

PAPER DETAILS

TITLE: CA 19-9 Ölçümünde Heterofil Antikor Interferansi: Bir Olgu Sunumu

AUTHORS: Erdem ÇOKLUK,Fatima Betül TUNCER,Mehmet Ramazan SEKEROGLU,Ceyhun

GÖZÜKARA,Süret AGAÇ,Sezen Irmak GÖZÜKARA

PAGES: 558-564

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/807369>

Heterofil Antikor İnterferansının CA 19-9 Ölçümüne Etkisi: Bir Olgu Sunumu

Effect of Heterophyll Antibody Interference on CA 19-9 Measurement: A Case Report

Erdem Çokluk¹, Fatma Betül Tuncer¹, M. Ramazan Şekeroğlu¹, Ceyhun Gözükara²,
Süret Ağaç¹, Sezen Irmak Gözükara¹,

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH –Sakarya

² Sakarya Halk Sağlığı Laboratuvarı – Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Erdem Çokluk

Korucuk Mah. Konuralp Bulvarı No:81 54290 Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi EAH Adapazarı/ Sakarya

T: +90 506 497 1615 E-mail: erdemcokluk205@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 06.09.2019

Orcid:

Erdem Çokluk <https://orcid.org/0000-0002-6205-5109>

Fatma Betül Tuncer <https://orcid.org/0000-0002-4034-4188>

M. Ramazan Şekeroğlu <https://orcid.org/0000-0001-8383-6740>

Ceyhun Gözükara <https://orcid.org/0000-0002-5343-8044>

Süret Ağaç <https://orcid.org/0000-0002-6391-9490>

Sezen Irmak Gözükara <https://orcid.org/0000-0002-4825-4611>

Öz

Serum karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) tümör ilişkili glikosfingolipid yapıda bir antijendir. CA 19-9 ölçümüne yönelik uluslararası standart bir yöntem yoktur. İmmunoassay ölçümlerde, plazma proteinler, heterofil antikorlar, hemoliz, ilaç metabolitleri gibi etkenler interferansa neden olabilirler. Bu yüzden farklı ölçümlerde farklı tetkik sonuçları elde edilmesi olasıdır. Ancak tedavi sonrası kür elde edilmiş serum CA 19-9 düzeylerinin tedavi öncesine göre azalması hastanın takibi için anlamlıdır. Bu olgu sunumunda, serviks uterusinin malign neoplazmi tanısı ile tedavi olan ve tedavi sonrası laboratuvarımızda serum CA 19-9 seviyesi kliniği ile uyumsuz olarak yüksek ölçülen bir hasta irdelenmiştir. Hastada olası heterofil antikor interferansı düşünülmüş ve bunu saptamak için, hastadan tekrar numune alınarak heterofil antikor blokan tüp (HBT) ile serum CA 19-9 ölçümü tekrarlanmıştır. Tekrarlanan bu ölçümde CA 19-9 seviyesi bu kez hastanın kliniği ile uyumlu olarak düşük seviyede tespit edilmiştir. Bu bulgu, immunoassay ölçümlerde klinikle uyumsuz sonuç elde edildiğinde; heterofil antikorlardan kaynaklanabilecek interferansın akıldan tutulması gerektiğini göstermiştir. (*Sakarya Tıp Dergisi* 2019, 9(3):558-564)

Anahtar
Kelimeler

CA 19-9; Heterofil antikor; İnterferans; Tümör belirteçleri

Abstract

Serum carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is a tumor-associated glycosphingolipid antigen. There is no international standard method for CA 19-9 measurement. In immunoassay measurements, factors such as plasma proteins, heterophile antibodies, hemolysis, drug metabolites may cause interference. Therefore, it is possible to obtain different test results at different measurements. However, if cure was achieved after treatment, decrease in serum levels of CA 19-9 compared to pretreatment was significant for the patient's follow-up. In this case report, a patient who was treated with malignant neoplasm of cervical uterus and whose serum CA 19-9 level was inconsistent with our clinic was evaluated. Possible heterophile antibody interference was considered in the patient and serum CA 19-9 measurement was repeated with heterophile antibody blocking tube (HBT). In this repeated measurement, the level of CA 19-9 was found to be low at this time consistent with the patient's clinic. This finding was found to be incompatible with the clinical results of immunoassay measurements; showed that interference from heterophile antibodies should be kept in mind. (*Sakarya Med J* 2019, 9(3):558-564)

Keywords

CA 19-9, Heterophile antibody; Interference; Tumor markers

GİRİŞ

Tümör belirteçleri direkt olarak tümörden salgılanan ya da normal dokularda tümörün etkisiyle üretilen anti-jenler, hormonlar, enzimler, metabolitler gibi moleküllerle kapsamaktadır. İdeal bir tümör belirtecinin en önemli özelliği vücut sıvılarında tespit edilebilmesi ve tümöre spesifik olmasıdır. Ayrıca sağlıklı bireylerin doku ya da vücut sıvılarında saptanmamalıdır. Bilinen tümör belirteçlerinin çoğu bu şartları tamamen sağlayamamaktadır. Bunun nedeni sağlıklı dokularda ve benign durumlarda da seviyelerinin artmasıdır. Bu nedenle kullanımları genellikle tarama, prognoz, rekürrens ve tedaviye yanıt takibinde olmaktadır.¹ Ayrıca preoperatif dönemde bu belirteçler diğer bulgularla (klinik, laboratuvar, radyolojik, vb.) birlikte değerlendirilerek, tümörün benign veya malign olması açısından fikir yürütülmesini de sağlamaktadır.

Karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) glikolipid yapıda, siyalile lakto-N-fukopentoz II gangliosit olarak ifade edilen bir serum tümör belirtecidir. Pankreatik, endometrial ve gastrik hücrelerin yanı sıra tükrük epitelinde ve biliar kanal hücrelerinden de sentezlenmektedir.² CA 19-9 pankreatik, biliar, overyan, endometrial, hepatosellüler ve gastrointestinal sistem kanserlerinde vücut sıvılarında seviyesi yükselen bir belirteçtir. Bunlara ek olarak pankreatit ve benign safra kanalı hastalıklarında (kolanjit, kolesistit, koledokolitiazis vb.) da yüksek seviyeler tespit edilebilmektedir.³ CA 19-9 seviyesi CA 125'in aksine gebelikten etkilenmemektedir.⁴ Lewis (a) insan kan grubu haptenin antijeni ile aynı özellikleri göstermektedir. Bu nedenle Lewis antijeni bulunmayan hastalarda yüksek tümör yükünde bile CA 19-9 sentezlenemediği belirtilmiştir.⁵

CA 19-9 düzeyleri immünassay veya immün floresans yöntemlerle ölçülebilmektedir. Ölçüm sonuçları hemoliz, iktir ve lipemiden etkilenebilmektedir. Yine carryover etkisi, kanca etkisi (hook etkisi) ve heterofil antikorlar da beklenenin dışında olumsuz ölçüm sonuçlarına neden olabilmektedir.¹

Heterofil antikorlar, ölçüm yöntemine göre değişmekle birlikte reaksiyon sonunda antikorla ya da antijen antikor kompleksi ile zayıf veya kuvvetli şekilde etkileşime girerek yalancı pozitif veya negatif sonuçlara neden olan heterojen yapıda moleküllerdir. Heterofil antikor olarak anti hayvan antikorları, otoimmün hastalıklarda görülen otoantikorlar, romatoid faktör, makroenzimler sayılabilir. Ayrıca hastalara tanı ve tedavi için kullanılan antikor yapısındaki maddeler de bu interferansa neden olabilmektedir. Heterofil antikorlar tam kan ve bileşenlerinde bulunur. Ancak idrarda bulunmadığı için idrar numunelerini interfere etmediği bilinmektedir. Normalde idrarda saptanan parametreler için; eş zamanlı kan ve idrar düzeyi ölçülen bir parametrenin uyumsuz sonuçlarında bu etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

Bu olgu sunumunda serviks uterusunun malign neoplazmı tanısı alan bir hastanın, tedavi sonrası takip amaçlı laboratuvarımızda ölçülen CA 19-9 düzeyinin kliniği ile olan uyumsuzluğunun ve farklı bir laboratuvarında ölçülen aynı hasta sonucunun bizim ölçümümüzden farklılığının nedenini araştırdık.

OLGU SUNUMU

2014 yılında serviks uterusunun malign neoplazmı tanısı alarak tedavisi yapılan ve bu tarihten sonra bir dış merkez ile hastanemizde eş zamanlı olarak takibi yapılan 57 yaşında kadın hasta, 2019 Mart ayında CA 19-9 analiz sonucunun uyumsuzluğu şikayeti ile hastanemize (Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi) başvuruda bulunmuştur. Dilekçesinde Sakarya ili dışındaki bir hastane ile bizim hastanemizde analizi yapılan CA 19-9 sonuçları arasında uyumsuzluk olduğunu belirtmiş ve bunun nedeninin araştırılmasını talep etmiştir. Hastanemiz hasta hakları birimi de dilekçeyi ve eklerini (tetkik raporlarını) laboratuvarımıza yönlendirmiştir.

Dilekçe ve ekindeki sonuç raporlarında yaptığımız incelemede, hastanın takiplerini hastanemizde ve başka bir dış merkezde (hastanede) eş zamanlı olarak sürdürdüğü, dış

merkezde ölçülen CA 19-9 düzeylerinin normal referans aralığında ölçüldüğü (Tablo 1), ayrıca hastanın radyolojik ve klinik incelemelerinde rekürrens veya metastaz lehine herhangi bir bulgu saptanmadığı, ancak yaklaşık aynı tarihlerde laboratuvarımızda ölçülen CA 19-9 düzeylerinin ise referans aralığın oldukça üzerinde olduğu gözlenmiştir (Tablo 2). Yine Sakarya ilinde bizim laboratuvarımızdaki aynı ölçüm sistemini kullanan bir başka devlet hastanesinde yapılan CA 19-9 ölçümlerinin de bizim laboratuvarımızla uyumlu bir şekilde yüksek tespit edildiği görülmüştür. Ayrıca hastanın CA 19-9 düzeyleri ile eş zamanlı bakılan diğer tümör belirteçleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen 125 (CA 125) düzeylerinin hastanın kliniği ile uyumlu ve referans aralık değerleri içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Dış Merkezde Ölçümü Yapılan CA 19-9 Seviyeleri ve Referans Aralıkları		
Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
22.03.2016	1,46 U/ml	0-34 U/ml
12.03.2018	10,37 U/ml	0-34 U/ml

Tablo 2. Laboratuvarımızda Ölçümü Yapılan CA 19-9 Seviyeleri ve Referans Aralıkları		
Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
17.02.2016	271,1 U/ml	0-37 U/ml
08.03.2017	262,1 U/ml	0-37 U/ml
22.02.2018	276,4 U/ml	0-37 U/ml
18.02.2019	225,0 U/ml	0-37 U/ml

Tablo 3. Hastada Eş Zamanlı Laboratuvarımızda Tespit Edilen CEA ve CA 125 Düzeyleri				
Tarih	CEA Hasta Sonucu	CEA Referans Aralık	CA 125 Hasta Sonucu	CA 125 Referans Aralık
17.02.2016	1,48 ng/ml	0-5 ng/ml	12,7 U/ml	0-35 U/ml
08.03.2017	1,13 ng/ml	0-5 ng/ml	9,3 U/ml	0-35 U/ml
22.02.2018	1,35 ng/ml	0-5 ng/ml	9,5 U/ml	0-35 U/ml
18.02.2019	1,54 ng/ml	0-5 ng/ml	7,7 U/ml	0-35 U/ml

Bu durumda öncelikli olarak hastanın Sakarya ili dışındaki ve Sakarya'daki (bizim ve diğer devlet hastanesinin) ölçüm sistemlerinin farklılığından yola çıkarak bu ölçüm uyumsuzluklarının sebebini derinlemesine irdelemeye başladık. Öncelikle numunelerin analiz edildiği tarihlerde laboratuvarımızın dış ve iç kalite kontrol sonuçlarını inceledik ve bu sonuçların beklenen ve laboratuvarımızca belirlenen kabul edilebilir seviyelerde olduğunu gözlemledik (Tablo 4).

Tablo 4. Laboratuvarımıza ait CA 19-9 dış kalite ve iç kalite kontrol sonuçları					
Tarih	İç Kalite Kontrol Sonucu	Beklenen İç Kalite Kontrol Sonucu	Dış Kalite Kontrol Sonucu	Dış Kalite Kontrol Ortalama Değerleri	Dış Kalite Kontrol SDI Değerleri
17.02.2016	42,74 U/ml (1.Seviye)	35-51 U/ml (1.Seviye)	28,25 U/ml	25,9 U/ml	-0,83
	32,66 U/ml (2.Seviye)	24-44,5 U/ml (2.Seviye)			
08.03.2017	42,0 U/ml (1.Seviye)	27,6-51 U/ml (1.Seviye)	378,66 U/ml	458 U/ml	-1,48
	183,6 U/ml (2.Seviye)	125-232 U/ml (2.Seviye)			
22.02.2018	40,13 U/ml (1.Seviye)	27,6-51 U/ml (1.Seviye)	88,16 U/ml	85,2 U/ml	-0,05
	180,5 U/ml (2.Seviye)	125-232 U/ml (2.Seviye)			
18.02.2019	31,71 U/ml (1.Seviye)	25-46,5 U/ml (1.Seviye)	25,86 U/ml	28,8 U/ml	-0,97
	161,8 U/ml (2.Seviye)	135-202 U/ml (2.Seviye)			
Standart Deviasyon İndeksi(SDI):Dış kaite kontrol çalışmalarında hedef değer ile laboratuvar ortalaması arasındaki fark. SDI= (Laboratuvarların Ortalaması – Hedef Değer)/Grup SD ile hesaplanır.					

Laboratuvarımızda CA 19-9 düzeyi Abbott ARCHITECT cihazında (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany) CA 19-9 XR kemilüminesan mikropartikül immunolojik yöntem (CMIA) ile çalışılmaktadır. Yaptığımız araştırmada hastanın CA 19-9 düzeyinin Dış merkezde Roche Diagnostics (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland) cihazında enzim immünoassay yöntemi ile ölçüldüğü anlaşılmıştır. Dolayısıyla hastanın Sakarya ve Sakarya ili dışındaki CA 19-9 düzeyleri farklı sistemlerle ve farklı ölçüm yöntemleriyle ölçülmüştür.

CA 19-9 ölçüm sonuçları hemoliz, ikter ve lipemiden etkilenmektedir. Ayrıca carryover etkisi, kanca etkisi ve heterofil antikorlardan dolayı beklenenin dışında ölçüm sonuçlarının da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir¹. Buna ek olarak kullandığımız Abbott ARCHITECT sisteminde CA 19-9 XR CMIA yönteminin heterofil antikordan interfere olduğu sistemin kit insertinde de belirtilmektedir.

Heterofil antikorlar, hayvan ve hayvan serum ürünlerine maruz kalma nedeniyle oluşabileceği gibi, tedavi veya tanı amaçlı fare monoklonal antikor preparatları alan hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenlerle yukarıda da belirttiğimiz gibi söz konusu hastanın klinik bulguları ve radyolojik sonuçları ile uyumlu olmayan bizim ve bizimle aynı yöntemi kullanan Sakarya İlindeki başka bir hastanenin CA 19-9 düzeyinin yüksek bulunması, aynı hastanın dış merkezdeki ölçümlerinde ise kliniği ile uyumlu düşük düzeyli sonuç alınması bizi heterofil antikor interferansını araştırmaya yönlendirdi.

Heterofil antikor interferansı düşünülen durumlarda; ya seri dilüsyon ile doğrusal sonuç alınıp alınmadığına bakılabilmekte, aynı hasta numunesi farklı bir yöntemle analiz edilip sonuçlar karşılaştırılabilmekte ya da heterofil antikor blokan tüpler kullanılabilmektedir. Biz söz konusu hastadan heterofil antikor blokan tüp (HBT) kullanarak tekrar numune aldık ve HBT kullanım prosedürüne uygun olarak çalışmayı yeniden gerçekleştirdik. HBT kullanım prosedürü şu şekilde yapıldı: Tüp kullanılmadan

önce sert bir yüzeye vurularak içindeki tüm reaktifin dibe inmesi sağlandı. İçine 500 µL hasta örneği konularak ağız kapatıldı ve 5 kez alt-üst edildi. 1 saat 18-28 °C de inkübe edildi. Daha sonra diğer numunelerle aynı prosedür uygulanarak otoanalizörde CA 19-9 seviyesi ölçüldü. Bu yöntem Heterofil antikorun heterojen yapısı nedeniyle %100 başarıyı garanti etmemekle birlikte, Mart 2019 tarihinde yaptığımız bu ölçümde hastanın CA 19-9 düzeyi 3.47 U/ml olarak tespit edildi (Tablo 5). Bu sonuç aynı hastanın dış merkezde yapılan ölçümleri ile uyumlu idi (Tablo 1).

Tablo 5. HBT ile Muamele Öncesi ve Sonrası Laboratuvarımızda Ölçülen CA 19-9 Seviyesi ve Referans Aralıkları

Tarih	CA 19-9-Hasta Sonucu	CA 19-9-Referans Aralık
19.03.2019*	202,08 U/ml	0-37 U/ml
19.03.2019**	3,47 U/ml	0-37 U/ml
HBT:Heterofil Blokanlı Tüp *HBT ile muamele edilmeden çalışılan numune sonucu **HBT ile muamele sonucu elde edilen sonuç		

TARTIŞMA

CA 19-9 düzeyleri malignite tedavisi sonrası takipte anlamlıdır. Rekürrens ya da metastaz dışı durumlarda seviyesinin tedavi ve cerrahi öncesi duruma göre azalması beklenir. Laboratuvar sonuçlarından şüphe edildiği durumlarda hastayı takip eden ilgili hekimle görüşülmeli ve laboratuvar ile diğer bulguları (fizik muayene/ radyoloji/ şikayet vb) uyuşmuyorsa interfere edici nedenler göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde bu konuyla ilgili bazı çalışmalar ve vaka raporları mevcuttur.

Monaghan PJ ve ark. yaptıkları çalışmalarında CA 19-9 düzeyi için aynı hasta numunesini ADVIA Centaur (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY), Roche Modüler Analytics E170 (Roche Diagnostics, Germany) ve Brahms KRYPTOR (B.R.A.H.M.S. Aktiensngellschaft Neuendorfstr) ölçüm sistemlerini kullanarak analiz etmişlerdir. Ölçüm için Modüler Analytics E170 ve Brahms KRYPTOR sistemlerini kullandıklarında CA 19-9 seviyesini referans aralık sınırlarında ölçmelerine rağmen, ADVIA Centaur

(Siemens Diagnostics) cihazındaki ölçümlerin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Numune heterofilik blokaj/blokan tüplerinde inkübe edilip çalışıldığında da ADVIA Centaur cihazında yine yüksek CA19-9 düzeyi tespit etmişlerdir. Daha sonra jel filtrasyon kromatografisi yapılarak numune düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin (<100 kDa) varlığı saptanmış ve ADVIA Centaur'da beklenenden daha yüksek CA 19-9 ölçümlerinin bu bileşiklere bağlı olabileceği rapor edilmiştir.⁷

Nakano ve ark. rektal kanser olan ve tedavi süresince fare monoklonal antikor içeren ilaç kullanan bir hastanın, tedavi öncesi ve sonrası CA 19-9 düzeylerini AIA 1800 Analyser (TOSOH, Tokyo, Japan) cihazı ile immunoenzimatik olarak analiz etmişlerdir. Tedavi öncesi ilk numune CA 19-9 düzeyi 16 kU/L (U/ml) iken tedavi sonrası (fare antikorlarına karşı geliştirilen panitumumab tedavisi) >400 kU/L olarak tespit edilmiştir. Bunun üzerine AIA 1800 analizöründe İnsan anti-fare antikor (HAMA) titresi hesaplanmış ve numuneye seri dilüsyon uygulanmıştır. Ek olarak immünopresipitasyon yapılarak CA 19-9 düzeyi ölçülmüş ve azalan düzeyler tespit edilmiştir. Sonuç olarak fare monoklonal antikor tedavisi alan hastalarda tümör belirteçlerinin izlenmesinde HAMA olasılığının göz önüne alınması gerektiğini belirtmişlerdir.⁸

Baygın ve ark. romatoid artritli bir hastada; hastalık aktivasyonunun artma ve azalması süresince CEA, CA 19-9, CA 125 seviyelerini takip etmişlerdir. Her üç parametrenin de hastalık aktifken daha yüksek olduğunu ve immun baskılayıcı tedavi sonrası hem sedimantasyon düzeyinde hem de bu üç parametrenin seviyelerinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmalarında her ne kadar RF ve tümör markerleri arasında bir ilişki araştırmamış ve bu konuda herhangi bir yorum yapmamış olsalar da, RF artışının romatoid artritli hastalarda tümör belirteçlerinin ölçümlerini interfere etmiş olabileceği düşünülebilir. Nitekim Berth ve ark. RF düzeyi yüksek olan hastalarda farklı yöntemlerle CA 19-9 düzeyi ölçmüşler ve başta ADVIA Centaur cihaz sonuçları olmak üzere RF

interferansının beklenen seviyenin üzerinde sonuç verebileceğini belirtmişlerdir. Dolayısıyla ölçülen sonuçlarla ilgili herhangi bir klinik şüphe varsa, CA 19-9 için olası interferansların düşünülmesi gerektiğini bildirmişlerdir.¹⁰

Carol ve ark. ise tümör belirteçlerinde heterofil antikor interferansını araştırmak için farklı cihazlarda, kalsitonin, CA 125, gastrin, CA 15-3, α -fetoprotein (AFP), hCG (insan koryonik gonadotropin), total PSA (prostat spesifik antijen) gibi bir çok parametre üzerinde inceleme yapmışlardır. Her parametre için numuneleri HBT ile muamele etmeden önce ve sonra ölçüm yaparak ortalama, ortanca ve standart sapma (SD) değerlerini hesaplamışlardır. Ayrıca iki ölçüm arasındaki farklar için ortalama ve SD belirlemişlerdir. İki sonuç arasında 3 SD üzerindeki farkı olası heterofil girişim, 5 SD üzerindeki farkı ise kesin heterofil girişim olarak kabul etmişlerdir.¹¹

Sonuç olarak hastanın test sonucu klinik tablosuyla uyumsuz olduğu zaman ya da aynı hastada farklı cihazlardaki ölçüm düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edildiği zaman numuneyi interfere edecek nedenlerin düşünülmesi gerekmektedir. Numune hemoliz, ikter gibi rutin interferans etkenlere sahip değilse ve carryover ya da kanca etkisi ekarte edildiyse, o zaman heterofil antikor interferansının düşünülmesi gerekmektedir. Ancak bu interferans her zaman pozitif olmak durumunda değildir. Hastadan normal sonuç aldığımızda ya da sınırda sonuçlar elde ettiğimizde de bunun negatif bir interferans olabileceği dikkate alınmalıdır. Biz bu çalışmada yaptığımız literatür araştırmaları ve klinik danışmanlığı ile hasta sonucundaki anormal yüksekliğin heterofil antikor girişimi (interferansı) olduğunu gösterdik. Hastayla iletişime geçerek gereken bilgilendirmeyi yaptık ve bundan sonraki ölçümler için laboratuvarımıza başvurması durumunda, ilgililere hatırlatma yapmasını ve numunesinin HBT'li tüplere alınmasını sağlaması gerektiğini bildirdik. Ayrıca laboratuvarımıza bu şekilde başvuracak olan diğer hastalar için de standart bir prosedür hazırladık. Böylece bundan sonra laboratuvarımıza başvuruda bulunacak olası vakaları da tespit ederek HBT ile muamele öncesi ve sonrası değerleri tespit edilip literatür-

re katkı sağlamayı planlamaktayız.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın kısıtlılıklarını şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Monoklonal antikorlar, ilaç dışında hastaya yapılan aşılamlar ve bazı kan transfüzyonlarına bağlı da oluşabilmektedir. Hastaya transfüzyonun sağlandığı kan numuneleri standardize edilemediği için monoklonal antikor oluşma nedeni de tam olarak bilinmemektedir.
2. Teknik yetersizlikten dolayı bu çalışmadaki hasta numunesi yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ya da jel filtrasyon kromatografisine tabi tutulamamış ve interfere ettiği düşünülen heterofil antikor türü ve titresi tespit edilememiştir.
3. Son olarak şu ana kadar laboratuvarımızda karşılaştığımız numune sayısı yeterli olmadığı için hangi seviyede heterofil antikor interferansının oluştuğuna dair istatistiksel bir veri oluşturulamamıştır.

Kaynaklar

1. Bishop M, Fody EP, Schoeff LE Klinik Biyokimya Akbıyık F,editör. *İnterferans, Dolaşımdaki tümör belirteçleri*. 7.Baskı. Akademisyen Tıp Kitabevi;2016. s: 64, 655-667.
2. Burtis CA, Ashwood ER Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. Aslan D, Editor. *Tümör Belirteçleri*. 5.Baskı. Palme Yayıncılık Ankara;2005. s:390-413
3. Turkey MG, Ceylan C. Kolesistektomi Sonrası Uzamış Ca 19-9 Yüksekliği: Olgu Sunumu. *AMÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2009;10(3):43 – 45.
4. Dede M, Gungor S, Yenen MC, Alanbay I, Duru NK, Haşimi A. Ca19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:189-193.
5. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *The American Journal of Gastroenterology* 1999;94(7):1941–1946.
6. Albersen A, Kemper-Propert E, Thelen MH, Kianmanesh Rad NA, Hoedemaeker RF, Boesten LS. A case of consistent discrepancies between urine and blood human chorionic gonadotropin measurements. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2011;49(6):1029–1032.
7. Monaghan PJ, Leonard MB, Neithercut WD, Raraty MG, Sodi R. False positive carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) results due to a low-molecular weight interference in an apparently healthy male. *Clinica Chimica Acta* 2009;406(1–2):41–44.
8. Nakano K, Yasuda K, Shibuya H, Moriyama T, Kahata K, Shimizu C. Transient human anti-mouse antibody generated with immune enhancement in a carbohydrate antigen 19-9 immunoassay after surgical resection of recurrent cancer. *Annals of Clinical Biochemistry* 2016;53(4):511–515.
9. Baygın H, Sargin G, Şentürk T, Barutca S. Romatoid artritli bir hastada serum tümör belirteçlerinde artış Increased serum tumor markers in a patient with rheumatoid arthritis Olgu Sunumu. *Pamukkale Medical Journal* 2017;10(1):81-85
10. Berth M, Bosmans E, Everaert J, Dierick J, Schiettecatte J, Anckaert E et al. Rheumatoid factor interference in the determination of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9). *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2006;44(9):1137–1139.
11. Preissner CM, Dodge LA, O’Kane DJ, Singh RJ, Grebe SKG. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clinical Chemistry* 2005;51(1):208–210.