suna Tuzcu) Yedinci Edisyon Yüce Yayın İstanbul. 2003.s; 905-6.
11. 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.
12. Miralles C, Orea M, Espana P et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 150-4.
13. Verma M, Narang S, Moonat A, Verma A. Study of adenosine deaminase activity in pulmonary tuberculosis and other common respiratory diseases. *Indian J Clin Biochem* 2004; 19: 129-31.
14. Alataş F, Uslu S, Moral H ve ark. Akciğer tüberkülozunda serum adenoazin deaminaz aktivitesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 277-81.
15. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
16. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94: 555-600.
17. Bahar B, Demir R, Özemi M ve ark. Kayseri Nuh Naci Yazgan Göğüs Hastalıkları Hastanesi'nde yatan son 8 yıllık vakaların analizi. *Tüberküloz ve Toraks* 1989; 37: 59-64.
18. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med* 1970; 126: 269-71.
19. Poppius H, Kokkola K. Diagnosis and differential diagnosis in tuberculous pleurisy. *Scand J Respir Dis* 1968; 63(suppl): 105-10.
20. Bueso F, Herando VH, Garcia-Puela F et al. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lisozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988; 93: 303-7.
21. Aoki Y, Onakanishi YK, Kuraki S et al. A comparison study of IFN- gamma, ADA and CA 125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Respir Med* 1994; 88: 139-43.

22. Eltabbakh GH, Gupta MK, Belinson JL et al. Comparison between centcor CA 125 and CA 125 II assays. *Eur J Gynecol Oncol* 1996; 17: 504-6.
23. Uzunkoy A, Harma M, Harma M Diagnosis of abdominal tuberculosis: experience from 11 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3647-9.
24. Afshan A. Pelvic tuberculosis mimicking malignant ovarian tumour. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006; 16: 64-6.
25. Mas MR, Comert B, Saglamkaya U et al. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis* 2000; 32: 595-7.
26. 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: 1174-6.
27. Thakur V, Mukherjee U, Kumar K. Elevated serum cancer antigen 125 levels in advanced abdominal tuberculosis: *Med Oncol* 2001; 18: 289-91.
28. Şen NS, Bayramgürler B, Akçiçek F, Baran R. Tüberküloz plörezinin değerlendirilmesinde CA 125'in değeri. *Akciğer Arşivi* 2001; 2: 59-63.
29. Tada A, Kawai H, Matsumoto H. Tumor markers in pleural effusion of patients with lung cancer and patients with tuberculous pleurisy. *Nihon Kogyuki Gakkai Zasshi* 2002; 40: 106-12 (Abstract).
30. Bilgin T, Karabay A, Dolar E. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 290-4.
31. Ozkan M, Tozkoparan E, Serdar MA et al. The significance of serum CA-125 and various tumour markers in pulmonary and pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 2003; 22 (Suppl 45), 156s.
32. Ardic S, Yildirim Z, Sevgi E et al. The diagnostic value of CA-125 in pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18 (Suppl 33), 386s.
33. Haghighi S, Akbarshahi H, Mahdavi S et al. Comparison of serum CA-125 levels in pulmonary tuberculosis, pleural tuberculosis and treated active pulmonary tuberculosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26 (Suppl 49), 453s.
34. Şahin F, Can H, Atabey F et al. High serum CA-125 level in active pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* 2005; (26 Suppl 49), 415s.
35. Yılmaz A, Ece F, Bayramgürler B, Akkaya E. The value of CA 125 in the evaluation of tuberculosis activity. *Respir Med* 2001; 95: 666-9.
36. Kanagarajan K, Williams J, V Rupanagudi V. Is CA-125 a reliable serum marker for diagnosis of tuberculosis? *Chest* 2005; 128 (Suppl): 141s.