

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA  
CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA VE AFP'NİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. GÜLAÇAN ÖZGÜN TEKİN  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. FERİDUN KOŞAR**

**MALATYA-2006**

**T. C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**KALP YETERSİZLİĞİ OLAN HASTALARDA  
CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA VE AFP'NİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. GÜLAÇAN ÖZGÜN TEKİN  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. FERİDUN KOŞAR**

**MALATYA-2006**

# İÇİNDEKİLER

<b>1.Giriş ve amaç.....</b>	<b>1</b>
<b>2.Genel bilgiler.....</b>	<b>3</b>
<b>2.A.Kalp yetersizliği.....</b>	<b>3</b>
2.A.1.Tanım.....	3
2.A.2.Etyoloji ve epidemiyoloji.....	3
2.A.3.Kalp yetersizliğinin evrelendirilmesi.....	4
2.A.4.Kalp yetersizliğinde New York Heart Association (NYHA) sınıflandırması.....	5
2.A.5.Kalp yetersizliğinde semptomlar.....	6
2.A.6.Kalp yetersizliğinde bulgular.....	6
2.A.7.Patofizyoloji.....	7
2.A.7.a.Hemodinamik değişiklikler.....	11
2.A.7.b.Nörohormonal sistem aktivasyonu.....	12
2.A.7.c.Otonomik sinir sistemi aktivasyonu.....	14
2.A.7.d.Renin anjiyotensin sistemi .....	15
2.A.7.e.İmmün sistem aktivasyonu.....	15
2.A.7.f.Hüresel ve moleküler düzeyde oluşan değişiklikler.....	16
2.A.7.g.Endotel disfonksiyonu.....	17
<b>2.B.Tümör markerları.....</b>	<b>18</b>
2.B.1.Karbonhidrat antijeni 125 .....	18
2.B.2. Karbonhidrat antijeni 19-9.....	20
2.B.3. Karbonhidrat antijeni 15-3 .....	20

2.B.4.Karsinoembriyojenik antijen .....	21
2.B.5.Alfa fetoprotein .....	21
<b>3.Gereç ve yöntem..... I</b>	<b>22</b>
3.1.Hasta grubu.....	22
3.2.Kontrol grubu.....	23
3.3.Ekokardiyografik değişiklikler.....	23
3.4.Kanların alınması ve çalışılması.....	23
3.5.İstatistiksel analiz.....	24
<b>4.Bulgular.....</b>	<b>25</b>
<b>5.Tartışma.....</b>	<b>31</b>
<b>6.Sonuç.....</b>	<b>35</b>
<b>7.Özet.....</b>	<b>36</b>
<b>8.İngilizce özet.....</b>	<b>37</b>
<b>9.Kaynaklar.....</b>	<b>39</b>

## **SİMGELER –KISALTMALAR**

KY; Kalp yetersizliği

KKY; Konjestif kalp yetersizliği

CA 125; Karbonhidrat antijeni 125

CA 15-3; Karbonhidrat antijeni 15-3

CA 19-9; Karbonhidrat antijeni 19-9

AFP; Alfa fetoprotein

CEA; Karsinoembriyjenik antijen

TNF alfa; Tümör nekrotizan faktör alfa

IL; İnterlökin

KMP; Kardiyomiyopati

LVH; Sol ventrikül hipertrofisi

NYHA; New York Heart Association

NE; Norepinefrin

RAAS; Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

AT; Anjiyotensin

AVP; Arjinin vazopressin

GİS; Gastrointestinal sistem

EKG; Elektrokardiyografi

EF; Ejeksiyon fraksiyonu

PAB; Pulmoner arter basıncı

ADE; Anjiyotensin dönüştürücü enzim

HDL; ‘High density’ lipoprotein

LDL; ‘Low density’ lipoprotein

SKB; Sistolik kan basıncı

DKB; Diyastolik kan basıncı

TG; Trigliserit

DM; Diyabetes mellitus

ATP; Adenosine triphosphate

<b>Şekil 1.</b> Kalp yetersizliği patogenezi.....	7
<b>Şekil 2.</b> Ventriküler remodeling ve ventrikül fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi.....	9
<b>Şekil 3.</b> Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon.....	12
<b>Şekil 4.</b> Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre tümör markerları düzeyleri.....	30
<b>Tablo 1.</b> Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması.....	5
<b>Tablo 2.</b> Kalp yetersizliğinde kompensatuvar mekanizmalar.....	10
<b>Tablo 3.</b> Kalp yetersizliği olan hastalarda artmış nörohormonlar.....	13
<b>Tablo 4.</b> Hastaların kayıt numaraları ve özellikleri.....	26
<b>Tablo 5.</b> Kontrol grubunun kayıt numaraları ve özellikleri.....	27
<b>Tablo 6.</b> Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	28
<b>Tablo 7.</b> Hastaların ve kontrol grubunun tümör markerları düzeyleri.....	28
<b>Tablo 8.</b> Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri.....	29
<b>Tablo 9.</b> Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre tümör markerları düzeylerinin karşılaştırılması.....	30

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY)'nin gelişiminde nörohormonal aktivasyon önemli rol oynar. KY'i başlatan nedenler bir yandan ventriküler remodelinge (yeniden yapılanma), öte yandan nörohormonal aktivasyona yol açarlar. Ventriküler remodeling ventrikül disfonksiyonunun ortaya çıkmasına neden olurken nörohormonal aktivasyonu da uyarır. Nörohormonal aktivasyon bir yandan ventriküler remodelingi uyararak, ventrikül fonksiyonunda bozulmaya yol açarken, öte yandan da KY semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Nörohormonal aktivasyon başlangıçta kompensatuvar bir mekanizma ise de zamanla olumsuz etkiler gösterebilir.

Tümör markerları karbonhidrat antijeni (CA) 125, CA 19-9, CA 15-3, karsinoembriyojenik antijen (CEA), alfa fetoprotein (AFP) onkolojide taramalarda, tanıda, prognoz belirlenmesinde ve tedavi takibinde sık kullanılan belirteçlerdir (1,2). Tümör markerları kanser hücreleri tarafından sentezlenen ve salınan biyolojik yapılar olarak kanserli dokuya konakçı cevabı şeklinde üretilen maddelerdir. Tümör markerları dolaşımında, vücut boşluklarında, hücre membranlarında, hücrelerin stoplazma veya nükleuslarında bulunabilir. Tümör markerları normal hücreler tarafından salınan maddelerden nitelik ve nicelik olarak farklıdır. Nicelik olarak tümör markerları malign yapılarda, normal dokudakine oranla çok daha fazla salgılanırlar (3).

Son dönemde yapılan çalışmalarda CA 125 KY olan hastalarda yüksek tespit edildi (4-9). Aynı şekilde KY olan hastalarda CA 125 yüksekliği fonksiyonel kapasite ile ilişkili olarak yüksek tespit edildi (4). CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP için yapılan değerlendirmelerde KY ile ilişkili olarak yükseklik saptanmadı (9).

CA 125'in mezotelyal hücrelerden klasik stimülasyon (inflamasyon, staz ve diğer stimülatuvar mekanizmalar) ile veya bunlara yakın hücrelerden salındığına inanılmaktadır . Ayrıca over kanserlerinde ve lenfomalarda CA 125 düzeylerinin yüksek sitokin düzeyleri ile



ilişkili olduğu ve CA 125'in sitokinler tarafından stimüle edildiğine inanılmaktadır (10,11). Yapılan bir çalışmada TNF (tümör nekrotizan faktör) alfa, IL (interlökin)-1 beta, IL-6 ve IL-10 gibi önemli proinflamatuvar mediyatörlerin KY'de artmış olduğu gösterildi (12). KY'de sitokinlerin artmış olması KY'nin immünolojik ve inflamatuvar bir komponentinin olabileceğini ve inflamatuvar sitokinlerin KY patogenezinde anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada kliniğimize KY ile başvuran hastalarda CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP düzeylerini ve bu markerların fonksiyonel kapasite ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2-GENEL BİLGİLER

### 2-A-KALP YETERSİZLİĞİ

#### 2-A 1 Tanım:

KY, organizmanın ihtiyacı olan kan dolaşımının sol ventrikül fonksiyon bozukluğundan dolayı sağlanamaması veya yüksek doluş basıncı ile sağlanması durumudur. Konjestif kalp yetersizliği (KKY) sıvı retansiyonu ve ödemin ön planda olduğu, dispne ve çabuk yorulma, takipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomegali, ventriküler galo sesleri ve periferik ödemden oluşan, değişken belirti ve bulguları içeren kompleks bir sendromdur. Sol ventrikül yetersizliği, sol ventrikülün disfonksiyonuna bağlı KY'yi tanımlar. KY hastaların çoğunda sistolik fonksiyon bozukluğu söz konusudur. KY kliniği olup sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olan, fakat diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda diyastolik KY'den söz edilir. Bazen KY olgularında sistolik ve diyastolik disfonksiyon bir arada bulunur ve sistolik olaylar diyastolik fonksiyonları da etkiler. Bununla birlikte, birçok hastada sistolik ve diyastolik fonksiyonu bozan yapısal kardiyak değişiklikler vardır, fakat KY'nin klinik bulguları yoktur. Çünkü kompensatuar mekanizmalar kardiyak debiyi ve periferik perfüzyonu sürdürmektedir.

#### 2-A 2 Etyoloji ve Epidemiyoloji:

KY; Birincil (idiyopatik) veya iskemi, hipertansiyon gibi ikincil nedenlerle oluşmuş miyokard hastalıkları, önyükü (preload) veya artyükü (afterload) etkileyen mekanik anormallikler (kapak hastalıkları), doğumsal kalp hastalıkları, uzun süren ve diyastolik doluş süresini çok kısaltan taşiaritmiler başta olmak üzere aritmiler ve perikard hastalıkları gibi kalbin hemen her bölümünü ve işlevini ilgilendiren tüm kalp hastalıklarının son evresini oluşturur. KY önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İleri ülkelerde yaşlı nüfusun artması, akut miyokard infarktüsü tedavisinde hızlı ilerleme nedeniyle ölümden kurtulma olasılığının artması ve miyokard işlevi bozulmuş olgu sayısının artmasına bağlı olarak genel

insidansın gelecekte daha da artması beklenmelidir. Bugün esas olarak; dilate, hipertrofik, restriktif ve aritmojenik sağ ventrikül kardiyomyopatisi (KMP) olmak üzere 4 tip KMP olduğu kabul edilmekle birlikte bu sınıflamaya sonradan bir de sınıflandırılmayan KMP'ler eklenmiştir. KMP'lerin ayrıntılı listesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

### **2-A 3 Kalp yetersizliğinin evrelendirilmesi:**

KY'nin gelişim süreci incelendiğinde, başlatan nedenler, ventriküler remodeling, semptomsuz ventrikül disfonksiyonu ve klinik KY dönemlerinin varlığı dikkati çekmektedir. KY dört evreye ayrılmaktadır.

**Evre A:** KY'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı KY riski olan hastalardır. Böyle hastaların KY belirtileri ve bulguları yoktur ve KY'nin belirti ve bulgularını hiç göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnek: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus (DM), kardiyotoksik ilaç tedavisi, aşırı alkol kullanımı, romatizmal ateş öyküsü, KMP aile öyküsü.

**Evre B:** KY gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalardır. Örnek: Sol ventrikül hipertrofisi (LVH); asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller; geçirilmiş miyokard infarktüsü varlığı.

**Evre C:** Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar. Örnek: Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının bozulması ve hastada yetmezlik semptom ve bulgularının bulunması.

**Evre D:** Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır. Örnek: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen,

hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik dolaşım destek cihazı ile tedavi gören hastalardır.

**Tablo 1.** Kardiyomiyopatilerin Sınıflandırılması

- Dilate kardiyomiyopati (idiyopatik)
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Restriktif kardiyomiyopati
- Sağ ventriküler kardiyomiyopati (Aritmojenik sağ ventrikül KMP/displazi)
-Sınıflandırılmayan kardiyomiyopati, spesifik kardiyomiyopati
-İskemik kardiyomiyopati
-Valvüler kardiyomiyopati
-Hipertansif kardiyomiyopati
-İnflamatuvar kardiyomiyopati
-Metabolik kardiyomiyopati
-İnfiltratif kardiyomiyopati
-Musküler distrofi ile ilişkili kardiyomiyopati
-Nöromusküler hastalık ile ilişkili kardiyomiyopati
-Toksik kardiyomiyopati
-Peripartum kardiyomiyopati

**2-A 4 Kalp Yetersizliğinde New York Heart Assosiation (NYHA) sınıflandırması:**

**NYHA Klas I:** Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalardır. Olağan fiziksel aktiviteler aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye ve anginal ağrıya yol açmaz.

**NYHA Klas II:** Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar istirahatte rahatdırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne ve anginal ağrıya yol açar.

**NYHA Klas III:** Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne ve anginal ağrıya yol açar.

**NYHA Klas IV:** Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. KY'nin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde rahatsızlık artar.

#### **2-A 5 Kalp yetersizliğinde semptomlar:**

1- Pulmoner konjesyona işaret eden semptomlar: efor dipnesi, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne.

2- Sistemik venöz konjesyona işaret eden semptomlar: periferik ödem, asit, karın ağrısı ve bulantı.

3- Düşük kalp debisine işaret eden semptomlar: yorgunluk, egzersiz toleransında azalma, mental durumda değişiklik / konfüzyon, renal disfonksiyon.

#### **2-A 6 Kalp yetersizliğinde bulgular:**

1- Sol KY ve pulmoner venöz konjesyon ile ilişkili bulgular: akciğerde staz ralleri, solunum seslerinde azalma, kalp perküsyonunda matite, üçüncü kalp sesi, kalp apeks vurusunun yer değiştirmesi

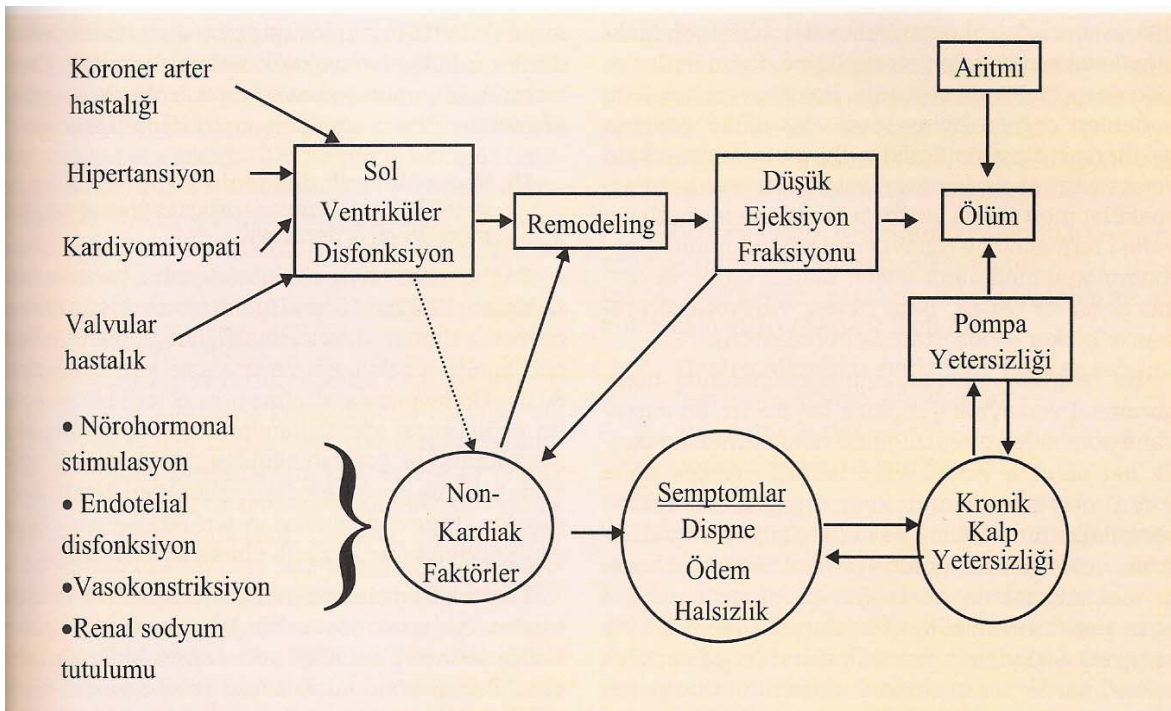
2- Düşük kalp debisi ile ilişkili bulgular: taşikardi, pulsus alternans, düşük nabız basıncı, hipotansiyon

3- Sağ KY ve sistemik venöz konjesyon ile ilişkili bulgular: periferik ödem, jugular ven basınç artışı, belirgin v dalgaları ve dik y inişi, hepatojugüler reflü, hepatomegali, asit, sağ kalp kökenli üçüncü kalp sesi ve palpasyonda sol parasternal kaldırma.

## 2-A 7 Patofizyoloji

KY'nin patogenezi ciddi bir tartışma konusudur. Aşamalı olarak bir hemodinamik modelden nörohumoral modele evrim gözlenmektedir. Bu gözlem büyük ölçüde inotropik durum stimülasyonundan çok nörohormonların inhibisyonunun sağ kalımda iyileşmeye yol açıyor olmasına dayanmaktadır. KY sendromu sıklıkla anormal yüklenme koşulları ile karakterize olmasına rağmen kuvvetlerde azalma oluşturan mekanizmalar halen açıklanmayı beklemekte ve tartışma konusu olmayı sürdürmektedir. KY'nin altında yatan moleküler anormallikler tek değildir; büyük ölçüde modele bağlı çoklu bulgular vardır. Hemen her türlü kalp hastalığı KY yapabileceği için tek bir mekanizma söz konusu olamaz. Kalp kasının yeniden yapılanması ve KY patogenezi Şekil 1'de özetlenmiştir.

Şekil 1. Kalp yetersizliği patogenezi



Yapılan alışmalar KY'nin özellikle sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi olmak üzere nörohumoral aktivasyonda artış ile karakterize olduğunu göstermiştir (13,31). KY'de sitokin aktivasyonunu suçlayan kanıtlar artmaktadır ve KY'nin hem yapısal hem de fonksiyonel sonuçları olabilen inflamatuvar bir bileşen içerdiğini savunan görüşler son dönemlerde artmaktadır.

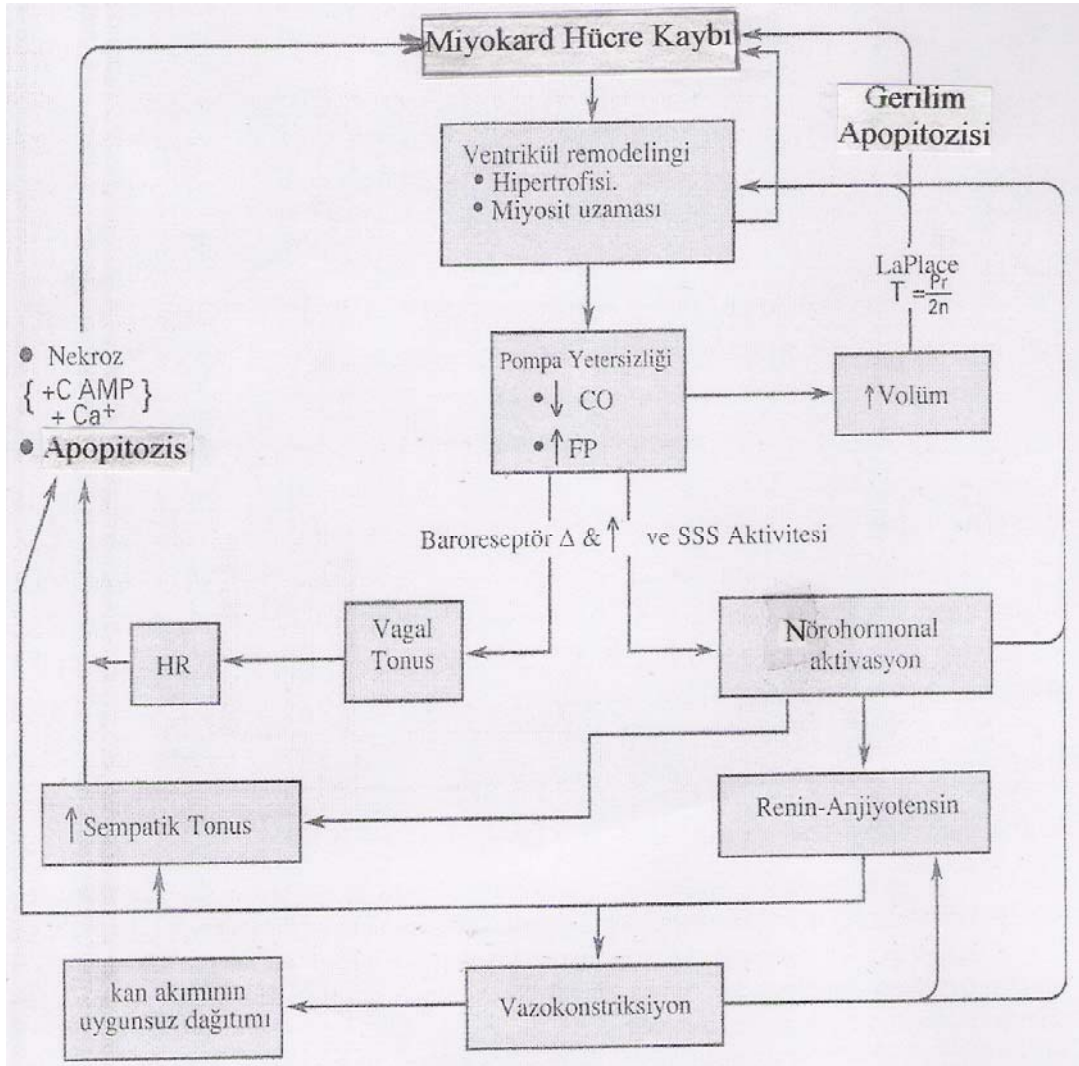
KY miyokard fonksiyon bozukluğu, ventriküler remodeling, hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, sitokinlerin aşırı ekspresyonu ve vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren kompleks bir tablodur. Ventriküler remodelinge katılan moleküler mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmış değildir. Bununla birlikte hem kalpteki miyositler hem de miyosit dışı hücreler aşırı basınc yükselmesine duyarlıdır. Biyokimyasal strese yanıt olarak, endotelin 1, anjiyotensin II, IL-6 ilişkili sitokinler, TNF-alfa ve diğer sitokinler tarafından büyüme sinyalleri üretilir. Miyokard hücre kaybı miyosit hipertrofisi ve uzaması ile karakterize ventriküler remodeling ile sonlanır (14-17). Şekil 2'de ventriküler remodeling ve ventrikül fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi farklı bir Şekilde Őematize edilmiştir.

KY'de kalbin iř yükü artışını karşılayabilmek için çeşitli kompensatuvar mekanizmalar devreye girer. Kalbin sistolik fonksiyonlarını korumaya yönelik bu mekanizmaların çoğu erken dönemde faydalı etki gösterirken geç dönemde kalbin yükünü arttırarak, KY'nin daha ağır hale gelmesine neden olurlar, yani adaptif olmaktan çıkıp maladaptif duruma gelirler. KY'deki kompensatuvar mekanizmalar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Son yıllarda, KY olan hastalarda sitokin aktivasyonunun gösterilmesi ile KY'nin inflamatuvar komponentinde olduğu dşnlmeye başlandı. Günümüzde, KY oluşumunda başlangıçtaki indeks olay sonucu (kalbe akut hasar veren herhangi bir olay) nörohormonal ve sitokin sistemin aktivasyonu ve bunun sonucunda da remodeling ve hastalığın ilerlemesi hipotezi kabul edilmektedir (18). KY'i başlatan indeks olay; fonksiyonel kardiyomiyositlerde

kritik oranda bir kayıp olmasıdır. Kardiyomiyosit kaybının nedeni; akut miyokard infarktüsü, enfeksiyonlar, toksinler, inflamasyon, genetik nedenler, uzun süreli basınç ve volüm yükü gibi nedenlerden birisi veya birden fazlası olabilir. Kalp, diğer dokular gibi zedelenmeye ilk olarak inflamatuvar reaksiyonla ve daha sonra da iyileşme fazıyla yanıt verir. İyileşme fazında; hasarlı bölgelerde kollajen depolanması, komşu canlı miyositlerde ise hipertrofi görülür. Kardiyomiyositler zedelenmeye yanıt olarak hücre bölünmesi göstermezler. Kardiyomiyositlerde herhangi bir zedelenme sonucu hem nekroz hem de apoptozla hücre kaybı olmaktadır (14,19).

**Şekil 2.** Ventriküler remodeling ve ventrikül fonksiyon bozukluğunun ilerlemesi.





**Tablo 2.** Kalp Yetersizliğinde Kompansatuvar Mekanizmaları

1-Otonom sinir sistemi
A- Kalp:
- Artmış kalp hızı
- Artmış miyokardiyal kasılma uyarısı
- Relaksasyon hızında artma
B- Periferik dolaşım:
- Arteriyel vazokonstriksiyon (artmış ard-yük)
- Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön-yük)
2-Renal sistem (renin-anjiyotensin-aldosteron):
- Arteriyel vazokonstriksiyon (artmış ard-yük)
- Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön-yük)
- Su ve tuz retansiyonu (artmış art ve ön-yük)
- Miyokardiyal kasılma uyarısında artış
3-Endotelin-1 (artmış art ve ön-yük)
4-Arjinin vazopressin (artmış art ve ön-yük)
5-Atriyal ve beyin natriüretik peptid artışı (azalmış ard-yük)
6-Prostaglandinler
7-Peptidler
8-Frank-starling yasası:
- Artmış diyastol sonu volüm, basınç ve lif uzunluğu (artmış ön-yük)
9- Miyokard hipertrofisi (Ventrikülde dilatasyon olabilir veya olmayabilir.)
10-Periferik oksijen temini:
- Kardiyak debinin redistribüsyonu
- Değişmiş oksijen-hemoglobin disosiasyonu
- Oksijenin dokular tarafından artmış ekstraksiyonu
11-Aneorobik metabolizma

## **2-A 7 a- Hemodinamik değişiklikler:**

KY olan hastalarda kardiyak debi azalabilir veya normal olabilir. Kalp debisi istirahatte normal olan hastaların egzersizle kalp debisinde yeterince artış olmaz. Starling kanununa göre normal kalpte ön yükteki (preload) artış miyokard fibrillerinde gerilmeye (sarkomer uzunluğunu arttırarak) bağlı olarak ventrikül performansında artışa neden olur. Orta derecede KY olan hastalarda Frank-Starling mekanizmasına göre diyastol sonu lif uzunluğu ve diyastol sonu volüm (ön-yük) arttırılarak kardiyak debi ve kardiyak performans istirahatte normal düzeyde tutulabilir. Fakat sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki artış ve pulmoner kapiller basınçta artış dispneye neden olur. İleri derecede KY olan hastalarda dolum basıncı istirahatte bile yükselir ve kompensasyon yetersiz hale gelir. Klinik olarak, dilate olmuş ventrikülde diyastol sonu volüm artarken, sol ventrikülün diyastol sonu basıncında artış gözlenmez ve hatta kardiyak debi istirahatte bile azalır. Kalp dilate oldukça, Laplace ilişkisinden dolayı artan duvar gerilimi art yükü (afterload) arttırır, bu da kardiyak debideki düşmeye katkıda bulunur. Ventrikül dilatasyonu, başlangıçta kardiyak debiyi korumak için ortaya çıkan adaptif bir süreçtir. Ancak sonraları miyokard performans bozukluğuna katkıda bulunmaya başlayan bir dezavantaj haline gelir. Ventrikül dilate oldukça mitral yetersizlik gelişebilir ve bu da kısır döngü zincirini daha da hızlandırır. Gerilmiş miyokard hücrelerinde apoptozun uyarılması ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir (18,20,22-25).

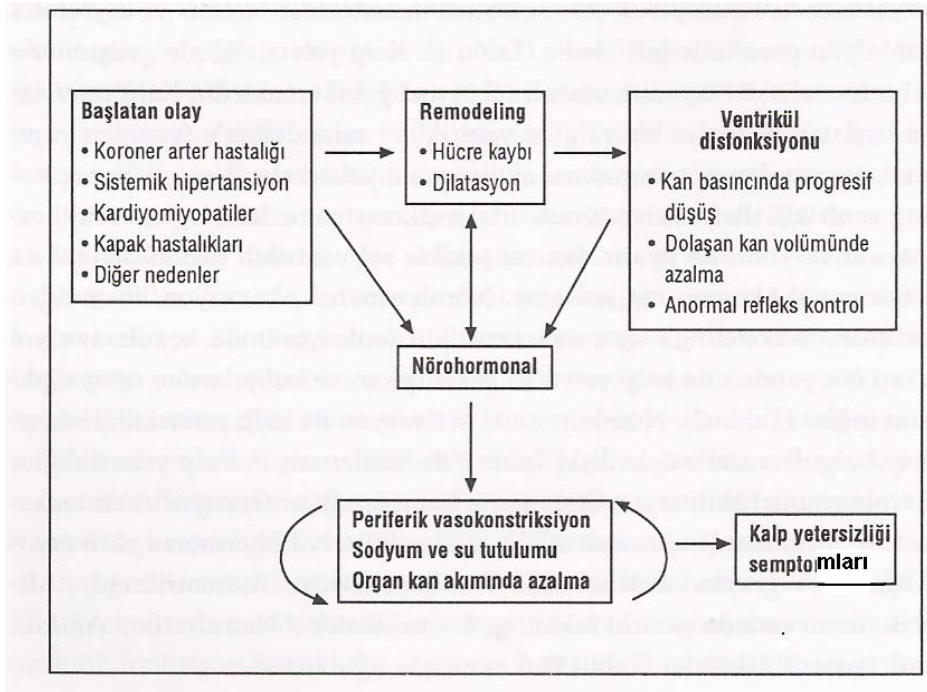
Azalmış kardiyak debi sonucunda kan basıncının temini için vazokonstriksiyon devreye girer ve vital olmayan organlara kan akımı azalır. Artmış sempatik sistem aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu ve endotelin düzeylerindeki artış vasküler tonustaki artıştan sorumlu mekanizmalardır. KY başlangıç dönemlerinde istirahatte tüm organlara giden kan akımı normal olmasına rağmen stres, egzersiz, anemi gibi durumlarda beyin ve kalp gibi vital organlara kan akımının sağlanabilmesi için deri, böbrek, iskelet kası ve barsak sistemine giden kan akımı azalır. İleri

evre KY olan hastalarda ise kan akımındaki bu değişiklikler istirahatte bile vardır. İskelet kasına giden kan akımındaki azalma anerobik metabolizmayı devreye sokarak; laktik asidoz, yorgunluk ve halsizlik gelişmesine neden olur.

### 2-A 7 b-Nörohormonal sistem aktivasyonu:

KY gelişiminde nörohormonal aktivasyonun önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. KY başlatan olaylar bir yanda ventriküler remodelinge, öte yandan nörohormonal aktivasyona yol açarlar. Ventriküler remodeling ventrikül disfonksiyonunu ortaya çıkmasına neden olurken nörohormonal aktivasyonu da uyarır. Benzer şekilde sol ventrikül disfonksiyonu da nörohormonal aktivasyona yol açar. Nörohormonal aktivasyon bir yandan ventriküler remodelingi uyararak ventrikül fonksiyonunda bozulmaya yol açarken öte yanda da KY semptom ve bulgularının ortaya çıkmasını sağlar. KY’de nörohormonal aktivasyon başlangıçta kompensatuvar bir mekanizma ise de zamanla olumsuz etkiler gösterebilir. KY’de nörohormonal aktivasyon mekanizması Şekil 3’te gösterilmiştir.

Şekil 3. Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyon



Uzun yıllardan beri KY olan hastalarda nörohormonal sistem aktivasyonu kardiyak debide düşmeye bir cevap olarak kan basıncını belirli bir dengede tutmayı hedefleyen adaptif bir olay olarak düşünülmüştür. KY’de artan nörohormonlar birbirlerine karşıt etkileri olan iki gruba ayrılabilirler:

**Grup I:** Damar büzücü (vazokonstriktör), antinatriüretik, antidiüretik ve büyüme hızlandırıcı özellikleri olan nörohormonlar.

**Grup II:** Damar genişletici, natriüretik, diüretik ve büyüme durdurucu veya yavaşlatıcı (antimitojenik) özellikleri olan nörohormonlar.

KY sürecinin erken evrelerinde bu karşıt sistemler dengededir. KY sendromu ilerledikçe birinci grup baskın duruma geçer. KY’de artmış olan nörohormonlar Tablo 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kalp yetersizliği olan hastalarda artmış nörohormonlar

-Norepinefrin	-Beta endorfinler
-Epinefrin	-Kalsitonin gen-ilişkili peptit
-Renin	-Büyüme hormonu
-Anjiotensin II	-Kortizol
-Aldosteron	-Tümör nekrotizan faktör
-Arjinin vazopresin	-Nörokinin A
-Nöropeptit Y	-Substance P
-Vazoaktif intestinal peptit	-Adrenomedüllin
-Prostaglandin (PG I2, PG E2)	-Natriüretik peptitler
-Endotelin	-Bradikinin
-İnsülin	-IL-6, IL-2, IL-1beta, IL-10
-Ürodilatin	-Dopamin

## 2-A 7 c-Otonomik sinir sistemi aktivasyonu:

Artmış sempatik aktivasyon: KY olan hastalarda sempatik sinir sisteminin etkinliğinin arttığı uzun yıllardan beri bilinmektedir. KY derecesi arttıkça idrarla atılan nörepinefrin (NE) ve plazma NE düzeyi progresif olarak artar. Sol ventrikül işlev bozukluğunun erken döneminde, daha KY semptomları belirmeden, hatta ventrikül volümlerinde veya diyastol sonu basıncında artma olmadan miyokardın sempatik etkinliği artar. Egzersizle normal kişilere göre plazma NE düzeyleri daha da fazla artar. KY olan hastalarda plazma NE düzeyi ne kadar çok artarsa yaşam beklentisi ve sağ kalım oranlarının da o kadar azaldığı gösterilmiştir (26-29). Artmış sempatik aktivasyon özellikle miyokard iskemisi varlığında ventriküler aritmilere ve ani kardiyak ölüme neden olabilir. Fakat KY'ye bağlı ölümlerde artmış NE düzeylerinin ölüme neden olan esas faktör mü olduğu yoksa sadece altta yatan hastalığın ciddiyetini gösteren bir faktör mü olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Dolaşan NE düzeylerindeki artış, adrenerjik sinir uçlarından artmış NE salınımındaki artış veya adrenerjik sinir uçlarından azalmış NE geri alınımına bağlıdır. KY'de plazma NE düzeyinin artmasına karşılık, kardiyak dokuda (atriyum ve ventrikülde) NE düzeyi azalır (30-33).

Artmış sempatik aktivasyonun etkileri: Artmış sempatik aktivasyon kısa vadede kompensatuvar bir rol oynasa da kronik adrenerjik aktivasyonun olumsuz etkileri vardır(34,35)

1-Art yükü artırır.

2-RAAS ve diğer nörohormonları aktive ederler.

3-Ventriküler aritmileri tetikler.

4-Artmış katekolamin düzeylerinin miyositler üzerinde doğrudan toksik etkileri vardır.

Parasempatik sistem aktivasyonunda azalma: KY olan hastalarda sempatik sinir sistemi etkinliği artarken, parasempatik sistemi etkinliğinde azalma olmaktadır (36,37). Bu durum

beyin sapındaki vazomotor merkeze giden afferent uyarıcı ve baskılayıcı uyarılar arasındaki dengenin değişmesine bağlıdır.

## **2-A 7 d-Renin anjiotensin sistemi**

Düşük debili KY olan hastalarda arteriyal basıncı sağlayabilmek için adrenerjik sistem aktivasyonu ile birlikte RAAS ve adrenerjik sistem beraber çalışırlar. Artmış sempatik aktivasyon, az tuz alımı, diüretik tedavisi, düşük kan volümü, düşük kan basıncı gibi uyarılar sonucunda böbreklerden renin salınımı artar.

İki tip anjiyotensin reseptörü vardır: Tip 1 ve tip 2. Anjiyotensin; anjiyotensin 1 (AT 1) reseptörlerine bağlandıktan sonra arteriyal vazokonstriksiyon, hücre büyümesi (hipertrofi), ekstrasellüler matrikste artış, miyozit apoptozu, polidipsi, NE salınımı, arjinin vazopressin (AVP) ve aldosteron salınımında artışa neden olur. AT 2 reseptörlerinin aktivasyonu ise büyümeyi önleyici, yeniden şekillenmeyi önleyici, damarlarda apoptoz ve vazodilatasyon gibi AT 1 reseptör aktivasyonuna ters etkileri vardır (29)

KY modellerinde kardiyak ve vasküler dokularda RAS'de yer alan majör proteinleri kodlayan genlerde erken aktivasyon gözlenir. Bunun sonucu anjiyotensinojen yapımı ve AT 1 reseptör aktivitesi artar. Plazma renin aktivitesi hafif KY olan vakalarda normal bulunabilir fakat orta ve ileri KY olan hastalarda renin ve aldosteron düzeyleri artar. Bu hormonların plazma seviyelerinin prognostik önemi vardır (38).

## **2-A 7 e- İmmün sistem aktivasyonu**

### **İnflamatuvar sitokinler:**

İleri KY olan hastalarda altta yatan neden ne olursa olsun dolaşan sitokin miktarında artış vardır. KY'de arttığı tespit edilen proinflamatuvar sitokinlerin başlıcaları TNF alfa, IL-6, IL-1beta, IL-2, IL-10 ve interferon alfa'dır (39,40). Kardiyak fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri olan sitokinler TNF alfa (41,42), IL-6 (43,44), IL-1beta, IL-2 ve interferon alfa'dır. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda özellikle TNF alfa ve IL-6 başta olmak üzere

sitokin düzeyinin yüksekliği hemodinamik bozukluklar ile kendini göstermekte ve kötü prognoz belirteci olduğu düşünölmektedir (45-49).

Üzerinde en çok çalışılan ve daha çok bilgi edinilen TNF alfadır. Başlangıçta, TNF alfa başlıca son dönem KY'de gelişen kaşeksiden sorumlu tutulurken (50,51), daha sonra yapılan çalışmada serum TNF alfa düzeylerinin fonksiyonel kapasite, nörohormonal aktivasyonun derecesi ve aneminin derinliği ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (42). İn vitro çalışmalarda inflamatuvar sitokinlerin kardiyak miyozitlerde ve miyokarda bulunan diğer hücrelerde büyümeyi ve gen ekspresyonunu düzenleyici etkileri olduğunu göstermiştir (45,49,52). IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler genellikle makrofaj ve lenfositlerden salınmasına karşın bazen miyokard dokusundan da salınabilirler. Proinflamatuvar sitokinler birbirlerinin salınımını etkileyebilir ve miyokard performansını düzenleyebilirler. Deneysel olarak, ratlarda TNF alfa'nın sürekli infüzyonu, zamana bağımlı bir şekilde sol ventriköl fonksiyonunda azalmaya yol açar (53) ve ayrıca erişkin kardiyak miyositlerinde hipertrofik bir büyüme yanıtına neden olur (54). IL-1beta'nın da KY patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünölmektedir. IL-1beta'nın in vitro şartlarda miyosit hipertrofisini indüklediği ve TNF-alfa gibi nitrik oksit sentaz enzimini indükleyerek nitrik oksit düzeyini arttırabileceği gösterilmiştir (44).

## **2-A 7 f- Hücresel ve moleküler düzeyde oluşan değişiklikler**

KY olan hastalarda miyosit sayısındaki azalma yanı sıra miyositlerdeki intrinsik kontraktilite özelliğinde ve miyofibriller adenozin trifosfat (ATP)az aktivitesinde azalma meydana gelir (55,56).

a-Kalsiyum dengesindeki değişiklikler: Hücre içindeki kalsiyum dengesi miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyonda önemli bir rol oynar (57,58).

1- KY olan hastalarda hücre içinde sistolde bulunan serbest kalsiyum miktarı azalır, diyastoldeki kalsiyum miktarı ise artar (59). Ayrıca diyastolde hücre içinde kalsiyumun uzaklaştırılma hızı azalır.

2- Sarkoplazmik retikulum kalsiyum alımı ve sarkoplazmik retikulum Ca-ATP'az aktivitesi azalır.

3- Fosfolamban miktarı azalır.

4- Kalsiyum salınan kanallar ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları azalır.

5- Sarkolemmadaki Na - Ca exchanger aktivitesi artar.

6- Miyozin ve miyofibriler ATP'az fonksiyonları azalır.

b-Miyokardiyal enerji üretimindeki değişiklikler: Hücresel düzeyde kardiyak metabolizmada değişiklikler oluşur; fetal programa dönüş sonucunda enerji metabolizmasında serbest yağ asitlerinden ziyade glikoz kullanımı artar (60,61).

#### **2-A 7 g -Endotel disfonksiyonu**

KY olan hastalarda hastalığın ciddiyeti ile ilişkili ama altta yatan nedenlerden bağımsız bir şekilde endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma vardır (62). KY olan hastalarda endotel bağımlı vazodilatatör olan asetilkolin ve metakoline olan cevap azalmıştır (63).



## **2-B-TÜMÖR MARKERLARI**

Tümör markerları (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP) kanser hücreleri tarafından sentezlenen ve salınan biyolojik yapılar olarak kanserli dokuya konakçı cevabı şeklinde üretilen maddelerdir. Tümör markerları dolaşımında, vücut boşluklarında, hücre membranlarında, hücrelerin stoplazma veya nukleuslarında bulunabilir. Tümör markerları normal hücreler tarafından salınan maddelerden nitelik ve nicelik olarak farklıdır. Nicelik olarak, tümör markerları dokuda, normal dokudakine oranla çok daha fazla salgılanırlar (1). CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP onkolojide taramalarda, tanıda, takipte, prognoz belirlenmesinde ve tedavi takibinde sık kullanılan belirteçlerdir (1,64-66). Daha önce yapılan çalışmalarda etyolojiye bağlı olarak CA 125 düzeyleri plevral ve perikardiyal sıvılarda yüksek düzeylerde tespit edildi (67,68). Son dönemde yapılan çalışmalarda KY olan hastalarda CA 125 plevral, perikardiyal ve asit mayide de yüksek değerlerde saptandı (71,75,78). Aynı zamanda, yüksek CA 125 değerleri KKY olan hastalarda da hastalığın şiddetine ve hemodinamik parametrelere bağlı olarak artmış olduğu izlendi (4,69-71). Fakat yapılan çalışmalarda KY'de tümör markerları yüksek tespit edilmesine (4,7-9,72) rağmen tümör markerları ile kardiyak fonksiyonlar arasındaki ilişki tam olarak açıklanmış değildir.

### **2-B 1 - KARBONHİDRAT ANTİJENİ 125**

CA 125, over tümör hücreleri üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Epitelyal over kanserli hastaların serumunda % 82'ye varan düzeylerde bulunmaktadır ve esas olarak, over kanserli hastaların tanı ve izleminde kullanılmaktadır (5,66,73,74,78). CA 125 antijeni sekresyonu over kanserlerine sınırlı değildir, çölemik epitel ile mezotelyal hücrelerde de (endometriyum, follopian tüpü, periton, plevra perikard) bulunmaktadır (79,80). Serum CA 125 düzeylerinde yükselme başta pankreas (% 45-60), kolorektal (% 23), biliyer sistem (% 35-46) ve karaciğer (% 40-70) kanseri olmak üzere çeşitli GİS tümörlerinde gösterilmiştir

(81). CA 125'in çeşitli jinekolojik ve karaciğerin benign hastalıklarında (6,7) da yükselmesi bu tümör markerının spesifitesini çok düşürmüştür. Gebelerde ilk trimesterde, menstrüel siklusun folliküler fazında, pelvik inflamatuvar hastalık, endometriyozis ve uterus miyomunda çeşitli oranlarda yüksekliği bildirilmiştir (67,68,80-82).

CA 125'in özellikle kronik aktif hepatit ve karaciğer sirozunda malign hastalıklardaki kadar yüksek oranda belirlenmesi en büyük dezavantajı olmuştur. Karaciğer hastalığındaki bu aşırı yükselmenin nedeni tam olarak bilinmemektedir. CA 125'in antijenik yapısı bir glikoproteindir ve bilindiği gibi dolaşımdaki glikoproteinler büyük oranda karaciğerde metabolize edilirler. Bu düşünceden hareket ederek, CA 125'in karaciğerden metabolizma eliminasyonunun azalması karaciğer hastalıklarındaki yükselmenin öncelikli nedeni olarak ileri sürülmektedir (83).

Periton tutulumu ve asiti olan benign ve malign hastalıklarda serum CA 125 düzeylerinin daha yüksek bulunması bu hastalarda asit sıvısında CA 125 düzeylerinin araştırılmasını gündeme getirmiştir. CA 125'in asit sıvısında daha yüksek oranda bulunması peritoneal kavitede sentezlendiği düşüncesini kuvvetlendirmektedir. Plevral sıvıda CA 125 düzeyini araştıran bir çalışmada özellikle akciğer adeno kanserlerinde mezotelyoma ve benign plevral efüzyonlara göre belirgin yükselme olduğu ileri sürülmüştür (79). Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda CA 125'in KY olan hastalarda da arttığı tespit edildi (4,7-9,70). CA 125'in yüksekliği akut lösemi (84), Non-Hodgkin's lenfoma (85-87), melanoma (79), meme (96) ve akciğer kanserleri (97), GİS karsinoma (88) gibi malign durumlarda ve abdominal cerrahi (89,90), bakterial peritonit (91), pelvik inflamatuvar hastalık (92), endometriyozis (93), tüberkülozis (94,95) ve perikardiyal efüzyon (78) gibi bazı benign durumlarda da tespit edildi.

## **2-B 2 -KARBONHİDRAT ANTİJENİ 19-9**

İlk defa kolorektal kanserli hastalarda belirlenmesine rağmen diğer GİS ve adeno kanserli hastalarda tanı ve tedavideki rolünü belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalarda özellikle pankreas kanseri için sensitivitesinin yüksek olduğu saptanmıştır (%71-93). Mide ve kolorektal kanserlerin % 20-40'ında, biliyer kanserlerin ise %70-90'ında yükseldiği bildirilmiştir. CEA ile kombine kullanımında spesifisite ve sensitivitesi artar (98).

CA 19-9'un normal insan pankreas, biliyer duktus, gastrik, kolon ve endometrium kanserlerinde sentezlendiği gösterilmiştir (99). Serum düzeyi 0-37 u/ml dir. Özellikle 120 u/ml üzerinde pankreas kanseri için spesifitesi artmakta ve % 95'lere ulaşmaktadır. Pankreas kanserli hastaların % 50'inde erken evrede orta derecede yükselmektedir. Fakat bu orandaki yükselmelerini kolelitiyazis, kolestaz, pakreatit ve sirozda da rastlandığından erken tanıdaki değeri azalmaktadır. CA 19-9, özellikle postoperatif izlemde ve rekürrenslerin erken belirlenmesinde çok değerlidir. CA 19-9'un yükselmesinden klinik relapsın tanısına kadar geçen süre 1-7 ay arasında değişmektedir (79,96,98).

## **2-B 3 - KARBONHİDRAT ANTİJENİ 15-3**

Glikoprotein yapısında bir meme kanseri antijenidir ve monoklonal antikorlarla tanınabilmektedir. CA 15-3 seviyelerin metastatik meme kanserlerinde özellikle kemik metastazı olanların % 60-91'inde artış bulunmuştur. CA 15-3'ün 25 u/l'tnin üzerindeki değerleri patolojik kabul edilmektedir. CA 15-3 seviyelerinin tümör kitlesi ve tümörün tedaviye cevabı ile çok iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu yönde cerrahi ve kemoterapi sonrası ve rekürren hastalığın takibinde mükemmel bir markerdir. GİS, genitoüriner kanserler, prostat kanseri, bronkojenik tümörler ve hepatosellüler karsinomda da kan seviyeleri yükselir (79,100).

## **2-B 4- KARSİNOEMBRYOJENİK ANTİJEN**

CEA, orijinal olarak fetal gut, pankreas ve karaciğerden elde edilmiştir. Kolon ve rektum adenokanserli hastaların büyük kısmında yükselmiştir. Meme, akciğer, mide, mesane ve pankreas adenokanserlerinde de değişik oranlarda yükselebilmektedir. CEA yüksekliği metastatik ve rekürren kolon kanserli hastaların % 60-90'inde görülür. Serum CEA düzeyleri başta karaciğer hastalıkları ve inflamatuvar barsak hastalıkları olmak üzere çeşitli benign olaylarda ve sigara içen kişilerde de yüksek bulunmuştur (97). Serum testlerinin yanında, plevral sıvıdaki yükselmeleri akciğer kanseri ve metastatik plevral hastalıkların tanısında kullanılmaktadır. CEA'nın asit sıvısındaki yükselmeleri malign asit tanısında oldukça yararlı bulunmuştur (1,79).

## **2-B 5 - ALFA FETO PROTEİN**

Fetal dokuda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Sağlıklı bireylerde serumda düşük konsantrasyonlarda bulunabilir. Hepatosellüler kanserlerde erken evrelerde yükselebilir ve sensitivitesi %70-90'dır. Özellikle tümör çapı 3 cm'yi geçtiğinde serum düzeyi artma eğilimindedir (101).

Akut viral ve toksik hepatit, kronik hepatit ve karaciğer sirozu gibi benign karaciğer hastalıklarında muhtemel artmış nekroz ve rejenerasyona bağlı olarak, serum AFP düzeyleri yalancı pozitif olarak yükselmekte (500 ng/ml'e kadar) ve hepatoma tanısındaki spesifitesini düşürmektedir. Primer karaciğer kanserli asiti olan hastalarda yapılan bir çalışmada asit AFP değerlerinin serumdaki oranlara yakın değerlerde yükseldiği ve malign asit ayırıcı tanısında yararlı olduğu bildirilmiştir (79,102).

### 3-GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta grubu:

Çalışma Mayıs 2004 ile Kasım 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde yapıldı. Hasta grubu KY nedeniyle polikliniğe başvuran ve/veya koroner bakım ünitesinde yatan hastalardan seçildi. Toplam 30 hasta çalışmaya alındı. (21 erkek, 9 kadın). Ortalama yaş  $62,2 \pm 9,2$  yıl idi. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı, fizik muayene yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri (kan şekeri, kan üre azotu, kreatin, karaciğer enzimleri, lipit profili, elektrolitler) ve tümör marker (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP) analizi için kan alındı. KY tanısı, anamnez fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG), telekardiyografi ve transtorasik ekokardiyografi ile konuldu. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlendirilerek yapıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda EF % 45'in altındaydı.

Tüm hastaların klinik durumu NYHA sınıflamasına göre belirlendi. KY olan hastalar NYHA sınıflamasına göre hafif-orta (I ve II) ve şiddetli (III ve IV) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, miyokard infarktüsü (son 6 ay içinde), infeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, sepsis, malignite, artrit ve konnektif doku hastalıkları, hematolojik problemi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tedavide hastaların % 56'si ACE inhibitörü, % 62'si, diüretik, % 23'ü aldosteron antagonistleri, % 75'i digoksin ve % 18' i nitrat kullanmaktaydı. Hiçbir hasta antiinflamatuvar ilaç kullanmamaktaydı.

### **3.2 Kontrol grubu**

Sağlıklı gönüllüler ise polikliniğe başvuran ve tetkikleri normal olan kişilerden seçildi. Çalışmaya toplam 30 kişi alındı (20 erkek, 10 kadın). Ortalama yaş  $58.6 \pm 13.1$  yıl idi. Sağlıklı gönüllülerin hepsinden ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayene yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikleri (kan şekeri, kan üre azotu, kreatin, karaciğer enzimleri, lipit profili ve elektrolitler) ve tümör marker analizleri için kan alındı. Çalışmaya başlamadan önce çalışma protokolü etik kurula sunuldu ve etik kurul izni alındı. Hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve daha sonra kendilerinden çalışma için izin alındı.

### **3.3 Ekokardiyografik değerlendirme**

Polikliniğe başvuran hastalar aynı gün içinde, yatan hastalar ise yattıktan sonraki ilk gün içinde transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildi (ATL system HDI ultrasound). Ekokardiyografik değerlendirme ile sol ventrikül sistol sonu çap (LVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çapları (LVDSÇ) ölçüldü. Simpson's metodu ile sol ventrikül EF hesaplandı. Pulmoner arter basıncı (PAB) noninvaziv standart yaklaşım ile triküspit yetersizliği üzerinden continuous Doppler ile pik velosite ölçüldü. Tüm kontrol grubuna da aynı teknikle ekokardiyografi yapıldı.

### **3.4 Kanların alınması ve çalışılması**

Polikliniğe başvuran hastalardan başvurdukları gün, yatan hastalardan yattıktan sonraki ilk gün içinde antekubital venlerin birisinden 5 mL venöz kan (steril şartlarda, antikoagulansız) alındı. Kanlar aynı gün içinde, Immulite 2000 DPC (Diagnostic Products Corporation / Los Angeles) analizör ve aynı firmanın sistemine özel CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP ticari kitleri kullanılarak tümör marker analizi yapıldı. Immulite 2000 DPC analiz kitleri katı fazlı, iki yönlü kemilüminesan enzim immunometrik bir yöntemle

alışıldı. Analiz sistemi ile serum içindeki CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP antijenlerinin ölçümü kantitatif olarak yapıldı. Tüm kontrol grubunundan poliklinik tetkikleri sırasında aynı yöntemle kan alındı ve çalışıldı.

### **3.5 İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel işlemlerde SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. Çalışmadaki değişkenler Kolmogorov-Smirnow testi ile normal dağılım gösterip göstermedikleri test edildi. İstatistiksel değerlendirmede gruplar arasındaki yüzdeleri karşılaştırmak için ki kare testi, devamlı değişkenler karşılaştırmak için ise Student t testi ve Mann-Whitney U ve Wilcoxon W t testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

#### 4-BULGULAR

Çalışma kapsamındaki hastaların kayıt numaraları ve özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Kontrol grubunun kayıt numaraları ve özellikleri ise Tablo 5'te özetlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı KY olgularının  $62.2 \pm 9.2$  yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı  $58.6 \pm 13,1$  yıldır ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ). KY olgularının 9 tanesi kadın 21 tanesi erkek ve kontrol grubunun 8 tanesi kadın 22 tanesi erkektir ve aralarında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p > 0.05$ ). KY olan hastalarda ortalama EF %  $28 \pm 6$ , LVDSÇ  $6.0 \pm 1.1$  cm, LVSSÇ  $4.3 \pm 0.8$  cm ve PAB  $38 \pm 9$  mmHg olarak ölçüldü.

Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve p değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. KY olan grup ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), kan üre azotu (BUN), kreatinin, total kolesterol, trigliserit (TG), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) yönünden istatistiksel olarak önemli fark yoktur. Fakat hasta grubunda 5 tane DM'li hasta varken, kontrol grubunda DM'li hasta yoktur ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( %16.6'ya karşın %0;  $p < 0.001$ ).



**Tablo 4.** Hastaların kayıt numaraları ve özellikleri

İsim	grup	Dosya No	Prot. No	Yaş yıl	Cins	KY klas	EF %	AFP (U/mL)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA153 (U/mL)	CEA (U/mL)
1NE	H	336205	4044	50	K	2	23	1,94	43,1	3,2	26,0	0,6
2BA	H	448958	4053	64	E	1	30	1,73	33,6	12,1	10,0	0,4
3ZK	H	452039	4169	70	K	2	30	1,75	1,0	11,2	18,0	0,8
4ŞÖ	H	401642	4422	68	K	2	42	3,46	161,0	2,5	19,0	1,9
5AK	H	359382	4189	54	E	1	35	1,80	3,4	4,1	27,0	0,5
6CC	H	379809	4082	54	K	2	30	2,75	155,0	15,0	26,0	1,8
7HT	H	452955	4266	63	E	2	29	2,42	4,1	4,2	36,7	0,6
8MA	H	456780	4795	70	E	2	40	1,89	9,3	4,3	22,4	0,7
9ŞZ	H	389437	3517	65	E	1	41	3,20	6,5	2,5	11,2	3,9
10VG	H	456061	4754	68	E	2	43	2,89	50,7	28,0	36,6	5,0
11BT	H	378685	4582	34	E	2	27	1,80	11,2	10,2	21,0	0,9
12HU	H	450860	4280	61	E	1	30	1,79	3,3	25,0	19,1	1,4
13İK	H	310186	4612	69	E	2	35	2,12	10,8	2,5	12,0	1,0
14HF	H	435217	4735	62	E	2	28	3,00	10,2	20,0	17,0	0,5
15GK	H	428843	4603	70	K	2	34	1,95	55,9	30,0	18,0	1,0
16CD	H	360542	4430	65	E	2	40	1,67	59,2	16,7	15,9	0,5
17AS	H	366765	4973	57	E	2	30	2,05	14,7	6,3	14,0	0,5
18NF	H	214124	4432	51	E	1	44	1,46	4,9	2,5	21,3	0,7
19SK	H	454802	4463	49	E	1	30	2,41	5,9	4,9	14,3	1,1
20HY	H	454040	6254	70	E	2	30	2,32	78,0	9,3	21,3	0,5
21BA	H	409324	4431	65	K	2	34	2,62	96,0	2,5	15,0	2,0
22AÖ	H	453688	4413	50	E	2	40	2,34	182,0	16,0	16,0	1,3
23HG	H	408255		61	E	2	29	1,46	5,4	6,7	26,0	0,6
24ÜY	H	453421	4297	61	E	2	20	1,80	39,0	21,3	34,0	1,5
25NO	H	452688	4279	65	K	2	35	1,80	11,7	22,0	41,0	1,4
26İK	H	403050	3598	79	E	2	44	1,96	51,5	19,3	22,3	3,0
27ST	H	451008	3948	76	E	2	28	2,30	11,2	23,0	21,0	1,7
28FÇ	H	449970	3967	68	K	2	41	2,03	31,0	21,0	22,0	3,5
29RG	H	335454	3946	65	E	1	42	2,80	7,8	23,0	21,2	1,1
30EA	H	409396	4055	62	K	2	23	1,66	87,0	22,2	27,8	1,3

**Tablo 5.** Kontrol grubunun kayıt numaraları ve özellikleri

İsim	grup	Dosya No	Prot. No	Yaş yıl	Cins	EF %	AFP (U/mL)	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA153 (U/mL)	CEA (U/mL)
1SK	K	423695	6273	62	E	67	2,03	6,3	4,8	27,0	1,0
2İK	K	468258	6340	70	K	67	2,20	12,9	2,5	24,0	1,3
3DG	K	443864	6398	65	E	68	1,64	10,3	4,3	15,0	1,2
4GA	K	393232	6388	57	E	70	1,88	12,9	19,1	17,5	1,0
5AG	K	437364	6366	62	E	69	1,26	11,4	19,7	17,0	1,2
6MŞ	K	468257	6367	70	E	67	1,20	9,2	22,4	37,6	0,9
7HK	K	457088	6223	65	E	68	1,32	9,1	5,6	24,3	1,5
8NE	K	469754	6414	57	E	68	2,10	3,3	4,0	18,3	1,2
9MK	K	469996	6450	70	K	67	1,23	10,0	9,1	20,0	1,6
10GY	K	343483	6167	65	K	67	1,64	4,9	6,7	17,0	0,4
11GU	K	337500	6459	57	K	65	24,00	7,5	2,5	25,3	1,9
12SM	K	468655	6142	62	K	70	1,36	8,3	6,4	22,9	1,0
13HD	K	472639	6813	70	K	66	1,34	5,7	21,7	30,0	0,7
14BG	K	436420	6587	65	K	68	1,70	9,8	24,7	24,0	1,4
15AD	K	469399	6586	57	K	70	1,32	7,8	14,9	18,6	0,4
16EA	K	396475	6582	25	E	68	2,60	9,8	20,3	16,2	1,6
17MS	K	301883	6581	29	K	68	2,10	4,6	4,1	27,8	1,0
18RA	K	321199	6594	31	E	68	2,20	8,2	6,3	22,3	0,4
19SY	K	457654	6602	43	E	68	1,84	14,6	4,9	27,5	0,2
20AT	K	380174	6603	70	E	70	1,70	6,4	2,5	21,3	1,0
21TS	K	398675	6629	68	E	65	1,41	8,1	2,5	23,0	1,8
22AK	K	418206	6628	54	E	67	1,90	11,7	2,5	25,1	1,0
23SA	K	380501	6663	54	E	70	1,63	18,3	11,2	11,4	0,9
24NÇ	K	387999	6729	63	E	71	1,96	16,3	16,3	19,5	1,2
25ÖG	K	402303	6735	70	E	68	2,10	10,3	12,5	17,4	1,0
26DT	K	210955	6494	65	K	68	1,03	3,03	15,4	20,3	1,2
27DH	K	436700	6493	68	E	70	1,24	9,0	3,6	9,5	1,2
28HO	K	472361	6747	34	E	69	1,02	8,3	13,7	16,4	0,3
29ÇM	K	453122	6781	61	E	68	1,47	26,6	47,2	36,4	1,1
30BB	K	358007	6393	69	E	67	1,03	8,5	12,3	18,4	0,9

**Tablo 6.** Hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri

<b>DEĞİŞKENLER</b>	<b>Hasta (n=30)</b>	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	62.2±9.2	58.6±13.1	AD
<b>Cinsiyet (E%)</b>	21 (70%)	22 (73%)	AD
<b>SKB (mm Hg)</b>	119±20	114±9	AD
<b>DKB (mm Hg)</b>	76±11	73±7	AD
<b>DM (%)</b>	5 (16.6%)	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>BUN (mg/dL)</b>	26±10	27±11	AD
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	1.1±0.3	1.1±0.3	AD
<b>T.kolesterol(mg/dL)</b>	168±47	168±47	AD
<b>TG (mg/dL)</b>	139±60	138±61	AD
<b>LDL (mg/dL)</b>	90±35	92±35	AD
<b>HDL (mg/dL)</b>	33±8	32±8	AD

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, DM: Diyabetes Mellitus, BUN: Kan üre azotu, TG: Trigliserit, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein, AD: Anlamli değil.

Tümör markerları için hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede CA 125 hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). CA15-3, CA19-9, CEA, AFP için yapılan değerlendirmede ise hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0.05$ ). Hastaların ve kontrol grubunun tümör markerları düzeyleri Tablo 7’te özetlendi.

**Tablo 7.** Hastaların ve kontrol grubunun tümör markerları düzeyleri

<b>DEĞİŞKENLER</b>	<b>Hasta grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>P değeri</b>
<b>CA 125 (U/ml)</b>	41.4±5	9.7±4.7	<b>&lt;0.001</b>
<b>CA 19-9 (U/ml)</b>	13.0±8.9	11.4±9.7	AD
<b>CA 15-3 (U/ml)</b>	21.7±7.7	21.7±6.3	AD
<b>CEA (U/ml)</b>	1.4±1.1	1.0±0.4	AD
<b>AFP (U/ml)</b>	2.1±0.5	2.3±4.1	AD

CA125: Karbonhidrat antijeni, CEA: Karsinoembriyjenik antijen, AFP: Alfa fetoprotein, AD: Anlamli değil.

KY olan hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre değerlendirme yapıldı. Hastaların 7 tanesinde hafif-orta (Klas I-II) (Grup I) düzeyde ve 23 tanesinde şiddetli (Klas III-IV) (Grup II) düzeyde KY vardı. Grup II'deki hastaların yaşları  $63 \pm 9.6$  yıl, Grup I'deki hastaların ortalama yaşları  $58.4 \pm 6.9$  yılı. Grup II'deki hastaların yaşları Grup I'e göre istatistiksel olarak daha yüksek tespit edildi ( $p=0.09$ ). Grup I ile Grup II arasında cinsiyet, SKB, DKB, LVDSÇ, LVSSÇ, EF ve PAB yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre demografik ve klinik özellikleri

DEĞİŞKENLER	Grup I KLAS I/II (n=7)	Grup II KLAS III/IV (n=23)	P değeri
Yaş (yıl)	$58.4 \pm 6.9$	$63.3 \pm 9.6$	<b>0.09</b>
Cinsiyet (E%)	5 (71%)	16 (76%)	<b>AD</b>
SKB (mm Hg)	$127 \pm 19$	$117 \pm 20$	AD
DKB (mm Hg)	$79 \pm 15$	$75 \pm 9$	AD
LVDSÇ (cm)	$5.8 \pm 0.6$	$60.9 \pm 0.9$	AD
LVSSÇ (cm)	$4.1 \pm 0.5$	$43.6 \pm 0.6$	AD
EF (%)	$29 \pm 6$	$27.6 \pm 6$	AD
PAB (mmHg)	$35 \pm 10$	$39 \pm 9$	AD

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, PAB: Pulmoner arter basıncı. AD: Anlamlı değil.

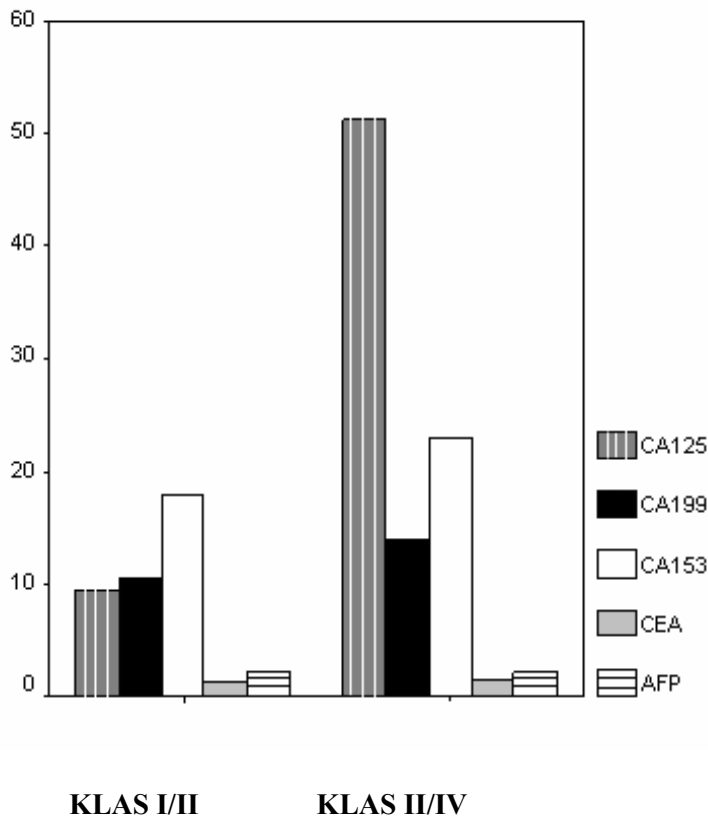
Ortalama serum CA 125 düzeyleri Grup II'de Grup I'e göre anlamlı olarak yüksekti ( $51.2 \pm 15.3$  U/ml e karşın  $9.3 \pm 1.8$  U/ml  $p=0.006$ ). CA 19-9 Grup II'de yüksek olma eğilimindeydi fakat her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde, CA 15-3, CEA ve AFP için yapılan değerlendirmede fonksiyonel klas ile ilişkili olarak gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 9). Hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre tümör marker düzeyleri Şekil 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre tümör markerları düzeylerinin karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER	Grup I KLAS I/II	Grup II KLAS III/IV	P değeri
CA 125 (U/ml)	9.3 ± 1.8	51.2 ± 15.3	<b>0.006</b>
CA 19-9 (U/ml)	10.5 ± 9.7	13.8 ± 8.7	AD
CA 15-3 (U/ml)	17.7 ± 6.1	23.0 ± 7.8	AD
CEA (U/ml)	1.3 ± 1.2	1.4 ± 1.1	AD
AFP (U/ml)	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.4	AD

CA: Karbonhidrat antijeni, CEA: Karsinoembriyojenik antijen, AFP: Alfa fetoprotein, AD: Anlamlı değil.

**Şekil 4.** Hastaların fonksiyonel kapasite gruplarına göre tümör markerları düzeyleri



## 5-TARTIŞMA

CA 125, over kanserinde tanıda, tedavi etkinliğinde, takipte ve erken nüksü tespit etmede kullanılan sensitif, fakat nonspesifik bir tümör marker'dır (67). Son yıllarda yapılan çalışmalar KY'de hemodinamik durum ile CA 125 yüksekliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir (4,7-9,103).

Kouris (8) ve arkadaşları 77 KY olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KY fonksiyonel klas'ı ile tümör markerları arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler. Bu çalışmada KY olan hastalarda CA 125 düzeylerini yüksek buldular. Aynı zamanda fonksiyonel klas ile ilişkili olarak yaptıkları değerlendirmede CA 125 fonksiyonel klas ile ilişkili olarak artmış olduğunu gördüler. CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP için yaptıkları değerlendirmede KY ile ilişkili yükseklik tespit etmediler. Bu çalışmada CA 125 yüksekliği ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiye de baktılar. Sağ ventrikül basıncı ve renal fonksiyonlar ile CA 125 arasında zayıf ilişki tespit ettiler. CA 125 ile E deselerasyon zamanı, sol ventrikül EF, LVDSÇ, karaciğer fonksiyonları ve verilen medikal tedavi arasında ilişki tespit etmediler. Verilen medikal tedavi ile CA 125 düzeylerinde düşme olmamasının muhtemel nedeni kısa takip süresi olarak yorumladılar. (Ortalama 5.8 gün). Aynı hastalarda ayak bileği ödemi ve pulmoner konjesyonu olan hastalarda CA 125 düzeylerini daha yüksek olarak tespit ettiler.

Yüksek CA 125 değerleri akciğer, meme, uterus ve GİS kanserlerinde ölçüldü (81,88,104). Son yıllarda yapılan bir çalışmada CA 125 düzeyleri asit ile seyreden over kanserli olgularda asit olmayanlara göre daha yüksek tespit edildi (105). CA 125 düzeyleri, kronik karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom ve serozal effüzyon (plevral, peritoneal ve perikardiyal boşluklarda sıvı birikimi) ile seyreden ve hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek yetersizliği gibi malign olmayan bazı durumlarda da yüksek olduğu görüldü (78,106). Yapılan immunhistokimyasal çalışmalarla plevra ve peritonda CA 125 düzeylerinin arttığı iyi bilinen bir konudur (107,108). Seo (103) ve arkadaşları yaptıkları çalışmada etyolojileri farklı olan

ve 25'inde KY olan toplam 57 hastanın % 65'inde CA 125 düzeylerini yüksek tespit ettiler. Effüzyonu fazla olan hastalarda CA 125 düzeylerini daha yüksek buldular ve ekokardiyografik olarak sıvının azalması ve/veya yok olması ile CA 125 düzeylerinin düştüğünü ve/veya normale geldiği gördüler. Aynı çalışmada, perikardiyal otopsi materyalini anti CA 125 ile boyadılar ve hastaların 17 tanesinde pozitif yanıt verdiğini gördüler. Pozitif olarak boyanan hastaların serum ve perikardiyal CA 125 düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek tespit ettiler. Bu sonuçlardan hareketle CA 125'in perikardiyal üretimi olduğu yorumunu yaptılar. Watanabe (109) ve arkadaşları tamponat ile seyreden bir lenfoma vakasında CA 125 düzeylerini oldukça yüksek tespit ettiler.

Varol (9) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada CA 125 düzeylerini KY şiddetli ve perikardiyal effüzyonu olan hastalarda, KY hafif-orta düzeyde ve perikardiyal effüzyonu olmayan hastalar göre artmış olduğunu tespit ettiler. Tümör markerları arasında klinikle en çok ilişkili bulunan tümör marker CA 125'ti fakat medikal tedavi ile önemli değişiklik gözlemediler. Aynı şekilde, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP ile KY arasındaki ilişkiyi değerlendirdiler fakat istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmediler. Ayrıca medikal tedavi ile bu tümör markerlarında değişiklik saptamadılar. (ort. 6 gün sonra kontrol). Plevral effüzyon ile CA 125 arasında ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmadılar. Bu düşünceden hareketle, serozal mayi varlığının CA 125 düzeyini doğrudan etkilediğini ve bu etkinin sitopatolojik etkiden çok CA 125 salınımında rol oynadığını düşündüler. Başka bir ifade ile CA 125 staz, inflamasyon ve diğer stimülatuvar mekanizmalar sonucu mezotelyal ve non-mezotelyal hücrelerden üretiliyor olabilir şeklinde yorumladılar. Duman (110) ve arkadaşları mitral stenozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, CA 125 düzeylerinin artmış olmasını signal peptidlerin artmasına, peritoneal mezotelyal hücre aktivasyonuna ve venöz konjesyona bağladılar.

Faggino (4) ve arkadaşları 191 KY olan hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, tümör markerlarından sadece CA 125'in KY fonksiyonel klası ile ilişkili olarak arttığını gördüler ve medikal tedavi ile CA 125 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş olduğunu tespit ettiler. Aynı çalışmada CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP düzeyleri ile KY arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmadılar.

Non-malign plevral sıvıda da CA 125 düzeylerinin yüksek tespit edilmesi, plevral sıvının sitopatolojik durumların dışında CA 125 düzeylerini arttırabileceğini gösteriyor. Cacoub (112) ve arkadaşları plevral effüzyon ve asit ile seyreden iki konstriktif perikardit vakasında CA 125 düzeylerini oldukça yüksek tespit ettiler ve plevral effüzyon dışında CA 125 yüksekliğini açıklayacak patoloji tespit etmediler. Lindgren (111) ve arkadaşları benign nedenlerle plevral effüzyonu olan 34 hastanın 13'ünde (%38) serum CA 125 düzeylerini yüksek tespit ettiler. Türk (71) ve arkadaşları KY olan hastalarda plevral effüzyon ile CA 125 arasındaki ilişkiyi araştırdılar ve KY olup plevral effüzyonu olan ( $100.06 \pm 129.46$  U/ml) hastaların CA 125 düzeylerini KY olup plevral effüzyonu olmayan ( $36.59 \pm 35.29$  U/ml  $<0.05$ ) hastalara göre belirgin yüksek tespit ettiler.

Nagele (7) ve arkadaşları KY nedeniyle transplantasyon için değerlendirilen hastalarda CA 125 düzeyini araştırdılar. Bu hastaların bir kısmı klass III ve IV hastalar olup plevral ve /veya perikardiyal effüzyonu varken bazı hastalar ise asemptomatik ve fonksiyonel klas olarak klas I ve II idi. Bu hastaların hepsinde CA 125 düzeylerini yüksek buldular. Bu çalışmada plevral ve perikardiyal effüzyon prevalansı belirtilmemiştir. Oldukça yüksek serum CA 125 düzeyi tespit edilen bu hastalarda transplantasyon sonrası CA 125 düzeylerinin normale geldiğini gördüler. D' Aloia (70) ve arkadaşları hem plevral, peritoneal ve perikardiyal effüzyonu olan KY hastalarında hem de effüzyonu olmayan ileri düzeyde KY hastalarında serum CA 125 düzeylerini yüksek tespit ettiler. Bu çalışmada klinik düzelme ile



CA 125 düzeylerinin düştüğünü gördüler (ort. 18 gün sonra kontrol CA 125 düzeylerine bakıldı).

CA 125'in mezotelyal hücrelerden klasik stimülasyon (inflamasyon, staz ve diğer stimülatuvar mekanizmalar) ile veya bunlara yakın hücrelerden salındığına inanılmaktadır. Ayrıca over kanserlerinde ve lenfomalarda CA 125'in sitokinler tarafından stimüle edildiği düşünülmektedir (10,11). En çok sorumlu tutulan sitokinler, KY'de de düzeyleri artan TNF ve IL -6'dır (48,113). Apel (114) ve arkadaşları ve Camera (115) ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda tümör hücrelerinin CA 125 salgılamadıklarını rapor ettiler.

Yaptığımız çalışmada diğer çalışmalara benzer şekilde, CA 125 düzeyleri KY olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Ayrıca fonksiyonel sınıflama ile ilişkili olarak yapılan değerlendirmede CA 125 düzeyleri şiddetli düzeyde KY olan hastalarda hafif ve orta düzeyde KY olan hastalara göre artmış olduğu gözlemlendi. Hasta ve kontrol grubu arasında ve fonksiyonel sınıflamaya göre yapılan değerlendirmede CA 19-9 hafif artma eğilimindeydi fakat istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Aynı zamanda CA 15-3, CEA ve AFP için yapılan değerlendirmede hasta grubu ile kontrol grubu arasında ve fonksiyonel klas ile ilişkisi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. KY'de tümör markerlarının artışında staz, inflamasyon, stimülatuvar mekanizmalar ve konjesyon şüpheli mekanizmalar olarak görülmektedir. Ayrıca KY olan hastalarda tümör marker artışında sitokinlerin rol oynayabileceği üzerinde durulmakta fakat KY olan hastalarda tümör markerlerinin artış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca çalışmamızın az sayıda hasta üzerinde yapılmış olması da göz önüne alındığında KY olan hastalarda tümör marker artışının mekanizmasını açıklamak için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma herhangi bir benign ve/veya malign patoloji olamadan KY olan olgularda serum CA 125 düzeylerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Gelecekte bu konu ile ilgili olası mekanizmaları ortaya koymak için büyük çaplı çalışmaların yapılması,

KY ile CA 125 arasındaki ilişkinin net bir şekilde ortaya konmasını sağlayabilir ve ayrıca hastaların tanı, tedavi ve klinik izleminde önemli bilgiler verebilir.

## **6-SONUÇ**

Kliniğimize KY ile başvuran hastalarda yapılan tümör marker analizinde CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP düzeyleri değerlendirildi. Yapılan değerlendirmede KY olan hastalarda kontrol grubuna göre CA 125 anlamlı olarak yüksek bulundu. CA 19-9 KY olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olma eğilimindeydi fakat yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. KY olan hastalarda CA 15-3, CEA ve AFP değerlerinde ise anlamlı yükseklik saptanmadı. CA 125 değerleri KY fonksiyonel klas artışı ile ilişkili olarak yüksek tespit edildi. CA 125 düzeyi fonksiyonel klas III-IV olan hastalarda fonksiyonel klas I-II olan hastalara göre daha yüksekti.

## 7-ÖZET

### **Kronik kalp yetersizliği olan hastalarda CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP'nin değerlendirilmesi**

**Amaç:** Kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda serumda tümör markerlarının düzeylerinin arttığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmanın amaçları serum CA 125 ve diğer tümör marker (CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP) düzeylerinin KY olan hastalarda sağlıklı bireylere göre artıp artmadığını saptamaktır. Ayrıca biz bu çalışmada tümör markerları ile KY fonksiyonel kapasiteleri arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Gereç ve yöntem:** KY olan 30 hastada (21 Erkek ve 9 Kadın; ortalama yaş  $62,2 \pm 9,2$  yıl) serum CA 125 ve diğer tümör marker (CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP) düzeyleri değerlendirildi. Kontrol grubunda ise sağlıklı gönüllü 30 kişide (22 Erkek ve 8 Kadın; ortalama yaş  $58,6 \pm 13,1$  yıl) serum tümör marker düzeyleri değerlendirildi. Serum tümör markerları (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP) kemilüminesan enzim immüno-metrik yöntem (DPC, Los Angeles, USA) ile ölçüldü. NYHA'ya göre KY olan hastalar iki gruba ayrıldı: orta düzeyde KY olan hastalar grup I (n=7) ve şiddetli düzeyde KY olan hastalar grup II (n=23).

**Bulgular:** Serum CA 125 düzeyleri KY olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $41.4 \pm 5$  U/ml'e karşılık  $9.7 \pm 4.7$  U/ml;  $p < 0.0001$ ). Fakat KY olan grup ile kontrol grubu arasında diğer tümör markerları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Ayrıca grup II'deki hastaların grup I'deki hastalara göre serum CA 125 düzeyleri anlamlı olarak yüksekti ( $51.2 \pm 15.3$  U/ml'e karşılık  $9.3 \pm 1.8$  U/ml;  $p = 0.006$ ).

**Sonuç:** Tümör markerları içinde sadece CA 125'in KY varlığı ve şiddeti ile yakından ilişkili bulundu. CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP düzeyleri ile KY arasında ilişki saptanmadı.

**Anahtar kelimeler:** Tümör marker, CA 125, kalp yetersizliği

## 9-SUMMARY

### **Analysis of CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP levels in patients with chronic heart failure**

**Background and aims:** It has been suggested that serum levels of tumour markers are elevated in patients with chronic heart failure (HF). The purposes of this study were to determine serum levels of CA 125 and other tumour markers (CA 19-9, CA 15-3, CEA, and AFP) in HF patients, and to compare HF patients and healthy control subjects. Moreover, we investigated the relationship between the tumour markers and their functional capacities in these patients.

**Materials and methods:** Serum levels of CA 125 and other tumour markers (CA 19-9, CA 15-3, CEA, and AFP) were determined in 30 heart failure patients (21 males and 9 females; age  $62.2 \pm 9.2$  years). Serum levels of these tumour markers were also evaluated in 30 healthy volunteers (22 males and 8 females; age  $58.6 \pm 13.1$  years). Serum levels of the tumour markers (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA and AFP) were determined by chemiluminescent enzyme immunoassay methods (DPC, Los Angeles, USA). According to the New York Heart Association (NYHA) HF patients were divided into two groups: mild HF groups I (n=7) and severe HF groups II (n=23).

**Results:** Serum levels of CA 125 were significantly higher in HF patients than in normal controls ( $41.4 \pm 5$  U/ml vs.  $9.7 \pm 4.7$  U/ml;  $p < 0.0001$  for all). However, there were no significant differences in serum levels of other tumour markers when compared to the controls ( $p > 0.05$  for all). Serum levels of CA 125 in the group II patients were significantly higher than in the group I patients ( $51.2 \pm 15.3$  U/ml vs.  $9.3 \pm 1.8$  U/ml;  $p = 0.006$ , respectively).

**Conclusion:** We have shown that only CA 125 seems to be closely related to the presence and severity of HF. CA 19-9, CA 15-3, CEA and AFP weren't related to the presence and severity of HF.

**Keywords:** Tumour markers, CA 125, Heart failure

## 9-KAYNAKLAR

1. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115: 623-38.
2. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Marker in Breast and Colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; Vol 14, No10 (october): 2843-77.
3. Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas. Tumor markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th edd. 2000: 522-36.
4. Faggiano P, D'Aloia A, Brentana L, Bignotti T, Fiorina C, Vizzardi E, Dei Cas L. Serum levels of different tumour markers in patients with cronic heart failure, *The European Journal of Heart Failure*. 2005: 57-61.
5. Faggiano P, D'Aloia A, Bignotti T, Dei Cas L. One biologic marker (carbohydrate antigen-CA 125), two different disease (ovarian cancer and congestive heart failure): practical implications of monitoring CA 125 serum levels. A case report. *Ital Heart J* Vol 4, July 2003: 497-9.
6. Hopman EH, Helmerhorst TJ, Bunfrer JM, Ten Bukkel Huinink WW. Highly elevated serum CA 125 levels in a patient with cardiac failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 71-3.
7. Nagele H, Bahlu M, Klapdor R, Schaeperkoeter D, Rfdiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J* 1999; 137: 1044-9.
8. Kouris N.T, Zcharos I. D, Kontogianni D. D, Goranitou G. S, Sifaki M. D, Grassos H.E, Kalkandi E. M, Babalis D. K. The significance of CA 125 levels in patients with chronic congestive heart failure. Correlation with clinical and achocardiographic parameters. *The European Journal of Heart Failure* 2005; 7(2): 199-203.
9. Varol E, Özaydın M, Doğan A, Kaşar F. Tumour marker levels in patients with chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2005; 7(5): 840-3.
10. Zeimet AG, Offner FA, Marth C, Heim K, Feichtinger H, Daxenbicher G, Dapunt O. Modulation of CA 125 release by inflammatory cytokines in human peritoneal mesothelial and ovarian cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17(4B): 3129-31.
11. Kubonishi I, Bandobaschi K, Murata N, Daibata H, Ido E, Sunobe H. High serum level of CA 125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *Br J Haematol* 1997; 98: 450-2.
12. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Jr. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382-91.
13. Mann D.L and Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994; 105: 897-904.
14. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, DiLoreto C, Beltrami CA, Krajewski S, Reed JC, Anversa P. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336(16): 1131-41.
15. Meerson FZ. The myocardium in hyperfunction, hypertrophy, and heart failure. *Circ Res* 1969; 25(Suppl 2): 1-163.
16. Dalen H, Saetersdal T, Odegarden S. Some ultrastructural features of the myocardial cells in the hypertrophied human papillary muscle. *Virchows Arch [A]* 1987; 410(4): 281-94.
17. Ferrans VJ. Morphology of the heart in hypertrophy. *Hosp Pract* 1983; 18(7): 67-78.

18. Cohn JN. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition [editorial; comment]. *Circulation* 1995; 91: 2504-7.
19. Kang PM, Izumo S. Apoptosis and the heart failure: A critical review of the literature. *Circ Res* 2000; 86: 1107-13.
20. Anversa P, Ricci R, Olivetti G. Quantitative structural analyses of the myocardium during physiologic growth and induced cardiac hypertrophy: A review. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(5): 1140-9.
21. Elliot P. Cardiomyopathy; Diagnosis and Management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 84:106-12.
22. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979; 59(4): 679-88.
23. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, Kreulen T. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1990; 82: 2075-82.
24. Hayashida W, Kumada T, Nohara R, Tanio H, Kambayashi M, Ishikawa N, Nakamura Y, Himura Y, Kawai C. Left ventricular regional wall stress in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82(6): 2075-83.
25. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(3): 569-82.
26. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of the plasma norepineprine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1962; 267: 650-5.
27. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patient with congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984; 311(13): 819-23.
28. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. For the V-HeFTVA Cooperative studies group. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias and plasma noradrenaline as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87: 5-16.
29. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity and congestive heartfailure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative studies group. *Circulation* 1993; 87: VI 140- 8.
30. Davies MJ. Cardiomyopathy. *The Cardiomyopathies: an overview. Heart* 2000; 83: 469-474.
31. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101(3): 370-7.
32. Colucci WS, Riberio JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: Role of postsynaptic beta adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; 80(2): 314-23.
33. Elliot P. Cardiomyopathy; Diagnosis and Management of dilated cardiomyopathy. *Heart* 2000; 84:106-12.
34. Hiroka Y, Imaizumi T, Tagawa T. Effects of l-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-4.
35. Zelis R, Mason DT, Braunwald E. Partition of blood flow to the cutaneous and muscular beds of the forearm at rest and during leg exercise in normal subjects and in patients with heart failure. *Circ Res* 1969; 24(6): 799-806.

36. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971; 285(16): 877-83.
37. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(4 suppl A): 72-84.
38. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin- Toretsky E, Yusuf S. Comparison of neuroendocrine activation in patients with leftventricular dysfunction with and without congestive heart failure: A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82(5): 1724-9.
39. Munger M.A, Johnson B, Amber I.J, Callahan K.S and Gilbert E.M. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 77: 723-7.
40. Yamaoka M, Yamaguchi S, Okuyama M and Tomoike H. Anti-inflammatory cytokine profile in human heart failure: behavior of interleukin-10 in association with tumor necrosis factor-alpha. *Jpn Circ J* 1999; 63: 951-56.
41. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996; 93(4): 704-11.
42. Bristow MR. Tumor necrosis factor-alfa and cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 1340-1.
43. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 387-9.
44. Kelly R.A and Smith T.W. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997; 95: 778-81.
45. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart failure therapy: Endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. *Lancet* 1998; 352(Suppl 1): 134-8.
46. Raymond RJ, Dehmer GJ, Theoharides T, Deliargyris EN. Elevated interleukin-6 levels in patients with asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 435-8.
47. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coast AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(25): 3060-7.
48. Mac Gowen GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1128-31.
49. Sawyer DB, Colucci WS. Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. *In* Colucci WS (ed): *Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction*. Philadelphia, Current Medicine. 1999; pp 4.1- 4.20.
50. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, Poole- Wilson PA, Coast AJ. Hormonal changes and catabolik/anabolik imbalance of chronic heart failureand their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96(2): 526-34.
51. Anker SD, Clark AL, Kemp M, Salsbury C, Teixeria MM, Hellewel PG, Coast AJ. Tumor necrosis factor and steroid metabolism in chronic heart failure: possible relation to muscle wasting. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(4): 997-1001.
52. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, Thompson M, Grior B. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation* 1998; 97(14): 1375-81.
53. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ, Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382-91.



54. Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk JL, Mc Intyre BW, Entman M, Mann DL. Tumor necrosis factor alpha provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95(5): 1247-52.
55. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 151-251.
56. Spann JF Jr, Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Contractile state of cardiac muscle obtained from rats with experimentally produced ventricular hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 1967; 21(3): 341-54.
57. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325(9): 625-32.
58. Ginsburg R, Esserman LJ, Bristow MR. Myocardial performance extracellular ionized calcium in a severely failing human heart. *Ann Intern Med* 1983; 98(5): 603-6.
59. Hasenfuss G, Mulieri LA, Leavitt BJ, Allen PD, Haeberle JR, Alpert NR. Alteration of contractile function and excitation-contraction coupling in dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992; 70(6): 1225-32.
60. Graham TP Jr, Ross J Jr, Covell JW, Sonnenblick EH, Clancy RL. Myocardial oxygen consumption in acute experimental cardiac depression. *Circ Res* 1967; 21(2): 123-38.
61. Henry PD, Eckberg D, Gault JH, Ross J Jr. Depressed inotropic state and reduced myocardial oxygen consumption in the human heart. *Am J Cardiol* 1973; 31(3): 300-6.
62. Wilson JR, Mancini DM. Factors contributing to the exercise limitation of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl A): 93-98.
63. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98(24): 2709-15.
64. Fritsche HA. Serum tumor markers for patient monitoring: a case oriented approach illustrated with carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1993; 39: 2431-4.
65. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA 125: a prospective clinical assessment of its role as a tumor marker. *Br J Cancer* 1984; 50: 765-9.
66. Bast RC, Klug TL, John ES, Jenison E, Nilof JM, Lazarus H, Berkovitz RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15): 883-7.
67. Lavin PT, Knapp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek JC, Bast Jr RC. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 223-7.
68. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, Jo J, Ballesta AM. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991; 37(8): 1379-83.
69. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma GP, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Serum levels of carbohydrate antigen 125 (CA 125) in patients with chronic heart failure. Relation with clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities and short term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(10): 1805-11.
70. Nagele H, Bahlul M, Klapdor R, Schaeperkoeter D, Rfdiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J* 1999; 137: 1044-9.
71. Türk H. M, Pekdemir H, Büyükberber S, Sevinç A, Camcı C, Kocabaş R, Tarakcıoğlu M, Büyükberber N. M. Serum CA 125 levels in patient with chronic heart failure and accompanying pleural fluid. *Tumor Biology* 2003; 24: 172-5.

72. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Rodiger W. Fluctuation of tumor markers in heart failure patients pre a post heart transplantation. *Anticancer Res.* 1999; Jul-Aug; 19(4A): 2531-4.
73. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with ovarian carcinoma. *J. Clin Invest.* 1981; 68(5): 1331-7.
74. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG. CA 125 in gynecological pathology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 115-24.
75. Alper Sevinc, Celalettin Camci, H. Mehmet Turk, Suleyman Buyukberber. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology* 2003; 65: 1-6.
76. Vander Burg ME, Lammes FB, Verwei JJ. CA 125 in ovarian cancer. *Neth J Med* 1992; 40: 36-51.
77. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gee M. More than 15 years of CA125: what is known about the antigen, its structure and its function. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 188-95.
78. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Kinoglu Y, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA 125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural or pericardial fluids. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 141-2.
79. Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas. Tumor markers in *Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations.* Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th edd. 2000: 522-36.
80. Bischof P. What do we know about the origin of CA 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49(1/2): 93-8.
81. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor-associated antigen. A review of the literature. *Hum Reprod.* 1989; 4(1): 1-12.
82. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC 125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-85.
83. Crvickshank Dj, Fullerton WT, Klopper A. The clinical significance of preoperative serum CA 125 in ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol* 1987; 94(7): 692-5.
84. Camera A, Villa MR, Rocco S, De Novellis T, Costantini S, Pezzullo L, Lucania A, Mariano A, Macchia V, Rotili B. Increased CA 125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement. *Cancer* 2000; 88(1): 75-8.
85. Ozguroglu M, Turna H, Demir G, Doventas A, Demirelli F, Mandel NM, Buyukunal E, Serdengecti S, Berkarda B. Usefulness of the epithelial tumor marker CA-125 in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(6): 615-8.
86. Zacharos ID, Efstathiou SP, Petreli E, Georgiou G, Tsioulos DI, Mastorantonakis SE, Christakopoulou I, Rousou PP. The prognostic significance of CA 125 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2002 (Oct.); 69(4): 221-6.
87. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy C, Astori C, Brusamolino E, Corso A, Bellio L, Gargantini L, Morra E, Bernasconi C. Serum CA 125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: correlation with tumor parameters and disease activity. *Cancer* 1998; 82(3): 576-82.
88. Klapdor R, Klapdor U, Bahlo M, Dallek M, Kremer B, van Ackeren H, Schreiber HW, Greten H. CA 125 in carcinomas of the digestive tract. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109: 1949-54.
89. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, Egami H, Yokoyama Y, Akagi M. Comparative effectiveness of the tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut* 1987; 28: 323-9.

90. Talbot RW, Jacobsen DJ, Nagorney DM, Malkasian GD, Ritts Jr RE. Temporary elevation of CA 125 after abdominal surgical treatment for benign disease and cancer. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 407-12.
91. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, Jo J, Ballesta AM. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991; 37(8): 1379-83.
92. Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986; 57: 1327-9.
93. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Schaetzi RN, Kirstner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA 125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630-4. (Apr 15); 79(8): 1128-31.
94. Candocia SA, Locker GY. Elevated serum CA 125 secondary to tuberculous peritonitis. *Cancer* 1993; 72: 2016-8.
95. Okazaki K, Mizuno K, Katoh K, Hashimoto S, Fukuchi S. Tuber-culous peritonitis with extraordinarily high serum CA 125. *J Med* 1992; 23: 353-61.
96. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Marker in Breast and Colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; Vol 14, No10 (october): 2843-77.
97. Humphrey PA. The role of tumor markers in early detection of cancer. *Semin Surg Oncol* 1989; 5(3): 186-93.
98. Koprowski H, Herlyn M, Stepkowski Z, Sears HF. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science* 1981; 212(4490): 53-5.
99. Lieto E, Castellano P, Ferraraccio F, Orditura M, De Vita F, Romano C, Pignatelli C, Galizia G. Normal interleukin-10 serum level opposed to high serum levels of carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 125 and 50 in a case of true splenic cyst. *Archives of Medical Research* 2003; 34: 145-8.
100. Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, Hoffmann G, Petrik W, Guettuoche K, Grundler S, Gregorits M, Strasser M. CA 15–3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin- like alycoproteins. *Tumour Biol* 1991; 12(3): 138-148.
101. Bergstrand B. Paper electrophoretic study of human fetal serumprotein with demonstration of a new protein fraction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1957; 9: 277-81.
102. Bosl GJ, Lange PH, Frolley EE, Goldman A, Nochomovitz LE, Rosai J, Waldman TA, Johnson K, Kennedy BJ. Human chroric gonadotropin and alphafetoprotein in the staging of nonseminatous testicular cancer. *Cancer*. 1981; Jan. 15: 47(2): 328-32.
103. Seo T, Ikeda Y, Onaka H, Hayashi T, Kawaguchi K, Kotake C, Toda T, Kobayashi K. Usefulness of serum CA 125 measurement for monitoring pericardial effusion. *Jpn Circ J* 1993; 57(6): 489-94.
104. Sjovall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 175-8.
105. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Dogan E. The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum CA 125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 438-42.
106. Sevinc, A, Buyukberber S, Sari R, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA 125 levels in patients with nephrotic syndrome induced ascites. *Anticancer Res* 2000; 20: 1201-4.
107. Epiney M, Bertussa C, Weil A, Campana A, Bishof P. CA 125 production by peritoneum: in-vitro and in-vivo studies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1261-5.
108. Gullu I, Yalcin S, Tekuzman G. Tumour markers in effusions: a comparative study of tumour marker levels in sera and effusion. In: Travis CC, editor. *Use of Biomarkers in Assessing Health and Environmental Impacts of Chemical Pollutants*. New York: Plenum. 1993: 265-72.

109. Watanabe M, Kanda T, Takatama M, Iwai T, Naito I, Fukuda T, Hirai S. An autopsy case of malignant lymphoma with a high serum CA 125 level occurring only in the brain and the pericardium. *J Med* 1996; 27(3-4): 221-7.
110. Duman C, Ercan E, Tengiz I, Bozdemir H, Ercan HE, Nalbantgil I. Elevated serum CA 125 levels in mitral stenotic patients with heart failure. *Cardiology* 2003; 100(1): 7-10.
111. Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom PE, Petterson T, Klockars M. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 737-9.
112. Cacoub P, Le Thi HD, Wechesler B, Chapelon C, Auperin A, Gandjbakch I, Piette JC, Gordeau P. Chronic constrictive pericarditis responsible for an increase of CA 125 levels, two cases (in French). *Presse Med* 1990; 19(37): 1712-4.
113. Koşar F, Varol E, Ileri M, Ayaz S, Hisar I, Kisacik H. Circulating cytokines and complements in chronic heart failure. *Angiology* 1999; 50(5): 403-8.
114. Apel RL, Fernandes BJ. Malignant lymphoma presenting with an elevated serum CA 125 level. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 373-6.
115. Camera A, Villa MR, Rocco S, De Novellis T, Costantini S, Pezzullo L, Lucania A, Mariano A, Macchia V, Rotoli B. Increased CA 125 serum levels in patients with advanced acute leukemia with serosal involvement. *Cancer* 2000; 88(1): 75-8.