

# Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Serum CA-125 Düzeyleri

## SERUM CA-125 LEVELS IN PATIENTS WITH FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

Ahmet TUZUN\*, Celalettin ÇETİN\*, Mustafa GÜLSEN\*, Ahmet ERDİL\*, Yavuz NARİN\*\*, Ahmet UYGUN\*, Necmettin KARAEREN\*, Kemal DAĞALP\*

\* Dr.,GATA Gastroenteroloji BD

\*\* Dr.,GATA Nükleer Tıp AD, ANKARA

### Özet

Tümör belirteçlerinden biri olan serum CA-125 inflamasyon olan periton bölgelerinden salınmaktadır. Nitekim tüberküloz peritonit ile serum CA-125 düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir. Bu prospektif çalışmada, seröz membranların tekrarlayan inflamasyonu ile karakterize Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) olan hastalarda serum CA-125 düzeylerini ve bunların kriz esnasında tanıl rolü olup olmadığını araştırdık.

Serum CA-125 düzeyleri 27 erkek (yaş aralığı 20-30yaş, ortalama yaş 22.9) AAA'lı hastada semptomsuz dönemde ve akut atak sırasında IRMA yöntemiyle saptandı.

AAA'lı hastaların semptomsuz dönemdeki ve akut atak esnasındaki serum CA-125 düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak akut atak esnasında ve semptomsuz dönemde anlamlı farklılık bulunmaması, serum CA-125 düzeyi tayininin AAA krizinde bir tam testi olarak değerli olmadığını onaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** CA-125, Ailesel Akdeniz Ateşi

T Klin Gastroenterohcpatoloji 1999, 10:10-13

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) genellikle ateşle birlikte tekrarlayan ağrılı poliserozit (peritonit, plörit) atakları ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen ve otozomal resesif geçen bir hastalıktır. Hastalık daha ziyade Ermeni, Arap ve Yahudilerde, daha az sıklıkla da Türklerde görülmektedir (1).

AAA'da inflamatuvar atakların mekanizmasını saptamak için birçok çalışmalar yapılmıştır. İmmünopatogeneizde birçok nonspesifik değişiklikler

**Geliş Tarihi:** 10.02.1999

**Yazışma Adresi:** Dr. Ahmet TUZUN  
GATA Gastroenteroloji BD  
06018 Etlik, ANKARA

### Summary

CA-125 which is one of the tumor markers released from inflamed peritoneal areas. It is also known that serum CA-125 levels increase in tuberculous peritonitis. In this prospective study, we investigated serum CA-125 levels in patients with Familial Mediterranean Fever (FMF) which is characterized by recurrent inflammation of serous membranes and whether there is a diagnostic role in acute FMF crisis.

Serum CA-125 levels were measured in 27 male patients (range 20 to 30, mean age 22.9 years) with FMF during acute crisis and during inactive periods of the disease, using IRMA methods.

There was no significant difference between the levels of serum CA-125 in active and inactive periods of FMF patients ( $p>0.05$ ).

Our results indicate that serum CA-125 levels aren't of any value as a diagnostic test in FMF crisis.

**Key Words:** CA-125, Familial Mediterranean Fever

T Klin J Gastroenterohcpatol 1999, 10:10-13

(periferel mononükleer hücrelerin TNF- $\alpha$  üretiminde azalma, periferel monositlerin İL-1 aktivitesinde azalma, serumda dolaşan immün kompleksler, serumda akut faz reaktanlarında artma, peritonca sıvıda C5a inhibitör eksikliği, süpressör hücre eksikliği, akut ataklarda Dopamin beta hidroksilaz aktivitesinde artma gibi) gösterilmiştir (2-7).

CA-125, 200-kD molekül ağırlığında onkofetal bir antijendir. Plcvra, periton, trakea, bronş ve bronşiol epiteli gibi adult dokulardan salınmaktadır. Orijinal olarak Nonmüsinöz over kanserlerinde serum CA-125 değerleri yüksek bulunmuştur (8,9). Bunun dışında malign lenfoma, Fallopiyan tüp, endometrium ve endoserviks kanseri, karaciğer

kanseri, pankreas kanseri, kolon kanseri, pelvik inflamatuvar hastalık, meme kanseri, akciğer kanseri, gebelik, endometriozis, parazitik leiomyoma, hepatit, karaciğer sirozu, pnömoni, plörezi, kronik pankreatit, membranöz glomerülonefrit, benign asitler ve tüberküloz peritonitte serum CA-125 değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir (9-21).

Görüldüğü gibi peritonu tutan birçok inflamatuvar hadisede serum CA-125 değerleri yüksek bulunmuştur. Bu noktadan hareketle seröz membranların (periton, plevra, sinovya, perikard, meninks, tunika albuginea) tekrarlayan inflamasyonu ile karakterize olan AAA'lı hastalarda serum CA-125 değerlerini araştırdık ve kriz esnasındaki tanısal rolünü belirlemeye çalıştık.

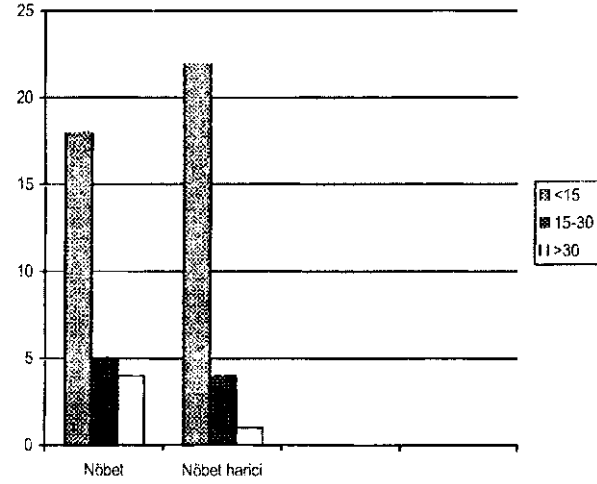
### Materyel ve Metod

Bu çalışmaya Kasım 1996-Haziran 1997 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen 27 erkek hasta (yaş aralığı 20-30 yaş, ortalama yaş 22.9) dahil edildi. Önceden bir sağlık kuruluşu tarafından AAA tanısı almış veya AAA ön tanısıyla gönderilmiş olan, genelde aile anamnezi bulunan, akut atak esnasında lökosit ( $>10.000/mm^3$ ), eritrosit sedimentasyon hızı ( $>40mm/saat$ ) ve fibrinojen ( $>400 mg/dl$ ) değerlerinde normalin üzerinde artışlar gösteren (2) ve fizik muayenelerinde AAA ile uyumlu bulguları olan vakalar çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaneye yatışı takiben, Kolşisin kullanan hastaların ilaçları kesildi. Hastalardan hem semptomsuz dönemde, hem de akut atak sırasında olmak üzere 2 kez kan alındı. Kan numuneleri Nükleer Tıp Ana Bilim Dalında özellikle sabahları aç olarak yaklaşık 5 cc olmak üzere boş vakumlu tüplere alındı. Serumlar ayırma işleminden sonra  $-200^{\circ}C$ 'da saklandı. Daha sonra serum CA-125 düzeyleri CA-125 IRMA (Diagnostic Product Corporation, USA) kiti ile haftada bir kez olmak üzere çalışıldı.  $35 \text{ Ü/ml}$  altındaki serum CA-125 değerleri normal olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirmelerde Ki-kare testi kullanıldı.

### Bulgular

18 hastanın nöbet esnasında, 22 hastanın nöbet haricinde serum CA-125 düzeyleri  $15 \text{ Ü/ml}$  altında idi. 5 hastanın nöbet esnasında, 4 hastanın nöbet haricinde serum CA-125 düzeyleri  $15-30 \text{ Ü/ml}$  arasında idi. 4 hastada nöbet esnasında ( $55.5$ ;  $39.6$ ;

**Tablo 1.** Nöbet ve nöbet harici serum CA-125 düzeylerine ( $\text{Ü/ml}$ ) göre hasta sayıları



$48.2$ ,  $34.5 \text{ Ü/ml}$ ), 1 hastada nöbet haricinde ( $39.5 \text{ Ü/ml}$ ) serum CA-125 düzeyleri  $30$ 'un hafif üzerinde saptandı.  $35 \text{ Ü/ml}$ 'nin altındaki değerler normal kabul edildiği için, serum CA-125 düzeyi  $35 \text{ Ü/ml}$  üzerinde olan nöbet harici 1, nöbet anında 3 hasta vardı (Tablo 1).

Görüldüğü gibi akut atak esnasındaki serum CA-125 düzeyleri yüksek olan hasta sayısı semptomsuz dönemdeki hasta sayısına göre fazla olmasına rağmen, semptomsuz dönemdeki ve akut atak esnasındaki serum CA-125 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

### Tartışma

CA-125 yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olup, over kanserli hastaların tanınmasında ve takibinde kullanılan bir tümör belirleyicidir. Serum CA-125 değerleri over kanserli hastaların %85'inde yüksek saptanmıştır (9). Sağlıklı kişilerde %1 oranında yalancı pozitiflik saptanmıştır (9). Over dışında meme kanserinde %12, pankreas kanserinde %61, Fallopian tüp, endometrium ve endoserviks kanserinde %22, kolon kanserinde %15, akciğer kanserinde %47, karaciğer kanserlerinde ise %70'e varan oranlarda pozitiflik saptanmıştır (9). CA-125'in gebelik sırasında, pelvik inflamatuvar hastalıkta ve endometriozis gibi selim hastalıklarda da yükseldiği gösterilmiştir (22). CA-125 benign karaciğer hastalıklarında da çok yükse-

lebilmektedir. Mekanizma olarak bir glikoprotein olan CA-125'in karaciğer hastalıklarında metabolize edilememesi, dolaşımdan temizlenememesi düşünülmüştür. Bu arada inflamasyon olan periton bölgelerinden CA-125 salındığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir. Karaciğer hastalıklarının çoğunda assit vardır, bu nedenle CA-125'in bu hastalarda periton yoluyla sentezinin arttığı düşünülmüştür. Bunu doğrulayan bir çalışmada assiti belirgin olan karaciğer hastalarında CA-125 düzeyleri assiti az olan veya olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (23).

AAA immünopatogenezi bilinmeyen, tekrarlayıcı febril ataklar, peritonit, artrit, plörit ve erizipel eritem belirtileri ile seyreden otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Karın ağrısı ve ateş krizleri olan bir hastada diğer nedenlerin ekarte edilmesi, ailede AAA öyküsü, akraba evliliği ve hastanın etnik kökeni tanıda yardımcıdır. Laboratuvar bulgularının çoğu nonspesifiktir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve fibrinojen düzeyi ataklar arasında yüksek veya normalin üst sınırındadır ve ataklar sırasında daha da yükselir.

Literatürde AAA'lı hastalarda serum CA-125 düzeyleri ve kriz esnasındaki tamsal rolüne ilişkin verilere rastlayamadık. Ancak inflamasyon olan periton bölgelerinden CA-125'in salındığının immünohistokimyasal olarak gösterilmiş olması ve tüberküloz peritonit gibi peritonu ilgilendiren inflamatuvar olaylarda serum CA-125 düzeylerinin yüksek saptanması özellikle periton sıvısında CA-125 düzeyi bakıldığında serum düzeyine göre daha yüksek seviyeler tespit edilmesi nedeniyle AAA'lı hastalarda serum CA-125 düzeylerini araştırdık.

Çalışmamızda serum CA-125 düzeyleri gerek atak esnasında, gerekse semptomsuz dönemde anlamlı farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak bu çalışma, serum CA-125 tayininin AAA krizinde bir tanı testi olarak değerli olmadığına ortaya koymuştur. Ancak daha kesin bir sonuç için akut atak esnasında daha fazla sayıda AAA'lı hastada serum CA-125 düzeylerine bakılması bizlere faydalı olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- Cook GC. Recurrent Hereditary Polyserositis. *BMJ* 1990; 301: 1110-1.
- Erken E. Ailesel Akdeniz Ateşi. *Klinik Romatoloji. Hekimler Yayın Birliği. Medikomat Basım Yayın San. ve Tic. Ltd. Şti, Ankara, 1996: 263-8.*
- Karaova S, Bağcı S, Aydın A, Uygurer C, Gülsen M ve ark. Ailesel Akdeniz Ateşi'nde Dopamin Beta Hidroksilaz Aktivitesi. *TKlin Gastroenterohepatoloji* 1995 (6): 180-4.
- Schattner A, Lachmi M, Livneh A, Pras M, Hahn T. Tumor necrosis factor in Familial Mediterranean Fever. *Am J Med* 1991; 90:434-8.
- Rozenbaum M, Katz R, Rozner I, Pollack S. Decreased interleukin-1 activity released from circulating monocytes of patients with Familial Mediterranean Fever during in vitro stimulation by lipopolysaccharide. *J Rheumatol* 1992; 19: 416-88.
- Matzner Y, Brzezinski A. C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluid from patients with Familial Mediterranean Fever. *N Engl J Med* 1984; 311: 287-90.
- Ilfeld D, Weil S, Kuperman O. Immunoregulatory abnormalities in Familial Mediterranean Fever. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 18: 261-7.
- Buller RE, Manetta A, Bloss JD, DiSaia PJ, Berman ML. Does intraperitoneal CA-125 reflect disease status? *Gynecol Oncol* 1991; 40(1): 66-9.
- Wallach J. Malignant Diseases/Tumor markers. Interpretation of Diagnostic tests, 5th ed. Boston, Toronto, London: Little, Brown and Co, 1992: 710-1.
- Apel RL, Fernandes BJ. Malignant Lymphoma presenting with an elevated serum CA-125 level. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119(4): 373-6.
- Moley KH, Massad IS, Mutch DG. Pelvic Inflammatory disease. Correlation of severity with CA-125 levels. *J Reprod Med* 1996 ; 41(5): 341-6.
- Mozas J, Castilla JA, Jimena P, Gil T, Acebal M, Herruzo AJ. Serum CA-125 in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1994 ; 44(1): 53-7.
- Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Ventera R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61(3): 438-42.
- Ghamande SA, Eleonu B, Hamid AM. High levels of CA-125 in a case of a parasitic leiomyoma presenting as an abdominal mass. *Gynecol Oncol* 1996; 61(2): 297-8.
- Alum B, Erdem Y, Oymak O, Yasavul U, Turgan C, Çağlar S. A case of membranous glomerulonephritis with elevated serum level of CA-125: letter. *Clin Nephrol* 1995; 44(4): 277-8.
- Bastard B, Chu N. Serum CA-125 level in end-stage renal disease patients maintained on chronic peritoneal dialysis or hemodialysis: the effect of continuous presence of peritoneal fluid, peritonitis, and peritoneal catheter implantation. *Am J Nephrol* 1995; 15(6): 468-72.
- I. overro G, Cormio G, Di Vagno G. Peritoneal Tuberculosis with elevated CA-125 serum levels. *Minerva Gynecol* 1993 (Eng. Abstr.); 45 (11): 587-9.
- Gurgan T, Zeyneloğlu H, Urman B, Develioğlu O, Yaralı H. Pelvic peritoneal tuberculosis with elevated serum and peritoneal fluid CA-125 levels. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35(1): 60-1.
- Takehima F, Hamabe S, Yamasc T, Hiratani K, Hayashi T, Kohno S, et al. Two cases of tuberculous peritonitis and clinical significance of serum CA-125. *Kekkaku* 1989 (Eng. Abstr.); 64 (1): 25-30.

20. Loverro G, Cormio G, Di Vagno G. Peritoneal tuberculosis with elevated CA-125 serum levels. *Minerva Gynecol* 1993 (Eng. Abstr.); 45 (11): 587-9.
21. Simsek H., Savas M C , Kadayifci A., Tatar G. Elevated serum CA-125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 1997 Jul 92: 7; 1174-6.
22. Güllü İH. Tümör belirleyicileri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1996; 27(3-4): 19-30.
23. Bergmann JF, Beaugrand M, Labadie H, et al. CA-125 levels in ascitic liver diseases. *Clinica Chemica Acta* 1986; 155: 163-6.