

# Menstrual Siklusun CA 15-3, CA 125 ve Tiroid Hormonları Düzeyleri Üzerine Olan Etkileri

## Effects of Menstrual Cycle on CA 15-3, CA 125 and Thyroid Hormone Levels

Fiğen İşleten

Ayşenur Atay

Aysel Hür

Mehmet Köseoğlu

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İzmir

### ÖZET

**Amaç:** Klinik biyokimya laboratuvar sonuçlarının preanalitik değişkenleri arasında fizyolojik faktörler vardır. Bu faktörlerden biri de menstrual sıklustur. Bu çalışmada daha doğru ve hassas ölçümlere ulaşabilmek amacıyla, menstrual siklusun CA 15-3, CA 125 ve tiroid hormonları (TT3, TT4, FT3, FT4, TSH) düzeyleri üzerine olan olası etkilerinin varlığı ve etkinin büyüklüğü araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya yaşları 26-41 arasında olan fertil, düzenli menstrual siklusu bulunan 15 sağlıklı, gönüllü bayan sağlık personeli dahil edildi. Aynı menstrual sıklusta olmak üzere folliküler, periovuluar ve luteal dönemlerde kan örnekleri alındı. CA15-3, CA 125, TT3, TT4, FT3, FT4 ve TSH'nin konsantrasyonları immünkemilüminesan yöntemle ölçüldü.

**Bulgular:** CA15-3 folliküler fazda periovuluar fazdakinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.003$ ). Ayrıca luteal faz düzeyleri folliküler fazdan anlamlı farklı idi ( $p<0.01$ ). CA125 ve tiroid hormonları düzeylerine menstrual siklusun etkisinin olmadığı görüldü.

**Tartışma:** Menstrual siklus tiroid hormon ve CA125 düzeylerinde değişikliğe neden olmamakla birlikte, CA 15-3 için menstrual siklusun değişik fazlarındaki düzeyleri hasta raporlarının klinik değerlendirilmesinde anlamlı etkilere sahiptir. Bu durum özellikle referans aralığının üst sınırına yakın değerlerde dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Menstrual siklus, CA 15-3, CA 125, tiroid hormonları

### ABSTRACT

**Objectives:** Physiological factors are among the preanalytic variables of clinical chemistry laboratory results. One of these factors is the menstrual cycle.

In this study, to reach the most accurate and sensitive results, the probable effects of menstrual cycle on CA 15-3, CA 125 and thyroid hormone (TT3, TT4, FT3, FT4, TSH) levels and their importance were evaluated.

**Materials and Methods:** Fifteen healthy volunteer women aged between 26-41, who were fertile and had regular menstrual cycles were enrolled to the study. Blood samples were taken during follicular, periovulatory and luteal phases of their menstrual cycles. CA15-3, CA 125, TT3, TT4, FT3, FT4 and TSH levels were determined by immun chemiluminesance method.

**Results:** CA 15-3 levels in follicular phase were found significantly higher than the levels of those in periovulatory phase ( $p<0.003$ ). The levels of CA 15-3 in luteal phase were significantly higher than the levels of those in follicular phase ( $p<0.01$ ). There were no effects of menstrual cycle on the levels of CA 125 and thyroid hormones.

**Conclusion:** Different phase of menstrual cycle had significant effects on the levels of CA 15-3. However, it seems that menstrual cycle has no effect on thyroid hormone and CA 125 levels. It may be suggested that menstrual cycle must be taken into account when reporhing CA 15-3 levels in among, especially for the levels around upper reference limits.

**Key Words:** Menstruel cycle, CA 15-3, CA 125, thyroid hormones

## GİRİŞ

Malign hastalıkların prognozunun izleminde, rekürrensi saptamada ve tedaviye cevabı belirlemek amacıyla tümör belirteçlerinin incelenmesi laboratuvar testlerinin içinde çok önemli bir yer tutar. Bunun yanı sıra bu belirteçler tarama ve evreleme için de kullanılabilir.

BR-MA (CA 15-3) ve OM-MA (CA 125) sırasıyla meme ve over kanseri hastalarının değerlendirilmesinde, düzenli aralıklarla ölçüm tedavinin etkisi ve hastalığın izleminde değerlidir (1). Ayrıca tiroid paneli hormon laboratuvarında en çok istenen parametrelerden biridir.

Klinisyenler hasta raporlarını değerlendirirken ya hastanın önceki sonuçlarına veya referans değerlerine dikkat ederler. Menstruel siklus gibi organizmanın fizyolojik durumunu gözardı edilebilir. Oysa ki fizyolojik değişiklikler kandaki birçok parametrenin konsantrasyonlarını değiştirebilmektedir. Folliküler fazda follikül stimulan hormon (FSH) konsantrasyonu oldukça yüksektir ve luteotropin (LH), östradiol ve progesteron düşük konsantrasyondadır. LH piki ile östrojen artışı ve ovulasyon gerçekleşir. Luteal fazda LH'da ani düşüşle birlikte serum östradiol düzeyi çok hızlı bir şekilde düşer ve progesteron artar. Bu süreçte growth faktörler ve peptid hormonlar salınır. Bu hormonal değişiklikler meme, over ve endometriumda fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açar (2).

Sağlıklı kadınlarda tümör belirteçlerinin salınımı fizyolojik faktörlerden etkilenebilir. Hastaların raporlarının değerlendirilmesinde referans değerlerin üst sınırlarında çıkan değerler klinisyeni çelişkide bırakabilir.

CA15-3 normal glandüler epitel hücrelerinden üretilen glikolize transmembran bir moleküldür (3). Fonksiyonunun hücreden hücreye adezyonu önleyip hücreyi koruduğu ve kayganlaştırdığı ileri sürülür (4). İnsan MUC-1 geni glandüler epitelyal hücrelerden salınan musin proteinini kodlar ve karsinom bu dokudan gelişir. Bu moleküllerle ilişki içinde olan monoklonal antikorlar normal doku ile kanserli dokudan köken alan müsindeki farklılığı tanımlar (2). Luteal faz boyunca luminal gland sekresyonları ve hücrelerdeki MUC1 dramatik olarak artmakta ve siklusun proliferatif fazında endometrial MUC1 kor proteini azalmaktadır (3).

CA125 antijeni sölomik epitelden türeyen yapılarda exprese edilebilir ve başlıca endoserviksin epitelyumunda, fallop tüplerinde, glandüler epitelin apikal yüzeyinde ve proliferatif ve sekretuar endometriumdaki endometrial glandların sekretuar ürünlerinde gösterilebilir. CA-125 yüksek düzeyleri premenopozal sağlıklı kadınların servikal mukusunda, uterin sekresyonunda ve tubal sekresyonda mevcuttur (3).

Over ve tiroid bezi fonksiyonları arasında interferanslar vardır. Bu nedenle tiroid bezi hastalıkları ovarian siklusu etkileyebilir. İnter-

feransın üç ana etkeni tanımlanmıştır. Bunlar steroidlerin (androjenler, östrojenler, SHBG) periferik metabolizması; GnRH'in (FSH, LH) sekresyonu ve prolaktinin metabolizmasıdır (5).

Hiper ve hipotiroidizm kadın üreme sistemi üzerine anlamlı etkilere sahiptir (6). Tiroid hormonları genel protein sentezini arttırmakta ve pozitif azot dengesine neden olmaktadır. Tiroid hormonları tıpkı steroidler gibi, gen transkripsiyonunu etkileyerek proteinleri uyarır veya baskılar. TT3 ve TT4'ün büyük bölümü dolaşımında karaciğerde üretilen tiroksin bağlayıcı proteinle (TBG) taşınır. Östrojenler bu proteinin sentezini arttırır. Ayrıca menstrual siklus sırasında hipofizer gonadotropin ve ovarian steroid sekresyonu arasında feedback etkiler vardır (7).

Reproduktif dönemdeki sağlıklı kadınlarda menstrual siklusun etkileri ve ovarian paracrine kontrol ile tiroid fonksiyonlarına ilişkin veriler yeterli değildir ve sonuçlar çelişkilidir. Alınan kanların zamanlamaları değişiktir, çalışma grupları heterojeniktir ve genetik ve bireysel değişkenler mevcuttur. Tiroid hastalıklarında menstrual fonksiyon ve fertilité hakkında literatürün tekrar gözden geçirilmesi gerektiği, son yıllarda yayınlanmış bazı raporlarda önceden bildirilen sonuçlarla çelişkili bilgiler verildiği ileri sürülmüştür (8). Ayrıca literatürde tiroid hastalıklarında menstrual siklusla ilişkili raporlara rastlansa da, tersi olarak menstrual siklustaki tiroid fonksiyonlarının durumu hakkında pek fazla bilgi yoktur.

Bu çalışmada daha doğru ve hassas ölçümlere ulaşabilmek amacıyla, menstrual siklus boyunca CA 15-3, CA 125 ve tiroid hormonları düzeyleri üzerine olan olası etkilerin varlığı, etkinin büyüklüğü ve dönemi araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya yaşları 26-41 arasında (ort ±SD: 29.6±5.39), fertil, düzenli menstrual siklusu bulunan 15 sağlıklı, gönüllü bayan sağlık personeli alındı.

Gönüllü bireylerin gebelik, emzirme süreleri ve herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Alkol kullanımı hiçbir katılımcıda bulunmuyordu. Sigara kullanımı 7 katılımcıda (ortalama 5 adet/ gün) mevcuttu. Vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalama ± SD olarak 22.76±1.03 kg/ m<sup>2</sup> idi.

Katılımcıların 6'sı nullipar idi. 3 katılımcı bir, 3 katılımcı iki doğum yapmış ve 2-24 ay arası emzirme dönemi geçirmişlerdi. Tümünün düzenli ovulatuvar siklusları vardı. Rahim içi araç ve oral kontraseptif kullanmıyorlardı.

### Örneklerin Toplanması ve Ölçüm

Spontan ovulatuvar siklusları olan tüm katılımcıların aynı menstrual siklus içinde olmak üzere kanları LH pikine ve siklusun kaçınıcı gününde olduklarına göre 3 fazda incelendi.

- 1- Folliküler faz (F): Aktif kanamanın başlangıcından itibaren 7. günde alınan kanlar kullanıldı.
- 2- Periovuatuvar faz (PO): LH pikinin -2 / +2 günleri içinde ve genellikle 14 ve 15. günlerde alınan kanlar kullanıldı.
- 3- Luteal faz (L): Siklusun 21. gününde alınan kanlar kullanıldı.

12 saatlik açlığı takiben sabah venöz kan örnekleri alındı. Serum 3000 rpm'de 10 dakika santrifuj edildi. Serumlar ayrıldı ve -20 °C'de çalışılma gününe kadar saklandı.

Günler arası analitik varyasyonlardan kaçınmak için folliküler, ovulatuvar ve luteal fazda alınan örnekler aynı günde çalışıldı.

Serum örneklerinde Total triiodotironin (TT3), Total tiroksin (TT4), Free T3 (FT3), Free T4 (FT4), Tiroid stimulan hormon (TSH), CA125 ile LH, FSH, östradiol, progesteron, prolaktin düzeyleri elektrokemiluminesans enzim immün yöntemle (Roche Diagnostics, Modular analytics E170, Germany) ve CA15-3 aynı yöntem ile (Bayer, ACS Centaur, Germany) hormon analizöründe çalışıldı.

Çalışmanın kontrolü için CA125 dışındaki tüm testler için Roche PreciControl Univer-

İşleten F. ve ark.

sal U1 ve U2 kullanıldı. CA15-3 için TM1 ve TM2 kullanıldı.

Çalışma içi varyasyon katsayıları (%CV) CA125 için %1.1, CA15-3 için %1.5 ve tiroid hormonları TT3, TT4, FT3, FT4, TSH için sırasıyla %1.3, %1.3, %1.9, %1.4, %1.2 idi.

### İstatistik

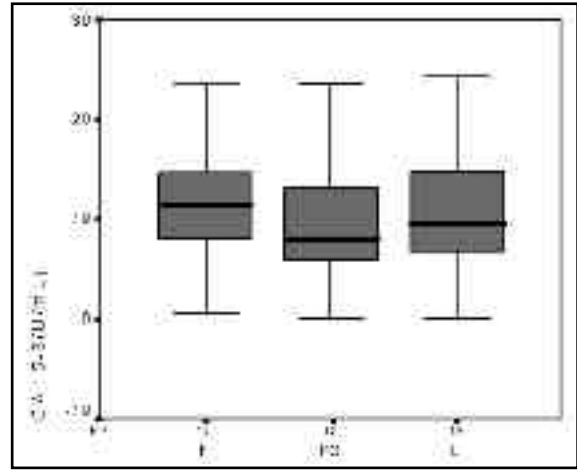
Veriler Windows XP SPSS (Versiyon 11.0) istatistik programında değerlendirildi. Fazlara göre değişimlerin anlamlı farklılığının belirlenmesi için paired samples t testi ve korelasyonlar için Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ortalama $\pm$ SD olarak belirtildi.

### BULGULAR

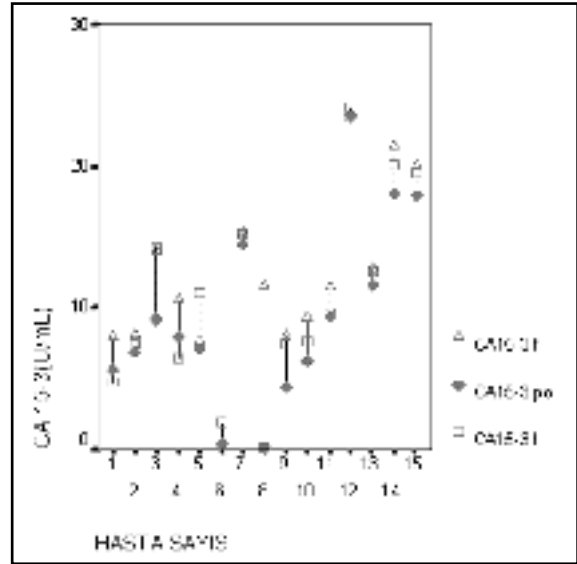
Bu çalışmada düzenli menstruel siklusu bulunan 15 sağlıklı kadında tümör belirteçlerinden CA15-3 ve CA125 ile tiroid hormonlarının folliküler, periovulatar ve luteal fazdaki düzeyleri ölçüldü (Tablo 1). Katılımcıların tüm parametreler için ölçülen değerleri kitlere ait referans değerler sınırları içindeydi.

Menstruel siklusun farklı fazlarındaki düzeyler incelendiğinde, CA15-3 folliküler fazda periovulatar fazdakinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.003$ ) (Şekil 1). Ayrıca luteal fazda folliküler faza göre anlamlı düşme saptandı.

CA125 ve tiroid hormonlarının menstruel siklusun folliküler, periovulatar ve luteal



Şekil 1. Folliküler (F), periovulatar (PO) ve luteal (L) fazlarda CA15-3 düzeyleri.



Şekil 2. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre CA15-3 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.

Tablo 1. Folliküler, periovulatar ve luteal fazdaki tiroid hormon ve tümör belirteci düzeyleri (ort  $\pm$  SD).

	F. faz	PO. faz	L. faz	p		
TT3 (ng/ml)	1.13 $\pm$ 0.04	1.17 $\pm$ 0.05	1.16 $\pm$ 0.06	0.31 <sup>a</sup>	0.34 <sup>b</sup>	0.95 <sup>c</sup>
TT4 (ug/dl)	8.41 $\pm$ 0.45	8.30 $\pm$ 0.51	9.24 $\pm$ 0.64	0.82 <sup>a</sup>	0.13 <sup>b</sup>	0.08 <sup>c</sup>
FT3 (pg/ml)	3.00 $\pm$ 0.34	3.22 $\pm$ 0.83	3.15 $\pm$ 0.51	0.42 <sup>a</sup>	0.38 <sup>b</sup>	0.80 <sup>c</sup>
FT4 (ng/dl)	1.23 $\pm$ 0.03	1.18 $\pm$ 0.02	1.22 $\pm$ 0.11	0.09 <sup>a</sup>	0.80 <sup>b</sup>	0.11 <sup>c</sup>
TSH (uIU/ml)	1.78 $\pm$ 0.27	1.80 $\pm$ 0.24	1.56 $\pm$ 0.16	0.85 <sup>a</sup>	0.18 <sup>b</sup>	0.12 <sup>c</sup>
CA15-3 (U/ml)	12.1 $\pm$ 1.56	9.53 $\pm$ 1.70	10.80 $\pm$ 1.70	0.003 <sup>a*</sup>	0.14 <sup>b</sup>	0.01 <sup>c*</sup>
CA125 (U/ml)	15.37 $\pm$ 1.63	14.47 $\pm$ 1.41	13.37 $\pm$ 1.33	0.64 <sup>a</sup>	0.58 <sup>b</sup>	0.77 <sup>c</sup>

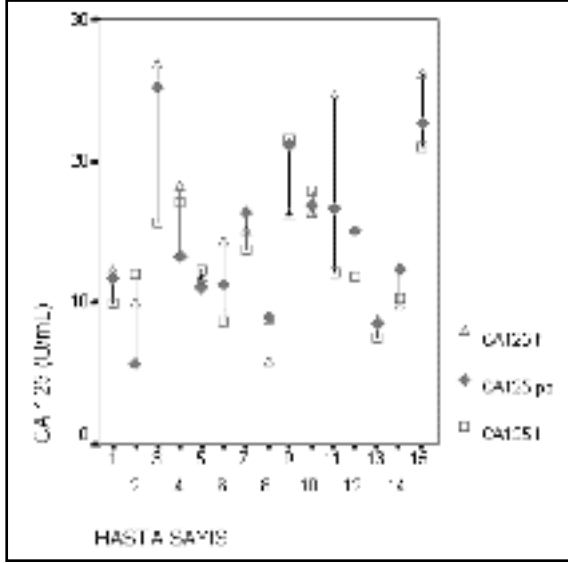
a: folliküler-periovulatar faz, b: periovulatar-luteal faz, c: folliküler-luteal faz, Folliküler (F), periovulatar (PO), luteal (L), \* anlamlı

fazlarındaki düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

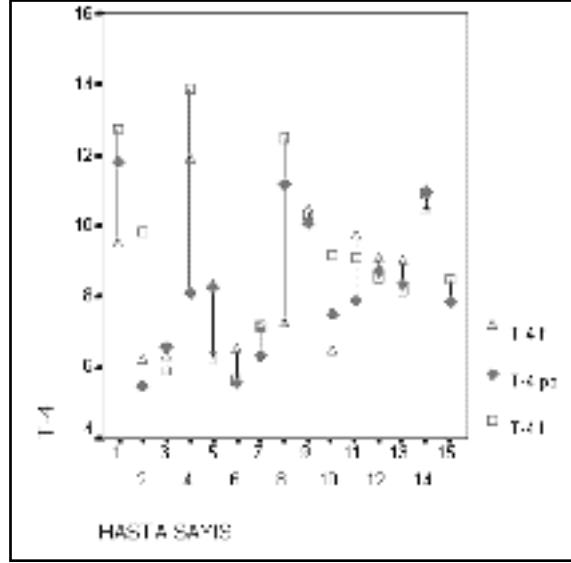
Her katılımcının düzeyleri kendi içinde incelendiğinde luteal fazdaki düzeyler folliküler faza göre karşılaştırıldığında CA125, TSH için 5/15 (%33.3), TT3, FT3, için 10/15 (%66.6), FT4, TT4 için 7/15 (%46.6) yüksek bulundu

fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 2-8).

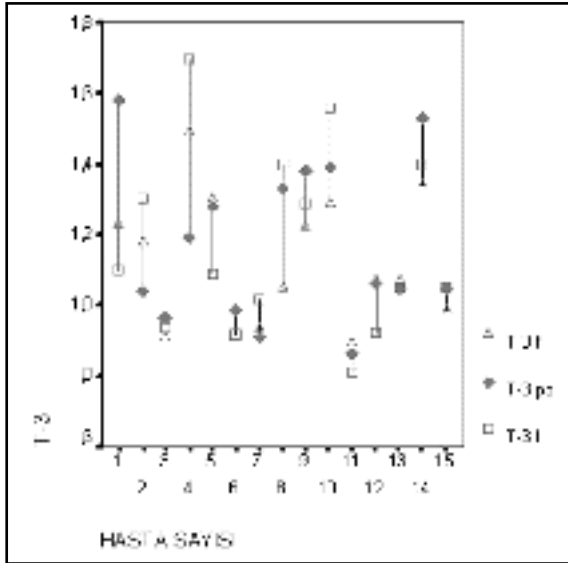
CA125 ve CA15-3 ile östrojen ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Periovulatar fazda TSH ile CA 15-3 arasında ( $r=0.556$   $p=0.03$ ) kuvvetli korelasyon bulundu.



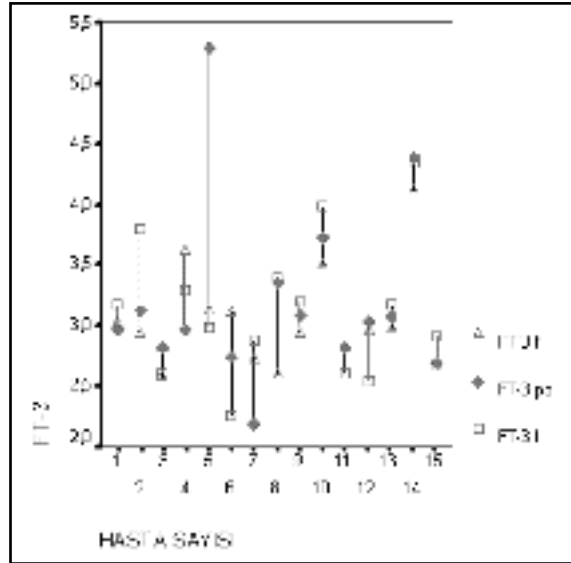
Şekil 3. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre CA125 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.



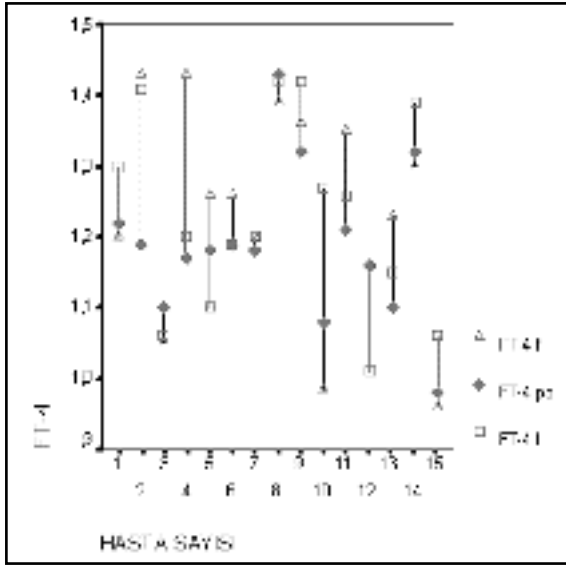
Şekil 5. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre TT4 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.



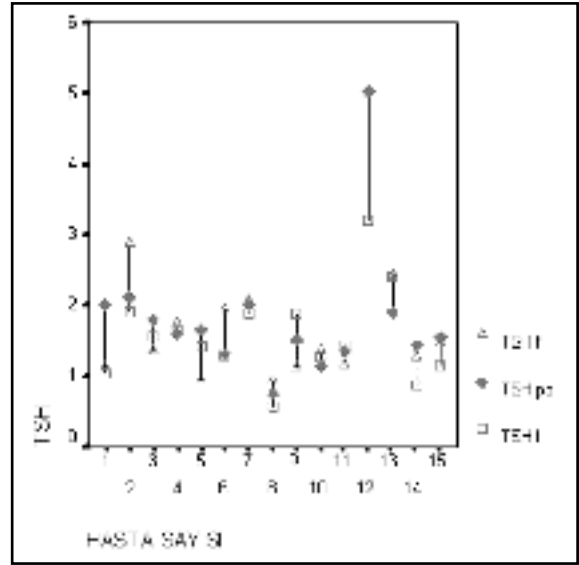
Şekil 4. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre TT3 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.



Şekil 6. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre FT3 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.



Şekil 7. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre FT4 konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.



Şekil 8. Folliküler, periovulatar ve luteal fazlara göre TSH konsantrasyonlarındaki bireysel farklılıklar.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada CA15-3, CA125 ve tiroid hormonlarının menstrual siklusa bağlı olarak değişimleri hakkında bilgi edinmek amacıyla, kandaki konsantrasyonları fertil ve sağlıklı kadınlarda aynı menstrual siklus içinde olmak üzere üç farklı fazda incelendi.

Fare uterus epitelyumundaki MUC1 ekspresyonunun ovarian steroidlerle güçlü ilişkisi, MUC1 için mRNA kodunun fazlar arası farklılıkları bulunduğunun ve CA15-3'ün MUC1 derivesi olduğunun gösterilmesine karşın CA-15-3'ün menstrual siklus ile ilişkisi hakkında fazla bilgi mevcut değildir (9,10).

İmmunohistolojik olarak CA15-3 antijeni endometrial glandda bulunur (11). Çalışmalarla östrojenik faz boyunca CA 15-3'ün arttığı bildirilmiştir. Fakat bu östrojenin stimülasyonu nedeniyle değil, progesteron represyonunun yetmezliğine bağlı olduğu rapor edilmiştir (12). Bu çalışmada CA125 ve CA15-3 ile östrojen ve progesteron düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Bon ve ark. (3), CA 15-3 ile östrojen arasında ( $p=0.04$ ,  $r = 0.148$ ) pozitif korelasyon saptamışlardır.

Bu çalışmada CA15-3 düzeylerinin, follikül er fazda periovulatar fazdaki düzeylerden ista-

tistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu. Ayrıca folliküler ve luteal fazlar arasında anlamlı fark bulundu. Ancak luteal fazdaki düzeyler periovulatar fazdan anlamlı olarak farklı değildi. Erbağcı ve ark. (2) yaptıkları çalışmada folliküler ve luteal fazda CA 15-3 yüksekliği saptamışlardır. Bon ve ark. (3) ise CA 15-3 için istatistiksel anlamlı fark bulmamışlardır.

CA125 antijenleri menstrual siklus boyunca sirkülasyona endometrial epitel yoluyla kolayca geçmekte (13) ve sirkülasyona lenfatik yollarla taşınmakta ve özellikle periton ve mezotelyumdaki enfeksiyonlardan etkilenmektedir. Serum CA125'in periovulatar ve folliküler fazlarda düşük düzeylerde olmasına rağmen erken gebelik ve menstürasyon boyunca yükselebileceği bildirilmiştir (14).

CA125 için ovarian steroidogenezin etkisi sağlıklı kadınlarda, hormon tedavisi altındaki kadınlarda ve over kanserli kadınlarda gösterilememiştir (15). Bir popülasyon çalışmasında histerektomi sonrası pre ve postmenapozal kadınlarda düşük CA 125 konsantrasyonları saptanmış, CA 125 düzeylerinde menstrual siklusun klinik olarak anlamlı olmayan etkileri bulunmuştur (16).

Bu çalışmada CA 125 düzeylerinin sağlıklı kadınlarda folliküler, ovulatuvar ve luteal faz arasında istatistiksel fark olmadığı saptandı. Bu bulgular bazı çalışmalar ile uyumlu (2, 15), bazıları (3,14,16,17) ile çelişkilidir. Anovulatuvar sikluslu 12 kadında premenstrual fazda CA 125 yüksekliğinin yetersiz endometrial kontrole neden olan progesteron azlığının sonucu olarak prematür endometrial değişikliklere bağlanmışlardır (18). Radyoimmün yöntemle ölçülen ve menstruasyonun sekresyon fazında yüksek bulunan CA125 düzeylerinin menstruasyon etkisiyle olduğu ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir (17).

Çalışmalar arasındaki farklar çalışmaya dahil edilen kişilerin farklı özelliklerinden (tubal okluzyon nedeniyle retrograd menstruasyon, anovulatuvar siklus vb), alınan örneklerin zamanlamasından ve genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Bozulmuş tiroid fonksiyonları FSH düzeylerini fertil dönemde etkilememekte fakat postmenapozal dönemde referans sınırlar içinde kalsa da etkilemektedir (6).

Tiroid regülasyonunun luteal fonksiyonlar üzerine direkt bir etkisi olduğu gösterilmiştir. T3, T4 ve TRH'nın olmamasına karşın, TSH luteotropik bir aktiviteye sahiptir. TSH üzerine östrojen direkt inhibitör etkiye sahiptir (15,19). TRH'ya TSH yanıtı da siklusla değişmemekte ve spontan menstrual siklus sırasında ovarian steroid durumunda etki değişikliği minimum olmaktadır (20). Bu çalışmada tiroid hormonlarında fazlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.

Bu çalışmada CA15-3 için menstruasyonun değişik fazlarında farklı düzeyler saptanması sentez ve metabolizmasında hormonların ve hormon reseptör etkileşimlerinin etkili olabileceğini düşündürmektedir.

CA125'in VKİ ile korelasyonun bulunması nedeniyle adipoz dokusunda rol alabileceği belirtilmiştir (2).

Menstrual siklus tiroid hormon ve CA125 düzeylerinde değişikliğe neden olmamakla birlikte, CA15-3 için menstrual siklus bireysel olarak hasta raporlarının klinik değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Bu durum özellikle referans aralığının üst sınırına yakın olarak bulunmuş değerlerde ve kanser teşhisinde kullanılacağı zaman yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle siklusun diğer fazlarında da örneklerin alınmasını ve ölçüm yapılmasını önermekteyiz. Ayrıca katılımcı sayısının daha fazla olduğu ve alt gruplara (vücut kitle indeksi, nullipar ve multipar oluş, oral kontraseptif veya rahim içi araç kullanımı vb.) ayırarak yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Pl. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG. CA 125 in gynecological pathology –a review. Eur J Obstet Reprod Biol 1993; 49: 115-124.
2. Erbağcı AB, Yılmaz N, Kutlar I. Menstrual cycle dependent variability for serum tumor markers CEA, AFP, CA19-9, CA125 and CA15-3 in healthy women. Dis Mar 1999; 15: 259-267.
3. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. Human Reproduc 1999; 14(2): 566-570.
4. Hilken J, Ligtenberg M, Vos H. Membrane-associated mucins and their adhesion –modulating property. Trends Biochem Sci 1992; 17: 359-363
5. Wurfel W. Thyroid regulation pathways and its effect on human luteal function. Gynecol Geburtshilfliche Rundsch 1992; 32(3): 145-50.
6. Viceconti N, Luisi S, Nardo S, Gargano L, Franchi A, et al. Increased serum inhibin B levels in postmenopausal women with altered thyroid function. Horm Metab Res 2003; 35(8): 498-501.
7. Girdler SS, Pedersen CA, Light KC Psychoneuroendoc 1995; 20(4): 395-403.
8. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. Fertil Steril 2000; 74(6): 1063-70.
9. Alpin JD, Seif MW, Graham RA, et al. The endometrial cell surface and implantation. Expression of the polymorphic mucin MUC-1 and adhesion molecules during the menstrual cycle. Ann N.Y: Acad Sci 1994; 734, 103-121.
10. Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton, et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the Mouse uterus. Endocrinology 1995; 136, 3639-3647.

11. Zotter Z, Hageman PC, Lossnitzer A, et al. Tissue and tumour distribution of human polymorphic epithelial mucin. *Cancer Rev* 1988; 11-12: 55-101.
12. Braga VM, Gendler SJ. Modulation of MUC-1 mucin expression in the Mouse uterus during the estrus cycle, early pregnancy and placentation. *J Cell Sci* 1993; 105: 397-405.
13. Mastropaolo W, Fernandez, Miller EL. Pronounced increases in the concentration of an ovarian tumour marker, CA125, in serum of a healthy subject during menstruation. *Clin Chem* 1986; 32: 2110-2111.
14. Bon GG, Kenemans P, Verstrateten AA et al. Serum tumour marker immunoassay in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obst Gynecol* 1996; 174: 107-114.
15. Lanzone A, Fulghesu AM, Guida C, Muscetello R, Caruso. Serum CA125 levels do not depend on ovarian steroidogenesis. *Fertil steril* 1990; 54: 415-418.
16. Grover S, Koh H, Weideman RN et al. The effect of the menstrual cycle on serum CA125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1379-1381.
17. Pittaway DE, Fayez JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156(1): 75-6.
18. Lektovirta P, Apter D, Stenman U.H. Serum CA 125 levels during menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 930-3.
19. Weeke J, Hansen AP. Serum TSH, serum T3 levels during normal menstrual cycle and during cycles on oral contraceptives. *Acta Endocrinol (Copenh.)* 1975; 79 (5): 431-8.
20. Jaffe CA, Ocampo-Lim B, Guo W, Krueger K, Sugahara I, et al. Growth hormone secretory dynamics over the menstrual cycle. *Endocr J* 2000; 47(5): 549-56.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Mehmet H. Köseoğlu  
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
II. Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarı  
Basın Sitesi, İzmir  
Tel: 0.232 245 33 73  
E-posta: mkoseoglu@yahoo.com

---