

## TÜBERKÜLOZ İLE MALİGN PLEVRAL EFÜZYONLARIN AYIRICI TANISINDA CA-125'İN DEĞERİ

Murat SEZER<sup>1</sup>, Benan ÇAĞLAYAN<sup>1</sup>, Sevda ÖZDOĞAN<sup>1</sup>

Over kanserinin takibinde ve tedaviye cevabın izlenmesinde kullanılan bir tümör markırı olan CA-125, over kanseri dışında birçok malign ve benign durumlarda serumda yükselebilmektedir. Özellikle seröz zarların patolojik olarak tutulduğu durumlarda seröz sıvılarda yüksek seviyelere ulaşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı eksuda vasfında plevral efüzyona neden olan patolojilerden malignite ile tüberküloz ayırımında CA-125'in tanı değerini araştırmaktır. Eksuda vasfında plevral efüzyonu olan 61 hasta çalışmaya alındı. Otuz üç hasta malign plevral efüzyon ve 28 hasta tüberküloz plörezi tanısı aldı. Tüm hastaların serum ve plevral mayi CA-125 düzeyleri ölçüldü ve plevral mayi/serum CA-125 oranları hesaplandı. Malign plevral efüzyonu olan hastaların %81,8'inde ve tüberküloz plörezi hastalarının %71,4'ünde serum CA-125 düzeyleri normal sınırların üzerinde idi. Malign plevral efüzyonlarda serum ve plevral mayi CA-125 değerleri tüberküloz plöreziyle göre yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum ve plevral mayi CA-125 değerleri ile plevral mayi/serum CA-125 oranının malign plöreziyle tüberküloz plörezi ayırımında değeri olmadığı kanaatine ulaşıldı.

*Anahtar kelimeler: Plevral efüzyon, tüberküloz, CA-125*

### DIAGNOSTIC VALUE OF CA-125 IN DISCRIMINATING TUBERCULOSIS AND MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS

Cancer antigen 125 (CA-125) is used especially in the follow-up of ovarian cancer and in monitoring the efficacy of treatment. A number of benign and malignant conditions are associated with elevated serum CA-125 levels. Serosal fluid CA-125 levels can be elevated in many diseases with serosal involvement. The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of CA-125 in discriminating malignant and tuberculosis pleural effusions. Sixty-one patients with exudative pleural effusions were included in the study. Thirty-three patients were diagnosed as malignant pleural effusion and 28 patients as tuberculosis pleurisy. Serum and effusion CA-125 levels were measured and effusion to serum CA-125 ratio is calculated for all the patients. Serum CA-125 levels were above the normal ranges in 81,8% of malignant and 71,4% of tuberculosis pleural effusions. Serum and pleural effusion CA-125 levels of malignant pleural effusions were higher than those of tuberculosis pleural effusions but the difference was not statistically significant. Serum and pleural effusion CA-125 levels and effusion to serum CA-125 ratio has no value in discriminating malignant and tuberculosis pleural effusions.

*Keywords: Pleural effusion, tuberculosis, CA-125*

Eksudatif plevral efüzyonların en önemli nedenleri pnömoni, pulmoner neoplazi ve pulmoner embolidir. Bu üç hastalığın insidansları yüksektir ve bu üç hastalık birlikte tüm eksudaların %80'inden fazlasının nedenidirler<sup>1-5</sup>.

Plevra tüberkülozu ekstrapulmoner tüberkülozlar arasında tbc lenfadenitten sonra 2. sırada yer almaktadır<sup>6,7</sup> ve plevral sıvı yayma ya da kültüründe mikobakteri görülmesi veya histopatolojik inceleme ile tanı konulur. Ancak tanı koymada konvansiyonel yöntemler yetersiz kalmaktadır<sup>2,4,8-12</sup>. Son yıllarda, birçok araştırmacı adenozin deaminaz (ADA), ADA izoenzimleri, lizozim, interferon-gama, vasküler endotelial büyüme faktörü ve diğer bazı lenfokinler gibi bir takım biyokimyasal markırların tanısız değerini araştıran çalışmalar yapmaktadır<sup>3,4,9,11-21</sup>. Bunlardan başka çeşitli tümör markırlarının plevral efüzyonların ayırıcı tanısındaki tanı değerlerini araştıran çalışmalar da yapılmaktadır<sup>22-25</sup>.

Malign plevral efüzyon tanısı plevral sıvıda dökülmüş olan malign hücrelerin saptanması ya da perkütan plevra biyopsisi, torakoskopi/torakotomi veya otopsiyle plevra dokusunda malignitenin gösterilmesi ile konur<sup>26,27</sup>. Tümör markırlarının tanısız değerini araştıran çeşitli çalışmalar

yapılmıştır<sup>22-25</sup>. Bunlardan bazılarında serum ve plevral efüzyon CA-125 düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu markırın malign plöreziyle benign plörezi ayırımında kullanılabileceği ileri sürülmüştür<sup>22</sup>.

Biz bu çalışmamızda over kanseri ile ilişkili bir tümör markırı olan ancak over kanseri dışında bir çok malign ve benign durumlarda da yüksek serum seviyelerine ulaşan CA-125'in malign plöreziyle tüberküloz plörezinin ayırt edilmesinde değerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmada, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği'ne Mart 2002–Ağustos 2003 tarihleri arasında plevral efüzyon ile yatan hastalardan plevral sıvı biyokimyası eksuda ile uyumlu olan ve kesin tanısı tüberküloz ya da malignite olan 61 ardeşık hasta çalışmaya dahil edildi. Plevral mayi biyokimyası transüda ile uyumlu olan hastalar, yapılan tanısız girişimler sonucunda kesin tanıya ulaşamayan hastalar ve primer malignitesi over karsinomu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda detaylı anamnez ve fizik muayeneyi takiben tam kan sayımı, C-reaktif protein düzeyi, serum LDH, total protein, albumin, glukoz, kolesterol ve CA-

<sup>1</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği



125 düzeyi bakıldı. Tüm hastalara torasentez yapılarak plevral mayi LDH, total protein, albumin, glukoz, kolesterol, CA-125 düzeyi ile plevral mayi sitolojisi gönderildi. Serum ve plevral mayi CA-125 düzeyi ölçümleri Hitachi Modular E 170 cihazı ile yapıldı. Çalışmaya alınan 61 hastanın 41'ine PPD yapıldı. Tüm hastaların akciğer grafileri değerlendirilerek plevral efüzyonun unilateral ya da bilateral oluşu ile parankim lezyonunun bulunup bulunmadığı kaydedildi. Anamnezde hastaların sigara içme durumu ile ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı incelendi.

Hastalara daha sonra yapılan plevra veya bronkoskopik bronş biyopsisi ve/veya transtorasik biyopsi gibi ileri tetkiklerle kesin tanı konuldu. Klinik ve radyolojik tanı konulan hastalarda aşağıdaki kriterler göz önüne alındı.

1. Tüberküloz tanısı için: Tbc ile uyumlu radyolojik görünüm, PPD pozitifliği, temas öyküsü, deneme tbc tedavisine alınan yanıt.
2. Malignite tanısı için: Malignite ile uyumlu radyolojik görünüm, uzak metastaz varlığı.

İstatistiksel analizlerde "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0" paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra kategorik ve ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (Fisher's exact test) ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Optimal "cut-off" değerleri ROC eğri analizi kullanılarak hesaplandı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza alınan 61 hastanın 32'si (%52,5) erkek ve 29'u (%47,5) kadın idi. Hastaların yaşları 14 ile 93 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $48,1 \pm 22,0$  idi.

Hastaların 37'si (%60,7) sigara içmekte olup, ortalama  $23,8 \pm 33,8$  paket-yılı sigara içilmekteydi.

Yirmi sekiz (%45,9) hastada plevral efüzyon dışında (KOA, KBY, HT, KKY, astım, DM, guatr, hipotiroidi, peptik ülser gibi) ek hastalıklar mevcut idi.

Akciğer grafileri incelendiğinde hastaların 58'inde (%95,1) tek taraflı, sadece 3'ünde (%4,9) iki taraflı plevral efüzyon mevcut idi. Yine hastaların 23'ünde (%37,7) efüzyon dışında parankim lezyonu da saptandı.

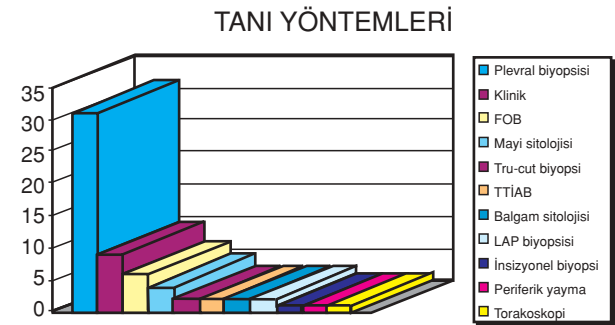
PPD yapılan 41 hastanın 18'inde (%43,9) endurasyon 10 mm'nin üzerinde olarak ölçüldü.

On dört (%23) hastada plevral mayi sitolojik incelemesi ile malign efüzyon tanısı konuldu.

Çalışmaya alınan 61 hastanın 33'ünde (%54,1) malignite ve 28'inde (%45,9) tüberküloz tespit edildi.

Malignite tanısı alan hastalar içinde 7'si (%21,2) mezotelyoma, 7'si (%21,2) küçük hücreli akciğer karsinomu, 4'ü (%12,1) küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, 3'ü (%9,1) adenokarsinom, 3'ü (%9,1) lenfoma, 1'i (%3) az diferansiye akciğer karsinomu ve 8'i (%24,2) metastatik plevra kanseri idi.

Otuz bir (%50,8) hastada tanı plevra biyopsisi ile, 9 (%14,8) hastada klinik ve radyolojik olarak, 6 (%9,8) hastada fiberoptik bronkoskopi ile, 4 (%6,6) hastada plevral mayi sitolojik incelemesi ile, 2 (%3,3) hastada tru-cut biyopsisi ile, 2 (%3,3) hastada transtorasik ince iğne biyopsisi ile, 2 (%3,3) hastada balgam sitolojisi ile, 2 (%3,3) hastada periferik lenfadenopati eksizyonel biyopsisi ile, 1 (%1,6) hastada insizyonel biyopsi ile, 1 (%1,6) hastada periferik yayma ile ve 1 (%1,6) hastada torakoskopi ile konuldu (Grafik 1).



**Grafik 1.** Tüm hastalarda tanı yöntemlerinin dağılımı

Tüberküloz tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $39,0 \pm 21,9$  (15-87), malignite tanısı alan hastaların yaş ortalaması  $57,7 \pm 19,3$  (14-93) idi. Tüberküloz tanısı alan hastaların yaş ortalaması malignite tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü ( $p=0,002$ ).

Malignite ile tüberküloz tanısı alan hastalar arasında cinsiyet ( $p=0,800$ ), içilen sigara miktarı ( $p=0,181$ ) ve ek hastalık varlığı ( $p=0,198$ ) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İçilen sigara miktarı açısından malignite ile tüberküloz tanısı alan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,181$ ). Malignite ile tüberküloz tanısı alan hastalar arasında ek hastalık varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,198$ ).

Tüberküloz tanısı alan hastalarda PPD pozitifliği (PPD  $\geq 10$  mm) malignite tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,004$ ).

Malignite tanısı alan hastalarda akciğer grafisinde parankim lezyonu varlığı tüberküloz tanısı alan hastalara göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,004$ ). Tüberküloz tanısı alan hastaların tümünün akciğer grafisinde efüzyon tek taraflı iken, malignite tanısı alan 33 hastanın 3'ünde (%4,9) bilateral idi. Efüzyonun unilateral ya da bilateral oluşu açısından tüberküloz ile malignite arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,243$ ).



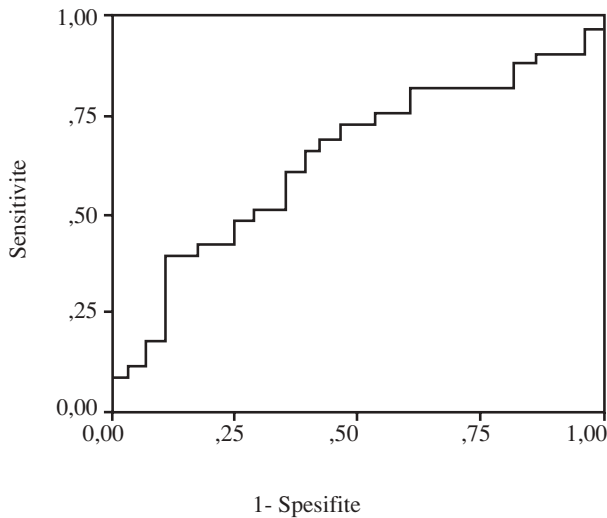
Malignite tanısı alan 33 hastanın 27'sinde (%81,8) serum CA-125 değeri normal sınırların (0-35 U/ml) üzerindeydi. Yirmi sekiz tüberküloz olgusunun ise 20'sinde (%71,4) serum CA-125 düzeyi normal sınırların üzerinde idi. Serum CA-125 değerinin normal sınırların üstünde olması yönünden malignite ile tüberküloz tanısı alan hastalar arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,375$ ).

Malignite ile tüberküloz tanısı alan hastalar arasında serum ve plevral mayi CA-125 değerleri ile plevral mayi/serum CA-125 oranı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo I).

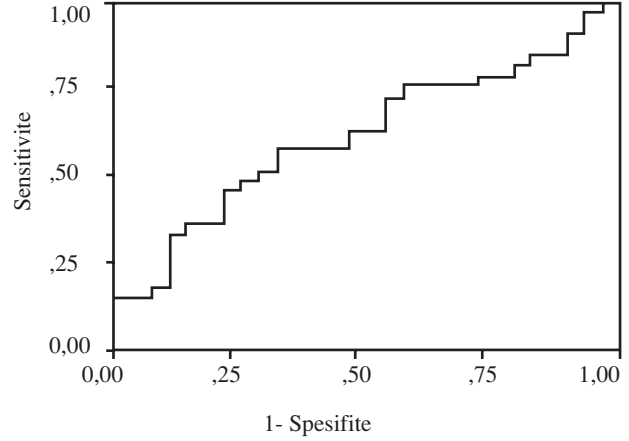
**Tablo I.** Serum ve plevral mayi CA-125 düzeyleri ile plevral mayi/serum CA-125 oranının tanı gruplarına göre dağılımı

	Serum CA-125	P	Plevral mayi CA-125	P	CA-125 oranı	P
Malignite	116,6	0,58	832,6	0,115	9,5±15,6	0,643
Tüberküloz	71,3		460		7,7±6,5	

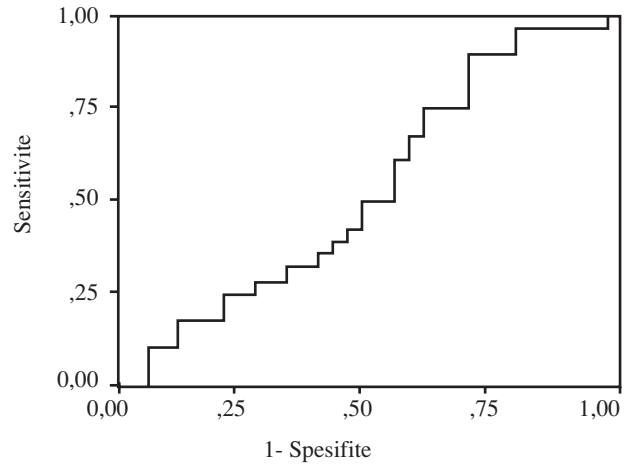
Tüberküloz ve malign plevral efüzyonların ayırımı açısından serum ve plevral mayi CA-125 düzeyleri ile plevral mayi/serum CA-125 oranı için ROC eğri analizleri kullanılarak optimal "cut-off" değerleri hesaplandı. Buna göre serum CA-125 için optimal "cut-off" değeri 150,3 U/ml bulundu ve bu değer üzerindeki ölçümler %39,4 sensitivite ve %89,3 spesifite ile malignite tanısı koydurmakta idi (Grafik 2). Plevral mayi CA-125 için ise optimal "cut-off" değeri 628,1 U/ml bulundu ve bu değer üzerindeki ölçümler %57,6 sensitivite ve %67,9 spesifite ile malignite tanısı koydurmakta idi (Grafik 3). Plevral mayi/serum CA-125 oranı için optimal "cut-off" değeri 2,54 bulundu ve bu değer altındaki ölçümler %30,3 sensitivite ve %89,3 spesifite ile malignite tanısı koydurmakta idi (Grafik 4).



**Grafik 2.** Serum CA-125 düzeyi için ROC eğrisi



**Grafik 3.** Plevral mayi CA-125 düzeyi için ROC eğrisi



**Grafik 4.** Plevral mayi/serum CA-125 oranı için ROC eğrisi

## TARTIŞMA

CA-125 (Carbohydrate antigen 125 ya da cancer antigen 125) ilk kez 1981'de tanımlanmış<sup>28,29</sup>, genetik yapısı 2001 yılında aydınlatılmış<sup>30,31</sup>, 220 kDa büyüklüğünde, glikoprotein yapısında bir hücre yüzey antijenidir<sup>32</sup>. Sıklıkla over kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan bu antijen embriyonik gelişme esnasında kölomik epitelde, erişkinlerde ise bunun türevleri olan tuba uterina, endometrium, serviks, abdominal ve göğüs boşluklarını çevreleyen (periton ve plevra) bazı hücrelerin yüzeyinde bulunur ve kana salınır<sup>23,33,34</sup>.

Genel olarak peritoneal ya da mezotelyal değişikliklere neden olan bazı durumlarda serum CA-125 düzeyleri yükselbilmektedir. Plevranın tutulduğu hastalarda alta yatan hastalıktan bağımsız olarak serum CA-125 düzeyi yükselmektedir<sup>35</sup>. Çalışmamıza alınan 33 malign plevral efüzyonlu hastanın 27'sinde (%82) serum CA-125 düzeyini

normal değerlerin (0-35 U/ml) üzerinde bulduk. Yirmi sekiz tüberküloz plözizli hastanın ise 20'sinde (%71) serum CA-125 düzeyi 35 U/ml'nin üzerinde bulundu. Topalak ve arkadaşları<sup>23</sup> yaptıkları bir çalışmada, akciğer kanseri ve malign plevral efüzyonu olan hastalarda serum CA-125 düzeyini olguların %95'inde, tüberküloz da dahil benign akciğer hastalığı ile birlikte plevral efüzyonu olan hastaların ise %82'sinde yüksek bulmuşlardır. Bu araştırmacıların sonuçları bizim sonuçlarımıza benzer olmasına rağmen Kenemans'ın çalışmasında olduğu gibi malign hastalıklarda çok daha düşük serum düzeyleri saptanan yayımlar da vardır<sup>36</sup>.

Çalışmamıza alınan hastaların %95'inde plevral mayi CA-125 seviyesi serum CA-125 seviyesinden yüksek bulunmuştur. Ferrer ve arkadaşlarının<sup>22</sup> çalışmasında da benzer bir durum saptanmıştır. Bu durum CA 125'in plevra sıvısına pasif difüzyonla geçmediği, ancak plevra tarafından salgılandığı iddialarını desteklemektedir.

Ferrer ve ark.nın<sup>22</sup> çalışmasında, malign ve benign plevral efüzyonların ayırımında serum CA-125 düzeyi için "cut-off" değeri 1000 U/ml alındığında sensitivite %12,5 olarak; plevral mayi CA-125 düzeyi için "cut-off" değeri 1000 U/ml alındığında sensitivite %37,2 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda malign ve tüberküloz plözizlerin ayırımında serum CA-125 düzeyi için optimal "cut-off" değeri 150,3 U/ml idi ve bu değer için sensitivite %39,4 ve spesifite %89,3 olarak hesaplandı. Plevral mayi CA-125 düzeyi için ise optimal "cut-off" değeri 628,1 U/ml idi ve bu değer için sensitivite %57,6 ve spesifite %67,9 olarak hesaplandı. Bu düşük sensitivite ve spesifite değerleri CA-125 incelemesinin malign plevral efüzyonlarla tüberküloz plözizlerin ayırımında uygun bir parametre olmadığını göstermektedir. Bu alanda literatürde birbiri ile çelişen sonuçlar vardır.

Ferrer ve ark.<sup>22</sup> 146 hastayla ve birden çok tümör markırı kullanarak yaptıkları çalışmada, tek başına en değerli tümör markırının CA-125 olduğu sonucuna varmışlarsa da serum CA-125 düzeyi için sensitiviteyi %12,5 ve plevral mayi CA-125 düzeyi için ise %37,2 olarak hesaplamışlar; Kuralay ve arkadaşlarının<sup>24</sup> çalışmasında olduğu gibi birden fazla tümör markırının beraber kullanılmasının malign plözizleri benign plözizlerden ayırt etmede daha yardımcı olacağı sonucuna varmışlardır.

Topalak<sup>23</sup> ve Mezger<sup>25</sup>'in daha geniş serilerle yapılmış olan çalışmalarında, CA-125'in malign ve tüberküloz plözizlerde benzer değerlerde olduğu saptanmış ve bu iki hastalığın ayırımında değeri olmadığı kanaatine ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda olgu sayımız daha az olmakla birlikte sonuçlarımız bu çalışmalarla uyumlu idi.

Çalışmamızın sonucunda malign plözizlerde serum ve plevral mayi CA-125 değerleri tüberküloz plözizden rakamsal olarak yüksek olmakla birlikte aradaki fark

istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında serum ve plevral mayi CA-125 düzeyleri ile plevral mayi/serum CA-125 oranının değerinin olmadığı kabul edildi.

Sonuç olarak eksuda vafında efüzyona neden olan hastalıklardan maligniteler ile tüberkülozun ayırt edilmesinde CA-125 tümör markırının tanısai değerini araştırdığımız çalışmamız bize serum ve plevral mayi CA-125 seviyelerinin ve plevral mayi/serum CA-125 oranının bu iki patolojinin ayırıcı tanısında değerinin olmadığını göstermiştir.

Malign hastalıklarda serum ve dokularda yükseldiği genel olarak kabul görmüş olan bu antijen özellikle seröz zarların benign inflamatuvar patolojilerinde de yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Bu nedenle hemen tüm tümör markırlarında olduğu gibi tanısai değeri düşüktür.

## KAYNAKLAR

1. Kinasevitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. In: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw Hill Company, 1998 (1): 1389-409.
2. Akkaynak S: Solunum hastalıkları temel bilgiler ve tanı ilkeleri. Ankara, Taş Kitabeleri, 1980 .
3. Er M, Çöplü L. Plevral efüzyonlara tanı ve tedavi açısından yaklaşım. Uzun Ö, Ünal S. Genel bilgiler ışığında infeksiyon hastalıkları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001 (1): 265-72.
4. Celli BR. Diseases of the diaphragm, chest wall, pleura, and mediastinum. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 1992 (1): 443-52.
5. Light RW. Pleural diseases. Philadelphia, Lea&Febiger, 1995.
6. Valdes L, Pose A, San Jose E, Vazquez JMM. Tuberculous pleural effusions. Eur J Intern Med 2003; 14: 77-88.
7. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. Chest 1991; 99: 1134-8.
8. Winterbauer RH. Nonmalignant pleural effusions. In: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw Hill Company, 1998 (1): 1411-27.
9. Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-21.
10. Gary Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KT, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Chest 2001; 120: 356-61.
11. Wongtim S, Silachamroon U, Ruxrungtham K, et al. Interferon gamma for diagnosing tuberculous pleural effusions. Thorax 1999; 54: 921-4.
12. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon- in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. Chest 2000; 118: 1355-64.
13. Canbolat O, Ulusdoyuran S, Özgen G, Ceyhan İ, Gümüşlü F, Akbay A. The comparison of adenosine deaminase activity values with polymerase chain reaction results in patients with tuberculosis. J Clin Lab Anal 1999; 13: 209-12.
14. Burgess LJ, Maritz FJ, Roux IL, Taljaard JF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. Chest 1996; 109: 414-9.

15. Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions: A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
16. Söderblom T, Nyberg P, Teppo AM, Klockars M, Riska H, Pettersson T. Pleural fluid interferon- and tumor necrosis factor- in tuberculous and rheumatoid pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 1652-5.
17. Aoe K, Hiraki A, Murakami T, et al. Diagnostic significance of interferon- in tuberculous pleural effusions. *Chest* 2003; 123: 740-4.
18. Park JS, Kim YS, Jee YK, Myong NH, Lee KY. Interleukin-8 production in tuberculous pleurisy: role of mesothelial cells stimulated by cytokine network involving tumour necrosis factor- and interleukin-1 . *Scand J Immunol* 2003; 57: 463-9.
19. Song CH, Lee JS, Nam HH, et al. IL-18 production in human pulmonary and pleural tuberculosis. *Scand J Immunol* 2002; 56: 611-8.
20. Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-87.
21. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax* 1999; 54: 707-10.
22. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer* 1999; 86: 1488-95.
23. Topalak Ö, Saygılı U, Soytürk M, et al. Serum, pleural effusion and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 108-13.
24. Kuralay F, Tokgöz Z, Çömlekçi A. Diagnostic usefulness of tumour marker levels in pleural effusions of malignant and benign origin. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 43-55.
25. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R. Tumour associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-43.
26. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med* 1987; 9: 43-53.
27. Sahn SA. Malignant pleural effusions. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Graw Hill Company, 1998 (1): 1429-38.
28. Bast Jr RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
29. Bast Jr RC, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-7.
30. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA-125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC-16. *J Biol Chem* 2001; 276: 27371-5.
31. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, et al. The CA 125 gene: An extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001; 22: 348-66.
32. Olt GJ, Berchuck A, Bast Jr RC. Gynecologic tumor markers. *Semin Surg Oncol* 1990; 6: 305-13.
33. Rubin J, Rockey DC. Cirrhotic ascites, ovarian carcinoma, and CA-125. *South Med J* 1999; 92(2): 248-50.
34. Sevinç A, Büyükberber S, Sarı R, Kiroğlu Y, Türk HM, Ateş M. Elevated serum CA-125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural, or pericardial fluids. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 254-7.
35. Sevinç A, Camcı C, Türk HM, Büyükberber S. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology* 2003; 65: 1-6.
36. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG, von Mensdorff-Pouilly S. CA 125 in gynecological pathology—a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 115-24.