



T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**ADNEKSİYEL KİTLE NEDENİ İLE OPERE EDİLEN HASTALARDA,
HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE PLAZMA OSTEOPONTİN
SEVİYESİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Büşra YILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender YUMRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
şİşLİ HAMİDİYE ETFAL EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**ADNEKSİYEL KİTLE NEDENİ İLE OPERE EDİLEN HASTALARDA,
HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE PLAZMA OSTEOPONTİN
SEVİYESİNİN KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Büşra YILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Ender YUMRU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2019

TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve Doğum alanındaki eğitimim süresince; hem mesleki hem sosyal alandaki değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleğe dair akademik bir bakış açısı kazanmamı sağlayan, asistanlık sürecimi en donanımlı şekilde bitirebilmem için üzerimdeki emeği sonsuz olan, her zaman ve her konuda desteğini hissettiğim, tez danışmanım çok sevgili ve değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Ender YUMRU' ya bana kattığı herşey için teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca; yetişmemde katkısı olan, mesleki bilgi ve becerilerimi artırmamda emeği geçen tüm uzman abi ve ablalarımın teşekkür ederim.

Bu meşakatli süreçte en başından itibaren birlikte çalıştığım; ortak sıkıntıları paylaştığım, çok sevgili eşkıdemlerim; Dr. Emir DEMİRTAŞ ve Dr. Melike KARAOĞLU'na teşekkür ederim.

Gece gündüz beraber vakit geçirdiğim, zor zamanları çekilebilir kılan birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım; hepinize teşekkürler.

Bugünlere gelebilmemde en büyük payı olan, her zorluğu aşabilmem için elinden geleni yapan , beni yetiştiren, bu süreci geçirirken bir an olsun beni yalnız bırakmayan biricik annem Mukaddes BUDİNLİ' ye tüm emekleri ve yaptığı herşey için sonsuz teşekkürler..

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren; ilk başta bir kıdemli olarak beni her konuda destekleyen, tüm bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, hep daha iyi olabilmem için elinden geleni yapan ve bu mesleği sevmemde en büyük paya sahip olan, ardından; bir arkadaş olarak bu zorlu süreçte her daim yanımda olan ve şimdi hayatı paylaştığım sevgili eşim Dr. Serhat YILDIZ 'a herşey için çok çok teşekkür ederim. İyi ki tanımışım seni, iyi ki varsın...

Dr. Büşra YILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ADNEKSİYEL KİTLE	3
2.1.1. ADNEKSİYEL KİTLELERİN SINIFLANDIRILMASI	4
2.1.1.1. BENİGN OVARYAN KİTLELER	8
2.1.1.1.1 NON-NEOPLASTİK KİTLELER	8
2.1.1.1.2 NEOPLASTİK KİTLELER	10
2.1.1.2. MALİGN OVARYAN KİTLELER	13
2.1.1.2.1 Malign Epitelyal Over Tümörleri	13
2.1.1.2.2 Malign Germ Hücreli Over Tümörleri	15
2.1.1.2.3. Sex Kord- Stroma kaynaklı Malign Over Tümörleri	17
2.1.2. ADNEKSİYAL KİTLEYE YAKLAŞIM.....	20
2.1.2.1. ANAMNEZ	20
2.1.2.2. FİZİK MUAYENE	21

2.1.2.3.	GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	21
2.1.2.4.	SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ	23
2.1.3.	ADNEKSİYAL KİTLELERDE TARAMA	25
2.2.	OSTEOPONTİN	25
2.2.1.	OSTEOPONTİN- OVER KANSERİ İLİŞKİSİ	28
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	29
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIŞMA	48
6.	SONUÇLAR	54
7.	KAYNAKLAR	55
	EKLER	67
	EK-1. ETİK KURUL KARARI	67
	EK-2. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	71
	EK-3. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	76

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflandırılması.....	4
Tablo 2.	Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması.....	4
Tablo 3.	Reproduktif dönemde adneksiyel kitle olarak sınıflandırılabilen patolojiler	5
Tablo 4.	Bening ovaryan kitlelerin sınıflandırılması	8
Tablo 5.	FIGO 2014 over kanseri evrelemesi.....	18
Tablo 6.	Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri.....	32
Tablo 7.	Histopatolojik Tanılara Göre Değişkenlerin Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları	34
Tablo 8.	Malign-Bening Durumuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları	43
Tablo 9.	Osteopontin Değerinin Değişkenlere Göre Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları	46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	over kanserinin histopatolojik dağılım yüzdesi.....	13
Şekil 2.	Osteopontinin bağlanma bölgeleri ve vücuttaki etkileri.....	26
Şekil 3.	Osteopontinin biyolojik etkileri.....	26
Şekil 4.	Osteopontinin tümöral dokular üzerine etkileri	27



GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Histopatolojik Tanı Gruplarının Osteopontin Değeri Ortalamaları	36
Grafik 2. Histopatolojik Tanı Gruplarının Kist Boyutu Ortalamaları	37
Grafik 3. Histopatolojik Tanı Gruplarının CA 125 Medyanları	38
Grafik 4. Histopatolojik Tanı Gruplarının CA 19-9 Medyanları	39
Grafik 5. Histopatolojik Tanı Gruplarının CEA Medyanlar	40
Grafik 6. Histopatolojik Tanı Gruplarının Menopoz Durumu Dağılımları	41
Grafik 7. Histopatolojik Tanı Gruplarının Anlamlı Görüntüleme Kriterine Göre Dağılımları	42
Grafik 8. Malign-Bening Gruplarında Kistin Boyutu Ortalamaları ile CA 125, CA 19-9 ve CEA Medyanları	44
Grafik 9. Malign-Bening Gruplarında Anlamlı Görüntüleme Kriteri Dağılımları.....	45
Grafik 10. ROC Eğrisi	45

KISALTMALAR

CA	: Kanser antijeni
OPN	: Osteopontin
PID	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
USG	: Ultrasonografi
HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
GİS	: Gastrointestinal Sistem
DES	: Dietilstilbestrol
AFP	: Alfa feto-protein
FIGO	: Uluslararası Jinekolojik Onkoloji Örgütü
TV-USG	: Transvajinal Ultrasonografi
TA-USG	: Transabdominal Ultrasonografi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
PET-CT	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
CEA	: Karsinoembriyogenik Antijen
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon

HE4	: Human Epididimis Protein 4
HIF1	: Hipoksi ile İndüklenen Faktör 1
PI3K	: Phosphoinositide 3- kinases
OKS	: Oral Kontraseptif
HRT	: Hormon Replasman tedavisi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
ROC	: Reciever Operative Curve
AUC	: Eğri Altında Kalan Alan



ÖZET

ADNEKSİYEL KİTLE NEDENİ İLE OPERE EDİLEN HASTALARDA, HİSTOPATOLOJİK TANILARA GÖRE PLAZMA OSTEOPONTİN SEVİYESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında, plazma osteopontin seviyesinin potansiyel rolünü belirlemektir.

YÖNTEM: Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine başvuran adneksiyel kitle tanısı ile nisan 2018- temmuz 2019 tarihleri arasında operasyonu planlanan 59 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan preop alınan kan örneğinde plazma OSTEOPONTİN seviyesi ELİSA kitinde çalışılmıştır. Operasyon sonrası histopatolojik inceleme ile elde edilen tanılar ve plazma osteopontin seviyeleri istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı: $38,6 \pm 11,7$, ortalama bmi : $23,7 \pm 3,7$ olarak saptandı. Çalışma grubunun ortalama tümör marker değerlerine bakıldığında; CA125: $24,6$ ($1,4$ en düşük - 458 en yüksek) , CA19-9: 12 ($0,3$ en düşük - 264 en yüksek) , CA15-3: $11,1 \pm 5,1$, CEA: 1 ($0,3$ en düşük - 263 en yüksek) , OPN: $59,6 \pm 29,7$ olarak hesaplanmıştır. Çalışma grubundaki 59 hasta histopatolojik tanılara göre gruplandırıldığında; benign epitelyal tümör tanısı alan hasta sayısı 17 (%28,8) , malign epitelyal tümör tanısı alan hasta sayısı 6 (%10,2) , malign sex kord- stromal tümör tanısı alan hasta sayısı 3 (%5,1) , benign germ hücreli tümör tanısı alan hasta sayısı 5 (%8,5) , endometrioma tanısı alan hasta sayısı 9 (%15,3) , fonksiyonel over kisti tanısı alan hasta sayısı 12 (%20,3) ve tubaovaryan kompleks tanısı alan hasta sayısı 7 (%11.9) olarak bulunmuştur. Yapılan Tek Yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre histopatolojik tanılar arasında osteopontin değeri ($p<0,05$) , kistin boyutu ($p<0,05$) , CA 125 ($p<0,05$) , CA19-9 ($p<0,05$) ve CEA ($p<0,05$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Malign Epitelyal Tümör hastalarının osteopontin değeri, Fonksiyonel Over Kisti ile Endometrioma hasta grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli derecede daha yuaksektir. Diğer tanı grupları arasında ise anlamli fark saptanmamıştır. Malign ve benign hasta grupları arasında, plazma osteopontin seviyesi karşılaştırıldığında anlamli fark saptanmamıştır. ROC eğrisinin altında kalan alan 0,669 ve %95 güven aralığı sınırları (0,448-0,890) olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar güven aralığı sınırları çok yakın olarak 0,5 değerini içerse de, ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,669 olarak kabul edilebilir düzeyde hesaplanması ile birlikte değerlendirildiğinde, osteopontin değerinin malign durumunu belirlemede zayıf da olsa etkili olacağı söylenebilir.

SONUÇ: Mevcut tanı gruplarında , osteopontin seviyesinin adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında faydalı olabileceğı saptanmıştır. Fakat malign- benign histopatolojik tanı grupları arasında , osteopontin seviyesi açısından anlamli fark bulunmamıştır. Osteopontin seviyesinin , adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısındaki yerini belirlemek adına , daha fazla örneklem büyüklüğüne ulaşılabilir, daha fazla histopatolojik tanı alt gruplarının değerlendirmeye alınacağı , daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: adneksiyel kitle, osteopontin

ABSTRACT

COMPARASION OF PLAZMA OSTEOPONTIN LEVEL ACCORDING TO HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS IN PATIENTS OPERATED WITH ADNEXIAL MASS

OBJECTIVE: The aim is determine the potential role of plasma osteopontin in the differential diagnosis of adnexal masses.

MATERIAL AND METHODS: This study included 59 patients with adnexal mass who were scheduled for surgery between April 2018 and July 2019 , admitted to the gynecology outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynecology, Sarıyer Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Health Sciences University and. Plasma OSTEOPONTIN levels were studied in ELISA kit in preoperative blood samples. Postoperative histopathological diagnosis and plasma osteopontin levels were statistically analyzed.

RESULTS: The mean age of the patients included in the study was 38.6 ± 11.7 and the mean BMI was 23.7 ± 3.7 . When the mean tumor marker values of the study group were examined; CA125: 24.6 (1.4 lowest - 458 highest), CA19-9: 12 (0.3 lowest -264 highest), CA15-3: 11.1 ± 5.1 , CEA: 1 (0.3 lowest -263 highest), OPN: 59.6 ± 29.7 . When 59 patients in the study group were grouped according to histopathological diagnoses; 17 (28.8%) patients with benign epithelial tumors, 6 (10.2%) patients with malignant epithelial tumors, 3 (5.1%) patients with malignant sex cord-stromal tumors, 5 (8.5%) patients diagnosed with bening germ cell tumor, 9 (15.3%) patients diagnosed with endometrioma, 12 (20.3%) patients diagnosed with functional ovarian cyst, and 7 patients diagnosed with tubaovarian complex (7) 11.9%). According to the results of one-way ANOVA and Kruskal-Wallis Test, osteopontin values ($p < 0.05$), cyst size ($p < 0.05$), CA 125 ($p < 0.05$), CA19-9 ($p < 0.05$) and CEA ($p < 0.05$) values were statistically significant differences. Osteopontin value of malignant epithelial tumor patients was significantly higher than functional ovarian cyst and endometrioma group. There was no significant difference between the other diagnostic groups. There was no significant difference between malignant and benign patient groups when plasma osteopontin levels were compared. AUC

was calculated as 0.669 and 95% confidence interval limits (0.448-0.890). Although the confidence interval limits are very close to 0.5, it can be said that osteopontin value will be effective in determining the malignant status, even if the area under the ROC curve is calculated as acceptable.

CONCLUSION: Osteopontin levels may be useful in the differential diagnosis of adnexal masses in the current diagnostic groups. However, there was no significant difference between the malignant- benign histopathological diagnosis groups in terms of osteopontin. In order to determine the place of osteopontin level in the differential diagnosis of adnexal masses; larger studies with larger sample sizes and more histopathological diagnostic subgroups are needed.

Keywords: adnexial mass, osteopontin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksiyel alandan oluşan kitleler, daha çok over ve fallopian tüplerden kaynaklanmakla birlikte daha nadir olarak bölgedeki broad ligaman ve ligamanlar arasında kalan embriyolojik artıklarından da kaynaklanabilir. Adneksiyel kitle jinekoloji polikliniğine en sık 4. başvuru nedenidir ve %90' ı benign karakterdedir. [1]Kadınların yaşamları boyunca yaklaşık % 5- 10 'u adneksiyel kitle nedeni ile cerrahi müdahale geçirir.[2]

Adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısı önemlidir, çünkü yaşa ve kaynaklandığı yere göre patolojileri ve tedavileri farklılıklar gösterir. Adneksiyel kitlelerin çoğunluğu overden kaynaklanmakla birlikte bu kitlelerin % 12-20' si malign karakterde saptanmıştır. Over kanseri ikinci en yaygın jinekolojik malignite ve Amerika Birleşik Devletleri'nde jinekolojik kanser ölümünün en yaygın nedenidir. 2008 yılında dünya çapında, yaklaşık 225.000 kadına over kanseri teşhisi konmuş ve bu hastalıktan 140.000 kişi ölmüştür[3]. Over kanseri, gelişmiş ülkelerde ikinci en sık görülen jinekolojik malignensi olup her 100.000 kadın için 9.4'lük bir insidans ve 100.000'de 5.1 oranında ölüm oranı vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yumurtalık kanserinden her yıl yaklaşık 22.000 yeni vaka ve 14,000 kanser kaynaklı ölüm vardır; bu da, jinekolojik kanser ölümünün en yaygın nedeni olan ikinci sıklıkta jinekolojik malignitedir[4].

Son yıllarda gelişen tekniklerle over tümörlerinin yaklaşık %70'i teşhis edilebilmesine rağmen, hayatta kalma oranlarında değişiklik olmamıştır. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların %75'den fazlası ancak ileri evrede tanı almaktadır. Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, mortalitenin azaltılması yanında, hastalıklı kadınların yaşam kalitesi artacak ve tedavi maliyetleri azalacaktır[5]. Özellikle de postmenopozal dönem başta olmak üzere herhangi bir yaşta saptanan adneksiyel kitlenin preoperatif malign-benign ayrımı önem kazanmaktadır.

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi için en sık kullanılan tanı araçları transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 ölçümüdür [6]. Transvajinal ultrasonografi ayırıcı tanı için tek başına en değerli tanı yöntemi olarak nitelendirilse de bir çok adneksiyal kitle vakasının ayırıcı tanısında serum tümör biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır [7]. Bu amaçla pekçok serum biyobelirteci araştırılmıştır.

Osteopontin (OPN), hücre proliferasyonunu, hayatta kalma, ilaç direnci, istila ve kök hücre benzeri davranışları etkileyen çok işlevli bir sitokindir. Hücresel fonksiyonların düzenlenmesinde kritik katılımı nedeniyle, anormal ekspresyonu hastalık patolojilerinde, özellikle kanserde istenmeyen değişikliklerden işlevsel olarak sorumludur. Birçok karsinomun invaziv ve metastatik progresyonunu teşvik etmede rol oynar. OPN, çeşitli kanser türleri için prognostik ve tanımlayıcı bir işaretleyci olarak gösterilmiştir. Tedavi için olası bir hedef olarak da keşfedilmiştir.

Y. Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde; over neoplazmı olan hastalarda serum osteopontin seviyesine bakılmış ve sonuçta over neoplazmı olan hastalarda seviyeler yüksek bulunmuştur[8].

R. Moszynski ve arkadaşlarının yaptığı bir dęer çalışmada; over tümörü olan hastalarda kitlenin ayırıcı tanısını yapmak için serum osteopontin düzeyleri kıyaslandı. Sonuçta; OPN düzeyleri endometriotik over kisti olan hastalarda diğer iyi huylu over tümörleri ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Hesaplanan OPN / CA-125 oranı, endometriotik kistleri olan hastalar ve diğer iyi huylu tümörlere sahip olanlar arasında anlamlı olarak farklıydı. Ayrıca endometrial kistleri olan ve malign tümörlü hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı[9].

Mevcut literatür bilgileri varlığında; biz çalışmamızda, adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında osteopontinin potansiyel rolünü belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADNEKSİYEL KİTLE

Adneksiyel kitleler daha çok neoplazi gelişimine meyilli overlerden kaynaklanmakla birlikte, fallopian tüpler, broad ligaman ve bölgedeki embriyolojik artıklardan da kaynaklanabilir.

Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesi, maling olan vakaların erkenden saptanması ve tedavilerinin planlanması açısından; ayrıca mortalite ve morbiditenin engellenmesi açısından önemlidir. Adneksiyel kitlesi olan hastalar jinekoloji polikliniklerine semptomatik başvurabilecekleri gibi, pek çoğu rastlantısal olarak yapılan jinekolojik muayeneler esnasında saptanmaktadır.

Adneksiyel kitlelerin görülme oranı ve hangi tip adneksiyel kitle olduğu; kadının yaş ve reproduktif durumuna göre ve kaynaklandığı dokuya göre farklılıklar gösterir. Adneksiyel kitlelerin büyük bölümü reproduktif çağıdaki kadınlarda ve benign karakterdedir. Menstruel döngüdeki hormonal değişimler bu durumu açıklamaktadır. Yaş ilerledikçe premenopozal dönemde saptanan kitlelerin malign olma ihtimali % 0,1 olmakla beraber 50-55 yaş aralığında bu oran % 0.3' e yükselmiştir[10].

2.1.1. ADNEKSİYEL KİTLELERİN SINIFLANDIRILMASI

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması [11]

Adneksiyal Kitle	Jinekolojik Organ Kaynaklı	Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan
Neoplastik Olmayan	<u>Ovaryan</u> Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka-Lutein kisti Gebelik Luteomasi Polikistik over Enflamatuvar kist <u>Ovaryan kaynaklı olmayan</u> Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı Tubal kaynaklı Pyosalpenks Hidrosalpenks	Apendiks absesi Divertiküloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral meningesel
Neoplastik	<u>Ovaryan</u> <u>Ovaryan kaynaklı olmayan</u> Leiomyoma Paraovaryan kist Endometriyal karsinom Tubal karsinom	<u>Karsinom</u> Sigmoid kolon kaynaklı Çekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı <u>Retroperitoneal neoplazm</u> <u>Presakral teratom</u>

Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflanması [12]

Dönem	Adneksiyal Kitle (Sıklık sırasına göre)
Çocuk (0-10 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tümör
Pubertal (11-15 y)	1. Germ Hücreli Tümör
Adölesan (16-20 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Matür Kistik teratom 4. Obstrüktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 5. Epitelial Over Tümörleri
Reproduktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 4. Epitelial Over Tümörleri
Premenopozal	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Epitelial Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal	1. Ovaryan Tümörler (Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümörü veya Enflamatuvar Hastalıkları 3. Metastazlar

PREPUBERTAL VE PUBERTAL DÖNEM ADNEKSİYAL KİTLELER

Pubertal dönemdeki adneksiyal kitlelerin malignite riski pre-pubertal dönemde izlenen kitlelelerden daha düşüktür. Çünkü menarşla birlikte doğal olarak anovulasyonunda varlığıyla kitlelerin çoğu fonksiyonel kitle yapısındadır.

Adolesanda over kaynaklı kitleler ön plandadır, uterustan kaynaklanan kitleler oldukça nadirdir.

Matür kistik teratom çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplazi tipidir. 20 yaş altı dönemde görülen ovaryan kaynaklı neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin yaklaşık üçte biri maligndir [13]

Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür. Hernandez ve ark. 30 yaş altı kadınlarda malignite görülme oranını %10 olarak tespit etmişler ve bunlarında düşük malignite potansiyelli olduklarını bildirmişlerdir [14]

Bu yaş grubundaki malign tümörlerin en sık görüleni disgerminomdur [15].

REPRODÜKTİF DÖNEM ADNEKSİYAL KİTLELER

Tablo 3. Reprodüktif dönemde adneksiyel kitle olarak sınıflandırılabilen patolojiler

Organ	Kistik	Kompleks
Over ve Tuba	<u>Tümüyle Kistik</u> Fizyolojik over kistleri Kistadenomlar Hidrosalpenks Endometriyoma ParaovaryanKist Morgagni Hidatid Kisti <u>Multiple</u> Endometriyoma Multiple folikül kisti <u>Septal</u> Kistadenom / Karsinom Müsinöz Seröz Papiller	<u>Baskın olarak Kistik</u> Kistadenomlar TuboovaryanAbse Ektropik Gebelik Matür Kistik Teratom <u>Baskın olarak Solid</u> Kistadenomlar Germ Hücreli Tümör
Uterus	Bikornuat uterusu intrauterin gebelik	Saplı / İntraligamenter myom
Barsak	Gaz veya feçes ile dolu çekum - sigmoid kolon	Divertikülit İleit Apendisit Kolon kanseri
Çeşitli	Dolu mesane Pelvik böbrek Mezenter kisti Urakal kist	Batın duvarında hematom / abse Retroperitoneal neoplaziler

Adneksiyel kitlelerin en sık görüldüğü yaş grubu reproduktif dönemdir ve bu dönemde karşılaşılan adneksiyel kitlelerin %80-85'i benign olup sıklıkla over kaynaklıdır (Tablo 3).

Üreme çağında adneksiyel kitle ile gelen bir kadında gebelik testi yapılmalı ve dışlanmalıdır.

Bir diğer adneks kaynaklı patoloji düşündürülen durum; sık karşımıza çıkan uterin leiomyomlardır. Leiomyomlar daha çok subserozal, submukozal ve intramural kaynaklı olmakla birlikte, lig. Latum içerisinde saptanan pedinküler myomlar adneksiyel kitle olarak değerlendirilebilir.

Reproduktif dönemde, neoplastik olmayan kitleler daha sık karşımıza çıkar ve bunlardan en sık rastlanan; fonksiyonel over kistleridir. Neoplastik gruptan ise en sık epitelyal over tümörleri karşımıza çıkar.

Gerçek bir neoplazmdan kesin olarak ayrımı yapılamadığından, fonksiyonel kistler önemlidir. Fonksiyonel kistler başlıca folikül kistleri, korpus luteum kistleri ve teka lutein kistleridir.

Bu grup içinde bir değerlendirme yapıldığında erken reproduktif dönemdeki adneksiyel kitlelerin, geç reproduktif dönemdeki adneksiyel kitlelere göre benign olma ihtimali daha fazladır. Geç reproduktif ve premenopozal dönemde epitelyal over tümörlerinin sıklığının fonksiyonel kistlere oranla arttığı görülmektedir. 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir [12].

Malign neoplastik kitleler ise başlıca seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

Overin germ hücreli tümörleri over tümörleri ise %25-30'unu oluştururlar. Bunların %95'i benignidir. Koonings ve ark.'na göre doğurganlık çağında neoplastik overyan kitlelerden en sık görüleni matür kistik teratomdur (Dermoid kist). Ortalama görülme yaşı 30'dur. [16].

Tubal kitleler ise genellikle, PID ve tuba-ovaryan abseler ile ektopik gebelik nedeniyle izlenir. Tubal geçişi engelleyen bazı durumlarda, hidrosalphenks oluşumu bir diğer tubal kaynaklı neoplastik olmayan adneksiyel kitle nedenidir.

Tubal yapının primer neoplastik oluşumları oldukça nadir bir durumdur ve sıklıkla pre-operatif ovarian neoplazi tanısı almışlardır.

Adneksiyal bölgede kistik bir kitle, ovaryan ya da tubal dışında embriyolojik artıklardan veya jinekolojik ve/veya komşu non-jinekolojik sistemler ile ilgili konjenital varyasyonlara veya anomalilere bağlı durumlardan da kaynaklı olabileceği unutulmamalıdır. Önceden geçirilmiş batin içi cerrahi işlemler sonrasında da periton katlantısı içinde birikebilecek sıvı da kitle imajı verebilir.

POSTMENOPOZAL DÖNEM ADNEKSİYEL KİTLELER

Postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrar. Bu nedenle postmenopozal dönemde saptanan ovaryan kitleler malign neoplaziyi mutlaka düşündürmelidir.

Bu dönemde sıklıkla benign ovaryan neoplaziler görülmektedir, benign lezyonlar arasında da en sık olarak leiomyomlar veya brenner tümörleri görülür [17].

Nardo ve arkadaşların; 226 postmenopozal olguda 5 cm > persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların aynı kaldıklarını, ve takip edilebileceklerini göstermişlerdir [18].

Yapılan çalışmalar sonucunda postmenopozal kist büyüklüğü, malignite potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda 5 cm > çapı olan kistlerin genellikle benign olduğu, 5 cm < çapta kistlerin ise malign olma ihtimalinin yüksek olduğu kanısına varılmıştır [17].

Ultrason incelemesinde malignite açısından değerli bulgular; kitlenin septasyon ve papiller yapılar içermesi, batında asit varlığı gibi durumlardır. Premenopozal dönemde spesifik olmayan CA-125 düzeyleri , postmenopozal dönemde USG ile birlikte değerlendirildiğinde sensitif olarak kabul edilir.[17]

2.1.1.1. BENİGN OVARYAN KİTLELER

Tablo 4. Bening ovaryan kitlelerin sınıflandırılması

Benign Ovaryan Kitleler		
Neoplastik Olmayan Kitleler	Fonksiyonel Kistler	*Folikül Kisti *Korpus Luteum *Teka Lutein Kisti
	Hiperplaziler	*Polikistik Over Sendromu (PKOS) *Hipertekozis *Gebelik Luteomasi
	Diğer	*Endometriyozis *Tubo Ovaryan Abse veya Kompleksi *Germinal İnklüzyon Kistleri (Walthard İnklüzyonu) *Ektopik Gebelik *Paraovaryan Kistler *Peritoneal İnklüzyonlar
Neoplastik Kitleler		*Germ Hücreli Tümörler - Benign (Matür) Kistik Teratom - Diğer *Epitelial Tümörler - Seröz Kistadenom - Müsinöz Kistadenom - Endometriyoid Tümör - Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör - Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör - Kistadenofibrom * Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler - Fibrom - Tekom - Hilus Hücreli Tümör *Mikst Tümör

2.1.1.1.1 NON-NEOPLASTİK KİTLELER

I. Fonksiyonel over kistleri

A. Folikül kisti: En sık görülen fonksiyonel kisttir. 3-8 cm arasında boyutları değişir.

B. Korpus luteum kisti: Ovulasyon sonrası corpus luteumun boyutunun, 3 cm nin üzerinde olması durumunda kist adını alır.

C. Teka lutein kisti: Aşırı gonadotropin salgılanmasından kaynaklı, overin hiperstimülasyonu sonucu görülen kistlerdir. Genellikle ikiz gebelik vb durumlarda daha sık karşılaşılmakla birlikte sıklıkla bilateralidir.

II. Endometriozis

Endometriozis adneksiyal kitlenin sık rastlanan sebeplerinden biridir. Dismenore ve kronik pelvik ağrı gibi semptomlarla karşımıza çıkan endometriozis, infertilite başta olmak üzere üreme sağlığı açısından ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilen bir patolojidir.

Endometrial dokunun çeşitli mekanizmalar ile uterus dışında yerleşmesi durumudur. En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Mikroskopik implantlardan, geniş kistik yapılara ve ileri düzeyde barsak mesane vb organlara yayılım gösterebilecek kadar geniş spektrumda tutulum yapabilir. Kesin tanı histopatolojik olarak lezyonun tanınması ile donur.

Reprodüktif dönemdeki kadınların, % 10-15' i endometriozisten etkilenmiştir.

III. Tuba-ovaryan abse

Karın ağrısı, ateş, lökore vb semptomlarla klinikte karşımıza çıkan durum, daha çok tedavi edilememiş PID' nin ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Tanıda biyokimyasal tetkikler yanında tv-usg ve bt- mr gibi görüntüleme yöntemleri yardımcıdır.

Görüntülemelerde malignite ile karışabilir, bu sebeple hastanın anamnezi, yaşı ve diğer tetkikler; bazı durumlarda diagnostik cerrahi girişim ayırıcı tanıda yardımcıdır. [19]

IV. Ektopik gebelik

Reprodüktif dönemde sık karşılaşılan adneksiyel kitle nedenlerinden biridir. Klasik olarak ağrı, adet gecikmesi ve zaman zaman uterin kanama ile karşımıza gelir.

Yapılan çalışmalarda klasik semptomları olan kadınların , % 14' ünde ektopik gebelik saptanmıştır. [20]

Rüptüre ve kendini sınırlamış olan durumlarda, görüntülemeye malignite ve tuba- ovaryan abse ile karışabilir.

V. Gebelik luteoması

B-HCG stimülasyonu ile olduğu düşünülmektedir. 20 cm çapa erişebilir. Tek taraflıdır ve doğum sonrası geriler. Neoplazi riski taşımaz. [21]

VI. Hipertekozis

Teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu oluşan, solid yapıda ve genellikle bilateral patolojilerdir. Solid yapıdaki tümörler ile ayırımı önemlidir.

VII. Paraovaryan kistler

Fallopian tüp ve over arasında yerleşimli olan Kistler, wolf kanal artıklarından oluşurlar. Malignite sıklığı düşüktür. (% 2) rastlantısal saptanmakla birlikte, genellikle uniloküler kistlerdir. [22][21]

VIII. Peritoneal inklüzyon kistleri

Daha önce operasyon geçiren hastalarda, yapışıklıklara bağlı peritoneal alanlarda seröz sıvının birikmesi ile karakterize durumdur.

IX. Diğer adneksiyel kitleler

Daha çok GİS kaynaklı olmakla beraber, pelvik böbrek, adrenal kaynaklı patolojiler, over hiperstimülasyonu vb durumlarda adneksiyel kitle olarak değerlendirilebilir.

2.1.1.1.2 NEOPLASTİK KİTLELER

1) Epitelyal Tümörler

Bening neoplazilerin % 60-80' ini oluştururlar.

a) Seröz kistadenom

Bening over tümörlerinin % 15-25' ini oluşturur ve % 30-50 oranında bilateralirler. Ortalama 5-15 cm çapındadır. Kiste saptanan papiller yapılar malignite açısından anlamlı olabilir. Tumoral dokuya karşı oluşan stromal yanıtta papiller yapılarda psammoma cisimcikleri oluşur ve yapılan bazı çalışmalarda, psammoma cisimciği saptananlarda malignite riski daha düşük saptanmıştır. [23]

Tedavi konservatif yaklaşım olmakla beraber; kist içine kanamanın olması, papiller yapılar amlignite açısından anlamlıdır.

b) Müsinöz kistadenom

Benign ovaryan neoplazilerinin %20-30'unu oluştururlar. Müsinöz kistadenomlar ortalama 15- 30 cm dir fakat 50 cm çapa kadar büyüyebilirler. Seröz tümörlere göre daha az oranda bilateralirler (%5-10) Genellikle multiloküler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Nadiren malign seyrederler.

c) Endometrioid tümör

Bening stromal proliferasyonla karakterize, endometrial glandlar içeren tümörlerdir. En sık endometrioid adenofibromlar görülür.

d) Berrak hücreli tümör

Berrak hücreli adenofibromlar en sık gözlenen benign formudur.

e) Transisyonel hücreli tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Boyutları küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir. [23]

2) Sex Kord – Stroma Kaynaklı Tümörler

a) Fibroma

Boyutları genelde küçük, solid yapıda tümörlerdir. Stromal hücrenin fibroblast yönünde diferansiye olmasıyla meydana gelir.

b) Tekoma

Stromal hücrenin stroid üreten teka hücresi yönünde diferansiye olması sonucu meydana gelir. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür.

c) Hilus hücreli tümör

Leydig hücreli tümör grubuna dahildir. Over hilusu kaynaklıdır.

3) Germ hücreli tümörler

a) Dermoid kist (matür kistik teratom)

Bening ovaryan neoplazilerin % 40- 50' sini oluşturur. En sık görülen germ hücreli tümördür. [24]

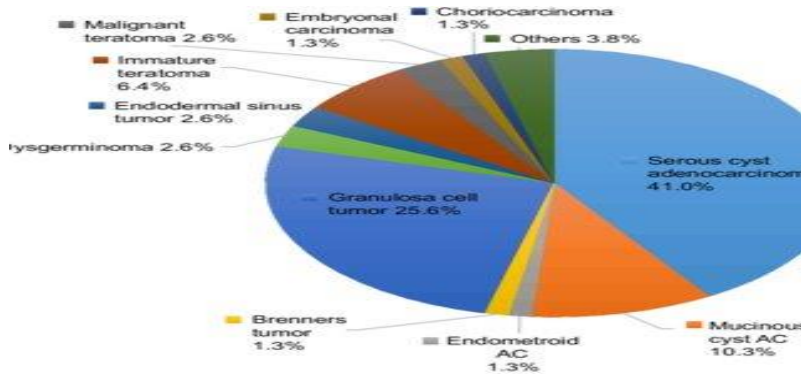
Dermoid Kistler , ortalama 30 yaşlarında görülür [25] ve bu dönemde en sık karşılaşılan tümörlerdir. [26] Genellikle 10-15 cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign ya da malign olarak sınıflandırılırlar. Malignite oranı %1-3 dolaylarındadır ve eğer malign ise bu tümör genelde epidermoid karsinom, nadir olarakda adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur [23].

b) Monodermal teratomlar

i) Karsinoid: Çok nadir görülür ve çoğunlukla unilateraldir. İnsular, trabekuler ve stromal tipleri vardır.

ii) Struma ovari: En sık görülen monodermal teratomdur ve tiroid dokusu içerir. Malign dönüşüm % 5 oranındadır. [27]

2.1.1.2. MALİGN OVARYAN KİTLELER



Şekil 1. over kanserinin histopatolojik dağılım yüzdesi

Over ca jinekolojik maligniteler içerisinde 2. en sık görülen olmakla beraber, kadınlarda kansere bağlı ölümler içerisinde 5. sırada yer almaktadır. Jinekolojik maligniteler içerisinde en mortal seyredendir. [28].

Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür [29].

Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken, perimenopozal dönemde bu oran %7'dir [30].

2.1.1.2.1 Malign Epitelyal Over Tümörleri

Tüm ovaryan neoplazilerin % 60' ı over kanserlerinin % 85- 90' ı epitelyal dokudan oluşmaktadır.

a) Seröz epitelyal over kanseri

En sık görülen histolojik tiptir. Ortalama 50-60 yaşlarında görülür. % 40-50 oranında bilateralidir. Tanı anında hastaların % 85' inde over dokusu dışında tumoral yayılım vardır [31].

Makroskopik incelemede; solid yapıda çevre dokulara yapışık ve papiller çıkıntıların olduğu, yer yer kanamalı izlenen lezyonlardır. Olguların mikroskopik incelemesinde hücreler tubal epitele benzer ve çoğunda psammoma cisimciklerine rastlanır. Psammoma cisimcikleri iyi prognoz ile ilişkilidir.

Borderline seröz over tümörleri ise ; Seröz over karsinomlarının % 9-15'ini oluşturur.[32] [30]. Ortalama tanı yaşı 38 dir. Seröz borderline tümörlü genç kadınlarda yüksek oranda infertilite görülür [33]. Büyük multiloküle kistik tümörlerdir. Mikroinvazyon %10-13 oranında [28][34] ve implant %20-46 oranında [35] görülür. Bu tümörlerin yaklaşık %40'ı bilateralidir. Lenf nodu metastazı %7-23 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.[15]

b) Müsinöz epitelyal over kanseri

Tüm over tümörlerinin % 15' ini kapsar. Müsinöz over kanserlerinin % 15' i malign , % 10' u borderline saptanmıştır. % 10 oranında bilateralite gösterir. Kist içerisinde koyu müsin salgı bulunur.

Borderline müsinöz over tümörleri ise; karsinomdan ayrımı zor olan % 8- 10 çift taraflı tümörlerdir.

c) Endometrioid tip epitelyal over kanseri

Seröz tümörlerden sonra sıklık olarak ikinci sırada rastlanmaktadır. % 40-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometriyal adenokansere benzer; ayrıca eş zamanlı endometrium ca olması ile metastatik olarak saptanması sürvi açısından farklıdır. Aynı zamanda over ve endometriumda kanserin saptanması durumunda 5 yıllık sağ kalım % 80 iken, primeri over ca olan endometrium metastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım % 40 olarak saptanmıştır.[36]

d) Berrak hücreli over kanseri (clear cell- mezonefroid tip)

Gebeliklerinde DES maruziyeti olan kadınların çocuklarında görülebilir. Endometriozis ile en sık birliktelik gösteren tiptir. [37]

e) Transizyonel hücreli over kanseri (brenner tümör)

Hücreler histolojik olarak, mesane transizyonel zondan kaynaklı kanserlerinde görülen hücelere benzer. Genellikle diğer epitelyal over kanserleri ile birliktelik gösterir ve bu durumlarda, tek başına olduğu durumlara göre prognoz daha kötüdür. Agresif ve invaziv seyretmelerine karşın, kemoterapi yanıtı en iyi olan tümörlerdendir. [37]

f) Az diferansiye tümörler

Prognozları kötüdür. Tanı esnasında over dışı yayılım mevcuttur.

2.1.1.2.2 Malign Germ Hücreli Over Tümörleri

Epitelyal over tümörlerinden sonra 2. Sıklıkta görülen gruptur. Ortalama görülme yaşı 19 dur. Erken evrede yakalanma olasılıkları yüksektir.

a) Disgerminom

Malign germ hücreli tümörlerin % 60' ını oluşturur. 30 yaşın altında görülür ve 30 yaş altı görülen tümörlerin % 80' ini oluşturur. [38] % 90 tek taraflıdır. % 10 oranda karşı overde mşkroskopik düzeyde tumoral lezyona rastlanır.[39] B-HCG ile pozitif boyanan dev sinsityotrofoblastlar saptanır. Genellikle solid yapıda tümörlerdir.

Hastaların çoğunluğu tanı anında erken evrededir (% 75 hasta evre 1a) ve tedavide unilateral salphingoooferektomi ile fertilitte koruyucu cerrahi yapılır. [40]

Disgenetik gonadlı hastalarda, gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca diğer germ hücreli tümörlerle birlikte olabilir. Bu durumda prognozu daha malign olan kanser komponenti belirler.

b) Endodermal sinüs tümörü- yolk sac tümörü

Malign germ hücreli tümörlerin % 20' sini oluşturur. Ortalama olarak 2. dekada görülür. Bilateral olma olasılığı % 5' tir ve çift taraflı saptanırsa ileri evre olarak değerlendirilir.

Yolk sac ve vitellin yapılara farklılaşan multipotent embriyonel karsinomdan gelişir. Makroskopisi sarı-gri renkte, yumuşak kıvamda, solid görünümlüdür. Mitotik aktivitesi yüksektir ve **shiller-duval** cisimcikleri karakteristiktir. [41][42] Çok agresif büyüme ve yayılım paternine sahiptir. Mortalitesi en yüksek germ hücreli tümördür ve hastaların tümü evresine bakılmaksızın kemoterapi ile tedavi edilir. İleri evre hastaların % 90' ı tanıdan sonra 2 yıl içinde kaybedilmektedir. [40]

Tanı ve takipte, istisnai olanlar dışında tümörün salgıladığı AFP kullanılır.

c) Embriyonel karsinom

Overden kaynaklanan en malign tümördür. Ortalama görülme yaşı 15' tir. Primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı ve gelişiminin embriyonik farklılaşma öncesi olduğu düşünülmektedir. Saf formları nadir görülür. Serum B-HCG ve AFP yüksekliği saptanır. Yüksek mitotik aktivite ve koagülasyon nekrozu içerir.

d) Poliembriyom

Çok nadir görülür ve oldukça malign gidişlidir. Presomit gelişiminin çeşitli evrelerinde olan embriyoid cisimcikten oluşur. Tüm teratomların en immatürü olarak kabul edilir.

e) koryokarsinom

Nadir görülür. Malign seyreder. Genellikle mikst germ hücreli tümörlerin komponenti olarak karşımıza çıkar. Primer (gestasyonel olan) ve sekonder (gestasyonel olmayan) koryokarsinom olarak sınıflandırılır. Tedavi açısından önemli olduğundan, gestasyonel olup olmadığı genetik olarak analiz edilmelidir.

f) İmmatür teratom

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm ovaryan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar.[38] Ortalama görülme yaşı 20 dir, Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre grade 1'den 3'e kadar derecelendirilirler.

g) Mixt germ hücreli tümör

Over germ hücresi tümörleri, embriyonal gonadlardan kaynaklanan primordial germ hücrelerinden meydana gelir. Malign germ hücreli tümör tüm over neoplazmalarının % 5'inden fazlasını içerir [43]. Germ hücreli over tümörü olan hastaların %10' unda hücresel farklılaşmada mikst bir pattern vardır. Disgerminom, en sık bileşenidir ve tipik olarak yolk sak tümörü ya da immatür teratom veya her

ikisi ile birlikte görülür. Bilateral over tutulumunun sıklığı, disgerminomun varlığına veya yokluğuna bağlıdır ve varsa sıklığı artmıştır. Ancak, tedavi ve prognoz disgerminom olmayan bileşenlere bağlıdır [44]. Malign mikst germ hücreli tümör, iki veya daha fazla malign germ hücresi bileşeninden oluşan bir tümör türüdür. Bildirilen en yaygın kombinasyon disgerminoma ve endodermal sinüs tümörüdür [45]. Fertilite koruyucu cerrahi isteniyorsa minimal cerrahi, unilateral ooforektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Metastatik hastalarda bile doğurganlığın korunması önerilmektedir çünkü bu tümörler kemoterapiye karşı oldukça duyarlıdır. Histerektomi ve bilateral salpingooforektomi sonuçları değiştirmez [46].

h) Gonadoblastom

Gonadoblastomalar nadir görülen tümörlerdir ve neredeyse daima Y kromozomlu disgenetik bir gonaddan kaynaklanırlar [47]. Çoğu hastada 46XY karyotipi veya çeşitli mozaik varyantları vardır [48]. En sık 2. dekatta görülür. Sağ tarafta daha sık görülür. %38 oranında bilateralidir. Çapları mikroskopik boyuttan 8 cm e kadar olabilir [49]. Testosteron ve östrojen üretebilir. Virilizasyon, tümörün ektopik steroid hormonu üretiminden kaynaklanır ve radikal tümör eksizyonundan sonra kaybolur [50].

2.1.1.2.3. Sex Kord- Stroma kaynaklı Malign Over Tümörleri

Tüm over malignitelerinin % 8' ini oluştururlar ve, over stroması ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler granüloza-teka (female) ve sertoli-leydig (male) hücrelerinin kombinasyonu ile oluşurlar. Kaynaklandığı hücre tipine göre, hormon salgısı yaparlar. Prognozu iyi giden malignitelerdir.

a) Granüloza hücreli tümörler

Düşük gradeli malignitelerdir. Erişkin tip ve juvenil tip olmak üzere iki tipi vardır.

Erişkin tipte; tümör çapı 20 cm ye ulaşabilir. Solid kıvamdadır. % 5 oranında bilateralite gösterir, bu durumda prognoz daha kötüdür. Mikroskopide **Call-Exner** cisimciği görülmesi patognomonik bulgudur.

Jüvenil tip; menarş öncesi dönemde görülür ve izoseksüel puberte prekoks ile birlikte.

b) Sertoli-leydig hücreli tümörler

- i) **Sertoli hücreli tümörler:** Ortalama 3. dekatta görülür. Genellikle unilateral kitlelerdir. Leydig hücrelerine atlanmaz ve iyi diferansiye tümörler olarak karşımıza çıkar.
- ii) **Sertoli-leydig hücreli tümörler:** Ortalama görülme yaşı 25 ' tir. Androjen sentezine bağlı olarak kadınlarda virilizasyon meydana gelir. Düşük malignite potansiyeline sahip tümörlerdir.
- iii) **Leydig hücreli tümörler:** % 80 androjen- % 20 östrojen salgısı yapan non-fonksiyonel tümörlerdir. [35] Genelde postmenopozal dönemde görülürler.

c) Gynandroblastom

İyi diferansiye, Sertoli-leydig hücre ve granüloza hücre komponentinin bir arada bulunduğu tümörlerdir. Adet düzensizliği ve hormonal dengesizlik bulguları mevcuttur. Çok nadir görülürler ve düşük malignite potansiyeline sahiptir. [51][52]

d) Steroid hücreli tümörler

% 95' i steroid hormon salgılayan; leydig hücresi, luteal hücre ve adrenal korteks hücresi içeren tümörlerdir. Tüm over tümörlerinin , % 0.1' ini oluştururlar.

Tablo 5. FIGO 2014 over kanseri evrelemesi

STAGE I- Tümör overlerde sınırlı	
IA	Tümör bir overde sınırlı, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, periton sıvısında tümör yok

IB	Tümör her iki overi tutmuş, kapsül intakt, over yüzeyinde ve periton sıvısında tümör yok
IC	Tümör bir ve ya her iki overde sınırlı
IC1	Cerrahi esnasında kistin perfore olması ile yayılım
IC2	Cerrahi öncesi kapsül rüptürü ve ya over yüzeyinde tümör
IC3	Assitte ve ya peritoneal yıkamada malign hücreler

STAGE II- Pelvik yayılım gösteren bir ve ya her iki overi tutan tümör veya primer peritoneal kanser	
IIA	Uterus ve/ve ya fallop tüplerine uzanım ve/ve ya implant
IIB	Diğer pelvik organlara yayılım

STAGE III- Tümörün bir ve ya her iki overle birlikte sitolojik ve ya histolojik olarak periton dışına yayılımı mevcut ve/ve ya retroperitoneal lenf nodlarına metastazı mevcut		
IIIA (Pozitif retroperitoneal lenf nodları ve/ve ya pelvisin ötesinde mikroskopik metastaz)		
IIIA1	Yalnızca pozitif retroperitoneal lenf nodları	
	IIIA1 (i)	Metastaz ≤ 10mm
	IIIA1 (ii)	Metastaz > 10mm
IIIA2	Mikroskopik, ekstrapelvik peritoneal tutulum ± pozitif retroperitoneal lenf nodları	
IIIB	2 cm" den küçük makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodları. Karaciğer/dalak kapsülüne yayılım	
IIIC	2 cm" den büyük makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodları. Karaciğer/dalak kapsülüne yayılım	

STAGE IV- Peritoneal metastazın dışında uzak metastaz	
IVA	Pozitif sitoloji ile birlikte plevral effüzyon
IVB	Hepatik ve/ve ya splenik parankimal metastaz, ekstraabdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodları)

2.1.2. ADNEKSİYAL KİTLEYE YAKLAŞIM

Adneksiyal kaynaklı maligniteler; yaş ile birlikte artıp daha çok menopoZ sonrası dönemde karşımıza çıksada, değerlendirme yapılırken her yaş grubu için malignite ihtimalinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

Klinik olarak değerlendirilip malignite şüphesi var olan hastalarda, kesin sonuca cerrahi müdahale sonrası ulaşılmaktadır. Bu sebepten operasyon öncesi hastanın değerlendirilmesi ve ayırıcı tanının doğru yapılması, doğru yaklaşımı belirleyebilmek adına önem arz eder. Bu noktada ayrıntılı anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar bulguları ile hasta sistematik olarak değerlendirilmelidir.

Adneksiyal kitlenin malign olma olasılığı;

- Yaş ve menopoZ durumu
- Görüntüleme bulguları
- Risk faktörlerinin varlığı
- Laboratuvar bulguları ile ilişkilendirilir.

2.1.2.1. ANAMNEZ

Polikliniğe başvurularda adneksiyal kitle saptanan hastalarda karşılaşılan en sık başvuru sebebi; pelvik ağrıdır. [53] Bunun yanında, saptanan adneksiyal kitlenin

tipine bağılı olarak; örneğin sex kord-stromal tümörlerde hormon salınımına bağılı olarak farklı semptomlarla başvuru olabilir.

Hasta değerlendirilirken ağrının karakteri, başlangıç zamanı ve menstruasyon ile ilişkisi özellikle sorgulanmalıdır. Menstrual döngünün karakteri, yeni gelişen anormallikler değerlendirilmelidir.

Yaş, malignite açısından özellikle önem teşkil ettiğinden ve malign patolojiler ile daha çok postmenopozal ve adolesan dönemde karşılaşıldığından yaklaşımı belirlemede en dikkat edilen kriterlerden biridir. Örneğin; prepubertal dönemde en sık karşımıza çıkan maligniteler, germ hücreli tümörler olduğundan bu noktada cerrahi eksplorasyonun gecikmemesi gerekir.

2.1.2.2. FİZİK MUAYENE

Fizik muayenede batın tüm kadrantlarının, rektovajinal muayene ile tüm pelvik yan duvarların, vajinal ve paravajinal yapıların değerlendirilmesi önemlidir.

Ayrıca saptanan kitlenin; boyutu, yüzeyinin düzenli olup-olmadığı, konturu, şekli değerlendirilmelidir. Bening lezyonlar daha çok mobil, düzgün yüzeyle, kistik karakterde ve daha küçük boyutlu saptanırken; malign lezyonlar daha çok fikse, pürüzlü ve düzensiz yüzeyle, solid yapıda ve daha büyük boyutludur. Ayrıca yapılan çalışmalarda bilateral saptanan kitlelerin malignite olasılığının, unilateral olanlara göre 2.5 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. [54]

2.1.2.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

USG; adneksiyel kitle tespitinde ve fizik muayene sonrası yapılan jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Daha düşük maliyetli olmasına karşın diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında diagnostik gücü aynıdır [55]. TV-USG; TA-USG ye göre daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması sebebi ile tercih edilmelidir [56].

Premenopozal kadınlarda maksimum over hacmi 20 cc, postmenopozal ise 10 cc'dir. Malignite açısından değerlendirildiğinde ; saptanan asit varlığı, papiller

projeksiyonların görülmesi, solid alan varlığı, septasyon saptanması ve septa kalınlığı anlamlı bulgulardır [57]. Sadece TV-USG ile malign over lezyonlarını saptabilmenin sensitivitesi %80-94 arasındadır. Sadece TV-USG ile yapılan bir tarama çalışmasında 51.000 olgu taranmış, 324 olgu opere edilmiş ve bu hastalardan 22 tanesinde malignite saptanmıştır. pozitif prediktif değer (PPD) %6,8'dir [58]. Doppler USG'de artmış kanlanmanın olması, düşük pulsatilite indeksi de malignite lehine bir bulgu olarak saptanabilir [59].

BT over kanserlerinde metastaz ve lenf nodu değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. PET-CT ise nüksleri belirlemede BT den daha başarılı bulunmuştur[60].

MR görüntüleme ise; hastaya operasyon kararı vermeden önce ikincil bir görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilebilir. MR 'ın diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlüğü yumuşak doku kontrastı, hamilelerde kullanılabilmesi, kontrast madde kullanmadan damarları iyi ayırt edebilmesi ve direkt multiplanar inceleme yeteneğidir. MR, saptanan ama net emin olunamayan şüpheli lezyonları ayırt etme, hastalığın evresi ve takibinde faydalıdır. Yapılan çalışmalarda, USG de bariz benign olduğu saptanan lezyonlarda tekrardan MR ile değerlendirmenin faydası saptanmamış, fakat komplike kitlelerin değerlendirilmesinde yeri olduğu sonucuna varılmıştır [61].

RCOG'un kasım 2011'de yayınlanan 'Premenopozal Kadınlarda Şüpheli Adneksiyal Kitlelerin Yönetimi' Guideline'ında overyan malignitenin saptanmasında MR ve BT'nin rutin kullanımının TV-USG sensitivite ve spesifitesini arttırmadığı belirtilmiştir. Bazı vakalarda yakın anatomik yapıların incelenmesi, üst batin organlarının vizualizasyonu, lenfadenopati ve üreteral açıklığın değerlendirilmesi açısından BT ve MR anlamlı olabilmektedir.

2.1.2.4. SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

- a) **CA-125:** Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında, özellikle epitelyal over kanserlerinin belirlenmesinde en sık kullanılan biyomarkerdir. Postmenopozal hastalarda saptanan tüm kitlelerde, premenopozal hastalarda saptanan şüpheli patolojilerin değerlendirilmesinde kullanılır.

İnsanın lomik epiteli, amnios mayi, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Glikoprotein yapıda bir antijendir. Normalde insan over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır[62]. CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü; pelvik adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavinin izlemi ve takibi, tedavi sonrası nüks belirlenmesidir.

Yapılan alışmalarda; CA-125 değerleri over kanseri tanısı alan olguların % 15 'inde , evre I olan hastaların ise yaklaşık %50 'sinde normal saptanmıştır. Bu nedenle CA-125'in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılmasını önerilmemektedir. Değerlendirmenin mutlaka fizik muayene ve USG ile desteklenmesi önerilmektedir. [63]. Ayrıca bu durumu destekler nitelikte yapılan bir diğer çalışmada; adneksiyal kitlesi olan kadınları değerlendirmek için ultrasonografi ve CA- 125 değerleri karşılaştırılmış ,ultrasonografinin tümörlerin % 93, CA-125 ise %83 malign-benign ayırımının yapabildiği belirtilmiştir [64].

Ayrıca uterin leiomyomlar, endometriozis, siroz, konjestif kalp yetmezliği, gebelik vb. durumlarda serum CA-125 değerleri artabileceğinden, bunlar gibi komorbiditesi olan hastalar daha dikkatli değerlendirilmelidir.

- b) **CA19-9:** Over kanseri tanısı alan hastaların % 25 inde yüksek saptanmıştır. Genellikle over kanseri tanı ve takibinde kullanılmayan marker, daha çok mide, pankreas, safra yolları malignitelerinde tanı ve tedavi yönetiminde kullanılmaktadır.

- c) **CA15-3:** Pankreas, meme, kolon, over malignitelerinde ve bening meme hastalıklarında değeri yükselir. Over ca tanı ve tedavi takibinde CA-125 ile kombine olarak kullanılabilir.
- d) **CEA:** Kolon kanserinde kullanılan bir markerdir. Ardından siroz, inflamatuvar barsak hastalıkları , kr. akciğer hastalıkları ve üremi gibi durumlarda da yükseldiği saptanmıştır[65]. Overin müsinöz tümörlerinde yükselir.
- e) **AFP:** Yolk sac, genital trakt ve karaciğerden sentezlenir. Germ hücreli tümörlerin varlığında yükselir. Endodermal sinüs tümörlerinde ve embriyonel karsinom olgularının çağında yükselir.
- f) **B-HCG:** Koryokarsinom ve embriyonel karsinomda yükselir. Alfa subüniti FSH, LH, TSH ile ortaktır, beta subünit ise B-HCG ye özgüdür.
- g) **LDH:** LDH-1 formu germ hücreli tümörlerde, özellikle disgerminomda yükselir.

SERUM BİYOBELİRTEÇ PANELLERİ

OVA-1 TESTİ: CA-125, β_2 -mikroglobulin, down- regüle olan apolipoprotein A1, prealbumin ve transferrin gibi proteinleri kapsayan biyobelirteç panelidir. Premenopozal kadınlarda <5.0 değeri düşük malignite ihtimali ile ilişkili iken ≥ 5.0 değeri yüksek malignite ihtimalinin olduğunu göstermektedir. Postmenopozal kadınlar için bu değerler <4.4 ve ≥ 4.4 olarak belirlenmiştir [66].

OVERA TESTİ: CA 125-II, HE4, apolipoprotein A1, FSH ve transferrin değerlerine bakılarak 0.0'dan 10.0'a kadar değişen puan belirleniyor. <5.0 puanlar düşük, ≥ 5.0 puanlar yüksek malignite riski olarak yorumlanmaktadır [67].

OVASURE TESTİ: CA125, prolaktin, leptin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -II, makrofaj inhibe edici faktör ve osteopontinden yapılmıştır. Hassasiyet% 95,3 ve özgüllük% 99,4 olarak bildirilmiştir [68][69].

2.1.3. ADNEKSİYAL KİTLELERDE TARAMA

Adneksiyal kitle saptanan hastalar; malignite açısından değerlendirildiğinde, hastanın mevcut evresinin mortalite üzerine etkisi olduğundan tarama yöntemleri önem kazanmıştır. Bu sebeple over ca açısından, güvenilir bir tarama yöntemi arayışı yapılan çeşitli çalışmalarla birlikte devam etmektedir.

Optimal bir tarama yöntemi, yüksek duyarlılık ve özgüllük gerektirmekte, ayrıca kolay uygulanabilir ve cost-effective olmalıdır.

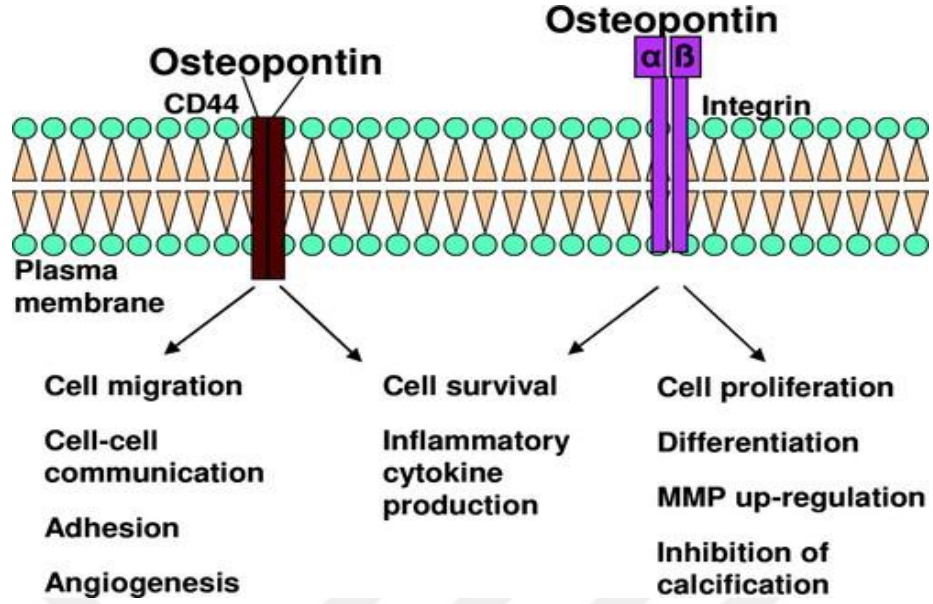
Günümüzde adneksiyal kitlelerde tarama yöntemi olarak kullanılan; pelvik muayene, CA-125 ölçümü ve TV USG malignite tanısı koymamakta, sadece destekleyici olarak değerlendirilmektedir. Kesin tanı cerrahi prosedür sonrası, histopatolojik inceleme ile olmaktadır.

Riskli hasta grubu olarak değerlendirilen; bilinen brca-1, brca-2 taşıyıcılığı olan, ailede herediter nonpolipozis kolon kanseri olan hastalar özellikle taranmalı ve genetik danışmanlık ile değerlendirilmelidir. Epiteyal over kanserleri dışında , diğer tipler için henüz kullanılmakta olan bir rutin tarama programı yoktur.[70]

2.2. OSTEOPONTİN

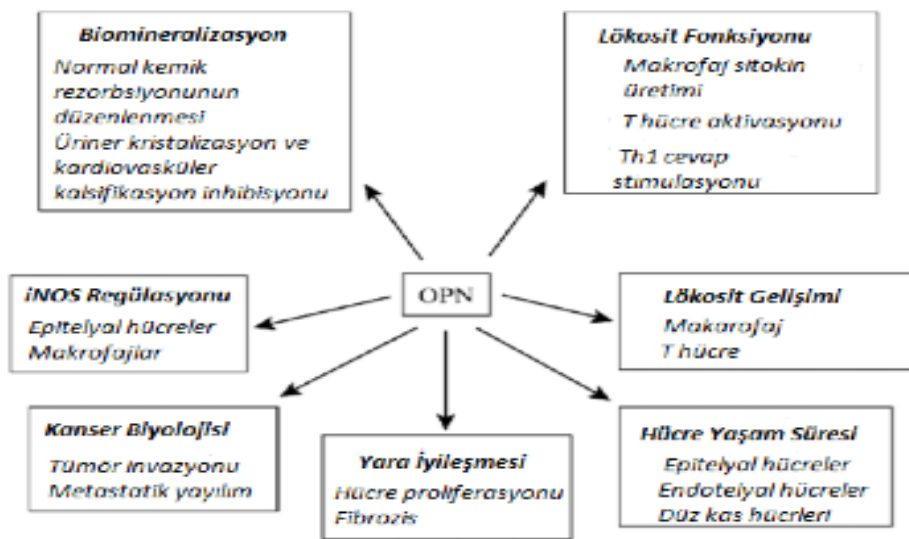
İlk olarak kemik dokudan elde edilen osteopontin; akciğer, meme, böbrek, beyin, ürogenital sistem, gastrointestinal sistem, safra kesesi, pankreas, tükrük bezi, ter bezi gibi birçok dokuda ve idrar, süt, seminal sıvı gibi vücuttaki pekçok bölgede bulunmaktadır. Sialik asitten zengin, fosfoglikoprotein yapıda bir sitokindir.[71][72][73]

OPN 4. kromozom üzerindeki SSP-1 gen bölgesinden sentezlenir ve sırasıyla fosforilasyon, glikozilasyon, sülfatasyon ve posttranslasyonel modifikasyon işlemlerine uğrayarak son haline dönüşür. Molekül üzerinde integrin, thrombin, heparin ve CD44 ünde içinde bulunduğu moleküller için bağlanma bölgeleri vardır.



Şekil 2. Osteopontinin bağlanma bölgeleri ve vücuttaki etkileri

OPN'nin intraselüler ve ekstrasellüler olmak üzere iki majör formu bulunur. Bu formlar farklı translasyonel bölgelerden sentezlenmesi sonucu oluşur. Aynı translasyonel bölgeden sentezlenen ancak farklı posttranslasyonel modifikasyonlar geçiren OPN'ler dokulara özgüdürler ve farklı yapıdadırlar. Farklı dokulara özgü OPN'ler, birbirinden farklı fonksiyonlara sahiptir [71][72].



Şekil 3. Osteopontinin biyolojik etkileri

OPN doku yaralanması, infeksiyon, çeşitli otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabilir. Ayrıca vasküler kalsifikasyonda da etkileri gösterilmiştir ve ateroskleroz, koroner arter hastalığı, miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık gibi vasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayabilecekleri gösterilmiştir [74].

OPN'nin aynı zamanda birçok tümör tipinde, tümör hücrelerinde artmış ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir. OPN otokrin ve parakrin etkileri ile hücre-hücre ilişkisi ve tümör mikro çevresi düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu sayede birçok karsinomda invazyon ve metastaz gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Yapılan farklı kanser çalışmalarındaki tutarlı sonuçlar, çeşitli tümör dokularındaki OPN varlığının veya fazla ekspresyonunun genel olarak doku tipinden bağımsız şekilde tümör büyümesi, invazyon ve metastaz gelişiminde rolü olduğu, bu nedenle de kötü prognozla ilişkisi olduğunu göstermiştir.



Şekil 4. Osteopontinin tümöral dokular üzerine etkileri

OPN ekspresyon artışı insanda meme kanseri, akciğer kanseri, renal hücreli karsinom, over kanseri, mesane kanseri, kolorektal kanser, mide kanseri, melanom, lösemi, lenfoma, baş boyun kanserleri gibi 30'un üzerinde malignitede

gösterilmiştir. Genel olarak bütün bölgeler düşünüldüğünde, artmış OPN ekspresyonu ile tümör evresinin korele olduğu anlaşılmıştır. Farklı kanser tiplerinde artmış OPN ekspresyonunun artmış tümör boyutu, artmış invazyon oranı, artmış metastaz oranı, artmış rekkürens veya tedaviye cevapsızlık oranı, kötü prognoz ve azalmış yaşam beklentisiyle çeşitli derecelerde korele olduğu gösterilmiştir [75][76]. İstisnai olarak pankreas adenokarsinomunda artmış OPN ekspresyonunun, tümör evresinden bağımsız olarak hasta yaşam süresini artırdığı gözlenmiştir [77]. Tümör dokularında OPN sentezi sırasında alternatif ekleme veya post translasyonel modifikasyonlarla tümöre özgü OPN-a, OPN-b, OPN-c gibi farklı OPN alt tipleri oluşmaktadır. Bu alt tiplerin farklı kanser gruplarında farklı oranlarda eksprese olduğu ve farklı özelliklere neden oldukları gösterilmiştir.

2.2.1. OSTEOPONTİN- OVER KANSERİ İLİŞKİSİ

(OPN), over kanseri için aday bir biyobelirteçtir. Fizyolojik olarak OPN osteoblastlar ve çoklu organların epitel hücreleri ve ayrıca enflamasyon bölgesinde aktive T lenfositleri, makrofajlar ve lökositler tarafından salgılanır. 2008 yılında, Song ve arkadaşları OPN'nin in vitro ve in vivo olarak yumurtalık kanseri büyümesini desteklediğini ve PI3K / Akt / HIF-1 α sinyal yollarının aktivasyonu ile over kanseri hücrelerinin belirli stres koşullarında sağkalımını arttırdığını göstermiştir [78]. Tilli ve ark. Yaptıkları bir çalışmada , OPN-c 'nin over kanserinin metastazında rol oynadığını göstermişlerdir [79]. Ayrıca, over kanseri hastalarında, artan OPN ekspresyonunun kötü prognoz ile korele olduğu saptanmıştır. Bao ve ark. 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, metastatik lezyonlarda artmış OPN ekspresyonunun surviyi azalttığını göstermiştir. [80] Ek olarak, over kanseri doku örneklerinde OPN ekspresyonu klinik evre, grade ve lenf nodu metastazı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. [81]. Yapılan tüm bu çalışmalara rağmen OPN 'nin over ca da malign-benign ayrımında kullanılabilirliği yeterince açıklanamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde adneksiyal kitle nedeni ile opere olan hastaların plazma osteopontin seviyesi, histopatolojik tanılara göre karşılaştırıldı. Çalışma; dahil edilme ve hariç tutma kriterleri dikkate alınarak seçilen ve opere olan 59 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tüm hastalara çalışma anlatılarak aydınlatılmış onamları alınmıştır. Tüm hastalar Nisan 2018- Temmuz 2019 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve adneksiyal kitle nedeni ile operasyonu planlanan hastalar arasından seçilmiştir.

Hastalar poliklinikte muayene edilip adneksiyal kitle tanısı aldıktan ve operasyon kararı verildikten sonra; hastaların boy, kilo ölçümü yapıldı ve özgeçmiş değerlendirildi. Hastaların yaş, parite, son adet tarihi, sistemik hastalık öyküsü, kanser öyküsü, sigara kullanımı, OKS-HRT kullanımı sorgulandı. Hastalardan venöz kan örneği alınarak bu kan örneğinde temel olarak plazma osteopontin seviyesi, CA125, CA19-9, CA15-3, CEA tümör markerları değerlendirildi.

Boy-kilo ölçümü sonrası VKİ hesaplaması yapıldı.

Sigara kullanımı; örnek çalışmalar göz önünde bulundurularak, 10 paket/ yıl üzeri VAR, 10 paket/ yıl altı YOK olarak sınıflandırıldı.

Hastalar son adet tarihine göre, premenopozal ve postmenopozal olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirmeye alındı.

USG ile değerlendirmede; saptanan adneksiyal kitlenin boyutları, solid alan varlığı- yokluğu (7mm <) , papiller projeksiyon varlığı- yokluğu (3mm<) , septasyon varlığı-yokluğu, assit varlığı yokluğu değerlendirildi.

Malignite açısından anlamlı olduğu düşünülen bu bulgular veriler gruplanırken; malignite açısından anlamlı görüntüleme bulgusu VAR-YOK olarak sınıflandırıldı.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ;

- 18 yaşın üzerinde olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu kabul etmesi
- Osteopontin yüksekliğine sebep olacak başka komorbidite bulunmaması

HARIÇ TUTMA KRİTERLERİ

- 18 yaşından küçük olması
- Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu kabul etmemesi
- Osteopontin yüksekliğine sebep olacak başka komorbidite varlığı

Yukarıda belirtilen kriterlere uyan ve kan alınan 59 hastanın tümü çalışmaya dahil edilmiştir.

CA125, CA19-9, CA15-3 VE CEA değerleri değerlendirilmek üzere, adneksiyal kitle nedeni ile operasyonu planlanan hastalardan rutin venöz kan örneği alınmış ve hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

Plazma osteopontin seviyesinin belirlemesi için;

- 1) Rutin venöz kan alma tekniği ile hasta/ katılımcılardan alınan kanlar Separatör jel içeren biyokimya tüplerine konuldu.
- 2) Alınan biyokimya tüpleri bekletilip santrifüj aletinde +4°C de çevrilerek şekilli kan hücreleri ve plazması ayrıldı (1000 x g, 15 dakika).
- 3) Santrifüj edilen kan örneklerinin plazması epandroflar içine konuldu ve bu epandroflar osteopontin kitleri temin edilinceye kadar -20 , -80 °C'de saklandı.
- 4) Plazma örnekleri çalışılacağı gün önce kademeli olarak çözdürüldü ve vorteksenerek homojen hale getirildi.
- 5) Plazmalar çalışılacağı gün önce oda ısısında bekletilerek işleme alındı.

6) Plazma örnekleri Human osteopontin ELISA Kit (Catalog no: CSB-E08392h www.cusabio.com) kullanılarak Biotek marka ELX800 mikropipla okuyucu ile okutuldu. Gen 5 yazılımı ile hesaplama yapıldı.

7) Kanlar çift çalışıldı. Çıkan değerleri birbiriyle karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: Analiz aşamasında öncelikle verilerin birtakım varsayımlara uygunluğu araştırılmıştır. Normal dağılıma uygunluğun analizi için “Kolmogorov Smirnov Normallik Testi”, homojen varyans varsayımının uygunluğu içinse “Levene Test İstatistiği” kullanılmıştır. İlgili verilerin analizinde varsayımların sağlanıp sağlanmadığı ve verilerin yapısı göz önünde bulundurularak uygulanacak teste karar verilmiştir. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uyanlarda “ortalama $\pm$ standart sapma” şeklinde, normal dağılıma uymayanlarda ise “medyan (en küçük değer-en büyük değer)” şeklinde, kategorik değişkenlerin ise hasta sayısı (N) ve yüzde (%) şeklinde gösterilmiştir.

Osteopontin değerinin malign ve bening hastalarda tanı gücünü ortaya koymak için ROC analizinden yararlanılmıştır. Devamında sürekli değişkenlerin hastaların tanı grupları arasında kıyaslanmasında varsayımların sağlanıp sağlanmadığına göre Tek Yönlü ANOVA veya Kruskal-Wallis H Testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değişkenler için ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi ve Mann-Whitney U Testi’nden yararlanılmıştır. Ayrıca hastaların malign ve bening olma durumlarına ve menopoz durumlarına göre sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında yine varsayımların sağlanıp sağlanmadığına göre Bağımsız Gruplarda t Testi ile Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise varsayımların sağlanma koşuluna göre Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher’s Exact Testi kullanılmış olup, bu değişkenlerin tanı gruplarında kıyaslanmasında ise Cramer’s V Korelasyon Katsayısı’ndan yararlanılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 22.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapılmıştır. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri, $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sarıyer Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji polikliniğine başvuran ve nisan 2018- temmuz 2019 tarihleri arasında adneksiyal kitle nedeni ile operasyonu planlanan 59 hasta dahil edilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Tanımlayıcı İstatistikleri

		N=59
Osteopontin Değeri		59,6 ± 29,7
Yaş		38,6 ± 11,7
BMI		23,7 ± 3,7
Kistin Boyutu (cm)		7,3 ± 3,4
CA 125		24,6 (1,4-458)
CA 19-9		12 (0,3-264)
CA 15-3		11,1 ± 5,1
CEA		1 (0,3-263)
Histopatolojik Tanı	Bening Epitelyal Tümör	17 (%28,8)
	Tubaovaryan Kompleks	7 (%11,9)
	Fonksiyonel Over Kisti	12 (%20,3)
	Malign Epitelyal Tümör	6 (%10,2)
	Endometrioma	9 (%15,3)
	Bening Germ Hücreli Tümör	5 (%8,5)
	Malign Sex Kord Stromal Tümör	3 (%5,1)
Malign-Bening	Bening	50 (%84,7)
	Malign	9 (%15,3)

Menopoz Durumu	Premenopozal	46 (%78)
	Postmenopozal	13 (%22)
Parite	0-1	34 (%57,6)
	2-3-4-5	25 (%42,4)
Oks/Hrt Kullanımı	Yok	48 (%81,4)
	Var	11 (%18,6)
Sigara Kullanımı	Yok	44 (%74,6)
	Var	15 (%25,4)
Anlamlı Görüntüleme	Yok	35 (%59,3)
	Var	24 (%40,7)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı : $38,6 \pm 11,7$, ortalama bmi : $23,7 \pm 3,7$ olarak saptandı. Çalışma grubunun ortalama tümör marker değerlerine bakıldığında; CA125: 24,6 (1,4 en düşük -458 en yüksek) ,CA19-9: 12 (0,3 en düşük - 264 en yüksek) , CA15-3: $11,1 \pm 5,1$, CEA: 1 (0,3 en düşük -263 en yüksek), OPN: $59,6 \pm 29,7$ olarak hesaplanmıştır.

Çalışma grubundaki 59 hasta histopatolojik tanılara göre gruplandırıldığında; bening epitelyal tümör tanısı alan hasta sayısı 17 (%28,8), malign epitelyal tümör tanısı alan hasta sayısı 6 (%10,2) , malign sex kord- stromal tümör tanısı alan hasta sayısı 3 (%5,1) , bening germ hücreli tümör tanısı alan hasta sayısı 5(%8,5) , endometrioma tanısı alan hasta sayısı 9(%15,3) , fonksiyonel over kisti tanısı alan hasta sayısı 12 (%20,3) ve tubaovaryan kompleks tanısı alan hasta sayısı 7 (%11,9) olarak bulunmuştur.

Hastalar malign-bening olarak gruplandırıldığında 59 hastanın; 50' si (%84,7) bening, 9' u (%15,3) malign saptanmıştır.

Menopozal durum değerlendirildiğinde; 46 hasta (%78) premenopozal, 13 hasta (%22) postmenopozal olarak saptanmıştır.

Çalışma grubunda ki hastaların USG verileri analiz edildiğinde ortalama kist boyutu; $7,3 \pm 3,4$ olarak hesaplanmış ve malignite açısından anlamlı görüntüleme kriteri olan hasta sayısı 24 (%40,7), olmayan hasta sayısı 35 (%59,3) 'tir.

Tablo 7. Histopatolojik Tanılara Göre Değişkenlerin Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları

		Bening Epitelyal Tümör (N=17)	Tubaovaryan Kompleks (N=7)	Fonksiyonel Over Kisti (N=12)	Malign Epitelyal Tümör (N=6)	Endometrioma (N=9)	Bening Germ Hücreli Tümör (N=5)	Malign Sex Kord Stromal Tümör (N=3)	P değeri
Osteopontin Değeri		56,9 ± 28,3	77,6 ± 26	50,3 ± 27,3	94,5 ± 35	49,2 ± 19	54,5 ± 32,3	40,4 ± 6,1	^a 0,016*
Yaş		42,8 ± 12,5	33,3 ± 6,1	34,8 ± 8,6	40,3 ± 18,6	39,4 ± 6,1	33,2 ± 14,2	44,7 ± 18,2	^a 0,331
BMI		24,8 ± 4,6	21,8 ± 4,8	24,7 ± 2,4	21,9 ± 3,5	23,1 ± 2,7	23,2 ± 3,7	23,9 ± 1	^a 0,449
Kistin Boyutu (cm)		7,8 ± 1,6	5,9 ± 1,6	5,5 ± 2,1	11,3 ± 5,1	5,8 ± 2,2	5,7 ± 1,9	13,7 ± 5,7	^a 0,000*
CA 125		17,1 (1,4-39)	28 (6,9-458)	13,1 (5,6-35,8)	59,4 (39-197)	35 (17,8-117)	39 (7,3-64)	54,7 (52-65)	^b 0,000*
CA 19-9		12,3 (0,3-264)	3,9 (0,7-22)	4,3 (0,7-11,9)	61,5 (16-178)	15,5 (7,4-49,6)	17,4 (13,1-40,7)	23 (0,8-29)	^b 0,000*
CA 15-3		11,7 ± 6,5	10,8 ± 3,7	10,3 ± 4,1	13,3 ± 5,4	8,8 ± 3,5	10,9 ± 6,5	15,1 ± 1,8	^a 0,529
CEA		1 (0,4-15,4)	1,2 (0,9-3,4)	0,9 (0,3-2,5)	6 (0,9-263)	1 (0,4-7)	1 (0,8-5,8)	7,8 (2,3-9)	^b 0,026*

Menopoz Durumu	Premenopozal	10 (%58,8)	7 (%100)	11 (%91,7)	4 (%66,7)	9 (%100)	4 (%80)	1 (%33,3)	^c 0,037*
	Postmenopozal	7 (%41,2)	0 (%0)	1 (%8,3)	2 (%33,3)	0 (%0)	1 (%20)	2 (%66,7)	r=0,476
Parite	0-1	7 (%41,2)	4 (%57,1)	8 (%66,7)	5 (%83,3)	6 (%66,7)	3 (%60)	1 (%33,3)	^c 0,551
	2-3-4-5	10 (%58,8)	3 (%42,9)	4 (%33,3)	1 (%16,7)	3 (%33,3)	2 (%40)	2 (%66,7)	r=0,290
Oks/Hrt Kullanımı	Yok	15 (%88,2)	6 (%85,7)	10 (%83,3)	5 (%83,3)	5 (%55,6)	4 (%80)	3 (%100)	^c 0,505
	Var	2 (%11,8)	1 (%14,3)	2 (%16,7)	1 (%16,7)	4 (%44,4)	1 (%20)	0 (%0)	r=0,300
Sigara Kullanımı	Yok	13 (%76,5)	4 (%57,1)	9 (%75)	3 (%50)	8 (%88,9)	4 (%80)	3 (%100)	^c 0,526
	Var	4 (%23,5)	3 (%42,9)	3 (%25)	3 (%50)	1 (%11,1)	1 (%20)	0 (%0)	r=0,295
Anlamlı Görüntüleme Kriteri	Yok	12 (%70,6)	6 (%85,7)	9 (%75)	0 (%0)	8 (%88,9)	0 (%0)	0 (%0)	^c 0,000*
	Var	5 (%29,4)	1 (%14,3)	3 (%25)	6 (%100)	1 (%11,1)	5 (%100)	3 (%100)	r=0,687

* p<0,05; ^a Tek Yönlü ANOVA; ^b Kruskal-Wallis Testi; ^c Cramer's V Korelasyon Katsayısı

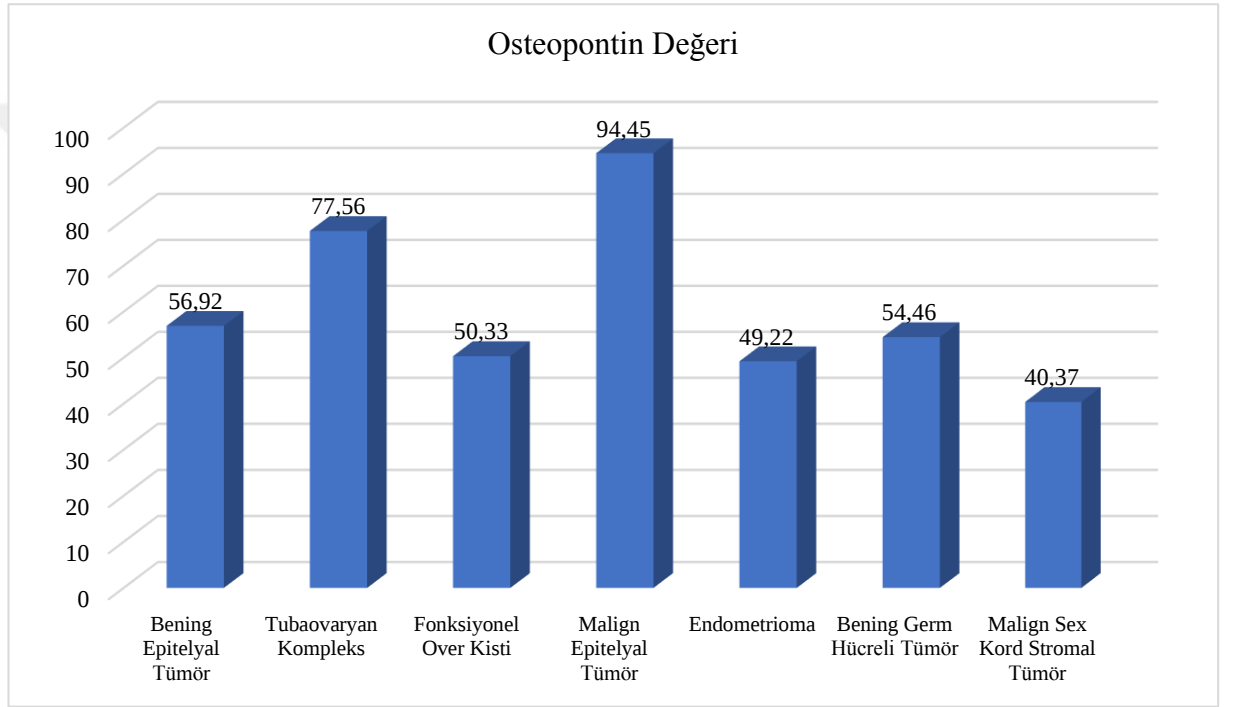
Tablo 7'de histopatolojik tanılara göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve analiz sonuçları yer almaktadır.

Yapılan Tek Yönlü ANOVA ve Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre histopatolojik tanılar arasında osteopontin değeri (p<0,05), kistin boyutu (p<0,05), CA 125 (p<0,05), CA19-9 (p<0,05) ve CEA (p<0,05) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Ancak yaş (p>0,05), BMI (p>0,05) ve CA15-3 (p>0,05) değişkenleri bakımından histopatolojik tanılar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Anlamlı fark saptanan değişkenlerde ikili karşılaştırmalar için yapılan testler sonucunda:

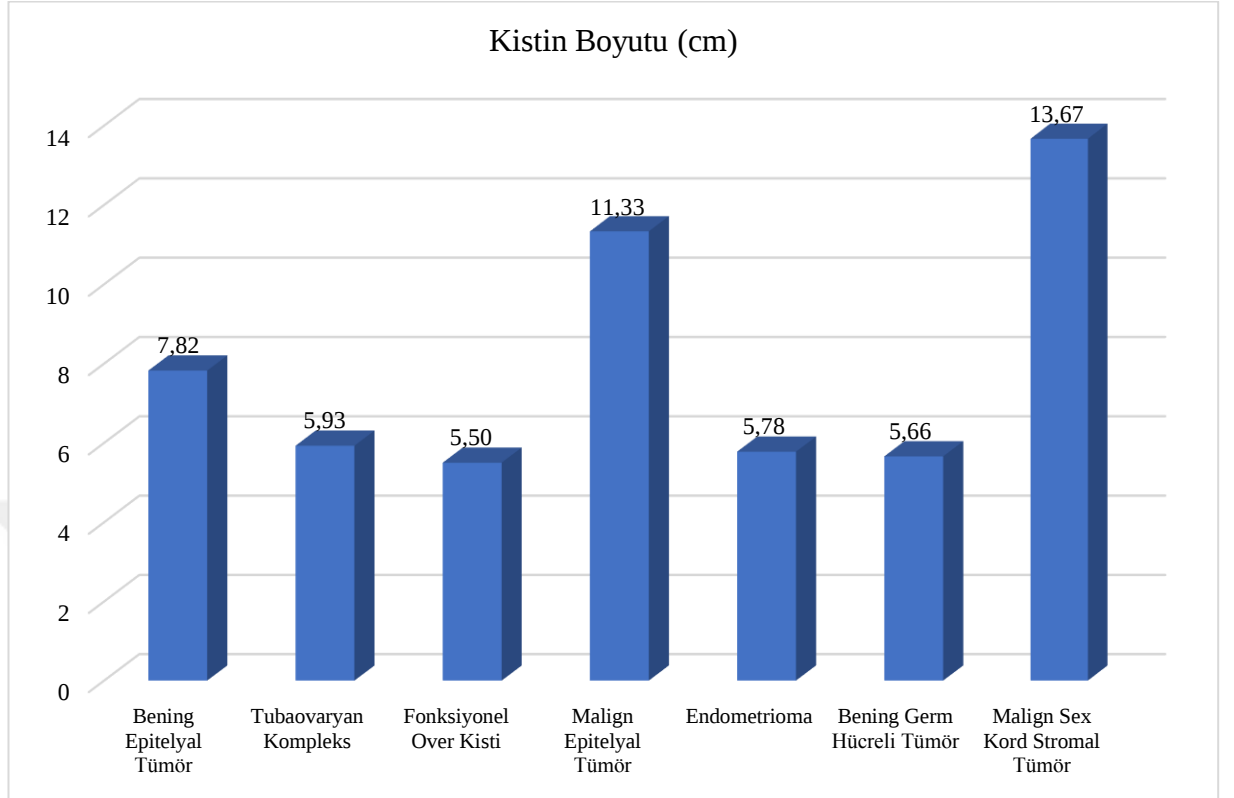
Osteopontin değerine bakıldığında, Malign Epitelyal Tümör hastalarının osteopontin değeri, Fonksiyonel Over Kisti ile Endometrioma hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer tanı grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Grafik 1. Histopatolojik Tanı Gruplarının Osteopontin Değeri Ortalamaları



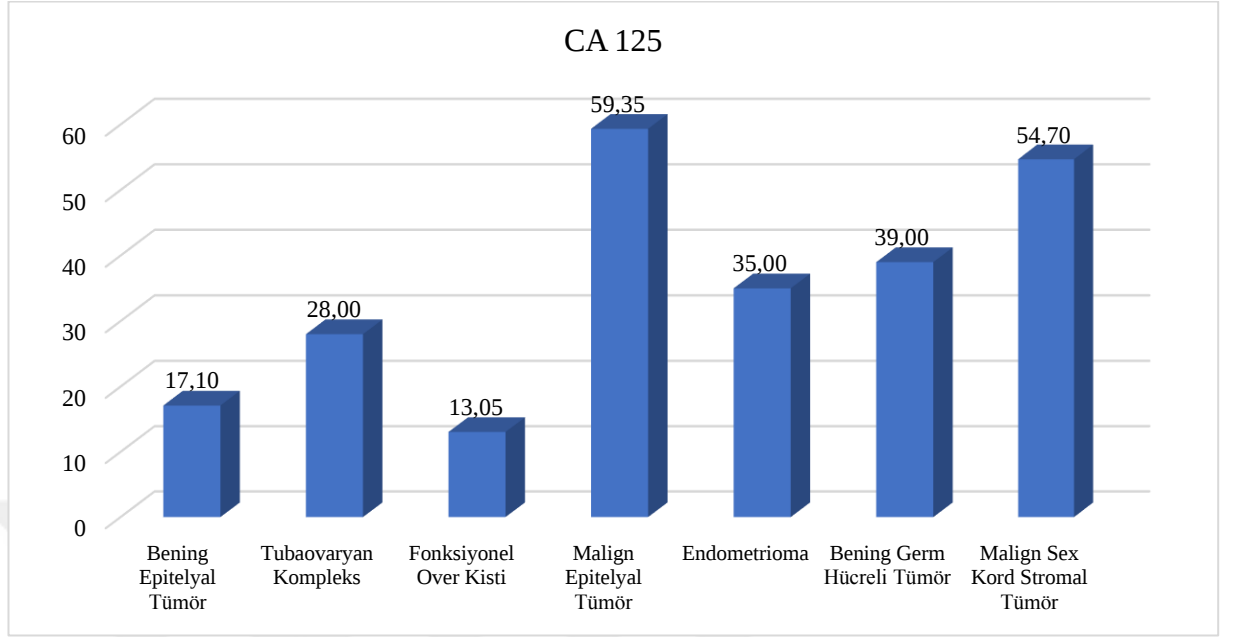
Kist boyutlarına bakıldığında, Malign Epitelyal Tümör ile Malign Sex Kord Stromal Tümör tanı gruplarının kist boyutları, diğer 5 tanı grubunun kist boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Grafik 2. Histopatolojik Tanı Gruplarının Kist Boyutu Ortalamaları



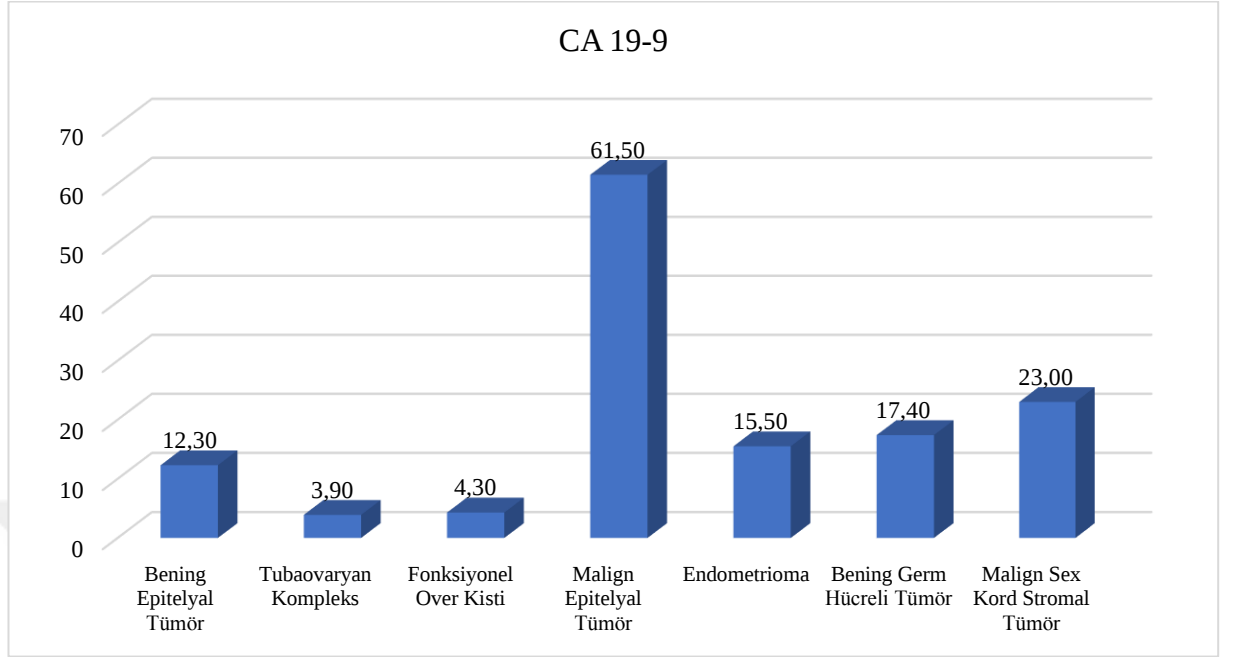
CA 125 değerine bakıldığında, Malign Sex Kord Stromal Tumor ile Malign Epitelyal Tumor tanı gruplarının CA 125 değeri en yüksek, Bening Germ Hücreli Tumor ile Endometrioma tanı gruplarının CA 125 değeri malign tanı gruplarından daha düşük olup, en düşük CA 125 değerleri Fonksiyonel Over Kisti, Bening Epitelyal Tumor ile Tubaovaryan Kompleks tanı gruplarında hesaplanmıştır.

Grafik 3. Histopatolojik Tanı Gruplarının CA 125 Medyanları



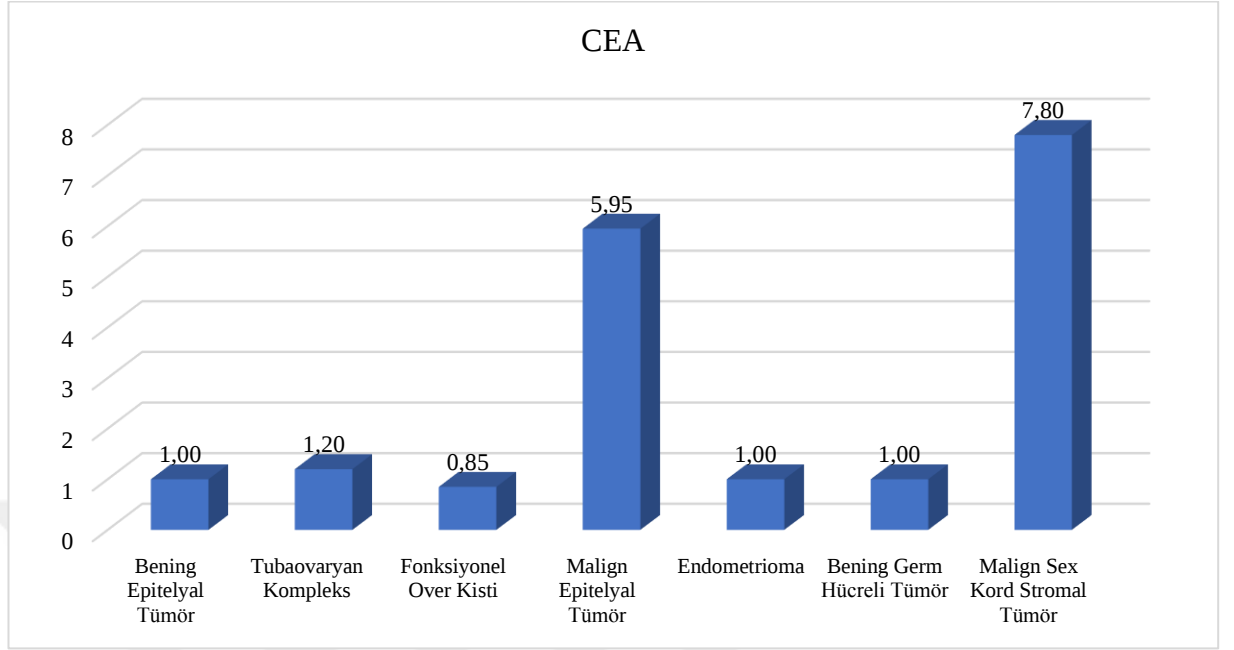
CA 19-9 değerine bakıldığında, Malign Sex Kord Stromal Tumor ile Malign Epitelyal Tumor tanı gruplarının CA 19-9 değeri en yüksek, Bening Germ Hücreli Tumor, Bening Epitelyal Tumor ile Endometrioma tanı gruplarının CA 19-9 değeri malign tanı gruplarından daha düşük olup, en düşük CA 19-9 değerleri Fonksiyonel Over Kisti ile Tubaovaryan Kompleks tanı gruplarında hesaplanmıştır.

Grafik 4. Histopatolojik Tanı Gruplarının CA 19-9 Medyanları



CEA değerine bakıldığında, Malign Sex Kord Stromal Tümör ile Malign Epitelyal Tümör tanı gruplarının CEA değeri en yüksek, Bening Germ Hücreli Tümör ile Fonksiyonel Over Kisti tanı gruplarının CEA değeri malign tanı gruplarından daha düşük olup, en düşük CEA değerleri Tubaovaryan Kompleks, Bening Epitelyal Tümör ile Endometrioma tanı gruplarında hesaplanmıştır.

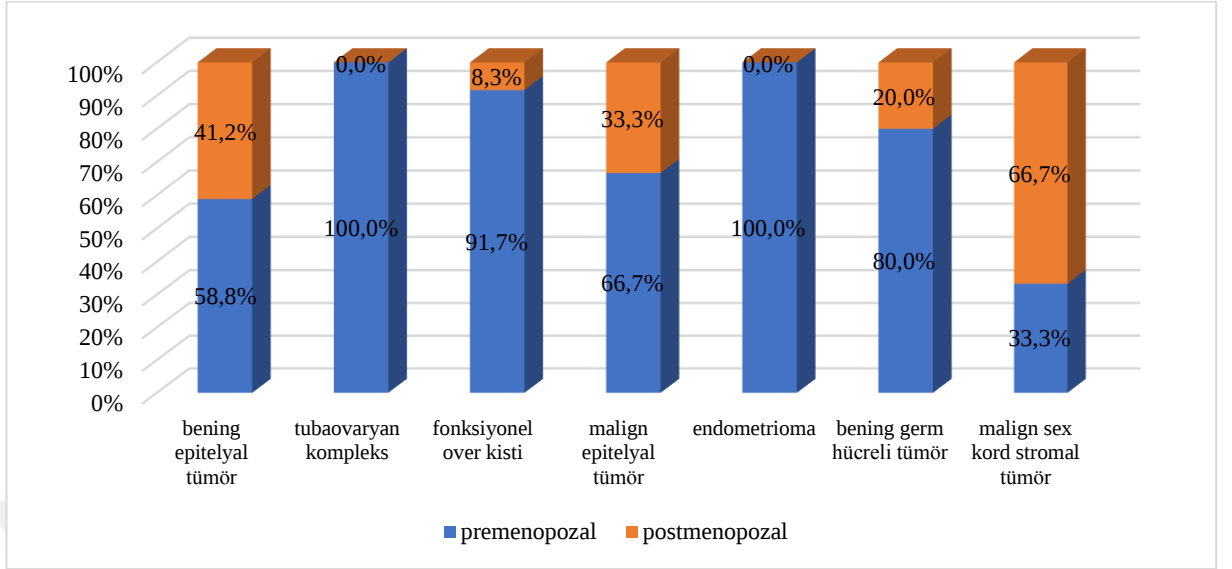
Grafik 5. Histopatolojik Tanı Gruplarının CEA Medyanlar



Hesaplanan Cramer's V Korelasyon Katsayısı sonuçlarına göre histopatolojik tanıları arasında menopoz durumu ($p < 0,05$) ve anlamlı görüntüleme kriteri ($p < 0,05$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Ancak parite ($p > 0,05$), Oks/Hrt kullanımı ($p > 0,05$) ve sigara kullanımı ($p > 0,05$) bakımından histopatolojik tanıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

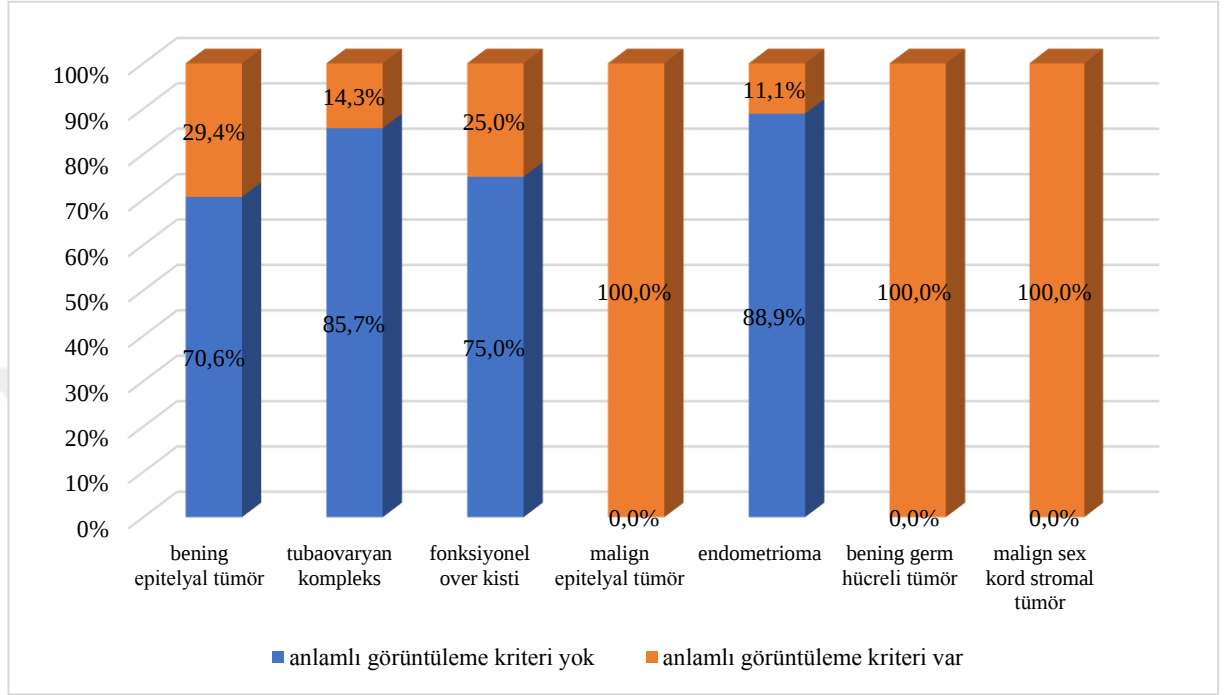
Menopoz durumuna bakıldığında Cramer's V Korelasyon Katsayısı 0,476 olarak hesaplanmış olup, bu durumda histopatolojik tanıları ile menopoz durumu arasında orta dereceli bir ilişki olduğu görülmektedir. Postmenopozal olan hastalar en yüksek %66,7 oranla Malign Sex Kord Stromal Tümör tanı grubunda olduğu, bu oranı %41,2 ile Bening Epitelyal Tümör ve %33,3 ile Malign Epitelyal Tümör tanı grupları izlemektedir. Tubaovaryan Kompleks ile Endometrioma tanı gruplarında ise hiç postmenopozal hasta olmadığı görülmektedir. Fonksiyonel Over Kisti tanı grubunda postmenopozal hasta oranı %8,3 olup, Bening Germ Hücreli Tümör tanı grubunda ise bu oran %20'dir.

Grafik 6. Histopatolojik Tanı Gruplarının Menopoz Durumu Dağılımları



Anlamli görüntüleme kriterine bakıldığında Cramer's V Korelasyon Katsayısı 0,687 olarak hesaplanmış olup, bu durumda histopatolojik tanımlar ile anlamlı görüntüleme kriteri arasında orta dereceli bir ilişki olduğu görülmektedir. Malign Epitelyal Tümör, Malign Sex Kord Stromal Tümör ile Benign Germ Hücreli Tümör tanı gruplarında hastaların hepsinde (%100) anlamlı görüntüleme kriteri tespit edilmiştir. Diğer tanı gruplarında anlamlı görüntüleme kriterinin varlığı oranlarına bakıldığında 4 grupta da anlamlı görüntüleme kriterinin tespit edilmediği hasta oranlarının, edildiği hastalara göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür.

Grafik 7. Histopatolojik Tanı Gruplarının Anlamli Görüntüleme Kriterine Göre Dağılımları



Tablo 8. Malign-Bening Durumuna Göre Değişkenlerin Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları

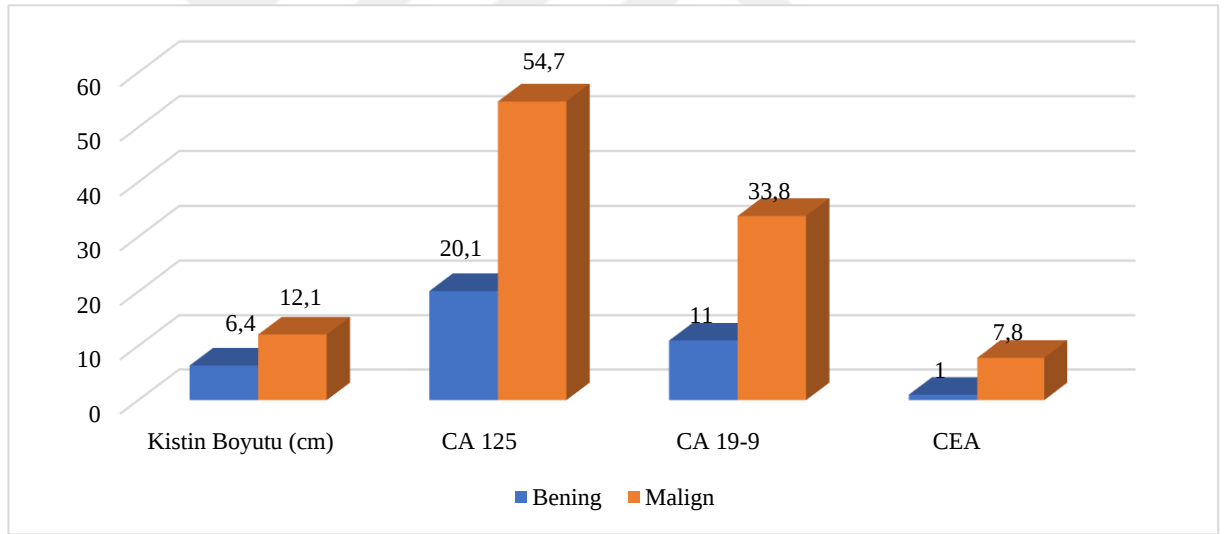
		Bening (N=50)	Malign (N=9)	p değeri
Osteopontin Değeri		56,6 ± 27,2	76,4 ± 38,8	^a 0,174
Yaş		38 ± 10,6	41,8 ± 17,4	^a 0,542
BMI		23,9 ± 3,8	22,6 ± 3	^a 0,335
Kistin Boyutu (cm)		6,4 ± 2,1	12,1 ± 5,1	^a 0,010*
CA 125		20,1 (1,4-458)	54,7 (39-197)	^b 0,000*
CA 19-9		11 (0,3-264)	33,8 (0,8-178)	^b 0,002*
CA 15-3		10,6 ± 5,1	13,9 ± 4,5	^a 0,078
CEA		1 (0,3-15,4)	7,8 (0,9-263)	^b 0,001*
Menopoz Durumu	Premenopozal	41 (%82)	5 (%55,6)	^c 0,097
	Postmenopozal	9 (%18)	4 (%44,4)	
Parite	0-1	28 (%56)	6 (%66,7)	^c 0,415
	2-3-4-5	22 (%44)	3 (%33,3)	
Oks/Hrt Kullanımı	Yok	40 (%80)	8 (%88,9)	^c 0,464
	Var	10 (%20)	1 (%11,1)	
Sigara Kullanımı	Yok	38 (%76)	6 (%66,7)	^c 0,412
	Var	12 (%24)	3 (%33,3)	
Anlamli Görüntüleme Kriteri	Yok	35 (%70)	0 (%)	^c 0,000*
	Var	15 (%30)	9 (%100)	

* p<0,05; ^a Bağımsız Gruplarda t Testi; ^b Mann Whitney U Testi; ^c Fisher's Exact Testi

Tablo 8’de malign-benign durumlarına göre değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ve analiz sonuçları yer almaktadır.

Yapılan Bağımsız Gruplarda t Testi ve Mann Whitney U Testi sonuçlarına göre malign ve benign hasta grupları arasında kistin boyutu ($p<0,05$), CA 125 ($p<0,05$), CA19-9 ($p<0,05$) ve CEA ($p<0,05$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır. Ancak osteopontin değeri ($p>0,05$), yaş ($p>0,05$), BMI ($p>0,05$) ve CA15-3 ($p>0,05$) değişkenleri bakımından malign ve benign hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

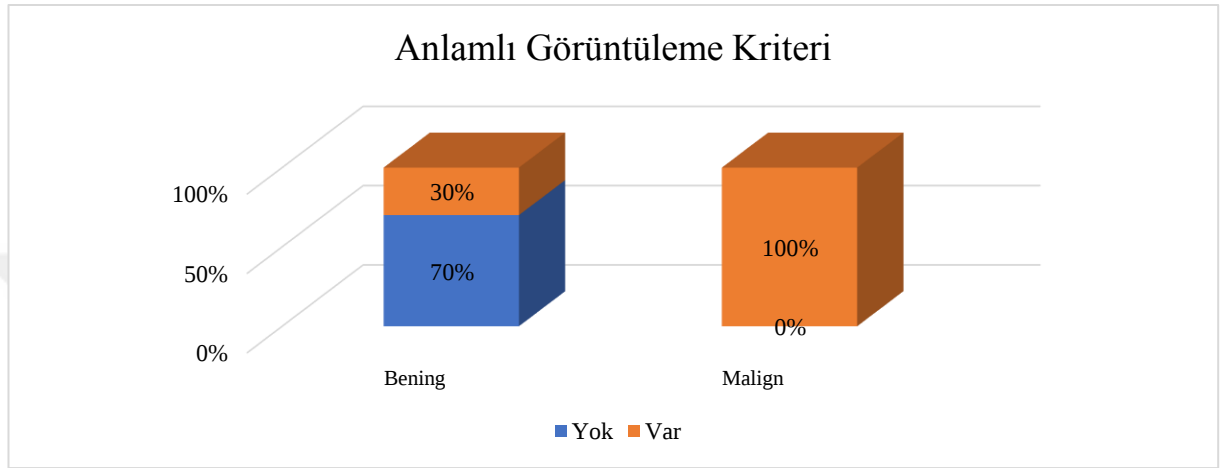
Grafik 8. Malign-Benign Gruplarında Kistin Boyutu Ortalamaları ile CA 125, CA 19-9 ve CEA Medyanları



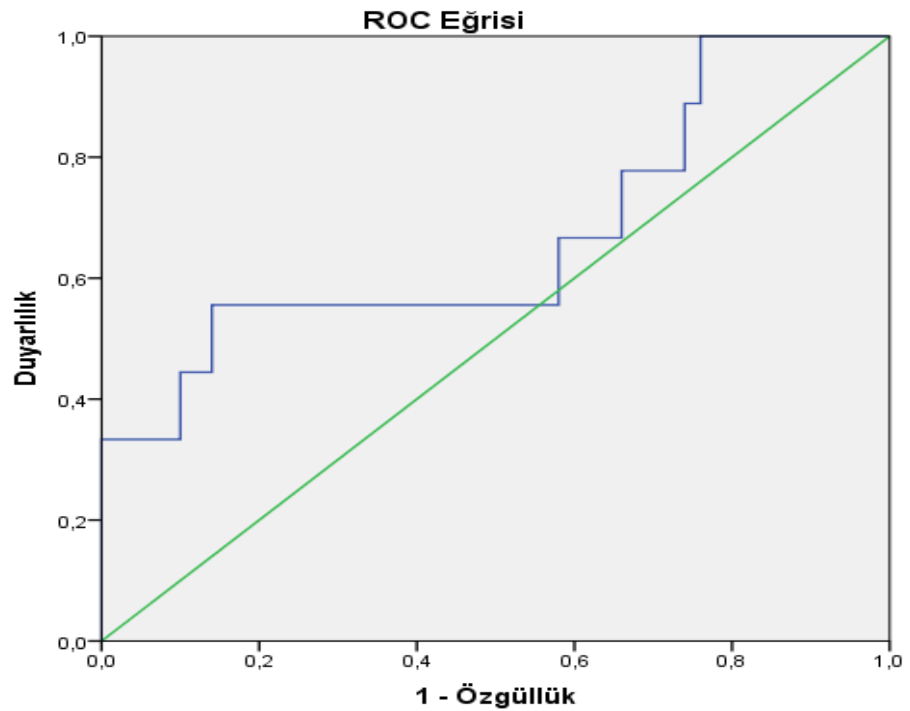
Yapılan Fisher’s Exact Testi sonuçlarına göre malign ve benign hasta grupları arasında anlamlı görüntüleme kriteri ($p<0,05$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Ancak menopoz durumu ($p>0,05$), parite ($p>0,05$), Oks/Hrt kullanımı ($p>0,05$) ve sigara kullanımı ($p>0,05$) bakımından malign ve benign hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır.

Malign hastaların hepsinde (%100) anlamlı görüntüleme kriteri tespit edilmiş iken, benign hastaların sadece %30'unda anlamlı görüntüleme kriteri tespit edilmiştir. Sonuç olarak malign hastalarda anlamlı görüntüleme kriteri tespit edilme oranı benign hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

Grafik 9. Malign-Benign Gruplarında Anlamlı Görüntüleme Kriteri Dağılımları



Grafik 10. ROC Eğrisi



Grafik 8’de malign ve bening durumuna göre osteopontin değerine ait ROC Eğrisi yer almaktadır. ROC eğrisinin altında kalan alan 0,669 ve %95 güven aralığı sınırları (0,448-0,890) olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar güven aralığı sınırları çok yakın olarak 0,5 değerini içerse de, ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,669 olarak kabul edilebilir düzeyde hesaplanması ile birlikte değerlendirildiğinde osteopontin değerinin malign durumunu belirlemede zayıf da olsa etkili olacağı söylenebilir.

Tablo 9. Osteopontin Değerinin Değişkenlere Göre Karşılaştırılmasında Analiz Sonuçları

		Osteopontin Değeri	p değeri
Yaş			^a 0,510; r=0,087
BMI			^a 0,430; r=-0,105
Kistin Boyutu (cm)			^a 0,249; r=0,152
CA 125			^b 0,109; r=0,211
CA 19-9			^b 0,627; r=-0,065
CA 15-3			^a 0,993; r=0,001
CEA			^b 0,478; r=0,094
Oks/Hrt Kullanımı	Yok	58,8 ± 29,6	^c 0,665
	Var	63,2 ± 31,3	
Sigara Kullanımı	Yok	55,4 ± 27,3	^c 0,060
	Var	72,1 ± 33,9	

* p<0,05; ^a Pearson Korelasyon Katsayısı; ^b Spearman Korelasyon Katsayısı; ^c

Bağımsız Gruplarda t Testi

Yapılan Bağımsız Gruplarda t Testleri sonucunda osteopontin değeri Oks/Hrt kullanımı ($p>0,05$) ve sigara kullanımı ($p>0,05$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir.

Osteopontin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin araştırılması amacıyla hesaplanan korelasyon katsayıları sonucunda ise osteopontin değeri ile yaş ($p>0,05$), BMI ($p>0,05$), kistin boyutu ($p>0,05$), CA 125 ($p>0,05$), CA 19-9 ($p>0,05$), CA 15-3 ($p>0,05$) ve CEA ($p>0,05$) değerlerinin hiçbirisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler, jinekoloji polikliniklerinde en sık saptanan ve operasyon gerektiren nedenlerden biridir. Bu sebeple saptanan lezyonların malignite açısından ayırıcı tanısı , tedavi planlamasında önem arz etmektedir.[82] Over kanseri , tüm jinekolojik maligniteler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip olan malignitedir[83]. Erken evrede tanı konulmasının zorluğundan ötürü, over kanseri için rutin bir tarama yöntemi arayışları sürmektedir.

Günümüzde adneksiyal kitle ayırıcı tanısında, en sık kullanılan marker CA125 tir. Fakat CA 125 ' in endometrioma gibi benign durumlarda da yüksek saptanması ve erken evrede genellikle normal sınırlarda seyretmesi sebebiyle tanı ve tarama amaçlı kullanımı sınırlıdır. [99]

Osteopontin; ilk kez kemik dokudan izole edilen ve inflamasyon ile birlikte pekçok sisteme ait malign durumlarda yüksekliği saptanan, adneksiyal kitlelerin özellikle over kanserinin ayırıcı tanısında yeri olduğu düşünülen en güncel biyobelirteçlerden biridir.

Kim JH. Ve ark. 2002 de yaptıkları çalışmada, osteopontinin over kanseri için kullanılabilirliğini değerlendirmişler ve sonuçta; plazma osteopontin seviyesinin epitelyal over kanseri olan 51 hastada , 107 sağlıklı kontrol grubuna ve 46 benign ovaryan patolojisi olan hastaya göre anlamlı yüksek olduğu sonucuna varmışlardır[100].

Moszynski R. ve ark. 2013 te yaptıkları çalışmada, osteopontinin malign-benign over tümörlerinin ayırıcı tanısındaki rolünü saptamayı amaçlamışlardır. 82 benign – 32 malign hastanın dahil edildiği bu çalışmanın sonucunda osteopontinin; USG ve CA-125 seviyesine benzer faydalar sağladığı saptanmıştır. Bu nedenle az tecrübeli klinisyenler açısından faydalı olarak değerlendirilmiştir [9]

Hu ve ark. 2015 te yaptıkları bir diğer meta-analizde; osteopontinin over kanseri tanısındaki potansiyel rolünü araştırmışlardır. 839 over kanserli hasta, 1439 adet hastanın olduğu kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Genel osteopontin tanıs

duyarlılığı ve over kanserinin özgüllüğü sırasıyla 0.66 (% 95 CI, 0.51-0.78) ve 0.88 (% 95 CI, 0.78-0.93) saptanmıştır. Karakteristik (sROC) eğrileri (AUC) altındaki alan 0.85 (% 95 CI, 0.81-0.88) saptanmıştır. Sonuçta OPN 'in over kanseri tanısında yararlı bir marker olabileceği düşünülmüştür[101].

Bizim çalışmamızda; Malign-benign hasta grupları arasında osteopontin seviyesi açısından yapılan analizde; gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p:0,174) Literatür bilgileri ile örtüşmeyen bu durumun sebebi; benign grup içerisinde değerlendirilen Tubaovaryan kompleks tanılı hasta grubunda, osteopontin seviyelerinin görece yüksek saptanmış olması olarak değerlendirilebilir.

Ayrıca çalışmamızda osteopontinin malign- benign ayrımındaki rolü değerlendirildiğinde; ROC eğrisinin altında kalan alan, 0,669 ve %95 güven aralığı sınırları (0,448-0,890) olarak hesaplanmıştır. Her ne kadar güven aralığı sınırları çok yakın olarak 0,5 değerini içerse de, ROC eğrisinin altında kalan alanın 0,669 olarak kabul edilebilir düzeyde hesaplanması ile birlikte değerlendirildiğinde, osteopontin değerinin malign durumunu belirlemede zayıf da olsa etkili olacağı yorumu yapılabilir.

Lan Z. ve ark. 2016 da yaptıkları bir çalışmada; osteopontin ile OPN- CA125 kombinasyonunun over kanseri tanısı koymadaki rolünü değerlendirmişler ve toplamda 27 çalışmanın dahil edildiği bu meta-analizde; izole OPN'nin genel tanısal duyarlılığı ve özgüllüğünü , sırasıyla 0.766 (% 95 CI 0.685-0.831) ve 0.897 (% 95 CI 0.849-0.931) olarak saptamışlardır. OPN, CA125 ile birleştirildiğinde duyarlılık ve özgüllük, sırasıyla 0.871 (% 95 CI 0.788-0.924) ve 0.881 (% 95 CI 0.837-0.914) olarak saptanmıştır. Bu da, OPN tanıda yararlı olabilecek bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir[102].

Guo J. ve ark. 2019 da yaptıkları çalışmada; OPN, ANTİ IL-8, MIF, CA-125 dördü paneli ile sadece CA-125 seviyesinin erken evre over kanser tanısını koymadaki gücünü karşılaştırmışlardır. 71 erken evre yumurtalık kanseri hastası, 45 geç evre hastası ve 131 sağlıklı kadından bağımsız bir validasyon seti tahlil edilerek, erken evre hastalıkta AUC, dört biyobelirteç paneli ile sadece CA125 e kıyasla 0.947'den

0.974'e yükselmiştir (p = 0.015). Sonuç olarak, OPN, MIF ve IL-8 otoantikörleri, over kanseri hastalarını yüksek hassasiyetli sağlıklı kontrollerden ayırmak için CA125 ile kombinasyon halinde kullanılabilir[104].

Bizim çalışmamızda ise; malign hastaların tanısının konmasında CA 125 ,OPN ' e göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün saptanmıştır. CA125 ile CA 125-OPN kombinasyonu karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark yoktur.(p: 0.234)

Zivny ve ark. 2016 da yaptıkları analizde; seröz over kanseri olan hastalar ile borderline tümörü olan hastalar arasında, plazma osteopontin seviyesini karşılaştırmışlardır. Sonuçlar incelendiğinde , OPN seviyesinin borderline tümörü olan hastalar ile kontrol grubunda anlamlı farkının olmadığı fakat seröz over kanseri grubunda diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür[103].

Tarafımızca yürütülen çalışmada; histopatolojik tanı grupları arasında, plazma osteopontin seviyesi açısından anlamlı fark saptanmıştır (p:0.016). En yüksek osteopontin değeri 118 ng/ml olup, malign epitelyal over kanseri grubunda saptanmıştır.

Tanı grupları kendi içinde değerlendirildiğinde; malign epitelyal tümör hastalarının osteopontin değeri, fonksiyonel over kisti ile endometrioma hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. Diğer tanı grupları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.(p:0,491) Bu bulgular osteopontinin, çalışmamızda saptanan histopatolojik alt grupların ayırıcı tanısında kullanılabilir olduğunu göstermiştir.

Adneksiyal kitleler en sık reproduktif dönemde görülmektedir [84] ve bu dönemde görülen adneksiyal kitleler büyük oranda benign karakterde saptanmaktadır. Malignite ihtimali yaşla birlikte artış göstermektedir ve postmenopozal dönemde saptanan adneksiyal kitlenin malign olma olasılığı daha fazladır [85] [86].

Bizim çalışmamızda hasta grubunun ortalama yaşı ; $38,6 \pm 11,7$ saptanmıştır. Operasyon sonrası histopatolojik tanıya göre dahil edilen 59 hastanın sonuçlarının ;50 si (%84,7) bening karakterde, 9 u(%15,3) malign karakterde saptanmıştır

Postmenopozal hastalar en yüksek (%66,7) oranla Malign Sex Kord Stromal Tümör tanı grubunda olup, bu oranı %41,2 ile Bening Epitelyal Tümör ve %33,3 ile Malign Epitelyal Tümör tanı grupları izlemektedir. Tubaovaryan Kompleks ile Endometrioma tanı gruplarında ise hiç postmenopozal hasta yoktur. Fonksiyonel over Kisti tanı grubunda postmenopozal hasta oranı %8,3 olup, Bening Germ Hücreli Tümör tanı grubunda ise bu oran %20'dir.

Olsen CM. ve ark. yaptıkları meta-analizde; obezite ve over kanseri ilişkisini araştırmışlardır. 28 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde ; 24 çalışmada obezite ve over kanseri arasında ilişki olduğu saptanmış ve bu çalışmaların 10 u istatistiksel olarak doğrulanmıştır[87] . Bizim çalışmamızda; ortalama BMI: $23,7 \pm 3,7$ olup, malign hastalarda $22,6 \pm 3$ – bening hastalarda $23,9 \pm 3,8$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre gruplar arasında BMI açısından anlamlı bir fark yoktur.

Paritenin jinekolojik kanserler ile ilişkisi mevcuttur. Over kanseri açısından bakıldığında , artan paritenin over kanseri gelişimi ile ters orantılı olduğunu gösteren literatür bilgileri bulunmaktadır [88][89]. Fakat bizim değerlendirmemizde, parite ile saptanan adneksiyal kitlenin malign- bening ayrımında bir ilişki olmadığı görülmüştür. (p: 0,415)

Günümüzde adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde malign-bening ayrımında; pelvik muayene sonrası başvuru yöntem TV-USG ile değerlendirme ve CA125 düzeyinin saptanmasıdır. Yapılan çalışmalarda yüksek CA 125 düzeylerinin ,malign patolojiler ile birlikte , endometrioma gibi bening jinekolojik durumlarda da artışı söz konusudur [90]. Bizim çalışmamızda CA 125 düzeylerinde, bening-malign gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. (p: b0,000) Histopatolojik tanılarına göre incelendiğinde; Malign Epitelyal Tümör tanılı hastalarda CA 125 değeri en yüksek (59,4 (39-197), Bening Germ Hücreli Tümör ile Endometrioma (en yüksek 117) tanı gruplarının CA 125 değeri malign tanı gruplarından daha düşük olup, en

düşük CA 125 değerleri Fonksiyonel Over Kisti, Bening Epitelyal Tümör ile Tubaovaryan Kompleks tanı gruplarında hesaplanmıştır.

TV-USG değerlendirilmesi; tek başına yada CA125 değeri ile kombine edilerek karşılaştırıldığında , yapılan çalışmalarda malign-bening ayrımında ; iki durumun birbirine anlamlı istatistiksel üstünlük sağlamadığı belirlenmiştir[91]. Bir başka araştırmada; TV-USG ve klinisyen tarafından yapılan ayrıntılı fizik muayenenin maligniteyi öngörmeye , izole CA125 ölçümüne göre daha üstün olduğu saptanmıştır[92][93].

Kist boyutu değerlendirildiğinde ; Rottem S. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, benign kistlerin boyutlarının nispeten küçük olduğu ,fakat malign kitlelerin tanı anında 10 cm den daha büyük boyutlara ulaşabileceği sonucuna varmışlardır[94]. Osmers RG. ve arkadaşları 1000 hastanın analiz edildiği bir çalışmada ; kist boyutlarını menopoz durumu ve malign- benign durumlarına göre değerlendirmişlerdir[95][96]. Sonuçta premenopozal dönemde saptanan 3 cm ve üzeri kistlerin 6 hafta sonra yapılan kontrollerde büyük oranda gerilediğini ve sadece % 5 inde operasyon planlandığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda dahil edilen 59 hastada ortalama kist çapı; $7,3 \pm 3,4$ cm olarak saptandı. Malign ve benign hasta grupları arasında kist boyutları açısından anlamlı fark bulundu.(p: 0,010) Malign grupta ortalama kist çapı; $12,1 \pm 5,1$ cm , benign grupta ise; $6,4 \pm 2,1$ cmdir.

Histopatolojik tanı gruplarına göre yapılan karşılaştırmada; Malign Epitelyal Tümör ($11,3 \pm 5,1$ cm) ile Malign Sex Kord Stromal Tümör ($13,7 \pm 5,7$ cm) tanı gruplarının kist boyutları, diğer 5 tanı grubunun kist boyutlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.(p: 0,000)

USG de saptanan lezyonun malignite açısından şüpheli olduğunu düşündüren pekçok bulgu vardır. Uni-multilokülerite, septasyon varlığı- yokluğu, asit varlığı- yokluğu, papiller projeksiyon sayısı, tek- çift taraflı lezyon varlığı ve solid alan varlığı bu kriterlerdir. Bu kriterler üzerinden geliştirilen hesaplamalar sonucu yapılan

Çalışmalarda; USG de saptanan özelliklerin malign hastaların saptanması açısından anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır [97][98].

Çalışmamızda malign grubun tümünde (n:9 % 100) anlamlı görüntüleme kriteri mevcuttur. Bening grupta ise (n: 50) 35 hastada(% 70) anlamlı görüntüleme kriteri saptanmazken, 15 hastada (% 30) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p: 0,000). Bu doğrultuda; USG nin malign lezyonları saptamada oldukça önemli bir yere sahip olduğu görülmüştür.



6. SONUÇLAR

Adneksiyal kitlenin ayırıcı tanısının sağlanması; var olan patolojiye dair takip kararı verilmesi veya operasyon planlanması, eğer cerrahi müdahale planlandıysa gerekli şartların sağlanması ve hastalığın tedavi yönetimi açısından önem arz eder.

Osteopontin; bu noktada değerlendirilen önemli ve güncel biyobelirteçlerden biridir.

Yaptığımız çalışmada; kliniğimizde adneksiyal kitle nedeni ile opere edilen hastaların plazma osteopontin seviyesini, histopatolojik tanılara göre karşılaştırdık.

Bulgularımız doğrultusunda; mevcut histopatolojik tanı grupları arasında osteopontin değerleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. (p: 0.016) Bu durum osteopontinin adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Malign-benign hasta grupları arasında ise; osteopontin değeri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.174). ROC eğrisi altında kalan alan; 0,669 ve %95 güven aralığı sınırları (0,448-0,890) olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda, Osteopontinin malign- benign ayrımında sınırlı olmasında öngördüğümüz sebepler; çalışmanın tek merkezli olması, örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve benign gruptaki bazı hastalarda (tubaovaryan kompleks gibi) osteopontin seviyesinin yüksek saptanmasıdır.

Sonuç olarak; osteopontin seviyesinin, adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısındaki yerini belirlemek adına ,daha fazla örneklem büyüklüğüne ulaşılabilecek, daha fazla histopatolojik tanı alt gruplarının değerlendirmeye alınacağı , daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] C. Westhoff ve M. Colleen Randall, "Ovarian cancer screening: Potential effect on mortality", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 165, sayı 3, ss. 502–505, Eyl. 1991.
- [2] "NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer.", *JAMA*, c. 273, sayı 6, ss. 491–7, Şub. 1995.
- [3] R. C. Miller, J. D. Nash, E. B. Weiser, ve W. J. Hoskins, "The postmenopausal palpable ovary syndrome. A retrospective review with histopathologic correlates.", *J. Reprod. Med.*, c. 36, sayı 8, ss. 568–71, Ağu. 1991.
- [4] S. R. Goldstein, "Postmenopausal adnexal cysts: How clinical management has evolved", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 175, sayı 6, ss. 1498–1501, Ara. 1996.
- [5] R. Bell, M. Petticrew, ve T. Sheldon, "The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review.", *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, c. 105, sayı 11, ss. 1136–47, Kas. 1998.
- [6] W. P. Collins, T. H. Bourne, ve S. Campbell, "Screening strategies for ovarian cancer.", *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, c. 10, sayı 1, ss. 33–9, Şub. 1998.
- [7] A. Sayasneh vd., "Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses.", *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, c. 45, sayı 5, ss. 605–12, May. 2015.
- [8] Y.-D. Wang, H. Chen, H.-Q. Liu, ve M. Hao, "Correlation between ovarian neoplasm and serum levels of osteopontin: a meta-analysis", *Tumor Biol.*, c. 35, sayı 12, ss. 11799–11808, Ara. 2014.
- [9] R. Moszynski, S. Szubert, D. Szpurek, S. Michalak, ve S. Sajdak, "Role of

- osteopontin in differential diagnosis of ovarian tumors”, *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, c. 39, sayı 11, ss. 1518–1525, Kas. 2013.
- [10] A. I. Guzel, U. Kuyumcuoglu, ve M. Erdemoglu, “Adnexal masses in postmenopausal and reproductive age women.”, *J. Exp. Ther. Oncol.*, c. 9, sayı 2, ss. 167–9, 2011.
- [11] “Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Lindes’s Operative Gynecology*, Eighth Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56.”, .
- [12] “Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.”, .
- [13] J. L. Breen ve W. S. Maxson, “Ovarian tumors in children and adolescents.”, *Clin. Obstet. Gynecol.*, c. 20, sayı 3, ss. 607–23, Eyl. 1977.
- [14] J. T. Van Winter, P. S. Simmons, ve K. C. Podratz, “Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 170, sayı 5, ss. 1780–1789, May. 1994.
- [15] E. Hernandez ve K. Miyazawa, “The pelvic mass. Patients’ ages and pathologic findings.”, *J. Reprod. Med.*, c. 33, sayı 4, ss. 361–4, Nis. 1988.
- [16] “Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30.”
- [17] “Yüce K, Dursun P (çev.). Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Cev. Editoru: Ayhan A. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88.”
- [18] L. G. Nardo, N. D. Kroon, ve P. W. Reginald, “Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: is there a place for

- expectant management?”, *Obstet. Gynecol.*, c. 102, sayı 3, ss. 589–93, Eyl. 2003.
- [19] C. K. Paik, L. E. Waetjen, G. Xing, J. Dai, ve R. L. Sweet, “Hospitalizations for Pelvic Inflammatory Disease and Tuboovarian Abscess”, *Obstet. Gynecol.*, c. 107, sayı 3, ss. 611–616, Mar. 2006.
- [20] R. O. Schwartz ve D. L. Di Pietro, “beta-hCG as a diagnostic aid for suspected ectopic pregnancy.”, *Obstet. Gynecol.*, c. 56, sayı 2, ss. 197–203, Ağu. 1980.
- [21] “Di Saia, P.J., W.T. Creasman, and A. Ayhan, Klinik jinekolojik onkoloji. 2003: Güneş Kitabevi.”
- [22] A. L. Stein, P. P. Koonings, J. B. Schlaerth, D. A. Grimes, ve G. d’Ablaing, “Relative frequency of malignant parovarian tumors: should parovarian tumors be aspirated?”, *Obstet. Gynecol.*, c. 75, sayı 6, ss. 1029–31, Haz. 1990.
- [23] “Atasü T, Şahmay S (ed). Overin Selim Tumorleri. In: Jinekoloji., İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.”
- [24] J. S. Kim, S. K. Woo, S. J. Suh, ve L. B. Morettin, “Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary.”, *AJR. Am. J. Roentgenol.*, c. 164, sayı 6, ss. 1441–4, Haz. 1995.
- [25] “Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. Pediatric and Adolescent Gynecology. New York: Raven Press, 1992:397-416.”
- [26] P. P. Koonings, K. Campbell, D. R. Mishell, ve D. A. Grimes, “Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review.”, *Obstet. Gynecol.*, c. 74, sayı 6, ss. 921–6, Ara. 1989.
- [27] P. H. B. Willemse vd., “Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy, and¹³¹I administration”, *Cancer*, c. 60, sayı 2, ss. 178–182,

Tem. 1987.

- [28] D. A. Grimes ve J. M. Hughes, "Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States.", *Obstet. Gynecol.*, c. 73, sayı 6, ss. 1037–9, Haz. 1989.
- [29] C. H. Holschneider ve J. S. Berek, "Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors.", *Semin. Surg. Oncol.*, c. 19, sayı 1, ss. 3–10.
- [30] J. V. Fiorica ve W. S. Roberts, "Screening for Ovarian Cancer", *Cancer Control*, c. 3, sayı 2, ss. 120–129, Mar. 1996.
- [31] "Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49".
- [32] "Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar, Cev. Editoru: Yuksel A, İs".
- [33] "Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses".
- [34] "Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36."
- [35] "Güner H. Overin seks kord stromal tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7."
- [36] I. M. Castro, P. P. Connell, S. Waggoner, J. Rotmensch, ve A. J. Mundt,

- "Synchronous ovarian and endometrial malignancies.", *Am. J. Clin. Oncol.*, c. 23, sayı 5, ss. 521–5, Eki. 2000.
- [37] "Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43."
- [38] "Arvas M, Göker B. Germ Hucrelili Over Tumorleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245- 55."
- [39] "Dilek S, Dede M. Overin germ hucrelili tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52."
- [40] A. Ayhan, I. Bildirici, S. Günalp, ve K. Yuce, "Pure dysgerminoma of the ovary: a review of 45 well staged cases.", *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, c. 21, sayı 1, ss. 98–101, 2000.
- [41] "Nucci MR,Oliva E. Gynecologyc pathology. Elsevier Churchill: Living Stone, 2009: 445-539."
- [42] "Kurman RJ, ed. Blaustein" s pathology of the female genital tract. 5th ed. Baltimore MD. Springer-Verlag; 2001."
- [43] F. K. Lim, B. Chanrachakul, S. M. Chong, ve S. S. Ratnam, "Malignant ovarian germ cell tumours: experience in the National University Hospital of Singapore.", *Ann. Acad. Med. Singapore*, c. 27, sayı 5, ss. 657–61, Eyl. 1998.
- [44] J. J. Low, L. C. Perrin, A. J. Crandon, ve N. F. Hacker, "Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases.", *Cancer*, c. 89, sayı 2, ss. 391–8, Tem. 2000.
- [45] D. M. Gershenson, G. Del Junco, L. J. Copeland, ve F. N. Rutledge, "Mixed germ cell tumors of the ovary.", *Obstet. Gynecol.*, c. 64, sayı 2, ss. 200–6, Ağu. 1984.

- [46] J. Bouquet de Jolinière vd., "Two case reports of a malignant germ cell tumor of ovary and a granulosa cell tumor: interest of tumoral immunochemistry in the identification and management.", *Front. Oncol.*, c. 4, s. 97, May. 2014.
- [47] R. E. Scully, "Gonadoblastoma. A review of 74 cases", *Cancer*, c. 25, sayı 6, ss. 1340–1356, Haz. 1970.
- [48] "Esin S, Baser E, Kucukozkan T, Magden HA. Ovarian gonadoblastoma with dysgerminoma in a 15-year-old girl with 46, XX karyotype: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285:447–51."
- [49] "Talerman A. Path F.R.C: Germ Cell Tumors of the Ovary. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002, pp 967-1034."
- [50] "Yrjanen KJ, Erzen M. Ovarian gonadoblastoma and related tumours: classification, histopathology and cellular sources of hormone production. *CME Journal gynecol*. 2004;9:13–25."
- [51] "Ayhan A, (ed.). Jinekolojik Onkoloji: Borderline ve malign over tümörleri patolojisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013; s.883-898."
- [52] A. Martin-Jimenez, E. Condom-Munró, M. Valls-Porcel, L. Giné-Martin, E. Del Amo, ve L. Balagueró-Lladó, "[Gynandroblastoma of the ovary. Review of the literature].", *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, c. 23, sayı 4, ss. 391–4, 1994.
- [53] V. Givens, G. E. Mitchell, C. Harraway-Smith, A. Reddy, ve D. L. Maness, "Diagnosis and management of adnexal masses.", *Am. Fam. Physician*, c. 80, sayı 8, ss. 815–20, Eki. 2009.
- [54] P. P. Koonings, D. A. Grimes, K. Campbell, ve M. Sommerville, "Bilateral ovarian neoplasms and the risk of malignancy", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 162, sayı 1, ss. 167–169, Oca. 1990.

- [55] E. R. Myers *vd.*, “Management of adnexal mass.”, *Evid. Rep. Technol. Assess. (Full. Rep.)*., sayı 130, ss. 1–145, Şub. 2006.
- [56] H. N. Nguyen, H. E. Averette, W. Hoskins, B.-U. Sevin, M. Penalver, ve A. Steren, “National survey of ovarian carcinoma VI: Critical assessment of Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System”, *Cancer*, c. 72, sayı 10, ss. 3007–3011, Kas. 1993.
- [57] “Depriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, Van Nageil JR. Jr. Transvaginal sonography as a screening method fort pense he detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65.408- 414.”
- [58] “The potential and problems of screening for ovarian cancer. - PubMed - NCBI”. [Çevrimiçi]. Available at:
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokoyama+Y%2C+Hiquchi+T%2C+Mizunumo+H.+The+potential+and+problems+of+screening+for+ovarian+cancer.+Eur+J+Gynaecol+Oncol+2005%3B+26\(3\)%3A+241-243](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yokoyama+Y%2C+Hiquchi+T%2C+Mizunumo+H.+The+potential+and+problems+of+screening+for+ovarian+cancer.+Eur+J+Gynaecol+Oncol+2005%3B+26(3)%3A+241-243). [Erişim: 31-Ağu-2019].
- [59] “Fleischer AC. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses. In: Fleischer AC, Toy EC, Manning AF, Romero R, Lee W (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 7 th ed. New York, McGRaw-Hill 2011; 791-813.”
- [60] D. Grab *vd.*, “Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography.”, *Gynecol. Oncol.*, c. 77, sayı 3, ss. 454–9, Haz. 2000.
- [61] “Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement 1. *Radiology* 2010;256:943-54.”
- [62] “Kabawat SE,Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface

antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.”

- [63] M. K. Tuxen, G. Sölétormos, ve P. Dombernowsky, “Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer.”, *Cancer Treat. Rev.*, c. 21, sayı 3, ss. 215–45, May. 1995.
- [64] B. Van Calster vd., “Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125.”, *J. Natl. Cancer Inst.*, c. 99, sayı 22, ss. 1706–14, Kas. 2007.
- [65] “Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tumor belirtileri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.”
- [66] S. S. Sørensen ve B. J. Mosgaard, “Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis.”, *Dan. Med. Bull.*, c. 58, sayı 11, s. A4331, Kas. 2011.
- [67] R. L. Coleman vd., “Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses.”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 215, sayı 1, ss. 82.e1-82.e11, Tem. 2016.
- [68] “Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. *Cancer Prev Res.*2011;4:365-74.”
- [69] “Ortiz-Munoz B, Aznar-Oroval E, Garcia AG, Peris AC, Ballester PP, Yepes MS, et al. HE4, CA 125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer.”
- [70] “Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207- 312.”

- [71] L. A. Shevde ve R. S. Samant, "Role of osteopontin in the pathophysiology of cancer.", *Matrix Biol.*, c. 37, ss. 131–41, Tem. 2014.
- [72] "Xie Y, Sakatsume M, Nishi S, Narita I, Arakawa M, Gejyo F. Expression, roles, receptors, and regulation of osteopontin in the kidney. *Kidney international*. 2001; 60:1645-1657."
- [73] C. Hao, Y. Cui, S. Owen, W. Li, S. Cheng, ve W. G. Jiang, "Human osteopontin: Potential clinical applications in cancer (Review)", *Int. J. Mol. Med.*, c. 39, sayı 6, ss. 1327–1337, Haz. 2017.
- [74] L. A. Fitzpatrick, A. Severson, W. D. Edwards, ve R. T. Ingram, "Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis.", *J. Clin. Invest.*, c. 94, sayı 4, ss. 1597–604, Eki. 1994.
- [75] A. L. Collins, J. Rock, L. Malhotra, W. L. Frankel, ve M. Bloomston, "Osteopontin expression is associated with improved survival in patients with pancreatic adenocarcinoma.", *Ann. Surg. Oncol.*, c. 19, sayı 8, ss. 2673–8, Ağu. 2012.
- [76] G. F. Weber, G. S. Lett, ve N. C. Haubein, "Categorical meta-analysis of Osteopontin as a clinical cancer marker", *Oncol. Rep.*, c. 25, sayı 2, ss. 433–41, Şub. 2011.
- [77] D. Coppola vd., "Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies.", *Clin. Cancer Res.*, c. 10, sayı 1 Pt 1, ss. 184–90, Oca. 2004.
- [78] G. Song, Q.-F. Cai, Y.-B. Mao, Y.-L. Ming, S.-D. Bao, ve G.-L. Ouyang, "Osteopontin promotes ovarian cancer progression and cell survival and increases HIF-1 α expression through the PI3-K/Akt pathway", *Cancer Sci.*, c. 99, sayı 10, ss. 1901–7, Eki. 2008.
- [79] T. M. Tilli vd., "Osteopontin-c Splicing Isoform Contributes to Ovarian Cancer

- Progression”, *Mol. Cancer Res.*, c. 9, sayı 3, ss. 280–293, Mar. 2011.
- [80] L. H. Bao, H. Sakaguchi, J. Fujimoto, ve T. Tamaya, “Osteopontin in metastatic lesions as a prognostic marker in ovarian cancers”, *J. Biomed. Sci.*, c. 14, sayı 3, ss. 373–381, May. 2007.
- [81] L.-L. Zhang, S.-L. Shao, ve Y. Wu, “[Expressions of osteopontin and B7-H4 in epithelial ovarian neoplasm and their significance].”, *Chin. J. Cancer*, c. 29, sayı 1, ss. 25–9, Oca. 2010.
- [82] “Rottem S Levit N,Thaler I, Yoffe N, Branshteim M, Monor D,Brander JM. Clasification of ovarian lesions by high- frequency transvaginal sonography. J Clin Ultrasound 1990;18(4): 359-63”.
- [83] “Muire A, Waterhouse J, Mock T et al. Cancer incidence in five continents LARC Lyon, France. LARC Sci Publication 1987;88:892-3”.
- [84] American College of Obstetricians and Gynecologists’ Committee on Practice Bulletins—Gynecology, “Practice Bulletin No. 174”, *Obstet. Gynecol.*, c. 128, sayı 5, ss. e210–e226, Kas. 2016.
- [85] “No G-tG. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women.”
- [86] E. Ward, C. DeSantis, A. Robbins, B. Kohler, ve A. Jemal, “Childhood and adolescent cancer statistics, 2014.”, *CA. Cancer J. Clin.*, c. 64, sayı 2, ss. 83–103, Mar. 2014.
- [87] C. M. Olsen, A. C. Green, D. C. Whiteman, S. Sadeghi, F. Kolaheidoz, ve P. M. Webb, “Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis.”, *Eur. J. Cancer*, c. 43, sayı 4, ss. 690–709, Mar. 2007.
- [88] C. La Vecchia, “Ovarian cancer”, *Eur. J. Cancer Prev.*, c. 26, sayı 1, ss. 55–62, Oca. 2017.

- [89] L. M. Stewart *vd.*, “Risk of high-grade serous ovarian cancer associated with pelvic inflammatory disease, parity and breast cancer”, *Cancer Epidemiol.*, c. 55, ss. 110–116, Ağu. 2018.
- [90] I. Jacobs ve R. C. Bast, “The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature.”, *Hum. Reprod.*, c. 4, sayı 1, ss. 1–12, Oca. 1989.
- [91] J. Waldstreicher, N. F. Santoro, J. E. Hall, M. Filicori, ve W. F. Crowley, “Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: Indirect evidence for partial gonadotroph desensitization”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 66, sayı 1, ss. 165–172, Oca. 1988.
- [92] T. Ashrafgangooei ve M. Rezaeezadeh, “Risk of malignancy index in preoperative evaluation of pelvic masses.”, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, c. 12, sayı 7, ss. 1727–30, 2011.
- [93] A. Yavuzcan *vd.*, “Should cut-off values of the risk of malignancy index be changed for evaluation of adnexal masses in Asian and Pacific populations?”, *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, c. 14, sayı 9, ss. 5455–9, 2013.
- [94] “Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N, Branshteim M, Monor D, Brander JM. Clasification of ovarian lesions by high- frequency transvaginal sonography”.
- [95] R. G. Osmer, M. Osmer, B. von Maydell, B. Wagner, ve W. Kuhn, “Evaluation of ovarian tumors in postmenopausal women by transvaginal sonography.”, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, c. 77, sayı 1, ss. 81–8, Mar. 1998.
- [96] R. G. Osmer, M. Osmer, B. von Maydell, B. Wagner, ve W. Kuhn, “Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginasonography.”, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 175, sayı 2, ss. 428–34, Ağu. 1996.
- [97] R. Javdekar ve N. Maitra, “Risk of Malignancy Index (RMI) in Evaluation of

- Adnexal Mass.”, *J. Obstet. Gynaecol. India*, c. 65, sayı 2, ss. 117–21, Nis. 2015.
- [98] A. Sayasneh vd., “Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training.”, *Br. J. Cancer*, c. 108, sayı 12, ss. 2448–54, Haz. 2013.
- [99] I. Visintin vd., “Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer”, *Clin. Cancer Res.*, c. 14, sayı 4, ss. 1065–1072, Şub. 2008.
- [100] J.-H. Kim vd., “Osteopontin as a Potential Diagnostic Biomarker for Ovarian Cancer”, *JAMA*, c. 287, sayı 13, s. 1671, Nis. 2002.
- [101] Z.-D. Hu vd., “Diagnostic Value of Osteopontin in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review”, *PLoS One*, c. 10, sayı 5, s. e0126444, May. 2015.
- [102] Z. Lan, D. Fu, X. Yu, ve M. Xi, “Diagnostic values of osteopontin combined with CA125 for ovarian cancer: a meta-analysis”, *Fam. Cancer*, c. 15, sayı 2, ss. 221–230, Nis. 2016.
- [103] J. H. Živný, S. Leahomschi, P. Kleiner, J. Živný, M. Haluzík, ve D. Cibula, “Comparison of Plasma Osteopontin Levels between Patients with Borderline Ovarian Tumours and Serous Ovarian Carcinoma.”, *Folia Biol. (Praha)*., c. 62, sayı 6, ss. 258–262, 2016.
- [104] J. Guo vd., “Osteopontin, Macrophage Migration Inhibitory Factor and Anti-Interleukin-8 Autoantibodies Complement CA125 for Detection of Early Stage Ovarian Cancer”, *Cancers (Basel)*., c. 11, sayı 5, s. 596, Nis. 2019.

EKLER

EK-1. ETİK KURUL KARARI

T.C
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi(SUAM)
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı:2428
Konu: Onay Yazısı

Tarih: 11/06/2019

Doç.Dr.Ayşe Ender YUMRU

"Adneksiyel kitle nedeni ile opere olan hastalarda histopatolojik tanılara göre plazma osteopontin seviyesinin karşılaştırılması" isimli çalışmanızın evrakları incelendi ve etik sakınca bulunmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr.Yüksel Altuntaş
Etik Kurul Başkanı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyel kitle nedeni ile opere olan hastalarda histopatolojik tanımlara göre plazma osteopontin seviyesinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	AÇIK ADRESİ:	Halaskargazi Cad. Etfal Sk. 34371 ŞİŞLİ / İSTANBUL
	TELEFON	0212 373 50 00 Dahili:6565
	FAKS	0212 224 07 72
	E-POSTA	Etfal.EtikKurul@sislietfal.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ayşe Ender YUMRU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz:			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyel kitle nedeni ile opere olan hastalarda histopatolojik tanılarına göre plazma osteopontin seviyesinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.06.2019		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	11.06.2019		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
	SIGORTA	☐	
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Uygun	
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
İLAN	☐		
YILLIK BİLDİRİM	☐		
SONUÇ RAPORU	☐		
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
Diğer:	☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:1271	Tarih: 11/06/2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Yüksel Altuntaş	Endokrinoloji	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM İç Hastalıkları ABD	E X K ☐	E ☐ H X	E X H	
Yard.Doç.Nezaket Eren	Biyokimya	Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD	E K X	E ☐ H X	E X H	
Prof.Dr.Z.Yıldız Yıldırım	Çocuk	SBÜ İstanbul Şişli Hamidiye Etfal SUAM Çocuk Hastalıkları ABD	E K X	E ☐ H X	E X H	
Prof.Dr.H.Kübra Elcioğlu	Farmakoloji	Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji ABD	E K X	E H X	E H X	
Prof.Dr.M.Sarper Erdoğan	Halk Sağlığı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı	E X K ☐	E ☐ H X	E X H	
Doç.Dr.Hande Yapışlar	Fizyoloji	Acıbadem Üniv.Fizyoloji ABD	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H	
Uzm.Dr.Gülsüm Önal	Etik Deontoloji	SBÜ Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Has	E ☐ K X	E ☐ H X	E X H	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr. Yüksel ALTUNTAŞ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyel kitle nedeni ile opere olan hastalarda histopatolojik tanılarına göre plazma osteopontin seviyesinin karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Gönül Gül	Tekstil	Serbest Üye	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Prof.Dr.F. Dilek Necioğlu Örken	Nöroloji	Bilim Üniv.Nöroloji ABD	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Doç.Dr.Aslı Aksu Çerman	Dermatoloji	Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	
Av.Ülker Kuğu	Hukuk	İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K X	E ☐	H X	E X	H	

EK-2. ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ

Başlık ve tarih	Adneksiyal kitle nedeni ile opere edilen hastalarda histopatolojik tanılara göre plazma osteopontin seviyesinin karşılaştırılması
Çalışmanın yapılacağı ünite(ler)in eğitim sorumlusunun uygun/olur onayı	DOÇ.DR.SADETTİN GÜNGÖR
Hastane arşivinden retrospektif bilgi almak için ilgili kliniğin uygun/olur onayı	
Sorumlu araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DOÇ.DR.AYŞE ENDER YUMRU ender-yumru@hotmail.com 05337429647
Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DR.BÜŞRA YILDIZ sekercibusra@gmail.com 05327795121
Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	UZ. DR. KAMİLE GÜLÇİN EKEN kamilegulcineken@sislietfal.gov.tr 05322551402
Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DOÇ.DR.ERDİNÇ SERİN Erdinc.serin@sislietfal.gov.tr 05326471118

Yardımcı araştırmacı adı ve soyadı, e- posta adresi, cep telefonu, imzası	DR. ANIL AKKUŞ dranilakkus@gmail.com 05354200143
Destekleyici, sorumlu araştırmacı veya araştırma yeri arasındaki mali anlaşmalar	Dr. Büşra YILDIZ ;mali anlaşma yoktur,tarafımica karşılanacaktır.
Ana amaç, varsa ikincil amaç, hipotez(ler)	osteopontin, biyomineralizasyon, doku yeniden modellemesi ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte aktif bir oyuncu olarak ortaya çıkmıştır. Ekstraselüler matriks proteini ve proinflamatuvar sitokin osteopontinin, monosit / makrofajların işe alımını kolaylaştırdığı ve lökositlerde sitokin sekresyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Osteopontin tarafından immün hücre cevabının modülasyonu çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Son dönemde adneksiyal kitlelerin , endometrioma ve özellikle de malign ovaryan kitlelerde yapılan çalışmalarda serum plazma osteopontin seviyelerinde artış saptanmıştır.Bizim çalışmamızda amaç adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında plazma osteopontin seviyesinin potansiyel rolünün belirlenmesidir.
Araştırılan tıbbi durum / tedavi alanı	Adneksiyel kitlesi olan hastaların preop dönemde ayırıcı tanısında; plazma osteopontin seviyesinin kullanılabilirliği araştırılacaktır.
İncelenecek popülasyon tanımı (kabul ve dışlama kriterleri, cinsiyetlere göre yaş aralığı, gerektiğinde araştırmanın sonlandırma	Şişli Hamidiye Etfal SUAM Jinekoloji polikliniğine nisan 2018-temmuz 2019 tarihleri arasında başvuran adneksiyel kitle tanısıyla operasyonu planlanan hastalardan plazma osteopontin seviyesi ELİSA kitine alınarak çalışılacak. Patoloji materyalleri Şişli Hamidiye Etfal SUAM Patoloji laboratuvarında histopatolojik olarak

kriterleri varsa alt grupların tanımlanması)	incelenecek. Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: nisan 2018-temmuz 2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde adneksiyal kitle tanısı ile opere olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir. DAHİL EDİLME KRİTERLERİ • 18 yaşın üzerinde olması • Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu kabul etmesi • Adneksiyel kitlenin histopatolojik olarak kanıtlanması • DIŞLAMA KRİTERLERİ • Bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu kabul etmemek • 18 yaşından küçük olmak • Tanı almış meme , akciğer , kolon, pankreas maligniteleri ve multipl myelom vb. osteopontin seviyesinde artışa yol açacak komorbidite bulunması
Tasarım özellikleri (klinik araştırma /retrospektif çalışma/olgu) örneklem büyüklüğü, merkez sayısının belirlenmesi, çalışma süresi, varsa randomizasyon (rasgeleleştirme) yöntemi ve önemi	Klinik kesitsel bir çalışma olması planlanmaktadır. Şişli Hamidiye Etfal SUAM Jinekoloji polikliniğine başvuran adneksiyel kitle tanısıyla nisan 2018- temmuz 2019 tarihleri arasında operasyonu planlanan hastalarda plazma osteopontin seviyesi ELİSA kitine alınarak çalışılacak. Patoloji materyalleri Şişli Hamidiye Etfal SUAM Patoloji laboratuvarında histopatolojik olarak incelenecek. Ardından histopatolojik tanılarına göre serum osteopontin seviyelerinde anlamlı fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırılacaktır.

varsak körlük yöntemi ve önemi	
Klinik, laboratuvar, var ise diğer tıbbi ve medikal birimler ile kurumların adresi, olgulardan alınacak numunelerin alınma ve saklanma koşulları, verilerin işlenmesi/kayıtların tutulması, değerlendirilme kriterleri, kalite kontrolü ve kalite güvencesi	Çalışmamızda hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran adneksiyel kitle nedeni ile operasyonu planlanan hastaların rutin kan tetkikleri hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır.
Uygulanacak istatistiksel yöntem	İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca olarak verilecek. Bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılacak Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson Korelasyon analizi, parametrik test koşulu sağlanmadığında Spearman korelasyon Analizi ile incelenecek. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapılacak. Kesim değeri ROC Curve Analizi ile araştırılacak. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edilecek.
Yayınların listesi: en az 2 tanenin (dosyada kopyaları bulunacak)	1. Correlation between ovarian neoplasm and serum levels of osteopontin: a meta-analysis 2. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Nov;39(11):1518-25. doi: 10.1111/jog.12097. Epub 2013 Jul 22. Role of osteopontin in

	differential diagnosis of ovarian tumors. <u>Moszynski R¹, Szubert S, Szpurek D, Michalak S, Sajdak S.</u>
Yapılmış olan çalışmalardan elde edilen bulguların özeti / bu çalışmayı destekleyici bilgiler	1. Bu meta-analizin amacı, yeni bir tanı skor modeli oluşturmak amacıyla, serum osteopontin (OPN) düzeylerinin over neoplazmasındaki hastalarda klinik önemini değerlendirmektir. 15 klinik vaka kontrol çalışmasından toplam 1.653 son bir analizini yaptık. Meta-analiz sonuçları serum OPN düzeyleri ile over neoplazması arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (SMD = 2.60,% 95 CI 1.88–3.32, P <0.001). Etnik kökene göre yapılan alt grup analizi, yüksek seviyelerde serum OPN'sinin Asyalılarda (SMD = 2.91,% 95 CI 2.38–3.45, P <0.001), ancak Kafkasyalılarda (P> 0.05), over neoplazmaları için ana risk faktörü olabileceğini tespit etti. Mevcut meta-analiz, serum OPN seviyelerinin genel olarak over neoplazması hastalarında yükseldiğini ve dolayısıyla OPN'nin serum seviyelerinin over neoplazması tanısında yararlı olabileceğini göstermiştir. 2. Bu çalışmanın amacı, serum osteopontin (OPN) seviyesinin malign ve benign over tümörleri arasında ayrım yapmak için bir biyobelirteç olarak rolünü değerlendirmektir. Ayrıca, diğer testlerin tanısal faydaları ile kıyaslamalar yapıldı. Çalışma over tümörü olan (82 benign ve 32 malign) 114 kadını içermektedir. OPN ile çalışılan diğer testler arasında tanı kullanımında herhangi bir fark yoktu. OPN düzeyleri endometriotik over kisti olan hastalarda diğer iyi huylu over tümörleri ile karşılaştırıldığında daha düşüktü. Endometriotik kistleri olan hastalarda medyan OPN düzeyi ile malign tümörleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı (P <0.0001). Hesaplanan OPN / CA-125 oranı, endometriotik kistleri olan hastalar ve diğer iyi huylu tümörlere sahip olanlar arasında anlamlı olarak farklıydı. Ayrıca endometrial kistleri olan ve malign tümürlü hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. OPN'nin tanısal faydası, ultrasonografik değerlendirme ve CA-125 seviye değerlendirmesine benzer. Bu nedenle, OPN az deneyimli ultrasonografi uzmanları için ayırıcı tanıda faydalı olabilir ve endometriotik kistlerin ayırıcı tanısı için özellikle değerlidir.
Yayım politikası	İlgili mevzuat gereğince kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçlarının yayınlanması halinde bile kayıtları gizli kalacaktır

EK-3. ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı; KARIN İÇERİSİNDE, YUMURTALIK VE TÜPLERİN OLDUĞU BÖLGEDEN KAYNAKLANAN KİST VEYA KİTLEYE BAĞLI AMELİYATI PLANLANAN HASTALARDAN ALINAN KAN ÖRNEĞİNDE SAPTANAN OSTEOPONTİN DEĞERİNİN KİST VEYA KİTLENİN TÜRÜ İLE OLAN İLİŞKİSİNİ BELİRLEMEK.

1. BU ÇALIŞMA KLİNİK BİR ARAŞTIRMADIR. Araştırmanın amacı; OSTEOPONTİN SON YILLARDA PEKÇOK HASTALIK İLE İLİŞKİSİ SAPTANMIŞ VE BU HASTALIKLARDA DEĞERİ YÜKSEK OLARAK SAPTANAN BİR MOLEKÜLDÜR. BU ARAŞTIRMADA AMAÇ; YUMURTALIK VE TÜPLERİN OLDUĞU BÖLGEDEN KAYNAKLANAN KİST VEYA KİTLESİ OLAN VE AMELİYATI PLANLANAN HASTALARIN KİST VEYA KİTLESİNİN TÜRÜNÜ; KAN TAHLİLİNDE SAPTANAN OSTEOPONTİN DEĞERİNE GÖRE ÖNCEDEN BELİRLEMektir.
2. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre
3. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı, BELİRLENEN SÜRE İÇERİSİNDE OPERE OLAN HASTALAR ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLECEKTİR. ORTALAMA 50 HASTA ÖNGÖRÜLMEKTEDİR.
4. Araştırmada uygulanacak tedaviler, EK TEDAVİ UYGULANMAYACAKTIR.
5. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığının bulunduğu, EK TEDAVİ UYGULANMAYACAKTIR.
6. Araştırma sırasında uygulanacak olan girişimsel yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü KARIN İÇİ YUMURTALIK VE TÜPLERİN OLDUĞU BÖLGEDEN KAYNAKLANAN KİST VEYA KİTLESİ OLAN VE OPERASYONU PLANLANAN HASTALARDAN AMELİYAT ÖNCESİ KAN ÖRNEĞİ ALINACAK VE OSTEOPONTİN MOLEKÜLÜ ÇALIŞILACAKTIR. BU DEĞERİN AMELİYAT SONRASI ÇIKAN PATOLOJİ SONUCU İLE İLİŞKİSİ OLUP OLMADIĞI DEĞERLENDİRİLECEKTİR.
7. Araştırmanın deneysel kısımları, ARAŞTIRMANIN DENEYSEL YÖNÜ YOKTUR.
8. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere),BU ÇALIŞMAYA KATILAN GÖNÜLLÜLER KARIN İÇERİSİNDE YUMURTALIK VE TÜPLERİN OLDUĞU BÖLGEDE SAPTANAN KİST VE KİTLEYE BAĞLI OPERASYONU PLANLANAN HASTALARDIR. MARUZ KALINACAĞI ÖNGÖRÜLEN BİR RİSK VE RAHATSIZLIK YOKTUR.
9. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirileceği,BU ARAŞTIRMA SONUCUNDA GÖNÜLLÜLERİN ARAŞTIRMADAN TIBBİ OLARAK BİR YARAR SAĞLAMASI SÖZ

KONUSU DEĞİLDİR. BU SONUÇLAR YALNIZCA ARAŞTIRMA AMAÇLIDIR. BU ARAŞTIRMADAN GÖNÜLLÜLERİN ZARAR GÖRMESİ VEYA TEDAVİ SEYRİNİN ARAŞTIRMA AMACINA YÖNELİK DEĞİŞTİRİLMESİ SÖZ KONUSU DEĞİLDİR.

10. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve riskleri, ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜLERİN TANI VE TEDAVİSİNDE UYGULANABİLECEK YÖNTEMLER, BU ARAŞTIRMAYA KATILIP KATILMAMA DURUMUNDAN BAĞIMSIZ OLARAK UYGULANACAKTIR.
11. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, ARAŞTIRMAYA BAĞLI BİR ZARAR SÖZ KONUSU OLDUĞUNDA, BU DURUMUN TEDAVİSİ SORUMLU ARAŞTIRMACI TARAFINDAN YAPILACAK, ORTAYA ÇIKAN MASRAFLAR YİNE SORUMLU ARAŞTIRMACI TARAFINDAN KARŞILANACAKTIR.
12. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler hakkındaki bilgiler, ARAŞTIRMAMIZDA GÖNÜLLÜLERDEN POLİKLİNİK MUAYENESİ SIRASINDA UYGULANAN TESTLERE BAKILACAK OLUP; ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARI KARŞILANMAYACAKTIR.
13. Gönüllülerin sorumlulukları, GÖNÜLLÜLERİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMUNU OKUYUP TAM OLARAK ANLADIĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNDE KATILIMA ONAY VERMESİ YETERLİDİR, GERİ KALAN FİZİK MUAYENELER RUTİN OLARAK ZATEN BAKILMAKTADIR.
14. Gönüllünün araştırmaya katılımının isteğe bağlı olduğu ve gönüllünün istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebileceği veya araştırmadan çekilebileceği, BU ARAŞTIRMAYA KATILIMINIZ TAMAMEN GÖNÜLLÜLÜK ESASINA DAYANMAKTADIR. İSTEDİĞİNİZ ZAMAN, HERHANGİ BİR CEZAYA VEYA YAPTIRIMA MARUZ KALMAKSIZIN, HİÇBİR HAKKINI KAYBETMEKSİZİN ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDEDEBİLİRSİNİZ VEYA ARAŞTIRMADAN ÇEKİLEBİLİRSİNİZ.
15. Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtların gizli tutulacağı, kamuoyuna açıklanamayacağı; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliğinin gizli kalacağı, İLGİLİ MEVZUAT GEREĞİNCE GÖNÜLLÜNÜN KİMLİĞİ ORTAYA ÇIKARACAK KAYITLAR GİZLİ TUTULACAKTIR, KAMUOYUNA AÇIKLANAMAYACAKTIR. ARAŞTIRMA SONUÇLARININ YAYIMLANMASI HALİNDE DAHI GÖNÜLLÜNÜN KİMLİĞİ GİZLİ KALACAKTIR.
16. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimlerinin bulunabileceği, ancak bu bilgilerin gizli tutulacağı, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisinin söz konusu erişime izin vermiş olacağı, İZLEYİCİLER, YOKLAMA YAPAN KİŞİLER, ETİK KURUL, KURUM VE DİĞER İLGİLİ SAĞLIK OTORİTELERİ SİZİN ORJİNAL TIBBİ KAYITLARINA DOĞRUDAN ERİŞEBİLİRLER ANCAK BU BİLGİLERİNİZ GİZLİ TUTULACAKTIR. YAZILI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMUNUN

İMZALANMASIYLA GÖNÜLLÜ VEYA YASAL TEMSİLCİSİNİN SÖZ KONUSU ERİŞİME İZİN VERMİŞ DEMEKTİR.

17. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisinin zamanında bilgilendirileceği, ARAŞTIRMA KONUSUYLA İLGİLİ VE GÖNÜLLÜNÜN ARAŞTIRMAYA KATILMAYA DEVAM ETME İSTEĞİNİ ETKİLEYEBİLECEK YENİ BİLGİLER ELDE EDİLDİĞİNDE GÖNÜLLÜYE ZAMANINDA BİLGİLENDİRME YAPILACAKTIR.

Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişiler ile bu kişilere ait günün 24 saatinde erişebileceği telefon numaraları, TELEFON NUMARALARI KONUSUNDA GÖNÜLLÜ KATILIMCILARA BİLGİ VERİLMİŞTİR. AST. DR. BÜŞRA YILDIZ 05327795121, DOÇ.DR.AYŞE ENDER YUMRU 05337429647

18. Gönüllünün araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar veya nedenler, ÇALIŞMAYA KATILMA KRİTERLERİNİ KARŞILAMAMANIZ DURUMUNDA DOKTORUNUZ SİZİN İZNİNİZ OLMADAN SİZİ VEYA BAKIMINI ÜSTLENDİĞİNİZ HASTAYI ÇALIŞMA DIŞI BIRAKABİLİR
19. Gönüllülerden alınacak biyolojik materyallerin ne olduğu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), GÖNÜLLÜLERDEN ARAŞTIRMAYA YÖNELİK ALINAN KAN TAHLİLLERİ ŞİŞLİ ETFAL BİYOKİMYA LABORATUVARINDA ÇALIŞILACAKTIR.
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum
 - Söz konusu araştırmaya,hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum
 - Araştırma kapsamında alınan biyolojik örneklerimin ileride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
 - BGOF, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içeremez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğünden kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

	Gönüllü	Yasal temsilci (gerekliyorsa)	Araştırmacı
Adı- Soyadı:			
İmza:			
Tarih:			