

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Koray ELTER

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN BENİGN MALİGN
AYRIMINDA MALİGNANSİ RİSKİ ENDEKSİ'NE
DİĞER PARAMETRELERİN KATKISI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Gülden AYNACI

EDİRNE – 2013

TEŞEKKÜR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, en iyi şekilde yetişmemiz için hiç bir çabadan kaçınmayan Prof. Dr. Füsün VAROL'a teşekkürlerimi sunarım. Eğitimime yaptıkları katkılar için Prof. Dr. Cenk SAYIN'a, tez çalışmalarımda destek olan Prof. Dr. Petek KAPLAN'a, Prof. Dr. Koray ELTER'e, ve Yrd. Doç. Dr. Vedat UĞUREL'e, Dr. Tolgay AKINCI'ya teşekkür ederim. Uzm. Dr. Nihal Dolgun'a teşekkür ederim. Gönülleri daima benimle olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim aileme, eşim Dr. Özer AYNACI'ya ve kardeşim Dr. Hakan ÖZCAN'a sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
OVERİN BENİGN KİTLELERİ	4
OVERİN MALİGN KİTLELERİ	8
TUBA UTERİNA KAYNAKLI KİTLELER	13
JİNEKOLOJİK KAYNAKLI OLMAYAN KİTLELER	13
OVER KANSERİNDE ERKEN TANI VE TARAMA	13
ADNEKSİYAL KİTLELERDE TANI	14
GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	24
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	37
ÖZET	39
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	42
EKLER	

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-fetoprotein
CA125	: Cancer Antijen 125
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
RDUS	: Renkli Doppler Ultrasonografi
RMI	: Malignansi Riski Endeksi
TAUSG	: Transabdominal Ultrasonografi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksiyal kitlelerin en önemli kısmını oluşturan over kanseri, kadınlarda görülen tüm malignitelerin % 4' ünü, jinekolojik malignitelerin % 20-25' ini oluşturur. Dünyada her yıl 204.000 kadın tanı almakta ve 125.000'i yaşamını kaybetmektedir (1). Her gün doğan kız bebeklerin % 1.4'ü (yada 72'de 1'i), yaşamının ileriki yıllarında over kanseri tanısı alacaktır (2).

Jinekolojik maligniteler arasında ikinci sıklıkta görülmesine rağmen, erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için tanı genellikle geç konulabilmektedir. Olguların yaklaşık % 60-65'i ileri evrede tanı almakta ve 5 yıllık sağ kalım erken evrede % 80 iken, ileri evrelerde % 5'in altına düşmektedir. Adneksiyal kitlesi olan olguların malign olma olasılığı yaşla artmaktadır. Yüksek mortalite olguların uzun süre asemptomatik olması ve tanı alındığında peritoneal yüzeylere, abdominal dokulara yayılmış olması nedeniyledir (3,4). Olguların sadece % 20-25'ine Evre 1 veya 2'de tanı konabilmektedir (5).

Erken dönemde tanı konulabilirse, malign kitlesi olan olguların yaşam süresinin uzamasının yanında, yaşam kalitesi artacak ve tedavi maliyetleri azalacaktır (6). Geçmiş yıllarda postmenopozal olgularda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi (7).

Over malignitelerini erken dönemde saptama çabaları beraberinde, gereksiz cerrahi müdahalelerle olguların morbidite ve mortalitesinde artışı getirebilir. Benign malign ayırımının daha iyi yapılabilmesi için kolay uygulanabilir, maliyeti uygun, hastalar tarafından kabul edilebilir tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur (1). Ultrasonografi (USG), Cancer Antigen 125 (CA125) gibi tanı yöntemlerinin yaygın olarak kliniklerde kullanılması ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artış

sağlamış, benign düşünölen kitlelere ameliyatsız takipte kalınabileceği anlaşılmıştır (8). Bazı çalışmalarda, Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmektedir (9). Adneksiyal kitlelerinin vaskölarizasyon derecesinin RDUS ile değerlendirilmesi, malign adneksiyal kitlelerde artmış vaskölarizasyon, düşük dirençli akım ve akımın diastol boyunca devam etmesi fikrine dayanır. Bu bulgu, olgularda malignitenin desteklenmesinde kritik bir veri olarak kabul edilmektedir (10,11).

Jacobs ve ark.'ı (12) tarafından 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin benign malign ayırımında kullanılmak üzere CA125, menopozal durum ve USG bulgularıyla oluşturulan Malignansi Riski Endeksi (RMI) belirlenmiştir. RMI için eşik değer 200 alınması ile adneksiyal kitlelerde benign malign ayırımı % 85.4 duyarlılık ve % 96.9 özgülölele yapılabilmektedir.

Adneksiyal kitlelerin malign olabileceği düşünöldüğünde, uygun cerrahi girişim için deneyimli jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi ve tam evreleme cerrahisi yapılabilmesi açısından önem taşır. Over malignitelerinde rezidüel tümör dokusu sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biridir ve tedavide en önemli hedefdir (13,14).

Çalışmamızın amacı, 27.01.2012 - 27.02.2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Faköltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğine başvurup adneksiyal kitle tanısı alan ve opere edilen olgularda RMI prospektif olarak değerlendirildi. Adneksiyal kitlelerin benign malign ayırımında RMI'ya RDUS, yaş, trombosit parametrelerinin katkısı postoperatif histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı. RDUS, trombosit sayısı ve yaşın RMI ile birlikte adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesi ve yönetiminde yeri incelendi.

GENEL BİLGİLER

Uterin adneksiyal kitleler en sık over kaynaklı olmakla birlikte, tuba uterinolar, uterus ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyonik kalıntılardan oluşmaktadır.

Adneksiyal kitleler çocuklarda, adolesanlarda, pre ve postmenapozal dönemlerde farklı nedenlerden kaynaklanabilmektedir (Tablo 1) (15). Prepubertal jinekolojik pelvik kitlelerin çoğu overle ilgilidir, çoğu fonksiyonel kistlerdir. Neoplastik lezyonlar, genellikle benign germ hücre tümörleridir ve matür kistik teratomlar (dermoid kistler) en sıkıdır. Çocuklarda ve adolesanlarda over kanseri % 2'den daha az görülmektedir (15). Adolesanlardaki pelvik kitleler asemptomatik olabilir veya kronik ve akut semptomları olabilir. Reprodüktif dönemde her türlü over tümörü görülebilmektedir. Fonksiyonel ovaryan kitleler arasında foliküler ve korpus luteum kistleri bulunur (1). Ovaryan tümörlerin yaklaşık üçte ikisine reprodüktif çağda rastlanır. Reprodüktif dönemde çoğu over tümörü benigndir ve üçte ikisi 20-44 yaş arası olgularda saptanır (16). Yaş malignite olasılığı için önemli bir belirleyicidir. Epiteyal over kanserleri genellikle ileri yaşlarda menapozdan sonra sıklığı artar (1).

Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara ve neoplastik özelliklerine göre sınıflanması Tablo 1'de özetlenmiştir (15).

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması (15)

ADNEKSİYAL KİTLE		NON-NEOPLASTİK KİTLELER	NEOPLASTİK KİTLELER
JİNEKOLOJİK KÖKENLİ OLAN	OVERDEN KAYNAKLANAN	a) Folikül ve korpus luteum kistleri b) Teka-Lutein kistleri c) Polikistik over hastalığı d) Endometrioma e) İnfeksiyonlar	a)Germ hücreli tümörler b)Epitelyal tümörler c)Seks kord-stroma kaynaklı tümörler d)Mikst tümör
	OVERDEN KAYNAKLANMAYAN	a)Ektopik gebelik b)Konjenital anomali veya embriyolojik kalıntı d)Hidrosalpenks e)Pyosalpenks	a)Leiomyoma b)Paraovaryan kist c)Endometriyal karsinom d)Tubal karsinom
JİNEKOLOJİK KÖKENLİ OLMAYAN		a)Apendiks absesi-mukoseli b)Divertiküloz c)Barsak-Omentum adezyonları d) Pelvik böbrek e) Peritoneal kist f) Urakal kist	a)Sigmoid kolon kaynaklı tümör b)Çekum kaynaklı tümör c)Apendiks kaynaklı tümör d)Mesane kaynaklı tümör e)Retroperitoneal tm

OVERİN BENİGN KİTLELERİ

Non-Neoplastik Kistler

1. Fonksiyonel over kistleri: Folikül maturasyonu sırasında ovulasyonda önce oluşan kistlere folikül kisti, ovulasyondan sonra oluşan kistlere ise korpus luteum kisti denmektedir. Ovulasyondan önce oluşan hormonal fonksiyon bozukluğu ile antral folikül seröz sıvı ile büyüyüp folikül kistini oluşturur. Tersine ovulasyon oluşuktan sonra folikül içine kanama olur ve korpus luteumun 3 cm'yi geçmesiyle korpus luteum kisti olarak adlandırılır (16). USG ile değerlendirmede, ince cidarlı, genellikle boyutları 7-8 cm altında izlenen, tek taraflı, uniloküler kistlerdir.

Teka-Lutein kistleri, endojen aşırı gonadotropin salgısına bağlı yada ovülasyon indüksiyonu amacı ile eksojen gonadotropin kullanımı sonucunda oluşan ovaryan hiperstimülasyon durumlarında görülür ve genellikle çift taraflıdır. USG’de, sıklıkla ince cidarlı, multilokule kistik lezyonlar şeklindedir.

2. Polikistik over hastalığı: Polikistik over sendromunda her iki over normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeylerinde genellikle çapları 1 cm’yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur (17). En sık klinik bulguları oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezitedir. USG’de, her iki overde çapları 2 ila 9 mm arasında değişen, 12’den fazla küçük kist veya artmış over hacmi (>10 ml) veya her ikisinde vardır. Genellikle stroma miktarında artış izlenir (15).

3. Endometriyozis: Endometriumun bez ve stromasının normal yerleşiminin dışında bulunması olarak tanımlanır (18). En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. En sık pelvis peritonu üzerinde bulunur, ancak overler, rektovajinal septum, üreter ve nadir olarak mesane üzerinde de olabilir. Tubo-ovaryan anatomiye bozarak endometriyotik kistlere ve bağırsakları da içine alan yaygın adezyonlara yol açabilir. Endometriomalar USG’de, düzgün sınırlı, diffüz homojen eksojen alanlar içeren, yer yer septasyonlar barındırabilen kistik lezyonlardır (18).

Neoplastik Kitleler

1. Epiteyal tümörler:

A) Kistadenomlar: Overde benign epiteyal tümörler içinde en sık kistadenomlar görülür. Postmenopozal dönemde daha sık tanı almaktadır (19).

a) Seröz kistadenom: Tüm benign over neoplazmalarının % 15-25’ini seröz tümörler oluşturur. Daha sık reproduktif dönemde görülür. Benign seröz tümörler % 13-15 bilateraldir. Seröz tümörlerin % 10-30’ unun yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde bilateral olup malignite riski, papiller yapı varlığında daha fazladır. Psammoma cisimcikleri, papiller yapıda dejenerasyon ve kalsifiye odaklar oluştuğunda izlenir. Bu durumda malignite potansiyelinin düştüğü görülmektedir.

Seröz kistadenomun fibrotik alanlar içermesi durumunda, seröz kistadenofibrom (% 2) adını alır ve değerlendirmede solid kitle olarak saptanır. Bilateralite, papiller yapılara sahip olması ve kist içine kanama varlığında malignite ekarte edilmelidir (20). USG’de, ince cidarlı, berrak sıvı ile dolu, sıklıkla uniloküler ancak septasyonlar varlığında multiloküler görünümde olabilen kistik kitleler olarak izlenir.

b) Müsinöz kistadenom: Müsinöz over tümörlerinin % 75’i benign, % 10’u borderline ve % 15’i malign olur. Benign müsinöz over tümörleri, benign over neoplazmalarının % 20-30’unu oluşturur ve % 5-10 bilateral olma eğilimindedir. Seröz kistadenomlardan çok daha büyük boyutlara erişebilir. Çapı 50 cm’e kadar ulaşabilir. Multilobuler olup ince septalar içermesi ve müsin salınımı önemli özelliklerindedir. Malign potansiyeli düşüktür (20). USG’de genellikle multiloküler, kist içinde çok sayıda septa içeren, müsinine bağlı visköz sıvı ile dolu kistik kitlelerdir (21).

B) Endometriyoid Tümör: Müsin içermeyen yassı epitel, tübüler ve glandüler yapılar içeren stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık endometriyoid adenofibrom olarak izlenir (21). Tüm epitelyal tümörlerin % 8’i endometrioid tümörlerdir. USG’de solid komponenti belirgin kistik kitle olarak izlenir.

C) Berrak Hücreli (Mezonefroid) Tümör: Malign olma eğilimindedir. Berrak hücreli adenofibrom en sık tanımlanan benign formudur (20). USG’de, kistik ya da solid, nonspesifik kompleks bir kitle olarak görülür (22).

D) Brenner (Transizyonel Hücreli) Tümörü: Over tümörlerinin % 1-2’sini kapsar. % 5-15 olguda bilateraldir. Fibroepitelyal doku kaynaklıdır. Benign olma potansiyeli yüksektir. Sıklıkla çok küçük olan bu tümörler palpe edilebilecek büyüklüğe ulaştığında borderline yada malign olma ihtimalleri artar (23). USG’de hipoekoik solid lezyonlardır.

2. Germ Hücreli Tümörler

A) Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist): Tüm over tümörlerinin % 25-30’u germ hücreli tümörlerdir (23). Germ hücreli tümörlerin % 95’i benign, sadece % 3-4’ü maligndir (24,25). Ovaryan benign neoplazilerin % 40-50’si, en yaygın gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratomdur. Genelde reproduktif dönemde görülür (26).

Ortalama çapı 10-15 cm olan matür kistik teratomun % 10-15'i bilateraldir. İyi differansiye endodermal, mezodermal, ektodermal elemanlar içerir ve bunların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak nitelenir (24). Deri, saç folikülleri, yağ ve ter glandları gibi ektodermal elemanlar sıklıkla içerir. Malignite oranı % 1-3 civarında olup, malign ise bu tümör genelde epidermoid karsinom olarak izlenir (20).

Ultrasonografide, çok sayıda karakteristik görünüm vardır. Kistik, solid yada kompleks olabilir. Yağ, kıl, epitelyal dokuların şekilsiz ekojenik görünüm niteliğinde oluşturdukları, arkasındaki yapıları gölgeleyen bulgu "buzdağının ucu" olarak isimlendirilir. Kıl, yağ ile karıştığında belirgin çizgiler ve noktalar oluşur. Rokitansky çıkıntısı ismi verilen nodül matür teratomların çoğunda bulunur. Nodül genellikle 3-4 cm boyutundadır, kist duvarına dar açı oluşturarak hiperekoik gölge verir (27,28).

B) Monodermal Teratomlar: Tek bir dokunun baskın olduğu tümörlerdir. Monodermal teratomlarda en sık struma ovarii görülür. Tamamına yakını tiroid dokusu içerir. Ortalama görülme yaşı 50-60'dır. Malignite potansiyeli oldukça düşüktür (% 5). USG'de solid kistik görünüm bir aradadır (29). Primer over karsinoidi çoğunlukla tek taraflıdır, oldukça nadir görülmektedir (<%1). Çift taraflı ise metastatik olma ihtimali yüksektir (29).

Germ hücreli tümörlerde serumda Human Chorionic Gonadotropin (hCG), Alfa-fetoprotein (AFP), Laktat Dehidrojenaz (LDH) yüksekliği saptanabilir.

3. Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler

A) Fibroma- Tekoma: Fibroma, stromal hücrelerin kollajen üreten fibroblastlarından oluşurken, tekoma ise steroid hormon üreten teka hücresinden adını alır. Fibroma over tümörlerinin % 2-3'ünü, tekoma % 1-2'sini oluşturur. Fibroma % 2-10 oranında bilateral, tekoma ise genelde tek taraflıdır. Her ikisi de solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları çoğunlukla küçüktür. Maligniteye dönüşüm genelde beklenmez. Fibromlar diğer seks kord stroma kaynaklı tümörlerin aksine steroid hormon salgılamazlar. Fibroma premenapozal ve postmenapozal dönemde, tekoma postmenopozal dönemde daha sık görülmektedir. USG ile değerlendirildiğinde, homojen hipoekoik kitle olarak görülür (30).

B) Hilus Hücreli Tümörler: Over hilusu ve stroma kaynaklı, leydig hücreli tümörlerdendir.

OVERİN MALİGN KİTLELERİ

Jinekolojik malignitelerin % 23' ü overden kaynaklanır. Epitelyal over kanserleri sıklıkla 50 yaşın üzerinde görülürken, malign germ hücreli tümörler genellikle 20 yaşın altında görülür (30).

Over kanseri pelvik kitlelerin en önemli nedenlerinden biri olmasının yanında en yaygın 2. jinekolojik malignitedir ve kanser nedenli ölümlerde ise 5. sırada yer almaktadır. Diğer jinekolojik malignitelerden daha fazla mortaliteye neden olmaktadır (31).

Over kanseri tanısı alan olguların % 90'ı 44 yaşın üstündedir ve tanı konduktan sonra % 35 ten daha azı 5 yıldan uzun surviye sahiptir. Erken evre over kanseri genellikle semptom vermez ve tedavinin ileri evrede başlaması zayıf prognozun nedenidir (32).

Malign Epitelyal Over Tümörleri (Epitelyal Over Kanseri)

Epitelyal over kanseri, kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde kadınlarda dördüncü sırada gelmektedir ve tüm kanserlere bağlı ölümlerin % 5' i epitelyal over kanseri nedenlidir. Tanı konduğunda % 70 oranla ileri evrede olduğu görülmektedir. Kadınlarda mortalitesi en yüksek olan genital kanserdir (33).

Malign over tümörlerinin % 85-90'ı, tüm ovaryan neoplazilerin % 59'u epitelyaldır (34). Epitelyal over malignitelerinden % 75'i seröz tipte iken, musinöz % 20, endometrioid ise % 2 sıklıkla izlenmektedir (35,36). Seks kord stromal tümörler, malign over tümörlerinin % 6' sı ve germ hücreli tümörler % 3'üdür. % 1 sıklıkla diğer kanserler (berrak hücreli, brenner) görülür (34).

A. Seröz epitelyal over kanserleri: En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over kanserlerinin yarısı seröz tiptedir). Ortalama görülme yaşı 50-60'dır. % 40-60 olasılıkla bilateraldir. Tanı konduğunda olguların % 85 'i ekstraovaryan yayılıma sahiptir (35). USG'de solid alanların çoğunlukta olduğu, multipl septasyonlar, papiller yapılar barındıran, yer yer nekroze, kanamalı alanlar içeren ve çevre dokulara yapışıklıklar gösterebilen multilokule kistik kitleler izlenir. Asit varlığı sıklıkla saptanır. Psammoma cisimcikleri overin seröz karsinomunun patognomonik bulgusudur ve iyi prognozla ilişkilidir (36).

Borderline seröz over tümörleri, seröz over tümörlerinin % 15'idir. Ortalama görülme yaşı 48-50'dir. Tümörün bilateral olma ve papiller yapılar içermesi olasılığı kistadenomlara göre daha yüksektir (34).

B. Müsinöz epitelyal over kanserleri: Müsinöz tümörler, tüm over neoplazilerinin % 20'sini, müsinöz kanserler over kanserlerinin % 10'unu kapsarlar. Bilateral olma ihtimali % 8-10'dur. Epiteli mukus salgılayan hücreler içeren multiloküler kistlerdir . Ortalama görülme yaşı 50-60'dır. Ortalama çapları 16-17 cm olmakla birlikte, seröz tümörlere göre çok daha büyük boyutlarda izlenir. USG'de genellikle büyük, multiloküle, multipl ince septalar, papiller projeksiyonlar ve ekojen materyal içeren kistik kitlelerdir . Batında sıvı ve sıvı içinde septasyonlar izlenebilir (33).

Borderline müsinöz over tümörleri, müsinöz tümörlerin % 14'ünü oluşturur. Belirgin stromal invazyon yokluğu karsinomdan ayırımında en önemli kriter olmakla birlikte, diğer borderline tümörlere göre karsinomdan ayırım çok daha zordur. Tümör % 8-10 oranında bilateraldir (27,37).

C. Endometriyoid epitelyal over kanserleri: Endometriyuma benzeyen glandlar içeren stromal proliferasyon gösterir. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer. Seröz kanserlerden sonra görülme sıklığı ikinci sırada yer alan over malignitesidir (% 15-25). Genellikle çoğu maligndir. Tümör % 25-30 bilateraldir. USG'de, solid komponentleri belirgin, papiller projeksiyonlu kistik bir kitle olarak saptanır. Olguların % 15-30' unda endometrium kanseri de izlenir. İki primerin eş zamanlı olması durumunda 5 yıllık survi % 80 iken, endometriyoid tip over kanseri endometriyuma metastastaz yapmış ise % 40'a düşmektedir (38).

Borderline endometriyoid tümörler, endometriyoid tümörlerin % 4'ü benign, % 19'u borderline, % 77'si maligndir. Histolojik olarak atipik endometriyal hiperplazi veya papilladan kaynaklanan adenofibromatöz zeminde gelişen komponentler içerir (33,36).

D. Berrak hücreli (Clear cell, Mezonefroid) over kanseri: Tüm over malignitelerinin % 10'unu kapsar, % 40 bilateraldir. Benign formları nadir izlenir. Olgularda hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir. USG'de yer yer kistik alanlar içeren solid bir kitle olarak görülür (39).

E. Brenner (Transizyonel, Değişici hücreli) over kanseri: Tüm over tümörlerinin % 2'sini oluşturur. USG'de genellikle solid izlenir. Overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri evrede tanı almaktadır. Brenner over kanseri, çoğu olguda müsinöz tümörler başta olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve bu durumda prognoz daha

kötüdür. % 10- 25 oranında da endometrial hiperplazi veya endometrium kanseri ile birliktelik gösterir (39).

Borderline brenner (Transizyonel, Değişici hücreli) tümörü, oldukça nadir rastlanan, proliferen brenner tümörü de denen, fibroepitelyal doku kaynaklı tümördür (39).

Malign Germ Hücreli Over Tümörleri

Malign germ hücreli over tümörleri primitif germ hücrelerinden köken alırlar. Disgerminom dışında genellikle unilateraldir. Germ hücreli over tümörlerinin yaklaşık % 3-5 kadarı maligndir. Ortalama görülme yaşı 16-20 yaşlar arasındadır. Çocukluk döneminde over tümörlerinin % 60'ı germ hücre kökenlidir ve bunların % 35'i maligndir (33).

A. Disgerminom: Malign over tümörlerinin % 3-5'ini oluşturur. Germ hücreli malign over tümörlerinin % 30-40'ı disgerminomdur. Geniş bir yaş dağılımı görülebilirse de % 75'i 30 yaş altında saptanır (40). Malign over tümörlerinden gebelikte en sık disgerminom ve seröz borderline over tümörleri saptanır (41). Gonadoblastom ve gonadal disgenezi ile en fazla ilişki gösteren malignitedir. Disgerminomlar overleri bilateral tutma oranı % 10-20 olan tek germ hücre malignitesidir (41). USG'de genelde solid veya hemoraji ve nekroza bağlı küçük anekoik alanlar içeren kitleler olarak görülürler. Bazı disgerminomlar sınırsız trofoblastik dev hücreler içerirler (% 5). Bu hücreler hCG ve LDH sekresyonu yapar ve olguların serumunda hCG ve LDH yükselir. Olguların çoğunluğu tanı anında erken evrededir (% 75) (41).

B. Endodermal sinüs (Yolk sak) tümörü: İkinci sıklıkla görülen malign germ hücreli over tümürüdür (% 20). Genellikle 30 yaşın altında genç kadınlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 19'dur. 40 yaşından sonra görülme olasılığı son derece azdır. Genellikle tek taraflıdır (% 95). Malignite potansiyeli oldukça fazla olduğundan çok hızlı büyür, erken dönemde metastazlarını yapar ve genellikle intraabdominal yayılım gösterir. Tümör büyüklüğü ortalama 15 cm çapında ve çoğunlukla solid,yumuşak bir tümördür. 30 cm çapa ulaşabilir. Ultrasonografik olarak solid ve yer yer kistik alanlar içeren disgerminom benzeri görüntüye sahiptir. Alfa-fetoprotein (AFP) serum düzeyi yükselebilir. AFP seviyesi tanı, tedavi ve rekürrenslerin saptanmasında kullanılır (42).

C. Embriyonal karsinom: Overden çıkan en malign kanserlerden biridir. Germ hücreli malign over tümörlerinin % 4'ü embriyonal karsinomdur. 28 yaş altı genç kadınlarda, ortalama 15 yaşında görülür. Tek başına çok ender rastlanır ve genelde disgerminom başta olmak üzere başka bir germ hücreli tümörle beraber bulunur. Serum AFP ve hCG sıklıkla yüksek saptanır (43). USG'de anaplastik hücrelerin oluşturduğu solid tabakaların arasında kistik, papiller yapılar görülür.

D. Koryokarsinom: Çok ender görülür ve oldukça malign seyreder. Koryokarsinom, overin germ hücrelerinden kaynaklanan primer over koryokarsinomu ve overe metastaz yapmış olan gestasyonel koryokarsinom (sekonder) olarak iki grupta incelenir. Primer ovaryan koryokarsinomun ortalama görülme yaşı 13 olup, sıklıkla agresif seyreder. Mikst germ hücreli tümörlerle birlikteliği sık rastlanır. Yüksek hCG seviyeleri puberte öncesi dönemde erken cinsel olgunlaşmaya, üreme çağındaki olgularda ise menometroraji veya amenoreye neden olabilir (44).

E. İmmatür teratom: Tüm malign germ hücreli over tümörlerin %20'si immatür teratomdan oluşur. Ortalama görülme yaşı 18-20'dir. 20 yaş altında görülen tüm over kanserlerine bağlı mortalitenin % 30 nedenidirler (40). USG'de genellikle solid yapıda olup solid-kistik kitleler olarak da izlenebilir. % 95 unilateraldir, % 10 oranında karşı overde matür kistik teratom saptanabilir. İmmatür teratomun içerdiği immatür elemanlardan en önemlisi immatür nöroektodermdir ve metastaz yapmaya eğilim gösterip grade'i tek başına belirlemektedir. LDH yükselebilir (27).

F. Mikst germ hücreli tümörler: Tüm germ hücreli over tümörü olan olguların % 10-15'inde hücrel farklılaşmada birden fazla germ hücreli mikst bileşen bulunmaktadır. Disgerminom % 70-80 oran ile en sık bileşenidir ve immatür teratom, yolk sak tümörü ya da embriyonel karsinom ile birliktelik gösterir. hCG, LDH, AFP yükseklikleri görülebilir (44).

G. Gonadoblastom: Çok ender görülen bir tümördür. Gonadal stroma hücreleri granuloza veya sertoli-leydig hücreli tümörlere, germ hücreleri ise disgerminoma benzer. Metastaz pek yapmaz (44).

Malign Sex Kord Stroma Kaynaklı Over Tümörleri

Malign over tümörlerinin % 5-8'i sex kord stroma kaynaklıdır. Bu tümörler overin stroma, mezenkiminden veya seks kordlarından kaynaklanabilir.

A. Granüloza hücreli tümörler: Overin gonadal stroma hücrelerinden köken alırlar. % 2'si bilateraldir. Malignite potansiyeli düşüktür. 2 farklı formu vardır.

Granüloza hücreli tümörlerin % 95'i erişkin tip granüloza hücreli tümörlerdir. Tümör boyutu 18-20 cm'ye kadar ulaşabilir. Genellikle solid özelliindedir. Yüzeyi çoğunlukla ödemlidir ve diğer pelvik organlara yapışıklık gösterir. Bilateral olduğunda prognoz daha kötüdür (% 5-8). Mikroskopik görülen Call-Exner cisimciği tanımlayıcıdır. Östrojen üretebilir. Endometriumun uzun süre östrojen fazlalığına maruz kalması ile menometroraji veya postmenapozal kanama görülebilir. USG'de küçük boyutlarda solid kitle olarak görülürken, çapı büyüdükçe multiloküle görünüm ve hemorajik alanlar artar (45).

Granüloza hücreli tümörlerin % 5'i juvenil tip granüloza hücreli tümörlerdir. Genellikle menarş öncesi dönemde görülürler. Puberte prekoks görülebilir. Prognoz son derece iyidir ve 5 yıllık sağ kalım oranı % 95'tir. USG'de genellikle solid ve çapları 10 cm'den büyüktür (46).

B. Sertoli – Leydig hücreli tümörler: Sertoli, leydig veya her ikisinden aynı anda kaynaklanmasına bağlı olarak östrojen, androjen salgılayabilen hormonal aktif tümörlerdir. Sertoli- Leydig hücreli tümörler % 75 premenapozal görülürken, leydig hücreli tümörler postmenapozal dönemde daha sık görülmektedir. Sıklıkla tek taraflıdır. Olguların % 30'unda virilizasyon, hirsutizm, ses kalınlaşması görülebilir. Malignite potansiyeli yüksek değildir. USG ile değerlendirmede genellikle solid görünümündedir (46).

Metastatik Tümörler

Tüm over malignitelerinin % 5-10'u metastatiktir. % 75 bilateral saptanır. Overe metastaz, genellikle yakın dokulardan doğrudan, transperitoneal, hematojen ve lenfojen olabilir. Endometriyum, tuba uterina, serviks, vulva, vajen gibi genital organlardan metastaz olabileceği gibi kolon kanserleri, meme, mide ve apendiks gibi ekstragenital kaynaklı da olabilir. Tüm metastatik over kanserlerinin % 50'si postmenopozal dönemde tanı alır. Klinik bulgular köken aldığı organlara ait klinik ile birlikte sayreder. USG ile değerlendirildiğinde,

sıklıkla bilateral kistik yada solid kitleler olarak izlenir (47). Genellikle asit ve peritoneal implant mevcuttur.

TUBA UTERİNA KAYNAKLI KİTLELER

Tuba-ovaryan abse, akut pelvik enflamatuvar hastalığın son aşamasıdır. Tubal enfeksiyon sonucu oluşan ve klinikte karşımıza inflamatuvar kitle; tubo-ovaryan kompleks (yapışık barsak, tuba ve over), tubo-ovaryan apse, piyosalpenks veya kronik olarak oluşan hidrosalpenks olarak çıkan oluşumları kapsar. Transvajinal Ultrasonografi (TVUSG) veya Transabdominal Ultrasonografi (TAUSG) ile değerlendirilirken görünümü genellikle heterojen alanlar içerdiğinden malign over tümörleri ile karışabilir. Bunlar genellikle reproduktif dönemde görülürler. Tubo-ovaryan apselerin etyolojisi çoğunlukla polimikrobiyaldir; aerobik, anaerobik ve fakültatif organizmalar yer almaktadır (48).

Tuba ve ligamentum latum mezonefrik ve paramezonefrik kaynaklı embriyolojik gelişime sahip olduğundan, paraovaryan kist adını alan kistik oluşumlar yapabildiği görülmektedir (49).

Adneksiyal kitleye ağrı, pozitif gebelik testi eşlik ediyorsa ektopik gebelik düşünülmelidir. Ektopik gebelik genelde tubal yerleşimli görülmektedir. Ancak nadir de olsa ovaryan gebelik olabilir. Rüptüre olsada kendini sınırlayıp, hematom oluşturabilir ve heterojen görünümü ile ayırıcı tanıda tubo-ovaryan abse veya over tümörü ile karışabilmektedir (49).

JİNEKOLOJİK KAYNAKLI OLMAYAN KİTLELER

Mesane kaynaklı oluşumlar yada dolu mesane orta hatta ovaryan kitle görünümü verebilir. Pelvik böbrek, retroperitoneal hastalıklar pelvik muayenede kitle izlenimi verebilir. Retroperitoneal sarkom, lenfoma, sakrokoksigeal teratom adneksiyal kitle ayırıcı tanısında düşünülmelidir (50).

Adneksiyal kitle muayene sırasında gastrointestinal sisteme ait hastalıklar ile sık karışır. Divertikülit, fekalit, apandisit ve periapendiküler abse, kronik gastroenterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda zorluklar oluşturabilir (50).

OVER KANSERİNDE ERKEN TANI VE TARAMA

Over kanseri dünyada kadınları etkileyen en yaygın 5. kanserdir (51). Over kanserinden şüphelenildiğinde ön planda yapılacak olan USG ile değerlendirmenin

sensitivitesi yüksektir ancak tek başına spesifitesi düşüktür (51). Olgular genellikle semptomatik olmadığından, % 70'den fazlası ileri evrede tanı almaktadır. Olguların sadece % 25'i erken evrede tanı almaktadır. 5 yıllık sağ kalım şansı erken evrede % 90 iken, ileri evrede % 30'un altındadır. Bu nedenle erken evrede tanı koyma klinik sonuçları etkilemede büyük paya sahiptir (52).

Tüm kanserlerde olduğu gibi over kanserinde de erken tanı ve tarama yöntemi; kolay uygulanabilir, maliyet yönünden avantajlı, hastalar için uygun ve güvenli, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, pozitif ve negatif kestirim değeri kabul edilebilir olmalıdır (52).

Over kanserinde tarama yöntemleri: pelvik muayene, TVUSG, TAUSG, RDUS ve CA125 başta olmak üzere tümör belirteçleridir (51).

ADNEKSİYAL KİTLELERDE TANI

Öykü ve Pelvik Muayene

adneksiyal kitlelerin teşhisinde ilk başvuru yöntemi öykü ve pelvik muayenedir. Adneksiyal kitlelerin farklı yaş gruplarında görülme sıklıkları değişmektedir (Tablo 2). Prepubertal ve adolesan dönemde fonksiyonel kist ve germ hücreli tümörler daha sık iken, perimenapozal dönemde epitelyal over tümörleri, postmenapozal dönemde ise malign over tümörleri ve gastrointestinal tümörler daha sık tanı almaktadır (53).

Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaş gruplarına göre sıklığı (53)

Bebeklik	Prepubertal	Adolesan	Reproduktif	Perimenapozal	Postmenapozal
Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Myomlar	Over tümörü (Benign ve Malign)
Germ hücreli tümör	Germ hücreli tümör	Gebelik	Gebelik	Epitelyal over tümörleri	Fonksiyonel kist
		Dermoid/Diğer germ hücreli tümörler	Uterus	Fonksiyonel kist	Barsak malign tümör veya iltihabı
		Obstrükte vajinal ve uterin tümörler	Epitelyal over tümörleri		
		Epitelyal over tümörleri			

Rutin pelvik muayenede adneksiyal kitlelerin her zaman saptanması mümkün olmayabilir. İleri evre over kanserli hastaların % 17'si tanı almadan 6 ay önce rutin pelvik muayene oldukları ve patoloji saptanmadığı bildirilmiştir (54). Rutin yıllık pelvik muayene ile asemptomatik 10.000 erken evre over kanserli olgudan sadece biri over kanseri tanısı alabilmektedir. Kolay uygulanabilir bir yöntem olduğundan ve anlamlı bulgular verdiği için rutin olarak uygulanmaya devam etmektedir (55).

Ultrasonografi

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde tanısal etkinliği, ucuz olması ve pratik kullanımı nedeniyle ilk tercih edilen yöntem USG'dir. Özellikle TVUSG'nin adneksiyal kitlelerinin tanısında TAUSG'ye göre duyarlılığı daha yüksektir ve tedavi şekline yol göstericidir (56,57).

Ultrasonografi pelvik kitlenin varlığı, boyutu, kıvamı, diğer pelvik yapılarla ilişkisi hakkında bilgi verir. Malign tümörlerde sıklıkla bulunan düzensiz görünüm, papiller oluşum ve solid yapının tespitinde önemlidir. Asit, metastatik lezyon ve peritoneal implant gibi eşlik eden patolojilerin belirlenmesine yardımcıdır. Biyopsi ya da aspirasyon sırasında klavuz olarak kullanılabilir (56,57).

Over kanserine erken dönemde tanı koymak için transvajinal ultrasonografi tarama metodlarından biridir. Maliyet kanser tarama testlerinde en büyük engellerden biridir. TVUSG'nin duyarlılığı yüksektir. Gerçek pozitif serum tarama testlerini, yanlış pozitif olanlardan ayırt etmede maliyeti uygun bir yöntem olduğundan, over kanseri tarama programlarının bir parçası olmalıdır (58).

1991 yılında Sassone ve ark.'ları (59), adneksiyal kitlelerde benign malign ayrımı için USG'de skorlamayı getiren ilk araştırmacılardandır. Skorlama sisteminde kitlenin boyutu, septa içeriği, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları değerlendirilir. Duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 83, pozitif prediktif değer % 37, negatif prediktif değer % 100 saptanmıştır. USG ile sadece morfolojik skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde, malign ve benign tümörlerin her zaman ayrımı mümkün olmamaktadır.

Lerner (60) yeni bir morfolojik skorlama sistemi oluşturmuş ve 0-8 arasında puan vermiştir. Skorlamada tümörün duvar yapısı, gölgelenmesi, septa özellikleri, ekojenitesi olmak üzere dört değişken kullanılmıştır. Yaş ve menapozal durum kullanılmamıştır. Duyarlılığı % 96,8, özgüllüğü % 77 saptanmıştır.

Renkli Doppler Ultrasonografi

Overlerin Renkli Doppler Ultrasonografi ile değerlendirilmesi over kanserinin erken teşhisinde fayda sağlamaktadır. RDUS, kan akım paternini incelemek için kullanılır.

Over maligniteleri genellikle vaskülerdir. Mevcut damarlardan, neovaskularize alanlar gelişir. Malign tümörler için neovaskularizasyon bir gereksinimdir. Yeni oluşan damarlar kitlenin merkezinde ve anormal özelliklerdedir. Periferde de yaygın arteriovenöz şantlar vardır. Malign tümörlerde neovaskularizasyon solid komponent, papiller projeksiyon ve septal yapılarda yoğunlaşır. Normal arteriollerde muskuler bir tabaka vardır ancak tümör nedeniyle oluşan yeni arteriollerin tunica mediası bulunmaz (19). Muskuler tabakanın yokluğuna bağlı olarak damarlarda vasomotor tonusun düşük olması ve arteriovenöz anastomozların varlığı kan akımının yüksek diastol sonu değerler gösterip, akımın diastol boyunca devam etmesine neden olur.

Renkli Doppler Ultrasonografi ile değerlendirmede tespit edilen değişikliklerden en önemlisi, malign tümöre doğru olan düşük dirençli akımın varlığıdır. Tümöre giden arteriollerdeki akım yüksektir ve malignitelerin çoğunda defektif neovasküler yapılarda stenoz bölgeleri bulunur. Arteriollerdeki akımın oluşturduğu yüksek basınca bağlı olarak sistolik hızlar sıklıkla yüksektir ($> 20-25$ cm/sn). Sonuçta malign over kitlelerinde, sistol sonu akım düşük ve diastol sonu akım yüksek olduğundan, neovasküler arteriyel yapılarda pulsatilite indeksi (PI) ve resistans indeksi (RI) düşüktür (19). Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, RI 0,4'ten ve/veya PI 1'den küçük ise tümörün malign olma ihtimali yüksektir (61).

Renkli Doppler Ultrasonografi ile over tümörlerinde benign malign ayrımı yapmanın, duyarlılığı % 80-90 saptanmıştır (62). Ancak sadece RDUS ile malignite tanısı konulamaz. Korpus luteumda, akut inflamatuvar kitlelerde, hızlı büyüyen benign tümörlerde, uterus leiomyomlarında, barsak kitlelerinde neovaskularite söz konusudur ve metabolik olarak aktif tümörlerde de vazodilatasyona bağlı düşük dirençli akım izlenir.

Günümüze kadar over kanserinde mortaliteyi azaltan etkin bir tarama testi oluşturulamamıştır. RDUS'un adneksiyal kitlelerin benign malign ayrımında yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9). Malign tümörlerde izlenen diffüz randomize vasküler dağılımda birden fazla alanda kanlanma izlendiğinde; ortalama hesaplanmamalı, en düşük dirençli olan akım kaydedilmelidir. Benign adneksiyal tümörlerde genelde anormal vasküler yapılar olmadığından, orta yüksek dirençli akım özelliği saptanır.

Renkli Doppler Ultrasonografi, kan akım ve direnç parametrelerine bakarak adneksiyal kitlelerin benign malign ayrımında fikir verir ve ayrıca tarama programlarında

kullanıldığında, yanlış pozitifliği azaltıp sadece uygun olgularda cerrahi tedaviye geçilmesinde yararlı olur (19).

Malignansi Riski Endeksi

Cerrahi evreleme ve sitoredüktif cerrahi, over kanserlerinin tedavi yönetiminde önemlidir. Ancak geniş cerrahi evreleme tekniklerinin (pelvik ve paraaortik lenfadenektomi gibi) deneyim sahibi jinekolog onkoloji merkezleri tarafından yapılması uygundur. İleri evre olgularda amaç, tümör yükünü en üst seviyede azaltmaktır. Cerrahi sonrası kalan tümör volümü, survi ve yaşam kalitesinde önemli bir prognostik faktördür. Benign ve malign adneksiyal tümörlerin ayırımında, yalnızca morfolojik skorlama sistemlerini kullanmak birbirleri ile benzer özellikler gösterdikleri durumlarda yeterli değildir (63). Ayırım net olarak yapılamadığında, kesin tanı eksploratif laparotomi veya laparoskopi ile konmaya çalışılmaktadır. İleri evre over kanserli olgular tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahiye maruz kalmaktadır (64). Değerlendirme objektif kriterlere sahip olmalı ve klinikte pratik olarak uygulanabilmelidir (13,14).

Adneksiyal kitlelerin toplumda kadınlarda yüksek prevalansa sahip olmasından dolayı, benign malign ayırımının sadece özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde değerlendirilmesi olası değildir.

Malignansi Riski Endeksi (RMI) Jacobs ve ark.'ı (12) tarafından 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Değerlendirmede menopozal durum, USG skoru ve serum kanser antijen 125 (CA125) değeri kullanılmaktadır. Jacobs ve ark'ına göre (12) bu parametreler birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, benign malign ayırımı yapabilme olasılıkları, istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisindedir. Yaş için aynı anlamlı ilişki saptanmamıştır. RMI'nın, bu üç ayrı parametrenin her biri ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir (12).

Malignansi Riski Endeksi (RMI) = (U) x (M) x (serum CA-125) formülü ile hesaplanır. USG skoru (U) için, 5 karakteristik bulgunun varlığı değerlendirilmektedir ve her biri 1 puan değerindedir (Tablo 3) (12).

Tablo 3. Ultrasonografi skoru hesaplanmasında kullanılan ultrasonografi bulguları (12)

Ultrasonografi bulgusu	Puan
Multiloküler kist varlığı	1
Kist içinde solid alan varlığı	1
Metastaz varlığı	1
Batında asit varlığı	1
Bilateral lezyon varlığı	1

Maligansi riski endeksi (RMI) hesaplanırken, USG ile değerlendirilen 5 karakteristik bulgudan hiç biri yoksa, USG skoru ‘0’ , sadece biri varsa ‘1’ , iki yada daha fazlası saptanmışsa ‘3’ değerini alır (Tablo 4). USG ile olguların daha objektif değerlendirilmesi sağlanmış olmaktadır (12).

Tablo 4. Ultrasonografi skoru hesaplanması (12)

Ultrasonografi skoru	Değer
Ultrasonografi bulgularından hiç biri yoksa	0
Ultrasonografi bulgularından sadece biri varsa	1
Ultrasonografi bulgularından iki yada daha fazlası varsa	3

Menopoz skoru (M) belirlenirken, olgu eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 puan verilmektedir. Doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, öncesinde histerektomi operasyonu geçirmiş olgular içinse 50 yaş ve üzerinde olma özelliği aranmaktadır. CA125 ise, formüle doğrudan değer olarak katılmaktadır (12).

Glikoprotein yapısında, yüksek moleküler ağırlıklı, antijenik bir belirteç olan CA125, over malignitelerinde yükselir ancak sağlıklı olguların % 1’inde de yüksek saptanabildiğinden tek başına malignite tanısında kullanılamaz. CA125 meme, barsak, akciğer ve pankreas kanserlerinde de yükselebilir. Endometrioma, myom uteri ve pelvik enflamatuvar hastalıklarda yüksek saptanabilir (65). Malign nonmüsinöz tümörü olan olguların % 90’ında CA125 değeri yüksektir. CA125 yüksekliği seröz over malignitelerinde % 85 iken, müsinöz over kanserinde ise oran % 70’dir (66). Erken evre seröz over kanserlerinin % 50’sinde CA125 yüksek bulunmaktadır. Shalev ve ark. (67), CA125 değerleri normal, kompleks kisti olmayan 55 olgu için operatif laparoskopi tercih etmişler ve hepsinin histopatoloji sonucu benign gelmiştir. Aynı dönemde CA125 seviyesi yüksek, kompleks kisti olan 75 olgu için cerrahi tercih laparotomi yönünde olmuş, 23’ünde malignite saptanmıştır. Adneksiyal kitle tanısı olan postmenapozal olgularda CA125 35 U/ml üzerinde olduğunda % 80 olasılıkla malignite

beklenirken, 35 U/ml altında ise %85 olasılıkla benignidir. CA125 ve ultrasonografi birlikte değerlendirildiğinde daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe ulaşılır (68).

Jacobs ve ark.'ı (12) tarafından RMI eşik değeri 200 olarak önerilmiştir. RMI ile benign malign ayrımının % 90 doğrulukla yapabileceğini savunmuşlardır. Eşik değer 200 alınan olgularda % 85.4 duyarlılık ve % 96.9 özgüllükle benign malign ayrımı operasyon öncesi yapılmıştır. RMI'nın pratikte kullanım kolaylığını vurgulamışlardır. Olguların malign öngörü durumunda özelleşmiş onkoloji merkezlerine objektif kriterlerle yönlendirilip optimal cerrahi uygulanmasının prognozu olumlu etkilediğini belirlemişlerdir (12).

Malignansi riski endeksi, Tingulstad ve ark.'ı (63), tarafından ilki 1996'da ve ikincisi 1999'da olmak üzere 2 defa modifiye edildi. 1996'da ultrason skoruna 0, 1, 4 vererek ve daha sonra 1999'da 0-1 yerine 1 ve 3; menopoz skoruna 1 ve 4 gibi farklı puanlar vererek daha iyi sonuçlar elde etmeyi amaçladılar. 200 alınan eşik değerinde % 71 duyarlılık ve % 92 özgüllük elde edilmiştir. Manjunath ve ark.'ı (31), bu değişikliklerin istatistiksel olarak Jacobs ve ark.'ının çalışmasından daha yararlı bir sonuca varmadığını göstermişlerdir.

Adneksiyal kitlelerin özellikle postmenopozal dönemde operasyon öncesi değerlendirilmesinde RMI'nin kullanılması tavsiye edilmektedir. RMI ile olguların kanser riski düşük, orta ve yüksek olarak gruplara ayrılır. Böylece olgulara en uygun cerrahi girişim planlanması sağlanır yada malign olma olasılığı yüksek olguların üst merkezlere yönlendirilmesi kolaylaşır (69).

Trombositoz

Trombosit sayısı over kanseri olgularında bazı karakteristik özellikler gösterir. Malign over hücreleri trombosit üretimini arttıran sitokinler salgılar. Olguların % 20-25'inde trombositoz görülür (trombosit sayısı $>400 \times 10^3/uL$) (35). Ancak trombositoz vaskülitlerde de görülebilir. Akut faz reaktanı özelliği taşıdığı için travma, enfeksiyon ve cerrahi girişim gibi etkenlerle de trombosit yüksekliği izlenebilir (35).

Malign adneksiyal kitlesi olan olgularda trombositozun, benign olgulardan ayırıcı belirleyici olduğu bazı çalışmalar yapılmış ve sonuçların anlamlı olduğu saptanmıştır. Levin ve ark. (70) çalışmalarında trombositoz değerini $>400.000/uL$ kabul etmişlerdir. Malign adneksiyal kitlesi olanların %38'inde trombositoz saptamışlardır. Kerpsack ve Finan (71) ise, 323 olguyu kapsayan çalışmalarında trombositoz sınırını $>350.000/uL$ almıştır. Malign kitlesi olanların % 48.3'ünde trombositoz tespit edilmiştir, benign olguların ise % 13.8'inde saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 27.01.2012 - 27.02.2013 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde adneksiyal kitle endikasyonu ile ameliyat edilen 155 olgu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak adneksiyal kitle tanısı ile operasyon kararı alınmış olmak ve incelemeye alınan parametrelerden yaş, serum CA125 değeri, ultrasonografi bulguları, menopoz durumu ve trombosit sayısının preoperatif olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde değerlendirilmiş olması belirlendi. Olguların tamamı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğinde RDUS ile değerlendirildi. Çalışmamız prospektif olarak planlandı. Çalışma için alınan etik kurul onayları ektedir (Ek 1,2).

Tüm olguların yaş, parite, öykü, pelvik ve fizik muayene bulguları ile özgeçmiş, soygeçmiş ve laboratuvar özelliklerine ek olarak, menopoz durumu, ultrasonografi bulguları, renkli doppler ultrasonografi bulguları preoperatif olarak kaydedildi.

Çalışmamızda preoperatif dönemde adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında değerlendirilen parametrelerden yaş, serum CA125 değeri, ultrasonografi bulguları, menopoz durumu, renkli doppler ultrasonografi bulguları ve trombosit sayısı değerlendirilerek kaydedildi. Her hasta için bu altı parametrenin histopatoloji sonuçları ile korelasyon gösterip göstermediğinin saptanıp, bu tetkiklerin malign benign lezyon ayrımında duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin belirlenmesini amaçladık.

Çalışmaya alınan olguların tamamının serum CA125 değerleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi biokimya laboratuvarında çalışılmıştır. Bu çalışmada malign benign ayrımında sınır değer; CA125 için 35 U/ml olarak belirlenmiştir.

Tüm olgulara Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğinde preoperatif olarak ultrasonografi tetkiki yapılarak bulgular değerlendirildi. Ultrasonografik incelemede Jacobs ve ark.'nın (12) düzenlediği skorlama sistemi kullanıldı: multiloküler kist varlığı, bilateralite, kist içinde solid alan varlığı, metastaz varlığı ve batında asit olup olmadığı değerlendirildi ve her bir kriter için bir puan verildi (Tablo 4) (12). Ultrason skoru (U), bu bulgulardan hiçbiri yoksa 0; sadece biri varsa 1 ve iki ve daha fazlası olanlar için 3 olarak belirlendi (Tablo 5) (12).

Tablo 4. Ultrasonografi Skoru Kriterleri (12)

Solidite: Kitlede solid alan varlığı
Metastaz: Batında metastaz düşündürülen bulguların varlığı
Bilateralite: Bilateral kitle varlığı
Asit: Batında asit varlığı
Multilokülarite: Multiloküler kitle varlığı

Tablo 5. Ultrasonografi Skoru Hesaplanması (12)

Hiçbir kriter yok ise	0 puan
Yalnızca bir kriter varsa	1 puan
İki ya da daha fazla krite varsa	3 puan

Malignansi riski endeksi (RMI) hesaplanırken, menopoz skoru (M) değeri için, eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 puan verildi. Postmenopozal olarak nitelendirilmesi için, doğal menopoza giren olgularda en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi operasyonu geçirmiş olgularda 50 yaş ve üzerinde olma şartı konuldu.

Malignansi riski endeksi (RMI), Jacobs ve ark.'nın (12) önerdiği gibi $(U) \times (M) \times$ (serum CA125) formülünden elde edildi.

Renkli Doppler Ultrasonografi ile adneksiyal kitlelerdeki vasküler akımların lokalizasyonu ve miktarı tespit edildi. Kitlenin cidarında yada solid kitlenin periferinde olan akım sinyalleri “periferal”, kitledeki septa, papiller oluşum, solid kısımlar ve solid kitlenin santralinde yer alan akımlar ise “santral” yerleşimli olarak incelendi. RDUS’da vaskülarite tespit edildiğinde, akım dalga formu elde edebilmek için pulse doppler ile değerlendirildi. Arda gelen üç yada daha fazla benzer akım hız dalga formu oluştuğunda, Rezistans indeksi (RI = sistolik pik akım – diastol sonu akım / sistolik pik akımı) ve Pulsatilite indeksi (PI = sistolik

pik akım – diastol sonu akım / ortalama hız) otomatik olarak ultrasonografi cihazı tarafından hesaplandı. Olguda birden fazla vasküler yapı izlendiğinde, en düşük PI ve RI değerleri kaydedildi. PI için <1 RI için <0.4 değerleri malign olarak kabul edildi ve histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı.

Tüm olguların operasyon bulguları ve histopatolojik sonuçlar derlendi. Histopatolojik tanı, sonuçların değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edildi.

Adneksiyal kitleler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre sınıflandırıldı (72) ve malign tümörler FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) tanımlamalarına göre evrelendirildi (73).

Trombosit sayısının değerlendirilmesinde; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi laboratuvarında ve operasyondan en az bir gün, en çok bir ay önce çalışılmış olmasına dikkat edildi. Trombosit sayısına bakıldığı tarihte hastada lökositoz, ateş gibi aktif enfeksiyon bulguları yada travma, kaza gibi stres faktörleri olmadığına emin olundu. Trombosit sayısının incelenmesinde $>350.000/uL$ eşik değeri malignite kriteri olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde Statistica 7.0 (Lisans no: 31N6YUCV38) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra olgulara ait niceliksel verilerde karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t-testi, normal dağılım göstermeyen verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Mc Nemar, Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Malign-benign lezyon ayrımında histopatolojik değerlendirme sonuçları ile kıyaslanarak RMI, trombosit sayısı, PI ve RI kriterlerine ait duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değer (NPD) saptandı. Duyarlılık (sensitivite) hesaplanırken malign olguların içinden pozitif test sonuçlarının yüzdesini; özgüllük (spesifisite) hesaplanırken benign olguların teste göre negatif sonuçlarının yüzdesini; pozitif prediktif değer (PPD) teste göre malign sonucu elde edilen malign olguların yüzdesini ve negatif prediktif değer (NPD) teste göre benign sonucu elde edilen benign olguların yüzdesini tanımladı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

İstatistikte kullandığımız özgün oranlar Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 6. İstatistikte kullandığımız özgün oranlar

Duyarlılık (Sensitivity)	Testin gerçek hastalar içinden hastaları belirleyebilme özelliğidir.
Özgüllük (Spesifisity)	Testin gerçek sağlamlar içinden sağlamları belirleyebilme özelliğidir.
Pozitif Prediktif Değer	Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olma olasılığının ölçüsüdür.
Negatif Prediktif Değer	Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığının ölçüsüdür.

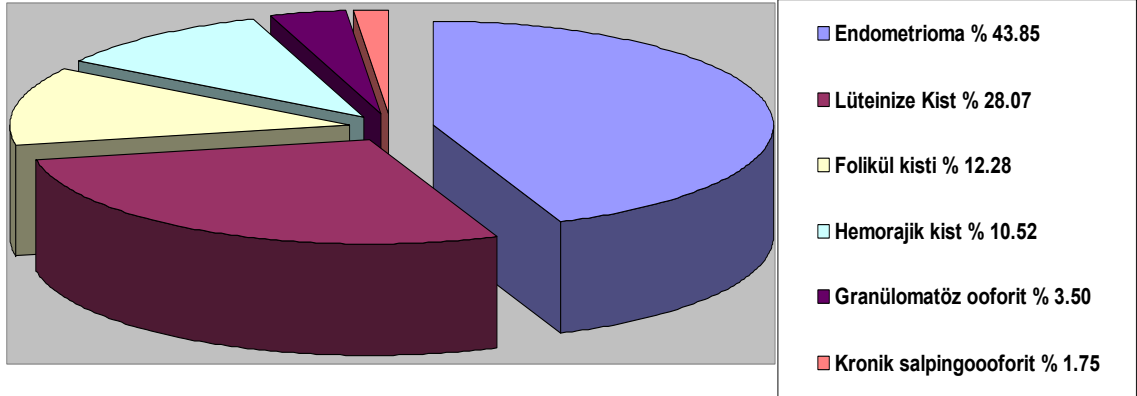
BULGULAR

Olgularımızın yaşları 17 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 46.94 ± 14.5 yılıdır. Histopatolojik olarak olgularda 122 (% 78.7) benign, 6 (% 3.8) borderline ve 27 (% 17.4) malign kitle saptandı. Malign tümörlere cerrahi yaklaşım ile borderline tümörlerde cerrahi tedavi benzer olduğundan, borderline tümörler malign tümörler grubunda incelendi.

Malignansi riski endeksi ile değerlendirilen 155 olgunun 27'sinde (% 17.4) malignite düşünöldü. RDUS ile değerlendirildiğinde olguların 33'ünde (% 21.3) malignite düşünölürken ve trombosit sonucu ile olguların 26'sında (% 16.8) malignite akla geldi. Menapoz durumu açısından değerlendirildiğinde 92 olgunun premenapozal (% 59.4), 63 olgunun ise postmenapozal (% 40.6) olduğü göröldü.

HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARI DAĞILIMI

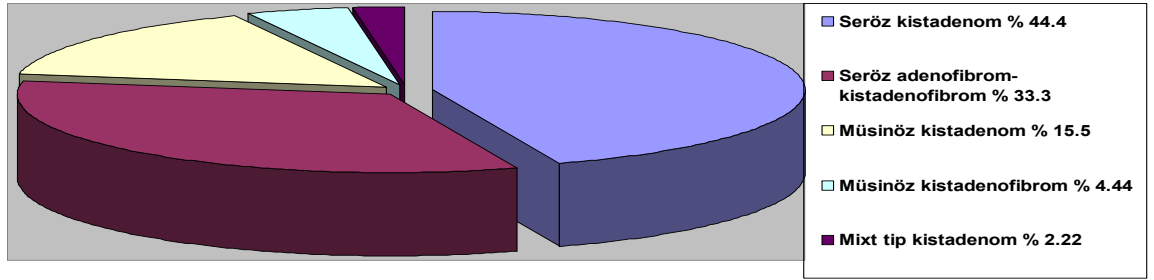
Çalışmamızda histopatolojik sonuçların dağılımı değerlendirildiğinde, benign adneksiyal kitle saptanan olguların içerisinde nonneoplastik tümörlerden 25 (% 43.8) adet endometriyoma en sık gözlenirken, lüteinize kist 16 (% 28.07) ikinci sıklıkta saptandı. Foliköl kisti 7 (% 12.28), hemorajik kist 6 (% 10.52), granölomatöz ooforit 2 (% 3.50) ve kronik salpingooforit 1 (% 1.75) olgu ile takip eden sonuçlardır (Şekil 1).



Şekil 1. Nonneoplastik tümörlerin oranları

Neoplastik tümör olarak sonuçlanan olgulardan 9 (% 5.8)'unda matür kistik teratom izlenmiştir.

Epitelyal tümörlerden ise en sık 20 (% 44.4) adet ile seröz kistadenom ilk sırayı alırken, seröz adenofibrom-kistadenofibrom 15 (% 33.3) olgu ile ikinci sırayı, müsinöz kistadenom ise 7 (% 16.6) olgu ile üçüncü sırayı almaktadır. Müsinöz kistadenofibrom 2 (% 4.44) olguda, mixt tip kistadenom 1 (% 2.22) olguda izlendi (Şekil 2).



Şekil 2. Epitelyal over tümörleri oranları

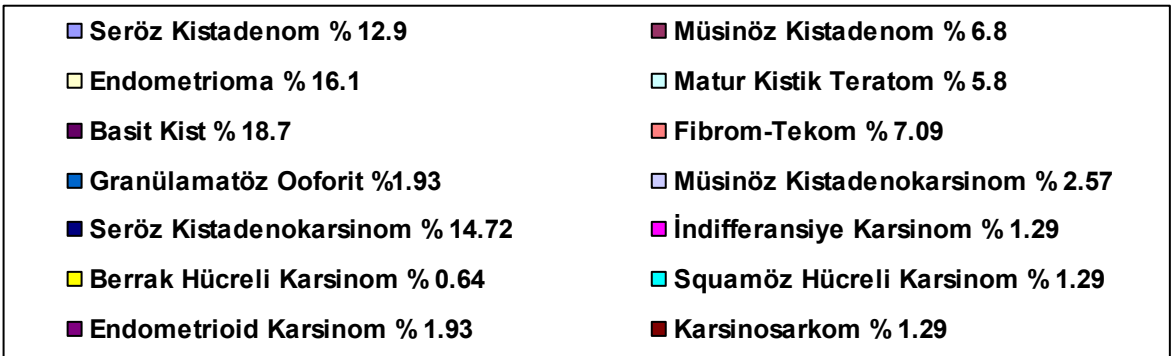
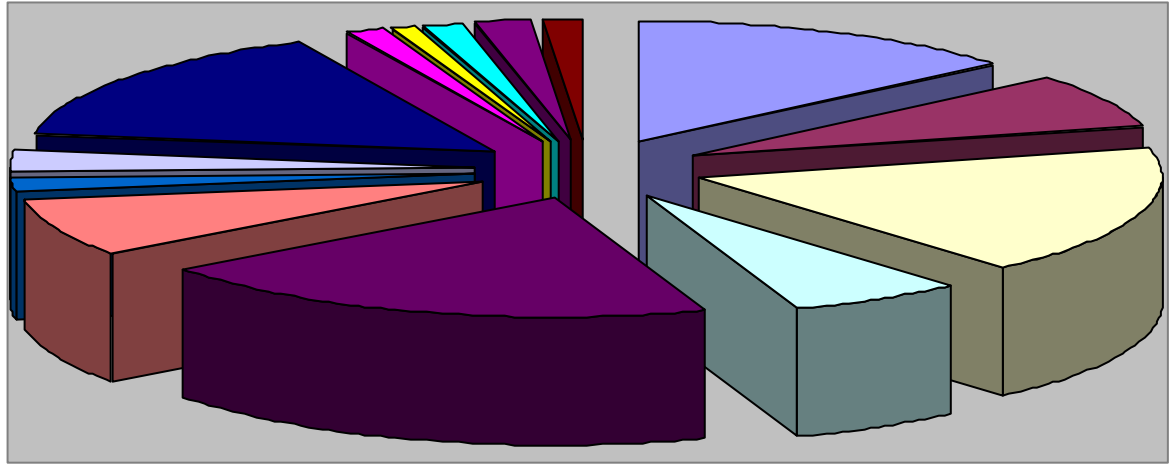
Adneksiyal kitle oluşturan seks kord-stroma kaynaklı tümörlerden ise fibrom 7 (% 4.5) olguda görülürken, fibrotekom 4 (% 2.5) olgu ile fibromu takip etmektedir.

Borderline tümörlerin, malign over tümörlerinin % 18,1'ini oluşturduğu izlendi. 6 borderline olgudan 3 (% 9.5)'ünde borderline müsinöz tümör, 1 (% 3.01) olguda borderline

seröz papiller tümör sonucu geldi. 2 (% 6.03) olguda ise borderline seröz fibroadenom vasfında idi.

Malign kitlelerin içerisinde en büyük grubu malign seröz over tümörleri oluşturmaktadır (Tablo 10). Seröz karsinom 12 (% 36.3) olgu ile ilk sırayı alırken diğer malign histopatolojik sonuçlara sahip olan olgulardan ise müsinöz karsinom 3 (% 9.09), endometriyoid karsinom 3 (% 9.09), mixt tümörler 2 (% 6.06), indifferansiye tümörler 2 (% 6.06), berrak hücreli 1 (% 3.03), squamöz hücreli karsinom infiltrasyonu 2 (% 6.06) adet saptandı (Şekil 3). Squamöz hücreli karsinom infiltrasyonu saptanan olguların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde immatür kistik teratom zemininde geliştiği anlaşıldı (Şekil 3).

Malign germ hücreli tümörler ve seks kord stroma kaynaklı malign tümörler çalışmamızdaki olguların histopatolojik sonuçlarında saptanmadı.



Şekil 3. Patoloji sonuçları dağılımı (%)

Menopoz durumuna göre incelendiğinde, olguların 92'si (% 59.3) premenopozal, 63'ü ise (% 40.6) postmenopozal idi.

Premenopozal olguların 80'inde (% 86.9) benign kitle saptanırken, 12'sinde (% 13.04) malign kitle izlendi. Premenopozal olgularda benign kitle oranı anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.05$) (Tablo 7).

Postmenopozal olguların 42'si (% 66.6) benign, 49'u (% 33.3) ise malign bulundu. Postmenopozal olgularda malign kitle oranı anlamlı olarak daha fazla idi ($p<0.05$).

Tablo 7. Histopatoloji sonuçlarına göre menopoz durumunun değerlendirilmesi

Patoloji		Menopoz	
		Premenapoz	Postmenapoz
	Benign	80 (% 86.9)	42 (% 66.6)
Malign	12 (% 13.04)	21 (% 33.3)	

Malignansi riski endeksi incelemesi ile histopatoloji sonuçları kıyaslandığında iki ölçüm yöntemi arasında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü (Mc Nemar test, $p<0.05$). İki yöntem arasındaki Kappa uyum oranı % 79.4 olarak saptandı. RMI incelemesinin spesifitesi % 98.4 olarak; sensitivitesi % 75.8 olarak saptandı (Şekil 4). Pozitif prediktif değer % 92.6, negatif prediktif değer ise % 93.8 olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8. Histopatoloji sonuçlarına göre malignansi riski endeksi sonuçlarının değerlendirilmesi

		Patoloji						$p>0.05^{**}$
		Malign		Benign		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
RMI	Malign bulgu	25	16.1	2	1.3	27	17.4	
	Benign bulgu	8	5,2	120	77.4	128	82.6	
	Toplam	33	21.3	122	78.7	155	100	

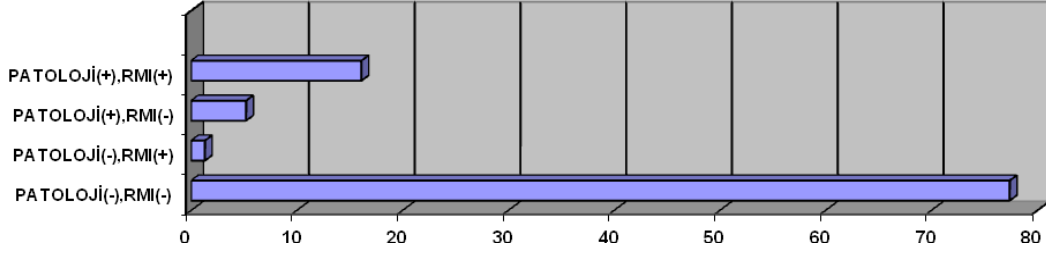
** Mc Nemar test uygulandı (Anlamlılık sınırı $p>0.05$).

Spesifite % 98.4 olarak

Sensitivite % 75.8

Pozitif prediktif değer % 92.6

Negatif prediktif değer % 93.8



Şekil 4. Histopatoloji sonuçlarına göre malignansi riski endeksi değerlerinin dağılımı

Histopatoloji sonuçlarına göre trombosit incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p < 0,05$). Patoloji’de olguların % 21.3’ünde malignite görülürken; trombosit değerine göre ise olguların % 16.8’inde malignite düşündürmüştür (Şekil 5). İki yöntem arasındaki Kappa uyum oranı % 77’dir.

Trombosit değeri değerlendirmeye alınan; patolojide malign tanısı konulan 33 (% 21.3) olgudan 24’ünde (% 15.5) aynı şekilde trombosit yüksekliği malignite düşündürmüş; diğer olgular benign olarak değerlendirilmiş olduğundan testin spesifite % 98.4 olarak, sensitivite % 72.7 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri % 92.26 ve negatif prediktif değeri ise % 93.02 olarak görülmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. Patoloji sonuçlarına göre trombosit değerlendirmesi

		Patoloji						p>0.05**
		Malign		Benign		Toplam		
		n	%	n	%	n	%	
Trombosit	Malign bulgu	24	15.5	2	1.3	26	16.8	
	Benign bulgu	9	5.8	120	77.4	129	83.2	
	Toplam	33	21.3	122	78.7	155	100	

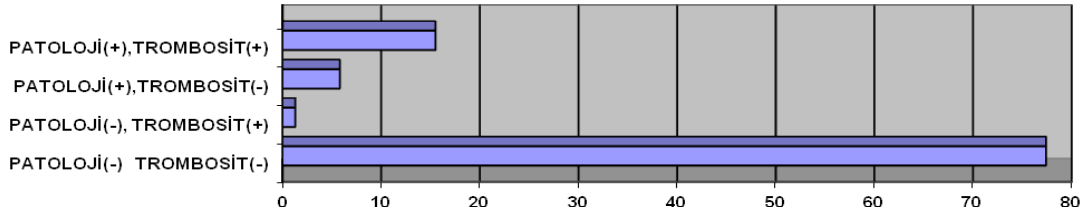
** Mc Nemar test uygulandı (Anlamlılık sınırı $p > 0,05$)

Spesifite % 98.4 olarak

Sensitivite % 72.7

Pozitif prediktif değer %92.26

Negatif prediktif değer %93.02



Şekil 5. Patoloji sonuçlarına göre trombosit değerlerinin dağılımı

Patoloji sonuçlarına göre RDUS incelemesi yapıldığında iki değerlendirme yöntemi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Patoloji’de olguların % 78.7’sinde malignite görülürken; RDUS ise olguların % 78.7’sinde maligniteyi düşündürmektedir (Şekil 6). İki yöntem arasındaki Kappa uyum oranı % 46.1’dir.

Renkli doppler ultrasonografi sonuçları değerlendirmeye alınan; patolojide malign tanısı konulan 122 (% 78.7) olgunun 122’sinde (% 78.7) aynı şekilde malignite düşünülmüş; diğer olgular dopplerde benign olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı % 100 olarak, özgüllüğü % 100 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri % 100 ve negatif kestirim değeri ise % 100 olarak görülmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Patoloji sonuçlarına göre renkli doppler ultrasonografi değerlendirmesi

		Patoloji						p>0.05**
		Malign		Benign		Toplam		
		N	%	n	%	n	%	
Doppler	Malign bulgu	122	78,7	0	0	122	78,7	
	Benign bulgu	0	0	33	21,3	33	21,3	
	Toplam	122	78,7	33	21,3	155	100	

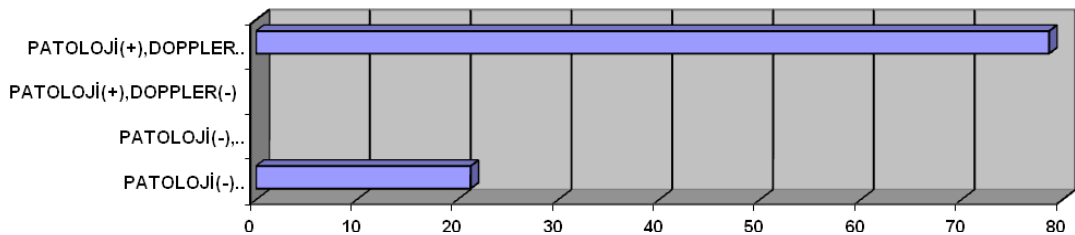
** Mc Nemar test uygulandı (Anlamlılık sınırı $p>0,05$)

Spesifite % 100 olarak

Sensitivite % 100

Pozitif kestirim değeri %100

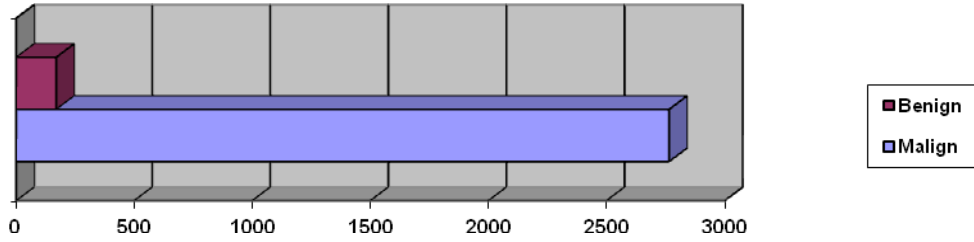
Negatif kestirim değeri %100



Şekil 6. Patoloji sonuçlarına göre renkli doppler ultrasonografi sonuçları

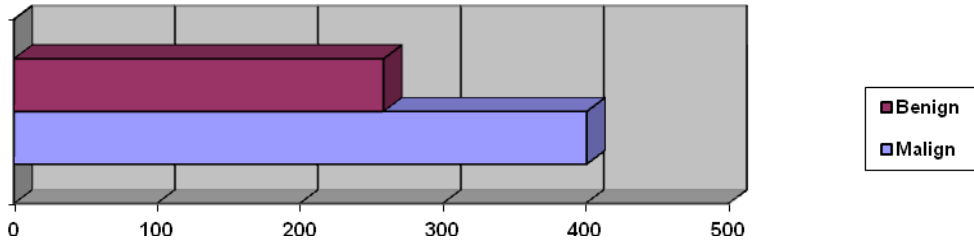
Tüm olgular değerlendirildiğinde CA125 değerinin en az 1,89; en fazla 10.000 olduğu görüldü. CA125 düzeyi malign olgularda yüksek saptandı.

Malign olgularda CA125 değerinin ortalama 2764.15 olduğu izlenirken; benignlerin ortalaması ise 169.2 idi (Şekil 7). Benign adneksiyal kitlesi olan olguların % 86.8'inde CA125 serum değeri 35 U/ml seviyesinin altında iken, malign olguların % 72.7'sinde 35 U/ml'nin üzerinde saptandı.



Şekil 7. CA125 ortalamalarının Patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Malign ve benign olguların trombosit sayıları değerlendirildiğinde; malignlerde ortalama $400.72 \times 10^3/uL$ iken, benignlerde ise $258.6 \times 10^3/uL$ idi (Şekil 8).



Şekil 8. Trombosit ortalamalarının patoloji sonuçlarına göre dağılımı

Ultrasonografi ile değerlendirilen olguların, ultrason skoru (U) kaydedildi. Ultrasonografi skoru (U) ile derecelendirildiğinde, basit görünümde ve benign (U = 0) olduğu düşünülen adneksiyal kitlelerin tamamının patoloji sonucunun benign olduğu görüldü (n = 98). Semikompleks (U = 1) olarak değerlendirilen kitle sayısı 21'di ve bunlarında tamamının patoloji sonucu benigni. Malign ve komplike ultrasonografik bulguları olan (U = 3) kitlelerin 27'si malign ve 6'sı borderline saptandı.

Çalışmamızdaki olguların patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Patoloji sonuçları dağılımı

PATOLOJİ	n	%
Seröz kistadenom	20	12.9
Müsinöz kistadenom	7	4.51
Endometrioma	25	16.1
Matür Kistik Teratom	9	5.8
Hemorajik kist	6	3.87
Folikül kist	7	4.51
Lüteinize kist	16	10.32
Fibrom-Fibrotekom	11	7.09
Granümatöz ooforit	2	1.29
Kronik Salpingooforit	1	0.64
Seröz adenofibrom-kistadenofibrom	15	9.67
Mikst tip kistadenom	1	0.64
Müsinöz kistadenofibrom	2	1.29
Müsinöz kistadenokarsinom	3	1.93
Seröz karsinom	12	7.68
İndifferansiye karsinom	2	1.29
Borderline müsinöz tümör	3	1.93
Borderline seröz papiller tümör	1	0.64
Borderline seröz fibroadenom	2	1.29
Az differansiye adenokarsinom	2	1.29
Berrak hücreli karsinom	1	0.64
Squamöz hücreli karsinom infiltrasyonu (matur kistik teratom zemininde)	2	1.29
Endometrioid tip karsinom	3	1.93
Karsinosarkom	2	1.29

TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler içerisinde overe ait olanların jinekoloji kliniklerinde sık görülmesi ve malignite riski nedeniyle, bu kitlelerde benign malign ayrımı yapılması ve cerrahi planlanacak olguların iyi ayırt edilmesi önemlidir.

Overe ait kitleler, özelleşmiş jinekoloji merkezlerine sevklerin en önemli nedenlerindedir. Sevk nedenlerinin başında gelen, kitlenin malign çıkma olasılığının olması ve beraberinde deneyime dayalı onkolojik cerrahi gereğini getirmesidir.

Overe ait kitlelerin premenapozal % 24'ü ve postmenapozal % 39 - 63'ü maligndir (69). Over kanseri, tüm jinekolojik kanserler içinde en yüksek mortaliteye sahip olmandır. Yıllık over kanseri görülme sıklığı yaşla artar. 30 - 50 yaş arası 100.000 kişiden 20'sinde görülürken, 50-75 arası 100.000'de 40'tır (69).

Adneksiyal kitlelerde benign malign ayrımını operasyon öncesi dönemde yapabilme sorunu, henüz tam anlamıyla çözülememiştir. Over kanserinde optimal ve deneyimli cerrahi, sürvide ve yaşam kalitesinde önemlidir ve operasyona girmeden önce benign malign ayrımının sağlanmış olması gerekir.

Çalışmamızı adneksiyel kitlesi olan olgulardan elde edilen bilgiler doğrultusunda TVUSG, TAUSG, RMI, RDUS, trombosit sayısı, yaş verilerini kullanarak kitlelerin benign malign ayrımına katkılarını değerlendirmek amacıyla yaptık.

Over kanseri genelde postmenapozal dönemde yaşlı olgularda, benign over tümörleri ise gençlerde görülmektedir. Epitelyal over kanseri 60-70 yaş arasında pik yapar, 40 yaş altında ise nadirdir (74).

Adneksiyal kitlelerin TVUSG veya TAUSG ile değerlendirilmesi, oldukça yüksek olasılıkla kitlenin karakteristik özelliklerini belirleyebilmektedir (duyarlılık % 62-100). USG'

nin yaygın olarak kullanılması, tespit edilen adneksiyal kitle sayısında artış sağlamış ve düşük malignite potansiyeli taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır. Görüntüleme yöntemleri içinde USG, over kanseri tarama ve tanısında başvurulan temel görüntüleme yöntemidir. Ancak USG'nin spesifitesi % 73-95 arasında değişir, benign malign ayırımında tek başına yeterli değildir (69).

Ultrasonografinin tanı koyma kapasitesini arttırmak ve benign malign ayırımını objektif kriterlerle yapabilmek için morfolojik skorlama sistemleri geliştirilmiştir (hacim, içeriğindeki ekojenite, septa, papilla ve solid oluşumlar, batın içi asit). Skorlama sistemleri USG ile değerlendirmenin spesifitesini arttırdı ancak yanlış pozitifliği azaltmadı (12). Sassone ve ark.'ları (59), 1991 yılında USG ile adneksiyal kitlelerde benign malign ayırımında fayda sağlayacak skorlamayı oluşturmuşlardır. Skorlama sistemiyle değerlendirmede, kitlenin boyutu, septa içeriği, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, asit ve batın içi metastaz varlığı incelenmiştir. Sensitivitesi % 100, spesifitesi % 83, pozitif prediktif değer % 37, negatif prediktif değer % 100 saptanmıştır. USG yapılarak olgular sadece morfolojik skorlama sistemi ile değerlendirildiğinde, malign ve benign tümörlerin her zaman ayırımı mümkün olmamaktadır.

Çalışmamızda ultrasonografi ile değerlendirilen olguların, ultrason skoru (U) kaydedildi. Ultrasonografi skoru (U) ile derecelendirildiğinde, basit görünümde ve benign (U=0) olduğu düşünülen adneksiyal kitlelerin tamamının patoloji sonucunun benign olduğu görüldü (n=98). Semikompleks (U=1) olarak değerlendirilen kitle sayısı 21'di ve bunlarında tamamının patoloji sonucu benign idi. Malign ve komplike ultrasonografik bulguları olan (U=3) kitlelerin 27'si malign ve 6'sı borderline saptandı.

Menopozal durum, CA125, TVUSG, TAUSG bulgularının kombinasyonu ile oluşturulan Malignansi Riski Endeksi (RMI)'nin, jinekoloji kliniklerinde kullanımının pratik ve iyi sonuçlar verdiği görüldü (12). Çalışmamızda menopoz durumu değerlendirildiğinde, olguların 92'sinin (% 59,3) premenopozal, 63'ünün ise (% 40,6) postmenopozal olduğu görüldü. Premenopozal olguların 80'inde (% 86,9) adneksiyal kitle benign iken, 12'sinde (% 13,04) malign idi. Premenopozal olgularda benign kitle oranı anlamlı olarak fazla bulundu. Postmenopozal olguların 42'si (% 66,6) benign, 49'u (% 33,3) ise malign bulundu. Postmenopozal olgularda malign kitle oranı fazla idi.

CA125 over kanserinde olguların değerlendirilmesinde, cerrahi ve kemoterapi gibi tedaviler sonrası cevabın izlenip ve rekürrensiz takibinde klinik kullanımı ve yararlılığı gösterilmiş en iyi tümör belirtecidir. Bast ve ark.'ı (75) CA 125'i serumda tespit edip, bu

tümör belirtecinin epitelyal over kanserlerinde % 82 olguda yükseldiğini (>35U/ml) göstermişlerdir. Einhorn ve ark.'ı (76), 5550 sağlıklı görünen kadın üzerinde CA 125 taraması yapmışlar ve % 98,5 (>35 U/ml) oranında özgüllük belirlemişlerdir. Ancak, tarama metodu olarak genel popülasyon için CA125'in yeterli sensivite ve spesifiteye sahip olduğu gösterilememiştir. O'Connel ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmada serum CA 125 için eşik değer 35 U/ml alınmıştır. Over kanserini teşhis etmede duyarlılık % 100, özgüllük % 43, pozitif prediktif değer % 60, negatif prediktif değeri % 75 saptanmıştır.

Milojkovic ve ark.'nın (78) yaptığı çalışmada 121'i malign ve 91'i benign adneksiyal kitlesi olan olgunun preoperatif serum CA 125 düzeyleri retrospektif bir çalışmayla incelendi. Bu çalışmada malign kitlesi olan olguların; CA125 eşik değer 35 U/ml alındığında duyarlılık % 80,2, özgüllük % 76,1, pozitif prediktif değer % 81,5, negatif prediktif değer % 74,5 saptandı; eşik değer 65 U/ml olarak belirlendiğinde ise duyarlılık % 72,7, özgüllük % 90,2, pozitif prediktif değer % 90,7, negatif prediktif değer ise % 71,6 bulundu. Çalışmanın sonunda yazarlar, adneksiyal kitlelerin benign malign ayrımında preoperatif serum CA 125 ölçümünün faydalı olduğu kararına vardılar. Çalışmamızda benign adneksiyal kitlesi olan olguların 16'sında (% 86,8'inde) CA125 serum değeri 35 U/ml'nin altında iken, malign olguların 24'ünde (% 72,7'sinde) 35 U/ml'nin üstünde olarak saptandı.

Malignansi riski endeksi için eşik değeri, birçok çalışmada en iyi etkinliğe sahip olduğu gösterilen eşik değer 200 olarak aldık. Andersen ve ark.'ı (79) RMI eşik değeri 200 olarak kabul ettikleri, 402 adneksiyal kitlesi olan olguyu kapsayan çalışmada sensitivitenin % 70,6, spesifitenin % 89,3, pozitif prediktif değer % 66,1, negatif prediktif değer % 91,1 olduğu görülmüştür. Obeidat ve ark.'nın (80) yaptıkları 100 adneksiyal kitleye sahip olguyu içeren çalışmada RMI eşik değerini 200 almışlardır. Sensitivite % 90, spesifite % 89, pozitif prediktif değer % 96, negatif prediktif değer % 78 saptanmıştır. Tingulstad ve ark.'nın (63) 365 olgunun değerlendirildiği çalışmalarında sensitivite % 71, spesifite % 92 bulunmuştur.

Çalışmamızda RMI ile değerlendirilen 155 olgunun 27'sinde (% 17,4) malignite düşünüldü. Histopatoloji sonuçları ile RMI sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum bulunmaktadır ($p>0.05$). Çalışmamızda RMI ile değerlendirmenin spesifitesi % 98,4 olarak; sensitivitesi % 75,8 olarak saptandı. Pozitif prediktif değer % 92,6 negatif prediktif değer ise % 93,8 olarak bulundu. Bu değerlerin literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü (63,79).

Malign tümörlerde artmış anjiogenez ve azalmış vasküler direnç mevcuttur. Tümörlerde yeni oluşan vaskülarizasyonu saptayan invaziv olmayan, RDUS adneksiyal

kitleleri değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır. RDUS ile over kitlelerinin değerlendirilmesi, benign malign ayrımında nitelikli bilgiler verebildi ancak tüm merkezlerde rutin olarak kullanıma girmesi güçtü (69). Birçok araştırmacı RDUS'un malign ve benign tümörlerde ayırıcı tanıda kullanılabileceğini ileri sürmüştür (81,82).

Alcazar ve ark.'ı (82) primer over kanseri ve metastatik over kanseri olan toplam 143 olguyu değerlendirmiş ve kitlede kanlanma derecesinin fazla olduğunu, aynı zamanda kanlanmanın özellikle kitlenin santralinde artmış olduğunu bildirmişlerdir.

Kurjak ve ark.'ı (83) RDUS ile 642'si benign ve 56'sı malign 698 adneksiya kitlesi olan olguyu değerlendirmişlerdir. Bu araştırmada, neovaskülarizasyon saptanan olgularda RI için 0,4'ün önemli bir eşik değeri olduğunu ve 0,4'ün altındaki değerlerin malignite için anlamlı bir gösterge olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada sensitivite % 96,4, spesifite % 98,8, pozitif kestirim değeri % 98,2, negatif kestirim değerini % 99,7 olarak bildirilmiştir.

Thomas ve ark.'nın (32) yaptığı 1601 adneksiya kitlesi olan olguyu kapsayan çalışmada $PI < 1$ olduğunda maligniteyi desteklediğini bildirmişlerdir.

Weiner ve ark.'nın (84), 53 adneksiya kitlesi olan olgunun değerlendirildiği çalışmada, $PI > 1,0$ saptanan 36 olgunun 35'i benign, $PI < 1$ olan 17 olgunun 16'sı malign saptanmıştır. Çalışmada PI ' in malign over tümörlerini ayırt etmede, sensitivitesi % 94, spesifitesi % 97 bulunmuştur.

Çalışmamızda PI için < 1 , RI için $< 0,4$ değerleri adneksiya kitlelerde malignite kriteri olarak kabul edildi. Adneksiya kitle RDUS ile değerlendirildiğinde olguların 33'ünde (% 21,3) malignite düşünüldü. Malign düşünülen kitlelerden 6'sının sonucu borderline saptandı. Adneksiya kitlelerin malign benign ayrımında RDUS ile değerlendirmenin faydalı olduğu görüldü (75).

Kersack ve Finan (71), 323 olgu ile yaptıkları çalışmada, trombosit için eşik değeri 350000 almışlar, histopatoloji sonucu malign bildirilen 87 olgudan 42'sinin (% 48,3) trombosit değerinin 350.000'in üzerinde olduğu görülmüştür. 225 benign kitlenin yalnızca 31 (% 13,8) tanesinde trombosit değeri 350.000 üzerinde saptanmıştır. 11 borderline tümörde trombositoz saptanmamıştır. Levin ve Conley (70), 82 malign adneksiya kitlesi olan olgudan 31'inde (% 38) trombositoz bulmuşlardır.

Çalışmamızda trombosit değeri değerlendirmeye alınan; patolojide malign tanısı konulan 33 (% 21,3) olgudan 24'ünde (% 15,5) trombosit yüksekliği malignite düşündürdü; diğer olgular benign olarak değerlendirildiğinden testin spesifite % 98,4 olarak, sensitivite % 72,7 olarak saptandı. Pozitif prediktif değeri % 92,26 ve negatif prediktif değeri ise %

93,02 olduğu görüldü. Patoloji'de olguların % 21,3'ünde malignite görülürken; trombosit değerine göre ise bu olguların % 16,8'inde malignite düşünölmüştü.

Sonuç olarak adneksiyal kitlelerde benign malign ayrımında sadece USG ile değerlendirme yeterli olmayabilir. Malignite erken ve ayırıcı tanısı için kullanılabilen Malignansi riski endeksi (RMI), adneksiyal kitlelerin objektif olarak değerlendirilebilmesinin yolunu açmıştır. RMI ile birlikte RDUS, trombosit sayısı, yaş gibi parametreler birlikte ele alındığında, adneksiyal kitlelerde benign malign ayrımı daha etkin yapılabilir.

SONUÇLAR

Prospektif olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde yaptığımız çalışmamızda şunları saptadık:

1. Benign malign ayrımının operasyon öncesi daha iyi yapılması, sağ kalımda over kanserinde en önemli prognostik faktör olan optimal cerrahinin deneyimli merkezlerde yapılabilmesine olanak sağlar. Bu nedenle adneksiyal kitlelerde RMI'ya yaş, trombosit sayısı, RDUS ile değerlendirmede eklenerek benign malign ayrımının yapılabilmesi daha efektif hale getirilir. Malign olgularda cerrahi yaklaşımı yönlendirmenin yanında, benignlerde gereksiz cerrahi müdahalenin önüne geçilmiş olunur.
2. Premenopozal olguların % 86,9'unda adneksiyal kitle benign iken, % 13,04'ünde maligndi. Postmenopozal olguların % 66,6'sı benign, % 33,3'ü ise malign bulundu. Postmenopozal olgularda malignite sıklığı, premenapozal olgulardan anlamlı olarak fazla idi.
3. Çalışmamızda benign adneksiyal kitleler içinde en sık endometrioma görüldüğü, malign kitlelerin içerisinde ise en büyük grubu epitelyal over kanserlerinin oluşturmakta olduğu ve bunlar içinde de en sık seröz over karsinomlarının görüldüğü saptandı.
4. Malignansi Riski Endeksi ile değerlendirmenin spesifitesi % 98,4 olarak; sensitivitesi % 75,8 olarak saptandı. Pozitif prediktif değer % 92,6 negatif prediktif değer ise % 93,8 olarak bulundu.

5. Trombosit sayısının benign malign ayırımındaki yeri değerlendirildiğinde, spesifitesi % 98,4 olarak, sensitivitesi % 72,7 olarak saptandı. Pozitif prediktif değeri % 92,26 ve negatif prediktif değeri ise % 93,02 olarak saptandı.
6. Renkli Doppler Ultrasonografi sonuçları değerlendirmeye alınan; patolojide malign tanısı konulan 122 (% 78,7) olgunun 122'sinde (% 78,7) aynı sekilde malignite dūşünüldü; diğer olgular dopplerde benign olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı % 100 olarak, özgülüğü % 100 olarak bulundu. Pozitif kestirim değeri % 100 ve negatif kestirim değeri ise % 100 olarak tespit edildi.

ÖZET

Çalışmamızın amacı adneksial kitlelerin benign malign ayrımının preoperatif dönemde yapılmasında Malignansi Riski Endeksi, yaş, trombosit, Renkli Doppler Ultrasonografi parametrelerinin etkinliklerinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğinde adneksiyal kitle tanısıyla opere edilen 155 olgu dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Olgular preoperatif dönemde ultrasonografi, menapoz durumu ve serum Cancer Antigen 125 parametrelerinden oluşan Malignansi Riski Endeksi ve yaş, trombosit, Renkli Doppler Ultrasonografi parametreleri ile değerlendirildi. Olguların postoperatif histopatolojik tanıları, preoperatif dönemde değerlendirilen bu parametreler ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan olguların yaşları 17 ile 76 arasında değişmekte idi. Malign olgularda yaş ortalaması 53,21; benign olgularda ise 45,47 idi. Olguların 92'si (% 59,3) premenopozal, 63'ü ise (% 40,6) postmenopozal idi. Premenopozal olguların 80'inde (% 86,9) adneksiyal kitlenin benign, 12'sinde (% 13,04) malign olduğu görüldü. Postmenopozal olguların 42'si (% 66,6) benign, 49'u (% 33,3) ise malign bulundu. Benign adneksiyal kitlesi olan olguların % 86,8'inde serum kanser antijen 125 değeri <35 U/ml iken, malign olguların % 72,7'sinde ise 35 U/ml'nin üzerinde saptandı. Malignansi Riski Endeksi ile incelemenin spesifitesi % 98,4 olarak; sensitivitesi % 75,8 olarak saptandı. Pozitif prediktif değer % 92,6 negatif prediktif değer ise % 93,8 olarak bulundu. Histopatoloji sonuçlarına göre olguların % 21,3'ünde malignite görülürken; trombosit değerine göre ise olguların % 16,8'inde malignite düşünüldü.

Histopatolojide malign tanısı konulan 33 (% 21,3) olgudan 24'ünde (% 15,5) trombosit yüksekliği saptandı. Trombosit ile değerlendirmenin spesifitesi % 98,4, sensitivite % 72,7 idi. Pozitif prediktif değerin % 92,26 ve negatif prediktif değerin ise % 93,02 olduğu görüldü. Renkli Doppler Ultrasonografi sonuçları değerlendirmeye alınan; patolojide malign tanısı konulan 122 (% 78,7) olgunun 122'sinde (% 78,7) aynı şekilde malignite düşünüldü; diğer olgular Renkli Doppler Ultrasonografi ile benign olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı % 100 olarak, özgüllüğü % 100 olarak saptandı.

Sonuç olarak, adneksiyal kitlelerde malignansi riski endeksi ile birlikte, Renkli Doppler Ultrasonografi, yaş ve trombosit sayısı da değerlendirildiğinde benign malign ayrımı daha efektif olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Malignansi Riski Endeksi, Renkli Doppler Ultrasonografi, adneksiyal kitle, over kanseri, trombosit

THE CONTRIBUTION OF OTHER PARAMETERS TO THE RISK OF MALIGNANCY INDEX IN THE DIFFERENTIATION OF ADNEXAL MASSES ARE BENIGN OR MALIGN

SUMMARY

The aim of this study was to investigate preoperatively the effectivities of The Risk of Malignancy Index, age, platelet, Color Doppler Ultrasound parameters in the differentiation of adnexal masses are malign or benign.

155 patients operated with the diagnosis of adnexal masses in Trakya University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology were included in the study. A prospective study was performed. The patients in the preoperative period were assessed by age, platelets, Color Doppler Ultrasound and The Risk of Malignancy Index consisting parameters of Ultrasonography, menopausal status and serum cancer antigen 125. Postoperative histopathological diagnoses were compared with those parameters evaluated preoperatively.

Ages of the patients ranged from 17 to 76. The mean age of malign cases was 53.21; and in benign cases was 45.47. 92 patients (% 59.3) were premenopausal women, while 63 patients(% 40.6) were postmenopausal. Among the premenopausal patients, adnexal masses were found to be benign in 80 patients (% 86.9) and malign in 12 patients (% 13.04). % 86.8 of patients with benign adnexal mass detected in the value of serum cancer antigen 125 <35 U / ml while % 72.7 of patients with malignancy detected in >35 U / mL, respectively. The risk

of Malignancy Index examination was found to have % 98.4 specificity, and % 75.8 sensitivity, respectively. Positive predictive value was found to be % 92.6, negative predictive value was % 93.8. While according to the results of histopathology % 21.3 of the patients were malign; % 16.8 of the cases according to the value of platelet were thought to be malignant. Platelet elevation was observed in 24 patients (% 15.5) of 33 (% 21.3) patients with histopathologically diagnosed as malignant. Specificity of assesment of platelet counting was % 98.4, the sensitivity was % 72.7. Positive predictive value was % 92.26 and negative predictive value was % 93.02. In the evaluation results of Color Doppler Ultrasonography; 122 (% 78.7) patients of 122 (% 78.7) patients diagnosed pathologically as malignant were thought to have malignancy in the same way because of other cases were determined as benign in Color Doppler Ultrasonography; test sensitivity was % 100, and the specificity was % 100.

As a result, if adnexal masses were evaluated by The Risk of Malignancy Index, Color Doppler Ultrasonography, age and platelet count, it will be a more effective differentiation of benign and malignant.

Key words: The Risk of Malignancy Index, Color Doppler Ultrasonography, adnexal mass, ovarian cancer, platelet

KAYNAKLAR

1. Hoffman BL. Pelvik kitle (çeviri: G. Yıldırım). Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffman BL, Cunningham FG (Editörler). Williams Jinekoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2010. s.197-224.
2. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, Geest KD, Lomakin A, Bast CJR et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. NIH Public Access 2010;117(3):440-5.
3. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1991. CA Cancer J Clin 1991;41:19-36.
4. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1498-501.
5. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic Markers for Early Detection of Ovarian Cancer. Clin Cancer Res 2008;14:1065-72.
6. Westhoff C, Randall MC. Ovarian cancer screening: Potential effect on mortality. Am J Obstet Gynecol 1991;165:502-5.
7. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1136-47.
8. Hensley ML. A Step Forward for Two-Step Screening for Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2010;14:2128-31.
9. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. BMJ 1989;299:1367-70.
10. Bragg DG, Hricak H. Imaging in gynecologic malignancies. Cancer 1993;71:1648-51.

11. Vanholsbeke C, Yazbek J, Holland TK, Daemen A, Demoor B, Testa AC et al. Real-time ultrasound vs. evaluation of static images in the preoperative assessment of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:828–31.
12. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9.
13. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
14. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
15. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular (Çeviri A. Erk). Berek JS, Adashi EY, Hillard PA (Eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1998. s.331-97.
16. Merz E. Menstruel Dönemdeki Ovarian ve Endometrial Değişiklikler (çeviri: Ö. Oral). Merz E, Bahlman F, Degenhardt F, Goldhofer W, Grischke EM, Jaspers W (Eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason'da*. İstanbul: Doğan Tıp Kitabevi. 2009. s.17-22.
17. Gomel V. Polikistik Over Sendromu (çeviri: E. Demirtaş, G. Yaralı). Attar E, Ata B (Eds). *Gomel'in Jinekolojisi'nde*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007. s.293-304.
18. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları (Çeviri H. Güner). In: Callen PW (Ed). *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi*. İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti.;1997. s.767-8.
19. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile Değerlendirilmesi (çeviri: A. Yüksel). Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, (Eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar'da*. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi;1996:767-70.
20. Atasü T. Overin Selim Tümörleri. Şahmay S (Ed). *Jinekoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.339-47.
21. Moschos E, Twickler DM. Jinekolojide Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri (çeviri: A. Gedikbaşı, M.A. Sargın). Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JJ, Hoffman BL, Cunningham FG (Eds). *Williams Jinekoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2010. s.25-48.
22. Merrill JA, Zaloudek C, Tavassoli FA, Kurman JR. Lesions of the ovary. In: Danforth DN, Scott JR (Eds). *Obstetrics & Gynecology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Co; 1997. p. 1106-54.
23. Berek JS. Over ve Fallop Tüpü Kanseri (çeviri: T. Uslu, B. Saatli). Berek JS (ed). A.Erk, F. Demirtürk (çeviri editörleri). *Berek ve Novak Jinekoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2011. s.1457-87.

24. Kurman SN. Malignant germ cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1977;8:551-64.
25. Gustauson KH, Rune C. Familial ovarian dermoid cysts. *Ups J Med Sci* 1988;93:53-6.
26. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts. In: DeCherney AH, Nathan L (Eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*. 9th ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies; 2003. p.37-8.
27. Rumack C, Wilson S, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound. *Clin Imaging* 1998; 22:546-7.
28. Turfanda A. Selim Over Tümörleri. Turfanda A (Ed). *Jinekolojik Onkoloji'de*. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic A.Ş.; 1996. s.369-71.
29. Willemse PHB, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987;60:178.
30. Disaia PJ. Ovarian cancer. In: *Clinical Gynecologic Oncology*. 4th ed. St.louis: Mosby Yearbook; 1993. p.82-7.
31. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225-9.
32. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J*. 1993;306:1025-9.
33. Dilks P, Narayanan P, Reznick R, Sahdev A, Rockall A. Can quantitative dynamic contrast-enhanced MRI independently characterize an ovarian mass? *Eur Radiol* 2010;20:2176-83.
34. Berek JS: Epithelial over kanserleri (çeviri: T. Uslu, B. Saatli). Berek JS (ed). A. Erk, F. Demirtürk (çeviri editörleri). *Berek ve Novak Jinekoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011. s.1458-69.
35. Miller DS, Schorge JO. Epitelyal Over Kanseri (çeviri: Turan I). Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffman BL, Cunningham FG (Editörler). *Williams Jinekoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.716-37.
36. 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; 2003. p.49-50.
37. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80:700-7.
38. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5.
39. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. Güner H (Ed). *Jinekolojik Onkoloji'de*. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi; 2002. s.201-43.

40. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. Güner H (Ed). Jinekolojik Onkoloji'de. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi; 2002. s.245-55.
41. Dilek S, Dede M. Overin germ hücreli tümörleri. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (Editörler). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2004. s.945-52.
42. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. Semin Oncol 1998;25(2):235-42.
43. Akahira S, Ito K, Kosuge S, Konno R, Sato S, Yajima A, et al. Ovarian mixed germ cell tumor composed of dysgerminoma, endodermal sinus tumor, choriocarcinoma and mature teratoma in a 44-year-old woman: Case report and literature review. Pathology 1998;48:471-4.
44. Schorge JO. Overin Germ Hücreli ve Seks Kord-Stromal Tümörleri (çeviri: B. Kazdal). Schorge JO, Halvorson LM, Bradshaw KD, Schaffer JI, Hoffman BL, Cunningham FG (Editörler). Williams Jinekoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010. s.738-53.
45. Twickler DM, Moschos E. Ultrasound and Assessment of Ovarian Cancer Risk. AJR 2010;194:322-9.
46. Güner H. Overin seks kord stromal tümörleri. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (Editörler). Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi'nde. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.; 2004. s.953-7.
47. Shimizu H, Yamasaki M, Ohama K. Characteristic ultrasonographic appearance of the Krukenberg tumor. J Clin Ultrasound 1990;18:697-703.
48. Bulas DI, Ahlstrom PA, Sivit CJ, Blask AR, O'Donnell RM. Pelvic inflammatory disease in the adolescent: comparison of transabdominal and transvaginal sonographic evaluation. Radiology 1992;183:435-9.
49. Merz E. Overyan Kitleler (çeviri: E. Çöğendez, S. Ören). Merz E, Bahlman F, Degenhardt F, Goldhofer W, Grischke EM, Jaspers W (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason'da. İstanbul: Doğan Tıp Kitabevi. 2009. s.148-64.
50. Disaia PJ. Adneksiyal kitle ve erken overyan kanser (çeviri: K. Yüce, P. Dursun, A. Ayhan). Disaia PJ, Creasman WT (eds). Klinik Jinekolojik Onkoloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti.;2003. s.259-88.
51. Hillard PJA. Kadın üreme sisteminin benign hastalıkları (çeviri: F. Köse, Z. Fırat, T. Turan). Berek JS (ed). Berek ve Novak Jinekoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2011. s.431-61.
52. Dilks P, Narayanan P, Reznick R, Sahdev A, Rockall A. Can quantitative dynamic contrastenhanced MRI independently characterize an ovarian mass? 2010;20:2176-83.
53. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. Development of a Multimarker Assay for Early Detection of Ovarian Cancer. J Clin Oncol 2010;28:2159-66.

54. Aydınlı K, Kaleli S, Atasü T. Jinekolojik Kanserlerin Erken Tanısı. Atasü T, Aydınlı K (Editörler). Jinekolojik Onkoloji'de. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1999. s.133-46.
55. Kışnişçi A, Gökşin E. Malign Over Tümörleri. Kışnişçi A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T (Editörler). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;1996. s.981-1008.
56. Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. Transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am J Roentgenol* 1988;151:89-92.
57. Fleischer A, James AE Jr, Millis J. Differential diagnosis of pelvic masses by grey scale sonography. *AJR* 1978;131:469-74.
58. Fleischer AC, Jones HW. Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal sonography. In: Fleischer A, Manning F, Jeanty P, Romero R (Eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5th ed. Nashville: Appleton and Lange; 1998. p.815-28.
59. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
60. Brooks SE. Preoperative evaluation of patients with suspected ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:80-90.
61. Fleischer AC, Cullinan JA, Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC, Manning F, Jeanty P, Romero R (Eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Nashville: Appleton and Lange; 1998. p.791-813.
62. Mansour GM, El-Lamie IK, El-Sayed HM, Ibrahim AM, Laban M, Abou-Louz SK, et al. Adnexal Mass Vascularity Assessed by 3-Dimensional Power Doppler: Does It Add to The Risk of Malignancy Index in Prediction of Ovarian Malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:867-72.
63. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk of malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):448-52.
64. Gorp TV, Cadron I, Vergote I. The utility of proteomics in gynecologic cancers. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011;23:3-7.
65. Piver MS, Hempling RE. Etiology and screening of ovarian cancer. In: Thompson JD, Rock JA(Eds). *Te Linde's Operative Gynecology*. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p.1303-28.
66. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjenberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1986;67:414-6.
67. Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594-5.

68. Zurawski VR, Sjøvall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, Phase 1-The specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):299-305.
69. Morgante G, La Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:524-7.
70. Levin J, Conley C. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114:497-500.
71. Kerpsack JT, Finan MA. Thrombocytosis as a predictor of malignancy in women with a pelvic mass. *J Reprod Med* 2000;45(11):929-32.
72. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histological classification of tumors: No 9, histological typing of ovarian tumor. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973.
73. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713-9.
74. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki AM. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18:177-85.
75. Bast RC, Klug TL, St. John ER. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983;309(15):883-7.
76. Eihorn N, Sjøvall K. Prospective evaluation of CA-125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-18.
77. O'Connell GJ, Ryan E, Murphy KJ, Prefontaine M. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1987;70(6):930-2.
78. Milojkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:176-80.
79. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):109-12
80. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):255-8.
81. Fleischer AC, Rogers WH, Rao BK, Kepple DM, Jones HW. Transvaginal color doppler sonography of ovarian masses with pathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:275-8.

82. Alcazar JL, Galan MJ, Ceamanos C, Manero MG. Transvaginal gray scale and color Doppler sonography in primary ovarian cancer and metastatic tumors to the ovary. *J Ultrasound Med* 2003;22:243-7.
83. Kurjak A, Zalud L, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal colour ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991;10:295-7.
84. Weiner Z, Thaler I, Beck D, Rottem S. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992;79:163-7.

EKLER

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2011/48				
	PROTOKOL ADI	Adnexial Kitlelerin Malign-Benign Ayrımında RMI İndexe Diğer Parametrelerin Katkısı				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Petek KAPLANLI BALKAN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 04/ 11		Tarih:25.01.2012			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen çalışmanın araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Hasan ÜMIT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Katılmadı</i>
Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>
Avukat Gülden ATILLA ÖZTÜRK Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>izimli</i>

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Turan EGE
Dekan V.

TSP

T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2011/48				
	PROTOKOL ADI	Adnexial Kitlelerin Malign-Benign Ayrımında RMI Indexe Diğer Parametrelerin Katkısı				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Petek KAPLANLI BALKAN				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 25/05		Tarih: 19.12.2012			
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Petek BALKANLI KAPLAN'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Gülden AYNACI'nın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, Araştırmanın yürütücüsünün ücretsiz izinde olması nedeniyle yerine Prof Dr. Koray ELTER'in seçilmesi şeklindeki protokol değişikliğine mevcudum oy birliği ile karar verilmiştir.					
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıklar	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Üfket VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A. D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İznilidir
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İznilidir
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıklar	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İznilidir
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İznilidir
Prof. Dr. Cengiz TUĞLU Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	İznilidir
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki Kurnaz Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ
Dekan
Dekan Yardımcısı