

# CA15-3, CA 19-9, CA 125 ve CEA Referans Aralıklarının Belirlenmesi

## Determination of CA15-3, CA 19-9, CA 125 and CEA Reference Intervals

Sehavet Tezcan\*      Şerif Ercan\*\*      Özlem Çakır Madenci\*\*\*  
Nihal Yücel\*\*\*      Asuman Orçun\*\*\*

\* Batman Devlet Hastanesi, Biyokimya, Batman

\*\* Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Biyokimya, Kırklareli

\*\*\* Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İstanbul

**Başvuru Tarihi:** 29.12.2012

**Kabul Tarihi:** 03.04.2013

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada hastanemiz laboratuvarında çalışılan parametrelerden karbonhidrat antijen 15-3 (CA15-3), karbonhidrat antijen 19-9 (CA19-9), karbonhidrat antijen 125 (CA125) ve karsinoembriyjenik antijene (CEA) ait referans aralıklarının hesaplanması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** 17.08.2009-11.09.2009 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuranlardan Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) C28-A prosedürüne uygun olarak 325 birey seçildi. CA15-3, CA19-9, CA125 ve CEA düzeyleri Immulite 2000 otoanalizöründe (Healthcare Diagnostics Products Ltd., İngiltere) serumda solid faz two-site kemiluminesan enzim immün ölçüm yöntemiyle çalışıldı.

**Bulgular:** Ortalama CA15-3 düzeyi  $22.32 \pm 13.45$  U/ml, ortalama CA19-9 düzeyi  $8.95 \pm 9.10$  U/mL, ortalama CA125 düzeyi  $7.97 \pm 4.62$  U/mL, ortalama CEA düzeyi  $2.45 \pm 1.74$  ng/mL olarak saptandı. CA15-3 referans aralığı 8.33-52.47 U/mL, CA19-9 referans aralığı 2.5-32.35 U/mL, CA125 referans aralığı 2.28-19.15 U/mL, CEA referans aralığı ise 50 yaş altı için 0.36-6.47 ve 50 yaş üstü için 1.01-8.72 ng/mL olarak bulundu.

**Sonuç:** Çalışma sonucunda elde edilen değerler üretici firmanın önerdiği değerlerden farklı bulundu. Elde edilen değerlerin içinde bulunduğumuz toplumun değerlerini daha gerçekçi yansıttığı ve laboratuvarında referans aralığı olarak kullanılabileceği düşünüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Referans sınırlar; karsinojen belirteçler

### ABSTRACT

**Objective:** In this study we aimed to calculate the reference intervals of carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 125 (CA125) and carcinoembryogenic antigen (CEA).

**Materials and Methods:** 325 healthy individuals admitted to our hospital's outpatient units between 17.08.2009 - 11.09.2009 were included in the study according to Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI Approved Guideline C28-A. Serum levels of CA 15-3, CA19-9, CA125 and CEA were

analyzed using Immulite 2000 System (Healthcare Diagnostics Products Ltd. England), a two-site chemiluminescent enzyme immunometric assay.

**Results:** The mean CA 15-3 level was  $22.32 \pm 13.45$  U/mL, mean CA19-9 level was  $8.95 \pm 9.10$  U/mL, mean CA125 level was  $7.97 \pm 4.62$  U/mL, mean CEA level was  $2.45 \pm 1.74$  ng/mL.

CA15-3 reference intervals were found as 8.33- 52.47 U/mL, CA19-9 reference intervals were found as 2.5-32.35 U/mL, CA125 reference intervals were found as 2.28-19.15 U/mL, CEA reference intervals were found as 0.36-6.09 ng/mL for < 50 years of age and 1.01-8.72 ng/mL for > 50 years of age.

**Conclusion:** The reference values found in our study were different from the values recommended by the manufacturer. We think that these values reflect our population more truly than manufacturers and should be used as reference intervals.

**Key Words:** Reference ranges; carcinogen markers

## GİRİŞ

Bireyin hastalık ve sağlıklılık durumunun tanımlanmasında referans verilere başvurulur. Bu veriler tıbbi anamnezlerden, klinik muayenelerden ve destek araştırmalardan elde edilir (1). Referans aralık kısaca; herhangi bir analit için referans bireylerin oluşturduğu referans topluluktan seçilen referans örneklem grubunda, gözlemlenen referans değerlerin oluşturduğu dağılımdan hesaplanan limitler arasındaki değerlere denilmektedir (2).

Farklı fizyolojik durumlar için de saptanan referans aralık değeri, herhangi bir bireyde gözlemlenen değer tanınan anlamda açıklanabilmesi ve yorumlanabilmesi için karşılaştırma yapmaya olanak tanımaktadır. Dolayısıyla kişinin sağlık açısından durumunun tanımlanmasında, karar verme sürecinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Üretici firma tarafından belirlenmiş bir referans aralığı mevcut olsa da bu aralığın hitap edilen toplumun referans değerlerini yansıttığı söylenemez. Preanalitik şartların değişkenliği, kullanılan metot ve ürünlerin çeşitliliği, laboratuvar uzmanlarının eğitim ve uygulama farklılıkları, bölgeler ve laboratuvarlar arası değişimler, popülasyon, beslenme alışkanlıkları ve teknik şartlardaki farklılıklar nedeniyle her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi ideal olmaktadır (3-5).

Bu çalışmanın amacı; Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü tarafından önerilen kriterler çerçevesinde doğrudan örneklen-

dirme ile seçilen 325 kişilik bir referans grubu kullanılarak laboratuvarında çalışılan CEA, CA19-9, CA125 ve CA15-3'ün referans aralıklarını belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz polikliniklerine, 17.08.2009-11.09.2009 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvuran, tüm yaş gruplarından sağlıklı, enfeksiyon, alerji ve sistemik hastalığı olmayan 325 birey, CLSI C28-A prosedürüne uygun olarak hazırlanan anket formuna göre doğrudan örnekleme yöntemi ile seçilmiştir (Tablo 1). Araştırmacılar etik kurallara uymuş olup, gönüllülerin bilgilendirilmiş olmaları alınmıştır. Bir gecelik (12-14 saat) açlık sonrası, sabah 08:00-10:00 saatleri arasında çalışma grubuna dahil edilen bireylerden, vakumlu jelli tüplere, oturur pozisyonda 5 ml kan alındı. Alınan kan yaklaşık 30 dakika bekletildikten sonra 1500 g'de 5 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum, analiz gününe kadar -20°C'de saklandı. Healthcare Diagnostics Products Limited Immulite 2000 Sistem (İngiltere) otoanalizöründe serumda solid faz two-site kemiluminesan enzim immün ölçüm yapıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel analizler ve gruplar arası karşılaştırma için Statistical Packages for Social Science (SPSS 15.0 for Windows) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun kontrolünde Kolmogorov-Smirnov Testi kullanıldı. İkili grup karşılaştırmalarda Mann-Whitney U, çoklu gruplar için Kruskal

**Tablo 1.** Referans aralık saptama anket formu.

Örnek No				
Adı ve Soyadı				
Yaş				
Cinsiyeti	r Erkek	r Kadın		
Medeni Hali / Çocuk Sayısı	r Bekar	r Evli .....		
Sigara Kullanımı	r Evet	r Hayır		
Alkol Kullanımı	r Evet	r Hayır		
Eğitim Durumu	r Okuryazar	r İlköğretim	r Lise	r Üniversite
Ameliyat/Hastalık Öyküsü	r Yok	r Var		
• Varsa Açıklaması				
İlaç Kullanımı	r Yok	r Var		
• Varsa Açıklaması				
Ailede Görülen Hastalıklar	r Yok	r Var		
Varsa Açıklaması				
Kadınlar için				
Gebelik / Son Adet Tarihi				
Düşük / Küretaj				

Wallis, cins ve yaş etkisinin gösterilmesi için spearman korelasyon ve univariate varyans analizleri yapıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Referans aralıklarının hesaplanması için veriler normal dağılım göstermediğinden non-parametrik persentil yöntemi kullanıldı. Uç değerlerin atılmasında Dixon Metodu kullanıldı Analyse-it for Microsoft Excel Version programı kullanılarak referans aralıkları hesaplandı.

## BULGULAR

CA15-3 için örneklem grubu 322 kişi olup; 142 (%44) erkek ve 180 (%56) kadından oluşmaktadır. Ortalama CA15-3 düzeyi tüm grupta  $22.32 \pm 13.45$  U/mL bulunmuş olup; erkeklerde  $20.71 \pm 8.39$  U/mL, kadınlarda  $23.59 \pm 16.29$  U/mL'dir. Cinsiyetler ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

CA19-9 için örneklem grubu 322 kişi olup; 143 (%44) erkek ve 179 (%56) kadından oluşmaktadır. Ortalama CA19-9 düzeyi tüm grup için  $8.95 \pm 9.10$  U/mL bulunmuş olup; erkeklerde  $9.14 \pm 9.96$  U/mL, kadınlarda  $8.79 \pm 8.38$  U/mL'dir. Cinsiyetler ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

CA125 için örneklem grubu 319 kişi olup; 142 (%44) erkek ve 177 (%56) kadından oluşmaktadır. Ortalama CA125 düzeyi tüm grup için  $7.97 \pm 4.62$  U/mL bulunmuş olup; erkeklerde  $7.43 \pm 3.67$  U/mL, kadınlarda  $8.41 \pm 5.24$  U/mL'dir. Cinsiyetler ve yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

CEA için örneklem grubu 325 kişi olup; 146 (%44) erkek ve 179 (%56) kadından oluşmaktadır. Ortalama CEA düzeyi tüm grup için  $2.45 \pm 1.74$  ng/mL bulunmuş olup; erkeklerde  $2.59 \pm 1.76$  ng/mL, kadınlarda  $2.33 \pm 1.71$  ng/mL'dir. Cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yaş grupları farklılığı analizinde, 50 yaş üstü grup CEA ortalaması değeri, tüm yaş dekadları ortalamalarından anlamlı farklılık gösterdi ( $3.32 \pm 2.18$  ng/mL,  $p=0.002$ ). CEA ve yaş ilişkisi tüm grupta incelendiğinde korelasyonu  $R=0.30$ ,  $p < 0.001$  olarak bulundu. Univariate varyans analizinde yaş faktörünün CEA düzeyleri üzerine belirleyici bağımsız bir değişken olduğu görüldü ( $R^2=0.12$ ,  $p < 0.001$ ). Bu yüzden referans aralıkları 50 yaş üstü ve 50 yaş altı için ayrı hesaplandı. Serum CEA düzeylerinde sigara içenler ve içmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

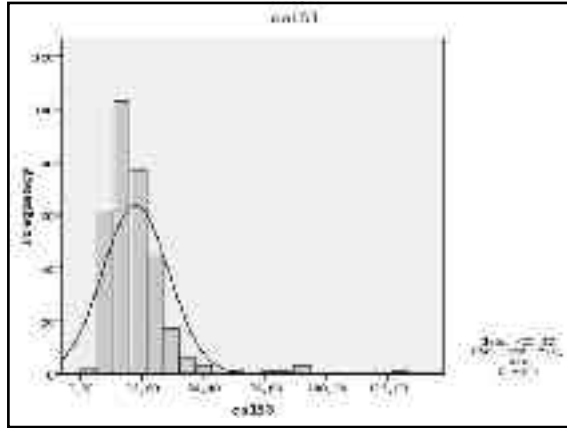
**Tablo 2.** CA 15-3, CA 19-9, CA125 ve CEA için ortalama, medyan ve SD değerleri ile bulunan referans aralıkları.

	n	Ortalama	Medyan	SD	%95 Referans Aralığı	
					Alt Sınır (%90 Güven aralığı)	Üst Sınır (%90 Güven aralığı)
CA15-3 (U/mL)	322	22.32	19.7	13.45	8.33 (7.38-8.81)	52.47 (42.80-88.60)
CA19-9 (U/mL)	319	8.95	5.47	9.10	2.5 (2.5-2.5*)	32.35 (27.0-50.1)
CA125 (U/mL)	322	7.91	6.88	4.62	2.28 (2.02-2.48)	19.15 (17.40-28.70)
CEA (ng/mL)						
< 50 yaş	213	2.45	2.02	1.74	0.36 (0.29-0.58)	6.47 (5.36-11.00)
> 50 yaş	109	3.32	2.82	2.18	1.01 (0.98-1.07)	8.72 (7.26-14.66)

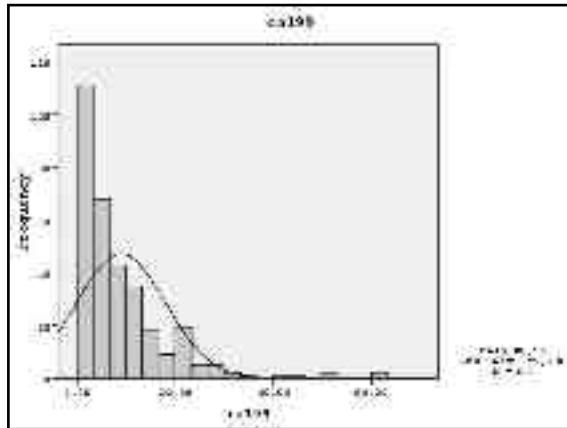
\*Testin duyarlılık sınırı 2.5 U/L'dir.

CA15-3 referans aralığı 8.33-52.47 U/mL, CA19-9 referans aralığı 2.5-32.35 U/mL, CA125 referans aralığı 2.28-19.15 U/mL, CEA referans aralığı ise 50 yaş altı için 0.36-6.47 ve 50 yaş üstü için 1.01-8.72 ng/mL olarak bulundu (Tablo 2).

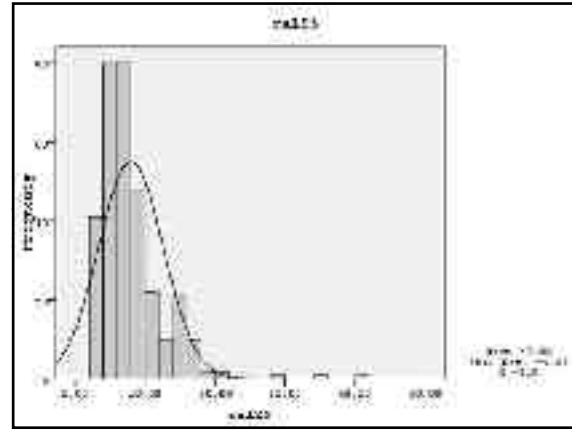
Çalışılan parametrelerinin dağılım histogramları Şekil 1 (CA15-3), Şekil 2 (CA19-9), Şekil 3 (CA125) ve Şekil 4'de (CEA) görülmektedir.



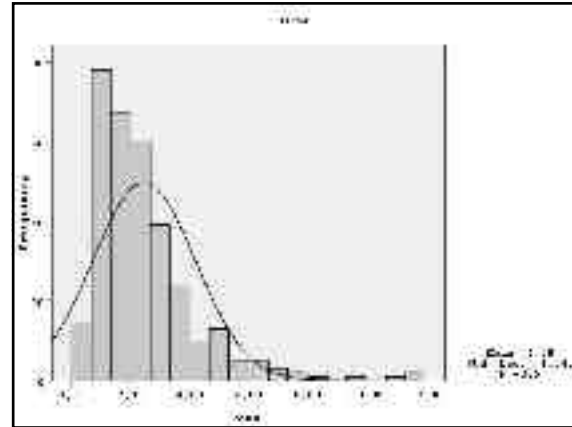
**Şekil 1.** CA15-3 düzeyleri histogramı.



**Şekil 2.** CA19-9 düzeyleri histogramı.



**Şekil 3.** CA125 düzeyleri histogramı.



**Şekil 4.** CEA düzeyleri histogramı.

## TARTIŞMA

Referans değerleri; yaşanan bölgeye, yaşa, cinsiyete, kullanılan metoda ve daha birçok kritere göre farklılık gösterebilmektedir. Bu

yüzden her ülkenin hatta her laboratuvarın kendi bölgesindeki referans aralıklarını saptaması yanlış teşhis, tedavi ve hasta izleminin önüne geçilebilmesi açısından önemli bir basamaktır.

Woo ve arkadaşlarının Kore'de 20-60 yaş grubu 1364 sağlıklı erişkinde yaptığı çalışmada CEA, CA19-9 ve CA125 referans aralıklarının yaşla artış gösterdiği, CEA değerlerinin sigara içme ile arttığı gösterilmiştir. Referans aralıkları CEA için 0.00- 4.51 ng/mL (sigara içmeyenlerde 0.00-3.92 ng/mL, sigara içenlerde 0.00-5.66 ng/mL, daha önce sigara kullananlarda 0.00-4.34 ng/mL), CA19-9 için 0.60-30.61 U/mL ve CA125 için 6.39-43.20 U/mL olarak bulunmuştur (6). Bu çalışmada elde edilen CEA sonuçları Woo ve arkadaşlarının tespit ettiği sonuçlardan daha yüksek bulundu.

Bjerner ve arkadaşlarının Norveç'te 498 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada CEA konsantrasyonunun yaşla arttığı, CA125 konsantrasyonunun yaşa bağlı artış gösterdiği ve üst referans limitinin 35.8 U/mL olduğu bulunmuştur. CA15-3'ün yaşla arttığı ve üst referans limitinin 40 yaşta 31.7 U/mL ve 70 yaşta 37.5 U/mL olduğu bulunmuştur. CA19-9 için üst referans limit 28.3 U/mL bulunmuştur (7). Bu çalışmada, Bjerner ve arkadaşlarından farklı olarak CA125 ve CA15-3'ün yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir. CA125 üst referans limiti daha düşük, CA 5-3 ve CA19-9 üst referans limiti daha yüksek bulunmuştur.

Behbehani ve arkadaşlarının Kuveyt'te 232 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada CEA referans düzeyleri erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (8). Tüm grupta CEA referans üst sınırı 4.4 ng/mL, CA19-9 referans üst sınırı 35 U/mL bulunmuştur. Sigara içenlerde içmeyenlere göre daha yüksek bir referans düzeyi bulunmuştur. Çalışmamızda Behbehani ve arkadaşlarından farklı olarak CEA düzeylerinde cinsiyete ve sigara içimine bağlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak CEA'in

yaşla birlikte anlamlı artış gösterdiği ve yaş değişkeninin CEA düzeyleri üzerinde belirleyici bir faktör olduğu görüldü. Çoklu grup karşılaştırmasında, 50 yaş üstü grup değerlerinin diğer tüm gruplardan anlamlı farklılık gösterdiği görülerek, yaşa bağlı referans aralığı belirlendi. Bu çalışmada üretici firmanın önerdiği ve diğer toplumlarda belirlenen referans aralıklarının içinde bulunduğumuz toplumun referans aralıklarıyla örtüşmediği saptandı.

Bu nedenle her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi ve laboratuvarlar arasında iletişimin sağlanarak bölgesel farklılıkların ve eğilimlerin ortaya konmasıyla tanı ve hastalığın prognozuyla ilgili daha doğru kararlar alınabileceği düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Solberg HE. Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. 2006, Elsevier Saunders, p. 425-446.
2. Jang JH, Seo JY, Bang SH, Park IA, Kim HJ, Kim SH. Establishment of reference intervals for von Willebrand factor antigen and eight coagulation factors in a Korean population following the Clinical and Laboratory Standards Institute guidelines. Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21(3): 251-5.
3. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved Recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25(5): 337-42.
4. Qin X, Lin L, Mo Z, Lv H, Gao Y, Tan A, et al. Reference intervals for serum alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in Chinese Han ethnic males from the Fangchenggang Area Male Health and Examination Survey. Int J Biol Markers 2011; 26(1): 65-71.
5. Özarda İlçöl Y, Aslan D. Bursa ilinde sağlıklı bireylerde kan biyokimyası profili referans aralıklarının saptanması. Turk J Biochem 2004; 29 (2); 183-192.
6. Woo HY, Kim YJ, Park H. Establishment of reference intervals of tumor markers in Korean adults. Korean J Lab Med 2008; 28(3): 179-84.

Tezcan S. ve ark.

7. Bjerner J, Høgetveit A. Reference intervals for carcinoembryonic antigen, CA125, MUC1, Alfa-foeto-protein, neuron-specific enolase and CA19.9 from the NORIP study. Scand J Clin Lab Invest 2008; 68 (8): 703-13.
8. Behbehani AI, Mathew A. Reference levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen, the carbohydrate antigens 19-9 and 72-4, and cytokeratin fragment 19 using the Elecsys Relecsys 1010 analyzer in a normal population in Kuwait. The importance of the determination of local reference levels. Int J Biol Markers 2002; 17(1): 67-70.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Sehavet Tezcan  
Batman Devlet Hastanesi, Biyokimya, Batman  
Tel : 0 488 221 16 79  
Faks : 0 488 221 30 64  
E-posta: sehavettezcan@gmail.com

---