



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSTMENOPOZAL ADNEKSİYEL KİTLE TANILI HASTALARDA
SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ İLE TÜMÖR HİSTOPATOLOJİSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda DEMİRAY ÇETİN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**POSTMENOPOZAL ADNEKSİYEL KİTLE TANILI HASTALARDA
SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ İLE TÜMÖR HİSTOPATOLOJİSİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Seda DEMİRAY ÇETİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim POLAT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince hem klinik uygulamalar hem de mesleki gelişimim açısından her zaman örnek teşkil eden; şefliğini yürüttüğü kliniğimizde sağladığı disiplinli çalışma ortamı, ekip ruhunu destekleyen yönetim anlayışı ve liderliğiyle bizlere yol gösteren, ayrıca tez danışmanlığımı üstlenerek bu sürecin şekillenmesinde katkı sağlayan değerli eğitim sorumlumuz Doç. Dr. İbrahim POLAT'a,

Cerrahi tecrübesi ve hekimlik vizyonuyl a bizlere her zaman örnek olan Prof. Dr. Berna ASLAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimimize değerli katkılarda bulunan Prof. Dr. İsmet ALKIŐ, Prof. Dr. Banu Pakizer KILIŐOĐLU DANE, Doç. Dr. Burak YÜCEL, Doç. Dr. BarıŐ KAYA, Doç. Dr. İlkbal TEMEL YÜKSEL, Doç. Dr. Semra YÜKSEL, Doç. Dr. Gülhan GüneŐ ELŐI'ye, tez yazma sürecimde desteklerinden dolayı Op. Dr. Mahmut YASSA'ya ve tüm uzman abi ve ablalarım a, tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugün beni ben yapan her Őeyde en büyük pay a sahip olan; girdiğim tüm sınavlarda, tuttuğum nöbetlerde duaları ile kilometrelerce uzaktayken bile yanımda olan, her Őeyimi paylaşabildiğim canım annem Hanife DEMİRAY'a, hayatım boyunca aldığım her kararda hep arkamda duran, fedakarlıklarını hiçbir zaman benden esirgemeyen canım babam Nuri DEMİRAY'a ve başarıya giden yolda çalışma azmini örnek aldığım, sahip olduğum için Őükrettiğim canım abim Sinan DEMİRAY'a,

Sahip olunabilecek en iyi yol arkadaŐı, karŐıma çıkan en büyük Őansım; ilk günden bu yana her zaman her koşulda desteğini hissettiğim, yüzümdeki bir gülümseme için her Őeyi yapan biricik eŐim Ekrem Cihad ÖETİN'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Seda DEMİRAY ÖETİN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OVERİN ANATOMİK YAPISI	3
2.2. OVERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİK YAPISI	4
2.3. ADNEKSİYEL KİTLELER	5
2.3.1. Non-neoplastik Bening Adneksiyel Kitleler	6
2.3.1.1. Folikül Kisti	6
2.3.1.2. Korpus luteum kisti	6
2.3.1.3. Teka lutein kisti	7
2.3.1.4. Endometriozis	7
2.3.1.5. Germinal inklüzyon kistleri (Walthard İnklizyonu)	8
2.3.1.6. Paraovaryan ve paratubal kistler	8
2.3.1.7. Hidrosalpenks	8
2.3.1.8. Tubaovaryan apse (TOA)	8

2.3.1.9. Leiomyom	8
2.3.2. Neoplastik Bening Adneksiyel Kitleler	9
2.3.2.1. Epitelial tümörler.....	9
2.3.2.1.1. Seröz kistadenom	9
2.3.2.1.2. Müsinöz kistadenom	9
2.3.2.1.3. Brenner tümörleri.....	10
2.3.2.1.4. Berrak hücreli (Clear Cell) tümör	10
2.3.2.1.5. Endometrioid tümör	10
2.3.2.2. Seks kord stromal tümörler	10
2.3.2.2.1. Tekoma	10
2.3.2.2.2. Fibrom.....	11
2.3.2.3. Germ hücreli tümörler.....	11
2.3.2.3.1. Matür kistik teratom (Dermoid Kist)	11
2.3.2.3.2. Monodermal teratomlar	12
2.3.2.3.3. Struma ovarii.....	12
2.3.3. Malign adneksiyel tümörler	12
2.3.3.1. İnsidansı ve epidemiyolojisi.....	12
2.3.3.2. Etiyoloji ve risk faktörleri	13
2.3.3.3. Over kanserinin histopatolojik sınıflandırılması	14
2.3.3.3.1. Malign epitelial over tümörleri	14
2.3.3.3.2. Malign germ hücreli tümörler	16
2.3.3.3.3. Malign seks kord stromal tümörler	18

2.3.4. Overin Borderline Tümörleri	19
2.3.4.1. Seröz borderline tümörler.....	19
2.3.4.2. Müsinöz borderline tümörler.....	19
2.3.5. Metastatik Tümörler.....	20
2.3.5.1. Krukenberg tümörü	20
2.3.5.2. Primer peritonel karsinom.....	20
2.3.5.3. Pseudomiksoma peritonei (PMP).....	21
2.4. ADNEKSİYEL KİTLELERİN TANISI	21
2.4.1. Serum Tümör Belirteçleri	21
2.4.1.1. Kanser antijen 125 (CA-125).....	22
2.4.1.2. Karsinoembriyonik antijen (CEA).....	23
2.4.1.3. Kanser antijen 15-3 (CA 15-3).....	24
2.4.1.4. Kanser antijen 19-9 (CA 19-9).....	24
2.4.1.5. Alfa fetoprotein (AFP)	24
2.4.1.6. İnsan koryonik gonadotropin (β -hCG).....	25
2.4.1.7. Human epididimis protein 4 (HE 4).....	25
2.4.2. Over Kanserinde Güncel Çok Değişkenli İndeks Analizleri	26
2.4.2.1. Risk of malignancy index (RMI)	26
2.4.2.2. Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)	26
2.4.2.3. IOTA simple rules ve adnex model.....	27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	29
4. BULGULAR	31
4.1. KATILIMCI GRUPLARININ DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	31
4.2. KATILIMCI GRUPLARININ TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI	33
4.3. ADNEKSİYEL KİTLELERİN HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	36
4.4. LEZYON KONUMLARININ HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	38
4.5. KRONİK HASTALIKLARIN HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI	39
4.6. TÜMÖR MARKERLARININ BENİGN-BENİGN OLMAYAN GRUPLARDA ROC ANALİZLERİ	40
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51

KISALTMALAR

AFP	: Alfa Feto Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 15-3	: Kanser Antijen 15-3
CA 19-9	: Kanser Antijen 19-9
CA-125	: Kanser Antijen 125
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DNA	: Deoksiribonükleik asit
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
IOTA	: Uluslararası Over Tümörü Analiz Grubu
IVF	: In Vitro Fertilizasyon
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUC1	: Müsin 1
MUC16	: Müsin 16
PID	: Pelvik İnflamatuar Hastalık
RMI	: Risk of Malignancy Index
ROCA	: Over Kanseri Risk Algoritması
ROMA	: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
TOA	: Tubaovaryan Apse
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi

UKCTOCS : United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening

USG : Ultrasonografi

VKI : Vücut Kitle İndeksi

β -hCG : İnsan Koryonik Gonadotropinin Beta Subünitesi



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: IOTA Simple Rules: Malign ve Benign Ultrasonografi Bulguları	28
Tablo 2: ADNEX Modelinde Değerlendirilen Parametreler	28
Tablo 3: Benign Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları.....	31
Tablo 4: Malign Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları.....	32
Tablo 5: Borderline Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları	32
Tablo 6: Hastaların Histopatolojik Gruplara Göre ile Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 7: Hasta Gruplarının Tümör Marker Düzeylerine Göre Ortalama ve Standart Sapma Değerleri.....	34
Tablo 8: Histopatolojik Grupların Tümör Marker Düzeylerinin Karşılaştırılması ...	35
Tablo 9: Bening Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	37
Tablo 10: Malign Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	37
Tablo 11: Borderline Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı	37
Tablo 12: Histopatoloji Gruplarının Lezyon Konumları Açısından Dağılımları	38
Tablo 13: Histopatoloji Gruplarının Kronik Hastalık Açısından Dağılımları.....	39
Tablo 14: CA-125, ve CA 15-3 Tümör Markerlarının Benign ve Benign Olmayan Gruplarda ROC Analizi Sonucu.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Over ve Uterusun Şematik Çizimi.....	5
Şekil 2: Endometrioma Usg Görüntüsü.....	7
Şekil 3: Matür Kistik Teratomun Makroskopik Görünümü	11
Şekil 4: Over Tümörlerinin Köken Aldığı Hücre Tipine Göre Histopatolojik Sınıflandırılması.....	14
Şekil 5: Histopatoloji Gruplarının Lezyon Konumları Açısından Dağılımı.....	38
Şekil 6: Histopatoloji Gruplarının Kronik Hastalık Açısından Dağılımı	39
Şekil 7: CA-125 (Benign-Benign Olmayan) ROC Eğrisi	41
Şekil 8: CA 15-3 (Benign-Benign Olmayan) ROC Eğrisi	42

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, postmenopozal dönemde adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif serum tümör belirteçleri ile postoperatif histopatolojik tanılar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmaya, 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde postmenopozal dönemde adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi uygulanan 444 hasta dahil edilmiştir. Olguların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), menopoz süresi, kitle çapı ve serum tümör belirteç düzeyleri (CA-125, CA 15-3, AFP, CEA, CA 19-9 ve BHCG) değerlendirilmiştir. Histopatolojik sonuçlar benign, borderline ve malign olmak üzere üç grupta sınıflandırılmıştır. Veriler SPSS v28 programı ile analiz edilmiş; gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare, ANOVA, Kruskal-Wallis ve MANOVA testleri kullanılmıştır. Ayrıca CA-125 ve CA 15-3 belirteçlerinin ayırıcı tanı gücü ROC analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olgular arasında CA-125 ve CA 15-3 düzeyleri ile histopatolojik tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Bu iki belirteç, benign, borderline ve malign gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. ROC analizinde, CA-125 ve CA 15-3'ün benign olmayan lezyonları ayırt etmede orta düzeyde tanısal değere sahip olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Postmenopozal dönemde adneksiyel kitle ile başvuran hastalarda CA-125 ve CA 15-3 başta olmak üzere serum tümör belirteçlerinin değerlendirilmesi, histopatolojik tanıya yönelik öngörü sağlayabilir. Ancak bu belirteçlerin tek başına tanı koydurucu olmadığı, klinik ve radyolojik bulgularla birlikte yorumlanması gerektiği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: adneksiyel kitle, postmenopoz, tümör belirteçleri, over tümörü, histopatoloji, CA-125, CA 15-3

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between preoperative serum tumor markers and postoperative histopathological diagnoses in postmenopausal patients who underwent surgery for adnexal masses.

Materials and Methods: This retrospective descriptive study included postmenopausal 444 patients who underwent surgery for adnexal masses at Başakşehir Çam and Sakura City Hospital between January 1, 2022, and January 1, 2025. Patient data including age, body mass index (BMI), duration of menopause, mass size, and serum tumor marker levels (CA-125, CA 15-3, AFP, CEA, CA 19-9, and BHCG) were analyzed. Histopathological results were categorized into three groups: benign, borderline, and malignant. Statistical analyses were performed using SPSS v28. Chi-square, ANOVA, Kruskal-Wallis, and MANOVA tests were used for comparisons between groups. ROC analysis was conducted to assess the diagnostic value of CA-125 and CA 15-3.

Results: A statistically significant difference was found between CA-125 and CA 15-3 levels and the histopathological diagnosis groups ($p < 0.05$). These two markers showed significant variation across benign, borderline, and malignant groups. ROC analysis demonstrated that CA-125 and CA 15-3 had moderate diagnostic value in distinguishing non-benign lesions.

Conclusion: In postmenopausal patients presenting with adnexal masses, preoperative evaluation of serum tumor markers—especially CA-125 and CA 15-3—may provide predictive insight regarding histopathological outcomes. However, these markers should not be used alone for diagnosis and must be interpreted in conjunction with clinical and radiological findings.

Keywords: adnexal mass, postmenopause, tumor markers, histopathology, CA-125, CA 15-3, ovarian tumor

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksiyel kitleler, over, tuba uterina ve bu organların çevresindeki parametrial bağ dokudan kaynaklanan tümör benzeri oluşumlardır (1). Bu kitleler her yaştaki kadınlarda görülebilir ve bu kitlelerin etiyolojileri, insidansı yaşa göre değişiklik gösterir. Adneksiyel kitleler, fonksiyonel veya fizyolojik değişiklikler ile ortaya çıkabileceği gibi inflamatuvar süreçlerin tetiklemesi ile endometriozis veya benign ve malign tümörler nedeniyle ortaya çıkabilir (2).

Kadınlarda yaklaşık %5-10' u, yaşamları boyunca adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi müdahale geçirmektedir (3). Adneksiyel kitlelerin %90' ı benign karakter taşımaktadır (1). Yaşa göre etiyoloji değişmekle beraber over kanseri için en önemli risk faktörü, menopoz sonrası dönemdeki ileri yaşlardır (4).

GLOBOCAN 2024 verilerine göre, over kanseri dünyada en sık görülen üçüncü jinekolojik kanser olmasına rağmen, jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortalite oranına sahip olanıdır (5). Bu durum over kanserinin asemptomatik olması ya da bulantı, kusma, karın ağrısı, disparoni, şişkinlik gibi spesifik olmayan belirtilerinin bulunması ileri evrelerde teşhis edilmesi ve agresif seyri nedeniyle tedavi zorluğu yaşanmasından kaynaklanmaktadır. Hastalarının %60' ı ileri evrelerde teşhis edilmektedir ve bu hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı yalnızca %29' dur. Buna karşılık, erken evredeki hastalıkta 5 yıllık genel sağkalım oranı %92' dir (6).

Over kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri arasında erken menarş, geç menopoz, ileri yaş, beyaz ırk, nulliparite, meme kanseri öyküsü, ailede over kanseri öyküsü ve sigara kullanımı yer almaktadır (7,8).

Adneksiyel kitle, ultrason muayenesinde tespit edildiğinde ayırıcı tanıdaki ilk adım, kitlenin kaynağını belirlemektir. Kadınlarda çoğu pelvik kitle over kaynaklıdır. Over kanserinin over ve over dışı kitlelerin ayırıcı tanısı, uygun klinik ve cerrahi yönetim için kritik öneme sahiptir. Postmenopozal kadınlarda; paraovaryan ve paratubal kistler, fibroma, hidrosalpenks, leiomyoma, tubaovaryan apse gibi benign kitleler de görülebilmektedir (9). Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, ayrıntılı anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve uygun tümör belirteçlerinin

kullanımı bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Adneksiyel kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılmak üzere son yıllarda ultrasonografi ve doppler bulguları, tümör belirteçleri ve hastanın menopoz durumuna dayanan çeşitli malignite risk indeksleri geliştirilmiştir (10).

Bu çalışma, adneksiyel kitle nedeniyle opere olan postmenopozal kadınlarda, malignite potansiyelini öngörmeye tümör belirteçlerinin rolünü incelemektedir. Araştırmanın temel amacı, preoperatif tümör marker düzeylerinin, adneksiyel kitlenin malignite potansiyelini öngörmedeki başarısını incelemek ve tümör belirteçlerinin duyarlılık, özgüllük ve prediktif değerlerini analiz ederek cerrahi sonrası histopatolojik sonuçlarla karşılaştırmaktır.

Araştırmanın hipotezi, preoperatif tümör marker düzeylerinin adneksiyel kitlenin malignite potansiyelini öngörmedeki başarısını inceleyerek malign neoplazmların daha erken tanınmasını sağlamak ve bu sayede hastaların tedavi şansını artırarak hayatta kalma oranlarında iyileşme sağlamak amacıyla literatüre katkıda bulunmaktadır. Araştırmada elde edilen bulgular, cerrahi endikasyonların belirlenmesinde daha güvenilir biyokimyasal göstergelerin kullanımına yönelik bilimsel veriler sağlamayı amaçlayarak klinik pratiği geliştirmek için yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır.

Çalışmanın hedefleri arasında; tümör belirteçlerinin adneksiyel kitlelerin malignite potansiyelini öngörmedeki tanısal değerini analiz edilmesi, malign adneksiyel kitlelerde, tümör belirteçlerinin tanısal doğruluk düzeylerini karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi, tümör kitlesi ile tümör marker belirteçlerinin seviyesi arasında korelasyonu değerlendirilmesi yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OVERİN ANATOMİK YAPISI

Kadın üreme sisteminin adneksiyel yapıları, uterusun her iki yanında bulunan overler ve tuba uterinalar ile bu organları yerinde tutan ligamentlerden oluşmaktadır. Overler, uterusun lateralinde yer alır ve tipik olarak ovaryan fossalara konumlanmışlardır. Overler, arkalarında yer alan internal iliak arterler ve üreterlere paralel bir ekseninde bulunurlar. Tuba uterinalar ise normalde ultrasonografik incelemede görülmeyebilir (11).

Overlerin fiksasyonunu sağlayan ana ligamentler; overin medial kısmını uterusa bağlayan uteroovaryan ligament, overin lateral kısmının pelvik yan duvara fiksasyonunu sağlayan ve ana over damar ve sinirlerini içeren infundibulopelvik ligament (ovaryan suspensuar ligament) ve mezovaryum, ligamentum latum'un bir uzantısı olarak over hilumunda damar ve sinirlerin giriş noktasını oluşturur (11).

Overin kanlanması hem hormon üretimi hem de folikül gelişimi gibi fizyolojik süreçlerin sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır. Kan akımı temel olarak abdominal aortadan çıkan ovaryan arter aracılığıyla sağlanır. Bu arter, ligamentum suspensorium ovarii içerisinden geçerek over parankimine ulaşır. Ayrıca, uterin arterin lateral dalı olan ramus ovaricus, overin medial kısmına yaklaşarak a. ovarica ile anastomoz yapar ve kanlanmayı destekler. Bu çift taraflı arteriyel yapı, over dokusunun oksijenlenmesini ve beslenmesini güvence altına alırken, olası vasküler hasarlarda telafi edici bir rol de oynar. Venöz dönüş sağda v. cava inferiora, solda ise v. renalis aracılığıyla gerçekleşir. Bu vasküler organizasyon, hem anatomik hem de klinik anlamda üreme sağlığı açısından kritik bir yapı sunar (12).

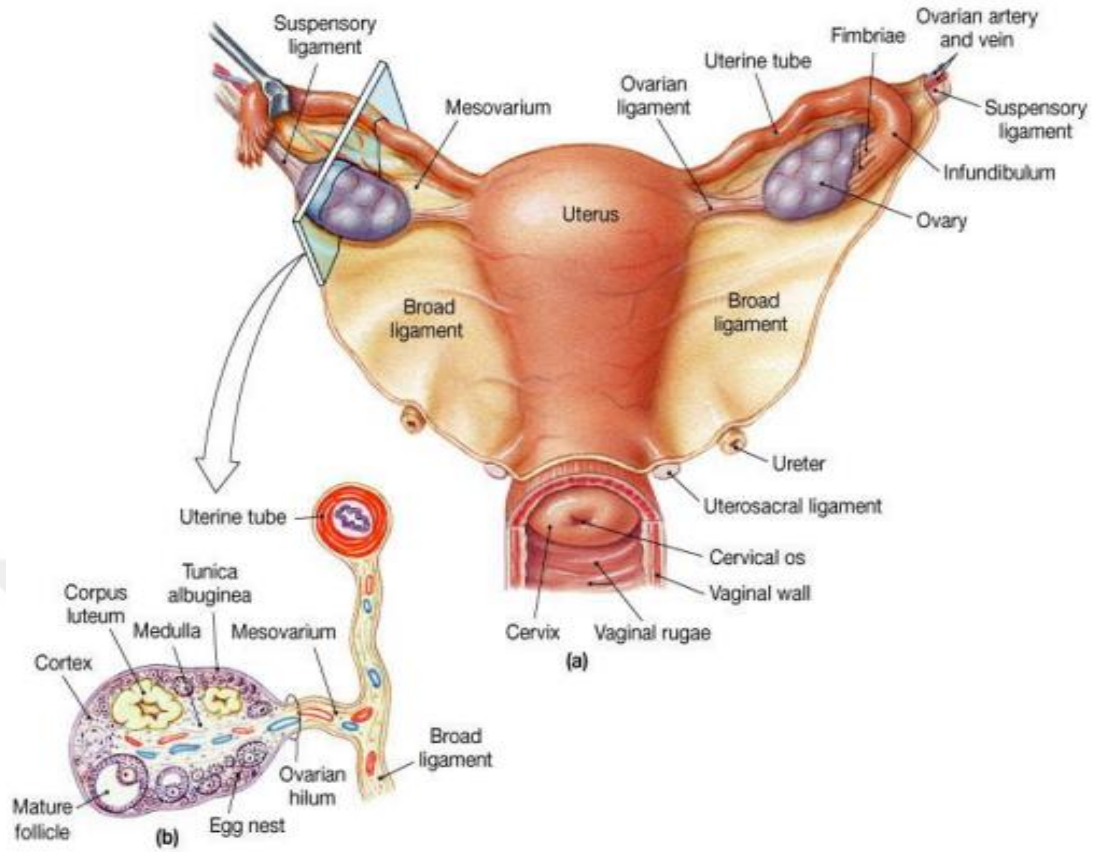
Overlerin boyutları ve hormonal aktivitesi yaşa ve menstrüel siklusun dönemine göre değişiklik gösterir. Üreme çağındaki kadınlarda overler genellikle elipsoit yapıdadır. Bu dönemde tipik over ölçüleri 4x2x3 cm şeklindedir. Yaşın ilerlemesiyle, özellikle menopoza sonrası dönemde, overler genellikle küçülme eğilimindedir. Üreme çağında over korteksi folikül yapılarını barındırırken, yaşla birlikte folikül sayısındaki azalma over boyutunun küçülmesine katkıda bulunur.

Hipoöstrojenizmin görüldüğü prepubertal ve postmenopozal dönemlerde uterusun da daha küçük olduğu belirtilmiştir (13).

2.2. OVERİN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ VE HİSTOLOJİK YAPISI

Overler, anatomik olarak dışta yer alan bir korteks ve iç kısımda bulunan bir medulladan oluşmaktadır. Overin korteks bölümünün yüzeyi, mezotelyal hücrelerin tek bir tabakası tarafından yüzey epiteli şeklinde kaplanmıştır. Ovaryan korteks, folikülleri, korpus luteum ve korpus albicans gibi yapıları içeren özelleşmiş bir stromadan meydana gelir. Overin medulla olarak tanımlanan iç kısmı ise esas olarak fibromusküler doku ve kan damarlarını barındırır (11).

Embriyonal yaşamın ilk ayında, primordial germ hücrelerinin küçük bir kısmı vitellus kesesinden ayrılarak gonad taslaklarına göç eder. Bu bölgede hücreler çoğalarak oogonyumlara dönüşür. İki aylık bir embriyoda gelişmekte olan ovaryumda yaklaşık 600.000 oogonyum bulunurken, beşinci ayda bu sayı 7 milyonu aşar. Üçüncü ayın başlarında, oogonyumlar birinci mayoz bölünmenin profaz evresine girer; sinapsis ve rekombinasyon süreçlerini tamamladıktan sonra, daha ileri evrelere geçmeden burada duraklar. Bu evrede takılı kalan hücrelere primer oosit adı verilir. Her primer oosit, ovaryumda bir folikül oluşturmak üzere yassı destek hücreleri olan foliküler hücrelerle çevrilmeye başlar. Gelişimin yedinci ayında, foliküller içinde bulunan oogonyumların çoğu primer oosite dönüşmüştür. Ancak bu oositlerin büyük kısmı, kadınların üreme çağı boyunca yavaş ve sürekli ilerleyen bir yıkım süreci olan atrezi ile yok olur. Ergenlik döneminde ovaryumda yaklaşık 300.000 oosit bulunur. Menstrüel döngü boyunca genellikle yalnızca bir oosit, ovulasyon sırasında durakladığı yerden mayoz bölünmeye devam eder. Kadının üreme dönemi boyunca, yalnızca yaklaşık 450 oosit ovaryumlardan salınır; geri kalanlar ise atreziyle kaybedilir (13).



Şekil 1: Over ve Uterusun Şematik Çizimi

2.3. ADNEKSİYEL KİTLELER

Overler, tubalar ve bu yapılara komşu dokulardan kaynaklanan kitleler adneksiyel kitle olarak adlandırılır. Genellikle asemptomatik olmasından dolayı toplumda adneksiyel kitlelerin gerçek sıklığı tam olarak bilinmemekle beraber adneksiyel kitle oluşumu, kadınların %20'sini yaşamlarının bir noktasında etkileyen yaygın bir durumdur (14). Genellikle fizik muayene sırasında veya pelvik görüntüleme ile rastlantısal olarak tespit edilmekle beraber nadiren, akut veya zaman zaman ortaya çıkan pelvik ağrı gibi şikâyetlerle belirti verebilirler. Bu kitlelerin yönetiminde en temel amaç, malignite olasılığını dışlamaktır (15). Ayrıca, jinekolojik olmayan bazı durumlarla ayırıcı tanı yapılması da önemlidir. 1990 yılından bu yana birçok serum tümör belirteci ile skorlama modeli geliştirilmiş ve bunlar üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Günümüzde ise klinik uygulamada adneksiyel lezyonların değerlendirilmesine destek olmak amacıyla çeşitli algoritma ve indeksler kullanılmaktadır (16).

Adneksiyel kitleler her yaş grubundaki kadınlarda görülebilmekle beraber altta yatan nedenlerin sıklıkları yaşa bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Fizyolojik süreçler, inflamasyon, endometriozis, benign ya da malign neoplaziler gibi çeşitli nedenlere bağlı gelişebilir (15).

Reproduktif dönemdeki kadınlarda sık görülen jinekolojik adneksiyel kitleler arasında fonksiyonel over kistleri, endometriomalar, ektopik gebelik, tubaovaryan apse ve benign-malign over tümörleri yer almaktadır (11). Adneksiyel kitlelerde malignite riski, yaşla birlikte artmakla beraber özellikle postmenopozal dönemde pelvik kitlelerin daha sık bir nedeni haline gelir (17). Abdominopelvik apseler, omental kistler, üriner sisteme ait tümörler, metastatik hastalıklar (özellikle gastrointestinal sistemden kaynaklanan metastazlar) ise non-jinekolojik adneksiyel kitleler arasındadır (11).

2.3.1. Non-neoplastik Bening Adneksiyel Kitleler

Non-neoplastik adneksiyel kitleler; over, tuba uterina veya çevre dokulardan kaynaklanan; inflamatuvar, fonksiyonel ya da gelişimsel kökenli, genellikle malignite içermeyen ve çoğu zaman kendiliğinden gerileyebilen lezyonlardır.

2.3.1.1. Folikül Kisti

Folikül kisti, ovaryumda ovulasyon gerçekleşmeyen baskın folikülün sıvı birikimi ile büyümesi sonucu oluşan, fonksiyonel nitelikte bir kist türüdür. Çoğu zaman asemptomatiktir ve tesadüfen görüntüleme sırasında fark edilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda rüptür, torsiyon ya da intraabdominal kanama gibi komplikasyonlara yol açarak akut pelvik ağrı ile kendini gösterebilir. Üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak görülen bu kistler, vakaların büyük kısmında 2–3 ay içerisinde kendiliğinden kaybolur (18).

2.3.1.2. Korpus luteum kisti

Korpus luteum kisti, ovulasyon sonrasında oluşan korpus luteumun gerileme sürecini tamamlayamaması sonucunda gelişen, içeriğinde sıvı ya da hemorajik materyal barındırabilen fonksiyonel bir over kistidir. Çoğunlukla benign yapıda olan

bu kistler, genellikle 3 ila 8 cm çapındadır ve birçok vakada müdahale gerekmez, kendiliğinden küçülerek kaybolur (11).

2.3.1.3. Teka lutein kisti

Teka-lutein kistleri, yüksek düzeyde gonadotropin uyarısına bağlı olarak bilateral ve multipl gelişen, genellikle benign karakterde olan over kistleridir. Bu kistler, teka hücrelerinin luteinizasyonu sonucu oluşur ve tipik olarak insan koryonik gonadotropin (hCG) düzeylerinin aşırı yüksek olduğu durumlarla ilişkilidir. En sık olarak mol hidatiform, koryokarsinom, ovülasyon induksiyonu gibi durumlarda görülür (19).

2.3.1.4. Endometriozis

Uterus dışına yerleşen, endometriuma benzer epitel ve/veya stromal dokudan oluşan ektopik endometriyal lezyonlarla karakterize bir yapıdır. Reprodüktif dönemdeki kadınlarda yaklaşık %10'luk bir yaygınlığa sahiptir. Overler, endometriozis odaklarının en sık yerleşim gösterdiği bölgedir. Bununla birlikte bağırsak, mesane ve üreter gibi yapıları tutarak geniş adezyonlara ve hatta büyük boyutlara ulaşabilen kitle formasyonlarına neden olabilir. Endometriozis, birçok kronik hastalık ve inflamatuvar durumla benzer patofizyolojik özellikler taşımaktadır. Hastalığın gelişiminde etnik, genetik, epigenetik, immünolojik, hormonal ve çevresel etkenler arasındaki etkileşimler rol oynamaktadır (20).



Şekil 2: Endometrioma Usg Görüntüsü

2.3.1.5. Germinal inklüzyon kistleri (Walthard İnklizyonu)

İnküzyon kistleri, over yüzey epitelinin dokunun içine kapanmasıyla oluşan küçük, genellikle iyi huylu kistlerdir. Çoğunlukla belirti vermez ve malignite riski düşüktür. Tanı ultrasonografi ve histopatoloji ile konur (18).

2.3.1.6. Paraovaryan ve paratubal kistler

Paraovaryan kistler, genellikle ovaryumun yanında, fallop tüpünü çevreleyen mezosalpinks ya da parametrium bölgesinde oluşan, tek taraflı ve içi sıvı dolu seröz yapılar olarak görülür (21). Paratubal kistler ise fallop tüpü boyunca, özellikle fimbria kısmında, mesonefrik veya paramesonefrik kanal kalıntılarında kaynaklanır. Bu kistler genellikle küçük boyutlarda, sıvı içeren ve sınırları belirgin lezyonlar olup çoğunlukla rastlantısal olarak tespit edilir (22).

2.3.1.7. Hidrosalpenks

Hidrosalpenks, fallop tüpünün tıkanması sonucu içinde sıvı birikmesiyle oluşan genişlemedir. Genellikle enfeksiyon veya cerrahi sonrası görülür ve infertiliteye yol açabilir. Tanısı ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile konur. Tedavide cerrahi müdahale veya tüpün çıkarılması tercih edilir (23).

2.3.1.8. Tubaovaryan apse (TOA)

TOA, pelvik inflamatuvar hastalığın (PID) sık görülen komplikasyonlarından biri olup, fallop tüpü ve overin enfeksiyona bağlı olarak oluşan içi iltihap dolu kitle şeklinde tanımlanır. Transvajinal ultrasonografide kompleks kistik görünümü malign over kitleleri ile karışabilir (24).

2.3.1.9. Leiomyom

Leiomyom, genellikle uterusun düz kas hücrelerinden köken alan iyi huylu tümörlerdir ve kadınlarda en sık rastlanan pelvik kitleler arasında yer alır. Overin leiomyomu, nadir görülen iyi huylu bir tümördür ve uterus leiomyomlarına benzer şekilde düz kas hücrelerinden kaynaklanır (25). Over dokusunda gelişen bu tümörler genellikle asemptomatik olup büyük kitleler halinde büyüdüğünde pelvik ağrı veya bası belirtileri verebilir. Tanı genellikle görüntüleme yöntemleriyle konur ancak malignitenin dışlanması için histopatolojik inceleme gereklidir (26).

2.3.2. Neoplastik Bening Adneksiyel Kitleler

Neoplastik benign adneksiyel kitleler, over veya tuba uterina kaynaklı hücresel proliferasyonla oluşan, histopatolojik olarak iyi huylu karakterde seyreden, genellikle yavaş büyüyen ve çevre dokuya invazyon göstermeyen tümöral lezyonlardır.

2.3.2.1. Epiteliyal tümörler

Benign epiteliyal over tümörleri, overin yüzey epitelyumundan köken alan, genellikle kistik yapıda seyreden ve malignite potansiyeli taşımayan neoplazilerdir. Bu tümörler, tüm over tümörlerinin yaklaşık %60-80'ini oluşturmakta olup en sık görülen tipleri seröz ve müsinöz kistadenomlardır. Yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta ve çoğu zaman asemptomatik seyretmektedirler. Genellikle insidental olarak saptanırlar (27).

2.3.2.1.1. Seröz kistadenom

Seröz kistadenomlar, benign epiteliyal over tümörlerinin yaklaşık %15–25'ini oluşturur ve bu lezyonların %12–23 kadarı bilateral olarak saptanır. Çoğunlukla 5–15 cm çaplarında olmakla birlikte, 20–30 cm'ye ulaşan nadir dev vakalar da bildirilmiştir (28). Çoğunlukla 40–60 yaş aralığındaki kadınlarda saptanır ve genellikle asemptomatik seyrederek (29). Bu tümörlerin yaklaşık %10–30'unda, kistin iç ya da dış yüzeyinde papiller yapıların varlığı gözlenebilir. Papiller içerikli formlar genellikle bilateral seyrederek ve malignite açısından daha yüksek risk taşımaktadır (28).

2.3.2.1.2. Müsinöz kistadenom

Müsinöz kistadenomlar, yüzey epiteliyal kökenli benign over neoplazileri içerisinde sık görülen bir patoloji olup tüm benign over tümörlerinin yaklaşık %20–25'ini oluşturmaktadır. Multiloküler, kalın duvarlı kistik yapılar olarak tanımlanır ve içinde yoğun müsinöz sıvı bulunur. Çapları 20 cm'yi aşabilir ve bu nedenle batında distansiyon gibi semptomlara yol açabilirler. Bu tümörler genellikle üreme çağındaki kadınlarda görülür ve sıklıkla tek taraflıdır (30). Malign dönüşüm insidansı oldukça düşük olmakla birlikte, lezyonların erişebildiği büyük boyutlar nedeniyle tanı ve tedavi amacıyla cerrahi eksizyon genellikle öncelikli yaklaşım olarak benimsenmektedir (27).

2.3.2.1.3. Brenner tümörleri

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %1'inden azını oluşturur. Histopatolojik olarak, idrar yollarının geçiş epiteline (transisyonel epitel) benzeyen hücrelerden oluşur. Brenner tümörleri, çoğu olguda 2–4 cm boyutlarındadır ve rutin pelvik muayene veya görüntüleme sırasında tesadüfen saptanır (11).

2.3.2.1.4. Berrak hücreli (Clear Cell) tümör

Berrak hücreli over tümörleri, epiteliyal kaynaklı nadir neoplaziler olup genellikle malign karakter gösterir. Benign formları oldukça seyrek; bu grupta en sık rastlanan alt tip berrak hücreli adenofibromdur (11).

2.3.2.1.5. Endometrioid tümör

Endometrioid tümörler, overin yüzey epiteliyal tümörleri sınıflandırması içerisinde yer alan ve nadir görülen oluşumlardır. Benign ve borderline varyantları oldukça az görülür. Benign formda en sık görülen endometrioid adenofibromdur. Bu alt tip, epiteliyal over neoplazilerinin yalnızca %1'ini oluşturur ve %80–85 oranında tek taraflıdır. Genellikle menopoz sonrası dönemde görülür. Klinik olarak spesifik olmayan semptomlar eşlik eder; en yaygın başvuru şikayeti karın ağrısıdır (31).

2.3.2.2. Seks kord stromal tümörler

Benign seks kord-stromal tümörler, overin mezenkimal kökenli hücrelerinden gelişen, genellikle düşük malignite potansiyeline sahip ve endokrin aktivite gösterebilen neoplazilerdir. Tüm over tümörlerinin yaklaşık %5–8'ini oluşturur (11).

2.3.2.2.1. Tekoma

Tekomalar, overin seks kord-stromal kaynaklı neoplazileri içerisinde yer alan ve endokrin açıdan yüksek aktivite sergileyebilen tümörlerdir. Östrojen üretimi genellikle belirgindir ve bu durum özellikle postmenopozal kadınlarda anormal uterin kanama gibi hiperöstrojenik klinik bulgulara yol açabilir. Ortalama tanı yaşı 60 civarındadır. Solid morfolojik yapıları nedeniyle görüntüleme bulgularında leiomyom gibi diğer solid adneksiyel lezyonlarla karışabilirler. Genellikle tek taraflı olup bilateral tutulum oldukça seyrek (11).

2.3.2.2.2. Fibrom

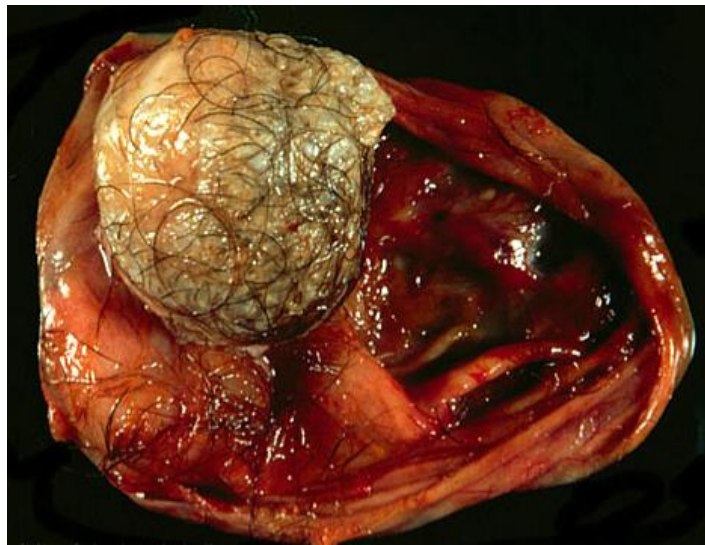
Fibromlar, over stromasındaki fibroblast benzeri stromal hücrelerden gelişen ve genellikle hormonal aktivite göstermeyen benign tümörler. Klinik prezentasyon nadiren özgün olmakla birlikte, bazı olgularda assit, plevral efüzyon ve overde solid kitle birlikteliğiyle tanımlanan Meigs sendromu tablosu ile ortaya çıkabilir. Bu sendromda görülen seröz efüzyonlar, tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını takiben spontan olarak gerileme eğilimindedir (32).

2.3.2.3. Germ hücreli tümörler

Overin germ hücreli tümörlerinin yaklaşık %95'i benign olup, çoğunluğunu matür kistik teratomlar (dermoid kist) oluşturur (33). Sıklıkla reproduktif çağıdaki kadınlarda görülür; malign formlar yalnızca %5'idir (34).

2.3.2.3.1. Matür kistik teratom (Dermoid Kist)

Over tümörleri arasında en sık rastlanan benign germ hücreli neoplazilerden biridir. Premenopozal dönemde benign kitlelerin %70'ni, postmenopozal dönemde ise %20'sini oluşturur. Bu tümörler, ektoderm, mezoderm ve endoderm kökenli farklı doku tiplerini bir arada içermeleriyle karakterizedir. Kist içeriğinde kıl, diş, yağ dokusu, tiroid veya nöroektodermal kökenli beyin dokusu gibi kompleks yapılar bulunabilir (35). Malign transformasyon riski oldukça düşüktür (36). Malignite gelişen vakalarda en sık görülen histolojik alt tip skuamöz hücreli karsinomdur.



Şekil 3: Matür Kistik Teratomun Makroskopik Görünümü

2.3.2.3.2. Monodermal teratomlar

Büyük oranda ya da tamamen tek bir germ yaprağından doku bileşenlerini içerirler.

2.3.2.3.3. Struma ovarii

Overde görülen nadir bir monodermal matür teratom alt tipidir ve yapısının büyük kısmı tiroid dokusundan oluşur. Genellikle benign seyirli olup bazı olgularda hipertiroidizm bulgularına yol açabilir. Tanı histopatolojik olarak konur ve tedavi genellikle cerrahi eksizyondur (11).

2.3.3. Malign adneksiyel tümörler

Malign adneksiyel tümörler, over, tuba uterina veya çevre dokulardan köken alan, invaziv büyüme paterni gösteren, metastaz potansiyeline sahip kötü huylu lezyonlardır. Histopatolojik alt tipleri epiteliyal, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler olarak sınıflandırılır. (Bkz. Şekil 4)

2.3.3.1. İnsidansı ve epidemiyolojisi

Over kanseri insidansı dünya genelinde heterojen bir dağılım göstermekte olup coğrafi bölge, etnik yapı ve sosyoekonomik gelişmişlik düzeyine göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. Yaş standardizasyonuna göre en yüksek gözlenen insidans oranları Kuzey ile Orta ve Doğu Avrupa'da gözlenirken; Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avustralya'da orta düzeyde, Asya ve Afrika ülkelerinde ise daha düşük oranlar bildirilmektedir (37). Bu durumun ortaya çıkmasında, bölgesel beslenme alışkanlıklarının belirli ölçüde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalar, obezite, nişasta ve yağ oranı yüksek gıdalarla beslenmek, tütün kullanımı ve fiziksel hareketliliğin az olduğu bir yaşam tarzı sürdürmenin over kanseri gelişme riskini artırabileceğini göstermektedir (38).

Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu'na (IARC) göre, 2020 yılında dünyada yaklaşık 313.959 yeni over kanseri vakası tespit edilmiş ve 207.252 kadın bu hastalıktan yaşamını yitirmiştir. Bu istatistiklere göre ortalama olarak her 70 kadından biri yaşam süresi içinde over kanseri ile karşılaşmaktadır (5).

Ülkemizde 2022 yılında over kanseri insidansı, yaş standartlı (dünya standardına göre) olarak her 100.000 kadında yaklaşık 6,9 vaka şeklinde bildirilmiştir (39).

Her ne kadar son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik tedavi protokolleri ve kemoterapötik ajanlar sayesinde over kanserinde beş yıllık sağkalım oranlarında artış sağlanmış olsa da bu kanser türü halen gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında en yüksek mortalite oranına sahiptir. Epidemiyolojik olarak değerlendirildiğinde 20 yaş altı kadınlarda saptanan over kanserlerinin yaklaşık %59'unu germ hücreli tümörler oluştururken, bu yaş grubunda en sık görülen alt tipler arasında matür teratom ve disgerminom yer almaktadır. Buna karşılık, 50 yaş üzerindeki kadınlarda over malignitelerinin yaklaşık %81'i epitelial kökenli olup bu yaş grubunda en sık rastlanan histolojik tip seröz karsinomdur (40).

2.3.3.2. Etiyoloji ve risk faktörleri

Over kanseri gelişiminde rol oynayan birçok etken, riski artırıcı veya azaltıcı yönde etkiye bulunmaktadır. İleri yaş , özellikle menopoz sonrası dönem en belirgin risk arttırıcı etkenlerden biridir (4). Artmış risk ile ilişkili diğer durumlar; erken menarş (<12 yaş), geç menopoz (>52 yaş), ileri maternal yaş, beyaz ırk, nulliparite, meme kanseri öyküsü, birinci derece akrabalarda over kanseri öyküsü ve tütün kullanımı yer almaktadır (8).

Klinik ve epidemiyolojik incelemeler, tubal ligasyon, salpenjektomi, histerektomi, multiparite, emzirme süresi ve oral kontraseptif kullanımı gibi faktörlerin over kanseri riskini anlamlı düzeyde azalttığını göstermektedir (41,42).

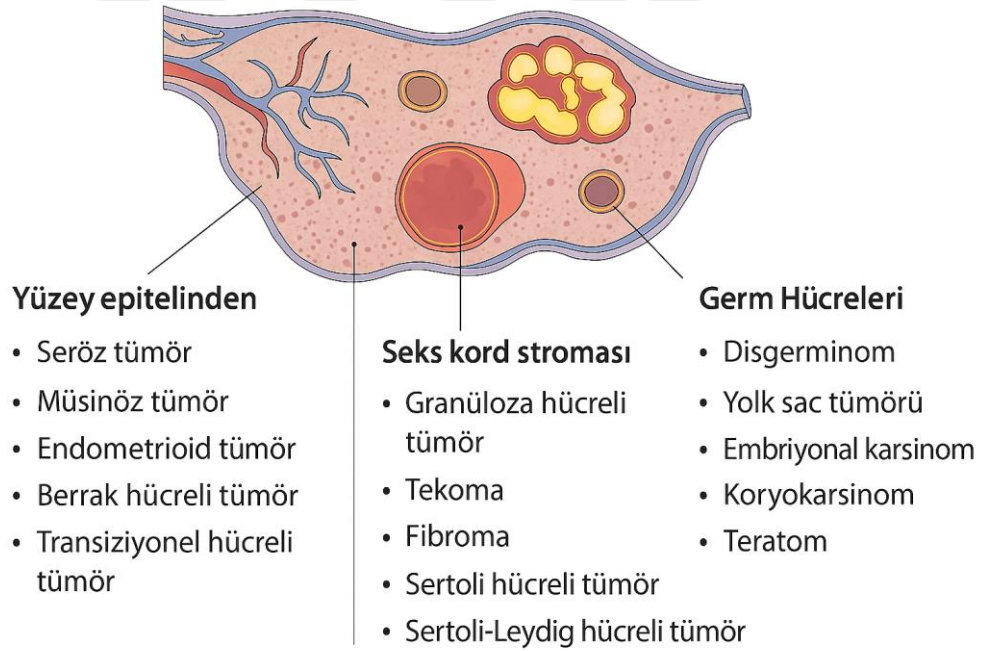
Ovulasyonun tekrarlayan fizyolojik bir süreç olarak, over yüzey epiteline uyguladığı mikroskobik travmalar sonucu onarım gerektiren dokusal hasarların zamanla genetik değişikliklere yol açabileceği ileri sürülmüştür. İlk kez Fathalla tarafından ortaya konulan bu hipoteze göre, ovulatuvar döngülerin her biri, ovaryan epitelde proliferatif bir iyileşme süreci başlatarak DNA mutasyonlarının birikimine zemin hazırlayabilir. Bu birikim, zamanla malign transformasyonu tetikleyebilecek somatik mutasyonların gelişimini kolaylaştırmaktadır. Nitekim, ovulasyon baskılayıcı durumlar olan gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve laktasyon dönemlerinde

epitelial over kanseri insidansının anlamlı şekilde düşük olması bu yaklaşımı desteklemektedir (43).

Ailesel yatkınlık, özellikle BRCA1-2 gibi mutasyonlar ya da birinci derece akrabada over/meme kanseri öyküsü, önemli bir genetik risk faktörüdür. Bu durum, epitelial over kanser riskini yaklaşık 3–4 kat yükseltmektedir (44).

Menopoz sonrası hormon replasman tedavisi uzun dönem kullanımının over kanseri riskini yaklaşık %20 oranında artırdığı rapor edilmiştir (45). VKİ ve obezitenin, özellikle düşük dereceli epitelial over kanseri alt tiplerinde belirgin bir risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, endometriozis durumu, özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom için belirgin risk teşkil etmekte olup, bu alt türlerde riskin 1,5–3 kat arasında yükseldiği bildirilmiştir (46).

2.3.3.3. Over kanserinin histopatolojik sınıflandırılması



Şekil 4: Over Tümörlerinin Köken Aldığı Hücre Tipine Göre Histopatolojik Sınıflandırılması

2.3.3.3.1. Malign epitelial over tümörleri

Epitelial over kanseri, over malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturan en sık görülen histopatolojik alt gruptur ve çoğunlukla tanı anında ileri evrededir (6). Bu neoplazmlar, over yüzey epiteli ya da müllerian kökenli embriyonik kalıntılardan

türeyen hücrelerden kaynaklanmaktadır. Histopatolojik olarak seröz, müsinöz, endometrioid, berrak hücreli ve transizyonel hücreli (brenner tipi) olmak üzere alt tiplere ayrılır. Bunlar arasında en yaygın ve klinik açıdan en agresif form, yüksek dereceli seröz karsinomdur. Ayrıca, yüksek dereceli seröz karsinomların esasen fallop tüpü fimbrial epitelyumundan köken aldığı hipotezi, yapılan çalışmalarda elde edilen patolojik veriler aracılığıyla güçlü biçimde desteklenmiştir (47).

- **Seröz Karsinom**

Seröz over karsinomları, epiteliyal over tümörleri arasında en sık izlenen histolojik alt tip olup, klinik davranış ve moleküler özellikler temelinde düşük dereceli ve yüksek dereceli olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu iki alt tip, yalnızca histolojik dereceleriyle değil; aynı zamanda genetik mutasyon profilleri, biyolojik davranışları ve tedaviye yanıtları açısından da birbirinden anlamlı farklılıklar göstermektedir. Düşük dereceli seröz over karsinomları, yüksek dereceli formlara kıyasla daha genç yaş grubundaki kadınlarda ortaya çıkar, daha iyi prognoz gösterir ve kemoterapiye karşı daha az duyarlıdır. Bu tümörler sıklıkla seröz borderline tümörlerden köken alır (48).

- **Müsinöz Karsinom**

Over kaynaklı müsinöz tümörler benign (%75), borderline (%10) ya da malign (%15) histolojik özellikler gösterebilir. Müsinöz over karsinomu, epiteliyal kaynaklı over maligniteleri arasında nadir görülen bir histolojik alt tip olup primer tümörler içinde görülme oranı yaklaşık %3 ila %5 arasında değişmektedir. Etiyolojik olarak primer kaynaklı olabilecekleri gibi, sıklıkla gastrointestinal sistem başta olmak üzere başka organlardan over parankimine metastaz yapmış tümörler şeklinde de izlenebilir. Tanı esnasında müsinöz over karsinomları, genellikle geniş çaplı, multiloküle morfolojiye sahip kistik yapılar şeklinde gözlemlenmekte olup olguların büyük çoğunluğu unilateral yerleşimlidir (49).

- **Endometrioid Karsinom**

Endometrioid over karsinomu, epiteliyal over kanserlerinin yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve sıklıkla endometriozis ile ilişkili olarak ortaya çıkar. Bu tümörler

genellikle düşük derecelidir ve erken evrede tanı alırlar. Bu durum prognozlarının seröz karsinomlara kıyasla daha iyi olmasına katkı sağlar (11).

- **Berrak Hücreli Karsinom**

Ovaryan berrak hücreli karsinom, epiteliyal over tümörlerinin nadir ancak klinik olarak önemli bir alt tipidir ve sıklıkla endometriozis zemininde gelişen malign transformasyon süreci ile ilişkilidir. Bu tümörler, belirgin moleküler özellikler taşıması nedeniyle yüksek derecede malign potansiyele sahiptirler. Kemoterapiye karşı gösterdikleri sınırlı yanıt nedeniyle tedaviye dirençli bir seyir izleyebilmekte ve bu durum prognozu kötü etkilemektedir (50).

- **Transizyonel Hücreli Karsinom**

Epiteliyal over tümörleri içerisinde nadir görülen bir histolojik alt tiptir ve tüm over kanserlerinin %5'inden daha azını oluşturur. Histopatolojik olarak, primer üriner sistem tümörlerine, özellikle de mesane karsinomuna benzerlik gösteren morfolojik özellikler sergilese de immünohistokimyasal belirteçler tümörün over kaynaklı olduğunu ortaya koymaktadır. Klinik olarak orta derecede agresif seyreden bu tümörler, prognoz açısından diğer epiteliyal over kanserlerine kıyasla daha olumlu bir seyir gösterebilir (11).

- **Miks Tümörler**

Birden fazla histolojik alt tipi, aynı tümör kitlesi içinde içeren neoplazmlardır. Özellikle seröz epiteliyal bileşenin varlığı, prognostik açıdan olumsuz bir göstergedir. En sık karşılaşılan kombinasyonlar arasında berrak hücreli-endometrioid ve seröz-endometrioid adenokarsinomlar yer almaktadır (11).

2.3.3.3.2. Malign germ hücreli tümörler

Tüm germ hücreli tümörlerin %95'i genellikle tesadüfen saptanan ve iyi huylu seyreden matür kistik teratomlardır (51). Malign ovaryan germ hücreli tümörler daha nadir olmakla birlikte tüm over kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluştururlar. Genellikle çocukluk çağında, adölesanlarda ve genç erişkinlerde görülür ve çoğu

zaman erken evrede tanı konur. Bu tümörler, embriyonal dönemde gelişen primordial germ hücrelerden köken alır (52).

- **Disgerminom**

Overin en yaygın malign germ hücreli tümürüdür. Çoğunlukla saf morfolojik yapıda izlenmesine rağmen, bazı vakalarda diğer germ hücreli tümör tipleriyle birlikte miks olarak da saptanabilir. Tanı yaşı genellikle 20'li yaşların başıdır. Gonadal disgenezis öyküsü olan bireylerde gelişme riski belirgin şekilde artmıştır. Tanı anında hastaların yaklaşık %10–15'inde bilateral over tutulumu gözlenebilir. Laboratuvar değerlendirmelerinde vakaların büyük çoğunluğunda serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinde artış mevcuttur. Nadiren, sinsityotrofoblastik hücre komponenti içeren olgularda insan koryonik gonadotropin (β -hCG) düzeylerinde yükselme görülebilir. Ayrıca, alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin belirgin artışı, eşlik eden bir yolk sac tümörü varlığına işaret edebilir (53).

- **Yolk Sak Tümörü**

Yolk sak tümörleri, malign germ hücreli over tümörlerinin yaklaşık %10–20'sini oluşturur ve olguların %33'ü premenarşal dönemde tanı alır. Genellikle unilateral yerleşim gösterir. Histopatolojik incelemede schiller-duval cisimcikleri tanısız değere sahiptir. Tümör hücreleri sıklıkla AFP üretir; bu nedenle serum AFP düzeyi tanı ve izlemde önemli bir belirteçtir. Yolk sak tümörleri, en agresif germ hücreli tümörler arasında yer alır ancak erken evre (evre I) hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir (11).

- **Embriyonel Karsinom**

Embriyonel karsinomlar, yüksek malignite potansiyeline sahip primer germ hücreli tümörlerdir ve genellikle ortalama 15 yaş civarında tanı alırlar. Embriyonik diski andıran primitif epitel hücrelerinden köken alırlar. Histopatolojik olarak düzensiz organize olmuş anaplastik hücre alanları, glandüler yapılar ve papiller formasyonlar ile karakterizedir. Bu tümörler çoğunlukla hCG salgılar ve olguların yaklaşık %75'inde AFP düzeylerinde artış gözlenir (54).

- **Koryokarsinom**

Saf koryokarsinom, overde gelişen oldukça nadir malign neoplazmdır. Bu tümör tipi özellikle çocukluk ve adölesan döneminde tanı almaktadır. Serumda β -hCG düzeylerinin yüksekliği, tedaviye verilen yanıtın izlenmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Over kaynaklı koryokarsinomlar, çoğunlukla tanı anında organ parankimine yayılım göstermeleri nedeniyle agresif seyirli olup prognozları genellikle olumsuzdur (54).

- **İmmatür Teratom**

İmmatür over teratomları, over kanserlerinin %1'inden daha azını oluşturan nadir tümörler arasında yer almakta olup çoğunlukla adölesan dönemde tanı koyulmaktadır. Histopatolojik açıdan immatür teratomlar, matür teratomlardan özellikle primitif nöro epiteliyal yapılara sahip embriyonik hücre odaklarının varlığı ile ayırt edilir (55).

2.3.3.3.3. Malign seks kord stromal tümörler

Malign seks kord stromal tümörler tüm over kanserlerinin yaklaşık %5–7'sini oluşturur. Olguların yaklaşık %70'inde saptanan granüloza hücreli tümörlerdir (56). Östrojen ya da androjen sekresyonuna bağlı olarak endometrial hiperplazi, anormal uterin kanama gibi hiperöstrojenik belirtiler ya da virilizasyon ile prezente olabilirler.

- **Granüloza Hücreli Tümörler**

Overin malign seks kord stromal tümörler arasında östrojen üreten neoplazmlardır. Erişkin tip ve juvenil tip olmak üzere iki tipi vardır.

Erişkin tip, granüloza hücreli tümörlerin yaklaşık %90'ını oluşturur. Tümör hücreleri genellikle az sitoplazmalı, yuvarlak ya da oval şekilli çekirdekli ve nükleer oluklar içeren morfoloji sergiler. Histopatolojik incelemede sıklıkla call–exner cisimcikleriyle birlikte izlenen mikrofoliküler yapılar içerirler (57).

Jüvenil tip tümörler sıklıkla prepubertal dönemde ortaya çıkar ve çoğu zaman izoseksüel tip puberte prekoks ile birlikte seyreder. Genellikle solid yapıda olup kitle

boyutu çoğunlukla 10 cm'nin üzerindedir. Klinik olarak hastaların büyük bir kısmı evre I'de tanı almaktadır.

- **Sertoli Leydig Hücreli Tümörler**

Overin seks kord stromal tümörlerinin %5–10'unu oluşturur. Çoğunlukla reptodüktif dönemde görülse de çocukluk döneminde ve postmenopozal dönemde de görülebilir. Bu tümörler genellikle androjen üretir ve hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin virilizasyon bulguları gözlenirken %10'unda ise hirsutizm ve saç dökülmesi gibi daha hafif androjen belirtiler görülür. Hastaların yalnızca %50'si karın bölgesinde kitle hissiyle başvurur (11).

2.3.4. Overin Borderline Tümörleri

Borderline over tümörleri, overin epiteliyal tümörlerinin yaklaşık %10–20'sini oluşturur. Ortalama tanı yaşı 40–60 aralığındadır. Hastaların %60'ından fazlası evre I'de teşhis edilir. Tümörlerin yaklaşık %80'i unilateraldir. Beş yıllık sağkalım oranı ise %95'in üzerindedir. BRCA gen mutasyonları invaziv over kanseri ile ilişkili olsa da bu mutasyonların borderline tümör gelişimine yol açtığı gösterilmemiştir. Oral kontraseptif kullanımı bu tümörden koruyucu etki sağlamazken, artmış parite ve emzirme özellikle 50 yaş üstünde borderline over tümörü oluşumunu önleyebilir. Ayrıca, IVF tedavisinde ovaryan stimülasyon sonrası gelişme riski artabilir (15). Fertilite isteği olan hastalarda tümörün lokalizasyona bağlı olarak fertilite koruyucu cerrahi yapılabilir.

2.3.4.1. Seröz borderline tümörler

Borderline tümörlerin %55'ini oluşturur. Malignite potansiyelleri düşüktür. Biyolojik davranışları bakımından invaziv epiteliyal over tümöründen ayrılan neoplastik yapılardır. Bu tümörler, histopatolojik olarak maligniteye benzer hücresel özellikler içerse de klasik karsinomlara kıyasla çevre dokulara veya uzak organlara yayılım göstermezler; invazyonları genellikle lokal sınırlıdır (15).

2.3.4.2. Müsinöz borderline tümörler

Borderline tümörlerin %40'nı oluştururlar. Genellikle unilateral ve büyük kitle çapına sahip (ortalama 20–30 cm), içi yoğun mukus içeren tümörlerdir. Evre I

hastalarda cerrahi sonrası sağkalım oranları beş yılda %95–100'e ulaşmakta ve konservatif cerrahi seçiminde rekürrens riski düşük izlenmektedir.

2.3.5. Metastatik Tümörler

Overin metastatik tümörleri, genellikle gastrointestinal sistem (özellikle mide ve kolorektal), meme ve pankreas kaynaklı malignitelerin peritoneal, lenfatik ya da hematojen yolla over dokusuna yayılımı sonucu oluşur. Bu tümörler, primer over tümörlerinden histopatolojik ve klinik olarak ayırt edilmesi zor olabilen, sıklıkla bilateral ve solid yapıda lezyonlardır (58). En iyi bilinen örneklerden biri krukenberg tümörüdür. Metastatik tümörler, overde saptanan malign lezyonların yaklaşık %10'unu oluşturur ve prognozları genellikle primer tümöre bağlı olarak belirlenir (59).

2.3.5.1. Krukenberg tümörü

Krukenberg tümörü, Friedrich Ernst Krukenberg tarafından 1896'da tanımlanan, overin mukus içeren yüzük hücreli adenokarsinom metastazıdır. Overin tüm tümörlerinin yaklaşık %1–2'sini oluştururken, Asya'da özellikle Japonya, Kore, Çin gibi mide kanserinin yaygın olduğu ülkelerde bu oran %18–21 seviyelerine kadar çıkabilmektedir. Primer tümör, vakaların yaklaşık %70'inde mide adenokarsinomudur; daha az sıklıkla kolorektal sistem, meme ve apendiks gibi diğer organlar da etkilidir. Semptomlar genellikle ileri evrelere dek belirsizdir. Karın ağrısı, kilo kaybı ve karın şişliği gibi spesifik olmayan bulgular ile kendini gösterir. Metastazın başlıca yolları geriye doğru lenfatik yayılım, hematojen yol ve transperitoneal yayılım olarak tanımlanmıştır (60).

2.3.5.2. Primer peritoneal karsinom

Primer peritoneal karsinom, karın boşluğunu sınırlayan parietal periton ile intraabdominal organları örten visseral periton tabakalarında gelişen malign bir neoplazmdır (15). Klinik semptomları ve mikroskopik özellikleri açısından epiteliyal over karsinomlarından ayırt edilemeyen bu tümörlerde bilateral salpingo-ooforektomi sonrası yıllar içinde periton karsinomunun gelişebildiği bildirilmiştir (11). Prognozları olumsuzdur. Hastaların %80'nde rekürrens görülür.

2.3.5.3. Pseudomiksoma peritonei (PMP)

Periton boşluğunda müsin üretimi yapan tümör hücrelerinin yol açtığı, jel kıvamında müsinöz efüzyonla karakterize nadir bir neoplastik hastalıktır. Genellikle apendiksin müsinöz tümöründeki perforasyon sonrası gelişse de nadiren over, kolorektal sistem veya mide kaynaklı müsin üretimi yapan lezyonlar nedeniyle de gelişebilir. Klinik tablo, evreye bağlı olarak abdominal şişkinlikten (jelly belly sendromu) bağırsak tıkanıklığına kadar geniş bir spektrumda değişir. Tanı sürecinde başlıca görüntüleme yöntemi kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT)'dir (11).

2.4. ADNEKSİYEL KİTLELERİN TANISI

Jinekolojik maligniteler içerisinde erken dönemde saptanması en güç olan kanser türü over kanseridir. Over kanseri taramasında, yüksek doğruluk ve güvenilirliğe sahip, invaziv olmayan altın standart bir yöntem mevcut değildir. Mevcut tarama yöntemleri ise transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve serum tümör belirteçlerinin kullanımına dayanmaktadır. Ortalama risk grubundaki kadınlarda gerçekleştirilen en kapsamlı randomize kontrollü araştırmalarda, multimodal tarama yöntemleri ile over kanserinin erken tanısında ve hastalığın daha erken evrede saptanmasında olumlu sonuçlar elde edilmiş olsa da, bu çalışmaların hiçbirinde ölüm oranlarını azaltma yönünde anlamlı bir yarar gösterilememiştir. Bu nedenle, güncel kılavuzlar doğrultusunda ortalama risk taşıyan kadınlar için over kanseri taraması önerilmemektedir. Over veya meme kanseri tanısı almış birinci derece akrabası bulunan ya da BRCA gen mutasyonu taşıdığı saptanan bireyler, over kanseri gelişimi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir. Bu kadınlarda 3 ila 12 ay aralıklarla değişen transvajinal ultrasonografi yapılması ve serum CA-125 düzeylerinin takibi önerilmektedir. Ancak bu takip protokollerinin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olup olmadığına dair kanıtlar yetersizdir (61).

2.4.1. Serum Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçleri, malignite varlığı hakkında dolaylı bilgi sağlayan ve genellikle neoplastik hücrelerden veya tümör mikroçevresindeki dokulardan salınan glikoprotein yapısında moleküllerdir (62). Over tümörlerinin ayırıcı tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde sıkça kullanılmaktadırlar.

Bir tümör belirtecinin spesifik dokuya özgü, kantitatif olarak ölçülebilir ve o doku veya tümör yükü ile pozitif korelasyon göstermesi beklenir. Tanısal açıdan en uygun belirteç hem duyarlılık hem de özgüllük açısından %100'e yakın olmalı; yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları ise minimal düzeyde olmalıdır. Ayrıca düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve tedavi yanıtını yansıtabilir özellikte olması tercih edilir. Her ne kadar adneksiyel kitleler için bu kriterlerin tamamını karşılayan bir tarama testi henüz mevcut olmasa da, bazı tümör belirteçleri klinik uygulamada sıkça kullanılmaktadır (63).

2.4.1.1. Kanser antijen 125 (CA-125)

1981 yılında Bast ve arkadaşları, CA-125 antijenine karşı bir monoklonal antikor geliştirerek bu tümör belirtecini literatüre kazandırdılar (62). CA-125, insanlarda MUC16 geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir bu nedenle müsin 16 (MUC16) olarak da adlandırılmaktadır. Postmenopozal dönemde saptanan kitlelerde rutin olarak, premenopozal hastalarda ise ultrasonografide malignite şüphesi uyandıran lezyonların değerlendirilmesinde CA-125'ten yararlanılmaktadır. Bununla birlikte, CA-125'in tanısal amaçla kullanımında sınırlayıcı en önemli faktörlerden biri, düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasıdır. Yalnızca over dokusuna özgü olmadığı; endometriyal epitel başta olmak üzere, plevra, perikard, periton, sekretuar meme bezleri, gastrointestinal sistem, akciğer ve böbrek dokuları gibi birçok farklı anatomik bölgede de sentezlenebildiği bilinmektedir (64). Bu nedendir ki sağlıklı popülasyonun yaklaşık %1'inde ve menstruasyon, endometriozis ya da koroner arter hastalığı gibi benign durumlara sahip bireylerin yaklaşık %5'inde serum CA-125 düzeylerinin 35 U/ml'nin üzerinde saptanabilmesi, biyobelirtecin yanlış pozitiflik oranını arttırmaktadır (6).

Bu glikoprotein, uzun yıllardır epiteliyal over kanserinde bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır bunun yanı sıra epiteliyal over kanseri tanısı almış olguların yaklaşık %20'sinde serum CA-125 düzeylerinin tanısal eşik olan 35 U/ml'nin altında kaldığı bildirilmektedir. Bu durum, CA-125'in tek başına tüm vakaları tespit etmede yetersiz kalabileceğini ve duyarlılığının sınırlı olduğunu göstermektedir (65).

CA-125, yalnızca over kanserinde tanı amaçlı kullanılan biyobelirteç olmayıp aynı zamanda tümör yükünü, uzak organlara yayılım potansiyelini ve tedaviye cevabı yansıtan biyolojik süreçlerde de rol oynamaktadır (66). Kemoterapi sürecinde serum CA-125 düzeylerindeki değişim, hastalığın seyriyle anlamlı bir ilişki göstermektedir (67).

CA-125 düzeylerinin yalnızca over kaynaklı malignitelerde değil, aynı zamanda pankreas, akciğer, meme ve kolorektal kanser gibi diğer solid organ tümörlerinde de artış eğiliminde olabileceği bilinmektedir.

Adneksiyel kitlelerde malignite riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilen ROCA (Risk of Ovarian Cancer Algorithm), bireysel CA-125 düzeylerini seri olarak takip ederek zaman içindeki değişimlere dayalı bir risk değerlendirmesi sunan dinamik bir modeldir. Bu algoritma, her bireyin bazal CA-125 düzeyini referans alarak “change-point” analizi uygular ve ani yükselmeleri malignite açısından anlamlı kabul eder. ROCA algoritmasının uygulandığı İngiltere’de yürütülen geniş kapsamlı UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) çalışmasında, bu yöntemle yapılan taramada over kanseri için %85 sensitivite ve %99,8 spesifite elde edilmiştir. ROCA, yalnızca CA-125 düzeyine bakmak yerine zaman içinde oluşan değişiklikleri dikkate alarak yüksek riskli kadınları belirlemekte ve bu bireyleri ileri görüntüleme için transvajinal ultrasonografiye yönlendirmektedir (68).

2.4.1.2. Karsinoembriyonik antijen (CEA)

İmmünoglobulin ailesine ait bir glikoprotein olup hücreler arası yapışma süreçlerinde görev alır. Fetal dönemde sentezlenen bu belirtecin üretimi doğum sonrasında durur. Kolorektal karsinom tanısında en yaygın kullanılan tümör belirteci olarak kabul edilir. Yaklaşık %90 oranında sensitiviteye sahipken, spesifitesi %40 ila %75 arasında değişkenlik göstermektedir. CEA düzeyleri genellikle kolorektal karsinomda artış gösterse de akciğer, meme ve pankreas gibi diğer bazı malignitelerde de yükselebilir. Bununla birlikte, tütün kullanımı, siroz, diyabet, pankreatit, divertikülit, irritabl bağırsak sendromu ve pnömoni gibi bazı benign hastalıklar da CEA düzeylerinde artışa yol açabilir (69).

2.4.1.3. Kanser antijen 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3, normalde meme epiteli tarafından düşük düzeyde salgılanan MUC1 (Müsin 1) gen ürününe karşı gelişmiş, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Malign transformasyonla birlikte dolaşımdaki düzeyi artış gösterir. Çoğunlukla meme kanseri ile ilişkilendirilse de over kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda, serum CA 15-3 düzeylerinde yaklaşık %70 oranında artış saptandığı bildirilmiş olup bu belirtecin özellikle ileri evre ve metastatik olgularda daha belirgin şekilde yükseldiği gözlemlenmiştir (70).

2.4.1.4. Kanser antijen 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9, Lewis A antijenine bağlı bir glikolipiddir ve başta pankreatobilier sistem hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Pankreas ve safra yolu epiteli dışında mide, kolon, endometrium ve tükürük bezi hücreleri tarafından da üretilebilmektedir. En sık pankreas kanseri ile ilişkilendirilse de; safra yolları, mide, kolon, over ve karaciğer kökenli malignitelerde de düzeylerinde artış gözlenebilir. Müsinöz over tümörlerinde serum CA 19-9 düzeyleri, malignite varlığıyla anlamlı şekilde ilişkilidir (69). Yapılan bir çalışmada overin borderline veya malign müsinöz tümörlerinde bu belirtecin yüksekliği %50 oranını aşmakta, benign tümörlerde ise belirgin şekilde daha düşük düzeylerde seyretmektedir. Bu bulgu, CA 19-9'un özellikle müsinöz histolojik alt tipe sahip lezyonlarda malignite ayırımında değerli bir biyobelirteç olabileceğini ve klinik değerlendirmede dikkate alınması gerektiğini göstermektedir (71).

2.4.1.5. Alfa fetoprotein (AFP)

AFP, fetal dönemde karaciğer, vitellus kesesi ve bağırsak tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Klinik pratikte en çok hepatoselüler karsinom tanısında kullanılan tümör belirteçlerinden biridir. Bunun yanı sıra germ hücreli tümörlerde serum AFP düzeyleri artış gösterir. Özellikle embriyonal karsinom ve endodermal sinüs tümörlerinin büyük çoğunluğunda belirgin bir yükselme saptanır. Özellikle germ hücreli tümörlerde AFP tanı, tedaviye yanıtın izlenmesi ve takip sürecinde önemli bir rol üstlenmektedir. AFP düzeyinin serumda artışı; safra kesesi

hastalıkları, hepatit, siroz gibi çeşitli benign durumlarla da ilişkili olarak gözlenebilir (69).

2.4.1.6. İnsan koryonik gonadotropin (β -hCG)

β -hCG, normalde gebelik sırasında plasenta tarafından üretilen bir hormondur. Düzeyleri erken gebelikte gestasyonel kese büyüklüğü ile paralellik gösterir. Artmış β -hCG seviyeleri yalnızca gebelikte değil, seminomatöz ve non-seminomatöz germ hücreli tümörler ile gestasyonel trofoblastik hastalıklarda da görülebilir. Bu grup içinde yer alan hidatiform mol olgularında tedavi sonrası haftalık β -hCG takibi, malign dönüşüm riskini izlemek açısından önemlidir. Tedavi öncesi yüksek β -hCG düzeyleri, hem malignite gelişimi hem de kemoterapi direnci açısından olumsuz bir prognostik gösterge olarak kabul edilir. Ayrıca, non-seminomatöz germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde AFP ile birlikte değerlendirilen önemli bir tümör belirteçidir. β -hCG düzeyleri, özellikle koryokarsinom, embriyonel karsinom, poliembriyoma ve koryokarsinomatoz bileşen içeren miks germ hücreli tümörlerde belirgin şekilde yükselme eğilimindedir (69).

2.4.1.7. Human epididimis protein 4 (HE 4)

HE4, WFDC2 geni tarafından kodlanan ve özellikle epitel kökenli over kanserlerinde tanısal amaçla kullanılan yeni nesil bir serum tümör belirteçidir. Toplam 1807 kadının ve 9 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, HE4'ün tanı koymadaki duyarlılığı %79–83, özgüllüğü ise %84–90 arasında bildirilmiştir (72). Serum HE4, özellikle preoperatif adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde CA-125 ile birlikte kullanıldığında tanısal duyarlılık ve özgüllüğü artırmakta, bu kombinasyon malignite ayırımında daha güvenilir sonuçlar sunmaktadır. Premenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, HE4'ün endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalıklar gibi benign patolojilerden over kanserini ayırt etmede CA-125'e kıyasla daha yüksek özgüllük sağladığı raporlanmıştır (73). Ayrıca, hastalık takibi sürecinde HE4 düzeylerinde gözlenen anlamlı düşüş, özellikle metastatik olgularda tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve nüksün öngörülmesi açısından da klinik değere sahiptir. Bu yönleriyle HE4 hem tanı hem de izlem açısından önemli bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır.

2.4.2. Over Kanserinde Güncel Çok Değişkenli İndeks Analizleri

Over kanserinin tanısında, tek bir belirteç yerine birden fazla klinik, biyokimyasal ve radyolojik parametreyi birlikte değerlendiren çok değişkenli risk modelleri geliştirilmiştir. RMI, ROMA, IOTA Simple Rules ve ADNEX modelleri over malignitelerinin ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılan çok değişkenli algoritmalarıdır.

2.4.2.1. Risk of malignancy index (RMI)

Tek bir tümör belirtecinin tanısal performansının sınırlı olması, araştırmacıları birden fazla parametreyi birleştiren risk skorlama sistemleri geliştirmeye yönlendirmiştir. Bu amaçla Jacobs ve arkadaşları, over malignitesi riskini öngörmek üzere Risk of Malignancy Index (RMI) adı verilen bir skor geliştirmiştir. Bu skorda; ultrason bulguları (U), menopoz durumu (M) ve serum CA-125 düzeyi çarpılarak hesaplama yapılır ($RMI = U \times M \times CA-125$). RMI için önerilen 200 eşik değeri kullanıldığında, tek başına CA-125 düzeyine göre daha yüksek duyarlılık (%71–88) ve özgüllük (%74–92) elde edildiği bildirilmiştir. Daha sonra bu modele farklı varyasyonlar eklenmiştir. Tingulstad ve arkadaşları, U ve M parametrelerinde bazı değişiklikler yaparak RMI 2 ve RMI 3 versiyonlarını tanımlamış; bu modellerde benzer duyarlılık (%71) ile birlikte daha yüksek özgüllük oranları (%96 ve %92) rapor edilmiştir. Ardından Yamamoto ve ekibi, tümör boyutunu da dahil ederek RMI 4 skorunu oluşturmuş ve bu modelin %86.8 duyarlılık ve %91 özgüllük sağladığını ortaya koymuştur. RMI 1–3 için eşik değer olarak 200, RMI 4 için ise 450'nin en uygun ayırıcı değer olduğu belirtilmiştir.(74)

2.4.2.2. Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)

Moore ve çalışma arkadaşları, CA-125, HE4 düzeyleri ile menopozal durumu bir araya getiren lojistik regresyon temelli ROMA algoritmasını geliştirmiştir. Bu çok değişkenli risk değerlendirme modeli, 2010 yılında FDA tarafından over kanseri tanısında klinik kullanıma onaylanmıştır. Literatürde ROMA skorunun, CA-125 ya da HE4 düzeylerinin tek başına değerlendirilmesine kıyasla daha yüksek prediktif değer sunduğu gösterilmiştir. Toplam 5954 olguyu kapsayan bir meta-analizde ROMA'nın %90 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir. (74)

2.4.2.3. IOTA simple rules ve adnex model

IOTA (Uluslararası Over Tümörü Analiz Grubu) tarafından geliştirilen Simple Rules modeli, pelvik kitlelerin ultrasonografi ile değerlendirilmesine yönelik yapılandırılmış bir risk modelidir. Yapılan çalışmalarda, bu yaklaşımın yaklaşık %92 duyarlılık ve %96 özgüllüğe ulaştığı gösterilmiştir.

Chan ve arkadaşları tarafından yapılan karşılaştırmalı bir analizde, IOTA Simple Rules modeli; uzman görüşüyle yapılan ultrasonografi, RMI ve ROMA skorları ile değerlendirilmiş özellikle IOTA'nın sonuçlarının yetersiz veya belirsiz olduğu durumlarda, ROMA'nın uzman ultrasonun yerini alıp alamayacağı araştırılmıştır. Bulgular, uzman ultrasonografinin bu belirsiz olgularda ROMA'ya kıyasla daha yüksek duyarlılık sağladığını; ancak özgüllük ve genel doğruluk açısından anlamlı bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, IOTA tabanlı yaklaşımların genel doğruluk düzeyi, tek başına RMI ya da ROMA kullanımına göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde ilk tercih olarak IOTA Simple Rules modelinin kullanılması; sonuçların yetersiz kaldığı durumlarda ise uzman bir hekim tarafından yapılan ultrasonografik değerlendirmenin tercih edilmesi önerilmektedir (Bkz. Tablo 1).

IOTA ekibi, bu yaklaşıma ek olarak, ADNEX modeli adı verilen yeni bir tahmin algoritması geliştirmiştir. Bu model; altı farklı ultrasonografik bulgu ile birlikte hastanın yaşı, CA-125 düzeyi ve başvurduğu merkezin özelliklerini içeren üç klinik değişkeni bir arada değerlendirerek yalnızca malignite riskini değil, aynı zamanda olası malignite alt tiplerini de öngörebilmektedir. 17 merkezde yürütülen ve 4905 hastayı kapsayan büyük ölçekli bir kohort çalışmasında, ADNEX modelinin %90 özgüllük düzeyinde %86.5 duyarlılığa, %90 duyarlılık düzeyinde ise %86.6 özgüllüğe ulaştığı bildirilmiştir. Bu bulgular, modelin pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde etkili ve güvenilir bir araç olduğunu desteklemektedir (74) (Bkz. Tablo 2).

Tablo 1: IOTA Simple Rules: Malign ve Benign Ultrasonografi Bulguları

Malign USG Bulguları	Bening USG Bulguları
Düzensiz solid yapı	Uniloküler kist
Düzensiz multikistik solid yapı ≥ 100 mm	Düzenli sınırlı multikistik yapı < 100 mm
≥ 4 papiller çıkıntı	En büyük solid komponent < 7 mm
Asit varlığı	Akustik gölge varlığı
Yoğun vaskülarizasyon (Color score = 4)	Saptanabilir vasküler akım yok (Color score = 1)

Tablo 2: ADNEX Modelinde Değerlendirilen Parametreler

Ultrasonografik Bulgular:	Klinik Parametreler:
Lezyonun en büyük çapı (mm)	Hastanın yaşı (yıl)
Solid doku oranı (%)	Serum CA-125 düzeyi (U/mL)
Papiller çıkıntı sayısı	Başvurduğu merkez tipi (onkoloji/jinekoloji)
Akustik gölgelenme varlığı	
Multilokülasyon (≥ 10 lokül varlığı)	
Asit varlığı	

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, retrospektif, tanımlayıcı bir çalışma olarak planlanmıştır. Araştırmaya, 1 Ocak 2022 ile 1 Ocak 2025 tarihleri arasında Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde postmenopozal dönemde adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Olgular, hastanenin bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden taranarak belirlenmiş ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine göre seçilmiştir.

Her bir olgu için yaş, gravida, parite, abortus, VKİ, adneksiyel kitle çapı, menopoz durumu, serum tümör belirteçleri (CA-125, CEA, CA 15-3, AFP, CA 19-9, BHCG) ve postoperatif histopatolojik tanı parametreleri değerlendirilmiştir.

Histopatoloji sonuçları, kitlenin biyolojik davranışını yansıtacak şekilde benign, malign ve borderline olarak üç grupta sınıflandırılmıştır. İstatistiksel analizler, bu üçlü grup yapısı esas alınarak gerçekleştirilmiştir.

Dahil olma kriterleri:

- 1 Ocak 2022 – 1 Ocak 2025 tarihleri arasında adneksiyel kitle nedeniyle hastanemizde opere edilmiş olmak
- Postmenopozal dönem
- 45 yaş üstü olmak
- Preoperatif tümör marker sonuçlarının eksiksiz bulunması

Dışlama kriterleri:

- Cerrahisi hastanemiz dışında gerçekleştirilmiş olan olgular
- Preoperatif tümör marker verileri eksik olan hastalar
- Premenopozal dönemde histerektomi ve/veya unilateral/bilateral salpenjektomi uygulanmış olan olgular
- Premenopozal hastalar

Tez konusu, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu (EPK) tarafından onaylanmıştır (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**). Bu tez çalışması, T.C. Sağlık Bakanlığı Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Etik Kurulu Komitesi'nin 21/04/2025 tarihli, E-96317027-514.10-273875546 sayılı ve KAEK/16.04.2025.123 numaralı kararı ile etik kurul onayı alınarak yürütülmüştür. (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**) Çalışma protokolü, Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar çerçevesinde uygulanmıştır.

Çalışmanın örneklem büyüklüğü, hata oranı %5 ve istatistiksel güç %90 olarak kabul edilerek, açıklayıcı değişkenler temelinde yapılan güç analizi sonucunda minimum 183 birey olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama doğrultusunda çalışmaya dahil edilen toplam 444 hasta ile örneklem yeterliliği fazlasıyla sağlanmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 28 yazılımı kullanılmıştır. Analiz öncesinde Benign, Borderline ve Malign histopatoloji gruplarından elde edilen verilerin parametrik testlere uygunluğu değerlendirilmiş; her bir grupta 30'un üzerinde olgu bulunması nedeniyle normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edilmiş, ayrıca histogramlar, Q-Q grafikleri ve çarpıklık-basıklık (skewness-kurtosis) katsayıları ile desteklenmiştir. Çarpıklık ve basıklık katsayıları için referans aralık ± 1.96 olarak alınmıştır (75). Normal dağılım gösteren değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama \pm standart sapma), normal dağılmayanlar için ise medyan ve sıra ortalaması hesaplanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise dağılıma uygun olarak Tek Yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Histopatoloji grupları arasındaki tümör belirteç düzeylerindeki farklılıkları değerlendirmek amacıyla Tek Yönlü MANOVA analizi uygulanmış, anlamlı bulunan değişkenler için LSD testi ile çoklu karşılaştırmalar yapılmıştır. Ayrıca, CA-125 ve CA 15-3 markerlarının benign ve benign olmayan grupları ayırt etme gücünü değerlendirmek üzere ROC analizi yapılmış; eğri altı alan (AUC), eşik değer, duyarlılık (sensitivite) ve özgüllük (spesifite) oranları raporlanmıştır. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 444 postmenopozal hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar, benign, borderline ve malign olmak üzere üç histopatolojik gruba ayrılmıştır. Bulgular bölümünde; bu grupların demografik özellikleri, serum tümör belirteç düzeyleri, adneksiyel kitlelerin histopatolojik alt tipleri, lezyon konumları ve eşlik eden sistemik hastalıkları arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş, ayrıca benign ve benign olmayan gruplar için tümör belirteçlerinin tanısal performansı ROC analizleriyle incelenmiştir.

4.1. KATILIMCI GRUPLARININ DEMOGRAFİK DEĞİŞKENLER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Normallik analizleri sonucunda, yaş ve VKİ değişkenlerinin normal dağılım gösterdiği; gravida, parite ve abortus değişkenlerinin ise normal dağılım sergilemediği görülmüştür (Bkz. Tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5). Bu nedenle, yaş ve VKİ değişkenleri için Tek Yönlü ANOVA analizinin, Gravida, parite ve abortus değişkenleri için ise parametrik olmayan istatistiksel analizlerin (Kruskall- Wallis Testi) uygulanmasına karar verilmiştir.

Tablo 3: Benign Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları

Değişken	Benign (n=246)		
	Kolmogorov-Smirnov Testi (<i>p</i>)	Çarpıklık Katsayısı	Basıklık Katsayısı
Yaş	.001	0.19	-0.74
VKİ	.001	0.62	-0.05
Gravida	.000	1.27	2.43
Parite	.000	1.74	3.95
Abortus	.000	2.82	13.16

Tablo 4: Malign Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları

Malign (n=162)			
Değişken	Kolmogorov-Smirnov Testi(p)	Çarpıklık Katsayısı	Basıklık Katsayısı
Yaş	.040	0.35	-0.25
VKİ	.001	0.58	-0.16
Gravida	.000	0.81	2.30
Parite	.000	1.55	4.79
Abortus	.000	2.29	8.31

Tablo 5: Borderline Grubunun Demografik Verilerine İlişkin Normallik Testi Sonuçları ve Çarpıklık-Basıklık Katsayıları

Borderline (n=36)			
Değişken	Kolmogorov-Smirnov Testi (p)	Çarpıklık Katsayısı	Basıklık Katsayısı
Yaş	.200	0.41	-0.48
VKİ	.084	1.06	0.81
Gravida	.007	0.27	-0.28
Parite	.001	0.91	1.19
Abortus	.000	1.47	1.67

Benign, malign ve borderline histopatoloji gruplarının demografik özelliklerine ilişkin verileri açısından normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise sıra ortalaması (*mean rank*) değerleri şeklinde özetlenmiştir (Bkz. Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların Histopatolojik Gruplara Göre ile Göre Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Değişken	Benign (n=246)	Malign (n=162)	Borderline (n=36)	p
Yaş ¹	61.61 ± 8.30	62.72 ± 8.37	63.30 ± 9.80	0.302
VKİ ¹	29.86 ± 5.48	27.94 ± 6.07	29.37 ± 5.34	0.004*
Gravida ²	231.34	207.91	227.76	0.000*
Parite ²	232.18	207.61	223.32	0.001*
Abortus ²	213.79	236.50	219.03	0.008*

¹ Normal dağılım gösteren veriler için; Ortalama ± Standart Sapma, Tek Yönlü ANOVA analizi,

² Normal dağılıma uymayan veriler için; Sıra Ortalamaları, Kruskal-Wallis analizi

*=p<.05 (gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.)

Tek yönlü ANOVA analizi sonucunda, VKİ açısından histopatoloji gruplarının istatistiksel olarak birbirinden farklılaştığı bulunmuştur ($F_{(2-441)}=5.62$, $p=.004$, $\eta^2=.02$). Etki büyüklüğü farkın düşük düzeyde olduğunu göstermektedir. Anlamlı farklılığın kaynağını belirlemeye yönelik bir çoklu karşılaştırma analizi olan LSD Testi uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre, benign ve malign histopatoloji grupları arasında ($q = 1.92$, $p=001$) anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlgili ortalamalar incelendiğinde benign grubun VKİ değerlerinin malign grubuna göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 6).

Histopatoloji grupları arasında gravida ($\chi^2_{(2)}= 20.65$, $p= 000$), parite ($\chi^2_{(2)}= 13.67$, $p= 001$) ve abortus ($\chi^2_{(2)}= 9.67$, $p= 008$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

4.2. KATILIMCI GRUPLARININ TÜMÖR MARKER DÜZEYLERİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Benign, malign ve borderline histopatoloji gruplarının tümör markerları açısından anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek için Tek Yönlü Çok Değişkenli Varyans Analizi (*One-way MANOVA: Multivariate Analysis of Variance*) uygulanmıştır. Analiz öncesinde veri setinin ilgili analizin sayıltılarını karşılayıp karşılamadığı değerlendirilmiştir. İlk olarak, veriler MANOVA analizinin temel

sayılılarından biri olan çoklu-bağıntısallık (*multi-collinearity*) problemi açısından incelenmiştir. Tabachnick ve Fidell'e göre (2015) incelenen değişkenler arasında .90 üzerinde korelasyon katsayısının olması veriler arasında çoklu bağlantısallık problemi olduğunu göstermektedir. CA-125, CEA, CA 15-3, AFP, BHCG, CA 19-9 ve kitle çapı değerleri arasında .90'ın üzerinde bir korelasyon tespit edilmemiştir. MANOVA analizinde varyans-kovaryans matrislerinin eşitliği sayılıtısını değerlendirmek amacıyla Box Testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda varyans-kovaryans matrislerinin homojen olmadığı görülmüştür ($p < .05$). Hata varyanslarının homojenliği Levene Testi (*Levene' Test of Equality of Error Variances*) ile sınanmış olup çoğu değişkenin hata varyanslarının homojenliği sayılıtısını sağlamadığı görülmüştür ($p < .05$). Varyansların homojenliği sayılıtısının şiddetli bir şekilde ihlal edildiği ancak MANOVA analizi yapılmasında ısrar edildiği durumlarda Tabachnick ve Fidell (2015) α değerinin .01 alınması gerektiğini ifade etmektedir. Böylece, bu MANOVA analizi sonuçları .01 α anlamlılık düzeyine göre değerlendirilmiş ve .01'in üzerindeki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Ayrıca, MANOVA analizi sonuçları Wilks' Lambda yerine Pillai İz değerlerine göre değerlendirilmiştir.(75,76)

Üç hasta grubunun tümör marker düzeylerine ilişkin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta Gruplarının Tümör Marker Düzeylerine Göre Ortalama ve Standart Sapma Değerleri

Değişken	Benign (n=246)	Malign (n=162)	Borderline (n=36)
CA-125	29.94 ± 58.22	780.28 ± 1473.35	161.72 ± 566.57
CEA	2.07 ± 1.84	7.88 ± 40.13	11.07 ± 51.27
CA 15-3	17.35 ± 7.36	87.69 ± 138.70	18.26 ± 6.88
AFP	2.74 ± 1.76	3.19 ± 3.82	2.72 ± 1.36
BHCG	2.09 ± 1.66	2.29 ± 4.62	1.84 ± 1.57
CA 19-9	16.82 ± 35.28	37.03 ± 71.79	135.52 ± 372.00
Kitle Çapı	9.30 ± 5.72	10.19 ± 8.10	16.05 ± 9.42

Tek Yönlü MANOVA analizi sonucuna göre histopatoloji grubu değişkeninin birleşik bağımlı değişkene göre tümör marker düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (Pillai's Trace = 0.335, $F_{(14-872)} = 12.50$, $p = .000$, $\eta^2 = .16$). Analize dahil edilen her bir değişkende puanında histopatoloji grubunun etkisine ilişkin F değerleri, anlamlılık düzeyleri ve etki büyüklüğü (η^2) değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Histopatolojik Grupların Tümör Marker Düzeylerinin Karşılaştırılması

Değişken	F	p	η^2	Çoklu Karşılaştırmalar (post-hoc)
CA-125	34.52	.000*	.13	Malign> Benign Malign> Borderline
CEA	2.99	.051	.01	
CA 15-3	35.95	.000*	.14	Malign> Benign Malign> Borderline
AFP	1.50	.224	.00	
BHCG	0.39	.676	.00	
CA 19-9	16.41	.000*	.06	Borderline> Malign Borderline> Benign
Kitle Çapı	14.55	.000*	.06	Borderline> Malign Borderline> Benign

*= $p < .001$ (gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.)

Tek Yönlü MANOVA analizi sonucunda, CA-125 değerlerinde histopatoloji grubunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F_{(2-441)} = 34.52$, $p = .000$, $\eta^2 = .13$). Etki büyüklüğü farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Farkın kaynağını belirlemek için bir çoklu karşılaştırma analizi olan LSD Testi uygulanmıştır. Analiz sonuçlarına göre, malign grubu ile benign grubu ($q = 755.34$, $p = 0.000$) ve borderline grubu ($q = 618.56$, $p = 0.000$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlgili ortalamalar incelendiğinde, malign grubunun CA-125 değerlerinin benign ve borderline gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

CA 15-3 değerlerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde, histopatoloji grubunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F_{(2-441)} = 35.95$, $p = .000$, $\eta^2 = .14$). Etki

büyükülüğü farkın yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Analiz sonuçlarına göre, malign grubu ile benign grubu ($q=70.34$, $p=000$) ve borderline grubu ($q=69.42$, $p=000$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlgili ortalamalar incelendiğinde, malign grubunun CA 15-3 değerlerinin benign ve borderline gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

CA 19-9 değerlerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde, histopatoloji grubunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F_{(2-441)} = 16.41$, $p= .000$, $\eta^2= .06$). Etki büyükülüğü farkın orta düzeyde olduğunu göstermektedir. Analiz sonuçlarına göre, borderline grubu ile benign grubu ($q=118.70$, $p=000$) ve malign grubu ($q=98.49$, $p=000$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlgili ortalamalar incelendiğinde, borderline grubunun CA 19-9 değerlerinin benign ve malign gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir.

Kitle çapı değerlerine ilişkin sonuçlar incelendiğinde, histopatoloji grubunun etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($F_{(2-441)} = 14.55$, $p= .000$, $\eta^2= .06$). Analiz sonuçlarına göre, borderline grubu ile benign grubu ($q=6.75$, $p=000$) ve malign grubu ($q=5.86$, $p=000$) arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. İlgili ortalamalar incelendiğinde, borderline grubunun kitle çapı ortalamalarının benign ve malign gruplarına göre daha yüksek olduğu görülmektedir (Bkz. Tablo 8).

Bununla birlikte, histopatoloji grupları arasında CEA, AFP ve BHCG değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Bkz. Tablo 8).

4.3. ADNEKSİYEL KİTLELERİN HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Benign, malign ve borderline grupların adneksiyel kitle alt tiplerine göre dağılımları Tablo 9'da verilmiştir. Üç farklı histopatoloji grubunun kanser türleri dağılımları açısından farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık Testi uygulanmıştır.

Tablo 9: Bening Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

	BENİGN
EPİTELYAL	121 (%49.2)
SEKS-KORDSTROMAL	38 (%15.4)
GERM HÜCRELİ	22 (%8.9)
ENFEKSİYÖZ KİTLELER	6 (%2.4)
KİST	56 (%22.7)
MYOM	3 (%1.2)
TOPLAM	246

Tablo 10: Malign Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

	MALİGN
EPİTELYAL	140 (%86.4)
SEKS-KORDSTROMAL	6 (%3.7)
GERM HÜCRELİ	1 (%0.6)
METASTAZ	9 (%5.6)
DİĞER	6 (%3.7)
TOPLAM	162

Tablo 11: Borderline Adneksiyel Kitlelerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Dağılımı

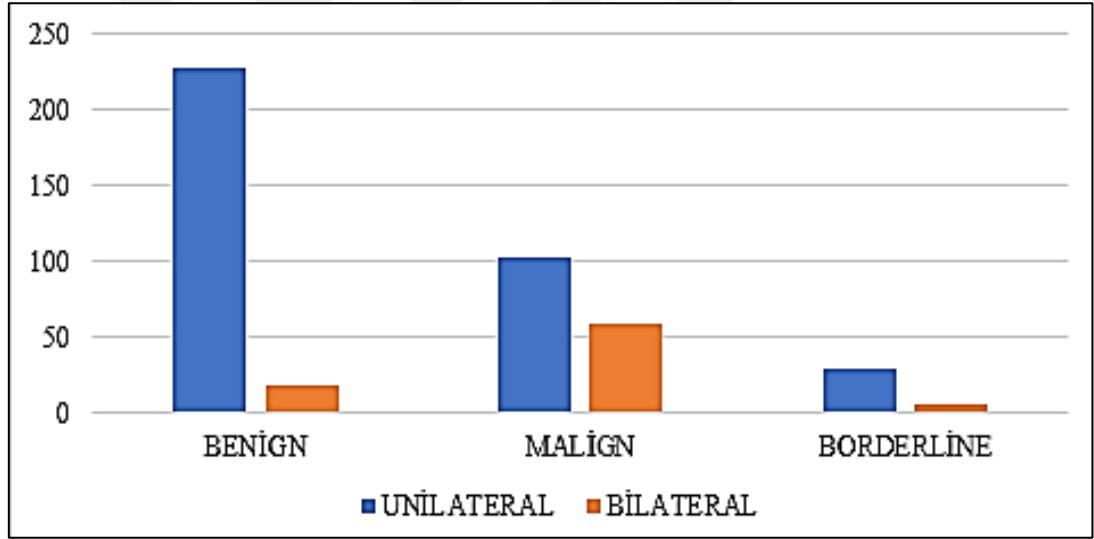
	BORDERLİNE
SERÖZ	15 (%41.6)
MÜSİNÖZ	17 (%47.2)
DİĞER	4 (%11.1)
TOPLAM	36

4.4. LEZYON KONUMLARININ HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Benign, malign ve borderline histopatoloji gruplarının lezyon konumları açısından dağılımları Tablo 12 ve Şekil 5'te verilmiştir. Üç farklı histopatoloji grubunun lezyon konumlarının dağılımları açısından farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık Testi uygulanmıştır.

Tablo 12: Histopatoloji Gruplarının Lezyon Konumları Açısından Dağılımları

	BENİGN	MALİGN	BORDERLİNE
UNİLATERAL	228 (%92.7)	103 (%63.6)	30 (%83.3)
BİLATERAL	18 (%7.3)	59 (%36.4)	6 (%16.7)



Şekil 5: Histopatoloji Gruplarının Lezyon Konumları Açısından Dağılımı

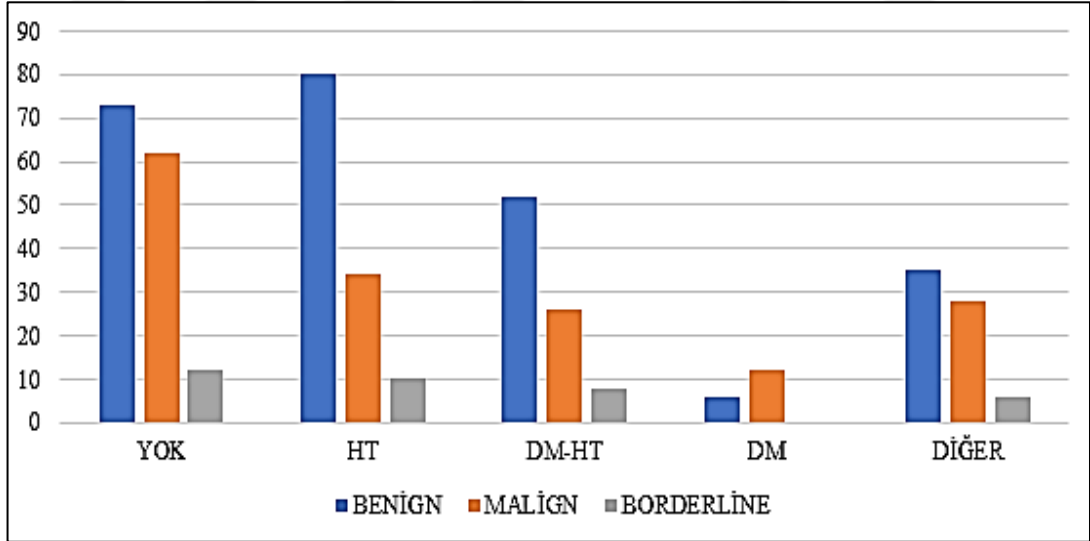
Histopatoloji grupları (benign, malign, borderline) ile lezyon konumları arasındaki dağılım farklarını incelemek amacıyla yapılan Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık Testi sonuçları incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, histopatoloji grupları ile lezyon konumlarının dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur ($\chi^2_{(2)}=54.53$, $p=.000$). İlişkinin gücünü gösteren Cramer's V değeri 0.35 olarak hesaplanmıştır, bu da değişkenler arasında orta düzeyde bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu sonuç, farklı histopatoloji gruplarında lezyon konumlarının birbirinden anlamlı şekilde farklılaştığını göstermektedir.

4.5. KRONİK HASTALIKLARIN HİSTOPATOLOJİ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI

Benign, malign ve borderline histopatoloji gruplarının kronik hastalıklar açısından dağılımları Tablo 13 ve Şekil 6'da verilmiştir. Üç farklı histopatoloji grubunun kronik hastalık dağılımları açısından farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık Testi uygulanmıştır.

Tablo 13: Histopatoloji Gruplarının Kronik Hastalık Açısından Dağılımları

	BENİGN	MALİGN	BORDERLİNE
YOK	73 (%29.7)	62 (%38.3)	12 (%33.3)
HT	80 (%32.5)	34 (%21.1)	10 (%27.8)
DM-HT	52 (%21.1)	26 (%16.0)	8 (%22.2)
DM	6 (%2.4)	12 (%7.4)	0 (%0.0)
DİĞER	35 (%14.2)	28 (%17.3)	6 (%16.7)



Şekil 6: Histopatoloji Gruplarının Kronik Hastalık Açısından Dağılımı

Histopatoloji grupları (benign, malign, borderline) ile kronik hastalıklar arasındaki dağılım farklarını incelemek amacıyla yapılan Ki-Kare (χ^2) Bağımsızlık Testi sonuçları incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, histopatoloji grupları ile kronik hastalıkların dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

($\chi^2_{(8)} = 16.45$, $p = .036$). İlişkinin gücünü gösteren Cramer's V değeri 0.13 olarak hesaplanmıştır, bu da değişkenler arasında düşük düzeyde bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu sonuç, farklı histopatoloji gruplarında kronik hastalık varlığının anlamlı şekilde farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır

4.6. TÜMÖR MARKERLARININ BENİGN-BENİGN OLMAYAN GRUPLARDA ROC ANALİZLERİ

İlk olarak, histopatoloji grupları benign ve benign olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup, tümör marker düzeyleri açısından Tek Yönlü MANOVA analizi ile karşılaştırılmıştır. Analiz öncesinde veri setinin ilgili analizin sayıltılarını karşılayıp karşılamadığı değerlendirilmiştir. MANOVA analizinde varyans-kovaryans matrislerinin eşitliği sayıltısı Box Testiyle; hata varyanslarının homojenliği Levene Testi ile sınanmış olup varyans-kovaryans matrislerinin eşitliği ve hata varyanslarının homojenliği sayıltılarının şiddetli bir şekilde ihlal edildiği görülmüştür ($p < .05$). Bu nedenle α değerinin .01 alınması uygun bulunmuştur (Tabachnick ve Fidell, 2015). Ayrıca, MANOVA analizi sonuçları Wilks' Lambda yerine Pillai İz değerlerine göre değerlendirilmiştir (76). Yapılan analizler sonucunda, CA-125 ($F_{(1-442)} = 52.92$, $p = .000$, $\eta^2 = .10$), CA 15-3 ($F_{(1-442)} = 49.41$, $p = .000$, $\eta^2 = .10$) ve CA 19-9 ($F_{(1-442)} = 11.38$, $p = .001$, $\eta^2 = .02$) değerleri açısından benign ve benign olmayan gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.

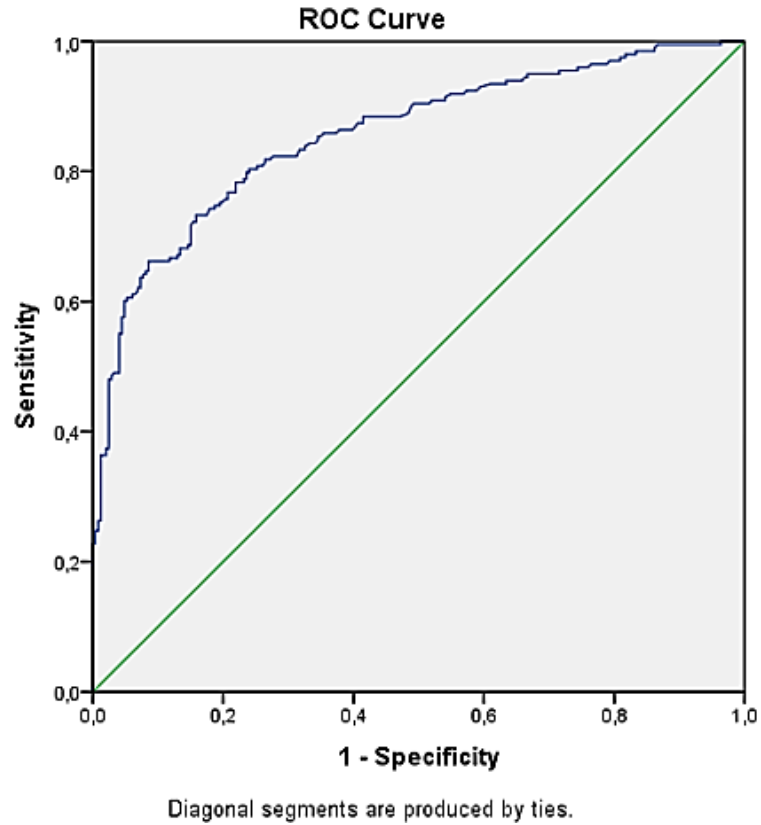
Bu sonuçlar, CA-125, CA 15-3 ve CA 19-9 biyobelirteçlerinin malignite açısından daha belirleyici olabileceğini göstermektedir. Bu biyobelirteçlerin, benign ve benign olmayan bireyleri ne kadar etkili bir şekilde ayırt edebildiğini değerlendirmek için, ROC (*Receiver Operating Characteristic*) analizi yapılmıştır. Bununla birlikte, CA 19-9 biyobelirteci, ilgili modelde anlamlı bulunmadığı için analizlerden çıkarılmıştır. Analiz sonuçları Tablo 14'te gösterilmektedir.

Tablo 14: CA-125, ve CA 15-3 Tümör Markerlarının Benign ve Benign Olmayan Gruplarda ROC Analizi Sonucu

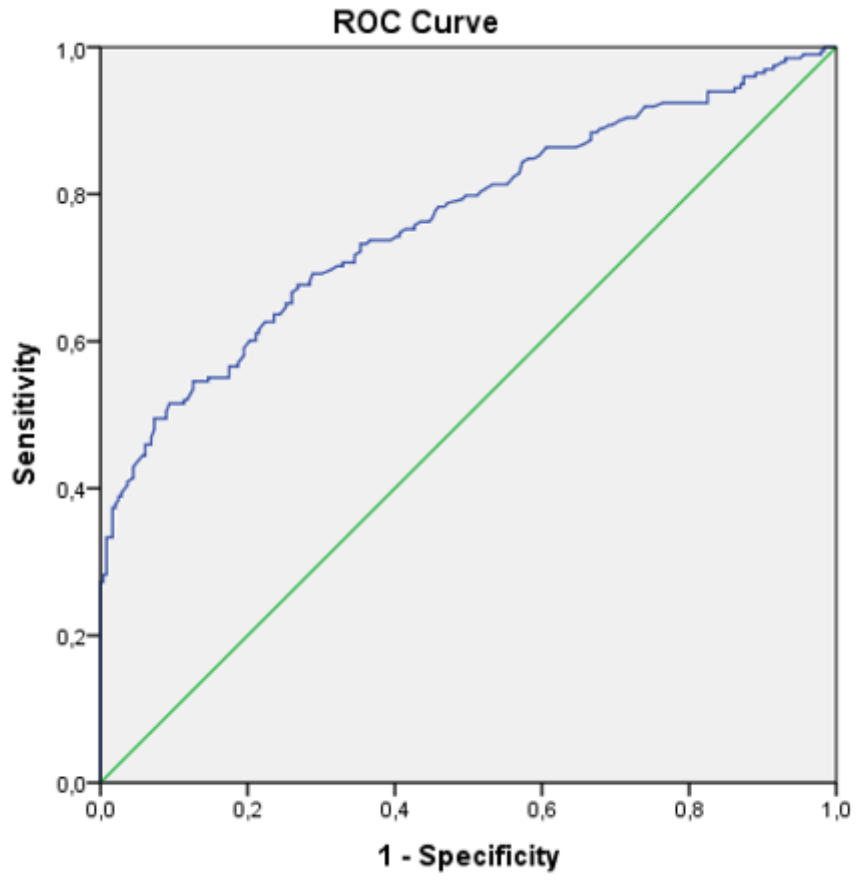
	AUC (%95 CI)	Youden İndeksine Göre Eşik Değeri, U/mL	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	<i>p</i> değeri
CA-125	0.856 (0.820-0.892)	40.80	66.2	91.5	<0.001
CA 15-3	0.765 (0.719-0.810)	26.65	51.5	90.7	<0.001

CI: Confidence Intervale-Güven Aralığı; AUC: Area Under Curve-Eğri Altındaki Alan

CA-125 ve CA 15-3'ün Benign ve Benign olmayan gruplarda ROC analizi ile değerlendirilmesi sonucunda; CA-125 AUC 0.856 %95 güven aralığında (0.820-0.892) %66,2 sensitivite %91.5 spesifite ile eşik değeri 40.8 U/mL; CA 15-3 AUC 0.765 %95 güven aralığında (0.719-0.810) %51.5 duyarlılık %90.7 özgüllük ile eşik değeri 26.65 U/mL bulunmuştur.



Şekil 7: CA-125 (Benign-Benign Olmayan) ROC Eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 8: CA 15-3 (Benign-Benign Olmayan) ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, postmenopozal dönemde saptanan 444 adneksiyel kitle olgusuna ait serum tümör belirteç düzeyleri ile histopatolojik tanımlar arasındaki ilişki incelenmiş; olgular benign, malign ve borderline olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve gruplar arasındaki farklar çok yönlü analizlerle detaylı biçimde ortaya konmuştur.

Çalışmada benign, malign ve borderline adneksiyel kitleler arasında VKİ bakımından anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır ($p=0.004$). Post-hoc analiz sonucuna göre benign grupta VKİ, malign gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki bazı epidemiyolojik verilerle tezat oluşturabilir. Nitekim 2012 yılında La Vecchia tarafından yapılan 25157 olgunun dahil edildiği geniş ölçekli meta-analizde, her 5 kg/m² VKİ artışı ile over kanseri riskinin %10 arttığı rapor edilmiştir (8).

VKI'nin artışı over kanseri için bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen mevcut çalışmada malign grupta VKİ'nin daha düşük seyretmesi, ileri evre tümör varlığına bağlı kaşektik süreçler, beslenme bozuklukları ya da hastalığın sistemik etkileriyle açıklanabilir. Bu durum literatürde bildirilen risk ilişkisini maskeliyor olabilir. Öte yandan benign gruptaki asemptomatik seyir ve genel sağlık durumunun stabil olması, VKİ'nin daha yüksek olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmada benign, malign ve borderline adneksiyel kitle grupları arasında hem gravida hem de parite değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır ($p<0.001$ ve $p=0.001$). Her iki değişkenin sıra ortalaması incelendiğinde, benign grupta hem gravida hem de parite değerlerinin malign gruba göre belirgin biçimde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu bulgu, doğurganlık öyküsünün over malignitelerine karşı koruyucu rolünü desteklemektedir. Literatürde, özellikle nulliparite ve geç yaşta doğum yapmanın over kanseri için risk faktörü olduğu defalarca raporlanmıştır. Ali AT. ve arkadaşları tarafından 2023 yılında yapılan bir araştırmaya göre nullipar kadınlarda over kanseri riskinin doğum yapmış kadınlara göre %24 daha yüksek olduğu, ayrıca nullipar kadınların multiparlara kıyasla over kanseri riskinin 12 kat fazla olduğu bildirilmiştir. Bu riskin tümör alt tipine göre

değişiklik gösterdiği ve özellikle endometrioid ve berrak hücreli over kanserlerinde daha da belirgin olduğu saptanmıştır (77).

Doğum sayısının over kanseri üzerindeki bu koruyucu etkisinin temelinde “incessant ovulation” (sürekli ovulasyon) hipotezi yer almakta olup her gebelik ovuluar döngülerin kesintiye uğramasını sağlamakta; böylece over yüzey epitelinin hasar ve rejenerasyon sürecine maruziyetini azaltmaktadır (43). Ek olarak, gebelik sırasında baskın hale gelen progesteron hormonunun antiproliferatif etkileri ve bağışıklık sistemi yanıtındaki değişiklikler de tümör gelişimini önleyici yönde katkı sağlamaktadır.

Abortus sayısı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir ($p = 0.008$). Sıra ortalamalarına göre, malign grupta abortus sayısının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Literatürde abortusun over kanseri riskine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Örneğin, İtalya'da 1992 yılında yapılan bir olgu-kontrol çalışması, spontan ve indüklenmiş düşüklerin her ikisinde de over kanseri riskinin azaldığını bildirmiştir, bu koruyucu etkinin tamamlanmamış gebelik ile ilişkili olduğunu vurgulamıştır (78). Buna karşın, 2012 yılında yapılan bir kohort çalışmasında, dört ve üzeri sayıda tamamlanmamış gebelik geçiren kadınlarda over kanseri riskinin arttığı özellikle çoklu spontan düşüklerde riskin belirgin şekilde yükseldiği saptanmıştır (79). Bu sonuçlar, abortus tipine ve sayısına göre riski farklılaştırıyor olabilir.

Mevcut çalışmadaki yüksek abortus sayısı, infertiliteyle ilişkili hormonal dengesizliklere (örn. luteal faz defekti) işaret ediyor olabilir ve ovulasyon baskılayıcı koruyucu etkinin kesintiye uğradığını düşündürebilir. Ancak, abortusların tipi (spontan–indüklenmiş) çalışmadaki verilerin yorumlanmasını sınırlamaktadır.

Özetle, abortus ile over kanseri arasındaki ilişki mevcut bulgular ışığında net tanımlanamamaktadır. Literatürde hem koruyucu hem de risk artırıcı yönde veriler yer almakta olup bu ilişkiyi açıklayan biyolojik mekanizmalar henüz netlik kazanmamıştır. Abortus tipinin, zamanlamasının ve sayısının daha dikkatli incelendiği büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

CA-125 düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p < 0.001$) ortalama değerlere göre malign grupta bu seviyelerin belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve benign ile borderline gruplarla yapılan ikili karşılaştırmalarda da bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. ROC analizinde CA-125'in benign ve benign olmayan lezyonları ayırt etme gücü yüksek bulunmuş (AUC = 0.856) ve %91.5 özgüllük ile %66.2 duyarlılık sağlayan eşik değer 40.8 U/mL olarak hesaplanmıştır. Bu eşik, literatürde önerilen 35 U/mL sınırıyla büyük ölçüde uyumludur ve postmenopozal bireylerde klinik kullanım açısından anlamlıdır. CA-125'in postmenopozal dönemdeki yorumlanması, premenopozal döneme kıyasla daha yüksek klinik özgüllük taşır. Çünkü bu yaş grubunda CA-125 düzeyini fizyolojik olarak yükseltebilecek menstruasyon, endometriozis veya fonksiyonel kist gibi benign nedenler genellikle bulunmamaktadır. Bu nedenle postmenopozal hastalarda saptanan CA-125 yüksekliği, malignite açısından daha güçlü bir belirteç olarak değerlendirilir. 2019 yılında Dochez ve arkadaşları tarafından yapılan kapsamlı bir derlemede de, CA-125'in benign durumlarda da yükselebileceği; ancak postmenopozal bireylerde bu tür yükselmelerin daha sınırlı olduğu ve bu nedenle özgüllüğün arttığı ifade edilmiştir (80).

Çalışmamızda CA 15-3 düzeylerinin benign, malign, borderline gruplar arasında anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.001$). Malign grubun ortalama CA 15-3 değeri, Benign ve Borderline gruplara kıyasla belirgin şekilde yüksektir. (Bkz. Tablo 8) Bu bulgu, CA 15-3'ün malign olgularda anlamlı şekilde artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca benign ve benign olmayan gruplar ROC analizi ile karşılaştırıldığında, CA 15-3 için özgüllük %90.7, duyarlılık ise %51.5 olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, CA 15-3'ün yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ancak duyarlılığının sınırlı kaldığını göstermektedir. Benzer şekilde Bozkurt ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, CA 15-3 düzeylerinin malign kitlelerde anlamlı şekilde yüksek olduğu, ancak CA-125'e kıyasla tanısal duyarlılığının düşük (%26,3), buna karşın özgüllüğünün yüksek (%96,1) olduğu bildirilmiştir (81). Avrupa Kanseri ve Beslenme Prospektif Araştırması (EPIC) kapsamındaki 2017 tarihli kohort çalışmasında CA 15-3'ün over kanseri için özgül ancak erken evrede duyarlılığı düşük bir belirteç olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte; yaş, menopoz süresi, VKİ gibi

demografik faktörlerin de belirteç düzeyleri üzerinde etkili olabileceği ifade edilmiştir (82).

Farklı çalışmalarda bildirilen duyarlılık ve özgüllük düzeylerindeki farklılıklar; hasta popülasyonu, örneklem büyüklüğü, histopatolojik alt tiplerin dağılımı ve kullanılan analiz yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu çalışmada saptanan yüksek CA 15-3 düzeylerinin, özellikle epiteliyal kökenli malign olgulara yoğunlaşmış olması muhtemeldir. Ayrıca, borderline grubun CA 15-3 düzeylerinin benign gruba benzer seyretmesi, bu belirtecin invaziv tümörlere özgü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada raporlanan CA 19-9 düzeyleri benign, malign ve borderline gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir. ($p<.001$) Çoklu karşılaştırmalarda borderline grubunun hem benign hem de malign gruplardan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, CA 19-9'un özellikle müsinöz komponent içeren borderline tümörlerde belirgin şekilde artabileceğini göstermektedir. Bu sonuç, Song ve arkadaşlarının 591 olguluk büyük kohort çalışmasında, CA 19-9'un müsinöz borderline over tümörlerinde %33.6 oranında, seröz alt tipte ise yalnızca %15.3 oranında yüksek saptandığı; buna karşılık CA 125'in seröz tipte %50.6 oranında, müsinöz tipte ise daha düşük oranda (%35.5) yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, CA 19-9'un özellikle müsinöz alt tipte CA-125'e kıyasla daha duyarlı bir belirteç olabileceğine işaret etmektedir (83). Bu bilgiler ışığında, CA 19-9'un özellikle müsinöz tümörlerde ve gastrointestinal kaynaklı kitlelerde artış göstermesi nedeniyle, jinekolojik malignitelerin genel ayırıcı tanısında tek başına spesifik bir belirteç olarak değil; belirli histolojik alt tipleri destekleyici bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir. Nitekim, çalışmamızda borderline grubundaki yüksek CA 19-9 düzeyleri, bu grubun yaklaşık %47'sinin müsinöz tümörlerden oluşmasıyla açıklanabilir. Sonuç olarak, CA 19-9'un özellikle müsinöz komponent içeren borderline kitlelerde anlamlı şekilde yükselmesi, bu belirtecin alt tip düzeyinde özgül bir yanıt verebildiğini ve tanı sürecinde destekleyici rol üstlenebileceğini göstermektedir.

Kitle çapı ile üç grup arasındaki ilişki incelendiğinde, kitle çapının gruplar arasında anlamlı şekilde farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<.001$). Ortalama çaplar

değerlendirildiğinde, borderline grubun en büyük kitle boyutuna sahip olduğu; bunu malign ve benign grupların izlediği görülmüştür. (Bkz. Tablo 8) Çoklu karşılaştırmalar sonucunda borderline grubunun kitle çapı, her iki diğer gruptan da anlamlı şekilde büyük bulunmuştur. Bu bulgu, borderline tümörlerin klinik olarak maligniteye benzer büyük kitleler oluşturabileceğini ve preoperatif dönemde ayırıcı tanıda yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de benzer şekilde, borderline over tümörlerinin özellikle müsinöz alt tiplerinde çapın büyük olabileceği; hatta benign ve malign neoplazilerden daha büyük kitlelerle prezente olabileceği bildirilmiştir (83).

Bu çalışmada borderline grubun %47'sinin müsinöz histolojiye sahip olması, bu gruptaki yüksek kitle çapı ortalamasını açıklayabilecek önemli bir faktördür. Sonuç olarak, büyük çaplı kitleler her zaman malignite lehine değerlendirilmemeli; özellikle postmenopozal dönemde saptanan büyük adneksiyel kitlelerde borderline tümör olasılığı da akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda CEA düzeyleri, özellikle borderline ve malign gruplarda daha yüksek seyretmesine rağmen elde edilen bulgular bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını göstermektedir. ($p=0.051$) Özellikle borderline gruptaki yüksek standart sapma, bireysel uç değerlerin dağılımı bozması nedeniyle bu farkın anlamlı hale gelmesini engellemiş olabilir. Borderline grubun ortalama CEA düzeyinin yüksek görünmesi, müsinöz alt tip oranıyla ilişkili olabilir. Literatürde, CEA'nın özellikle gastrointestinal ve kolorektal kaynaklı malignitelerde anlamlı düzeyde arttığı; jinekolojik malignitelerde ise genel tanısal katkısının sınırlı olduğu bilinmektedir. Arb-Lertkhachonsuk A. ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir çalışmada, özellikle müsinöz over tümörlerinde CEA düzeylerinin anlamlı biçimde yükseldiği ve bunun malignite riskine işaret edebileceği vurgulanmış; preoperatif CEA düzeyi 3.8 ng/mL'nin üzerinde olan olgularda borderline ya da malign müsinöz tümör görülme olasılığının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (71). Bizim çalışmamızda da borderline grubun CEA düzeyleri yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum, CEA'nın malignite ayırımında güvenilir bir belirteç olmadığı, ancak müsinöz alt tip şüphesinde destekleyici rol oynayabileceğini göstermektedir. Klinik kullanımda CEA'nın tek başına karar verdirici olmaktan

ziyade, histopatolojik alt tip öngörüsünde tamamlayıcı bir parametre olarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çalışmamızda, AFP ve BHCG düzeyleri tüm gruplarda benzer seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ayrım sağlamamıştır. ($p=0.224$ ve $p=0.676$) AFP ve BHCG'nin özellikle germ hücreli tümörlerde belirgin şekilde artış gösterdiği bilinmekle birlikte, çalışmamızda bu tümör alt tiplerinin sayıca oldukça az olması bu belirteçlerin gruplar arasında anlamlı farklılık yaratamamasına neden olmuş olabilir. Elde edilen veriler doğrultusunda AFP ve BHCG, postmenopozal dönemde saptanan adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında sınırlı tanısallık değere sahiptir ve yalnızca klinik veya radyolojik olarak germ hücreli tümör şüphesi olan olgularda değerlendirilmelidir.

Lezyon konumunun gruplara göre dağılımı incelendiğinde; malign grupta unilateral yerleşimin %63.6, bilateral yerleşimin ise %36.4 oranında olması, malign olguların başlıca unilateral olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bilateral lezyon varlığı da anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Özellikle literatürde, bilateral over neoplazminin unilateral olgulara kıyasla 2.6 kat daha yüksek bir malignite riski taşıdığı belirtilmiştir ($p < 0.001$) (84). Ayrıca seröz epiteliyal over kanserlerinde bilateral yerleşimin oldukça yaygın olduğu; örneğin seröz karsinom vakalarının yaklaşık %55'inin bilateral olduğu rapor edilmiştir (85). Bu bulgular, bizim çalışmamızda malign grupta unilateral olgu sayısı fazla olsa da, bilateral yerleşimin güçlü bir malignite indikatörü olduğunu ve dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Sonuç olarak, bilateral yerleşim malignite şüphesi açısından destekleyici bir parametre olabilir; ancak unilateral yerleşimli kitlelerin de malignite potansiyeli taşıdığı unutulmamalı ve her iki durumda da başka klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirme yapılmalıdır.

Çalışmamızda benign, malign ve borderline adneksiyel kitle grupları arasında kronik hastalıkların dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT) olup en yüksek oranda benign grupta saptanması, malignite ile doğrudan ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, Minlikeeva ve arkadaşlarının çok merkezli geniş hasta popülasyonunda yürüttüğü analizde de, over kanseri tanımlı hastalarda hipertansiyon öyküsünün genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı, hatta endometrioid alt grubunda

progresyonsuz sağkalımı artırabileceği bildirilmiştir (86). Bu durum, hipertansif bireylerin daha sık medikal izlem altında olması, bazı antihipertansif ajanların potansiyel antitümör etkileri veya tümör biyolojisine özgü etkenlerle ilişkili olabilir. Bununla ilgili daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, çalışmamızda malign grupta hipertansiyon ve diyabet birlikteliği (DM-HT) %16.0, sadece diyabet öyküsü ise %7.4 oranında saptanmıştır ve bu oranlar diğer gruplara göre daha yüksektir. Yine aynı çalışmada; diyabetin özellikle epiteliyal over kanseri hastalarında sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (86). Bizim çalışmamızda malign grupta diyabetin daha sık izlenmesi, bu literatürle uyumlu olup diyabetin malignite riski ve hastalık seyri üzerinde etkili olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda benign, malign ve borderline gruplarının adneksiyel kitle alt tipleri açısından dağılımı incelendiğinde, benign grupta en sık rastlanan lezyon tipi epiteliyal kaynaklı tümörler (%49.2) olup bunu sırasıyla fonksiyonel kistler (%22.7) ve seks kord-stromal tümörler (%15.4) takip etmektedir. Malign grupta ise epiteliyal kökenli neoplazilerin belirgin bir şekilde baskın olduğu (%86.4) saptanmıştır. Bu bulgu, epiteliyal over kanserlerinin over malignitelerinin %90'ından fazlasını oluşturduğunu belirten literatür verileriyle uyumludur (6). Borderline grupta en sık gözlenen alt tipler müsinöz (%47.2) ve seröz (%41.6) tümörler olup bu dağılım bu grup içerisinde bu iki histolojik tipin baskınlığını ortaya koymaktadır. Tropé ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran seröz tip lehine baskın olup bizim çalışmamızda müsinöz borderline tümörlerin daha yüksek oranda izlenmesi sınırlı örneklem büyüklüğü veya çalışmanın yapıldığı popülasyona özgü farklılıklarla açıklanabilir (87).

Bu veriler doğrultusunda, postmenopozal adneksiyel kitlelerde hem klinik hem de biyokimyasal parametrelerin çok yönlü değerlendirilmesinin, malignite riskinin öngörülmesinde önemli katkılar sunduğu görülmektedir. Serum tümör belirteçleri; histopatolojik alt tiplerin öngörüsünde yardımcı olmakla birlikte, tek başına yeterli tanısal güvenilirlik sağlamamakta özellikle CA-125 ve CA 15-3 gibi belirteçlerin diğer klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız, postmenopozal adneksiyel kitle nedeniyle takipli hasta grubunun yönetiminde klinik karar süreçlerine katkı sağlayacak güncel veriler sunmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, postmenopozal dönemde opere edilen adneksiyel kitle olgularında serum tümör belirteçlerinin histopatolojik tanılarla ilişkisini değerlendirmiş ve özellikle CA-125 ile CA 15-3 düzeylerinin malignite öngörüsünde anlamlı katkı sağlayabileceğini ortaya koymuştur. ROC analizleri, bu iki belirtecin benign olmayan lezyonları ayırt etmede yüksek özgüllüğe sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca, CA 19-9'un müsinöz içerikli borderline olgularda, CA 15-3'ün ise epitelial malign olgularda belirgin şekilde artış gösterdiği gözlemlenmiştir. Tümör belirteçlerinin klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmış; bu yaklaşımın preoperatif dönemde tanıya yönelik daha güvenilir öngörüler sunabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları arasında, retrospektif olarak tasarlanmış olması ve yalnızca tek bir merkezde yürütülmesi yer almaktadır. Bu durum, farklı coğrafi bölgelerdeki hasta profilleri ve klinik yaklaşımlarla elde edilebilecek verilerle karşılaştırma yapılmasını engellemekte; dolayısıyla bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca, bazı histopatolojik alt tiplerin sınırlı sayıda olgu içermesi, bu alt gruplar için yapılan istatistiksel analizlerin gücünü azaltmış olabilir. Tüm bu sınırlılıklara rağmen, çalışmamız postmenopozal adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin tanısai değerine dair güncel ve yol gösterici veriler sunmakta; bu hasta grubunun yönetiminde daha bütüncül ve hedefe yönelik klinik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Shetty M. Imaging of a Pelvic Mass: Uterine. *Semin Ultrasound CT MR*. Aralık 2023;44(6):528-40.
2. Carvalho JP, Moretti-Marques R, Filho AL da S. Adnexal mass: diagnosis and management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Temmuz 2020;42(7):438-43.
3. Ovarian cancer: screening, treatment, and followup. NIH Consens Statement. 05 Nisan 1994;12(3):1-30.
4. Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, Lekkala MR. Epithelial Ovarian Cancer. İçinde: *StatPearls*. 2024.
5. Cancer Today [İnternet]. [a.yer 17 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.who.int/today/>
6. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. Nisan 2021;1875(2):188503.
7. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 15 Ocak 2007;96(1):151-6.
8. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. Ocak 2017;26(1):55-62.
9. Shetty M. Nonovarian Mimics of Ovarian Malignancy. *Semin Ultrasound CT MR*. Ağustos 2019;40(4):319-31.
10. Güvey H. Adneksiyal Kitlelere Yaklaşım. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 31 Ocak 2019;9(1):25-30.
11. Werner CL. *Williams gynecology third edition study guide*. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
12. Susan Standring. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 42. bs. 2021.
13. Mescher AL. *Junqueira's basic histology: text and atlas*. Seventeenth edition. New York, NY: McGraw Hill; 2024. 559 s. (McGraw Hill Lange).
14. Mobeen S, Apostol R. Ovarian Cyst. İçinde: *StatPearls* [İnternet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 31 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560541/>
15. NCCN Guidelines for Patients: Ovarian Cancer. *Ovarian Cancer*. 2024;

16. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [a.yer 31 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.02960>
17. Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, Lekkala MR. Epithelial Ovarian Cancer. İçinde: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 17 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK567760/>
18. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 2014;(4th ed.).
19. Berek JS, Hacker NF. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology. C. 6th ed. 2015.
20. Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. Taiwan J Obstet Gynecol. Kasım 2022;61(6):927-34.
21. Leung, S., et al. Paraovarian cysts: clinical and ultrasound features with surgical correlation. journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019;654-9.
22. Norris, H. J., et al. Paratubal cysts: clinical significance and management. Obstetrics & Gynecology International. 2018;
23. Atri, M. Imaging of adnexal masses: clinical and ultrasound features. Radiologic Clinics of North America,. 2014;1047-64.
24. Huang, K. E., et al. Management of tubo-ovarian abscess: A clinical review. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2018;
25. Bulun, S. E., et al. Uterine leiomyomas: clinical features and management. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2020;403-15.
26. Roberts, C. L., et al. Ovarian leiomyoma: A rare ovarian tumor. Journal of Gynecologic Surgery. 2019;153-157.
27. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstetrics & Gynecology. Kasım 2016;128(5):e210-26.
28. Ohya A, Fujinaga Y. Magnetic resonance imaging findings of cystic ovarian tumors: major differential diagnoses in five types frequently encountered in daily clinical practice. Jpn J Radiol. 01 Aralık 2022;40(12):1213-34.
29. Mongelli M, Silvestris E, Loizzi V, Cormio G, Cazzato G, Arezzo F. A Rare Case of Collision Tumours of the Ovary: An Ovarian Serous Cystadenoma Coexisting with Fibrothecoma. Diagnostics. Kasım 2022;12(11):2840.

30. Alkan B, Ekinçi S, Özcan HN, Üner M, Altunova E, Tekşam Ö, vd. A giant ovarian mucinous cystadenoma in a postmenarchal adolescent girl. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 26 Şubat 2025;67(2):282-7.
31. Reichenbach J, Schmoeckel E, Mahner S, Trillsch F. Diagnostic workup for endometrioid borderline ovarian tumors (eBOT) requires histopathological evaluation of the uterus. *Journal of Ovarian Research*. 07 Temmuz 2021;14(1):89.
32. Kristková L, Zvaríková M, Bílek O, Dufek D, Poprach A, Holánek M. Meigs syndrome. *Klin Onkol*. 2022;35(3):232-4.
33. Dahl N, Gustavson KH, Rune C, Gustavsson I, Pettersson U. Benign ovarian teratomas. An analysis of their cellular origin. *Cancer Genet Cytogenet*. Mayıs 1990;46(1):115-23.
34. Gică N, Peltecu G, Chirculescu R, Gică C, Stoicea MC, Serbanica AN, vd. Ovarian Germ Cell Tumors: Pictorial Essay. *Diagnostics (Basel)*. 24 Ağustos 2022;12(9):2050.
35. St Louis M, Mangal R, Stead TS, Sosa M, Ganti L. Ovarian Dermoid Tumor. *Cureus*. Temmuz 2022;14(7):e27233.
36. Shimura K, Matsumoto M, Sugahara T, Yamamoto T, Ogiso N, Urata Y, vd. Mature cystic teratoma coexisting with clear-cell carcinoma in the ovary. *J of Obstet and Gynaecol*. Şubat 2017;43(2):408-11.
37. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao Z hua, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *IJMS*. 22 Şubat 2019;20(4):952.
38. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 15 Eylül 2009;80(6):609-16.
39. 792-turkiye-fact-sheet.pdf [İnternet]. [a.yer 12 Haziran 2025]. Erişim adresi: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/792-turkiye-fact-sheet.pdf>
40. Dellino M, Silvestris E, Loizzi V, Paradiso A, Loiacono R, Minoia C, vd. Germinal ovarian tumors in reproductive age women. *Medicine (Baltimore)*. 25 Eylül 2020;99(39):e22146.
41. Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, vd. Tubal ligation, hysterectomy, and epithelial ovarian cancer in the New England Case-Control Study. *Int J Cancer*. 15 Kasım 2013;133(10):2415-21.
42. Daly MB, Drescher CW, Yates MS, Jeter JM, Karlan BY, Alberts DS, vd. Salpingectomy as a Means to Reduce Ovarian Cancer Risk. *Cancer Prev Res (Phila)*. Mayıs 2015;8(5):342-8.
43. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 17 Temmuz 1971;2(7716):163.

44. Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet*. Ocak 2020;97(1):54-63.
45. Canchola AJ, Chang ET, Bernstein L, Largent JA, Reynolds P, Deapen D, vd. Body size and the risk of ovarian cancer by hormone therapy use in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control*. Aralık 2010;21(12):2241-8.
46. Zheng G, Baandrup L, Wang J, Hertzum-Larsen R, Hannibal CG, Faber MT, vd. Ovarian cancer risk factors in relation to family history. *J Natl Cancer Inst*. 01 Kasım 2024;116(11):1767-74.
47. Tănase AE, Solomon-Condruc IP, Mogoş RA, Costăchescu G, David C, Buzdugă CM, vd. High-grade serous ovarian cancer (HGSOC) with fallopian tube involvement. *Rom J Morphol Embryol*. 2024;65(2):325-9.
48. Goulding EA, Simcock B, McLachlan J, Van Der Griend R, Sykes P. Low-grade serous ovarian carcinoma: A comprehensive literature review. *Aust NZ J Obst Gynaeco*. Şubat 2020;60(1):27-33.
49. Perren TJ. Mucinous epithelial ovarian carcinoma. *Annals of Oncology*. 01 Nisan 2016;27:i53-7.
50. Xie Y, Kong W, Luo D, Chen S, Zhao X, Zhang H. Ovarian Clear Cell Carcinoma: Genomic Characterization, Pathogenesis and Targeted Therapy. *Anticancer Research*. 01 Ağustos 2023;43(8):3401-10.
51. Ramalingam P. Germ Cell Tumors of the Ovary: A Review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 01 Ocak 2023;40(1):22-36.
52. Park M, Suh JK, Lee JA, Park HJ, Park EY, Yoo CW, vd. Excellent Outcomes in Children, Adolescents, and Young Adults with Ovarian Germ Cell Tumors Treated by Either Reduced- or Standard-Dose Bleomycin. *Cancers*. Ocak 2023;15(21):5290.
53. Mohamed A, Ali A, Younis FM. Ovarian dysgerminoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 01 Kasım 2022;32(11):1490-1.
54. Jonathan S. Berek. *Berek Novak's Gynecology*. 8. bs. 2639 s.
55. Errami L, Douzi A, Lamzouri O, Taheri H, Saadi H, Mimouni A. Immature ovarian teratoma in a 20-year-old woman: A case report. *J Int Med Res*. 27 Şubat 2024;52(2):03000605241232568.
56. Li J, Li J, Jiang W. Effects of different surgical extents on prognosis of patients with malignant ovarian sex cord-stromal tumors: a retrospective cohort study. *Sci Rep*. 30 Eylül 2024;14(1):22630.
57. Ordulu Z. Update on Ovarian Sex Cord–Stromal Tumors. *Clinics in Laboratory Medicine*. 01 Haziran 2023;43(2):245-74.

58. Young RH. From Krukenberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary. Part II. *Adv Anat Pathol*. Mayıs 2007;14(3):149-77.
59. Aziz M, Killeen RB, Carlson K, Kasi A. Krukenberg Tumor. İçinde: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [a.yer 01 Temmuz 2025]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482284/>
60. Marbaniang BSLBDJME. Krukenberg tumor. *Krukenberg tumor*. 02 Nisan 2020;10(2):0-0.
61. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. *Med J Aust*. 18 Mart 2024;220(5):264-74.
62. Passaro A, Al Bakir M, Hamilton EG, Diehn M, André F, Roy-Chowdhuri S, vd. Cancer Biomarkers - Emerging Trends and Clinical Implications for personalized treatment. *Cell*. 28 Mart 2024;187(7):1617-35.
63. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, vd. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med*. Mart 2011;49(3):521-5.
64. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 11 Aralık 2020;12(12):3730.
65. Richard E Buller MD, PhD a BCCM. Preoperative CA-125 levels: an independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology*. Temmuz 2002;59-64.
66. Aithal A, Rauth S, Kshirsagar P, Shah A, Lakshmanan I, Junker WM, vd. MUC16 as a novel target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. Ağustos 2018;22(8):675-86.
67. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomed Pharmacother*. Ocak 2004;58(1):24-38.
68. Skates SJ. OCS: Development of the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. *Int J Gynecol Cancer*. Mayıs 2012;22(Suppl 1):S24-6.
69. Lahoud RM, O'Shea A, El-Mouhayyar C, Atre ID, Eurboonyanun K, Harisinghani M. Tumor markers and their utility in imaging of abdominal and pelvic malignancies. *Clin Radiol*. Şubat 2021;76(2):99-107.
70. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Di Roberto P, vd. CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology*. 1988;45(3):263-7.

71. Lertkhachonsuk A, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermluk N, Wee-Stekly W, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res.* Kasım 2020;46(11):2287-91.
72. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* Eylül 2012;22(7):1106-12.
73. Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease. *Int J Gynecol Cancer.* Temmuz 2012;22(6):1000-5.
74. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences.* Ocak 2022;23(19):12041.
75. Barbara G. Tabachnick, Linda S. Fidell. *Using Multivariate Statistics.* 6. bs. New York: Pearson Longman; 2015.
76. Abdullah Can. *SPSS ile Bilimsel Araştırma Sürecinde Nicel Veri Analizi.* 12. bs. Pegem Akademi; 2017.
77. Ali AT, Al-ani O, Al-ani F. Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Menopause Rev.* 2023;22(2):93-104.
78. Negri E, Franceschi S, La Vecchia C, Parazzini F. Incomplete pregnancies and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* Kasım 1992;47(2):234-8.
79. Braem MGM, Onland-Moret NC, Schouten LJ, Kruitwagen RFPM, Lukanova A, Allen NE, vd. Multiple Miscarriages Are Associated with the Risk of Ovarian Cancer: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *PLOS ONE.* 18 Mayıs 2012;7(5):e37141.
80. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res.* 27 Mart 2019;12(1):28.
81. Bozkurt M, Yumru AE, Aral I. Evaluation of the importance of the serum levels of CA-125, CA15-3, CA-19-9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(6):540-4.
82. Fortner RT, Vitonis AF, Schock H, Hüsing A, Johnson T, Fichorova RN, vd. Correlates of circulating ovarian cancer early detection markers and their contribution to discrimination of early detection models: results from the EPIC cohort. *Journal of Ovarian Research.* 20 Mart 2017;10(1):20.

83. Song T, Lee DH, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Choi CH, vd. Elevated Preoperative CA125 or CA19-9 in Borderline Ovarian Tumors: Could It Be Suggestive of Advanced Stage or a Poor Prognosis? *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(1):45-51.
84. Koonings PP, Grimes DA, Campbell K, Sommerville M. Bilateral ovarian neoplasms and the risk of malignancy. *Am J Obstet Gynecol.* Ocak 1990;162(1):167-9.
85. Zhang Y, Wu C, Huang Y, Kang J, Yao S, Chen Y, vd. The impact of laterality on the incidence and prognosis of epithelial ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology.* 01 Eylül 2024;50(9):108475.
86. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, Szender JB, Eng KH, Modugno F, vd. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes Control.* Mayıs 2017;28(5):469-86.
87. Tropé CG, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Haziran 2012;26(3):325-36.