

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ İLE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kübra TEMEL

Danışman
Prof. Dr. Abdullah ARPACI

HATAY – 2019

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ İLE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kübra TEMEL

Danışman
Prof. Dr. Abdullah ARPACI

HATAY – 2019

Kabul ve Onay
T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ ARAŞTIRMA VE UYGULAMA
HASTANESİ LABORATUVAR VERİLERİ İLE TÜRÖR BELİRTEÇLERİNİN
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Kübra TEMEL

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 28/01/2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oyçokluğu/oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri başkanı: Prof. Dr. Abdullah ARPACI

Üye: Prof. Dr. Lülüfer TAMER

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Bu tez, Enstitümüz Tıp Biyokimya Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu süreç içerisinde desteğini hep hissettiğim, yanımda çalışmaktan onur duyduğum, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, bilimsel birikimiyle bana her zaman yardımcı olan ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu sabır ve hoşgörüden dolayı çok kıymetli saygıdeğer danışman hocam Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya teşekkürlerimi borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim süresince mesleği ve bilim ile ilgili tüm detaylarıyla sıkılmadan öğreten, sevdiren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Dr.Öğr. Üyesi Oğuzhan ÖZCAN'a teşekkür ederim.

Tezime anlam yüklememe katkıda bulunan, istatiksel bilgi ve deneyimleriyle bana yardımlarıyla destek olan Dr. Emre DİRİCAN'a ve tez çalışmamda bana yardımcı olan Vet. Suphi BAYRAKTAR'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca her anımda yanımda olan, birlikte güzel zamanlar paylaştığımız Didem DUMAN'a, Bahar YAVUZ'a, Hazal ERDOĞAN'a ve diğer tüm Tıp Biyokimya Bölüm arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, her zaman yanımda olduklarını hissettiren, maddi ve manevi desteklerini asla esirgemeyen sevgili annem Nuriye YILMAZ ve babam İbrahim TEMEL'e,

Varlığı sayesinde kendimi hep çok güçlü hissettiğim, tez çalışmam sırasında her anımda yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayan Filipe José MACHADO DA CUNHA'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Klinik Laboratuvar Testleri	3
2.1.1. Laboratuvarın Tarihsel Gelişimi.....	3
2.1.2. Laboratuvar Tıbbı ve Laboratuvar Testleri	4
2.1.3. Gereksiz (Uygun Olmayan) Test İstemi	5
2.2. Kanser.....	8
2.2.1. Kansere Genel Bakış.....	8
2.3. Tümör Belirteçleri.....	16
2.3.1. Tümör Belirteçlerinin Tanımı	16
2.3.2. Tümör Belirteçlerinin Tarihsel Gelişimi	18
2.3.3. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı	19
2.4. Immunoassay Ölçüm Tekniğinin Değerlendirmesi	23
2.4.1. Immunoassay Yöntemlerle Analiz Edilen Tümör Belirteçleri.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma Grupları.....	33
3.2. Kullanılan Cihaz ve Kitler.....	33
3.3. Çalışılan Testlerin Ölçüm Metotları	34
3.3.1. AFP Ölçüm Metodu.....	34
3.3.2. CEA Ölçüm Metodu	34
3.3.3. CA 15-3 Ölçüm Metodu.....	35
3.3.4. CA 19-9 Ölçüm Metodu.....	35
3.3.5. CA 125 Ölçüm Metodu.....	36
3.4. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR.....	38

5. TARTISMA	46
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR	61
EKLER	65
Ek : Etik Kurul Onayı	65
ÖZGEÇMİŞ	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Laboratuvar Test İstem Aşamaları	5
Şekil 2.2: 2018 Yılı Türkiye Genel Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018).....	11
Şekil 2.3: 2018 Yılı Türkiye Erkek Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018).....	12
Şekil 2.4: 2018 Yılı Türkiye Kadın Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018).....	12
Şekil 2.5: Tümör Belirteçleri Zaman Çizelgesi	18
Şekil 2.6: Özgüllük ve Duyarlılık (ROC) eğrisi	22
Şekil 2.7: AFP molekül yapısı	24
Şekil 2.8: CA 15-3 (MUC 1 Proteini)	28
Şekil 4.1: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tümör Belirteç İstemlerinin Referans aralık üstü Oranları	39
Şekil 4.2: AFP Test İstemi Dağılım Grafiği	40
Şekil 4.3: Toplam AFP Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği	40
Şekil 4.4: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CEA test istemi dağılım grafiği	41
Şekil 4.5: Toplam CEA Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği	41
Şekil 4.6: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 15-3 test istemi dağılım grafiği.....	42
Şekil 4.7: Toplam CA 15-3 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği.....	42
Şekil 4.8: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 19-9 test istemi dağılım grafiği.....	43
Şekil 4.9: Toplam CA 19-9 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği.....	43
Şekil 4.10: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 125 test istemi dağılım grafiği.....	44
Şekil 4.11: Toplam CA 125 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği	44
Şekil 4.12: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre yıllara göre tümör belirteçleri istem dağılım grafiği.....	45
Şekil 5.1: Çalışma Bölgesinin Türkiye’de ki Konumu	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: ABD'de Sık Görülen Kanserlerin Mortalite ve İnsidans Oranları.....	9
Çizelge 2.2: Türkiye 2018 Kanser İnsidans ve Prevalans Vakaları.....	13
Çizelge 2.3: Tümör Belirteçlerinin Bazı Önemli Özellikleri.....	16
Çizelge 2.4: Tümör Belirteç Kullanımına Yönelik Kılavuzlar.....	20
Çizelge 2.5: Sıklıkla İstem Yapılan Serum Tümör Belirteçlerinin Özellikleri ve Uygulamaları.....	21
Çizelge 2.6: Daha az sıklıkla istenen serum tümör belirteçlerinin özellikleri ve uygulamaları (Tietz 2018).....	22
Çizelge 4.1: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında kullanılmakta olan tümör belirteç referans aralıkları.....	38
Çizelge 4.2: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı istem yapılan birime ve tümör belirteçlerine göre istem sayıları (n) ve istem istem yüzdeleri (%).....	38
Çizelge 4.3: Beklenen tümör belirteç istem sayısını tahmin etmek için epidemiyolojik verilere dayalı algoritma (Gion 2013).....	54
Çizelge 4.4: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez Laboratuvar Tümör Belirteç Verileri ile Beklenen Prevalans ve Uygun Olmayan İstem Oranı.....	55
Çizelge 4.5: Meme kanseri için beklenene karşı gözlenen CA 15-3 istemleri.....	58
Çizelge 4.6: Pankreas (PC) ve safra yolu ve safra kesesi kanserleri (GC) için beklenene karşı gözlenen CA 19-9 istemleri.....	58
Çizelge 4.7: Over (OC), endometrial kanser (EC) ve şüpheli adneksiyal kitleler (AM) için beklenene karşı gözlenen CA125 istemleri.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa-fetoprotein
CEA	: Karsiyonoemriyonik Antijen
CA 15-3	: Karbonhidrat Antijen 15-3
CA 19-9	: Karbohidrat Antijen19-9
CA 125	:Karbonhidrat Antijen 125
IMS	: Sağlık Bilişimi Enstitüsü
NACB	: Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi
NICE	: Ulusal Klinik Uygulamaları Değerlendirme Enstitüsü

ÖZET

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Laboratuvar Verileri İle Tümör Belirteçlerinin Retrospektif İncelenmesi

Kanserde erken tanı ve tedavi yapılması son derece önemlidir. Laboratuvarın tanıdaki gelişmeleri, laboratuvarların iş yükünde uygunsuz istemlerle fazlasıyla arttırmaktadır. Sağlık sisteminde, maliyet yükü gibi olumsuz gelişmelerle önemli problemlere yol açtığı literatürlerde belirtilmektedir.

Bu çalışmada, laboratuvar verileri ile tümör belirteçlerini retrospektif inceleyerek, uygunsuz kullanımın olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde istemi yapılan AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA125 tümör belirteç test istemleri kullanıldı. Çalışma grupları, hastanemizin biyokimya laboratuvarından alınan 01.01.2014 ile 31.12.2016 tarihleri arasında (3 yıl) polikliniğe başvuran ve yatan hastaların kayıtlı verileri ile oluşturulmuştur.

Hastanemizin belirlemiş olduğu referans aralıklarına göre elde edilen tümör belirteç test istemleri ayrı ayrı referans aralık üstü ve referans aralıkta şeklinde alt gruplarına ayrılarak değerlendirilmeye alındı ve cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Elde ettiğimiz verilerde istem yapan birimler sırasıyla; Çocuk Hastalıkları, Dahiliye, Dahiliye Gastroenteroloji, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Genel Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıbbi Onkoloji, Üroloji ve Diğer olarak alt gruplarına ayrıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre 2014-2017 yılları arasında hastanemizden istem yapılan her bir tümör belirteci istem sayısı; AFP için 6557, CEA için 6139, CA 15-3 için 3443, CA 19-9 için 3949, CA 125 için 3962 olarak yapıldığı belirlendi.

Hastanemizin referans aralığına göre referans aralık üstü çıkma oranları her bir tümör belirteci ayrı ayrı olmak üzere belirlendi. AFP için toplam 6557 test isteminden yalnızca 2358 (% 36,0)'i, CEA için toplam 6139 test isteminden yalnızca 1106 (% 18,0)'sı, CA 15-3 için toplam 3443 test isteminden yalnızca 646 (% 19,0)'sı, CA 19-9 için toplam 3949 test isteminden yalnızca 1020 (% 25,8)'si, CA 125 için toplam 3962 test isteminden yalnızca 892 (% 22,5)'si referans aralık üstü çıkmıştır.

Bu çalışma, tümör belirteç test istemlerinin uygunsuz kullanımının fazla olduğunu göstermesi açısından ülkemize bir örnek oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Kanser; Tümör belirteçleri; Uygunsuz test istemi

ABSTRACT

Retrospective Investigation of Tumor Markers with Hatay Mustafa Kemal University Research and Practice Hospital Laboratory Data

Early diagnosis and treatment of cancer is extremely important. The development of the laboratory in the diagnosis increases the workload of the laboratory with inappropriate demands. It is stated in the literature that it causes important problems by making negative developments in cost load in health system.

In our study, we aimed to retrospectively examine the laboratory data and tumor markers and investigate whether there is inappropriate use. AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 tumor marker test requests were used in Hatay Mustafa Kemal University Research and Practice Hospital. Working groups with 5 serum tumor marker tests between 01.01.2014 and 31.12.2016 (3 years) at the Biochemistry Laboratory of our hospital data of the patients who applied to the outpatient clinic and were hospitalized were recorded.

Tumor marker test results obtained according to the reference intervals determined by our hospital were evaluated separately as above reference range and reference range subgroups. There was a statistically significant difference between the genders ($p < 0.05$).

In our data, the units requested are; Pediatrics, Internal Medicine, Internal Medicine Gastroenterology, Endocrine and Metabolic Diseases, Infectious Diseases, General Surgery, Gynecology and Obstetrics, Medical Oncology, Urology and Other subgroups.

According to the results of our study, the number of requests for each tumor marker requested from our hospital between 2014-2017; 6557 test order for AFP, 6139 test for CEA, 3443 for CA 15-3, 3949 for CA 19-9, 3962 test order for CA 125 were performed.

According to the reference range of our hospital, the above reference range rates were determined separately for each tumor marker. Of the total 6557 test requests for AFP, only 2358 (36.0%) received only 1106 (18.0%) of the 6139 test prompts for CEA, only 646 from the 3443 test request for CA 15-3 (19.0%). Of the total 3949 test prompts for CA 19-9, only 1020 (25.8%), only 892 (22.5%) from the total 3962 test request for CA 125 were above the reference range.

This study may be an example for our country in terms of demonstrating that inappropriate use of tumor marker testing requests is excessive.

Key words: Cancer; Tumor markers; Inappropriate test requests

1.GİRİŞ

Tıbbi verilerin ana kaynağı olan laboratuvar testleri, modern ve kaliteli sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. Klinisyenlerin hasta tanısı, tedavisi veya takibini değerlendirmelerinde klinik laboratuvar testleri ve diğer analiz yöntemleri oldukça büyük önem taşır. Bu nedenle klinik laboratuvarlar mümkün olan en ideal kalitede hizmet sunması beklenen sağlık merkezlerdir (Gion ve ark. 2014).

IMS (Institute for Healthcare Informatics)'in raporlarına göre klinisyenlerin hastalıkların tanısına ve tedavisine, yaklaşık % 70 oranında laboratuvar testlerine göre karar vermektedir (Signorelli ve ark. 2015).

Herhangi bir sebeple hastaneye başvuran hastaları klinik olarak değerlendirirken muayeneden sonra düşünülen tanıyı desteklemek, ayırıcı tanıda bulunmak, verilen tedaviye yanıtı izlemek, tedaviye bağlı yan etkileri görmek ve bazen de subklinik (klinik belirtiler vermeyen) hastalıkları taramak için hastaların tamamına yakınından laboratuvar testleri talep edilmektedir (Gion ve ark. 2014).

Gelişen teknoloji ile birlikte test sonuç verme sürelerinin kısalması, laboratuvarlarda çalışılan test sayı ve çeşidinin artması, yaşlı nüfusun ve buna paralel olarak kronik hastalıkların artması gibi nedenlerle laboratuvar testlerinin kullanımı her geçen gün artış göstermektedir (Lang 2013). Dolayısıyla son yıllarda hastaneye başvuran hasta sayısı ve bütçelerinin üzerinde laboratuvar test sayısı ve masrafında ciddi artışlar vardır. Bu durum ise gereğinden fazla test isteminin olduğunu düşündürmektedir (Gion ve ark. 2014).

Uygun olmayan (gereksiz test istemi), klinisyenin tanı için güçlü bir psikolojik baskı altında olduğu ve/veya laboratuvar testlerine alternatif tanı yöntemlerinin maliyetli/invaziv olduğu durumlarda daha da fazla olabilir (Gion ve ark. 2014).

Günümüzde uygun olmayan test istemlerinin en çok kullanıldığı alan tümör belirteçleridir. Genel semptomları olan bir hastada bir malignansın dışlanma ihtiyacı, tümör belirteçlerinin uygunsuz kullanım riskini arttırmaya katkıda bulunan tipik bir senaryoyu temsil etmektedir (Harris ve ark. 2007).

Aslında, klinik uygulama kılavuzları kullanılmak üzere sınırlı sayıda tümör belirteçlerini önerse de (Sturgeon ve ark. 2010) bazı çalışmalar tümör belirteçlerinin kullanımının hala büyük ölçüde olduğunu göstermiştir (Locker ve ark. 2006).

Günümüzde, tümör belirteç test istemi konusunda, ülkelerarası farklı yönergelerin kabulüne bağlı olarak halen standardizasyon sıkıntısı bulunmaktadır. Hatta aynı ülke içinde dahi standardizasyon yoktur. Tümör belirteçlerinin diğer yöntemlere göre kısmi düşük maliyeti, uygunsuz kullanıma katkıda bulunan ek bir faktör olabilir. Bununla birlikte, laboratuvar tıbbının “maliyeti” aslında hem doğrudan hem de dolaylı maliyetleri kapsar. Dolaylı maliyetler laboratuvar testinin sonucundan sonraki prosedürler ve / veya uygulamalar ile ilgilidir (Gion ve ark. 2014).

Tümör belirteç isteminin uygunsuz kullanılması durumunda, dolaylı maliyetler arasında referans aralık üstü bir sonucun teyit edilmesi için gereksiz tekrarı, hastalığı dışlayabilmek için diğer prosedürlerin (görüntüleme, cerrahi girişim vb.) uygulanması olabilir. Yanlış referans aralık üstü sonuç riski artabilir ve buna bağlı olarak gereksiz tedaviler ve hastanın korku ve endişesine neden olabilir, hastane işgal oranı, yatak maliyeti artabilir (Gion ve ark. 1992). Bu durumun son yıllarda nitelendirilen ve sonunda klinik uygulamaya aktarılabilen yeni tümör belirteçlerinin sayısının artması nedeniyle daha da kötüleşmesi beklenmektedir (Arioli ve ark. 2007). Bu nedenle, uygunsuzluğun önlenmesi, tümör belirteçlerinin maliyet etkin bir şekilde kullanımı için kritik bir konudur (Gion ve ark. 2014)

Çalışmamızın hedefleri arasında yer alan tümör belirteçlerinin takibi için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi’nde istemi yapılan AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA125 belirteçleri kullanıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Klinik Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri modern tıbbın ayrılmaz bir parçasıdır. Laboratuvar verileri, tıbbi karar verme sürecinde önemlidir ve tıbbi teşhislerin % 70'ini etkiler (Signorelli ve ark. 2015). Klinik laboratuvar testlerinin sağlık hizmet sunumunda maliyet açısından önemli yeri bulunmaktadır. Sağlık kuruluşları bu anlamda maliyetleri düşürerek hasta sonuçlarının daha güvenilir olması şeklinde iyileştirmeler yaparak kaliteyi arttırmaya çalışmaktadırlar (Kim ve ark. 2011).

2.1.1. Laboratuvarın Tarihsel Gelişimi

Vücudun sağlıklı veya hastalıklı durumunu açıklamak için daha az/fazla karmaşık yöntemlerin kullanımı çok eskiye dayanır. Laboratuvar tıbbının öncülerinden olan, mikroskopi ile yakından ilgilenen Hipokrat (M.Ö. 460–370), diyabet hastası idrarının sinekleri aşırı cezbettiğini görmesinden sonra bu hastaların idrarına “ballı idrar” anlamına gelen “mellita urina” olarak kaydeden Ayus Veda (M.S. 500) ve simyacıların çabalarını kimya ve tıp uygulamasına yöneltmeye teşvik eden İsviçreli doktor ve kimyager olan Paracelsus (16. yy) ilk örneklerdendir (Caraway 1973). “Kimya çabalarının tıp yüzünü değiştireceğini fazlasıyla hissediyorum ve inanıyorum” diyen Fransız kimyacı Antoine François de Fourcroy’ta ilk örnekler arasındadır (Mani 1981).

Klinik laboratuvarların gelişiminin yaklaşık 200 yıl önce başladığı ve “klinik kimya laboratuvarı” terimini kullanan ilk kişinin Johann Joseph Scherer olduğu bilinmektedir (Rosenfeld 2002). 1791’de A. F. Fourcroy; dışkı, idrar ve kan gibi kimyasal analizler yapılan bir laboratuvarın, hastanelere yakın yerlerde kurulması gerektiğini önermiştir (Buttner 1992). Aynı zamanda, George Owen Rees, klinik semptomların başlangıcından önce bile, hastalığın erken evrelerinde yaygın olarak idrardaki kan bileşenlerinin konsantrasyonlarını gözlemlemiş, böylece kimyayı ilacı geliştirmek için değerli bir varlık

olarak ortaya koymuştur. Daha eski dönemlerde kimya laboratuvarları hastalık teşhisi konusunda hekimlere istenilen katkıyı sunamasa da bugünkü hastane laboratuvar olanaklarının oluşturulmasına onculuk etmiştir (Coley 2004).

2.1.2. Laboratuvar Tıbbı ve Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri, sağlık hizmeti sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır ve etkinliği her geçen gün artmaktadır (Forsman 1996). Laboratuvar organizasyonu, standardizasyonu, akreditasyonu, test çeşitliği ve spesifikliği 2000'li yıllardan bu yana çok gelişmiştir. Hastane hizmetleri içinde bilişimi ve teknolojiyi en fazla kullanan birimdir. Testlerin spesifik ve sensitivitesinin yükselmesi turnover time (sonuç verme süresi)'in çok kısılması, diğer yöntemlere oranla invaziv olmaması gibi nedenlerle kullanımı hızla artmıştır. Ancak bu kullanım artışı Klinik laboratuvar organizasyonunu yönlendiren iki önemli problemi de açığa çıkarmıştır; yoğun kullanımın getirdiği ekonomik baskı ve hata payı artma riski ile birlikte dolaylı olarak artan hasta maliyeti ve çoğunlukla psikolojik etkili hasta memnuniyetsizliğidir (Alexander 2012, Liang 2011). Tıbbi laboratuvar testlerinde sürekli artışın olası nedenleri kapsamlı olarak araştırılmış ve hem hasta hem de doktora bağlı olduğu kanıtlanmıştır (Smellie 2012).

Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı., laboratuvar test istem aşamalarını göstermektedir.



Şekil 2.1: Laboratuvar Test İstem Aşamaları

2.1.3. Gereksiz (Uygun Olmayan) Test İstemi

Son on yılda, biyomedikal alanlardaki bilginin katlanarak artması ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan çarpıcı teknolojik gelişmeler, sağlık hizmetlerinde uygunluğun / doğru kullanımın daha katı bir anlam kazanmasına neden olmuştur. Laboratuvarlar teknolojiyi hastane hizmetleri içinde en iyi kullanan birim olması dolayısıyla talep ve iş yükü bakımından sağlık hizmetinin en çok artan birimidir. Bu da uygun olmayan kullanımı (suistimal) çok arttırmaktadır (Gion ve ark. 2014).

Laboratuvar kaynaklarının kullanımının uygunsuzluğunun getirdiği yükü sınırlamak için çok sayıda yaklaşım önerilmiştir. Bunlar arasında, çok yönlü eğitim programlarının geliştirilmesi, test maliyetlerinin bilgisayarlı test istem girişine dahil edilmesi (Verstappen ve ark. 2003, Feldman ve ark. 2013), elektronik sistemde test istem tekrarı filtrelemesi, mevcut testlerin sayısını talep eden klinisyenlere sınırlandırmanın yanı sıra laboratuvar test algoritmaları oluşturulması gibi yaklaşımlar önerilmiştir (Janssens 2013, Waldron ve ark. 2014). Bu yaklaşımlar farklı yapılarda uygulanmış ama her zaman da laboratuvarın uygun kullanımına yeterli etkisi olamamıştır (Chu ve ark. 2013, Salinas ve ark. 2014).

Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.'de belirtilen sürecin herhangi bir aşamasından doğabilecek hatalar; uygunsuz test isteminde olduğu gibi yanlış sonuçlara neden olabilecektir:

- (I) Test istemi;
- (II) Hasta hazırlığı;
- (III) Numune toplama, taşıma ve saklama;
- (IV) Uygun analitin analizi;
- (V) Test sonucunun yorumlanması ve klinik kullanımı.

Bu aşamaların birçoğu kalite güvence sistemleri içinde yönetilmektedir ve laboratuvar personelinin sorumluluğu altındadır. Pre-analitik ve analitik aşamalardaki uygun olmayan eylemler bu nedenle, rutin kalite güvence prosedürleri sayesinde tespit edilen, değiştirilen ve önlenen süreç hataları olarak kabul edilir. Buna karşın, test istemleri ve test kullanımı tıbbi karar sürecinde tipik olarak klinisyenler tarafından yönetilir ve laboratuvar personeli tarafından kontrol sadece dolaylı bir şekilde gerçekleştirilebilir (Massa ve ark. 2016).

Laboratuvar iki tarafa göre hareket ederek uygunluğu etkileyebilir: (I) düzenli eğitim ve bilgilendirici müdahaleler yoluyla bilginin etkili aktarımı; ve (II) bir test sonucuna göre istem modellerini ya da eylemlerini izleme (Check 2013).

Bazı hastaneler gereksiz testlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılmasıyla önemli ölçüde tasarruf sağlamıştır. May ve arkadaşlarının (2006) yaptıkları bir çalışmada; iki servisten yapılan test istemlerinde, 5 adet testte tekrarların sık olduğunu tespit etmişlerdir. Daha sonra oluşturulan multidisipliner bir komite, elektronik istemlerin nasıl yapılması gerektiğini belirleyerek gereksiz test istemi ve flebotomilerin önüne geçmeye çalışmıştır. Bu girişim ile bir mali yılda 72.639 adet test isteminin (ortalama 1\$'dan toplam 72,639 \$ reaktif maliyeti kazancı olmuştur) ve 17.207 flebotominin gereksiz yapılmasını önlemişlerdir.

2.1.3.1. Uygunsuz Test İstemlerinin Sonuçları

Test isteminin az veya fazla olmasının zararlı sonuçları vardır. Uygun olmayan test istemi, eksik ya da geç tanı riskiyle ilişkili olması nedeniyle hastaya olası zarar verebileceğinden yanlış tedavi olarak kabul edilebilir (Gion ve ark. 2014).

Çalışmalar, test sonuçlarının "belirsiz hastalık" olarak adlandırılan yeni bir olgu ortaya çıktığını gösteriyor. "Hastalık nedeni konusunda belirsizlik olduğu için, daha sık yapılan testler, daha fazla anormallik ve daha fazla tanı / teşhis üretme eğilimi göstermektedir (Beckmann ve ark. 2004).

Uygunsuz test isteminin sonuçları yatan ve ayakta tedavi gören hastalarda benzer değildir. Yatan hastalar, semptomlar veya şüpheli klinik bulgularla hastaneye yatırılan teorik olarak hasta kişilerdir. Bu nedenle, belirli bir laboratuvar testinin sonucu, gerek tam bir klinik değerlendirme, gerekse birkaç ek teşhis verileri çerçevesinde değerlendirilir. Ayakta tedavi ise, daha fazla sağlıklı insan olabilir ve laboratuvar testleri kısmen kontrol veya tarama için yapılıyor olabilir (Callen ve ark. 2012).

2.2. Kanser

2.2.1. Kansere Genel Bakış

Kanser; vücudun bir bölümünde başlayıp nihai olarak çevre dokulara yayılabilen kontrolsüz hücre bölünmesidir (www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer. Erişim Tarihi: 26.06.2017). Hasta bireylerde bu otonom büyümeye neden olan, çok bileşenli ve ilgili organa bağlı olan çeşitli etiyolojik faktörler vardır. Bu faktörler arasında, fiziksel (örn. radyasyon), kimyasal (örn. polisiklik hidrokarbonlar) veya biyolojik (örn. viral) olabilen karsinojenlere maruz kalma yer alır. Bu tür maddelere maruz kalmak, deoksiribonükleik asit (DNA) (örn. radyasyonla olduğu gibi) üzerinde doğrudan genotoksik etkiler veya hücre proliferasyonunu/çoğalmasını (örn. bir hormon) veya her ikisini (örn. tütün kullanımı yoluyla) artırarak kansere neden olabilir. Aşırı kilo, fiziksel hareketsizlik ve kötü beslenme de bazı kanserlerin gelişimine katkıda bulunabilir (Tietz 2018).

Kansere genetik yatkınlık, moleküler tekniklerdeki gelişmeler nedeniyle giderek daha anlaşılabilir olmaktadır. Bununla birlikte, kanserli hücrelerdeki mutasyonların basit genetik analizi, karmaşık bir süreci açıklamak için yeterli olmayabilir. Kanser hücrelerinin çevredeki hücre sel mikro ortamlarla karmaşık etkileşimi ve iletişimi, hem kanser hücrelerinin hayatta kalması hem de yayılması için gerekli olabilir (<http://ki.mit.edu/news/2014>). Bu tür etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, daha iyi tedavilere yol açmaktadır.

Günümüzde kanser ölüm oranlarının, son otuz yılda önemli ölçüde azalmasına rağmen, yalnızca ABD'de kalp hastalıklarından sonra önde gelen nedenidir. Amerikan Kanser Derneği rakamları, tüm kanserler için, 2004-2010 yılları arasında teşhis edilen kanserlerin 5 yıllık nispi sağkalım oranının, 1975-1977'den kıyasla sadece % 49'dan % 68'e yükseldiğini göstermiştir. Bu tür rakamlar, erken teşhis ve daha etkili tedavinin, önleme ile birlikte (örn. Sigarayı azaltma) kanser için gelecekteki ölüm oranını azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte daha küçük ve şiddetsiz/ağrısız

kanserlerin daha yeni teknikler ve tarama programları ile tanınması, hayatta kalmada algılanan artışa katkıda bulunabilir.

Kanserli bireyler için ölüm oranları belirgin farklılık göstermektedir (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) (<http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer>).

Yeni vaka sayısı ile heryıl başına ölüm sayısının karşılaştırılmasında, akciğer ve bronş kanseri, kolon ve rektum kanseri ve non-Hodgkin lenfoma nedeniyle ölüm oranı daha yüksektir (Sırasıyla % 71.4, % 37.5 ve % 27.5) (Tietz 2018).

Çizelge 2.1, ABD'de Sık görülen kanser olgularının ve ölümlerinin tahmini sayısını göstermektedir(Tietz 2018).

Çizelge 2.1: ABD'de Sık Görülen Kanserlerin Mortalite ve İnsidans Oranları

Kanser	Mortalite	İnsidans	Ölüm Sayısının Yüzde İnsidansı
Mesane	74,000	16,000	21.6 %
Meme	234,190	40,730	17.4 %
Rahim Ağzı	12,900	4100	31.8 %
Kolorektal (kolon, rektum, anorektal)	139,970	50,710	36.3 %
Mide	24,590	10,720	43.6 %
Hepatosellüler Karsinoma	35,660	24,550	68.8 %
Akciğer ve Bronş	221,200	158,040	71.8 %
Melanom(Cilt)	73,870	9940	13.5 %
Over	21,290	14,180	66.6 %
Pankreas	48,960	40,560	82.8 %
Prostat	220,800	27,540	12.5 %
Testis	8430	380	4.5 %
Tiroid	62,450	1950	3.1 %
Bilinmeyen	31,510	43,840	100 % e yakın

Malignitenin erken saptanması bazı in situ/başlangıç kanserlere küratif / iyileştirici cerrahi için gelişebilecek fırsatı en uygun hale getirir. Çoğu kanser hücrelerinin diğer dokulara ya bölgesel lenf bezleri ya da başka organlara uzak yayılma (metastaz) yapıcaya kadar çok büyük semptom üretmez ve cerrahi tedavi şansını kaybeder. Bu durumlarda sistemik tedaviler (kemoterapi, endokrin tedavisi veya immünoterapi) genellikle tek seçenektir ancak çoğunlukla tedavi edici değildir. Tedaviden sonra kalan (rezidüel) kanserli hücreler çoğalabilir, daha ileri tedaviye direnç geliştirebilir ve nihayetinde hastanın ölümüne neden olabilir (Tietz 2018).

Kanser hem dünyada hem de ülkemizde sebebi bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm sebebi olması açısından önemli bir toplum sağlığı problemidir. 2002 yılında ülkemizde kanserden ölümler tüm ölümlerin %12'sini oluşturmaktayken bu oran 2009'da %21'e çıkmıştır. Özellikle ortaya çıkışının önlenemediği, belli algoritmalarla (40 yaş üstü kadınlarda vajinal smear vb) yapılan taramalarla kansere bağlı ölümlerin önüne geçilebildiği ve erken teşhis edildiğinde tedavinin yaşam kalitesine çok şey katabildiği kanser türlerini göz önüne alırsak korunmanın önemi artmaktadır (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanser Raporu).

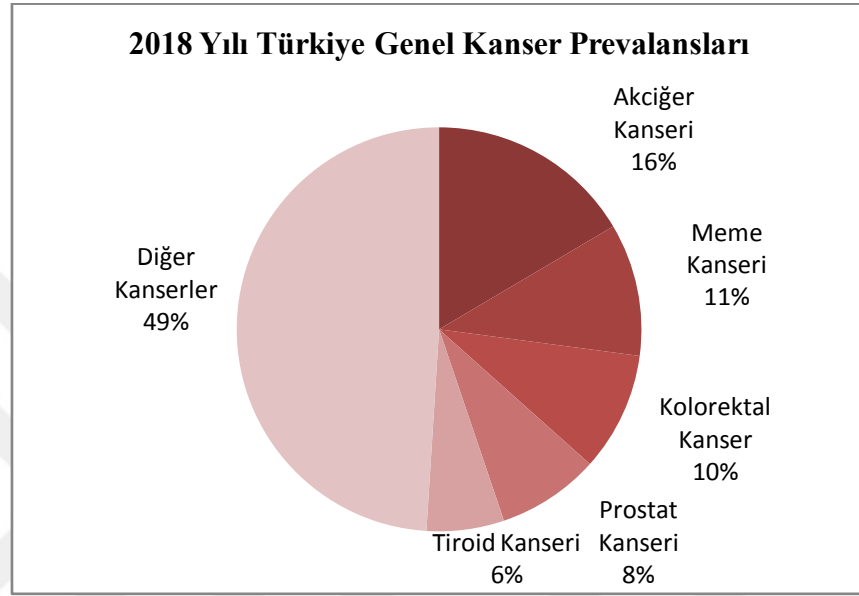
Kanserde benzer seyir devam ettiği takdirde 2030 yılına gelindiğinde yıllık 22 milyon yeni vaka ortaya çıkması yani 2008 verilerine göre yeni vakalarda % 75 artış olması beklenmektedir (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanser Raporu).

Kanser % 90 çevresel, % 10 oranında ise genetik faktörlere bağlı oluşmakta çevresel faktörler arasında da tütün, alkol, obezite ve enfeksiyonlar ilk sıralarda yer almaktadır. Kanserle mücadelenin en önemli basamağı olan önleme çalışmaları da bu ve diğer çevresel nedenlerle mücadeleyi ve bu mücadele konusunda geliştirilen ülke politikalarını kapsamaktadır (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanser Raporu).

TÜİK'ten alınan verilere göre, Türkiye'de yıllara göre tüm nedenlere bağlı ölüm oranları sayısı sırasıyla; 2014 yılında 383 676 (208 856 Erkek, 174 747 Kadın), 2015 yılında 397 037 (215 977 Erkek, 180 994 Kadın), 2016 yılında 420 189 (228 954 Erkek, 191 170 Kadın) olarak tespit edilmiştir. Bu tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarının İyi huylu ve kötü huylu tümörlere (malign ve benign neoplazmlar) bağlı ölüm oranları sayısı ise; 2014 yılında 78 074 (50 798 Erkek, 27 276 Kadın), 2015 yılında 79 160 (51 256 Erkek, 27 903 Kadın) ve 2016 yılında ise 81 647 (52 910 Erkek, 28 737 Kadın) olarak belirlenmiştir. Bu verilere bakıldığında ülkemizde her geçen yıl kansere bağlı ölümlerin arttığı görülmektedir.

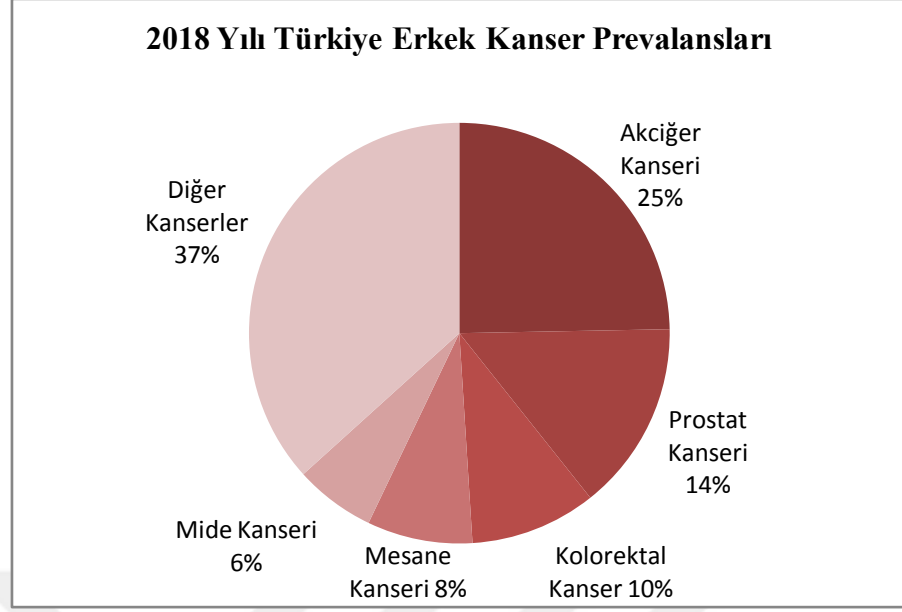
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin verileri incelendiğinde, kanser insidanslarının ve profillerinin ülkeler arasında farklılık gösterdiği ortaya çıkmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, erkeklerde akciğer ve prostat kanserleri ve kadınlarda meme ve kolorektal kanserlerinin daha sık görüldüğü gözlemlenmektedir. Öte yandan gelişmekte olan ülkelerde, erkeklerde akciğer, mide ve karaciğer kanserleri ve kadınlarda meme ve servikal kanserleri daha sık

görülmektedir. Globocan'dan alınan verilere göre ise ülkemizde ki kanser prevalans verilerine göre her iki cinsiyette **Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**'de gösterildiği gibi 2018 yılında en sık görülen kanser türlerinden Akciğer Kanseri % 16.0 oranında, Meme kanseri % 11.0 oranında, Kolorektal kanser % 10.0 oranında, Prostat Kanseri % 8.0 ve Tiroid Kanseri % 6.0 oranında olduğu tespit edilmiştir (Globocan 2018).



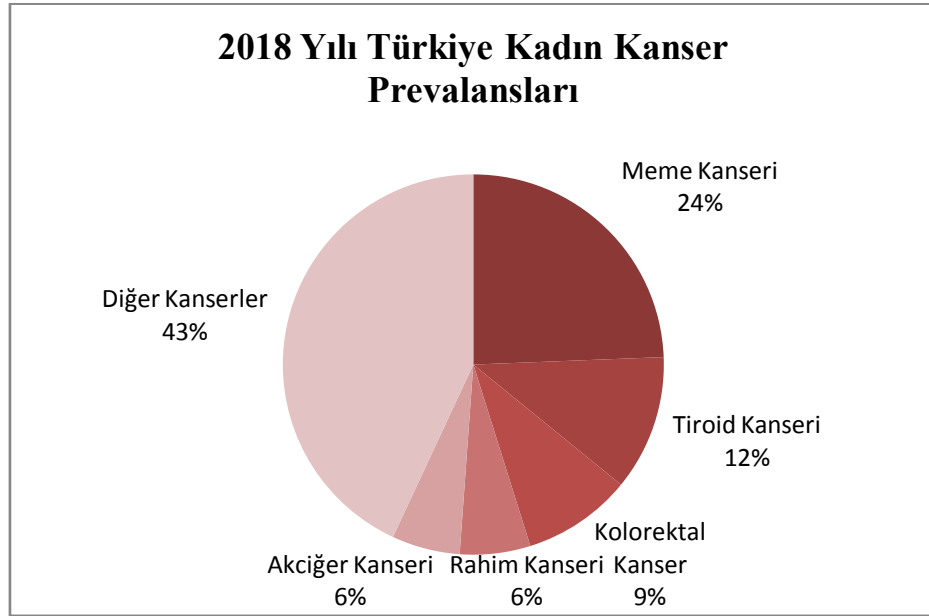
Şekil 2.2: 2018 Yılı Türkiye Genel Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018)

Türkiye'de ki kanser prevalans verilerinin Erkekler için tüm yaşlarda incelendiğinde Şekil 2.3'te gösterildiği üzere Akciğer Kanseri % 25.0 oranında, Prostat kanseri % 14.0, Kolorektal kanser % 10.0, Mesane Kanseri % 8.0 ve Mide Kanseri % 6.0 oranında olduğu tespit edilmiştir (Globocan 2018).



Şekil 2.3: 2018 Yılı Türkiye Erkek Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018)

Türkiye’de ki kanser prevalans verilerinin Kadınlara göre tüm yaşlarda incelendiğinde ise Şekil 2.4’te gösterildiği üzere Meme Kanseri % 25.0, Tiroid kanseri % 12.0 , Kolorektal kanser % 9.0, Rahim Kanseri % 6.0 ve Akciğer Kanseri % 6.0 oranında olduğu tespit edilmiştir (Globocan 2018).



Şekil 2.4: 2018 Yılı Türkiye Kadın Kanser Prevalanslarının Yüzde Oranları (GLOBOCAN 2018)

Globocan 2018 verilerine göre Çizelge 2.2’de gösterildiği üzere Türkiye Nüfusu 81 916 866’dır. Kanser insidans rakamı ise ülkemizde 210 537’dir. Dünya çapında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları her iki cinsiyette 225,1 oranındadır. 75 yaş altı gelişen kanser riski ise % 22,8 olduğu belirlenmiştir. Kanser mortalite oranları ise ülkemizde erkeklerde 74 542, kadınlarda ise 42 168’dir. Kansere bağlı ölümlerin Türkiye’de erkeklerin kadınlara oranla yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu gösterilmektedir. 5 yıllık prevalans vakalarının erkeklerde 18,6 ve kadınlarda ise 8,3 olduğu belirtilmiştir (Globocan 2018).

Çizelge 2.2 : Türkiye 2018 Kanser İnsidans ve Prevalans Vakaları

	Erkek	Kadın	Her ikisinde
Nüfus	40 371 479	41 545 387	81 916 866
Kanser İnsidans Rakamları	118 882	91 655	210 537
Yaşa Göre Standardize Edilmiş İnsidans Oranları (Dünya)	284,2	182,3	225,1
75 Yaş Altı Gelişen Kanser Riski (%)	28,6	17,9	22,8
Kanser Ölüm Rakamları	74 542	42 168	116 710
Yaşa Göre Standardize Edilmiş Mortalite Oranları	177,4	78,2	121,5
5 Yıllık Prevalans Vakaları	18,6	8,3	13,1
Melanom Dışı Cilt Kanseri Hariç En Sık Görülen 5 Kanser (Vakalara göre sıralı)	Akciğer Prostat Kolorektal Mesane Mide	Meme Tiroid Kolorektal Rahim Akciğer	Akciğer Meme Kolorektal Prostat Tiroid

Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK)’ndan alınan bilgiler doğrultusunda çalışma bölgemiz olan Hatay ilinin tüm nedenlere bağlı ölüm sayıları ise yıllara göre sırasıyla, 2014 yılında 6 915; 2015 yılında 6 852; 2016 yılında ise bu oran 7 118 olarak belirlenmiştir. Hatay ilinde kansere bağlı ölüm oranları ise yıllara göre sırasıyla, 2014 yılında 1 066; 2015 yılında 1 067; 2016 yılında ise 1 057 olarak belirtilmiştir (TUIK 2018).

Türkiye’de kanser kayıt faaliyetlerinin tarihi çok uzun değildir. Kanser kayıt çalışmalarında ülkelerin kanser profillerinin ortaya konulabilmesi için nüfusun tamamından değil seçilmiş nüfus bölgelerinden veriler aktif olarak toplanmakta ve ülke tahminleri hesaplanmaktadır. Dünyada bilimsel olarak yürütülen kanser kayıtçılık

çalışmalarında, bir ülke verisinin yansıtılabilmesi için o ülkenin nüfusunun en az % 20'sini temsil eden nüfus bölgesinden kayıt toplanıyor olması gerekmektedir (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanseri Raporu).

2010 yılında Kanseri Kayıtçılığı dünyada olduğu gibi ülkemizde de profesyonel kanseri kayıtçılığı yapılabilecek ve ülkenin en az % 20 nüfusunu yansıtacak coğrafi bölgeler ile birlikte iller seçilmiş, bu sistemle veri toplayan 10 Aktif Kanseri Kayıt Merkezi kurulmuştur (Ankara, Antalya, Edirne, Eskişehir, Erzurum, İzmir, Kocaeli, Samsun, Trabzon, Bursa) (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanseri Raporu).

Birincil korunma ile önlenebilen en önemli kanseri olan akciğer kanserleri ülkemizde ve dünyada en sık görülen kanserlerdir. Tütün ile mücadelenin başarıyla yürütülmesi ile akciğer kanseri başta olmak üzere larinks, mesane, pankreas, serviks, farinks ve ağız boşluğu kanserleri büyük ölçüde yok edilebilecektir (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanseri Raporu).

Meme kanseri Türkiye'de ve dünyada kadınlarda en sık görülen ve aynı zamanda da en sık ölüme neden olan kanseri türüdür. Meme kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir, ayrıca pek çok batı ülkesinde de insidans artmakta iken mortalite oranları stabil ya da azalma eğilimindedir. Ülkemizde meme kanseri insidansı 100 binde 40.7 olup her yıl yaklaşık 15.000 kadın meme kanserine yakalanmaktadır (Kanseri Daire Başkanlığı, Kanseri Kayıt Birimi 2015). Tanı anındaki evre meme kanseri mortalitesi, sağkalım ve uygulanacak tedaviyi belirlemede en önemli faktördür (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanseri Raporu).

Bu oranla Türkiye'de meme kanserinden ölüm hızı ABD'ye göre daha yüksek görülmektedir (Yazıhan, Yılmaz 2007). Meme kanseri progresif bir hastalıktır, erken dönem tanıda tedavi edilme ihtimali daha yüksek olduğu için yaşam beklentisi fazladır. Tümörün palpabl olmadan önce tanısının konulması hayati önem taşımaktadır. Erken tanı ve tedavi yöntemleri ile gelişmiş ülkelerde meme kanseri tanısı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 90-95 oranlarındadır (Cancer Facts and Figürs, American Cancer Society, 2012). Meme kanseri tarama yöntemleri ile meme kanseri tanılarının % 63,7 si erken lokalize dönemde konulabilmektedir. Bu dönemde yakalanan hastaların 5 yıllık yaşam beklentileri % 97,9 dur (Cancer Facts and Figürs, American Cancer Society, 2006).

Bu haliyle meme kanseri tüm dünyada en sık görülen akciğer, kolon ve mide arasında en iyi prognoza ve en uzun yaşam ömrüne sahip kanser türüdür (Sağlık Bakanlığı 2015 Türkiye Kanser Raporu).

Kanser ve Tümör Belirteçleri

- Tümör belirteçleri, bir kanser teşhisini oluşturmaya veya teyit etmeye, tedavi etkinliğini ve hastalığın seyrini izlemeye, prognozu tahmin etmeye ve/veya spesifik bir tedavinin etkili olup olmayacağını tahmin etmeye yardımcı olabilecek invitro göstergelerdir.
- Tümör belirteçlerinin optimal kullanımını, klinik karar verme için kanıta dayalı bir yaklaşım ve bu testlerin özellikle klinik duyarlılık ve özgüllük ile ilgili kısıtlamalarına dair bilgi gerektirmektedir.
- Tümör belirteçleri nadiren tanısaldir ve primer kanser tanısı için biyopsinin yerini alamaz.
- Yükselmiş bir tümör belirteç sonucu her zaman maligniteyi göstermez ve tersine, referans aralığındaki bir sonuç mutlaka maligniteyi dışlamaz.
- Tanı alan hastalarda prognoz sonucu önemlidir ve sonraki sonuçların değerlendirilebileceği temel çizgiyi sağlar.
- Tedavi ile ilgili kararlar sonuçlara bağlıysa, tümör belirteçleri sonuçları tekrarlanan örnek üzerinde doğrulanmalıdır.
- Tümör belirteçleri sonuçları her zaman mevcut bilgiler bağlamında yorumlanmalı ve diğer faktörlerin (örneğin, ilaç, analitik etkiler) muhtemel etkisi dikkatle değerlendirilmelidir (Tietz 2018).

2.3.Tümör Belirteçleri

2.3.1.Tümör Belirteçlerinin Tanımı

Tümör belirteçleri, bir tümör yapısında bulunan ve bir tümör tarafından üretilen veya bir tümöre yanıt olarak üretilen maddelerdir. Kimyasal, immünolojik, genomik veya proteomik yöntemlerle kalitatif veya kantitatif olarak ölçülen tümör belirteçleri, bir tümörün varlığını tanımlamak ve/veya bir tümörün normal dokudan ayırt edilmesi için kullanılabilir. Normal bir hücre bir neoplastik hücreye dönüştüğü için, potansiyel olarak tespit edilebilen ve bir tümör belirteci olarak kullanılabilen hücre yüzeyinde değişiklikler meydana gelir. Bu, belirli bir noktadaki hücrenin durumu hakkında faydalı bilgiler sağlayarak kanser tedavisi ve önlenmesinin anahtarı olan erken teşhisi mümkün kılar (Srinivas 2001). Tümör belirteçleri, tanı yardımcıları, progresif göstergeler / belirteçler, tedavi prediktörleri/öngöstergeleri ve/veya tedavi sonrası izleme gibi kanser yönetimine yardımcı olabilir. Aynı zamanda bu belirteçler, vücut sıvılarında anormal derecede yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen maddelerdir (Chan 2002). Kanser heterojen yapısını yansıtan tümör belirteçleri, çeşitli tümör kaynaklı veya tümörle ilişkili molekül türlerini kapsar. Tümör belirteçleri farklı tümör tipleri tarafından üretilir. Az sayıda organa ve az sayıda belirli bir maligniteye özgüdür (Tietz 2018).

Tümör belirteçlerinin bazı önemli özellikleri Çizelge 2.3'te verilmiştir (İnsan Biyokimyası Kitabı Sözman 2015).

Çizelge 2.3: Tümör Belirteçlerinin Bazı Önemli Özellikleri

Başka dokularda ve kanserlerde sentezi en az düzeyde olmalıdır.

Hasta olmayanlarda sentezi minimum olmalıdır.

Başka dokularda ve kanserlerde sentez edildiğinde immünolojik özellikleri farklı olmalıdır.

Tümörün kitlesi ile orantılı sentez edilmelidir.

Tümörün aktivitesi ile orantılı sentez edilmelidir.

Yarı ömrü çok uzun olmamalıdır.

Çok küçük bir kanser kütlelerinde bile ölçülebilir miktarlarda belirteç üretilmelidir.

Malign hastalıkların gelişme riskini araştırma (tarama), varlıklarını saptama (tanıyı desteklemek), ölçüm sırasındaki durumlarını belirleme (evreleme) ve ileriye dönük gelişmelerini belirlemek (prognoz) için tümör belirteçleri kullanılmaktadır (İnsan Biyokimyası Kitabı Sözman 2015). Tümör belirteçleri, nispeten iyi karakterize edilmiş

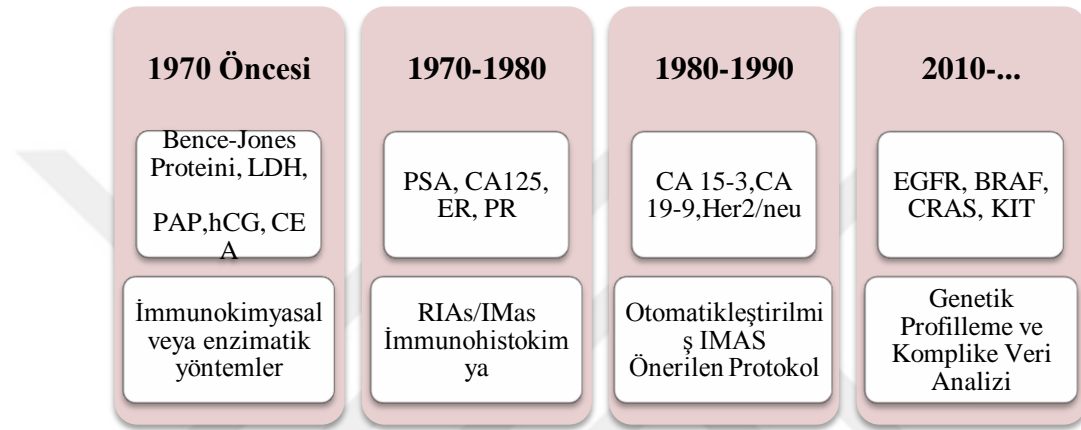
proteinler (örn., Hormonlar, enzimler vb), küçük basit moleküller (örn. katekolaminler) olabildiği gibi, bunları ölçmek için kullanılan antikolar tarafından tanımlanabilen çok büyük heterojen glikoproteinlere ve müsinlere (örn., CA125) kadar değişken yapılardır. Bazı önemli tümör belirteçleri; örneğin, α -fetoprotein (AFP), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve insan koryonik gonadotropin (hCG)), normal gebelikte fetüste bulunan ancak bazı kanserlerin olduğu yetişkinlerin doku veya vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda eksprese edilen onkofetal antijenlerdir. Tümör belirteçleri, hücrelerde, dokularda veya vücut sıvılarında bulunur ve kimyasal, immünolojik veya moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak kalitatif veya kantitatif olarak ölçülebilir. Yapıları ve özellikleri geniş ölçüde değişirken, kanıta dayalı klinik uygulamalarını destekleyen prensipler tüm tümör belirteçleri için ortaktır (Tietz 2018).

Günümüzde klinik yaklaşımların tek başına duyarlılık ve özgüllüklerinin yetersiz kaldığı ve ek olarak yardımcı testlerin gerekli olduğu ortaya konmuştur. Erken kanser teşhisi için kullanılabilen ör. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), laboratuvar temelli algılama gibi birçok yöntem mevcut olmasına rağmen, tümör belirteçleri noninvaziv ve nispeten ucuz olmasının sağladığı ek bir avantaja sahiptir. (Srivastava ve Gopal-Srivastava 2002).

Son 20 yılda immünoloji ve moleküler biyolojide gerçekleşen gelişmelerle malign hastalıkların taranması, tanınması, risk ve prognoz faktörlerinin açıklanması tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve en küçük düzeyde hastalığın saptanmasında dahi önemli adımlar atılmıştır. Rutin olarak kullanılan veya potansiyel kullanım şansı olan çok sayıda (<100) tümör belirteci tanımlanmıştır. Çok değişik yapılarda tümör belirteçleri bilinmesine rağmen tek bir tümör tipine duyarlı ve özgün olanı bulunmamıştır. Bununla birlikte şu anda kullanılmakta olan belirteçler evreleme, prognoz ve tekrarlama olasılığının (rekürrens) saptanması konusunda yararlı olmaktadır (İnsan Biyokimyası Kitabı Sözman 2015).

2.3.2. Tumor Belirteçlerinin Tarihsel Gelişimi

Mevcut tümör belirteçleri, genellikle tümör ile ilişkili antijenlerdir. Bilinen ilk tümör belirteci, 1960'lı yıllarda karsinoembriyonik antijen (CEA) olarak tanımlanır (Gold ve Freedman 1965). Bunun, gastrointestinal tümörlü hastaların serumunda mevcut olduğu, ancak normal dokuların içinde bulunmadığı kaydedilmiştir. Bu ve diğer belirteçlerin söz konusu tümör için son derece özgül ve spesifik olacağı düşünülmüştür (Thomson 1972).



Şekil 2.5: Tümör Belirteçleri Zaman Çizelgesi

Şekil 2.5'te gösterilen zaman çizelgesi, yeni tümör belirteçlerinin ne kadar yakından analitik tekniklerdeki gelişmeleri yansıttığını ve son zamanlarda birçoğu sadece kanser hastalarının alt gruplarında etkili olan yeni tedavilerin kullanılabilirliğinden etkilendiğini göstermektedir (Duffy ve Crown 2014).

1847'de asitleştirilmiş idrardan bir proteinin çökmesi klinik olarak kullanılacak ilk tümör belirteci olan Bence Jones (1848) proteininin tanımlanmasını saptamıştır. Bir yüzyıldan daha uzun bir süre sonra, Nobel Ödüllü Porter, Edelman ve Poulik'in çalışmalarının, tümör plazma hücreleri tarafından salgılanan monoklonal hafif zinciri olarak karakterize edildiği, Bence Jones proteininin paraproteinler veya M-protein ölçülmesi birçok miyelomun tanısının temelini oluşturmaktadır (Chedd 1972). Yirminci yüzyılın ilk yarısında, çeşitli hormonların, enzimlerin ve izoenzimlerin ve kan grubu antijenlerinin varlığı veya yokluğu malignite ile ilişkili olduğu kabul edildi, ancak 1960'lı yıllarda radyoimmünoassay tekniğinin (RIA) gelişmesine kadar, bu gözlemlerin rutin klinik pratiğe dönüştürülebileceğini göstermiştir (Schwartz 1976).

AFP (alfa fetoprotein), hCG ve CEA da dahil olmak üzere önceden tanımlanmış onkofetal antijenlerin ölçümüne radioimmunoassay tekniğinin (RIA) uygulanması klinik kullanımlarını kolaylaştırmıştır (Sell 1992). Monoklonal antikör teknolojisi daha sonra belirli monoklonal antikör çiftleriyle (örn. Karbonhidrat veya kansere bağlı antijenler CA125 ve CA15-3) reaktiviteleriyle tanımlanan kompleks kanser ilişkili müsinlerin iki bölgesi immünoradyometrik analizlerinin (IRMA) geliştirilmesini sağlamıştır (Kohler 1975). Başlangıçta kullanılan radyoaktifler, daha az tehlikeli izotopik olmayan yöntemlerle değiştirilmiş ve immünoenzimatik analizler (IEMA), immünokemilüminesan analizler (ICMA) ve izotopik sınıflandırmalar gerektiren analizlerden çok daha kolay otomatikleştirilen ve hızlı bir şekilde değiştirilen immünofloresan (IFMA) analizleri bulunmuştur. Daha önceleri yalnızca uzman laboratuvarlar tarafından kullanılan tümör belirteçleri günümüzde daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Tietz 2018).

Tümör belirteçleri, hem keşif hem de teşhis aracı olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (Skates ve ark. 2013, Sturgeon ve ark. 2010). İlerlemiş biyoinformatiklerin desteklediği bu gelişmeler (örneğin, sinir ağları, destek vektörleri makineleri ve diğer algoritmalar) kanser teşhis, prognoz ve tedavi öngörüsü için çoklu parametrik analiz kullanımını teşvik etmektedir (Zhang 2002). Tümörleri, iyi tanımlanmış belirli moleküler ölçütleri karşılayan hastaların alt gruplarında etkili olan yeni ve pahalı immünoterapilerin ortaya çıkmasıyla, tümör belirteçleri giderek daha önemli hale gelmektedir (Tietz 2018).

2.3.3. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

Tümör belirteçleri, bazı kanser hastalarında sistemik tedaviye yanıtın izlenmesi için kullanılır. Tümör belirteçleri tarama veya tanı için klinik olarak uygulanabilirse, risk altındaki bireyin serumunda yeterli miktarda bulunmalı ve normal popülasyonda bulunmamalıdır. Bu belirteçleri ölçmek için kullanılan yöntemler, belirteçlerin saptanması için yüksek bir hassasiyet ve özgünlüğe sahip olmalıdır (Daar ve Aluwihare 2000).

Tümör belirteçleri, yeni veya ikincil bir kanserin gelişimi, nüks, progresyon veya ölüm gibi klinik olarak önemli bir olayın olacağı veya olmayacağı ve spesifik bir tedavinin

ortaya çıkacağı klinik kuşkuları arttırmaya veya azaltmaya yardımcı olabilecek ya da bu riski azaltacak belirteçler olmalıdır (Sturgeon ve ark. 2008). Tümör belirteçleri, bir kanser teşhisinin yapılmasına veya onaylanmasına yardımcı olabilir, tedavi etkinliğini ve hastalığın seyrini izleyebilir, prognozu tahmin edebilir ve/veya spesifik bir tedavinin başarılı olup olmayacağını tahmin edebilir. Tümör belirteçlerinin en uygun kullanımını sağlamak için, klinik karar vermede kanıta dayalı bir yaklaşım gereklidir (Sturgeon 2002).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) tarafından yayınlanan kılavuzlar, ne zaman ve hangi tümör belirteçlerinin ölçülmesi gerektiğini açıkça belirtir. Çizelge 2.4'te verilen kılavuzları tamamlayan, Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi (NACB) ve Avrupa Tümör Belirteçleri Grubu (EGTM) tarafından yayınlananlar, her iki evrenin tüm aşamalarında uygun kullanımları için ayrıntılı gereksinimler göz önünde bulundurularak, tümör belirteçlerinin kullanımına odaklanmaktadır.

Çizelge 2.4, Tümör belirteç kullanımına yönelik kılavuz önerilerini geliştiren seçilmiş uzman grupları ve web sitelerini göstermektedir (Tietz 2018).

Çizelge 2.4: Tümör Belirteç Kullanımına Yönelik Kılavuzlar

Kısaltma	Kuruluşun Adı	Web Sitesi
ASCO	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği	http://jco.ascopubs.org/site/misc/specialarticles.xhtml
EGTM	Tümör Belirteçlerinde Avrupa Grubu	http://www.egtm.eu/
ESMO	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği	http://www.esmo.org/Guidelines
NACB	Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi	https://www.aacc.org/community/national-academy-of-clinical-biochemistry
NCCN	Ulusal Geniş Kapsamlı Kanser Ağı	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
NICE	Ulusal Sağlık ve Bakım Üstünlüğü Enstitüsü	https://www.nice.org.uk/guidance
SIGN	İskoç Üniversiteler Arası Kaynak Ağı	http://www.sign.ac.uk/

Son elli yılda tümör belirteçleri hakkında pek çok bildiri olmasına rağmen - “Neoplastik (tümör özelliğinde) antijenler” ile ilgili yayınların sayısı 1973'te Indeks Medicus'ta (Sell 1992) 260'dan PubMed'de 223binden fazla artmıştır- klinik uygulamada belirli görevlere sahip tümör belirteçleri sayısı oldukça düşük kalmıştır. Son 25 yılda rutin uygulamaya sadece birkaç yeni serum ve doku belirteçleri dahil edilmiş (Sturgeon ve ark.

2010, Diamandis 2010). ancak kolorektal kanser için fekal testinde büyük gelişmeler olmuştur (Young ve ark. 2015).

Çoğu büyük klinik laboratuvarında ölçümleri genellikle mevcut olan iyi belirlenmiş ve çoğunlukla istem yapılan serum tümör belirteçleri, bazı özellikleri ve esas olarak ilintili oldukları kanserler ile birlikte

Çizelge 2.5'te listelenmiştir.

Çizelge 2.5: Sıklıkla İstem Yapılan Serum Tümör Belirteçlerinin Özellikleri ve Uygulamaları

Tümör Belirteci	Biyokimyasal Özellikler	Moleküler Ağırlık	Ana Klinik Uygulamalar
Alkalin Fosfataz	Fosfohidrolaz	Değişken	Karaciğer ve / veya kemik metastazlarının varlığı ile ilişkili artmış aktiviteler
Alfa-fetoprotein (AFP)	Glikoprotein,% 4 karbonhidrat; albümin ile önemli bir homoloji	~ 70 kDa	Primer hepatosellüler karsinom, hepatoblastoma ve germ hücre tümörlerinin teşhisi ve izlenmesi. Germ hücreli tümörlerin prognozu.
Kanser antijeni 125 (CA125)	Monoklonal antikorlar OC125 ve M11 ile tanımlanan müsin; seröz kistadenokarsinoma hücre hattından geliştirilmiştir.	~ 200 kDa	Yumurtalık karsinomunun izlenmesi. Yumurtalık karsinoması için "Malignite İndeksi Riski" (RMI) tayini için gerekli ölçüm.
Karsinoembriyonik antijen (CEA)	Glikoproteinlerin ailesi, % 45 ila % 60 karbonhidrat	~ 180 kDa	Kolorektal adenokarsinomları izleme
İnsan koryonik gonadotropin (hCG)	İki kovalent olmayan bağlı alt birimden (α ve β) oluşan glikoprotein hormonu. LH, FSH ve TSH'ye benzer α -Subunit; H-alt birim LH ile önemli ölçüde homoloji	~ 36 kDa	Tanı, prognoz ve germ hücre tümörleri ve gestasyonel trofoblastik neoplazi izleme
Laktat dehidrogenaz (LDH)	Glikolitik yolun enzimi	Değişken	Germ hücreli tümörlerin tanısı, prognozu ve izlenmesi. Hematolojik maligniteler dahil olmak üzere çok çeşitli maligniteleri izlemek için kullanılır.
Prostat spesifik antijen (PSA)	Glikoprotein; serin proteaz aktivitesi ile kallikrein ailesinin üyesi; serbest enzim olarak ya da α 1-antitirimpine (ölçülebilir) veya α 2 makroglobuline (çoğu bağışıklık tahlili tarafından tespit edilmez) kompleks haline gelir	~ 30 kDa (serbest enzim)	Tanı, risk değerlendirmesi ve prostat karsinomunun izlenmesi. Prostat kanserinde benign prostat hipertrofisi ile karşılaştırıldığında kompleks PSA'ya (düşük, toplam oran) göre daha düşük serbest PSA konsantrasyonları.

Tümör belirteçleri değerlendirmesinde üç ana unsur; klinik yarar, etki büyüklüğü ve güvenilirliktir (Henry ve Hayes 2006). Belirli bir klinik görevi olan daha az sıklıkta istem

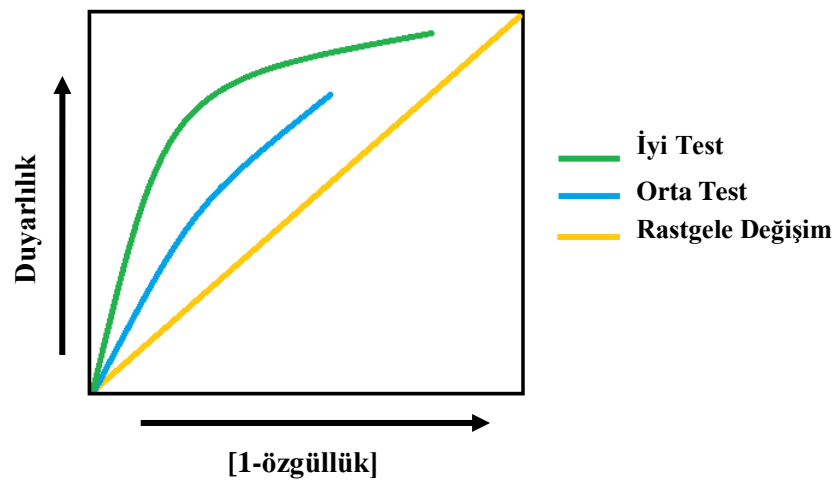
yapılan serum tümör belirteçleri Çizelge 2.5'te gösterilmiştir (Sell 1992, Sturgeon ve ark. 2008, Sturgeon ve ark. 2010).

Çizelge 2.6: Daha az sıklıkla istenen serum tümör belirteçlerinin özellikleri ve uygulamaları (Tietz 2018)

Tümör Belirteci	Biyokimyasal Özellikler	Moleküler Ağırlık	Ana Klinik Uygulamalar
Kanser antijeni 15.3 (CA15.3) ve BR 27.29	Monoklonal antikorlarla tanımlanan müsin (MUC-1 glikoprotein peptidi)	> 250 kDa	Meme kanserini izleme
Kanser antijeni 19.9 (CA19.9)	Lewis ^a kan grubu determinantını taşıyan glikolipid	~ 1000 kDa	Küratif rezeksiyon sonrası pankreatik karsinom takibi

Tümör belirteçlerinin duyarlılığı - özgüllüğü, laboratuvarlarda; ROC ve yeterlilik analizleri gibi analitik performans ölçütleri ile değerlendirilir. Testin istenen şekilde yapılmasını, test isteminde bulunanların herhangi bir preanalitik gereksinimin farkında olduğunu, bunların rutin pratikte yerine getirildiğini, analitik performansın titiz bir iç kalite kontrolü ve yeterlilik testi güvenilir olmasını sağlamak önemlidir. Sonuçların klinik kullanıcılara postanalitik raporlaması bilgilendiricidir.

Şekil 2.6, Analiz performansının, (1-özgüllük) bir fonksiyonu olarak duyarlılığı çizerek belirlendiği işlem karakteristik (ROC) eğrisi. İyi bir test, orijinden dik bir eğim eğrisi verirken, rastgele değişim bir test belirtildiği gibi düz bir çizgi verecektir. (Roulston 1993, Tietz 2018)



Şekil 2.6: Özgüllük ve Duyarlılık (ROC) eğrisi

“İdeal” Tümör Belirteci Nasıl Olmalıdır?

İdeal tümör belirtecinin gerekliliklerini dikkate almak yararlıdır:

1. Sadece belirli bir malignitede ve sağlıklı popülasyonda veya malign olmayan durumlarda (% 100'e yaklaşan klinik özgüllük ve klinik duyarlılıkla) saptanabilir.
2. Kolayca edinilmiş bir biyolojik matriste (ör. Serum, idrar, tümör dokusu) bulunur.
3. Tümör yüküne orantılı konsantrasyonlarda mevcuttur.
4. Kolayca bulunabilen, basit, tekrarlanabilir ve masrafsız bir prosedürle uygun şekilde ölçülür.
5. Hastanın sonucu üzerinde ölçülebilir bir etkiye sahip klinik bakımdan yararlıdır.

Henüz böyle bir tümör belirteci tespit edilmemiştir. Bununla birlikte, hCG yaklaşımları molar gebelik geçirmiş olan ve gestasyonel trofoblastik neoplazi (koriokarsinom) geliştirme riski taşıyan kadınların tarama ve izleminde ideal yaklaşımlardır (Newlands 1997).

2.4. Immunoassay Ölçüm Tekniğinin Değerlendirmesi

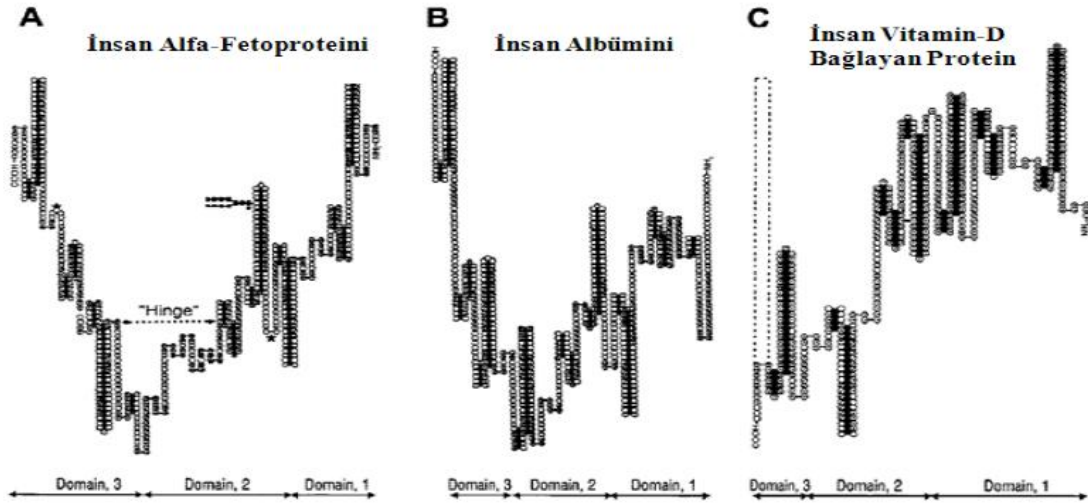
Immunoassay teknikler, spesifik bir antijen-antikor reaksiyonuyla organizmadaki biyomoleküllerin saptanması ve miktar tayinine dayanmaktadır. Bu yöntemler yüksek sensitivite ve spesifitelere rağmen çeşitli ekzojen (Human Anti-Mouse Antibody (HAMA), heterofilik antikor, romatoid faktör gibi antireaktif antikorlar, çapraz reaksiyonlar ve hook (prozone etkisi) ve endojen (pipetleme basamağındaki hatalar, lot-lot reaktif varyasyonu vs.) interferanslara açıktır (Keleş 2017, Clinical Chemistry 2014).

2.4.1. Immunoassay Yöntemlerle Analiz Edilen Tümör Belirteçleri

2.4.1.1. Alfa-fetoprotein (AFP)

Alfa-fetoprotein (AFP) yapısal olarak albümin'e çok benzeyen ve albümininden sadece N terminal diziliminde fark bulunan bir glikoproteindir (Tietz 2018). AFP albümin, vitamin-D bağlayan protein ve afamin ile birlikte dört üyeden oluşan albüminoid gen ailesinin üyesi olan onkofetal bir proteindir. AFP'nin molekül ağırlıkları 66 ila 72 kDa arasında değişmektedir (Mizejewski 2004).

Şekil 2.7, A-İnsan alfa-fetoproteini, B-İnsan albümini, C-İnsan vitamin-D bağlayan proteininin moleküler yapıları (Mizejewski 2001).



Şekil 2.7: AFP molekül yapısı

Erişkin insanlarda nadir olan fetal bir bileşen olan alfa-fetoprotein, ilk olarak 1956 yılında kağıt elektroforetik yöntemler kullanılarak bir postalbümin migrasyon proteini olarak saptanmıştır. Daha sonra 1962 yılında Abelev ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve saflaştırılmıştır. 1963 yılında ise Tatarinov ve ark. tarafından primer karaciğer kanseri tanısında kullanılabilir bir test olarak önerilmiştir (Tietz 2018).

Embriyogenez sırasında AFP yolk kesesi visseral endoderminde saptanır; bu evrede AFP baskın serum proteindir. Daha sonraki maksimum ekspresyon seviyesi fetal karaciğerde gözlenir ve embriyonik barsak ile bazı diğer organlarda daha düşük seviyelerde izlenir (Dziadek ve Adamson 1978). Gelişimin embriyonik periyodunun tamamlanması ve karaciğerin morfolojik olarak yeniden yapılanmasıyla aynı zamanda, AFP kan seviyesinde ani bir düşüş ve AFP üreten hücre sayısında azalma meydana gelir. Eş zamanlı olarak serum albümin kan seviyesi artar ve temel erişkin serum proteini embriyonik olanla yer değiştirir. Bu değişim transkripsiyonel seviyede gerçekleşir. Doğumdan kısa süre sonra kandaki AFP konsantrasyonu dramatik bir şekilde azalır ve 18 ay sonra normal yetişkinlerde bulunan konsantrasyona düşer (Nahon ve ark. 1988, Tyner ve ark. 1990).

AFP, anne serumunda ve amniyotik sıvıda ciddi fetal anomalileri saptamak için de kullanılmaktadır. Annenin serum AFP'si, fetal nöral tüp defekti vakalarının % 85 - 95'inde yükselmekte ve fetal Down Sendromu vakalarının yaklaşık % 30' unda düşük olarak bulunmaktadır (Tietz 2018, Lai ve ark. 2012).

2.4.1.1.2. Alfa-fetoprotein'in Klinik Önemi

AFP genel olarak, Primer Karaciğer ve non-seminomatöz testis tümörleri ile ilişkili tümör belirteçidir (Tietz 2018). Alfa-fetoprotein, hepatosellüler karsinomun (HCC) tanısında kullanılan ana tümör belirteci olarak uzun yıllar kullanılmıştır. Ancak son yıllarda görüntüleme metodları HCC tanısında AFP'nin yerini almıştır. Çünkü AFP, HCC'lerin %30-40'nda tanı sırasında normal değerlerde bulunmaktadır (Lai ve ark. 2012).

HCC genellikle karaciğer sirozu olan hastaların 6 ayda bir yapılması önerilen takip USG'de saptanır (Colli ve ark. 2006). Serum AFP düzeyinin 200 ng/ml üzerinde olması hepatosellüler karsinom için % 95-100 spesifiteye sahiptir. Ancak görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle beraber hepatosellüler karsinomların küçük bir kısmının (%20-30), AFP yükselmesi ile birlikte olduğu ve erken tanı için AFP'nin maliyet etkin bir yaklaşım olmadığına inanılmıştır. Pekçok klinisyen başlangıç biyokimyasal testlerini takiben hemen BT ile incelemeye devam etmektedir. Bu hem karaciğer parankimi hakkında doğru bilgi verir, hem de lenfadenopati ve diğer karın içi organlarla ilgili

anormallikleri de gösterir. Karaciğer içi kansere bağlı alkalen fosfataz yüksekliği olan hastalarda perkutanöz karaciğer biyopsisi % 80 oranında tanısal sonuç verir (Avunduk 2013).

Tedavinin takibi açısından serum AFP konsantrasyonunun izlenmesinin büyük önemi bulunmaktadır. Ameliyat sonrasında serum AFP konsantrasyonunun yaklaşık 1 ay içinde normal aralık sınırları içine inmemesi rezidüel tümör dokusu bulunma olasılığını akla getirmektedir. Remisyon sonrasında konsantrasyonun yeniden yükselmeye başlaması ise nüks olasılığını düşündürmektedir. Serum konsantrasyonundaki değişiklikler, kemoterapiye alınan cevabın izlenmesi açısından da yararlı olmaktadır (Tietz 2018, Lai ve ark. 2012).

2.4.1.2. CEA (Karsinoembriyonik Antijen)

Başta kolorektal kanserler olmak üzere gastrointestinal sistem, akciğer, karaciğer ve meme kanserleri ile ilişkili tümör belirteçidir. CEA, 1965 yılında Gold ve Freeman tarafından izole edilmiştir ve başlangıçta "Altın Antijen" olarak tanımlanmıştır. Daha sonra embriyonik dokuda da bulunması ile karsinoembriyonik antijen adı olarak adlandırılmıştır (Gold ve Freeman 1965). CEA, 150 ila 300 kDa 'luk bir moleküler ağırlığa sahip, % 45 - % 55 karbohidrat içeren, N-terminal pozisyonunda lizin bulunan ve tek bir polipeptid zincirinden oluşan bir glikoproteindir (Tietz 2018, Gold ve Freeman 1965).

CEA, hücre yapışmasında rol oynayan bir glikoproteindir ve genellikle fetal gelişim sırasında üretilir, ancak üretim doğumdan önce durur. CEA kolorektal kanserin bir belirteçidir ve akciğer kanserinde prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (Thomas ve ark. 2008, Konstantopoulos ve Thomas 2009).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), kolorektal ve diğer bazı karsinomlar için önemli bir tümör biyobelirteçidir ve bunun analizi, cerrahi sonrası kolon kanserinin izlenmesi için yararlı ve uygun bir araç olarak onkoloji pratiğinde yaygın olarak kabul edilmektedir (Thomas ve ark. 2009). Kararlı bir molekül olan CEA, klinik analizlerde en yaygın kullanılan tümör biyobelirteçlerinden ve prognostik göstergelerden biridir. CEA sağlıklı yetişkinlerin kanında minimal düzeyde olmalı, anormal CEA düzeyi ise özellikle kolon ve

rektal kanser olmak üzere bir kanser belirtisi olabilir (Ballesta ve ark. 1995). CEA, pankreas, karaciğer, meme, yumurtalık veya akciğer kanseri olan hastalarda da mevcut olabilir. Bu nedenle, ameliyat öncesi ve sonrası CEA seviyesi, cerrahi başarı ve hastanın iyileşmesinin prognozunu gösterir. Tedavi ilerlemesini ve sonuçlarını değerlendirmek için kemoterapi sırasında CEA seviyeleri de ölçülebilir (Tietz 2018).

2.4.1.2.1. CEA Klinik Önemi

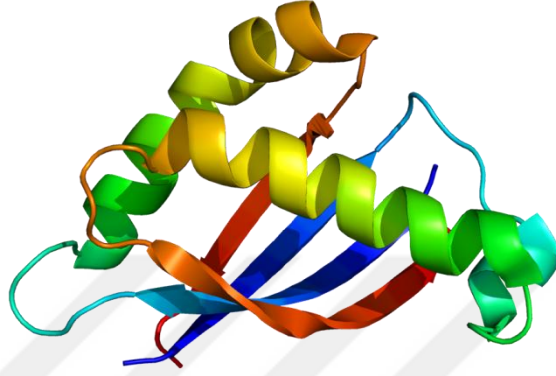
Organ spesifitesi yoktur. Kolorektal (%70), akciğer (%45), gastrik (%50), meme (%40), pankreatik (%55) ve over (%25) kanserlerinde CEA konsantrasyonu yükselmektedir. Ancak bu organlarla alakalı benign hastalıklarında da serum CEA konsantrasyonunun yükselebildiği bildirilmektedir. CEA hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, pankreatit, bronşit, amfizem, böbrek hastalığı ve sigara içen sağlıklı bireylerde de yükselebilmektedir (Tietz 2018). Benign hastalıkla ilişkili yükselmeler ve CEA üretmeyen malign patolojiler nedeniyle CEA tanı ve tarama testi olarak kullanılmamaktadır (Tietz 2018).

CEA temel olarak, kolorektal kanserlerde tedavi süresince hastalığın klinik gidişatını izlemede kullanılan bir parametredir. Kolorektal kanserlerde tedavi öncesi CEA konsantrasyonları metastaz gelişiminin prognostik göstergesidir. Tedavi sonrası yükselen CEA konsantrasyonları ise hastalığın rekkürensine işaret edebilmektedir (Tietz 2018). CEA, meme kanserlerinin tedavisi sırasında kemik veya akciğer metastaz gelişiminin izlenmesinde değerli bir parametredir. Akciğer kanserinde CEA tayini, küçük hücreli akciğer dışı karsinomunda (hastaların % 65' inde CEA düzeyinin yükselmesi) ve akciğer kanserinin izlenmesinde de kullanılmaktadır (Tietz 2018).

2.4.1.3. Karbohidrat Antijeni 15-3 (CA 15-3)

Yüksek molekül ağırlıklı ve monoklonal antikorlarla tanınabilen bir müsin glikoproteini (MUC-1)'dir. İnsanlardan karaciğere meme kanseri metastazından izole

edilen pürifiye dokuya karşı ve insan sütü yağ-globulinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla karakterizedir. Müsin tipi meme kanseri belirteçleri CA 15.3, BR 27.29, CA 549, MCA, CA-M26 ve CA-M29' dur. Ancak bunların spesifite ve sensitivite açısından sadece CA 15.3 ve CA 27.29 FDA tarafından metastatik meme kanserli hastaların klinik takibinde onay almıştır (Bieglmayer ve ark. 1991).



Şekil 2.8: CA 15-3 (MUC 1 Proteini)

2.4.1.3.1. CA 15-3'ün Klinik Önemi

Glikoprotein yapısında bir belirteç olup meme kanserinde hastalığın yaygınlığının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Asıl kullanım alanı meme kanseri olduğu halde, benign over patolojilerinde ve malign over tümörlerinde Evre I ve evre II'de CA 15- 3'in % 20 oranında yükseldiği tespit edilmiştir (Scambia ve ark. 1988). CA 15-3 ve yakından ilişkili BR27.29 (Çizelge 2.6) meme kanseri için tercih edilen serum belirteçleridir.

Sağlıklı bireylerde CA 15–3 konsantrasyonunun üst sınırı 25 kU/l' dir. CA 15-3'ün 25 kU/l'nin üzerindeki değerleri patolojik kabul edilmektedir. Bu düzeyde 1050 normal kişinin % 5.5' inde, meme kanserlilerin % 23' ünde ve metastatik meme kanserlilerin % 60'ında artan CA 15-3 değerleri görülür (Antony ve ark. 2000).

CA 15-3 seviyelerin metastatik meme kanserlerinde özellikle kemik metastazı olanların % 60-91'inde artış bulunmuştur. 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 belirteçtir. GİS,

genitüriner kanserler, prostat kanseri, bronkojenik tümörler ve hepatosellüler karsinomda da kan seviyeleri yükselir (Antony ve ark. 2000).

Artan CA 15-3 değerlerine diğer malignitelerde de rastlanır. Bunlar arasında pankreatik (% 80), akciğer (% 70), meme (% 69), over (% 64), kolorektal (% 63) ve karaciğer (% 48) kanseri sayılabilir. Bunlara ek olmakla birlikte daha az sıklıkta olmak üzere benign hastalığı olan bireylerde de CA 15-3 artabilir (örneğin benign karaciğer hastalığı % 42 ve benign meme hastalıkları % 16). Önceleri metastatik meme kanserlerinin takibinde CEA kullanılırken, daha sonra bir çok çalışmada CA15-3'ün daha üstün olduğu gösterilmiştir. Sensitivite ve spesifitesi düşüktür. Ancak meme CA'nın metastazları konusunda yardımcı olur. Metastatik meme kanserli hastaların %60-80'inde CA15-3 seviyeleri yükselmiştir ve bu seviyeler klinik durum ve tümör tedavi yanıtındaki değişikliklerle de paraleldir (Cheung ve ark. 2000). Metastatik hastalığın tedavisinde hastaların klinik seyrinin değerlendirilmesinde de işe yarar görünmektedir. Meme kanserinde tedaviye yanıtın takibinde progresyon ve gerilemenin göstergesi olarak bu tümör markırı kullanışlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Seri markır ölçümleri özellikle karaciğer ve kemik metastazlarının erken belirlenmesinde duyarlıdır. Ca 15-3 serumdan bakılmaktadır (Duffy 2001).

İleri evre primer meme kanserli ve metastatik hastalarda Ca 15-3 tümör belirleyicisinin düzeyi ile tümör yükü ve tümörün biyolojik davranışı arasında ilişki olduğu bilinmektedir (Hayes ve ark. 1995).

CA 15-3 serum kanser antijenidir, meme kanserli hastalara özgü olmakla birlikte gastrointestinal, akciğer ve jinekolojik tümörlerde de yüksek değerleri mevcuttur (Hayes ve ark. 1996). Meme kanseri dışında (% 96), akciğer kanserlerinde (% 25), karaciğer kanserlerinde (% 30) ve over kanserlerinde (% 45) oranında yüksek bulunabilir. Bunun yanında kronik hepatit, karaciğer sirozunda, sarkoidoz, tüberküloz ve SLE'de de yükselebilir (Tondini ve ark. 1988). En yaygın kullanım alanı metastatik meme kanserinin tedavisini takip sürecindedir. Hastalığın artan evresiyle serum CA 15-3 düzeyi doğru orantılı olarak artmaktadır. Ayrıca artan metastaz sayısı ile CA 15-3 düzeyinin yüksekliği doğru orantılıdır. Bütün bu görüşlere göre CA 15-3'ün değişen değerleriyle metastatik kanserin tedaviye cevabı arasında ilişki mevcuttur (Tietz 2018).

2.4.1.4. Karbohidrat Antijeni 19-9 (Ca 19-9)

Ca 19-9, ilk kez insan kolorektal kanser hücrelerinden izole edilmiş, 36 kDa ağırlığında, glikolipit yapısında bir moleküldür. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır (Andren-Sandberg 1989). Bağlanan monoklonal antikorun kodu 1116NS-19-9 olduğundan, bu antijen CA 19-9 olarak adlandırılmıştır. Kimyasal olarak monosialogangliozid olan CA 19-9, Lewis (a) insan kan grubu antijeninin hapteni ile aynı yapıya sahiptir.

Çeşitli kanser dokularının yapısında bulunmanın yanı sıra, kanda dolaşan yüksek molekül ağırlıklı müsinin yapısında da bulunur (Duffy 1998). CA 19-9 normal şartlarda pankreas, safra kanalı hücreleri, mide, kolon, endometrium, tükürük bezleri ve bronşiyal epitelyum hücrelerinden salgılanır. Pankreas kanseri tanısında en yaygın olarak kullanılan tümör belirteçidir (Tietz 2018).

2.4.1.4.1. CA 19-9'un Klinik Önemi

CA 19-9 ilgili organların bütün kanserlerinde yüksek bulunmadığından, yalnızca teşhis sırasında yüksek bulunan hastaların takibi sırasında yararlı olabilir. CA 19-9 konsantrasyonunda yükselmeye sebep olduğu belirlenen kanser vakalarında, tedavisinin takibi sırasında seri ölçümlerin yapılması yararlı olur (Sagi-Dain ve ark. 2015).

CA 19-9 sadece malignite durumlarında değil benign patolojilerde de yükselebilir. Siroz, akut ve kronik pankreatit, kolanjit CA 19-9 seviyesinin yükselebildiği benign hastalıklardır. Steinberg'in yapmış olduğu çalışmada CA 19-9'un 37 U/mL cut-off değerinde pankreas kanseri için ortalama sensitivitesinin % 81 ve ortalama spesifitesinin % 90 olduğu tespit edilmiştir (Steinberg 1990). Bu çalışma sonrasında CA 19-9'un asemptomatik hastalarda pankreas kanseri taraması için kullanılamayacağı ifade edilmiştir. Ancak CA 19-9'un pankreasın benign ve malign lezyonlarını ayırmada güncel olarak en yararlı test olduğu bildirilmiştir (Tietz 2018).

Goonnetilleke ve ark. CA 19-9'un görüntüleme yöntemlerinin yanında yardımcı test olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Tümör belirteç kılavuzu Avrupa Grubu CA 19-9'un özellikle erken evre pankreas kanserinde sınırlı tanısal değeri olduğunu ifade etmiştir (Duffy ve ark. 2010). CA 19-9 seviyeleri birçok benign hastalıkta da yükselmektedir.

2.4.1.5. Karbohidrat Antijeni-125 (CA 125)

CA 125 (kanser antijen 125 veya karbohidrat antijen 125) over ve endometriyum kanserleri için kullanılan bir tümör belirteçtir. İlk olarak Bast ve ark tarafından, 1981 yılında fare monoklonal antikorları (OC-125) kullanılarak yapılan çalışmalarda bu antikora ait antijen olarak saptanmıştır. CA 125, 200 kDa'luk bir moleküler ağırlığa sahip, %24 karbohidrat içeren ve çölemik epitelyum kaynaklı tüm dokulardan (overler, fallop tüpleri, periton, plevra, perikard, kolon) eksprese olan bir glikoproteindir. Fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (Tietz 2018, Klug ve ark. 1984). Bir başka deyişle karbohidrat antijeni 125 (CA 125), epitelyal serozal hücreler tarafından sentezlenen yüksek moleküler ağırlıklı bir çözünür glikoproteindir.

2.4.1.5.1. CA 125 'in Klinik Önemi

CA 125'in FDA tarafından belirtilen primer kullanımı epitelyal over kanseri olan hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesidir. FDA tarafından belirtilen ikincil kullanımı ise birinci basamak tedavisi gören veya görmüş olan hastalarda tekrarlayan hastalığın tespit edilmesidir (Tietz 2018). CA 125'in üst referans limiti 35 kU / L'dir. CA-125 düzeyleri, sağlıklı kadınların yaklaşık % 1'inde yüksektir ve menstruasyon döngüsü boyunca dalgalı bir seyir izler. CA-125 ayrıca Endometriozis, Uterin leiomyoma, Siroz (Asit eşlik eden veya etmeyen), Pelvik İnflamatuvar Hastalık, Göğüs, Akciğer ve Pankreas kanserleri ve herhangi bir nedenden dolayı plevral veya peritoneal sıvı iltihabını içeren çeşitli benign ve malign patolojilerde artar (Dasgupta ve Sepulveda 2013). Serum CA 125 konsantrasyonları over kanserli hastalarda hastalığın erken evrelerinde (Evre-I) % 50, ileri evrelerinde ise yaklaşık olarak %85'inde eşik değerinin üzerinde tespit edilmektedir . CA

125'in özellikle erken evrelerde ki düşük referans aralık üstü liği, over kanseri için tarama testi olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır (Dasgupta ve Sepulveda 2013).

CA 125, asemptomatik popülasyonlarda over kanseri taramasında yararlı değildir (Tietz 2018). Pelvik muayene ve ultrason testi ile birlikte sadece ailede kalıtsal over kanseri olan risk altındaki kadınlarda tarama yapılması önerilmektedir. Gerekli yüksek duyarlılık ve özgüllüğü elde etmek için over kanserlerinin taramasında/erken teşhisinde, CA 125' in klinik yararlılığının iyileştirilmesine yönelik stratejiler uygulanmaktadır. Bunlar transvajinal sonografi ile kombine etmek, zamanla ölçülen konsantrasyon değışikliklerini değerlendirmek ve çoklu test panelleri kullanmaktır (Tietz 2018).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma retrospektiftir ve test verileri (AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125) Hatay MKÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi otomasyonu olan (ENLIL)'ndan elde edilmiştir. Çalışma grupları, Hatay MKÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2014 ile 31.12.2016 tarihleri arasında (3 yıl) poliklinik ve yatan hastalardan istemi yapılmış ve sonuçları çalışılan hastalara ait belirtilen 5 tümör belirtecinin kayıtlı verileri ile oluşturulmuştur. Değerlendirmeye alınan testler, popülasyonlar arası varyasyona uğrayabilen 5 adet serum tümör belirteçidir.

3.2. Kullanılan Cihaz ve Kitler

Hasta verileri, hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Advia Centaur XP Immunoassay System (Siemens, Erlangen, Germany) hormon analizöründen elde edilen sonuçlardan toplanmıştır.

Bu çalışmada seçilen parametreler AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9 ve CA 125'dir. Cihazda Siemens Healthcare Diagnostics firmasından temin edilen orijinal kitler kullanılmıştır.

Kitlerin kalibrasyonu aynı firma tarafından sağlanan kalibratör ile yapılmıştır. İç kontrol, AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9 ve CA 125 için BIO RAD Laboratories marka Lypocheck Immunoassay Plus Control tarafından sağlanan serumlar ile yapılmıştır. Dış kalite kontrolü ise BIO RAD Laboratories marka EQAS Immunoassay (Montly) Program tarafından sağlanan kontrol serumları kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.3. Çalışılan Testlerin Ölçüm Metotları

3.3.1. AFP Ölçüm Metodu

AFP katı fazlı, iki bölgeli ardışık immünoimetrik kemilüminesans teste dayanmaktadır.

AFP, istenilen hassasiyetin derecesine bağlı olarak, çok sayıda immünolojik teknik ile ölçülebilir. Radyal immünodifiüzyon, karşı akım immünoelektroforez ve roket immünoelektroforez, araştırma uygulamaları için oldukça uygun olan üç tekniktir. Enzim bağlı immünosorban miktar tayinleri ve hem kompetitif hem de non-kompetitif tasarıma sahip radyoimmünoassayler maternal serum ve amniyotik sıvı ölçümleri için klinik olarak başarılı şekilde uygulanmıştır. Advia Centaur (Siemens) hormon analizöründe çalışılmıştır.

3.3.2. CEA Ölçüm Metodu

CEA testi, iki antikordan sabit miktarlarda kullanılan bir direkt kemilüminometrik teknoloji kullanılarak gerçekleştirilen iki bölgeli bir sandviç immün testidir. Lite Reaktif içindeki birinci antikor, akridinyum esteri ile işaretli, saflaştırılmış bir poliklonal tavşan anti-CEA antikorudur. Katı Faz içindeki ikinci antikor, paramanyetik partiküllere kovalent bağlanmış monoklonal fare anti-CEA antikorudur. Advia Centaur (Siemens) hormon analizöründe çalışılmıştır. Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir :

- Bir küvet içine 50 µL örnek aktarır
- 50 µL Lite Reaktif ve 250 µL Katı Faz aktarır ve 37 °C' de 9,7 dakika boyunca inkübasyon uygular
- Ayırıştırır, aspire eder ve küvetleri yıkama Solüsyonu 1'le yıkar
- Kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için 300' er µL Asit Reaktif (R1) ve Baz Reaktif (R2) aktarır
- Seçilen opsiyona göre sonuçları bildirir

3.3.3. CA 15-3 Ölçüm Metodu

CA 15-3 testi direkt kemiluminesans teknolojisinin kullanıldığı iki basamaklı bir tam otomatik sandviç immün testidir. Lite Reaktif akridinyum esteri ile işaretlenmiş, CA 15-3'e spesifik monoklonal fare antikoru DF3 içermektedir. Konjugat Reaktif floresein ile işaretlenmiş, CA 15-3 için spesifik olan monoklonal fare antikoru 115D8 içerir. Solid Faz paramanyetik partiküllere kovalent bağlanmış, saflaştırılmış fare monoklonal yakalama antikorundan oluşmaktadır. Örnek eşzamanlı olarak Konjugat Reaktif ve Katı Faz ile inkübe edilir. İnkübasyondan sonra immün kompleks yıkanır ve Lite Reaktif eklenir, ilave bir 21,66 dakika boyunca inkübasyon uygulanır ve ardından yeniden yıkama uygulanır. Bu testte kullanılan iki aşamalı protokol yüksek doz paradoks etkisini ortadan kaldırmaktadır. Advia Centaur (Siemens) hormon analizöründe çalışılmıştır. Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir :

- Bir küvet içine 20 µL örnek aktarır
- 50 µL Konjugat Reaktif ve 250 µL Solid Fazı aktarır ve 37 °C' de 4,66 dakika inkübasyon uygular
- Yıkama 1 Solüsyonu yıkar
- 250 µg Yıkama 1 Solüsyonu ile resüspanse eder
- 50 µL Lite Reaktif aktarır ve 37 °C' de 21,66 dakika inkübasyon uygular
- Küvetleri ayırır, aspire eder ve Yıkama 1 Solüsyonu ile yıkar
- Kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için Asit Reaktifinin (R1) ve Baz Reaktifinin (R2) herbirinden 300 µL aktarır
- Seçilen opsiyona göre sonuçları rapor eder

3.3.4. CA 19-9 Ölçüm Metodu

CA 19-9 testi, hem Solid Faz hem de Lite Reaktif için tek bir monoklonal antikorum kullanıldığı direkt kemiluminometrik teknoloji kullanılan iki basamaklı bir sandviç immün testidir. Antikor Solid Faz içindeki paramanyetik partiküllere kovalent bağlıdır ve aynı antikor klonu, Lite reaktif içinde akridinyum esteri ile işaretlidir. Örnek ve Katı Faz inkübe

edilir ve bunu bağlanmamış antijen fazlasının uzaklaştırılması amaçlı bir yıkama aşamasına takip eder. Ardından Lite Reaktif tekrar inkübasyon için Solid Faza bağlı CA 19-9 antijenleriyle reaksiyona sokulur. Dolayısıyla yüksek doz paradoks etkisi bu testte elimine edilmektedir. Advia Centaur (Siemens) hormon analizöründe çalışılmıştır. Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir :

- Bir küvet içine 75 µL örnek aktarır
- 350 µL Katı Faz verir ve karışımı 37 °C' de 21 dakika inkübe eder
- Aspirasyon yapar ve küvetleri Wash 1 ile yıkar
- 100 µL reaktif su ve 100 µL Lite Reaktif verir ve karışımı 21,66 dakika 37 °C' de inkübe eder
- 50 µL Lite Reaktifi aktarır ve 37 °C' de 21,66 dakika inkübasyon uygular
- Aspirasyon yapar ve küvetleri Wash 1 ile yıkar
- Kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için Asit Reaktifinin (R1) ve Baz Reaktifinin (R2) herbirinden 300 µL aktarır
- Seçilen opsiyona göre sonuçları rapor eder

3.3.5. CA 125 Ölçüm Metodu

CA 125 testi, CA 125 için spesifik olan iki monoklonal fare antikoru kullanılan direkt kemilüminometrik teknoloji kullanılarak gerçekleştirilen iki bölgeli bir sandviç immün testidir. Birinci antikor M11 antijen bölgesine yöneliktir ve akridinyum esteri ile işaretlidir. İkinci antikor OC 125 antijen bölgesine yöneliktir ve floresein ile işaretlidir. CA 125 ile oluşan immün kompleks Katı Faz içindeki paramanyetik partiküllere bağlanmış monoklonal fare anti-floresein antikoru ile yakalanır. Advia Centaur (Siemens) hormon analizöründe çalışılmıştır. Sistem otomatik olarak aşağıdaki adımları gerçekleştirir :

- Bir küvet içine 50 µL örnek aktarır
- 100 µL Lite Reaktif aktarır ve karışımı 37 °C' de 16,33 dakika inkübe eder
- 250 µL Katı Faz aktarır ve 37 °C' de 16,33 dakika inkübasyon uygular
- Ayırıştırır, aspirasyon yapar ve küvetleri Yıkama 1 ile yıkar
- Kemilüminesans reaksiyonu başlatmak için Asit Reaktifinin (R1) ve Baz Reaktifinin (R2) herbirinden 300 µL aktarır

- Seçilen opsiyona göre sonuçları rapor eder

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmaya kaynak olan hasta verileri, kayıtlı olduğu otomasyon (ENLİL Hasta Yönetim Bilgi Sistemi, Eroğlu Yazılım Ltd. Şti.) sisteminin kayıtlarından Microsoft Office Excel programına aktarıldı.

Çalışmaya dâhil olan her test için 01.01.2014 ile 31.12.2016 tarihleri arasında aynı hasta numarasındaki aynı teste ait yinelenmiş sonuçlar elimine edildi. Veriler üzerinde yukarıda anlatılan elemeler yapıldıktan sonra her bir test için veriler istem yapılan birim ve test sonucu (referans aralık üstü -referans aralıkta) gruplarına ayrıldı.

Çalışmamızda veriler % 95 güvenle, SPSS 21 (SPSS Inc.Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Demografik özellikler için tanımlayıcı istatistikler ve oranlarla ifade edilen değerler için ki-kare testleri kullanıldı. (hangi p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, yazılırsa uygun olur)

4. BULGULAR

Çalışmamızda ele alınan beş tümör belirteci istem ve sonucu birimlere göre yapılandırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 16365 (% 68) kadın ve 7685 (% 32) erkek toplam 24050 katılımcının genel yaş ortalaması $53,76 \pm 16,76$ yıldır.

Çizelge 4.1, kullanılan tümör belirteçleri ve referans aralıkları ile birimini göstermektedir.

Çizelge 4.1: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında kullanılmakta olan tümör belirteç referans aralıkları

Parametre	Referans Aralık		Birim
	Alt Limit	Üst Limit	
AFP	0,5	5,5	IU/mL
CEA	0	5,0	ng/mL
CA 15-3	0	32,4	U/mL
CA 19-9	0	37,0	U/mL
CA 125	0	35,0	U/mL

Çizelge 4.2, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarından istem yapılan birime ve tümör belirteçlerine göre istem sayıları ve istem istem yüzdelerini göstermektedir.

Çizelge 4.2: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı istem yapılan birime ve tümör belirteçlerine göre istem sayıları (n) ve istem istem yüzdeleri (%)

	AFP	CEA	CA 15.3	CA 19.9	CA 125	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Çocuk Hastalıkları	81 (1,2%)	31 (0,5%)	7 (0,2%)	11 (0,3%)	15 (0,4%)	145 (0,6%)
Dahiliye	536 (8,2%)	538 (8,8%)	472 (13,7%)	561 (14,2%)	473 (11,9%)	2580 (10,7%)
Dahiliye Gastroentr.	1993 (30,4%)	564 (9,2%)	310 (9,0%)	609 (15,4%)	339 (8,6%)	3815 (15,9%)
Endokrin ve Meta. Hast	34 (0,5%)	80 (1,3%)	38 (1,1%)	41 (1,0%)	38 (1,0%)	231 (1,0%)
Enfeksiyon Hast.	1911 (29,1%)	11 (0,2%)	7 (0,2%)	7 (0,2%)	5 (0,1%)	1941 (8,1%)

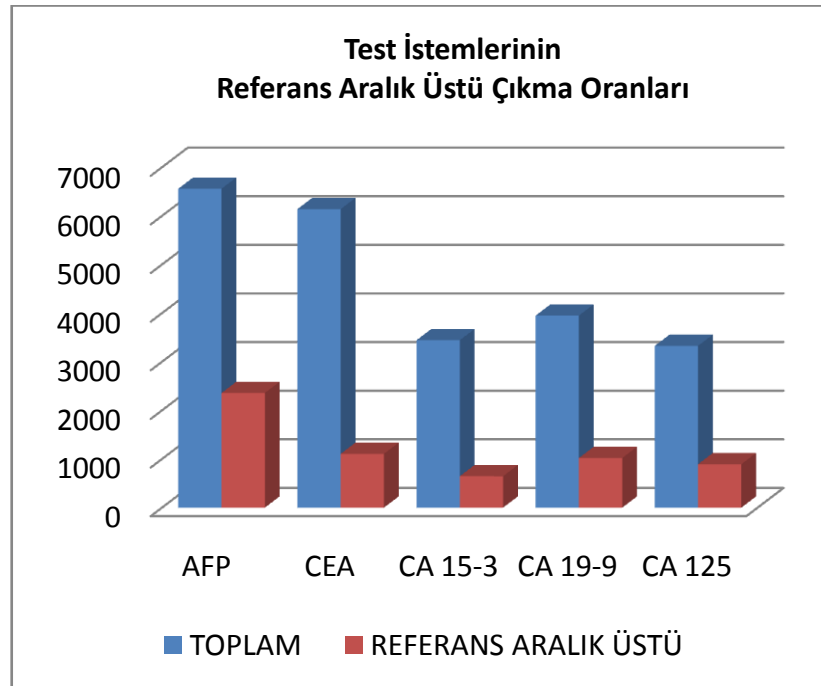
Genel Cerrahi	302 (4,6%)	386 (6,3%)	147 (4,3%)	348 (8,8%)	186 (4,7%)	1369 (5,7%)
Kadın Hast. ve Doğum	1048 (16,0%)	572 (9,3%)	665 (19,3%)	735 (18,6%)	1324 (33,4%)	4344 (18,1%)
Tıbbi Onkoloji	287 (4,4%)	3867 (63,0%)	1717 (49,9%)	1537 (38,9%)	1490 (37,6%)	8898 (37,0%)
Üroloji	280 (4,3%)	12 (0,2%)	5 (0,1%)	9 (0,2%)	6 (0,2%)	312 (1,3%)
Diğer	85 (1,3%)	78 (1,3%)	75 (2,2%)	91 (2,3%)	86 (2,2%)	415 (1,7%)
p*	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Toplam	6557 (100,0%)	6139 (100,0%)	3443 (100,0%)	3949 (100,0%)	3962 (100,0%)	24050 (100,0%)

p değeri : Herbir tümör belirteci için birim dağılımları arasında fark olup olmadığını test eder.

*: ki-kare testi ile analiz edildi.

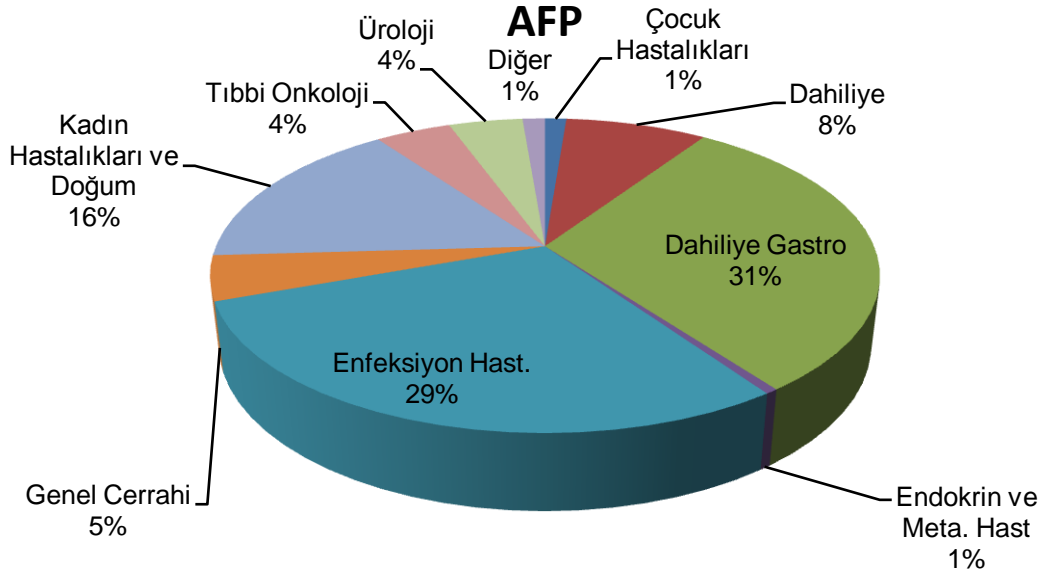
Çizelge 4.1'e göre herbir belirtecin en fazla istem yapıldığı klinik ayrı ayrı olmak üzere; AFP 1993 istemle Dahiliye Gastroenteroloji Kliniğinden, CEA 3867 istemle Tıbbi Onkoloji Kliniğinden, CA 15-3 1717 istemle Tıbbi Onkoloji Kliniğinden, CA 19-9 Tıbbi Onkoloji Kliniğinden, CA 125 Tıbbi Onkoloji Kliniğinden olduğu belirlendi.

Şekil 4.1, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin tümör belirteçlerinin türüne göre tüm istem sayılarının (toplam), referans aralığın üstünde çıkma oranını göstermektedir.



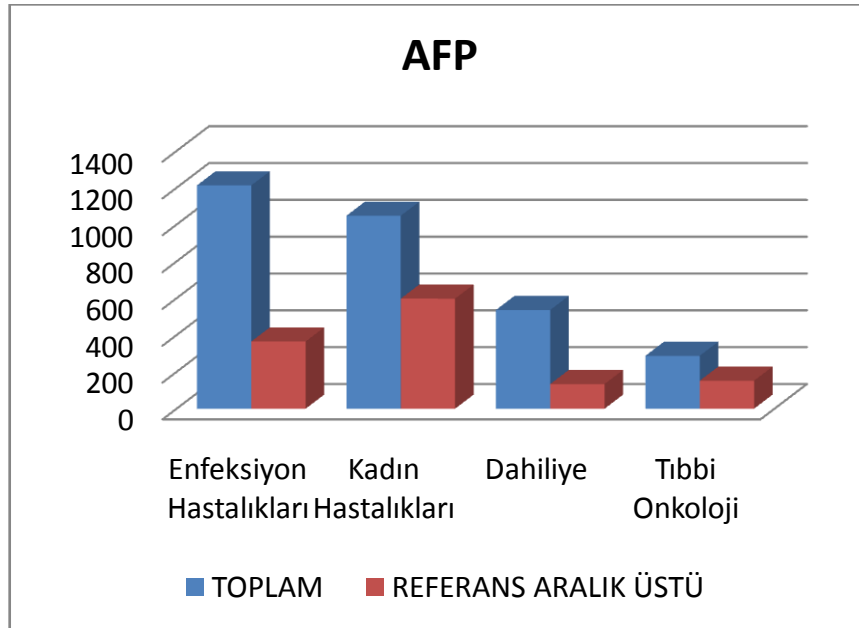
Şekil 4.1: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tümör Belirteç İstemlerinin Referans aralık üstü Oranları

Şekil 4.2, Hatay MKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre AFP test istemi dağılım grafiğini göstermektedir.



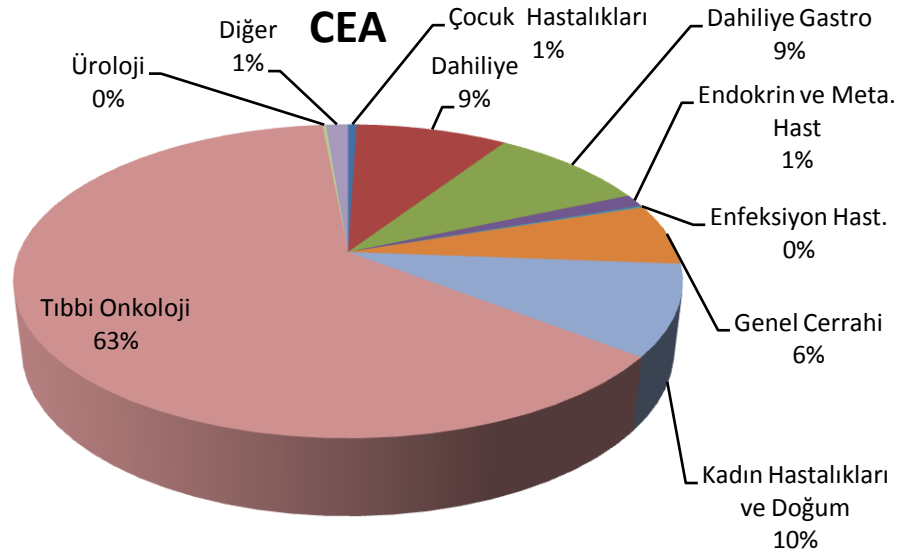
Şekil 4.2: AFP Test İstemi Dağılım Grafiği

Şekil 4.3, Hatay MKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin AFP test isteminin en sık istem yapılan bölümlere göre (toplam), referans aralığın üstünde çıkma oranını göstermektedir.



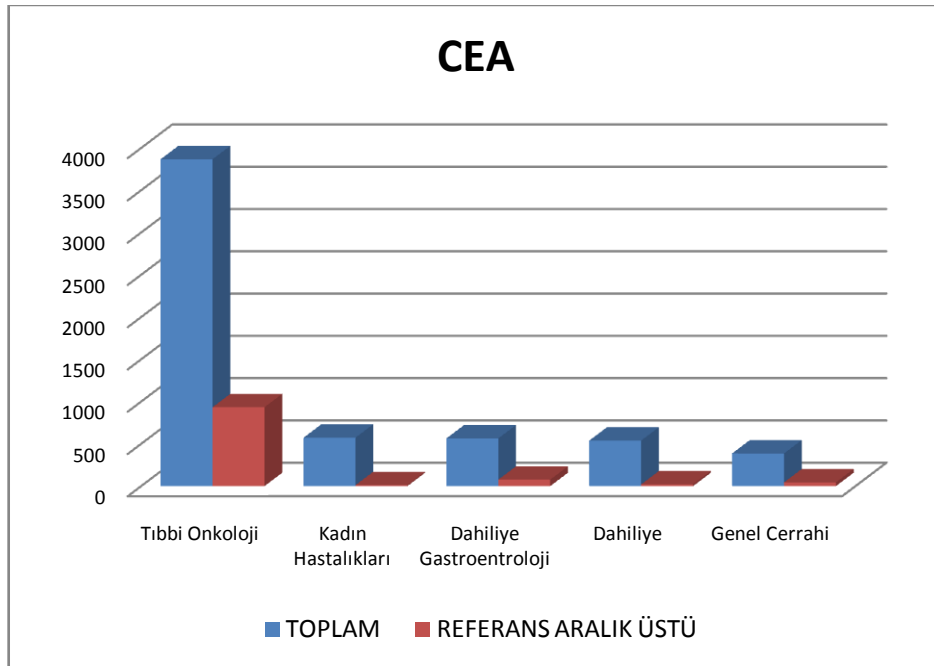
Şekil 4.3: Toplam AFP Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği

Şekil 4.4, Hatay MKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CEA test istemi dağılım grafiğini göstermektedir.



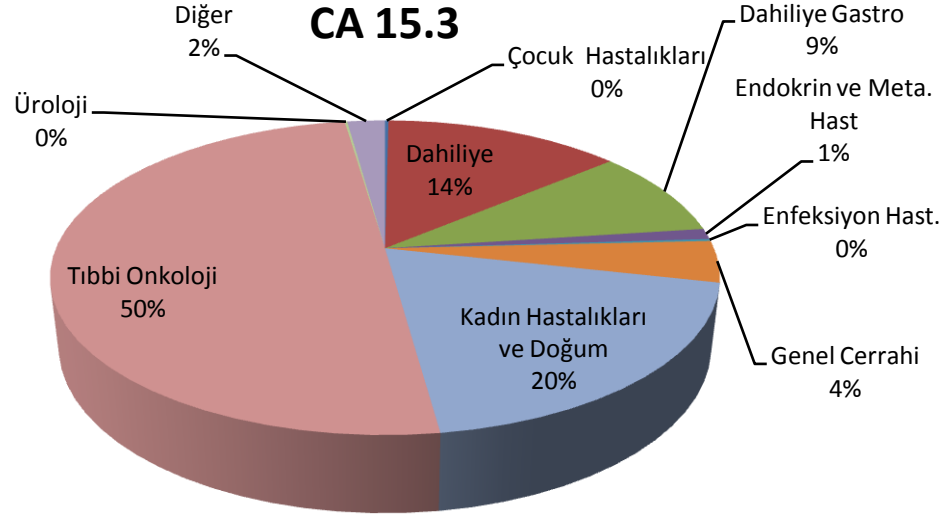
Şekil 4.4: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CEA test istemi dağılım grafiği

Şekil, Hatay MKÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin CEA test isteminin en sık istem yapılan bölümlere göre (toplam), referans aralığın üstünde çıkma (referans aralık üstü) oranını göstermektedir.



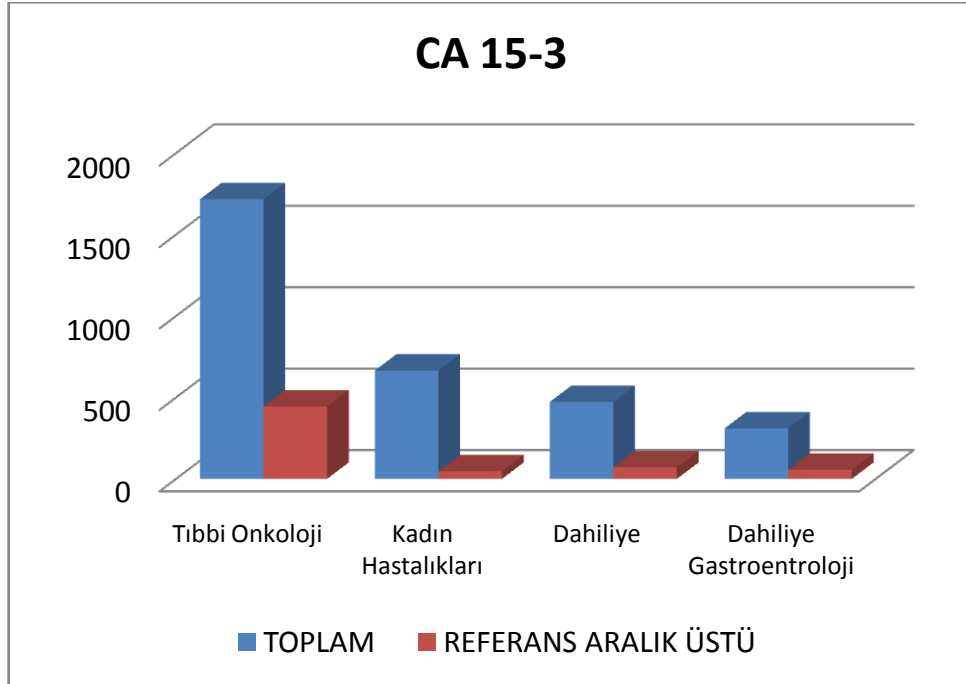
Şekil 4.5: Toplam CEA Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği

Şekil 4.6, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CA 15-3 test istemi dağılım grafiğini göstermektedir.



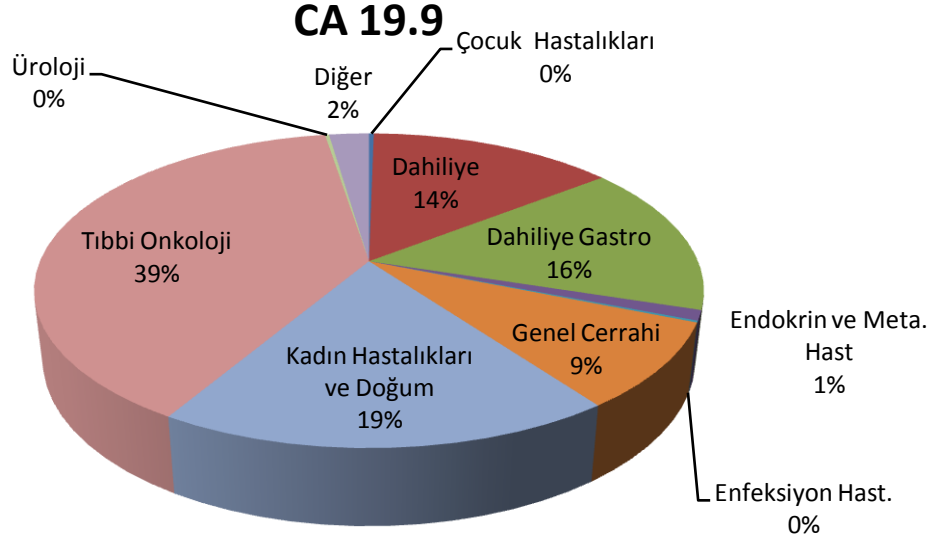
Şekil 4.6: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 15-3 test istemi dağılım grafiği

Şekil 4.7, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin Ca 15-3 test isteminin en sık istem yapılan bölümlere göre (toplam), referans aralığın üstünde çıkma oranını göstermektedir.



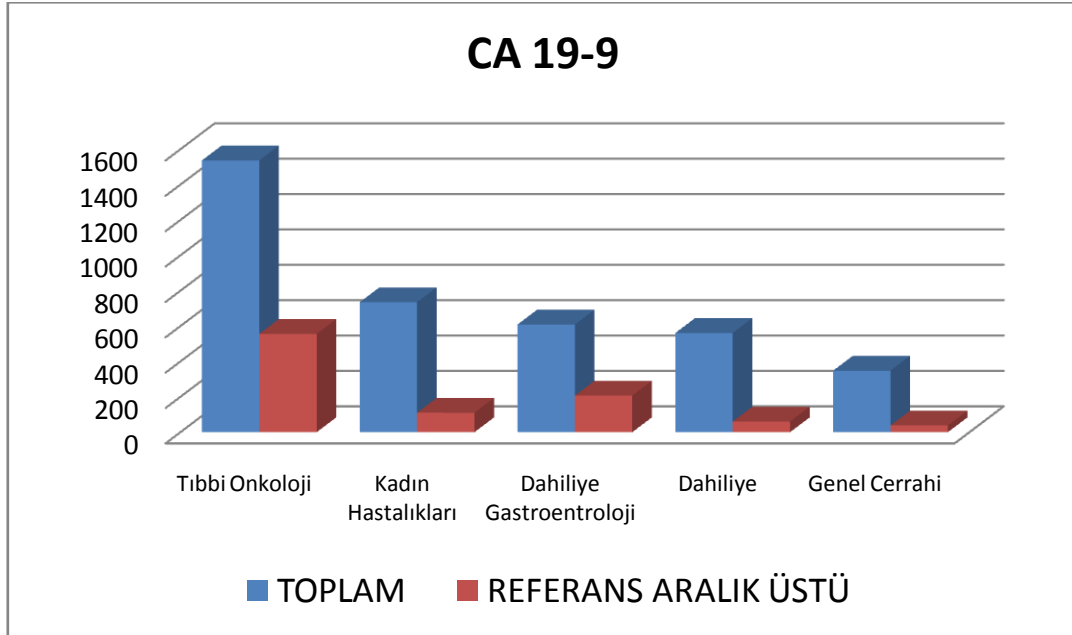
Şekil 4.7: Toplam CA 15-3 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği

Şekil 4.8, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CA 19-9 test istemi dağılım grafiğini göstermektedir.



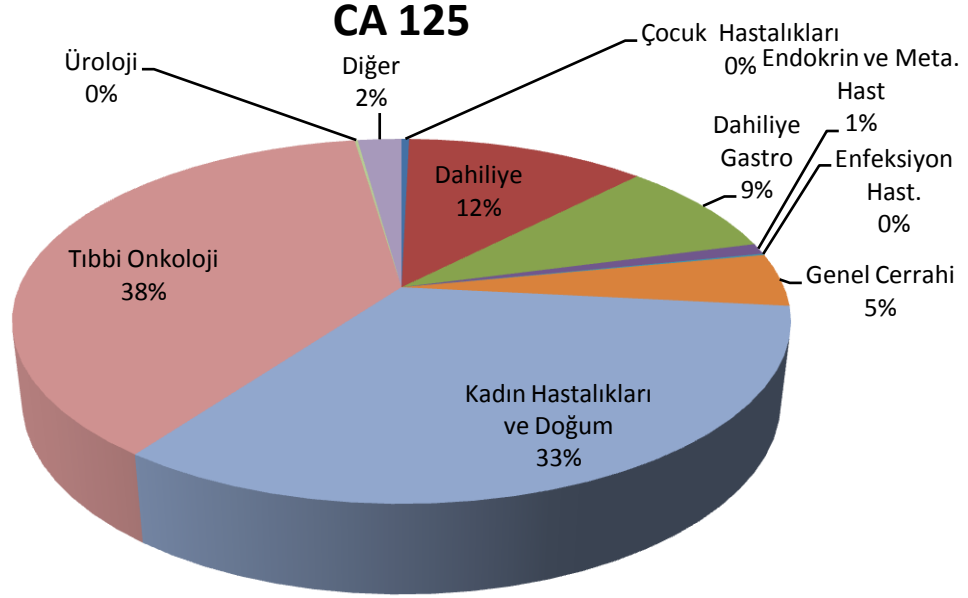
Şekil 4.8: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 19-9 test istemi dağılım grafiği

Şekil 4.9, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin CA 19-9 test isteminin en sık istem yapılan bölümlere göre (toplam), referans aralığın üstünde çıkma oranını göstermektedir.



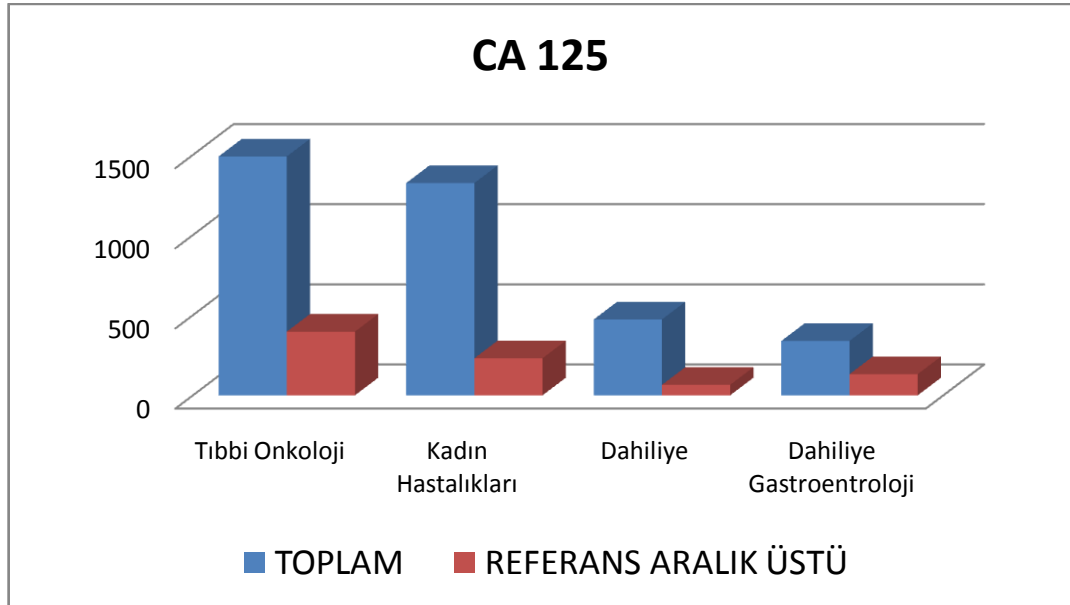
Şekil 4.9: Toplam CA 19-9 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği

Şekil 4.10, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin birimlere göre CA 125 test istemi dağılım grafiğini göstermektedir.



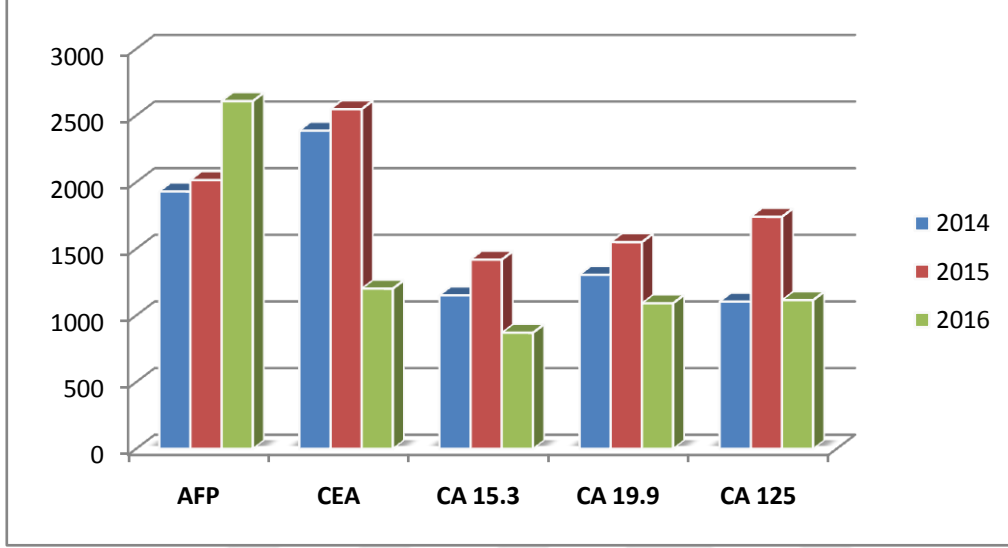
Şekil 4.10: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre birimlere göre CA 125 test istemi dağılım grafiği

Şekil 4.11, Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin CA 125 test isteminin en sık istem yapılan bölümlere göre (toplam), referans aralığın üstünde çıkma oranını göstermektedir.



Şekil 4.11: Toplam CA 125 Test İsteminin Referans Aralık Üstü Çıkma Grafiği

Şekil 4.12, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerinin yıllara göre tümör belirteçleri istem dağılım grafiğini göstermektedir.



Şekil 4.12: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarı verilerine göre yıllara göre tümör belirteçleri istem dağılım grafiği

5. TARTISMA

Tıbbi verilerin ana kaynağı olan laboratuvar testleri, modern tıbbın ve kaliteli sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. Klinisyenlerin hasta tanısı, tedavisi veya takibini değerlendirmelerinde klinik laboratuvar testleri ve diğer analiz yöntemleri oldukça büyük önem taşır. Bu nedenle klinik laboratuvarlar mümkün olan en ideal kalitede hizmet sunması beklenen sağlık merkezidir. Laboratuvar verileri, tıbbi karar verme sürecinde önemlidir ve tıbbi teşhislerin % 70'ini etkiler (Signorelli ve ark. 2015).

Laboratuvar verileri onaylanmış belli algoritmalar dahilinde yapılabilir. Algoritmalara uygun test istemi yapmak hem maliyet etkin çalışmamızı sağlarken hem de yanlış referans aralık üstü sonuçlarla karşılaşma ihtimalimizi düşürerek, gereksiz invaziv ve non-invaziv girişimlerin önüne geçer (Gion 2014).

2018 yılında Çin'de yapılan çok merkezli, retrospektif bir çalışmada, Pulmoner hastalığı olan hastalarda tümör belirteçlerinin uygun olmayan kullanımı ve maliyeti nasıl etkilediği araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 2706 vaka için toplam 1 299 344¥ (Çin Yuanı) maliyetle toplam 21 446 tümör belirteç test istemi tespit edildi. CEA + CYFRA21-1 standardına göre, bu istemlerin 16 956'sı (tüm tümör belirteç istemlerinin % 79.06'sı) uygun değildi ve 1 014 156 ¥ (Çin Yuanı) maliyetin % 12.00'si muayene, % 2.11'i ise yatış masraflarını oluşturmaktaydı (Zhang ve ark. 2018).

2007 yılında Türkiye'de Yılmaz ve arkadaşları Ankara Hastanesinde Serum tümör belirteç istemlerinin uygunluğunu araştırmışlar, çalışmaya katılan hastalar, laboratuvar veri tabanını kullanarak, Haziran-Ağustos 2004 arasında 3 aylık tümör belirteç istemlerinden tespit edilmiştir. Çalışmaya toplam 2249 hasta (1351 erkek, 898 kadın) ve 6570 tümör belirteç istemini dahil etmişlerdir. İstemlerin, CA 19-9 tümör belirteci için 1050 (% 16), CA 125 için 993 (% 15,1), PSA için 941 (% 14,3) ve fPSA için 921 (% 14)'ünü oluşturmaktadır. Ve diğer araştırılan CA 15-3 için 925 (% 14,1), AFP için 788 (% 12), CEA için 730 (% 11,1) ve AFP/βHCG için 222 (% 3,4) test istemi yapılmış olduğu tespit etmişlerdir. Bu çalışmaya göre Ankara hastanesinden 3 aylık periyotta en çok istem yapılan tümör belirteci % 16 oranla CA 19-9 tümör belirteci idi. CA 125 (% 15,1) ve PSA (% 14,3) diğer yaygın olarak istenen tümör belirteçleri idi. Üroloji (% 24) ve genel cerrahi

(% 16) bölümleri, PSA test istemlerinde dahil olduğu en çok tümör belirteç taleplerini gerçekleştirmiştir. AFP istemlerinin en yaygın nedeni, hepatit veya siroz hastalarının taranmasıydı. Postmenopozal kadınlardan CA 125 testinin sık istem yapıldığı belirlendi (Yılmaz ve ark. 2007).

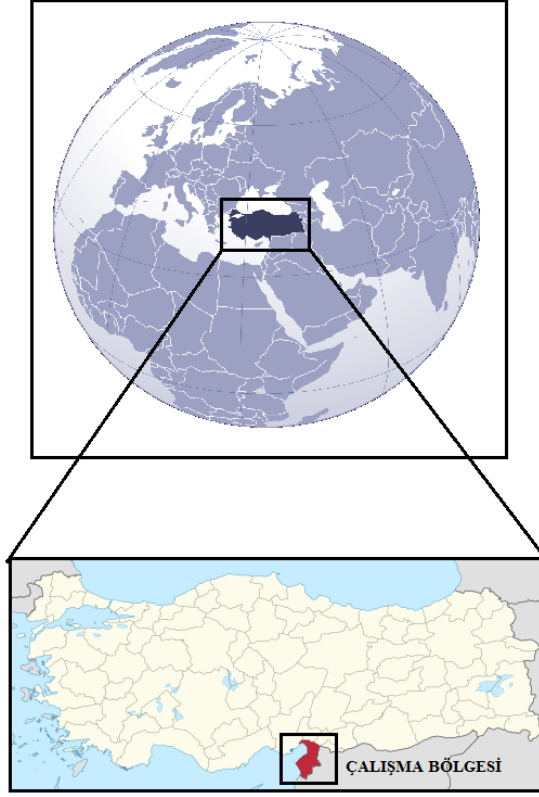
Janssens ve Wasser, hastane bilgi sistemindeki bir mesaj aracılığıyla, açık bir şekilde sık sık yapılan testlerin önlenmesine yönelik sınırlamalar gerektiren 44 test için uygunsuzluğu yönetmek için bilgisayarlı bir sistem uygulamıştır (Janssens ve Wasser 2013).

Benzer bir sistem, Howell ve arkadaşları tarafından (2014), kadınlarda uygunsuz Pap istemlerini (rahim ağzı kanserlerinin taramasında kullanılan bir test) engellemek için elektronik uyarılar üreten bir sistem geliştirilmiştir. Genel olarak, bu sistem, test istem sayılarını sırasıyla 21 yaş ve altında ki kişilerde % 2.7'den % 0.8'e ve 70 yaş ve üzeri yaşlılarda % 2,4'ten % 1,7'ye düşürmede etkili olmuştur (Howell ve ark 2014).

TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) Yıllara Göre Nüfus İstatistikleri verilerine göre; 2014 yılı Hatay Nüfusu 1 519 836, 2015 yılı Hatay Nüfusu 1 533 507 ve 2016 yılı Hatay Nüfusu 1 555 165 'dur. Hatay İli, TÜİK Nüfus istatistiklerine göre Türkiye'nin 13. Kalabalık şehridir. Türkiye 2018 Nüfusu 81 867 223 ve Hatay ilimiz Türkiye nüfusunun yaklaşık olarak %1.89'unu kapsamaktadır. Çalışma bölgemiz olan Hatay İl Sağlık Müdürlüğünden alınan 2017 yıl sonu verilerine göre Hatay İli Poliklinik ve Yatak Sayısı; Kamu'da 438 Poliklinik, Özel'de 281 Poliklinik, Üniversite'de 77 Poliklinik vardır. 2017 yılında Polikliniklerde muayene olan hasta sayısı ise; Kamu'da 6 926 578, Özel'de 1 723 703 ve Üniversite'de ise 486 472'dir. Bu verilere göre Hatay'da ki ayaktan sağlık hizmetlerine hastanemizin katkısı % 5,32 dir.

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi ise kampüs binasında 2014 yılında faaliyete girmiştir. Aylık yaklaşık 40 000 hastanın ayaktan, 1 700 hastanın yatarak tedavi gördüğü, 1 200 hastanın ameliyat edildiği hastanemizin 480 (440+40) yatak kapasitesi mevcuttur.

Hastanemiz, Hatay ilinde ki yaklaşık 1 575 226 nüfusun yanı sıra çevre il ve ilçelerdeki nüfusa da hizmet vermektedir. Özellikle Hatay ilinde yaşayan kayıtlı ve geçici koruma altındaki 380 000'i aşkın Suriyeli mülteciye sağlık hizmeti vermektedir



Şekil 5.1: Çalışma Bölgesinin Türkiye'de ki Konumu

Hastanemiz, İlimizin 3. Basamak hastanesi olup nüfusun yaklaşık % 8-10'nuna hizmet verdiğini düşünebiliriz.

Değerlendirmeye alınan testler, AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 popülasyonlar arası varyasyona uğrayabilen 5 adet serum tümör belirteçidir. Elde ettiğimiz verilerde istem yapılan birimler sırasıyla; Çocuk Hastalıkları, Dahiliye, Dahiliye Gastroenteroloji, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Genel Cerrahi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Tıbbi Onkoloji, Üroloji ve Diğer olarak altgruplarına ayrılmıştır.

Hastanemizin belirlemiş olduğu referans aralıklarına göre (Çizelge 4.1) elde edilen tümör belirteç test istemleri ayrı ayrı (AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125) referans aralık üstü ve referans aralıkta olarak alt gruplarına ayrılarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Tüm veriler incelendiğinde; Çizelge 'de görüleceği üzere en çok istem yapılan birimler Tıbbi onkoloji kliniğinden 8898 (% 37.0), Kadın Hastalıkları - Doğum kliniğinden 4344 (% 18.1) ve Dahiliye Gastroenteroloji kliniğinden 3815 (% 15,9) olduğu görülmektedir. Tıbbi Onkoloji'den yapılan 8898 istemin % 27.8 kadarı referans aralığın üzerindedir. Kadın Hastalıkları kliniğinden yapılan 4344 istemin referans aralık üstü çıkan oranı ise % 23.5 dur. Aynı şekilde, Dahiliye Gastroenteroloji kliniğinden üç yıl boyunca yapılan 3815 istem, % 27.5 kadarı referans aralık üstüdür. Bu sonuçlarla üç kliniğimizden yapılan istemlerin neredeyse her üç hastanın biri referans aralığın üzerinde olduğunu göstermektedir.

Çizelge 4.2'de görüleceği üzere 3 yıl içerisinde hastanemizde araştırdığımız tümör belirteçlerinden AFP belirteci için 6557 test istemi yapılmıştır. Bu istemlerin % 52.9'u Kadın ve % 47,1'i Erkek idi. İstemlerin yaklaşık % 48'i, 50 yaşın altında idi. 15 yaşın altında 92 istemin olduğu belirlendi. Şekil 4.3'te gösterildiği gibi bu istemlerin 2358'i yani tüm AFP istemlerinin yaklaşık % 35.9 'u referans aralığın (Çizelge 4.1) üstünde çıkmıştır. Bu da geri kalan % 64.1 oranında ki isteminin bize gereksiz olabileceğini düşündürmektedir.

Hastanemizin referans aralığına göre (Çizelge 4.1) AFP belirteci için test sonuçlarının en fazla referans aralık üstü çıkma oranı Kadın Hastalıkları kliniğinden 1 048 istemin 598 (% 57.06)'inin referans aralık üstü çıktığı belirlenmiştir. Dahiliye Gastroenteroloji bölümünden 1 993 istemden 679 (% 34.6)'u , Enfeksiyon Hastalıkları bölümünden 1 213 istemin 365 (% 30.09)'i ve Dahiliye kliniğinden ise 536 istemin 134 (% 25.5)'ü referans aralığın üzerindedir. Tıbbi Onkolojiden üç yıl boyunca istenen 287 AFP isteminin % 54.7 kadarı referans aralık üstü çıkmıştır. Bu veri analizi ile görüleceği üzere Kadın Hastalıkları ve Tıbbi onkoloji kliniğinin AFP için daha isabetli istem yaptığı görülmektedir. Ancak yine de bu referans aralık üstü çıkan sonuçlar hiçbir zaman bize kanser tanısı koymasına için yardımcı olmaz. Tümör belirteçleri nadiren tanısaldır ve primer kanser tanısı için biyopsinin yerini alamaz. Yükselmiş bir tümör belirteç sonucu her zaman

maligniteyi göstermez ve aksine referans aralığındaki bir sonuç mutlaka maligniteyi dışlamaz (Tietz 2018).

AFP yüksekliği ile görülen maligniteler hepatosellüler karsinom ve germ hücreli tümörlerdir. Diğer gastrointestinal sistem kanserlerinde de artmış düzeyler görülürse de 1000 ng/ml'yi aşmaz. Siroz ve hepatitli vakalarda 500 ng/ml'yi aşmayacak şekilde artabilir. Gebelikte AFP yükselir ve doğumdan sonra yetişkin seviyesine iner (Tietz 2018). AFP tümör belirteci hepatit ve siroz varlığında da yükselir. Hepatobiliyer hastalıklar (Karaciğer ve safra yolları hastalıkları) ve pnömoni (akciğer iltihaplanması) durumunda artar (Pekins ve ark 2003).

Bizde ki tüm ön tanılara baktığımızda AFP için en çok ön tanı Karaciğer Sirozu, Hepatit B, Hepatit C ve Gebelik durumunda istem yapılmış olup; bu da Karaciğer ile ilgili patolojilerde istenebilen AFP için doğru yaklaşım olduğunu gösterebilir. Aynı şekilde gebelikte konjenital anomali (Down sendromu, trizomi21 vb) riskini saptamada kullanılan ikili ve üçlü testin bir parametresi olduğundan AFP istenmektedir. Ama referans aralıkta çıkan sonuçlardaki ön tanıları karın ağrısı, diyabet, sistit, orşit, asit, ateş, gastro-özofajial reflü hastalığı ve epididimit olduğu gibi gelişigüzel olup, kanımızca uygunsuz amaçlar için istenmiştir, yorumunu kolaylıkla yapabiliriz.

Birleşik Krallık'taki Güney Batı Galler Kanser Merkezin'nde klinik onkoloji uzmanı baş araştırmacı Dr. Craig Barrington, “tanı için tümör belirteçlerinin uygunsuz kullanımı kaygıya yol açabilir, gereksiz tetkiklere yol açabilir, doğru tanıyı geciktirebilir ve maliyetleri artırabilir” şeklinde bir sonuca varmıştır. (Barrington 2017). Yapılan bu çalışmada çoklu tümör belirteç istemleri Galler'de Abertawe Bro Morgannwg Üniversitesi Sağlık Kurulu bünyesinde altı aylık süre içinde birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetleri (Özel ve devlet hastaneleri) bakımından iki haftada, bir hasta için birden fazla tümör belirteç istemi yapıldığı görülmüştür. Araştırmacılar, çoklu tümör belirteç istemleri olan kaç hastanın daha sonra kanser teşhisi konulduğunu ve belirteçlerin tanıya yardımcı olup olmadığını incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, 1747 tane tümör belirteç istemi yapıldığı belirlenmiştir. Bunlardan 297'sine (% 17) kanser teşhisi konulmuş, ancak sadece 35 hastada (% 2) tanı için tümör belirteci istemi katkı sağlamıştır (Barrington 2017). 985 tane çoklu tümör belirteç isteminden yalnızca 50 hastanın (% 5) kanser olduğu teşhis edildi ve tümör belirteçlerinin yalnızca 5 hastada (% 0.5) yararlı olarak kullanıldığı

sonucuna varılmıştır. İkinci basamak sağlık hizmetinden kaynaklanan 762 tane tümör belirteç testi isteminde ise 244 hastada (% 32) kansere rastlandı ve 30 hastada (% 4) tümör belirteci ile tanı konulmuştur. 12 aylık bir süre boyunca gereksiz yapılan testlerin maliyeti yaklaşık olarak 95.000 sterlinin üzerinde olduğu belirlenmiştir (Barrington 2017).

CEA tümör belirteci başlangıçta kolorektal kanserler için spesifik olduğu düşünülmüş olmasına rağmen daha sonra diğer bazı kanserlerde ve kanser dışı patolojik durumlarda da yüksek olabildiği saptanmıştır. Sigara içenlerde de içmeyenlere göre CEA'nın daha yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte CEA testi, hepatit, siroz, alkolik karaciğer hastalığı, tıkanma sarılığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, pankreatit, bronşit, amfizem, böbrek hastalığı olan bireylerde de yükselebilmektedir. Benign hastalıkla ilişkili yükselmeler ve CEA üretmeyen malign patolojiler nedeniyle CEA tanı ve tarama testi olarak kullanılmamaktadır (Tietz 2018).

Çizelge 4.2'de gösterildiği üzere 3 yıl içerisinde hastanemizde araştırdığımız tümör belirteçlerinden CEA belirteci için 6 139 test istemi yapılmış ve bu istemlerin % 67.2 'si Kadın, % 32.8 'i Erkek idi. İstemlerin % 30.2'si 50 yaşın altında idi. Şekil 4.5'te gösterildiği gibi 1106 istem yani tüm CEA istemlerinin yaklaşık % 18.0'i referans aralığın üstünde olduğu saptandı. Hastanemizin CEA istemlerinden referans aralık üstü çıkma oranları Tıbbi Onkoloji kliniğinden 3867 istemin 1106 (% 28.6)'si, Kadın Hastalıkları bölümünden 572 istemin 11 (% 1.92)'i, Dahiliye Gastroenteroloji bölümünden 564 istemden 76 (% 13.47)'si referans aralığın üstündedir. Dahiliye bölümünden 538 istemin 20 (% 3.71)'si ve Genel Cerrahi bölümünden 386 istemin 44 (% 11.39)'ü referans aralık üstü olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara bakıldığında CEA testi için en isabetli test isteminin Tıbbi Onkolojiden yapıldığı görülmektedir. Referans aralık üstü çıkan test istemleri ayrıntılı olarak incelendiğinde % 44.1'i Erkek, % 55.9'u Kadın olarak belirlendi.

Yılmaz ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı çalışmanın bir diğer sonuçlarına göre istemlerdeki en kritik sorun, bir veya iki tümör belirteci uygun istem olmalı iken bunun yerine tüm tümör belirteçleri talep edilmişti. Çünkü CA 125 Over kanseri izlenmesi için yapılan testlerdir. Bu nedenle erkeklerde istenemez. Kılavuzlar, çoğu tümör belirtecini yalnızca malignitesi olan hastaların izlenmesi için önermektedir (Gion ve ark 2017). Cinsiyete özgü maligniteler için bazı tümör belirteçleri kılavuzlar tarafından

önerilmektedir: PSA, sadece prostat kanseri tedavisi için erkeklerde endikedir (Gion ve ark 2017). CA 125, sadece kadınlarda, over ve endometrial malignitelerin takibi için önerilmektedir. CA 15-3 hem kadınlarda hem de erkeklerde meydana gelebilecek meme kanserinde (Gion ve ark 2017) önerilmektedir; Bununla birlikte, erkeklerde meme kanseri oluşumu çok nadir bir olaydır (Associazione Italiana Oncologia Medica 2015) (Yılmaz ve ark. 2007).

CA 15-3 tümör belirtecinin hastanemizden 3 yıl içerisinde istem yapılan sayılar incelendiğinde (Çizelge 4.2), 3 443 test istemi yapılmış ve bu istemlerin % 87.1 'i Kadın, % 12.9 'u Erkek idi. İstemlerin % 37.0'si 50 yaşın altında idi. Şekil 4.7'de gösterildiği gibi 646'sı hastanemizin belirlemiş olduğu referans aralığı (Çizelge 4.1) üstünde yani referans aralık üstü olduğu belirlendi.

Hastanemizin referans aralığına göre referans aralık üstü çıkma oranları en çok istem yapılan birimlere göre sırasıyla, Tıbbi Onkolojiden 1 717 istemin 444 (% 25.8)'ü, Kadın Hastalıkları bölümünden 665 istemin 46 (% 6.9)'sı, Dahiliye bölümünden 472 istemin 71 (% 15.04)'i ve Dahiliye Gastroenteroloji bölümünden 310 istemden 56 (% 18.06)'sı, referans aralık üstü olduğu tespit edildi.

Ve bir diğer araştırdığımız belirteçlerden olan CA 125 tümör belirteci Çizelge 4.2'de gösterildiği gibi hastanemizden 3 yıl içerisinde istem yapılan veriler incelendiğinde 3961 CA 125 test istemi yapılmış ve bu istemlerin % 88.4 'ü Kadın, % 11.6 'sı Erkek idi. İstemlerin % 42.7'si 50 yaşın altında idi. Şekil 4.11'de gösterildiği gibi tüm CA 125 istemlerinin 892 (% 22.51)'si hastanemizin belirlemiş olduğu referans aralığı (Çizelge 4.1) üstünde yani referans aralık üstü olduğu saptandı.

Hastanemizin referans aralığına göre referans aralık üstü çıkma oranları en çok istem yapılan birimlere göre sırasıyla, Tıbbi Onkolojiden 1 490 istemin 397 (% 26.6)'si, Kadın Hastalıkları bölümünden 1324 istemin 231 (% 17.4)'i, Dahiliye bölümünden 473 istemin 65 (% 13.7)'i ve Dahiliye Gastroenteroloji bölümünden 339 istemden 132 (% 38.9)'si, referans aralık üstü olduğu saptandı. Referans aralık üstü çıkan test istemleri ayrıntılı olarak incelendiğinde % 88.9'u Kadın, % 11.1 'i Erkek olarak belirlendi.

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bir diğer sonuçlarına göre, erkeklerde sadece 8 (% 0,01) vakaya karşılık CA 125 (% 16,6) ve % 26,6 CA 15-3 (erkeklerde meme

kanseri tanısı veya şüphe yok) istemi yapılmıştır. Kadın hastalarda da PSA ve fPSA için istem yapılmıştır. Ancak, CA 125 ve CA 15-3 istemlerinde ki cinsiyet hatası, PSA ve fPSA isteklerinden oldukça fazla çıkmıştır (Yılmaz ve ark. 2007).

Bizim çalışmamızda ise bu durum; Erkeklerde CA 15-3 ve CA 125 istemlerinin yapılmış olduğu belirlendi. Toplam 3443 CA 15-3 test isteminin 442 (%12.9)'si ve 3960 CA 125 test isteminin 458 (% 11.56)'i erkeklerde istem yapıldığı belirlendi. CA 15-3 testinin erkeklerde referans aralığın üstünde çıkanların ön tanıları incelendiğinde sadece 5 tanesinde Meme Malign Neoplazma rastlanıldı. Ve diğer erkeklerde referans aralık üstü çıkanların anemi, karaciğer ile ilgili hastalıklar gibi ön tanılarla istem yapıldığı belirlendi.

Bu cinsiyet hatasına bağlı yanlış kullanım basit kişisel hatalardan kaynaklanıyorsa, her bir tümör belirteç hata yüzdesi eşit veya benzer olmalıdır. Yanlış cinsiyette yapılan testlerin sayısı, bu belirteçlerin kullanımı ile ilgili daha fazla bilgi vermenin gerekliliğini göstermiştir (Gion 2016).

Mc Donnell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, erkeklerde CA 15-3 testi % 26 oranında ve CA 125 testi % 17 oranında istem yapılmış ve bu yüzdeler bizim çalışmamızla benzer çıkmıştır (McDonnell 2004).

Gion ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, uygunluğun bir göstergesi olarak kanser prevalansı verileriyle eşleştirilen tümör belirteçlerinin kullanım oranını incelemiştir. Yapılan bu çalışma, Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında yeni bir kanser tedavisine başlayan 760 hastada, İtalya'daki Vasto Romagna bölgesinde gözlemsel retrospektif bir analiz olarak yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek kullanım oranları bulunmuş ve bu durum tümör belirteçlerinin İtalya'da aşırı kullanıldığını düşündürmektedir (Gion ve ark. 2015).

CA 19-9 tümör belirtecinin hastanemizden 3 yıl içerisinde istem yapılan veriler incelendiğinde (Çizelge 4.2) 3 949 test istemi yapılmış ve bu istemlerin % 57.3 'i Kadın, % 42.7 'si Erkek idi. İstemlerin % 33.7'si 50 yaşın altında idi. Şekil 4.9'da gösterildiği gibi 3949 CA 19-9 isteminin 1020 (% 25.8)'si hastanemizin belirlemiş olduğu referans aralığı (Çizelge 4.1) üstünde yani referans aralık üstü olduğu saptandı. Hastanemizin referans aralığına göre referans aralık üstü çıkma oranları en çok istem yapılan birimlere göre sırasıyla, Tıbbi Onkolojiden 1537 istemin 556 (% 36.17)'sı, Kadın Hastalıkları

bölümünden 735 istemin 110 (% 14.96)'u, Dahiliye Gastroenteroloji bölümünden 609 istemin 207 (% 33.9)'si, Dahiliye bölümünden 561 istemden 60 (% 10.69)'ı ve Genel Cerrahi bölümünden 348 istemin 38 (%10.9)'i referans aralık üstü olduğu belirlendi. Referans aralık üstü çıkan 1 020 test istemi ayrıntılı olarak incelendiğinde % 48,92' si Kadın, % 51.08'i Erkek olarak belirlenmiştir.

Kılavuzlar en yoğun takip programlarında bile yılda maksimum 2 tümör belirteç testini önermektedir (Gion ve ark 2017). Aslında, metastatik hastalık için kemoterapi ile tedavi edilen hastaların izlenmesinde daha fazla sayıda test tekrarı meydana gelebilir. Bununla birlikte, klinik uygulamada metastatik kanserli ayaktan hasta sayısının nispeten düşük olması beklenmektedir (Gion ve ark 2017).

Tanı alan hastalarda prognoz sonucu önemlidir ve sonraki sonuçların değerlendirilebileceği temel çizgiyi sağlar. Tedavi ile ilgili kararlar sonuçlara bağlıysa, tümör belirteçleri sonuçları tekrarlanan örnek üzerinde doğrulanmalıdır. Tümör belirteçleri sonuçları her zaman mevcut bilgiler bağlamında yorumlanmalı ve diğer faktörlerin (örneğin, ilaç, analitik etkiler) muhtemel etkisi dikkatle değerlendirilmelidir (Tietz 2018).

Çizelge 4.3'te gösterilmekte olan 2013 yılında Gion ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tümör belirteçlerinin beklenen istem sayılarını belirlemek için bir algoritma geliştirilmiştir.

Çizelge 4.3: Beklenen tümör belirteç istem sayısını tahmin etmek için epidemiyolojik verilere dayalı algoritma (Gion 2013).

Tumor marker	Disease	Appropriate use mentioned in the guidelines	References	Algorithm
CA 15.3	Breast cancer	Initial work-up Long-term surveillance Monitoring of therapy for advanced disease	[1, 4, 15, 16]	Expected TM requests = (Prevalence × 2)
CA 125	Ovarian cancer	Screening in high-risk group Differential diagnosis Initial work-up Postoperative follow-up Long-term surveillance Monitoring of therapy for advanced disease	[1, 21–25]	Expected TM requests = (Prevalence × 2) + (Incidence of suspicious adnexal masses × 1)
	Endometrial cancer	Initial work-up Long-term surveillance Monitoring of therapy for advanced disease	[26, 27]	Expected TM requests = (Prevalence × 2)
CA19.9	Pancreatic cancer	Differential diagnosis Initial work-up Postoperative follow-up Long-term surveillance Monitoring of therapy for advanced disease	[3, 17–19]	Expected TM requests = (Prevalence × 12) + (Incidence of benign pancreatic disease × 1)
	Biliary tract and gallbladder cancers	Initial work-up	[20]	Expected TM requests = (Incidence × 1)

Çalışmamızda Çizelge 4.3'te gösterilen algoritma uygulanarak hastanemizde beklenen istem sayılarının bulunması amaçlandı. Globocan 2018'den alınan verilere göre çalışmamızda kullandığımız tümör belirteçleri ile ilişkisi 5 yıllık Türkiye kanser prevalansı Çizelge 4.4'te verilmiştir. Hastanemizin merkez laboratuvar tümör belirteç verileri ile Çizelge 4.3'te ki formüle göre beklenen prevalans ve uygun olmayan istem oranı hesaplandı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Merkez Laboratuvar Tümör Belirteç Verileri ile Beklenen Prevalans ve Uygun Olmayan İstem Oranı

Tümör Belirteci (İlişkili Kanser)	Formül	5 Yıllık Türkiye Prevalansı	Beklenen Prevalans	Hastanemizin Referans Aralık Üstü İstemleri	Uygun Olmayan İstem Oranı
AFP (Karaciğer Kanser)	Kadın-doğum ikili ve üçlü test + Germ hücreli + Hepatoselüler Ca	3 127	299	2358 (% 36)	% 64
CEA (Kolonrektal Kanser)	Kolonrektal Ca prevalans x 2	48 725	75	1106 (% 18)	% 82
CA 15-3 (Meme Kanser)	Meme Ca prevalans x 2	68 288	105	646 (% 19)	% 81
CA 19-9 (Pankreas Kanser)	(Pankreas Ca prevalans x12) + Bening pankreas hastalığı x 1	4 033	293	1020 (% 26)	% 74
CA 125 (Over Kanser)	(Ovarian Ca prevalans x 2) + Adneksial kitle x 1	9 901	200	892 (% 23)	% 77

2018 Globocan verilerine göre Türkiye Nüfusu 81 916 866'dır. 2017 TÜİK verilerine göre Hatay Nüfusu 1 575 226'dur. Hatay, Türkiye'de % 1.92'lik bir orana sahiptir. Bizim hastanemiz ise Hatay ilinde ki sağlık kuruluşları arasında % 4'lük bir orana sahiptir. Çizelge 4.3'e göre ön tanı kriterleri, Türkiye'nin 5 yıllık prevalansı (Globocan

2018) ve Hatay il nüfusu oranlanarak Çizelge 4.4'te hastanemize ait beklenen prevalans değerleri ortaya çıkartıldı.

Tüm bunlar göz önüne alınarak Çizelge 4.4'te verilmekte olan AFP tümör belirteci için beklenen prevelans 299 olarak hesaplandı. Bizim istemlerimizde ki referans aralığı üstü çıkma sayısı 2358 (% 36) olarak belirlendi. Yani beklenen prevalansın çok üstünde bir referans aralık üstü sonuç bulunmaktadır. Çizelge 2.5 ve Çizelge 2.6'da belirtilen kılavuzların önerilerine göre AFP belirteci Primer hepatosellüler karsinom, hepatoblastoma ve germ hücre tümörlerinin teşhisi ve izlenmesi ve Germ hücreli tümörlerin prognozunda istenmelidir. Bizde ki referans aralık üstü çıkan AFP test istemleri ayrıntılı olarak incelendiğinde % 40.5'i Erkek, % 59.5'i Kadın olarak belirlenmiştir. Referans aralık üstü sonuçların sadece 53 (% 2.25)'ünün ön tanısında Malign Neoplazma rastlanılmıştır. Ve bu malign neoplazmların sadece 22 (% 0.93)'si kılavuzların önerisi olan karaciğer malign neoplazm ön tanısıyla istenmiştir. Hepatosellüler karsinomun için Hepatit B ve C virüsü ve siroz risk faktörleridir. Bizde ki referans aralık üstü sonuçların ön tanıları incelendiğinde 874 (%37.06)'ü hepatit ve 52 (% 2.20)'si siroz ön tanılarıyla istem yapıldığı tespit edildi. Diğer referans aralık üstü çıkan 2 358 sonuç arasından 370 (% 15.6)'i gebelik durumunda, yaklaşık % 4'ü ise karaciğer ile ilgili hastalık durumunda istem yapıldığı saptandı.

CEA tümör belirteci için beklenen prevelans 75 olarak hesaplandı (Çizelge 4.4). Bizim istemlerimizde ki referans aralığı üstü çıkma sayısı 1106 (% 18) olarak belirlendi. Beklenen prevalansın çok üstünde bir referans aralık üstü sonuç bulunmaktadır. Çizelge 2.5 ve Çizelge 2.6'da görüldüğü üzere kılavuzların önerilerine göre CEA belirteci Kolorektal adenokarsinomları izlenmesi için istenmelidir. Bizde ki CEA ön tanıları incelendiğinde yalnızca yaklaşık % 7.18'inin kolorektal adenokarsinom olduğu görülmektedir. Diğer CEA ön tanılarına bakıldığında yaklaşık olarak % 42'sinde Malign ve Benign neoplazma rastlanılmış ama bunların içinde Meme, Over, Serviks Uteri, Akciğer gibi Malign neoplazm ön tanılarına rastlanıldı. Geri kalan tüm tüm istemler ise karın ağrısı, baş ağrısı, anemi, hipertansiyon, diyabet, assit ve reflü gibi ön tanılarla kılavuzlar doğrultusunda gereksiz istem yapıldığı belirlendi.

Çizelge 4.4'te verilmekte olan CA 15-3 tümör belirteci için beklenen prevelans 105 olarak hesaplandı. Bizim istemlerimizde ki referans aralığı üstü çıkma sayısı 646 (% 19) olarak belirlendi. Beklenen prevalansın çok üstünde bir referans aralık üstü sonuç

bulunmaktadır. Referans aralık üstü çıkan test istemleri ayrıntılı olarak incelendiğinde % 89.06' sı Kadın, % 10.94'ü Erkek olarak belirlenmiştir. Çizelge 2.5 ve Çizelge 2.6'da görüldüğü üzere kılavuzların önerilerine göre CA 15-3 belirteci meme kanserini izlenmesi için istenmelidir. Bizde ki CA 15-3 ön tanıları incelendiğinde yaklaşık % 38.5'i meme malign neoplazm olduğu görülmektedir. Ve yaklaşık % 9.36'sı over, serviks uteri, pankreas, safra kesesi, akciğer, mesane gibi diğer malign neoplazm ön tanısıyla istem yapıldığı belirlendi. Geri kalan tüm istemler ise bulantı ve kusma, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, kırgınlık ve yorgunluk, anemi, hipertansiyon, diyabet, assit ve reflü gibi ön tanımlarla kılavuzlar doğrultusunda gereksiz istem yapıldığını düşündürmektedir.

CA 19-9 tümör belirteci için ise beklenen prevalans 293 olarak hesaplandı (Çizelge 4.4). Bizim istemlerimizde ki referans aralığı üstü çıkma sayısı 1020 (% 26) olarak belirlendi. Beklenen prevalansın çok üstünde bir referans aralık üstü sonuç bulunmaktadır. Çizelge 2.5 ve Çizelge 2.6'da görüldüğü üzere kılavuzların önerilerine göre CA 19-9 belirteci Küratif rezeksiyon sonrası pankreatik karsinom takibinde istenmelidir. Bizde ki CA 19-9 ön tanıları incelendiğinde yalnızca 104 tanesi yani tüm CA 19-9 istemlerinin % 2,63'ünün ön tanısında Pankreas Malign Neoplazma rastlanıldı. Ve yaklaşık % 13.84'ü mide, akciğer, meme, over, kolon ve rektum malign neoplazm ön tanısıyla istem yapıldığı belirlendi. Geri kalan tüm istemler ise bulantı ve kusma, endometrioz, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, kırgınlık ve yorgunluk, anemi, hipertansiyon, diyabet, reflü, vajinit, vulvit ve vulvovajinit gibi ön tanımlarla kılavuzlarında belirtmiş olduğu öneriler doğrultusunda gereksiz istem yapıldığı görülmektedir.

Çizelge 4.4'te verilmekte olan CA 125 tümör belirteci için beklenen prevalans ise 200 olarak hesaplandı. Bizim istemlerimizde ki referans aralığı üstü çıkma sayısı 892 (% 23) olarak belirlendi. Beklenen prevalansın çok üstünde bir referans aralık üstü sonuç bulunmaktadır. Çizelge 2.5 ve Çizelge 2.6'da görüldüğü üzere kılavuzların önerilerine göre CA 125 belirteci Over karsinomunun izlenmesi ve Over karsinomu olan hastalarda "Malignite Risk İndeksi" (RMI) tayini için istenmelidir. Bizde ki CA 125 ön tanıları incelendiğinde tüm istemlerin yalnızca 432 (% 10.9) 'si Over Malign Neoplazm olduğu görülmektedir. İstemlerin 232 (% 5.85)'i Over Kisti ön tanısıyla istendiği saptandı. Ve yaklaşık % 26.3'ü serviks uteri, korpus uteri, endometrium, kolon, rektum, pankreas, safra kesesi, akciğer gibi diğer malign neoplazm ön tanısıyla istem yapıldığı belirlendi. Geri

kalan tüm istemler ise ağrı, bulantı ve kusma, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, anemi, hipertansiyon, diyabet, reflü, kadın infertilitesi (kısırlık), kalp yetmezliği ve karaciğer hastalıkları gibi ön tanılarla kılavuzlar doğrultusunda gereksiz istem yapıldığını düşündürmektedir.

Bizim çalışmamıza referans nitelikte olan Gion'un yaptığı bir çalışmada CA15-3, CA19-9 ve CA 125 test istemlerinin teorik olarak, 2 bilinen bir İtalya bölgesinde (Veneto ve Toskana) malignitelerin epidemiyolojisine göre belirli bir zaman aralığı (1 yıl) boyunca gerçekte talep edilen tümör belirteç sayısı ile bölgesel ölçekteki beklenen tümör belirteç sayısı ile karşılaştırılmıştır (Çizelge ,Çizelge ,Çizelge).

Çizelge 4.5: Meme kanseri için beklenene karşı gözlenen CA 15-3 istemleri (Gion 2013)

Region	Estimated number of prevalent cases	Expected CA15.3	Observed CA15.3	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	47,311	94,622	88,132	-6.9
Tuscany	35,196	70,392	95,526	+35.7

Çizelge 4.6: Pankreas (PC) ve safra yolu ve safra kesesi kanserleri (GC) için beklenene karşı gözlenen CA 19-9 istemleri (Gion 2013)

Region	Estimated number of prevalent/incident cases	Expected CA19.9	Observed CA19.9	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	1318 (868 PC+450 GC)	10,867	121,991	+1022.6
Tuscany	937 (672 PC+265 GC)	8328	161,779	+1842.6

Çizelge 4.7: Over (OC), endometrial kanser (EC) ve şüpheli adneksiyal kitleler (AM) için beklenene karşı gözlenen CA125 istemleri (Gion 2013)

Region	Estimated number of prevalent/incident cases	Expected CA125	Observed CA 125	Delta% (Obs-Exp)/Exp*100
Veneto	42,451 (2927 OC+7705 EC+31,819 AM)	53,083	75,932	+43.0
Tuscany	34,854 (2916 OC+6843 EC+25,095 AM)	44,613	103,025	+130.9

Beklenen sayıda test istemi, farklı klinik senaryolarda kılavuzlar tarafından önerilen tümör belirteçleri, incelenen hastalıkların (meme, pankreas ve safra yolları, yumurtalık ve endometriyum karsinomaları) prevalans veya insidans değerleriyle karşılaştırarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada oluşturulan model, muhtemelen uygunsuz kullanımla ilişkili olan beklenenden yüksek tümör belirteç test istem oranlarının gösterilmesinde etkili olmuştur (Gion 2013).

Hastanemizin tümör belirteç istem sayılarına bakıldığında Hatay ilinin prevalansı ile kıyaslısak çok yüksek bir oranda test istemi yapıldığını görmekteyiz. Bu tümör

belirteçler istemleri detaylı incelendiğinde ağrı, bulantı ve kusma, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, anemi, hipertansiyon, diyabet, reflü, kadın infertilitesi (kısırlık) gibi kansere neden olamayacak kadar basit tanımlarla hastalardan test istendiği açıkça görülmektedir. Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda hastanemizde yüksek oranda uygun olmayan tümör belirteç test istemi yapıldığını söyleyebiliriz.

Bu sonuçlara göre, tümör belirteçlerinin kanıta dayalı kullanımı için klinik personelin eğitiminin gerekli olduğu fikrini desteklemektedir. Bu eğitim süreci için tümör belirteçlerinin uygun kullanımı ile ilgili önerileri içeren açık klinik kılavuzlar yararlı olabilir. Dikkatli denetim çalışmaları, bu kılavuzların kanıta dayalı laboratuvar tıbbi uygulamaları üzerindeki etkisini belirlemek için de yararlıdır.

Uygunsuz istem, önemli derecede bir tıbbi kaynak kaybıdır, ancak etkili ve kontrollü tıbbi harcamalarla bu oran önemli ölçüde azaltılabilir. Klinik yol, tıbbi olarak etkili olabilirken, makul bir ödeme türü de maliyeti kontrol etmek için önemli bir araçtır (von Bothmer ve Fridlund 2005).

6. SONUÇ

Bu çalışma, tümör belirteç test istemlerinin kullanımı, bir sembolik örnek olarak algılanabilir ve uygunluk için önderlik edecek bir çalışmayı temsil edebilir.

Tümör Belirteçleri Özete;

1. Türkiye ve Dünya'da kanser vakaları ve ölüm oranlarının arttığı açıktır. Laboratuvar verilerinde kanser ve diğer hastalık tanılarına oldukça katkı sağladığı belirgindir. Fakat bu durum laboratuvar testlerinin gereğinden fazla istenerek, zaman zaman tanı koymada kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bu durum maddi ve manevi sıkıntılara yol açmaktadır.
2. CEA, AFP, Ca 15-3, Ca 125, Ca 19-9'u kapsayan retrospektif çalışmamızda, literatüre uygun yüksek oranda uygunsuz test istemi olduğu görüldü.
3. Tümör belirteçlerinin en fazla, Tıbbi Onkoloji (%37.0), Kadın ve Doğum (%18.1), Dahiliye- Gastroenteroloji (15.9) kliniklerinden istendiği belirlendi.
4. Çalışmamızda, sonuçlardan referans aralık üstü çıkma oranının en çok Tıbbi Onkoloji (%27.5) ve Dahiliye kliniklerinden(% 27.8) yapılan istemlerde olduğu görüldü. Tüm istemler dikkate alındığında referans aralık üstü lik oranı %15'lerin altında idi.
5. Gereksiz ve referans aralıkta sonuç tanılarının ise, karın ağrısı, baş ağrısı, anemi, hipertansiyon, diyabet, asit ve reflü gibi ilgisiz durumlar olduğu gözlemlendi.
6. Sonuçlarımıza bakıldığında % 65 – 80 arasında uygunsuz istem olduğu görüldü. Bu durumun indirekt olarak hastanenin diğer masraflarını da arttıracığı açıktır.
7. Hastane masraflarının artmasının yanında uygunsuz istemlerin yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği gerçektir. Bu durumda hasta ve yakınının psikolojisini ve sosyal yapısını derinden etkileyebilecektir.
8. Çalışmamızdan çıkan sonuç olarak sağlık çalışanı ve hasta-yakınlarına ciddi bir eğitim gerekliliği görülmektedir. Sağlık bakanlığının bu yönde program düzenlenmesi gerekebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS.** Production of embryonic alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. *Transplantation*. **1963**; 1:174-80.
2. **Alexander B.** Reducing healthcare costs through appropriate test utilization. *Critical Values* **2012**; 5: 6-8.
3. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2015. American Cancer Society; 2015.)
4. **Andren-Sandberg A.** CA 50 and CA 19-9 in serum as tumor markers for pancreatic cancer: a review of the literature. *Acta chirurgica Scandinavica Supplementum*. **1989**;549:75-81.
5. **Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas.** Tümör markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Phledelphia, USA, 4th edd. 2000: 522-36.
6. **Arioli D, Pipino M, Boldrini E, Amateis E, Cristani A, Ventura P,** et al. Tumour markers in internal medicine: a low-cost test or an unnecessary expense? A retrospective study based on appropriateness. *Intern Emerg Med* **2007**;2:88–94.
7. **Avunduk C.** Hepatocellular Cancer. Gastroenteroloji El Kitabı, İstanbul Güneş Tıp Kitapevleri Ltd. Şti, **2013**;4:s:455-6.
8. **Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Gimenez N.** CEA in staging and followup of patients with solid tumors, *Tumour Biol*. **1995**;16.32e41.].
9. **Beckmann KR, Melzer-Lange MD, Gorelick MH.** Emergency department management of sexually transmitted infections in US adolescents: results from the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey. *Ann Emerg Med*. **2004**;43:333-338
10. **Bence Jones H.** On a new substance occurring in the urine of a patient with Mollities Ossium. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **1848**;138:55–62.
11. **Bieglmayer C, Szepesi T, Kopp B, Hoffmann G, Petrik W.** ve ark. CA 15–3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin- like alycoproteins. *Tumour Biol* 1991; 12(3): 138-148.
12. **Buttner J.** Clinical chemistry as scientific discipline: historical perspectives. *Clin Chim Acta* **1994**;232:1-9.
13. **Buttner J.** The origin of clinical laboratories. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **1992**;30:585-93.
14. **Callen JL, Westbrook JL, Georgiou A,** et al. Failure to follow-up testresults for ambulatory patients: a systematic review. *J Gen InternMed* **2012**;27:1334–48.
15. **Caraway WT.** The scientific development of clinical chemistry to **1948**. *Clin Chem* 1973;19:373-83.
16. **Chan DW, Schwartz MK.** Tumor markers: Introduction and general principles. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al., editors. Tumor markers Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. *Washington DC: AACC Press; 2002*. p. 9–17.
17. **Check W.** Powering down on excessive test use. *CAP Today*. **2013**;27
18. **Chedd G.** Nobel prizes for antibody structures. *New Sci* **1972**;56:142–3
19. **Cheung KL, Graves CR, Robertson JF.** Tumour marker measurements in the diagnosis and monitoring of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:91-102.
20. **Chu KH, Waghlikar AS, Greenslade JH, O'Dwyer JA, Brown AF.** Sustained reductions in emergency department laboratory test orders: impact of a simple intervention. *Postgrad Med J* **2013**;89:566–71.
21. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control, Amitava Dasgupta, Amer Wahed, **2014**.
22. **Coley NG.** Medical chemists and the origins of clinical chemistry in Britain (circa 1750-1850). *Clin Chem* **2004**;50:961-72
23. **Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D,** et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*. **2006**:p.513-23.

24. **Daar AS and Aluwihare A.** Surgery of advanced disease and late presentation. In P. Morris and W. Wood (Eds), Oxford Textbook of Surgery 2nd Edition, 2000, (p3375). Oxford;Oxford University Press
25. **Dasgupta A, Sepulveda J.** Accurate Results In The Clinical Laboratorya Guide To Error Detection And Correction. *Elsevier Inc.* **2013**
26. **Diamandis EP.** Cancer biomarkers: can we turn recent failures into success? *J Natl Cancer Inst* **2010**;102: 1462–7
27. **Duffy MJ, Crown J.** Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2014**;51:30–45.
28. **Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R, Haglund C, Holubec VL,** et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* **2010**;21(3):441-7.
29. **Duffy MJ.** CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Annals of clinical biochemistry.* **1998**;35 (Pt 3):364-70.
30. **Duffy MJ.** Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47:624-630.
31. **Dziadek M,** Adamson E. Localization and synthesis of alpha-fetoprotein in postimplantation mouse embryos. *J Embryol Exp Morphol* **1978**;43:289-313.
32. **Feldman LS, Shihab HM, Thiemann D, Yeh HC, ArdolinoM,Mandell S,** et al. Impact of providing fee data on laboratory test ordering: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med* **2013**;173:903–8.
33. **Forsman RW.** Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem.* **1996**; 42:813-816.
34. **Gion M, Franceschini R, Rosin C, Trevisiol C, Peloso L,** et al. An epidemiology-based model to estimate the rate of inappropriateness of tumor marker requests. *Clin Chem Lab Med.* **2014**; 52(6): 889–897
35. **Gion M, Peloso L, Trevisiol C, Squarcina E, Zappa M,** et al. An epidemiology-based model as a tool to monitor the outbreak of inappropriateness in tumor marker requests: a National scale study DOI 10.1515/cclm-2015-0329 Received April 8, 2015; accepted July 15, 2015
36. **Gion M, Rampazzo A, Mione R, Bruscaignin G.** Cost/ effectiveness ratio of carcinoembryonic antigen – importance of adequacy of routine requests of tumour markers. *Int J Biol Markers* **1992**;7:179–8
37. **Gold P, Freedman SO.** Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med.* **1965** Sep 1;122(3):467-81.
38. **Gold P, Freeman SO.** Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* **1965**;121:439-62.
39. **Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S,** et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* **2007**;25:5287–312.
40. **Hayes DF, Bast RC, Desch CE, Fritsche H, Jr.,** ve ark. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1456-1466. 89
41. **Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL.** Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22:5-19; discussion 19-21.
42. **Henry NL, Hayes DF.** Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. *Oncologist* **2006**;11:541–52
43. **Janssens PM, Wasser G.** Managing laboratory test ordering through test frequency filtering. *Clin Chem Lab Med* **2013**;51:1207–15.
44. **Keleş M.** Tümör Belirteç Testlerinin Analitik Performans Değerlendirmesinde Ölçüm Belirsizliği ve İzin Verilebilir Limitleri. Uzmanlık Tezi, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara, **2017**
45. **Kim JY, Dzik WH, Dighe AS,** Lewandrowski KB. Utilization management in a large urban academic medical center: a 10-year experience. *Am J Clin Pathol.* **2011**;135(1):108-118.
46. **Klug TL, Bast RC, Niloff JM,** et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* **1984**;44:1048-53.
47. **Kohler G, Milstein C.** Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256: 495–7

48. **Konstantopoulos K, Thomas SN.** Cancer cells in transit:the vascular interactions of tumor cells. *Annu Rev Biomed Eng* **2009**;11:177–202.
49. **Lai Q, Melandro F, Pinheiro R, Donfrancesco A.** Alpha-Fetoprotein and Novel Tumor Biomarkers as Predictors of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Surgery: A Brilliant Star Raises Again, *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Hepatology Volume* **2012**, Article ID 893103, 9 pages
50. **Lang T.** Laboratory demand management of repetitive testing--time for harmonisation and an evidenced based approach. *Clin Chem Lab Med.* **2013** Jun;51(6):1139-40.
51. **Liang BA, Mackey T.** Direct-to-consumer advertising with interactive internet media: global regulation and public health issues. *JAMA* **2011**;305:824-5.
52. **Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N,** et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* **2006**;24:5313–27.
53. **Mani N.** The historical background of clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* **1981**;19:311-22
54. **Massa I, Nanni O, Guidoboni M, Frassmeti G, Rocca A** et al.. Appropriate use of tumour biomarkers for treatment with innovative drugs: A retrospective study. Received January 2, 2015; Accepted September 15, 2015 DOI: 10.3892/ol.2015.3967
55. **May TA, Clancy M, Critchfield J, Ebeling F, Enriquez A,** et al. Reducing Unnecessary Inpatient Laboratory Testing in a Teaching Hospital. *Am J Clin Pathol.* **2006** Aug 1;126(2):200–6.
56. **Mizejewski GJ.** Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* **2001**;226:377-408.
57. **Mizejewski GJ.** Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development. *Exp Biol Med* **2004**;229:439-63)
58. **Modified from Roulston JE, Leonard RCF.** Serological tumour markers. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1993
59. **Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, Adeli K, Ceriotti F, et al.** Reference information for the clinical laboratory. In: Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, editors. **Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.** 6th Ed. St. Louis (MO): Elsevier; **2018.** p. 1778.
60. **Nahon JL, Tratner I, Poliard A, Presse F, Poiret M,** et al. Albumin and alpha- fetoprotein gene expression in various nonhepatic rat tissues, *J Biol Chem* **1988**;263:11436-42.
61. **Newlands ES.** Presentation and management of persistent gestational trophoblastic disease and gestational trophoblastic tumours in the UK. In: *Hancock WF, Newlands ES, Berkowitz RS,* editors. Gestational trophoblastic disease. London: Chapman and Hall; **1997.** p. 143–58.
62. **Onat T, Emerk K, Sözmen EY.** (2002). **İnsan biyokimyası.** Palme yayıncılık, 666.
63. **Rosenfeld L.** Clinical chemistry since 1800: growth and development. *Clin Chem* **2002**;48:186-97.
64. **Sagi-Dain L, Lavie O, Auslander R, Sagi S.** CA 19-9 in evaluation of adnexal mass: retrospective cohort analysis and review of the literature. *The International journal of biological markers.* **2015**:0.
65. **Salinas M, López-Garrigós M, Asencio A, Batlle E, Minguez M,** et al. Strategy to improve the request of uric acid in primary care: preliminary results and evaluation through process and outcome appropriateness indicators. *Clin Biochem* **2014**;47: 467–70
66. **Scambia G** et al., CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology,* **1988**; **45**(3): p. 263-267.
67. **Schwartz MK.** Laboratory aids to diagnosis—enzymes. *Cancer* **1976**;37:542–8
68. **Sell S,** editor. Serological cancer markers. New Jersey: *Humana Press*; **1992.** ISBN 978-1-46120401-5
69. **Signorelli H, Straseski JA, Genzen JR, Walker BS, Jackson BR,** et al. Benchmarking to Identify Practice Variation in Test Ordering: A Potential Tool for Utilization Management. *Lab Med.* **2015** Fall;46(4):356-64.
70. **Skates SJ, Gillette MA, LaBaer J,** et al. Statistical design for biospecimen cohort size in proteomics-based biomarker discovery and verification studies. *J Proteome Res* **2013**;12: 5383–94.
71. **Smellie WS.** Demand management and test request rationalization. *Ann Clin Biochem* **2012**;49:323-36.
72. **Srinivas PR, Kramer BS, Srivastava S.** Trends in biomarker research for cancer detection. *Lancet Oncol.* **2001** Nov;2(11):698-704.
73. **Srivastava S, Gopal-Srivastava R.** Biomarkers in cancer screening: a public health perspective. *J Nutr.* **2002** Aug;132(8 Suppl):2471S-2475S.
74. **Steinberg W.** The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *The American journal of gastroenterology.* **1990**;85(4):350-5.

75. **Sturgeon C.** Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem* **2002**;48:1151–9
76. **Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofmann BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K,** et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines for use of tumor markers in liver, bladder, cervical, and gastric cancers. *Clin Chem* **2010**;56:e1–48.
77. **Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N,** et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* **2008**;54:e11–79.
78. **Tatarinov YS.** Detection of embryospecific alpha-globulin in serum of patients with primary liver cancer. In: 1st All-Union Biochem Congress Abstract Book. *Moscow – Leningrad*; **1963**. p.274.
79. The National Academy of Clinical Biochemistry, Laboratory Medicine Practice Guidelines Use Of Tumor Markers In Clinical Practice: Quality Requirements, American Association for Clinical Chemistry, **2009**
80. **Thomas SN, Tong Z, Stebe KJ,** Konstantopoulos K. Identification, characterization and utilization of tumor cell selectin ligands in the design of colon cancer diagnostics. *Biorheology* **2009**;46(3):207–25.
81. **Thomas SN, Zhu F, Schnaar RL, Alves CS, Konstantopoulos K.** Carcinoembryonic antigen and CD44 variant isoforms cooperate to mediate colon carcinoma cell adhesion to E- and L-selectin in shear flow. *J Biol Chem* **2008**;283(June (23)):15647–55.
82. **Thomson D.** The carcinoembryonic antigen (CEA) radioimmunoassay. *Proc R Soc Med.* **1972 Jul**;65(7):635-6
83. **Tondini C, Hayes DF, Gelman R, Henderson IC, Kufe DW.** Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48:4107-4112.
84. **Tyner AL, Godbout R, Compton RS, Tilghman SM.** The ontogeny of alphafetoprotein gene expression in the mouse gastrointestinal tract. *J Cell Biol* **1990**;110:915-27.
85. United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence. Women should be offered a blood test for ovarian cancer. NICE guidance 2011-04-27, Women Should Be Offered Blood Test Retrieved April 2012. Available at: <https://www.nice.org.uk/news>
86. **Verstappen WH, van der Weijden T, Sijbrandij J, Smeele I,** et al. Effect of a practice-based strategy on test ordering performance of primary care physicians: a randomized trial. *JAMA* **2003**;289:2407–12.
87. **von Bothmer MI , Fridlund B .** Gender differences in health habits and in motivation for a healthy lifestyle among Swedish university students. *Nurs Health Sci* 2005;7:107–18.doi:10.1111/j.1442-2018.2005.00227.x Cross Ref PubMed Google Scholar
88. **Waldron JL, Ford C, Dobie D, Danks G, Humphrey R,** et al. An automated minimum retest interval rejection rule reduces repeat CRP workload and expenditure, and influences clinician-requesting behaviour. *J Clin Pathol* **2014**;67:731–3.
89. **Yılmaz G, Yılmaz FM, Senes M, Yücel D.** Tumor marker requests in a general teaching Turkish hospital. *Indian J Clin Biochem.* 2007 Mar;22(1):52-6. doi: 10.1007/BF02912881.
90. **Young GP, Symonds EL, Allison JE,** et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT Revolution. *Dig Dis Sci* **2015**;60: 609–22.
91. **Zhang Z.** Combining multiple biomarkers in clinical diagnostics: A review of methods and issues. In: Diamandis EP, Fritsche HR, Lilja H, et al., editors. Tumor markers: Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. *Washington D.C.:* AACC Press; **2002**. p. 133–9.
92. **Zhang H, Song Y, Zhang X, Hu J, Yuan S, Ma J.** Extent and cost of inappropriate use of tumour markers in patients with pulmonary disease: a multicentre retrospective study in Shanghai, China. *BMJ Open.* **2018** Feb 28;8(2):e019051. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019051.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

14/02/2017 tarihli KARAR-14 Mustafa Kemal Üniversitesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Abdullah ARPACI'nın "Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Laboratuvar verileri ile tümör belirteçlerinin retrospektif karşılaştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurullara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında İskenderun'da doğdu. 2010 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı ve 2014 yılında mezun oldu. 2014 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.

