

Yüksek Ca125 Değerleri Her Zaman Tümör Varlığını Gösterebilir mi?

Hüsnü ÇELİK*, Bilgin Gürateş**, İhsan Halifoğlu***, Fethi HANAY****, Adem YAVUZ****, Aziz Karaoğlu*****

ÖZET

Amaç: Bilindiği gibi CA 125 düzeyleri özellikle premenopozal kadınlarda, myom, endometriozis gibi maling olmayan bir çok durumda yükselebilmektedir. Bu çalışmamızda kontraseptif metod olarak rahim içi araç (RIA) kullanan kadınlarda serum CA 125 düzeylerinin araştırılması planlanmıştır.

Materyal metod: Bu çalışma folliküler (menstruasyon) yada luteal (midluteal) dönemde olan ve RIA kullanan (n:85) ve kullanmayan (n:84) olmak üzere 4 ayrı alt gruba ayrılan toplam 169 sağlıklı kadın üzerinde gerçekleştirildi. Grup A1: Menstruel dönem -RIA mevcut (n:42), GrupA2: Menstruel dönem -RIA yok (n:44), Grup B1: Luteal dönem-RIA mevcut (n:43), Grup B2: Luteal dönem -RIA yok (n:40). Tüm grupların serum CA 125 düzeyleri belirlenerek gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı.

Bulgular: Menstrüel siklusun fazlarına bakılmaksızın RIA kullanan kadınlarda serum CA 125 düzeyi 11.6 ± 9.6 , kullanmayan kadınlarda 8.5 ± 4.9 olarak bulundu. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$). RIA kullanımına bakılmaksızın ölçülen serum CA 125 düzeyleri folliküler dönemde 11.4 ± 8.3 , luteal dönemde 8.5 ± 6.9 olarak tespit edildi. Fark anlamlıydı ($p < 0.05$). RIA kullanımı ve menstrüel siklusun fazlarına göre oluşturulan gruplarda GrupA1'de; 13.4 ± 9.4 , Grup A2 'de; 9.1 ± 5.2 , Grup B1'de; 9.8 ± 9.6 , Grup B2'de; 7.9 ± 4.4 olarak tespit edildi. Alt gruplara ait veriler kendi içinde karşılaştırıldığında GrupA1 deki serum CA 125 düzeyleri Grup A2 ve Grup B2 ye göre anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.05$). RIA kullanan Grup B1 de serum CA 125 düzeyleri Grup B2'ye göre yüksekti ancak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Sonuç: RIA kullanımı serum CA 125 düzeyini menstruasyon sırasında anlamlı olarak artırmaktadır. Cut-off değeri göz önüne alındığında, mevcut yükselmeler klinik değere sahip değildir. Ancak bu yükselmeler özellikle serum CA 125 monitorizasyonu altında olan olgularda strese neden olabilir. Böyle durumların ayırıcı tanısında RIA kullanımı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ca 125, rahim içi araç (RIA).

ABSTRACT

Objective: As known, CA 125 levels may elevate in benign gynecological condition as endometriosis, uterin myoma, menstruation in particular premenopausal women. Aim of this study to investigate serum CA 125 levels in women using intrauterine device (IUD) as a contraceptive method.

Material and method: The study included 169 healthy women who were allocated to four different subgroups depending on their being either in follicular (menstruation) or luteal (mid-luteal) period and either using IUD (n:85) or not using IUD (n:84). Group A1: Menstrual period with IUD (n:42); Group A2: Menstrual period without IUD (n:44); Group B1: Luteal period with IUD (n:43); and Group B2: Luteal period without IUD (n:40). Serum CA 125 levels were established and compared among groups.

Findings: Irrespective of the phases of menstrual cycle, serum CA 125 level was 11.6 ± 9.6 in women using IUD and 8.5 ± 4.9 in women not using IUD; the difference was significant ($p < 0.05$). Irrespective of IUD use, serum CA 125 level was found 11.4 ± 8.3 in the follicular period and 8.5 ± 6.9 in the luteal period; the difference was significant ($p < 0.05$). Serum CA 125 levels in the groups formed according to IUD use and the phases of the menstrual cycle were found 13.4 ± 9.4 in Group A1, 9.1 ± 5.2 in GroupA2, 9.8 ± 9.6 in Group B1, and 7.9 ± 4.4 in Group B2. The comparison of data obtained from the subgroups demonstrated that serum CA 125 level in Group A1 was significantly higher than those in Groups A2 and B2 ($p < 0.05$). Serum CA 125 level in Group B1 using IUD was higher than that in Group B2, but the difference was not significant ($p > 0.05$).

Conclusion: Use of IUD significantly increases CA 125 level during menstruation. Present increases are not clinically significant in consideration of the cut-off value. However, such increases may cause stress in cases who are monitored for serum CA 125. Use of RIA should be taken into consideration in the distinctive diagnosis of such cases.

Keywords: CA 125, intra uterine device (IUD).

Geliş tarihi: 20.03.2005

Kabul tarihi: 15.05.2005

*Yard. Doç. Dr.; Fırat üniversitesi Kadın Hastalıkları Doğum AD, ELAZIĞ

**Doç. Dr; Fırat üniversitesi Kadın Hastalıkları Doğum AD, ELAZIĞ

***Doç. Dr; Fırat üniversitesi Biyokimya AD, ELAZIĞ

****Araşt Gör.; Fırat üniversitesi Kadın Hastalıkları Doğum AD, ELAZIĞ

*****Doç Dr.; Fırat üniversitesi Tıbbi Onkoloji AD, ELAZIĞ

İletişim: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast ve Doğum Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Tel:0 532 325 70 93

E-posta: husnucelik@hotmail.com

GİRİŞ

Rahim içi araç (RIA) günümüzde oldukça yaygın kullanılan etkili kontraseptif yöntemlerden birisidir. Etki mekanizması hakkında birçok teori ileri sürülmekle birlikte, bunlardan en çok kabul göreni uterus içinde, non-infeksiyöz aseptik inflamatuvar bir reaksiyon oluşturmastır (1-3).

CA 125 antijeni, çölemik epitel kaynaklı olan endoserviks epiteli, fallop tüpleri ve endometrial glandlardan sektrete edilir ve bu dokulara ait sekresyonlarda yüksek düzeylerde bulunur (4,5). CA 125'in serum düzeyleri premenapozal kadınlarda daha yüksektir ve buna ilişkin öne sürülen muhtemel açıklamalar retrograd menstruasyon ile oluşan tubal reflux ve pelvik inflamatuvar hastalık gibi durumların premenapozal kadınlarda daha fazla olması şeklindedir (6,7). Ancak tubal obstrüksiyonu olan olgularda da menstruasyon sırasında serum CA 125 düzeylerinin yüksek olması, olayın sadece retrograd menstruasyonla ilgili olmadığını ve nedenlerden birinin de doğrudan endometrium olabileceğini bildirmektedir (8).

RIA kullanan kadınlarda menstruasyon sırasında gerek tubal reflux yoluyla abdominal kaviteye dökülen sıvı, gerekse endometrial yapı RIA kullanmayanlara göre önemli farklılıklar arz etmektedir. Bu veriler bir araya getirildiğinde RIA'nın serum CA 125 düzeylerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı konusu akıllarda bir soru oluşturmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

Bu çalışmamızda RIA kullanımının menstruel siklusun folliküler ve luteal dönemlerinde serum CA 125 düzeylerini nasıl etkilediğinin araştırılması planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma bilgilendirilmiş gönüllü, benzer yaş ve sosyodemografik özelliklere sahip, bakırlı intrauterin device (RIA) (Cu T 380) kullanan (n:85) ve doğal yöntemler dışında herhangi bir kontraseptif yöntem kullanmayan (n:84) olmak üzere toplam 169 sağlıklı kadın üzerinde gerçekleştirildi.

Grupların oluşturulması: Çalışmadaki kadınlar, Fırat Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD polikliniğine başvuran, konvansiyonel metodlar ile genel ve jinekolojik sağlık durumları gözden geçirildikten sonra tamamen sağlıklı olduğu düşünülen kadınlardan seçildi. Menstrüel siklusun folliküler fazı için erken foliküler dönem (adetin 4 -5.günü) ve luteal dönem için midluteal (adetin 21-22 günü) dönemdeki değerler esas alındı.

Çalışma kapsamındaki kadınlar, önce menstruel ya da luteal fazda olup olmamalarına göre iki ana gruba ayrıldı (Grup A: menstruel fazda olanlar (n:85), Grup B: Luteal fazda olanlar (n:84). Daha sonra bu gruplardan her biri RIA kullanıp kullanmamasına göre ikiye ayrıldı ve böylece toplam 4 ayrı alt grup oluşturuldu. Grup A1: Menstrüel dönem-RIA mevcut (n:42), GrupA2: Menstrüel dönem-RIA yok (n:43), Grup B1: Luteal dönem-RIA mevcut (n:43), Grup B2: Luteal dönem –RIA yok (n:41).

Dışlama kriterleri: Çalışma kapsamına diyabet, hipertansiyon gibi kronik hastalığa sahip, adet düzensizliği olan ve myom, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık gibi CA-125 düzeyini yükselten durumların varlığı bilinen ve sigara-alkol kullanan, son 6 ay içinde RIA yerleştirilen, intrauterin girişim ve pelvik inflamatuvar hastalık geçiren, laktasyonda olan, erken folliküler (menstruel) ya da luteal fazda olmayan, oral kontraseptif ya da bir başka kontraseptif yöntem kullanan kadınlar dahil edilmedi.

Kan örnekleme ve biyokimyasal analiz: Çalışmadaki tüm kadınlardan siklusun ilgili günlerinde sabah saatlerinde (saat 09-11) arasında CA 125 düzeyini belirlemek için 3 cc venöz kan alındı. Alınan kanlar 3500 devirde santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. BIO-DPC ticari kit kullanılarak IMMULİTE 2000 (DPC, Diagnostic product corporation, Los Angeles, USA) hormon ölçüm cihazı ile ölçümler tayin edildi. Değerler IU/ml olarak ifade edildi.

İstatistiksel yöntem: Verilerin karşılaştırılmasında independent t testi, Ki-kare ve Tukey HSD testleri kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların sosyodemografik özellikleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo-1). Menstrüel siklusun fazlarına bakılmaksızın RIA kullanan ve kullanmayan kadınların serum CA 125 düzeyleri sırasıyla 11.6 ± 9.6 ve 8.5 ± 4.9 olarak bulundu. Fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$). RIA kullanımına bakılmaksızın folliküler ve luteal dönemde serum CA 125 düzeyleri sırasıyla 11.4 ± 8.3 ve 8.5 ± 6.9 olarak tespit edildi. Fark anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

RIA kullanımı ve menstrüel siklus fazlarına göre oluşturulan 4 alt gruba ait veriler kendi içinde karşılaştırıldığında Grup A1'deki serum CA 125 düzeyleri Grup A2 ve Grup B2'ye göre anlamlı olarak yüksekti ($P < 0.05$). RIA kullanan Grup B1'de serum CA 125 düzeyleri Grup B2'ye göre yüksekti ancak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Serum CA 125 düzeyleri menstrüel dönemde olanların 4 tanesinde (%4.7) luteal dönemde olanların 3 tanesinde (%3.6) cut-off değerinin (35 IU) üzerinde bulundu. Fark anlamlı değildi ($p > 0.05$). Bunlardan 5 tanesi RIA kullanan, iki tanesi RIA kullanmayan kadındı. Fark anlamsızdı ($p < 0.05$). CA 125 düzeyleri 35 IU üzerinde bulunan hastaların yapılan inceleme ve takiplerinin

de herhangi bir malignite ya da CA 125 düzeylerinin yükselmesine neden olacak durum tespit edilemedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, serum CA 125 düzeyleri menstrüel siklusun fazlarına bakılmaksızın RIA kullanan kadınlarda ve RIA kullanımından bağımsız olarak siklusun menstrüel döneminde luteal döneme göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum CA 125 düzeylerinin menstrüasyon sırasında luteal döneme göre yüksek bulunması daha önce bildirilen çalışma ile sonuçları uyumludur (8). Ancak, RIA kullanan kadınlarda menstrüasyon sırasında RIA kullanmayan kadınlara göre serum CA 125 düzeylerinde tespit edilen anlamlı yükseklik ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir.

RIA kullanan kadınlarda serum CA 125 düzeylerinin yüksek bulunması mevcut literatür bilgileri kullanılarak birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Bunlardan en önemlisi; RIA'ya bağlı olarak endometriumda olan değişikliklerdir. Bilindiği gibi, tüm RIA'ların majör etki mekanizması endometriumda yabancı cisim reaksiyonu ile oluşan lokal inflamatuvar reaksiyondur. RIA kullanan kadınlarda uterus içinde inflamatuvar özellikteki bu sıvı transluminal olarak peritoneal boşluğa geçer. Bu inflamatuvar sıvı tubal lümen başta olmak üzere peritoneal yüzeylerden CA 125 salınımını arttırabilir (9,10).

Tablo 1. Menstrüel siklusun fazları ve RIA kullanıp kullanmamalarına göre oluşturulan alt gruplarda serum CA-125 düzeyleri ve kadınların sosyodemografik özellikleri (ortalama± Standart sapma)

	Grup A1 (n:42)	Grup A2 (n:43)	Grup B1 (n:43)	Grup B2 (n:41)	P değeri
Yaş (yıl)	31.1±5.5	29.2±5.2	28.2±6.2	29.2±5.2	>0.05
Gebelik sayısı (adet)	2.3±1.2	3.3±1.1	3.1±1.6	2.7±1.4	>0.05
Parite (adet)	1.6±1.1	1.3±0.9	1.5±0.7	1.7±0.8	>0.05
Body Mass Index	23.4±2.1	24.4±1.3	23.7±1.1	24.1±1.6	>0.05
Korunma süresi (yıl)	3.2±1.7	3.9±1.8	4.1±1.4	3.6±1.4	>0.05
Serum CA 125 (IU/ml)	13.4±9.4	9.1±5.2	9.8±9.6	7.9±4.4	<0.05*

*Anlamlıdır

Bir diğer mekanizma, RIA'ya bağlı pelvik enfeksiyon insidansındaki artıştır. Her ne kadar çalışmaya alınan kadınların hiç birisinde enfeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, Paavonen ve ark'ları tarafından yapılan çalışmada pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda CA 125 düzeyleri yüksek bulunan olguların çoğunun RIA kullanan ve ileri yaşta olan kadınlardan oluştuğunu bildirilmiştir (10).

CA 125 ayrıca endometrial dokulardan da doğrudan salınmaktadır. Bu açıdan düşünüldüğünde RIA sadece aseptik inflamasyon ile değil, doğrudan endometrium üzerine yaptığı travmatik etki ile de CA 125 düzeylerini etkilemiş olabilir. Nitekim lehtovirta ve ark'ları anovulatuvar kadınlarda menstrüel siklusun premenstrüel dönemlerinde CA 125 yükselmesinin nedeni olarak premenstrüel endometrial vasküler değişiklikleri sorumlu tutmaktadırlar (11).

CA 125 düzeylerindeki yükselmenin nedenlerinden ziyade, bu bulgunun klinik açıdan yorumlanması daha ayrı bir öneme sahiptir. Bilindiği gibi, serum CA 125 düzeyi, epitelial over kanserlerinde önemli bir marker'dir. Bu kanserler daha önceleri postmenapozal yaşlarda tespit edilirken son dönemlerde, düzenli jinekolojik kontroller sayesinde premenapozal dönemlerde yani RIA kullanımının daha yaygın olduğu yaşlarda tespit edilmeye başlanmıştır. Bu durum özellikle over kanseri tarama programlarının (TVUSG+Serum CA 125 düzeylerinin tespiti gibi) araştırıldığı günümüzde önem arz edebilir (12,13). Ancak mevcut yükselmeler cutt off değeri göz önüne alındığında klinik açıdan anlamlı gözükmemektedir.

Sonuç olarak; CA 125 düzeylerinin RIA kullanan kadınlarda da yüksek olabileceğinin bilinmesi, ayırıcı tanıya gidilen hastalarda önemli bir bilgi olabilir. Gerçi, bir yandan premenapozal kadınlarda CA 125 için postmenapozal kadınlarda olduğu gibi standart bir cutt off değerinin olmaması ve CA 125 düzeylerinin premenapozal kadınlarda bir çok benign olaydan etkilenmesi bulgumuzun önemini kısmen azaltıyormuş gibi görünse de CA 125'in kritik düzeylerinde RIA kullanımının CA 125 düzeylerine olan ilave katkısının bilinmesi anlamlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanisms of action of intrauterine devices. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:42-51.
2. Wollen A-L, Sandvei R, Mork S, Marandon JL, Matre R. In situ characterization of leukocytes in the fallopian tube in women with or without an intrauterine contraceptive device. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:103-12.
3. Mehrotra PK, Srivastava K. Inflammatory changes induced by RIAs in animal models. In: Hasson H, Hafez ESE, van Os WA, editors. *Biomedical aspects of RIAs*. Lancaster (United Kingdom): MTP, 1982:45-50.
4. Quirk JG Jr, Brunson GL, Long CA, Bannon GA, Sanders MM, O'Brien TJ. CA 125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:644-9.
5. de Bruijn HW, van Beeck Calkoen-Carpay T, Jager S, Duk JM, Aalders JG, Fleuren GJ. The tumor marker CA 125 is a common constituent of normal cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ;154:1088-91.
6. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ;174:107-14.
7. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S. CA 125 in gynecological pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1993 ;49:115-24.
8. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Schoemaker J. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod* 1999;14:566-70.
9. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998 ;13:231-7.
10. Paavonen J, Miettinen A, Heinonen PK, Aaran RK, Teisala K, Aine R, Punnonen R, Laine S, Kallioniemi OP, Lehtinen M. Serum CA 125 in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 ; 96: 574-9.
11. Lehtovirta P, Apter D, Stenman UH. Serum CA 125 levels during the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:930-3.
12. Roupia Z, Faros E, Raftopoulos V, Tzavelas G, Kotrotsiou E, Sotiropoulou P, Karanikola E, Skifta E, Ardanian A. Serum CA 125 combined with transvaginal ultrasonography for ovarian cancer screening. *In Vivo* 2004;18:831-6.
13. Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B, Zurawski V Jr, Sjøvall K. Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;79:466-70.