

Akut apandisitte Ca125, CA19.9 ve karsinoembriyonik antijenden oluşan tümör belirteçlerinin rolü

Hande Köksal¹, Sevil Kurban²

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Konya

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

Amaç: Bu çalışmada, CA125, CA19.9 ve karsinoembriyonik antijen (CEA) gibi tümör belirteçlerinin akut apandisit (AA) tanısında herhangi bir değerinin olup olmadığı araştırıldı. **Gereç ve yöntem:** Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilmiş 74 hasta ile 30 sağlıklı kişi bu çalışmaya dahil edildi. Histopatolojik inceleme sonrasında hastalar: akut fokal apandisit (AFA), süpüratif, flegmenöz ve gangrenöz apandisit içeren ilerlemiş akut apandisit (AİA) ve akut perforare apandisit (APA) olarak sınıflandırıldı. Tümör belirteçleri için kan örnekleri ameliyat öncesi dönemde alındı. **Bulgular:** Hastaların ve kontrol grubunun CA125, CA19.9 ve CEA düzeyleri sırasıyla 13,34±9,26 ve 13,33±8,73; 20,15±29,63 ve 12,75±17,6; 1,33±0,97 and 1,12±0,57 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. CEA düzeyleri hem hastalarda hem de kontrol grubunda normal sınırlar içerisindeydi. Serum Ca125 düzeyi; 74 hastanın 3'ünde, 30 sağlıklı kişinin 1'inde; serum CA19.9 düzeyi ise hastaların 15'inde, sağlıklı kişilerin 2'sinde yüksekti. Ancak bu aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. CA125, CA19.9 ve CEA düzeyleri lökosit sayısı, nötrofil oranı, semptomların süresi ve patolojik alt gruplara göre değerlendirildiğinde ise CA 19.9 seviyesi semptom süresi ≤ 24 saat olan hastalarda; > 24 saat olanlara göre ve histopatolojik olarak AFA tanısı alanlarda APA tanısı alanlara göre daha yüksek bulundu. **Sonuç:** AFA ve semptom süresi ≤ 24 saat olan hastalarda serum CA 19.9 düzeyleri yüksek olmasına karşın, AA tanısında hala hikaye ve fizik muayenenin ana tanı yöntemi olduğu kanısına vardık.

Anahtar sözcükler: Akut apandisit, CA 125, CA 19.9, CEA

The role of tumor markers including CA125, CA19.9 and carcinoembryonic antigen in acute appendicitis

Objectives: The aim of this study is to clarify if the tumor markers including CA125, CA 19.9 and carcinoembryonic antigen (CEA) concentrations have any role in the diagnosis of acute appendicitis (AA). **Material and methods:** 74 patients with diagnosis of AA and 30 healthy persons were enrolled in this study. The patients were categorized as acute focal appendicitis (AFA), acute advanced appendicitis (AİA) including acute suppurative, phlegmonous and gangrenous appendicitis, and acute perforated appendicitis (APA) according to the results of histopathological examination. Serum samples were obtained during preoperative period. **Results:** The CA125; CA19.9; and CEA levels of the patients and control group were 13.34±9.26 and 13.33±8.73; 20.15±29.63 and 12.75±17.6; 1.33±0.97 and 1.12±0.57, respectively. These differences between the levels of tumor markers in study and control groups were not significant statistically. CEA levels were in normal limits in both the patients' and control group. Although serum CA125 levels were high in 3 of 74 patients and 1 of 30 healthy persons and serum CA19.9 levels were high in 15 of the patients and 2 of the healthy persons, these differences were not significant. When serum CEA, CA125 and CA19.9 levels of patients were analyzed according to leukocyte count, neutrophil rates, duration of symptoms, and pathologic subgroup; the serum CA19.9 levels of the patients with duration of symptoms ≤ 24 hours were higher than the patients with the duration of the symptoms > 24 hours (p=0.04), and the serum CA 19.9 levels of the patients with diagnosis of APA were lower than AFA (p=0.02). **Conclusion:** We concluded that the history and physical examination of the patient are still the main diagnostic tool in diagnosis of the AA, although high CA 19.9 levels in the patients with AFA and having the duration of symptoms ≤ 24 hours.

Keywords: Acute appendicitis, CA 125, CA 19.9, CEA

Yazışma Adresi:

Hande Köksal
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Konya

E-posta: drhandeniz@yahoo.com

Giriş

Akut apandisit (AA), en yaygın cerrahi acillerden birisidir. Akut apandisit patogeneğinde en önemli neden, appendiks lümenin tıkanması sonucunda gelişen inflamasyondur. Değişik laboratuvar veya radyolojik incelemeler non-spesifik olup, AA tanısında sadece yardımcı

olabilmektedir (1). Laboratuvar incelemelerde karaciğerde üretilen ve bakteriyel enfeksiyonlarda 12 saat içinde yükselen C-reaktif protein, AA tanısında yardımcı olabilmesi açısından kullanılabilir (1, 2). Abdominal ultrasonografi ve/veya tomografi de AA tanısında yardımcı görüntüleme çalışmalarıdır (1-5). Günümüzde halen AA tanısı anamnez ve fizik muayeneye dayanmaktadır. Tüm bu anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarına rağmen AA tanısı ile ameliyat edilen hastalarda halen negatif eksplorasyon bulguları saptanabilmektedir.

Tümör belirteçleri, tümörü olan hastalarda özellikle izlem amacı ile sık kullanılmaktadır. CA-125 periton yüzeyinden, endometrium, fallop tüpleri, akciğerler, mezotel hücreleri ve konjoktiva hücrelerinde sentezlenmektedir. CA-125 bir tümör belirteci olmasına karşın birçok malign ve benign hastalıklarda yüksekliği saptanabilir (6). İn vitro peritonit modelinde, mezotel hücrelerinin uyarılması ile CA-125'in yüksekliği gösterilmiştir (7). Mantıksal olarak AA'da hem viseral hem de pariyetal peritonun etkilendiği olgularda CA-125 yüksekliği beklenmektedir. Dr. Başaran, CA-125'in AA tanısında yardımcı olabileceğini vurgulamıştır (8).

Bir karbonhidrat tümör ilişkili antijen olan CA 19-9'un, over kanseri, sindirim sistemi ilişkili malign (pankreas, safra yolları, mide, hepatosellüler ve kolorektal kanserlerde) ve benign (pankreatit, kolanjit, koledokolitiazis ve sarılık) hastalıklarda yüksekliği bildirilmiştir (9).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), bir glikoprotein tümör belirteçidir. CEA primitif endoderimde bulunmasına karşın yetişkin intestinal mukozasında bulunmamaktadır. Kolorektal kanserde yüksekliği hastalığın izleminde yardımcı olmaktadır. Ancak inflamatuvar barsak hastalıklarında, rektal poliplerde, aktif ülseratif kolitte, pankreatit, peptik ülser, kolesistit, kronik böbrek yetmezliği, bronşit, akciğer enfeksiyonu ve fibrokistik meme hastalığı gibi benign hastalıklarda CEA yüksekliği olabileceği bildirilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı, benign hastalıklarda da yükselebilen tümör belirteçlerinden CA-125, CA 19-9 ve CEA'nın AA tanısında rolünün olup olmayacağını araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen 74 hasta (Grup I) ve kontrol grubu olarak tamamen sağlıklı 30 kişi çalışmaya dahil edildi. Akut apandisit dışında herhangi bir akut ya da kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların demografik özellikleri, rutin laboratuvar bulguları ve patolojik inceleme sonucu gibi bulgular hastaların dosyalarından elde edildi. Lökosit sayısı $>10000/\text{mm}^3$ olması lökositoz, nötrofil oranları $>74\%$ olması ise nötrofil olarak tanımlandı.

Histopatolojik inceleme sonucunda hasta grubu 1) akut fokal apandisit (AFA), 2) akut süperatif, flegmenoz ve gangrenöz apandisit içeren vakalar ilerlemiş akut apandisit (AİA) ve 3) akut perforo apandisit (APA) olarak üçe ayrıldı.

Tümör belirteçleri için kan örnekleri preoperatif dönemde alındı ve serum örnekleri çalışma yapılana kadar -80°C 'de saklandı.

Çalışma için Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı. Çalışma öncesinde katılımcılardan onamları alındı.

Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11,0 programına yüklendi, Dağılımı normal olan değişkenlerde gruplar karşılaştırılırken parametrik testlerden student T Testi, dağılım normal olmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı, Kategorik verilerle ilgili istatistikler ki-kare testi veya Fischer exact testi kullanıldı, Preoperatif, peroperatif ve postoperatif 24. saat değerleri ise Paired-T testi kullanılarak tedavi öncesi değerlerle karşılaştırıldı. P değeri $< 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilmiş 74 hasta ile tamamen sağlıklı 30 gönüllü çalışmaya dahil edildi. Grup I'de yaşlar 16 ile 61 arasında değişiyordu (ortanca 25 yıl). Hastaların 39'u (%53) erkek, 35'i (%47) kadındı. Grup II'de sağlıklı gönüllülerin yaşı 16 ile 38 yıl arasında değişiyordu (ortanca 25 yıl). Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı ise 17 kadın (%57) ve 13'ü erkekti (%43).

Hastaların ve kontrol grubunun CA-125, CA 19-9 ve CEA ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Grup I ve Grup II'nin CA-125, CA 19-9 ve CEA düzeyleri karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grup I'de hastaların patolojik subgrupları, semptom süresi, lökosit sayıları ve nötrofil oranlarına göre CA-125, CA 19-9 ve CEA düzeyleri Tablo 2'de görülmektedir. Semptom süresi ≤ 24 saat olan hastaların CA 19-9 düzeyleri, semptom süresi > 24 saat olan hastalardan daha yüksekti ($p=0,04$). Ayrıca patolojik alt grubu APA olan hastaların CA 19-9 düzeyi, patolojik alt grubu AFA olanlara göre daha düşük bulundu ($p=0,02$).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunda CA125, CA19,9 ve CEA düzeyleri

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P
CA 125 (N: <35 kU/L)	13,34 \pm 9,26	13,33 \pm 8,73	$>0,05$
CA 19,9 (N: < 35 U/L)	20,15 \pm 29,63	12,75 \pm 17,6	$>0,05$
CEA (N: $<3,8$ mg/L)	1,33 \pm 0,97	1,12 \pm 0,57	$>0,05$

Tablo 2: Akut apandisitli hastalarının alt gruplara göre CA 125, CA19,9 ve CEA düzeyleri

	CA125	CA19,9	CEA
Lökosit sayısı			
Normal, (n: 11)	13,14±7,15	11,93±18,56	1,15±0,59
Lökositosis (n:63)	13,37±9,63	21,59±31,05	1,36±1,02
P	NS	NS	NS
Nötrofil oranı			
≤74%, (n: 30)	12,88±6,83	22,79±34,28	1,44±1,08
>74%, (n: 44)	14,06±10,62	18,36±26,27	1,25±0,89
P	NS	NS	NS
Semptom süresi			
≤24 saat, (n: 45)	12,68±7,53	25,96±34,8	1,23±0,86
24-48 saat, (n: 29)	14,36±11,51	11,14±15,75	1,47±1,12
P	NS	0,04	NS
Patolojik alt gruplar			
AFA, (n: 50)	14,32±10,71	23,29±33,15	1,22±0,82
AİA, (n: 20)	10,95±4,39	15,13±21,13	1,59±1,28
APA, (n: 4)	13,02±5,93	6,05±4,19	1,33±0,89
P	>0,05	†	>0,05

†: AFA & APA, p=0,02

Serum CEA düzeyleri hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 3).

CA-125, 74 hastanın 3'ünde, kontrol grubunda yer alan 30 gönüllünün sadece 1'inde yüksekti. CA 19-9 hastaların 15'inde, sağlıklı gönüllülerinin sadece 2'sinde yüksek olarak saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Semptom süresi ≤24 saat olan 45 hastanın 13'ünde, semptom süresi >24 saat olan 29 hastanın sadece 2'sinde pozitif. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,02).

Tablo 3: Akut apandisitli hastaların alt gruplarında CA 125, CA19,9 ve CEA yükseklik oranları

	CA 125		p	CA19,9		p
	Normal	Yüksek		Normal	Yüksek	
Lökosit sayısı						
Normal (n: 11)	11	0	0,61	10	1	0,29
Lökositosis (n: 63)	60	3		49	14	
Nötrofil oranı						
Normal (n: 30)	30	0	0,26	23	7	0,39
Nötrofil (n: 44)	41	3		36	8	
Semptom süresi						
≤ 24 saat (n: 45)	44	1	0,33	32	13	0,03
>24 saat (n: 29)	27	2		27	2	
Patolojik alt gruplar						
AFA (n: 50)	47	3	0,25	38	12	0,4
AİA (n: 20)	20	0		17	3	
APA (n: 4)	4	0		4	0	

Tartışma

Akut apandisit, en sık karşılaşılan akut karın tablolarından biridir. Günümüzde laboratuvar ve radyolojik incelemelerdeki gelişmelere rağmen halen AA tanısında anamnez ve fizik muayene önemini korumaktadır. Laboratuvar incelemede lökositozun olması tanıda yardımcıdır. Bunun dışında özellikle bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir. Ancak vücudun başka bir yerinde inflamasyonun olması C-reaktif protein yüksekliği olacağından C-reaktif protein AA tanısı için spesifik bir test değildir (1,2). Bu çalışmamızda amaç, CEA, CA-125 ve CA 19-9'un yüksekliğinin olmasının AA tanısında yardımcı olup olamayacağını araştırılmasıdır.

Tümör belirteçlerinin yüksekliği değişik kanserlerde kan, idrar veya dokularda saptanabilir. Tümör belirteçleri kanserlerin erken tanısı için tarama testi, tanıda, ya da tedavinin izleminde kullanılmaktadır. Ancak isimlerinin tümör belirteci olmasına karşın bazı benign hastalıklarda da yüksek olabileceği bilinmektedir (9,10).

CA-125, en sık kullanılan tümör belirteçlerinden birisi olup, malign ve benign hastalıklarda yükselmektedir. Sıklıkla, over malign hastalıklarında yüksekliği bilinmektedir. Ayrıca, endometriyum, fallop tüpleri, meme, akciğer, özefagus, mide, karaciğer ve pankreas kanserlerinde de yükselmektedir. Benign durumlar içerisinde menstruasyon, hamilelik, over kisti, pelvik inflamasyon, siroz, plevral ve perikardiyal efüzyon, peritonit, endometriosis ve diabetes mellitusta da yükselebilir (6-8,10,11). Çalışmamızda, visceral ve/veya pariyetal peritonun etkilenmesinden dolayı CA-125 düzeyi yükselmesi beklenmişti. Ancak hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında ve hasta grubunun alt grupları arasında istatistiksel fark saptanmadı.

Bir diğer tümör belirteci CA 19-9 sıklıkla pankreas kanserinde kullanılmaktadır. Pankreasın benign ve malign hastalığının ayırımında kullanılabilir. Ayrıca, özefagus, kolorektal ve hepatosellüler kanserlerde de yükselebilir. Ancak, panreatit, siroz ve safra yollarının benign hastalıklarında da yükselebilir (9-11). CA 19-9 düzeyleri, semptom süresi ≤ 24 saat olan hastalarda ve patolojik alt grubu AFA olan hastalarda daha yüksekti.

Karsinoembriyonik antijen, hücre adezyonunda rol alan bir glikoproteindir. Fetal gelişim boyunca üretilen CEA'nın doğumla beraber üretimi durur. Bundan dolayı sağlıklı kişilerde serumda saptanmaz. Ancak sigara içen kişilerde yüksekliği olabilir. Kolorektal, mide, pankreas, akciğer, meme ve tiroidin medüller kanserlerinde yüksekliği gözlemlenebilir. CEA düzeyinde orta derecede yükseklik inflamatuvar barsak hastalıkları, pankreatit, safra yolları hastalığı, karaciğer disfonksiyonları ve hipotiroidi de saptanabilir (10-12). Çalışmamızda, CEA düzeyleri hem hastalarda hem de kontrol grubunda normal sınırlar içerisindeydi.

Hasta grubunda CA-125 ve CA 19-9 düzeylerinde yükseklikler saptanmasına karşın CEA'da yükseklik saptanmaması ilginç bir bulguydu ve bu durumu açıklayamadık.

Sonuç olarak, AFA ve semptom süresi ≤ 24 saat olan hastalarda serum CA 19.9 düzeyleri yüksek olmasına karşın, AA tanısında hala hikaye ve fizik muayenenin ana tanı yöntemi olduğu kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Hardin DM Jr. Acute appendicitis: review and update. Am Fam Physician 1999;60:2027-34.
2. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, et al. C-Reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. World J Emerg Surg 2009;4:36.
3. Gracey D, McClure MJ. The impact of ultrasound in suspected acute appendicitis. Clin Radiol 2007;62:573-8.
4. Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, et al. Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. J Am Coll Surg 2009;208:434-41.
5. van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of Disease. Radiology 2008;249:97-106.
6. Miralles C, Orea M, España P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. Ann Surg Oncol 2003;10:150-4.
7. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van Papendrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. J Clin Pathol 1994;47:263-5.
8. Basaran A. CA-125 for diagnosis of acute appendicitis: new possibility for an old tumor marker. Colorectal Dis 2010;12:155-6.
9. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2009;8:620-6.
10. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. Am Fam Physician 2003;68:1075-82.
11. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract 2013;22:4-11.
12. Martin EW Jr, Kibbey WE, DiVecchia L, Anderson G, Catalano P, Minton JP. Carcinoembryonic antigen: clinical and historical aspects. Cancer 1976;37:62-81.