

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PELVİK KİTLELERDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİNİN AYIRICI TANIDA ETKİNLİĞİ**

Dr. Metin ŞENTÜRK

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2017

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PELVİK KİTLELERDE ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİNİN AYIRICI TANIDA ETKİNLİĞİ**

Dr. Metin ŞENTÜRK

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN

ESKİŞEHİR
2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Metin ŞENTÜRK'e ait "Pelvik Kitlelerde Ortalama Trombosit Hacminin Ayrıcı Tanıda Etkinliği" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Osman Fadıl KARA
Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca harcadığı zaman ve ilgiden dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, tez sürecinde sağladıkları katkılardan ötürü ve eğitimimde her zaman yanımda olan Prof. Dr. Hüseyin Mete TANIR'a, Prof. Dr. Ahmet Başar TEKİN'e, Doç. Dr. Tufan ÖGE'ye, Doç. Dr. Servet HACİVELİOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Melih VELİPAŞAOĞLU'na, Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Osman Fadıl KARA'ya, tez bulma aşamasında desteğini benden esirgemeyen Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Yavuz TOKGÖZ'e ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Gazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Dr. Hakan GEDİK'e, Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalından Ahmet MUSMUL'a, her zaman yanımda olan her türlü desteği hep arkamda hissettiren aileme, hayatıma girdikten sonra tüm engelleri beraber aştığımız eşim Hürrem'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Şentürk, M. Pelvik kitlelerde ortalama trombosit hacminin ayırıcı tanıda etkinliği. ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Bu çalışmanın amacı ameliyat edilmiş pelvik kitleli hastaların preoperatif ve postoperatif OTH'lerinin karşılaştırılması, OTH'deki değişikliğin malign neoplazi ayırımında kullanılmasının belirlenmesidir. Gereç ve Yöntem: Çalışma retrospektif düzende planlanmış olup ESOGÜ Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2012- Ocak 2017 tarihleri arasında yapılan pelvik kitle tanısı ile ameliyat olan hastaları kapsamaktadır. Hastalara ait bilgiler, hasta dosyaları ve ameliyat defterinden belirlenip hasta yaşı, paritesi, gravida, preoperatif lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet, NLO, PLO, OTH, postoperatif lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet, NLO, PLO, OTH değerleri ve CA 125 düzeyleri araştırıldı. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 361 hastanın ortalama yaşı 52,10 yıldır. En sık görülen tanı seröz karsinom olarak gelmiştir 73 hastada (%20,2) görülmüştür. 361 hastanın 201'inde (%55,7) malign olmayan neoplaziler, 133'ünde (%36,8) malign ve 27'sinde (%7,5) borderline over neoplazmi saptanmıştır. 43 hastanın (%11,9) hiç gebe kalmamıştır, ortanca gravidanın 3, ortanca paritenin 2 olduğu belirlenmiştir. Malign neoplazmi saptanan hastalara göre malign neoplazmi saptanmayan hastaların yaş, preoperatif OTH, sağ over, CA 125 düzeyi, preoperatif lenfosit, postoperatif lenfosit, preoperatif platelet, postoperatif platelet, preoperatif NLO, postoperatif NLO, preoperatif PLO ve postoperatif PLO'nun yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca malign over neoplazmi saptanan hastalara göre borderline over neoplazmi saptanan hastalarda CA 125 düzeyi ve preoperatif PLO'nun da yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç: Pelvik kitle saptanan ve bu nedenle operasyon planlanan hastaların malign neoplazmi ayırıcı tanısında diğer klinik ve görüntüleme yöntemleri yanında preoperatif OTH, CA 125, NLO, PLO değerlerinden preoperatif yararlanılabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Pelvik kitle, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, over neoplazmi

ABSTRACT

Senturk, M. Differential diagnosis of mean platelet volume in pelvic masses. ESOĞÜ Medicine Faculty Obstetrics and Gynecology Department Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2017. The aim of this study is to compare the preoperative and postoperative OTH of operated patients with pelvic mass, and to determine the use of OTH in the differentiation of malignant neoplasia. Material and Methods: The study was planned retrospectively and covers patients who underwent surgery with the diagnosis of pelvic mass between January 2012 and January 2017 in ESOĞÜ Department of Obstetrics and Gynecology. Patient information was determined from patient files and operative book and evaluated retrospectively. In these studies, patient age, parity, gravida, preoperative leukocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet, NLO, PLO, OTH, postoperative leukocyte, lymphocyte, neutrophil, platelet, NLO, PLO, CA 125 levels were investigated. Findings: The mean age of the 361 patients included in the study was 52.10 years. The most common diagnosis was serous carcinoma, which was seen in 73 patients (20.2%). Non-malignant neoplasms were found in 201 of 361 patients (55.7%), malignant in 133 (36.8%) and borderline over neoplasm in 27 (7.5%). 43 patients (11.9%) were not pregnant at all, median gravidan was 3, and median parity was 2. Patients with malignant neoplasms were found to have higher age, preoperative OTH, right over, CA 125 level, preoperative lymphocyte, postoperative lymphocyte, preoperative platelet, postoperative platelet, preoperative NLO, preoperative PLO and postoperative PLO in patients without malignant neoplasm. In addition, patients with malignant ovarian neoplasms were found to have borderline over-neoplasia 125 and preoperative PLO levels were higher. Conclusion: It is thought that preoperative MPL, 125, NLO, PLO values can be used preoperatively in the differential diagnosis of malignant neoplasms of pelvic masses.

Key Words: Pelvic mass, mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio, ovarian neoplasm

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	3
2.3. Histoloji-Fizyoloji	4
2.4. Benign over tümörleri	5
2.4.1. Neoplastik olmayan over kitleleri	7
2.4.2. Benign over neoplazileri	9
2.5. Over kanserleri	11
2.5.1. Risk faktörleri	13
2.5.2. Ailesel over kanserleri	13
2.5.3. Belirtiler, Bulgular	15
2.5.4. Tarama ve Tanı Yöntemleri	15
2.5.5. Evreleme ve Tedavi	23
2.6. Ortalama trombosit hacmi	25
2.6.1. Trombositler	25
2.6.2. Hemostaz	26
2.6.3. Tromboz	28
2.6.4. Ortalama trombosit hacmi fizyolojisi	29
2.6.5. Ortalama trombosit hacmi ölçümü	30

	Sayfa
2.6.6. Ortalama trombosit hacminin klinik önemi	30
2.7. Nötrofil / lenfosit oranı ve Platelet / lenfosit oranı	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	69
KAYNAKLAR	70

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AFP	Alfafetoprotein
APACHE2	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ATP	Adenozin trifosfat
BRCA	Breast cancer antigen
BT	Bilgisayarlı tomografi
CA 125	Kanser antijeni 125
CA 72-4	Kanser antijeni 72-4
CEA	Karsinoembriyojenik anitjen
DIC	Dissemine intravasküler koagülopati
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilen diamin tetra asetikasit
EGFR	Epidermal growth factor
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GP	Glikoprotein
hCG	Human koryonik gonadotropin
HE4	Human epididimal protein 4
HER2	İnsan epidermal büyüme faktör reseptör
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
ITP	İdiopatik trombositopenik purpura

IUGR	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
IVF	In vitro fertilizasyon
LDH	Laktat dehidrogenaz
LH	Luteinize edici hormon
MMMT	Malign mikst müllerien tümör
MR	Manyetik rezonans
MUC 16	Mucin 16
NLO	Nötrofil/Lenfosit oranı
OC 125	Rat monoklonal antikoru
OTH	Ortalama trombosit hacmi
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	Prostoglandin
PKO	Polikistik over
PLO	Platelet/Lenfosit oranı
RMI	Risk of malignancy index
ROC	Risk of ovarian cancer
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
SMRP	The Society for Maintenance & Reliability Professionals
SOFA	Sepsis related Organ Failure Assesment
SPSS	Statistical Package fort he Social Sciences
TxA2	Tromboksan A2
USG	Ultrasonografi
WAP	Whey proteini

ŞEKİLLER**Sayfa**

4.1. Araştırılan parametrelerin preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen verilerin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	49
4.2. Yaş parametresinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	51
4.3. Preoperatif OTH seviyesinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	52
4.4. Sağ overdeki kitle boyutunun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	53
4.5. CA 125 seviyesinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	54
4.6. Preoperatif lenfosit sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	55
4.7. Postoperatif lenfosit sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	56
4.8. Preoperatif platelet sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	57
4.9. Postoperatif platelet sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	58
4.10. Preoperatif NLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	59
4.11. Postoperatif NLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	60
4.12. Preoperatif PLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	61
4.13. Postoperatif PLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları	62

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Benign over kitlelerinin sınıflandırılması	5
2.2. Malign over kitlelerinin histopatolojik sınıflandırılması	12
2.3. Over kanserinde tümör belirteçleri	18
2.4. Over kanserinde FIGO evrelemesi	23
2.5. Over kanserinde FIGO evrelerine göre 5 yıllık sağ kalım	24
4.1. Pelvik kitle nedenli opere edilen hastaların yaş, kitle ve CA 125 verileri	38
4.2. Pelvik kitle nedenli opere edilen hastaların hematolojik sunumu	39
4.3. Eksize edilen kitlelerin postoperatif kesin histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre dağılımı	41
4.4. Pelvik kitlelerin postoperatif kesin histopatolojik tanılarına göre üst grup halinde dağılımı	42
4.5. Hastaların gravidalarına göre dağılımı	43
4.6. Hastalarının gravidalarının üst gruplara göre sayıları ve yüzdeleri	44
4.7. Hastaların paritetlerine göre dağılımı	45
4.8. Hastalarının paritetlerinin üst gruplara göre sayıları ve yüzdeleri	46
4.9. Hastalardan preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen üst gruplara göre elde edilen verilerin ortalama, standart sapma, en büyük ve en küçük değerleri	47

1. GİRİŞ

Overe ait kitleler jinekolojide sık rastlanan sorunlardandır. Herhangi bir yakınması olmayan kadınlarda prevelansı yaklaşık % 7 kadardır[1, 2]. Overe ait kitleler sıklıkla benign olmakla birlikte malignite ihtimali çoğu zaman dışlanamadığı için takipleri zordur. Kadınların ömürleri boyunca %5 ile %10'una over kanseri şüphesi ile cerrahi uygulanmakta olup opere edilen hastaların %13 ile %21'inde over malignitesi saptanmaktadır[3].

Overin primer kanseri, overe ait malignitelerinin yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır [3, 4]. Kadın genital sistemi kanserleri arasında en sık ölüme sonuçlanan kanser tipidir[5]. Ortalama 63 yaşında görülmekte olup yaşla insidansı artmaktadır. Hastalık sıklıkla ileri evrelere kadar asemptomatik seyretmekte[6], bu durum hastaların büyük bölümünün ileri evrede tanı almasına yol açmaktadır. Hastalık evre IA'da (hastalık tek overe sınırlı) saptanırsa 5 yıllık sağkalım % 90'a yakınken, evre IV'te 5 yıllık sağkalım % 10 kadardır[7, 8]. Erken evre over kanserinin prognozunun iyi olması hastalığı erken evrede yakalama çabalarını beraberinde getirmiş, gereksiz cerrahi girişimler sonucunda oluşan morbidite ve mortalite önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır.

Overe ait kitlelerin ayırıcı tanısında sık kullanılan yöntemlerin başında pelvik ultrasonografi (USG) gelir. USG ile kitlenin boyutları, morfolojisi, asit varlığı gibi birçok özelliği belirlenebilmektedir. Bu özellikler birlikte değerlendirildiğinde kitlenin malignite potansiyeli hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Yapılan çalışmada USG'nin, over malignitesini saptamada duyarlılığı %89, özgüllüğü %73 olarak belirlenmiştir[9]. Ultrasonografik bulgular ışığında erken evre bir over kanserini yakalamak için 11 hastanın opere edilmesi gerektiği hesaplanmıştır[10].

Overe ait kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanılabilir diğer bir yöntem tümör belirteçleridir. Over kanseri için en iyi tanımlanmış tümör belirteci kanser antijeni 125'tir (CA 125). Eşik değer 30 U/ml olarak alındığında CA 125'in over kanseri tanısı koymada duyarlılığı % 81 ve özgüllüğü % 75 olarak bulunmuştur[11]. USG ile CA 125 birlikte kullanıldığında testin duyarlılık ve özgüllüğü artmaktadır[11, 12]. CA 125 over kanserinin yanısıra endometriozis, abse, pelvik inflamatuvar hastalık,

uterin leiomyom gibi benign pelvik patolojilerde de artmaktadır [12]. Bu durum daha özgül yeni tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır.

Overe ait kitlelerin ayırıcı tanısında Human Epididimal Protein 4 (HE 4) son yıllarda yoğun olarak araştırılan bir tümör belirteçidir. HE 4 ilk olarak distal epididimde izole edilen bir proteaz inhibitörüdür[13]. Moore ve ark. tarafından yapılan birçok tümör belirtecinin karşılaştırıldığı çalışmada over kanserini saptamada aralarında CA 125'in de bulunduğu diğer tümör belirteçlerine göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur[14].

Overe ait kitle saptanan hastaların ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemleri USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve CA 125 rutin olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı pelvik kitle tanısı ile opere edilen ve postoperatif histopatolojik değerlendirme ile kesin tanısı konulan hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde belirlenen yaş, OTH, sağ over, sol over, CA 125 düzeyi, lenfosit, platelet, NLO, PLO değişiminin malign neoplazm ayırıcı tanısındaki etkinliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Embriyonun genetik cinsiyeti, sperme bağı olarak fertilizasyon sırasında belirlenir. Buna karşın morfolojik cinsiyet özellikleri 7.haftaya kadar gelişmeye başlamaz. Bu nedenle erken dönemde her iki cinste de genital sistem benzerdir. Gonadlar (over ve testisler) posterior abdominal duvarı döşeyen mezoderm, altındaki mezenkimal doku ve primordial germ hücrelerinden meydana gelir. Fertilizasyondan 5 hafta sonra mezonefrozun medialinde bulunan mezotel ve altındaki mezenkimin kalınlaşması, genital kabarıntı adı verilen yapının oluşumuna neden olur. Sonrasında mezenkimin altında, epitelyal gonadal kordlar (pre-granuloza hücreleri) oluşur. Embriyonik gelişimin 5. ve 6. haftasında primordial germ hücreleri, yolk sak endoderminden gonadlara göç eder. Germ hücreleri mitoz ile hızla çoğalarak, gebeliğin 16-20. Haftalarda 6-7 milyon oogonyumu oluşturur[15]. Gebeliğin 12. haftasından başlayarak oogonyumlar ilk mayotik bölünmeye girip profaz evresinde durduklarında oositlere dönüşürler[16].

Gestasyonun 18-20. haftasında birinci mayozun profaz evresinde duraksamış oosit, bazal membran etrafında dizilmiş öncül granuloza hücreleri tarafından çevrelenerek primordial folikülü meydana getirir. Prenatal dönemde bu oositlerin büyük kısmı atreziye uğrar[17, 18].

2.2. Anatomi

Overler, infundibulopelvik ligament ile pelvik yan duvara ve ovari proprium ligament ile uterusu tutunan bir çift gonodal yapıdır. Her iki over inferior kısmından ligamentum latuma bağlıdır. Normal bir overin boyutu değişken olmakla birlikte yaklaşık 5x3x3 cm ölçülerindedir[19].

Over korteks ve medulladan oluşmuş olup, mezoovaryumda ki peritonla devamlılık gösteren kuboidal-kolumnar epitel ile örtülüdür. Kortekste stroma ve çeşitli evrelerdeki foliküller bulunur. Medulla primer olarak fibromusküler doku ve kan damarlarından oluşur[19].

Aortun bir dalı olan ovaryen arter, uterin arter ile anastomoz yaparak overin arteriyel kanlanmasını sağlar. Overin venleri arterlerini takip ederek ovaryen veni oluşturur. Sağ ovaryen ven vena cava inferiora, sol ovaryen ven sol renal vene dökülür. Lenfatik damarlar ovaryen kan damarlarını izler, tuba uterina ve fundus lenfatikleri ile birleşerek paraaortik lumbar lenf nodlarına drene olur[20].

2.3. Histoloji-Fizyoloji

Overlerin yüzeyi germinal epitel adı verilen skuamoz veya küboidal epitel ile örtülüdür. Germinal epitel tabakasının altında bağ dokusundan oluşan tunika albuginea yer alır. Tunika albugineanın altında ise overyan korteks bulunur. Korteks ovaryen folikülleri ve oositleri içerir. Foliküller stroma adı verilen bağ dokusu içinde bulunur. Overin iç kısmında, kan damarlarından ve bağ dokudan zengin medullar bölge yer alır.

Fetal hayat sırasında ortaya çıkan primordiyal folikül, primer oositin tek sıra granuloza hücreleri ile çevrenmesi sonucunda oluşur. Puberteden itibaren primordiyal foliküllerin bir kısmı foliküler büyüme adı verilen bir sürece girerler. Foliküler büyüme, folikül stimüle edici hormon (FSH) adı verilen hipofizden salınan bir hormon tarafından uyarılır. FSH etkisi ile oosit büyür, granuloza hücreleri mitozla bölünerek overin etrafındaki tek tabaka küboidal hücreleri oluşturur. Bu oluşan yapıya primer folikül adı verilir. Granuloza hücreleri çoğalmaya devam eder ve çok katlı bir hal alarak preantral folikülü oluşturur. Bu evrede oosit tarafından zona pellusida sentezlenir ve overin etrafını sarar. Granuloza hücrelerindeki büyüme ve çoğalmaya bağlı olarak folikül kortikal alanın daha derin kısımlarına taşınır. Folikül sıvısı adı verilen bir sıvı granuloza hücreleri arasında birikmeye başlar. Bu sıvının bulunduğu alan ve granuloza hücreleri organize olarak antrum adı verilen içi foliküler sıvı dolu bir boşluk oluşturur. Bu evredeki foliküller, antral folikül adını alır. Antral folikülün etrafında bulunan stroma hücreleri ve fibroblastlar, teka hücrelerini oluştururlar. Teka hücreleri daha sonra teka interna ve teka eksterna olmak üzere farklılaşır. Bu hücreler androstenedion ve testosteron sentezleyip, granuloza hücrelerine taşırlar. Granuloza hücreleri FSH etkisi altında aromataz adlı enzim sentezler ve bu enzim androstenedionu ve testosteronu sırasıyla östron ve östradiole dönüştürür.

Her menstürel döngüde bir folikül diğerlerinden daha fazla büyüyerek preovulatar folikülü oluşturur. Diğer foliküller ise atreziye uğrarlar. Menstürel döngünün yaklaşık 14. gününde yüksek östrojen seviyelerine cevap olarak luteinize edici hormon (LH) artışı oluşur. LH artışı etkisi ile overlerde kan akımı, prostoglandin, histamin ve kollejenazların lokal salınımı artar. Bu enzimlerin etkisi ile folikül duvarında bir alan zayıflar. Foliküler sıvının basıncı ve düz kasların kasılması sonucunda bu zayıf alan rüptüre olur ve ovulasyon oluşur. Ovulasyondan sonra, granuloza hücreleri ve teka interna hücreleri korpus luteum adı verilen geçici endokrin organı oluştururlar. LH etkisi altında korpus luteum östrojen ve progesteron salgılanır. Ovulasyondan 10-12 gün sonra gebelik oluşmazsa korpus luteum apoptosis yolu ile dejenere olur[21].

2.4. Benign Over Tümörleri

Adneksial kitle saptanan hastalarda, kitlenin malign veya benign potansiyelinin belirlenmesi en önemli hedeftir. Bu doğrultuda hasta medikal öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile değerlendirilmelidir. Malignite potansiyeli hakkında fikir sahibi olunduktan sonra hastanın yönetimine; hastanın yaşı, menapoz durumu, klinik bulgular ve hastanın beklentileri doğrultusunda karar verilir[3]. Benign over kistlerinin sınıflandırılması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Benign over kitlelerinin sınıflandırılması[22]

Benign Over Kitlerleri		
Neoplastik Olmayan Kitleler	Fonsiyonel	<ul style="list-style-type: none"> • Folikül kisti • Korpus luteum kisti • Teka lutein kisti
	Hiperplaziler	<ul style="list-style-type: none"> • Polikistik over

Tablo 2.1. “Devam” Benign over kitlelerinin sınıflandırılması

		<ul style="list-style-type: none"> • Hipertekosis • Gebelik luteoması
	Diğer	<ul style="list-style-type: none"> • Endometriosis • Tuboovarian abse • Germinal inklüzyon kisti • Ektopik gebelik • Paraovarian kistler • Peritoneal inklüzyon kistleri
Neoplastik Kitleler	<ul style="list-style-type: none"> • Germ Hücreli Tümörler – Benign (Matür) Kistik Teratom • Berrak Hücreli Tümörler – Transizyonel Hücreli Tümör, Kistadenofibrom • Seks Kord Stroma Kaynaklı Tümörler – Fibrom, Tekom, Hilus Hücreli Tümör, Mikst Tümör • Epitelyal Tümörler – Seröz kistadenom, Müsinöz Kistadenom, Endometrioid Tümör 	

2.4.1. Neoplastik olmayan over kitleleri

A. Fonksiyonel kistler

Overin benign neoplastik olmayan kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta folikül kisti, korpus luteum kisti ve teka-lutein kisti bulunmaktadır.

Folikül kisti

Normal bir ovulatuvar menstürel döngüde, foliküller gelişir ve rüptüre olarak matür oosit oluşumuna sebep olurlar. FSH'nın aşırı uyarıcı etkisi ve preovulatuvar dönemde ovulasyonu sağlayacak ani LH artışının olmaması sonucunda foliküller rüptüre olmayıp folikül kistlerini meydana getirirler[23]. Folikül kistleri genellikle asemptomatiktirler ve nadiren 10 cm'den daha büyük çapa ulaşırlar. Folikül kistini çevreleyen granüloza hücrelerinin fazla miktarda östrojen salgılaması sonucunda, menstürel düzensizlik ve anormal uterin kanama meydana gelebilir[23]. Folikül kistleri USG de ince duvarlı, uniloküler ve hipoekoik olarak görülürler. Genellikle tedaviye gerek olmadan kendiliğinden kaybolurlar. Fonksiyonel kistlerin tedavisinde oral kontraseptiflerin etkinliği gösterilememiştir[24].

Korpus luteum kisti

Ovulasyondan hemen sonra artmış LH'nın foliküllerdeki LH reseptörlerini etkilemesine bağlı olarak, folikül korpus luteuma dönüşür. Gebelik oluşmayan sikluslarda korpus luteum 10-12 gün sonra dejenere olur[21]. Gebelik oluşursa korpus luteum ilk trimester boyunca hormon salgılamaya devam eder. Boyut olarak gebeliğin 5. ve 9. Haftaları arasında ortalama 17 mm olarak varlığını sürdürür, sonrasında zamanla kaybolur[25]. Korpus luteum kistinin içerisine kanama olup kistin boyutunu büyütebilir. Bu durumda kist hemorajik korpus luteum kisti adını alır.

Klinik olarak korpus luteum kistleri tek taraflı, künt vasıfta pelvik ağrıya sebep olabilirler. Bu kistlerde üretilen progesteron miktarına bağlı olarak menstürel düzensizlik oluşabilir. Nadir olarak hemorajik korpus luteum kistleri hemoperitona

yol açarak akut batına sebep olabilirler[23]. Tanısı USG ile konulur, kistin içerisindeki pıhtı miktarına bağlı olarak çeşitli ekojenik görüntüler oluşturabilir.

Teka lutein kisti

Teka-lutein kistleri nadir görülen fonksiyonel over kistleridir. Yüksek β -hCG konsantrasyonları veya β -hCG'ye overlerin aşırı yanıtı sonucunda oluştuğu öne sürülmektedir. Genellikle β -hCG değerlerinin beklenenden yüksek olduğu gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve çoğul gebeliklerde görülür. Hastalar over torsiyonu veya kistin boyutuna bağlı olarak pelvik ağrı şikayeti ile başvurabilirler. Komplike olmayan olgularda konservatif tedavi tercih edilir[26].

B. Hiperplaziler

Polikistik over sendromu klasik olarak obezite, anovuluar sikluslar ve kıllanma artışına yol açan bir hastalıktır. Hastalar USG ile değerlendirildiğinde overlerde çok sayıda kistik yapı saptanabilir. Bu görüntüye polikistik over (PKO) adı verilir. USG ile Rotterdam kriterleri kullanılarak PKO tanımlanabilir. Overlerin her birinde 2 ile 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül bulunmasını ve over hacminin normalden büyük olması tanı için yeterlidir[27].

Hipertekozis overin stromasında bulunan teka hücrelerinin hiperplaziye uğraması ve hormon salgılayan luteinize hücrelere dönüşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla akne ve hirsütizm şikayeti ile başvururlar. Bilateral overler solid ve büyük olarak görünürler[28, 29].

C. Endometrioma

Ektopik endometrial dokunun overlere yerleşerek oluşturdukları kistik yapıya endometrioma adı verilir. Sigmoid kolonun anatomik pozisyonu nedeni ile sıklıkla sol overde oluşurlar[30]. Kistin içerisinde koyu renkli katran benzeri bir sıvı bulunur, bu nedenle bu kistlere çikolata kisti de denir. Eşlik eden endometriozis ile birlikte disparoni, dismenore, kronik pelvik ağrı ve subfertiliteye sebep olabilir. Endometriomalar % 50 oranında bilateral olarak görülebilir, 15 cm ye kadar değişen çaplarda olabilirler[31].

Endometrioma tanısında ve takibinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi USG'dir. Transvajinal USG ovaryen endometriomayı diğer over kistlerinden ayırt etmede %83 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahiptir[32]. Kistin sonografik görüntüsü anekoik kistten, solid görünümlü kiste kadar değişken olabilir. Kist uniloküle veya septalı görünümde olabilir. CA 125, epitelyal over kanserinin tanı ve takibinden kullanılan bir tümör belirteçidir. Endometriozis olgularında da serum CA 125 düzeyleri yükselebilir ancak endometriozis tanısında kullanımı duyarlılığının düşük olması sebebi ile sınırlıdır[33].

Endometriomanın tedavisinde, uzun dönem rahatlama ve hayat kalitesi açısından bakıldığında cerrahi tedavinin medikal tedaviye üstünlüğünü gösterecek yeterli kanıt yoktur. Semptomatik hastalarda tedavi hastanın yaşına, fertilité arzusuna, önceki cerrahiye, medikal tedavinin uzun dönem sonuçlarına göre planlanır. İnfertil hastalarda in vitro fertilizasyon (IVF) öncesi laparoskopik ovaryen endometrioma eksizyonu over yanıtı ve gebelik oranları açısından fark oluşturmaz. Büyük endometriomalarda ve 40 yaşından büyük hastalarda olası maligniteyi atlamamak amacı ile cerrahi tedavi önerilmelidir[31].

2.4.2. Benign over neoplazileri

A. Epitelyal over neoplazileri

Seröz kistadenom ve müsinöz kistadenom, benign over neoplazilerinin önemli bir kısmını oluşturur. Seröz kistadenomlar USG'de sıklıkla multilobüle olarak görünürler, bazen papiller yapılar içerebilirler. Yüzey epiteli, kist oluşumuna neden olan seröz bir sıvı salgılar. Müsinöz kistadenomlar seröz kistadenomlara göre daha büyük çaplara ulaşabilirler. Mukoid bir sıvı salgırlar, tipik olarak lobüle ve düzgün yüzeylidirler. Müsinöz kist adenomlar %10 oranında bilateral olarak görülürler[34].

Transizyonel hücreli (brenner) tümörleri nadir görülürler ve genellikle benignidir. Gri-beyaz renkte, küçük, solid, unilateral tümörlerdir[23]. Bu tümörler saptandığında cerrahi eksizyon gereklidir ve tedavi edicidir.

B. Germ hücreli over neoplazileri

Matür kistik teratom (dermoid kist), 20 ve 30 yaş arasındaki kadınlarda en sık görülen benign over tümörüdür. Dermoid kist %10-%17 oranında bilateral olarak görülür[35]. Histopatolojik olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan matür dokulardan oluşmaktadır. Makroskopik olarak saç, kıl ve sabese dokular içeren multilobüle bir kist görünümündedirler.

Genellikle asemptomatiktir fakat kitlenin büyüklüğüne bağlı olarak bulgu verebilirler. Tanı USG ile konulabilir fakat gerekli görüldüğü takdirde MR tanıda %100'e yakın bir duyarlılığa sahiptir[36]. Dermoid kist bulunan overde torsiyon (%3,5-%11) sık görülebilecek bir komplikasyondur[23]. Nadir olarak kist rüptüre olarak akut karın ve şok tablosuna yol açabilir. Dermoid kist benign bir tümör olmasına karşın %0,1-1,4 oranında malign dönüşüm görülebilir. Tanı konulduktan sonra dermoid kist cerrahi olarak eksize edilmelidir. Böylece kistin yol açabileceği torsiyon, rüptür ve malign dönüşüm gibi durumların önüne geçilmiş olur.

Struma ovarii, baskın olarak tiroid dokusundan oluşan monodermal bir teratomdur. Sıklıkla 50 yaşından sonra görülür. Hastalar sıklıkla pelvik kitle, pelvik ağrı, assit ve hipertiroidi ile başvururlar. Tanı genellikle tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası konulur. Tiroid kanseri histolojik özellikleri hastaların %5- 37'sinde görülebilir[37].

C. Stromal hücreli over neoplazileri

Tekomalar, teka hücreleri, lutein hücreleri ve fibroblastlara benzer hücrelerden oluşan stromal tümörlerdir. Tipik olarak unilateral solid kitlelerdir[38]. Tekomalar östrojen üreterek, postmenapozal hastaların % 20'sinde eş zamanlı endometrium kanserine yol açabilirler[39]. Hastalar sıklıkla östrojen üretimine bağlı anormal uterin kanama ile başvururlar. USG de sıklıkla non- spesifik overyan kitle saptanır. Tedavisi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Operasyondan önce, eş zamanlı endometrial patolojiyi dışlamak amacı ile endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Fibromalar en sık görülen seks kord-stromal tümörlerdir. Genellikle postmenapozal hastalarda görülen, unilateral, benign solid kitlelerdir. Hormonal olarak aktif değildirler. Tekoma, Meigs ve Gorlin sendromu olarak tanımlanan iki klinik sendrom ile ilişkilidir. Meigs sendromu asit, plevral efüzyon ve ovaryen kitle ile tanımlanır. Meigs sendromunda normalden yüksek CA 125 değerleri beklenir[40]. Gorlin sendromu; basal hücreli karsinom, odontojenik keratosit, beyin neoplazileri, over de fibroma ile ilişkili sendromdur. Ovaryen fibromanın tedavisi, unilateral oofektomi veya kistektomidir.

2.5. Over kanseri

Over kanseri, jinekolojik maligniteler arasında en önemli mortalite sebebidir. Amerikan kanser derneği verilerine göre 2012 yılında 22.280 yeni over kanseri tespit edilmiş, hastalığa bağlı 15.500 ölüm saptanmıştır[5]. Over malignitelerinin büyük kısmı (%90) epitelyal hücrelerden kaynaklanır[3, 4].

Overde malignite kaynağı olabilecek diğer hücre grupları, seks kord stroma hücreleri ve germ hücreleridir. Over malignitelerinin histopatolojik sınıflandırılması Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

Over kanseri kadınlarda görülen en sık 5’inci kanser olup kanser ölümlerinde 4’üncü sırada yer almaktadır[7]. Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma riski %1 ile %1,5 arasında değişirken, over kanserinden hayatını kaybetme riski %0,5 kadardır[41].

Epitelyal over kanseri genellikle perimenapozal ve postmenapozal dönemde görülür. 20 yaşından küçük hastalarda saptanan over malignitelerinin %1 kadarını epitelyal over kanseri oluşturur[42]. Over kanseri tanısı alan hastaların median yaşı 63 olup yaşla birlikte görülme sıklığı artar[43]. Over kanseri en sık 75-79 yaş grubunda(54/100000) görülür[7]. Sıklıkla sporadiktir, ailesel over kanserleri tüm over kanserlerinin %5 ile %10’unu oluşturur[42].

Tablo 2.2. Malign over kitlelerinin histopatolojik sınıflandırılması[44]

Malign Over Kitleleri	
Epitelyal Tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Seröz • Müsinöz • Endometrioid • Clear Cell (Berrak Hücreli) • Transizyonel Hücreli • Mikst • İndiferansiye
Germ Hücreli Tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Disgerminom • Endodermal Sinus Tümörü • Teratom • Embriyonel Karsinom • Poliembriyom • Koryokarsinom • Gonadoblastom • Mikst Germ Hücreli
Seks Kord-Stromal Tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Granuloza Hücreli • Sertoli-Leydig Hücreli

Tablo 2.2. “Devam” Malign over kitlelerinin histopatolojik sınıflandırılması

	<ul style="list-style-type: none"> • Gynandroblastom
Metastatik Over Tümörleri	

2.5.1.Risk Faktörleri

Over kanserinin en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür. Aile öyküsü olan hastaların hayat boyunca over kanserine yakalanma riski %9,4 olarak hesaplanmıştır[42]. Ailesel over kanserleri sporadik over kanserlerinden 10 yaş daha erken görülür. Jinekolojik onkoloji pratiğinde üç kalıtsal sendrom olarak karşımıza çıkar.

Endometrium karsinomu 1950 yıllarından itibaren dünyada belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında ABD’de 40.100 yeni endometrium kanseri olgusu olduğunu bildirmiştir [45, 46]. 2012 yılında ise tahmini olarak 47000 yeni vaka olduğu düşünülmektedir[47]. Yapılan çalışmalarda her yıl yaklaşık 6800 kadının bu kanserden öldüğü saptanmıştır. Yaklaşık olarak insidansı 100000’de 80 civarındadır. Endometrium kanseri kadınlarda meme, barsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen kanserdir[48, 49]. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3’ünde endometrium kanseri gelişecektir [50].

Endometrium kanserlerinin %95’i 40 yaşın üzerinde, %75’i postmenopozal, %25’i premenopozal dönemde görülür [51]. Genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş 60’dır [52]. Hastalığın erken teşhis ve tedavisi içindeki gelişmeler ile birlikte tedavi yöntemlerinin değişmesi 5 yıllık sağ kalım oranını arttırmıştır [46]. Hastaların yaklaşık %75’i evre 1 olarak başvurmaktadır [53].

2.5.2. Ailesel Over Kanserleri

A. Meme – Over Kanseri Sendromu

Vakaların büyük kısmı breast cancer (BRCA) 1 geni, daha küçük bir kısmı

ise BRCA 2 geni ile ilişkilidir. BRCA 1 ve BRCA 2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozomlarında yerleşmiş olup, bu gen ürünlerinin DNA tamiri bozulmuştur. BRCA 1 mutasyonu bulunan kadınlarda yaşam boyu over kanseri riski % 16-44 ve meme kanseri riski % 56-87 arasında değişir[54, 55]. BRCA 2 gen mutasyonu bulunan kadınlarda meme kanseri riski, BRCA 1 mutasyonu olanlar kadarken, over kanseri riski yaklaşık % 10'dur[54, 55].

B. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser Sendromu

Lynch II sendromu olarak da bilinen bu sendromda, etkilenmiş ailelerde sıklıkla çıkan kolonda görülen kanserin yanında endometrium, over veya genitouriner kanserleri eşlik eder.

C. Site Spesifik Over Kanseri

Önceleri genetik riski olan iki sendrom site spesifik over kanseri ve kalıtsal meme-over kanseri şeklinde sınıflandırılırken, şu anda bilinen mutasyonların değişik derecedeki penetransları şeklinde açıklanmaktadır[54, 56, 57]. Birinci ve ikinci derecedeki akrabalarında over kanseri hikayesi olanlar, popülasyona göre daha fazla risk altındadır.

Erken menarş, geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir[58]. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ajanların, ovulasyonu artırarak over kanseri gelişimine yolaçacağı yönünde görüşler olmakla beraber kesin ispatlanmamıştır. Oral kontraseptiflerin ise over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki olduğu ve yaklaşık %50 over kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir[59].

Laktasyon, gebelik ve oral kontraseptiflerin over kanseri riskini azaltması, ovulasyonun over yüzeyinde zedelenme ve tamire neden olduğu ve defektif onarımın karsinogeneze sebep olması görüşü ile açıklanmıştır. Genital pudra kullanılan kadınlarda over kanserinin daha sık görülmesi bu hipotezi destekleyen diğer bir bulgudur[60]. Çevresel faktörlerin yanı sıra yaşam tarzının da over kanseri

etiolojisinde rolü olabilir. Obezitenin over kanserinde risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve sigara kullanımı ile over kanseri arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir[61]. Ayrıca tüp ligasyonu ve histerektominin over kanseri riskini azaltması ise de vaginal yolla gelen karsinojenlerin overe ulaşmasının engellenmesi ile olduğu düşünülmüştür.

2.5.3. Belirtiler, Bulgular

Over kanserinin erken evrede belirti vermemesi sebebi ile hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı alır. Buna karşın müphem belirti ve bulgular tanıdan aylar önce ortaya çıkabilir ve genellikle hasta tarafından sindirim problemi olarak algılanır. Over kanseri tanısı almış hastalar değerlendirildiğinde, %95'in de tanı anından önce belirti olduğu saptanmıştır. Hastaların %77'sinde abdominal, %70'inde gastrointestinal, %58'inde ağrı, %50'sinde yapısal, %34'ünde üriner ve %26'sında pelvik belirtilere rastlanmıştır. Evre 1-2 olan hastaların % 11'i ve evre 3-4 olan hastaların % 3'ü tanı öncesinde herhangi bir belirti hissetmemiştir[62]. Over kanseri tanısı alan hastalarda belirtilerin, kontrol grubuna göre daha sık, daha şiddetli ve daha kısa süreli olduğu gösterilmiştir[63]. Belirtilerin süresi hastaların % 30'unda 2 aydan kısa, %35 inde 3-6 ay, %20'sinde 7-12 ay ve %15' inde 12 aydan daha uzun olarak saptanmıştır[62].

Over kanseri açısından şüpheli belirtilerle başvuran hastalara dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu hastalar over kanseri bulguları olan adneksiyal kitle, abdominal asit, omental kek sonucu oluşabilecek üst abdomen kitlesi, plevral efüzyon, kasık ve supraklavikular lenf nodu açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

2.5.4 Tarama ve Tanı yöntemleri

Evre IA over kanserinde 5 yıllık yaşam şansı % 87,8 iken, evre IV 'te % 18 düşmektedir[7]. Erken tanı alan hastalarda yaşam süresi daha uzun olmaktadır. Buna karşın over kanserine ait belirti ve bulguların müphem olması nedeni ile hastalar sıklıkla ileri evrede tanı almaktadırlar. Hastaların daha erken tanı alması amacı ile bazı yöntemler kullanılmaktadır. Sık kullanılan tanı ve tarama yöntemleri pelvik

görüntüleme (USG, MR, BT) ve tümör belirteçleridir. Fakat bu yöntemler sadece tanıya yardımcı olmakta, over kanserinde kesin tanı laparotomi ile cerrahi eksplorasyon sonucunda konulmaktadır.

A. Görüntüleme yöntemleri

Şüphelenilen adneksiyal kitlelerin USG ile tanımlanması, hastaların doğru yönetimi açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda postmenapozal hastaların % 21'inde over kisti, %5'inde kompleks over kisti saptanmıştır[64]. Bu saptanan kistlerin over kanseri olma ihtimali düşük olmakla birlikte, yanlış tanı sonucunda anksiyete ve gereksiz cerrahi girişimlere sebep olmaktadır. Granberg ve ark. tarafından adneksiyal kitleler transvajinal USG ile morfolojik özelliklerine göre uniloküler, uniloküler solid, multiloküler, multiloküler solid ve solid olarak sınıflandırılmıştır. Papiller projeksiyonlar sayılarına göre 0 (yok), 1 (0-5), 2 (≥ 5) olarak evrelenmiştir. Bu çalışma sonucunda USG maligniteyi saptama açısından % 82 duyarlı ve %92 özgül olarak bulunmuştur[65]. Bu çalışmadan sonra konu ilgi odağı haline gelmiştir. Adneksiyal kitlelerin USG'deki farklı morfolojik görüntüleri ile malignite arasında ilişkiyi tanımlayan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çeşitliliği önlemek amacı ile International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu persiste over kisti olan 1000 hastayı kapsayan bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonucunda adneksiyal kitleleri morfolojik ve doppler özelliklerine göre tarif etmek amacı ile tanımlar oluşturulmuş, bunların nitel ve nicel olarak nasıl ifade edileceği belirlenmiştir[66]. IOTA grubu daha sonra 1066 hasta ve 1233 adneksiyal kitleyi değerlendirerek yaptığı çalışmada, benign ve malign kitleleri ayırabilecek, klinikte kullanılacak kurallar belirlemeyi hedeflemiştir. Çalışma sonucunda maligniteyi öngören 5 kural belirlenmiştir (M- rules): 1-irregüler solid tümör; 2-assit; 3-en az dört papiller yapı; 4-irregüler, multiloküler, solid tümör ≥ 10 cm; 5-dopplerde yüksek renk içeriği. Bu kuralların malign ve benign kitleleri tanımlamada % 93 duyarlılık ve % 90 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir[67].

Transvajinal USG'nin tek başına veya tümör belirteçleri ile birlikte over kanseri taramasındaki rolü birçok çalışmalarda değerlendirilmiştir. Over kanseri postmenapozal hasta grubunda 1/2500 sıklığında görülmektedir. Over kanseri gibi düşük insidanslı bir kanseri taramak amacı ile kullanılacak toplumsal tarama testi en

az %75 duyarlılığa sahip olmalıdır. Testin %10 pozitif prediktif değere ulaşabilmesi için özgüllüğünün %99,6'dan büyük olması gerekmektedir[68]. Yüksek riskli ve toplum riskine sahip asemptomatik bireylerin transvajinal USG ile değerlendirildiği bir çalışmada, transvajinal USG'nin duyarlılığı %33,3, özgüllüğü %85,8, PPD %6,7 ve NPD %99,6 olarak saptanmıştır. Transvajinal USG ile taramanın erken evre over kanserini saptamada etkili olmadığı sonucuna varılmıştır[69].

USG ile malign veya benign ayrımı yapılamayan adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde pelvik MR kullanılabilir. Sohaib ve ark. tarafından yapılan çalışmada malign kitlelerin ayırımında MR'ın; %96,6 duyarlılığa ve %83,7 özgüllüğe, USG'nin ise %100 duyarlılığa ve %39,5 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. MR istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde USG'ye göre daha özgül bulunmuştur. Bu nedenle klinik olarak düşük malignite riskine sahip olup USG'de kompleks adneksiyal kitle saptanan hastalar MR ile değerlendirilmesi önerilmiştir[70]. Kontrastlı BT incelemesi adneksiyal kitlenin morfolojisi hakkında bilgi verebilir. Over kanserine eşlik edebilecek peritoneal implantlar, omental kitleler ve assit varlığını saptayıp hastalığın yaygınlığı hakkında fikir verebilir[71]. Yapılan çalışmalarda BT malign kitlelerin ayırımında %87,2 duyarlı ve %84 özgül olarak bulunmuştur[72].

B. Tümör belirteçleri

Tümör belirteçleri serumda saptanması halinde kanserin varlığını işaret eden veya hastalığın prognozu hakkında fikir veren moleküller olarak tanımlanabilir. Tümör belirteçleri;

- Maligniteleri tarama
- Tanıya yardımcı olma
- Malignitelerde prognozu tahmin etme
- Tedavinin etkinliğini belirleme
- Cerrahi sonrasında hastaların izleme

amacı ile kullanılmaktadır[73]. Over malignitelerinde de bu doğrultuda tümör belirteçleri kullanılmaktadır. CA-125, CEA (karsinoembriyojenik antijen), AFP (alfa-fetoprotein), hCG (human koryonik gonadotropin), LDH (laktat dehidrogenaz) ve inhibin over malignitelerinde sık kullanılan tümör belirteçleridir[74]. Over kanserinde sık kullanılan tümör belirteçleri Tablo 2.3' te gösterilmiştir.

Tablo 2.3.Over kanserinde tümör belirteçleri[3]

Tümör Histopatolojisi	Tümör Belirteci
Epitelyal Over Kanseri	CA125
Müsinöz Kistadenokarsinom	CEA
Endodermal Sinüs Tümörü	hCG, AFP
Koryokarsinom	hCG
Disgerminom	LDH-1, LDH-2
Granüloza Hücreli Tümör	İnhibin

CA 125

Bast ve ark. 1981 yılında over kanserli hücre kültürleri ile bağlanıp normal doku ile bağlanmayan rat monoklonal antikoru (OC 125) tanımlamıştır. OC 125 antikorunun bağlandığı antijene ise CA 125 adı verilmiştir[75]. CA 125 küçük bir sitoplazmik kuyruk, transmembran alan ve glikolize ekstraselüler yapıdan oluşan büyük bir glikoproteindir[76]. CA 125'i kodlayan gen 2001 yılında klonlanmış, ürünlerinin müsin ailesi proteinlerle benzerlik göstermesi sebebi ile MUC16 adı verilmiştir[77].

İşlevi karmaşıktır fakat sonuç olarak over kanserli hücrelerin malign potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir. Selüler adezyonda, invazyonda ve peritoneal metastazda önemli rol oynamaktadır. İn vitro çalışmalarda CA 125'in

natural killer hücreleri inhibe ederek immunosupresyon yaptığı saptanmıştır[77].

Over kanserine özgül bir tümör belirteci değildir. Birçok normal ve hastalıklı dokuda immünohistokimyasal çalışmalarla varlığı gösterilmiştir. Kadın genital sistemine ait çöломik epitel kaynaklı dokular (endoserviks, endometrium ve fallop tüpleri) ve mezotel hücreleri (plevra, perikard ve periton) varlığı gösterilen dokulardan bazılarıdır. Ayrıca sağlıklı over, akciğer, meme, pankreas, mide ve safra kesesi gibi epitel kökenli dokularda da saptanmıştır[77]. Over kanseri dışında birçok benign (endometriozis, fibroidler, pelvik inflamatuvar hastalık, karaciğer hastalıkları ve tüberküloz) ve malign (gastrointestinal sistem maligniteleri) hastalıkta kan düzeyleri yükselebilir[77, 78]. Ayrıca mens dönemlerinde ve özellikle gebeliğin ilk trimesterinde yükselmektedir[78, 79].

Robert ve ark. tarafından yapılan çalışmada 888 sağlıklı kadının %1'inde ve 101 over kanserli hastanın %82'sinde CA 125 değeri 35 U/ml'nin üzerinde saptanmıştır [74]. Bu çalışmadan sonra birçok laboratuvar tarafından CA 125 için normalin üst sınırı 35 U/ml olarak kabul edilmiştir. Eşik değer 35 U/ml olarak kabul edildiğinde CA 125 malign kitleleri ayırmada %78,7 duyarlı ve %77,9 özgül bulunmuştur[72]. Pelvik kitlesi olan postmenapozal hastalarda CA 125 % 84 duyarlılık ve %92 özgüllük, pre-menapozal hastalarda ise %50 duyarlılık ve %69 özgüllük ile maligniteyi saptamaktadır[80]. Erken evre over kanseri olan premenapozal hastalarda, CA 125 %50 oranında normal seviyelerde kalmaktadır[81]. Premenapozal dönemde CA 125 birçok fizyolojik durum veya benign hastalık varlığında yükselmesi nedeni ile bu hasta grubunda over kanserini saptamada özgüllüğü düşük olmaktadır[80].

Serum CA 125 seviyesi epitelyal over kanserinin histopatolojik tipleri arasında farklılıklar göstermektedir. Seröz kanserlerde %80, müsinöz kanserlerde %69, berrak hücreli kanserlerde %78, endometrioid kanserlerde %75 ve indiferansiye over kanserlerinde %88 oranında yüksek bulunmuştur[82]. Bu durum CA 125'in over kanserinin farklı histopatolojik tiplerinde farklı duyarlılığa sahip olmasına yol açmaktadır.

CA 125 seviyesinin over kanserindeki prognostik değeri birçok çalışma ile gösterilmiştir. İleri evre over kanseri nedeni ile opere edilen 1299 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi öncesinde ölçülen CA 125 değerinin prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. CA 125 seviyesindeki bir kat artışın kanser progresyonunda % 7 artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir[83]. Over kanseri nedeni ile tedavi edilen hastaların izlenmesinde de CA 125 yaygın olarak kullanılmaktadır. Over kanserinde tedaviye yanıtın takibi 3-6 aylık aralarla fizik muayene ve CA 125 ölçümleri ile yapılmaktadır. Artmış CA 125 seviyeleri ikinci bakış cerrahisinde tümör varlığı ile ilişkilidir [7].

Bazı vakalarda CA 125 değerinin, malignitenin klinik olarak tespit edilmesinden yaklaşık bir yıl önce yükseldiği gösterilmiştir[84]. Bu çalışma sonrasında CA 125'in over kanseri taramasında kullanılabileceği yönünde fikir ortaya atılmıştır. Jacobs ve ark. 22000 postmenapozal kadını ortalama 6,76 yıl CA 125 değeri ile taramıştır. Çalışma sonucunda 767 kadında (%3,5) CA 125 değeri yüksek olarak saptanmış, bunların 49'unda (%0,0022) kanser tespit edilmiştir. Özgüllük %97, yedi yıllık takip sonucunda duyarlılık %57 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak testin pozitif prediktif değer (PPD) %3 olarak bulunmuş, etkili bir tarama yöntemi olmadığı belirtilmiştir[85]. Prediktif değeri arttırmak amacı ile CA 125 ve transvajinal USG'yi kombine eden yayınlar yapılmıştır. Skates ve ark. kadınların CA 125 ve transvajinal USG ile değerlendirildiği "risk of ovarian cancer (ROC)" algoritmasını önermiştir. Çalışmanın PPD %19 olarak tespit edilmiştir[86]. Jacobs ve ark. tarafından kistin USG özellikleri, hastanın menapoz durumu ve serum CA 125 seviyesi kullanılarak "risk of malignancy index (RMI)" geliştirilmiştir. Eşik değer olarak 200 kabul edildiğinde RMI, kanser ve benign lezyonları ayırmada %85 duyarlı ve %97 özgül olarak saptanmıştır[11]. Buna karşın konu ile ilgili yakın zamanda tamamlanan geniş bir çalışmada transvajinal USG ve CA 125 yapılan over kanseri taramasının mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir[68].

Over kanseri tanısında duyarlılık ve özgülüğü arttırmak için tümör belirteçlerinin kombine kullanımı denenmiştir. 2008 yılında şüpheli adneksiyal kitle saptanan hastalarda CA125, SMRP, HE4, CA72-4, activin, inhibin, osteopontin, epidermal growth factor (EGFR) ve ERBB2 (Her2) moleküllerinin tümör belirteci

olarak karşılaştırıldığı çalışmada, HE 4'ün over kanserini saptamada en yüksek duyarlılığa (% 76,4) sahip olduğu gösterilmiştir[14]. Tüm bu bilgilere rağmen over kanseri taramasında yaşam süresini ve kalitesini arttıran güvenilir bir tarama yöntemi henüz belirlenememiştir[3].

HE 4

Human epididimis protein 4 ilk olarak distal epididimis epitelinde tanımlanmıştır. Sperm olgunlaşmasında görevli olan bir proteaz inhibitörü olduğu düşünülmüştür[13]. Human epididimis protein 4 iki adet asidik whey proteini (WAP) ve 4 adet disülfid bağ bulunduran 8 sistein rezidüden oluştuğu için WFDC2 olarak da adlandırılır[87]. Proteinin varlığı; erkek genital sistemi, kadın genital sistemi, solunum sistemi epiteli, distal renal tübüller ve tükürük bezi gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Kadın genital sisteminde saptanmasına rağmen normal over epitelinde varlığı gösterilememiştir. Buna karşın epitelyal over kanseri tanısı alan (musinöz adeno karsinom hariç) hastaların overinde saptanmıştır. Over kanseri dışında da bazı malign hastalıklarda (Endometrium, akciğer, meme kanseri ve malign mezotelyoma) immunohistokimyasal çalışmalarla dokularda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir[13]. Doku kültürleri kullanılarak 2011 yılında yapılan çalışmada HE 4'ün over karsinogenezi ve progresyonundaki rolü belirlenmeye çalışılmıştır. HE 4 ekspresyonunun apoptosis ve adezyonu arttırdığı, proliferasyonu ve migrasyonu azalttığı gösterilmiştir[87].

HE 4'ün over kanserlerinde ekspresyonun artmış olması potansiyel bir tümör belirteci olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Hellström ve ark. 2003 yılında ELISA yöntemi ile kanda HE 4 seviyesini belirlemiştir. Yaptıkları çalışmada CA 125 ve HE 4'ün over kanserinin teşhisinde benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu fakat HE 4'ün benign patolojlerde daha az sıklıkla yükseldiğini göstermişlerdir[88]. Moore ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada over kitlelerinin ayırıcı tanısında HE 4 ile beraber CA 125, SMRP, HE 4, CA72-4, aktivin, inhibin, osteopontin, EGFR, ERBB2 değerlendirilmiştir. Özellikle evre I over kanserini saptamada HE 4 en duyarlı tümör belirteci olarak bulunmuştur[14]. Yakın zamanda 9 çalışma ve 1807 kadının değerlendirildiği derlemede HE 4 over kanseri tanısında %83 duyarlı ve %90 özgül bulunmuştur[89]. Kontrol grubu olarak benign pelvik

kitlesi olan hastalar kullanıldığında ise HE 4 over kanseri tanısında %74 duyarlı ve %90 özgül bulunmuştur[89].

Over kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda cerrahın tecrübesi sağ kalımı olumlu yönde etkilemektedir. Buna karşın hastaların yarısından azı operasyonu jinekolojik onkoloji bölümü olan merkezlerde olmaktadır[90]. Bu nedenle pelvik kitlesi olan hastaların ayırıcı tanısının doğru yapılması ve gerekli merkeze yönlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla pelvik kitlesi olan kadınlarda serum HE 4 ve CA 125 düzeyleri birlikte kullanılarak hastaları over kanseri açısından düşük riskli veya yüksek riskli olarak ayırmayı hedefleyen Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) geliştirilmiştir. Bu algoritmanın over kanserli hastaları %93,8'ini başarı ile yüksek riskli olarak sınıflandırdığı gösterilmiştir[91].ROMA postmenapozal hasta grubunda over kanserini %92,3 duyarlılık ve %75 özgüllükle saptayabilmiştir. Premenapozal hasta grubunda ise duyarlılığı %76,5 ve özgüllüğü %74,5 olarak bulunmuştur[91]. Premenapozal hastalarda ROMA ile CA125 karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahip oldukları fakat ROMA'nın daha özgül olduğu saptanmıştır[92]. Pelvik kitlesi olan kadınlarda ROMA ve RMI değerlendiren çalışmalarda her iki testin de over kanserini ayırmada benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. RMI hesaplanırken yapan hekimin tecrübesine bağlı olarak değişebilecek USG skorunda kullanılmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde ROMA duyarlılık ve özgüllüklerinin benzer olmasına karşın yaygın kullanıma RMI'ye göre daha uygun bir yöntem olarak görülmektedir[92].

Over kanserinde HE 4 ekspresyonu belli histolojik alt tiplerle kısıtlıdır. Seröz over kanserlerinin %93'ünde, endomeroid over kanserlerinin %100'ünde, berrak hücreli over kanserlerinin % 50'sinde tümör dokusunda HE 4 eksprese edilmektedir. Müsinöz over kanseri olan olgularda ise tümör dokusunda bulunmamaktadır[93].

Endometriozis olgularında CA 125'in yükseldiği bilinmektedir. Bu durum özellikle hastalığın sık görüldüğü premenapozal hastalarda CA 125'in tümör belirteci olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Moore ve ark. tarafından yapılan çalışmada HE 4 endometriozis saptanan hastaların % 3'ünde, CA 125 ise % 67'sinde yüksek bulunmuştur[94]. Pelvik abse, seröz kistadenom ve seröz kistadenofibrom CA 125'in yükselip, HE 4'ün sıklıkla normal kaldığı diğer pelvik kitlelerdir[94]. HE 4'ün, CA

125'in aksine menstürel siklus evresinden ve hormonal ilaç kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir[95].

2.5.5 Evreleme ve Tedavi

Over kanseri şüphesi olan hastalara tanısal laparotomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Over kanseri evrelemesi FIGO sistemine göre yapılmaktadır [96]. Doğru evreleme tedaviyi planlama ve prognoz belirleme açısından önemlidir [97]. Evrelendirme laparotomisinde vertikal insizyon kanserli dokunun rahat çıkarılması ve geniş bir görüşe izin vererek, rahat cerrahi yapılmasını sağladığı için tercih edilir. Varsa asit sıvısından örnek alınmalı, asit yoksa diafragma altı, parakolik ve pelvik bölgeden yıkama yapılarak sitolojik inceleme için örnek alınır. Omentum normal görünmesine karşın mikroskopik metastazlar gözönüne alınarak total omentektomi yapılır. Fertilitenin korunması istenen, erken evre vakalarda, normal görünümdeki over de biyopsi almak şartıyla bırakılabilse de, genel yaklaşım çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber her iki over ve uterusun çıkarılmasıdır. Evreleme sırasında tüm şüpheli peritoneal yüzeylerden ve adezyonlardan biyopsi alınmalı ve tüm vakalarda retroperitoneal lenf nodları diseke edilmelidir[98].

Tablo 2.4. Over kanseri FIGO evrelemesi [41]

FIGO	
Evreleme	Tanımlama
Evre I	Tümör tek overde veya her iki overde sınırlı
IA	Tek overde sınırlı tümör tutulumu, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IB	Her iki overde sınırlı tümör tutulumu, kapsül intakt, over yüzeyinde tümör yok, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IC	Tek veya her iki overde sınırlı tümör ve bunlardan herhangi biriyle beraber; kapsül rüptüre, over yüzeyinde tümör var, peritoneal sitolojide malign hücre var.
Evre II	Tek veya her iki over tutulumu, pelvik yayılım mevcut

Tablo 2.4. “Devam” Over kanseri FIGO evrelemesi

IIA	Uterus ve/veya tüplerde tutulum ve/veya implant, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IIB	Diğer pelvik dokularda tutulum ve/veya implant, peritoneal sitolojide malign hücre yok
IIC	IIA veya IIB tümör yayılımı, peritoneal sitolojide malign hücre var
Evre III	Pelvis dışı mikroskopik olarak doğrulanmış peritoneal metastaz ile giden ve tek veya her iki overde tümör tutulumu
IIIA	Pelvis dışında mikroskopik peritoneal tutulum
IIIB	En büyük çapı 2cm veya daha az olan makroskopik peritoneal tutulum
IIIC	En büyük çapı 2cm’den daha fazla olan makroskopik peritoneal metastaz ve/veya rejyonel lenf nodu metastazı
Evre IV	Uzak metastaz (peritoneal metastazlar hariç)
Karaciğer kapsül metastazı evre III, karaciğer parankim metastazı evre IV, plevral effüzyonda evre IV idi.	

Evre I epitelyal over kanserinin tedavisi cerrahidir. Hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Fertilite isteği olan hastalarda, belli koşullara dikkat edilerek unilateral salpingo-ooferektomi yapılabilir. Evre IC veya Evre I grade 3 olan hastalara adjuvan kemoterapi verilmelidir.

Tablo 2.5.Over kanserinde FIGO evrelerine göre 5 yıllık sağ kalım [3]

Evre I	% 70-90
Evre II	% 40-60
Evre III	% 10-17
Evre IV	% 4-6
Toplam	% 30-40

İleri evre over kanserinde primer tümör ve metastazları mümkün olduğu kadar cerrahi olarak çıkarılmalıdır[99, 100]. Bu cerrahi yaklaşım sitoredüksiyon veya debulking olarak adlandırılır. Operasyon total abdominal histerektomi ve bilateral salfingo-ooferektomi, omentektomi ve metastatik lezyonların peritoneal yüzeylerden rezeksiyonunu içerir. Büyük kitlelerin çıkarılması assit varlığını azaltır, tümörün kemoterapi ve radyoterapiye hassasiyetini artırır. Cerrahi sonrasında rezidüel tümör hacmi 1,5 cm kalan hastalarda yaşam süreleri daha uzundur[100]. Sitokredüktif cerrahide her % 10'luk artış hastanın sağkalımını % 5,5 arttırmaktadır[101].

İleri evre over kanseri olan hastalarda sadece cerrahi ile yeterli tedavi sağlanamaz. Bu nedenle ileri evre over kanserlerinde cerrahiye ek olarak kemoterapi uygulamak standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Tercih edilen kemoterapi rejimi paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur[102]. Üç hafta aralarla 6 siklus verilmesi önerilir. Anjiogenez inhibitörü olan bevacizumab standart tedaviye eklendiğinde sağkalımı arttırdığı saptanmıştır[103]. Yakın zamanda yapılan çalışmada intrperitoneal sisplatin, intravenöz sisplatin ve paklitaksel kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur[104]. Sık kullanılan kemoterapatik ajanlardan platin grubu sıklıkla gastrointestinal yan etkiler, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksiteye yol açmaktadır.

Kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra nüks saptanan hastalara sekonder sitoredüksiyon önerilebilir. Rekürren over kanserinde, eğer platin duyarlı ise tekrar platin türevi kemoterapatik ajanlar verilmelidir[105]. Platin dirençli hastalarda Topetekan, gemstabin, vinorelbin, lipozomal doksorubisin, ve oral etoposid kullanılabilir[41]. Bu hastalarda radyoterapinin rolü tartışmalıdır.

2.6. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

2.6.1. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli rol oynar. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir[106].

İlk kez 1860'da Zimmerman, 1865'de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878'de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya konmuştur. İlk önceleri cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882'de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır[107].

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nükleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir [108]. Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA₂ sentezine öncülük edecek subsratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α-granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β-tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur[109].

2.6.2. Hemostaz

Hemostaz kazaya uğramış damardan meydana gelen kanamanın durdurulması için başlatılan fizyolojik olaylar sürecidir. Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), Von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin glikoprotein Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit

yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP'lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotonin'dir[110]. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelial vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır[110]. Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde birçok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve platelet aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır [110].

Bir damarın kazaya uğraması sonucu endotelial butunluk bozulur. Hasara uğrayan endotel membranı fosfolipidlerinden arakidonik asit yoluyla tromboxan A₂, prostoglandin, prostosiklin ve doku plazminojen aktivatoru salınır. Subendotelial dokudan da von Willebrand faktörü, kollajen, doku faktörü ve doku plazminojen aktivatoru salınır. Tüm bu mediatorler etkisiyle kanamayı durdurmak için vasokonstriksiyon, trombosit kümelenmesi, fibrin oluşumu ile pıhtı tıkaçı oluşması sağlanır. Bir damarın kazaya uğraması sonucu damarsal faktörler, plazma faktörleri ve trombositlerin oluşturduğu bu süreç sonucunda trombus oluşumu ve daha sonra fibrin ve kan elemanlarının devreye girmesiyle sağlam pıhtı tıkaçı oluşumu sağlanmaktadır. Bu kompleks fizyolojik olaylar esnasında trombusu sınırlı tutmak, normal kan dolaşımının sağlıklı devamı için aşırı pıhtı oluşumunu engellemek ve pıhtıyı lezyon bölgesiyle sınırlı tutmak için karşıt faktörler de devreye girer. Bu pıhtı oluşumu ve fizyolojik fibrinolitik mekanizmaların karşılıklı dengesi ile kanın damar dışına çıkmadan normal kan dolaşımının devamını sağlayan bu mekanizmaların tümüne hemostaz denir. Bu dengenin bozulmasıyla tromboza eğilim veya hemorajik diatez oluşur. Tromboza eğilim sonucu DİC, iskemik kalp hastalıkları, inmeler en önemli komplikasyonlardır. Özellikle aterosklerotik zeminlerde daha büyük damar lezyonlarına yol açtıkları bilinir.

2.6.3. Tromboz

Trombozis, vasküler yatak içerisinde kan elemanlarından oluşan anormal bir kitlenin pıhtı oluşturmalarıdır. Tromboziste vasküler faktörler, kan akımında anomaliler ve kanda meydana gelen bozukluklar patogeneizde rol oynarlar [111].

Arteryel trombozis arterioskleroz gibi endotelial hasar meydana getiren hastalıklarla birlikte görülür. Venöz tromboz ise venlerin erozyonu veya travması sonucu olabildiği gibi daha çok kanın pıhtılaşma mekanizmasında meydana gelen bozukluklar sonucu oluşur [111, 112]. Arteryel tromboziste tromboz hızlı kan akımının devam ettiği bir damarda olmaktadır. Pıhtı damar duvarına sıkıca yapışmış bir trombosit kitlesi ve az miktarda fibrin, eritrosit ve lökosit ihtiva eder. Bu pıhtıya beyaz pıhtı denir. Venöz trombozis ise kan akımının nispeten yavaş olduğu damarlarda oluşur. Pıhtı büyük miktarda fibrin ve eritrositten oluşur. Bu pıhtıya da kırmızı pıhtı denir. Venöz tromboziste stazın çok önemli bir rolü olup, staz muhtemelen aktive edilmiş plazma faktörlerinin dolaşımdan alınması geciktirmektedir. [112]

Aktive trombositler hemostatik pıhtı formasyonunu başlatır ve koagülasyon aktivasyonu için iskelet oluşturur. Trombositler vasküler subendotelin açığa çıkması, aterom gibi anormal yüzeyler ve fibrin birikimi gibi stimuluslarla aktive olurlar. Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir [113]. Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salınmasına neden olur. Büyük olasılıkla bu mekanizma aterogeneizde rol oynamaktadır. Enflamasyon, tromboz, hemostaz gibi birçok fizyolojik ve patolojik yolda trombositler aktif rol oynar. Bu yüzden trombositler ve onunla ilgili parametreler, literatürde çokça rastlandığı üzere çeşitli alanlarda çalışılmış ve değerli sonuçlar elde edilmiştir. Myokard infarktüsü, iskemik inme,

gestasyonel diyabet, Tip 2 DM, aterosklerotik zemindeki hastalıklar bunlardan sadece birkaçıdır.

2.6.4. Ortalama Trombosit Hacmi Fizyolojisi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden beri otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir [114]. Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir[115]. Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, OTH olarak ölçülür[116]. Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL)[116].

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın heterojenite gösterirler [117, 118]. Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksektir [115]. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sıklusdan etkilenmez [114-116]).

Artmış OTH, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler [117]. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretimi bozulduğu hallerde azalır [114, 118]. Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile ilişkilidir. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler [118]. Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte [115, 119]

OTH, platelet boyutlarını en doğru gösteren belirteçtir ve platelet fonksiyonunun markerı olarak düşünülmektedir. OTH yüksekliği, tromboz eğiliminde artan, protrombotik faktör tromboksan a₂'nin fazlalığına tepki olarak trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla OTH artar [120, 121]. Gebelik haftası ilerledikçe platelet sayısı azalırken OTH değişmez. Platelet fonksiyonunda OTH, platelet sayısından daha değerlidir [122]. Obstetride artmış OTH ve platelet agregasyonu preeklampsi, diabetes mellitus ve IUGR 'ın öncülü olarak nitelendirilmektedir [123, 124]. OTH daha büyük gebelik haftalarında anormal

doppler sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir [125]. Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir [126].

2.6.5. Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir [115]. EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar [127, 128]. Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır [116, 129, 130] Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar [116]. En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir [130].

Otomatik makinalarda tam kan sayımı yapılırken, antikoagulan olarak EDTA kullanılmaktadır. Thompson ve arkadaşları OTH ölçümüne antikoagulanların etkisini incelediği çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında trombosit hacimlerinde önemli değişiklikler fark etmişler ve zamanla trombositlerde şişmenin olduğunu normal OTH değerleri 4,5-8,5 fL iken, EDTA kullanıldığında bu değerlerin 7- 13fL 'ye kadar çıkabildiğini ve bunun 24 saate kadar devam ettiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Threatte ve arkadaşlarıda çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında OTH 'deki artışı %30 olarak tespit etmişler ve 37 derecede sitratlı kan alımını önermişlerdir. [116, 119, 131] Daha sonraki çalışmalarda kan alımı sonrası trombositlerdeki şişmenin ilk dakikalarda maksimum olduğu ancak örneklerin 1-2 saat bekletilmesiyle OTH'deki değişmelerin en az olacağı bildirilmiştir[129, 130]

2.6.6. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, OTH artar. Artmış OTH idiopatik

trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış OTH, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış OTH, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. OTH, kronik böbrek yetmezliğinde üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise OTH normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur [114].

Ortalama trombosit haçminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4, β -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları OTH ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve β -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası OTH arttıkça ATP ve β -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit haçmi de artmaktadır [117]. Böylelikle OTH tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilir [116, 132]

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısal önemi arz edebilir. Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir [117]. Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler [114, 116, 133]. Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda OTH artışı olduğu gösterilmiştir [114, 116, 126].

Vasküler hastalıklarda:

Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır. [114, 116, 118, 130, 134] ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik TXA₂, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler [115, 117, 118]. Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve

granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir[117].

Akut koroner sendromda:

Akut myokard infarktüsü sırasında OTH artmıştır [115, 118, 130]. Artmış OTH akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür [135, 136]. Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır [118]. Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir [130, 133]. OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH'nin artışı reinfarkt riskini artırır. [114, 127, 137, 138] Kararsız anjinada da OTH yüksektir ve bu trombus oluşumunu gösterdiğinden acil anjioplasti yapılmalıdır. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile OTH düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur [139].

Sigara içiminde:

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve aterosklerozu olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur [134].

Gebelikte:

OTH, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda OTH'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında OTH sabittir. [114, 116, 127, 140]

Hipertansiyonda:

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler [141, 142]. Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır[116].

Hiperlipidemi:

Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tip IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır. [143-145]

Serebrovasküler atakda:

Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır [116, 127]. OTH 'de her 1fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur [114]. OTH, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır, 45 günde normale döner [146].

Diyabetes mellitusta:

Diyabetes mellitusta büyük trombositler mevcuttur. Megatrombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler komplikasyonlardan sorumludur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusta OTH değişmez. Diyabetes mellitusta hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar [116, 127]. Diyabetik hastalarda OTH'nin

normal populasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur. [114, 147] Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların OTH seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla OTH arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır[133, 147]. Çalışmalarda, diyabetes mellitusta olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok OTH'deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir. [148] Komplike olmuş veya vasküler komplikasyonsuz diyabetes mellitusta OTH yüksek bulunmuş [126, 149] ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile OTH arasında korelasyon gösterilememiştir. [126, 134]

Egzersiz:

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer. [114]

Kullanılan ilaçların OTH'ye etkileri:

Artmış OTH, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan OTH'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların OTH üzerindeki etkileri açıklanamamıştır.

2.7. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır [150-153]. Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz,

asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar[154-157]. İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eflilik eder. Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Periferik kanda NLO, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. NLO'nin de pek çok kanser türünde prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. NLO'nin solid tümörlerin klinik sonuçları üzerine olan prognostik değerini inceleyen bir meta analiz, yüksek NLO değerlerinin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir.

Hipertansiyon, diabetes mellitus, metabolik sendrom, sol ventriküler disfonksiyon, akut koroner sendrom, kalp kapak hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, renal ve hepatik disfonksiyon, malignite, lokal veya sistemik enfeksiyon, 3 ay öncesine kadar geçirilmiş enfeksiyon, enflamatuvar hastalıklar ve enflamasyon için yapılan medikal tedavi esnasında NLO etkilenmektedir.

NLO gibi, platelet/lenfosit oranı (PLO) da inflamasyon belirteci olarak önerilen lökosit indeksleri arasında yer alır [158]. PLO over kanseri, kolorektal kanser, meme kanseri küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi hastalıklarda kolay erişilebilen ve güvenilir bir prognostik faktör olarak tanımlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Ağustos 2012 tarihinden Ocak 2017'ye kadar geçen süre içinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Bilim Dalı'nda pelvik kitle ön tanısı ile cerrahi tedavi yapılan ve kesin tanısı histopatolojik değerlendirme sonrası doğrulanan 361 olgu dahil edildi ve araştırma için Üniversite Etik Kurulu'ndan 30/03/2017 tarih ve 45425468-13 karar sayısı ile izin alındı.

Hastalara ait bilgiler, hasta dosyaları ve ameliyat defterinden edinilip, retrospektif olarak değerlendirildi. Bu incelemelerde hasta yaşı, paritesi, gravida, preoperatif lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, OTH, postoperatif lökosit, lenfosit, nötrofil, platelet, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, OTH ve CA125 kayıt edildi. Hastalara preoperatif değerlendirmenin ardından frozen laparotomi yapıldı. Vertikal orta hat insizyonunun tercih edildiği ilk girişimde asit sıvısından, asit olmayan vakalarda ise yıkama yapılarak elde edilen sıvıdan sitolojik inceleme için örnek alındı. Belirlenen kitleler ve tüm intraperitoneal yapılar detaylı olarak inspeksiyon ve palpasyonla incelendi. Malign neoplazm şüphesi olan tüm kitleler rüptüre edilmeden eksize edilip frozen histopatolojik incelemeye gönderildi. Frozen inceleme sonucunda malign saptanan olgularda diafragma alt yüzleri, karaciğer yüzeyi, ince ve kalın barsak tüm intraabdominal organlar palpe edilerek şüpheli alanlardan biyopsi alındı. Her iki over, tüpler, uterus ve omentum çıkarılabilen tümör dokusu ile beraber çıkarıldı. Retroperitoneal pelvik ve paraaortik lenf nodları disseke edildi. Yaygın tümörü olan vakalarda optimal sitoredüksiyon amacıyla, mümkün olduğunca fazla tümör dokusu eksize edilmeye çalışıldı. Operasyon sonrası spesmenler üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı'na değerlendirildi. Patoloji raporları FIGO evrelendirilmesine göre değerlendirildi ve elde edilen tüm veriler SPSS 24.0 kullanılarak bilgisayara kayıt edildi.

İstatistiksel hesaplama ve karşılaştırmalarda Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 24.0 kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İstatistiklerde Pearson exact ki-kare, Pearson ki-

kare, Continuity correction ki-kare ve Fisher exact ki-kare testleri kullanıldı. Parametrik testlerden bağımsız örneklerde t testi, parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi ve Man Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca parametrik olmayan Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 361 hastadan elde edilen veriler Tablo 4.1.'de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Pelvik kitle nedenli opere edilen hastaların yaş, kitle boyutu ve CA 125 verileri

Parametre	N	En küçük	En büyük	Ortalama	Std. Sapma
Yaş (yıl)	361	16	82	52,10	11,92
Sağ over (cm)	224	2	45	9,44	6,58
Sol over (cm)	210	2	30	9,65	6,19
CA125 (IU/mL)	361	3	13411	334,05	1290,38

Tanımlayıcı istatistik tablosunda değişkenlerin birim sayısı, en küçük değer, en büyük değer, ortalama ve standart sapmaları yer almaktadır.

Yaş değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük yaşı 16, en büyük yaşı 82 olarak görülmektedir, ortalama yaş 52,10 yıldır ve standart sapma \pm 11,92 olarak hesaplandı.

Sağ over değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların 224'ünde sağ overinde kist saptanmıştır. En küçük kist boyutu 2 cm, en büyük kist 45 cm olarak görülmektedir. Bu kistlerin ortalama büyüklüğü 9,44 cm olup standart sapması \pm 6,57 cm'dir.

Sol over değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların 210'unda sol overinde kist saptanmıştır. En küçük kist boyutu 2 cm, en büyük kist 30 cm olarak görülmektedir. Bu kistlerin ortalama büyüklüğü 9,65 cm olup standart sapması \pm 6,18 cm'dir.

CA125 değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük CA125 değeri 3 IU/mL, en büyük CA125 değeri 13411 IU/mL olarak görülmektedir, ortalama CA125 334,05 IU/mL'dir ve standart sapma \pm 1290,38 IU/mL olarak hesaplandı.

Tablo 4.2. Pelvik kitle nedenli opere edilen hastaların hematolojik sunumu

Parametre	Preoperatif Ortalama±SD (min-max)	Postoperatif Ortalama±SD (min-max)
OTH (fl)	8,42±1,03 (5,5-12,6)	8,48±1,01 (6,5-13,8)
Nötrofil (10^3 /ul)	4,88±2,10 (1,4-17,3)	9,68±3,71 (2,5-26)
Lenfosit (10^3 /ul)	1,98±0,68 (0,5-4,6)	1,39±0,68 (0,3-4,5)
Platelet (10^3 /ul)	284950,14±92545,14 (84000-773000)	254069,25±85504,99 (66000-704000)
Lökosit (10^3 /ul)	7,56±2,32 (2,7-21,1)	11,86±3,83 (3,7-27,3)
NLO	2,83±2,02 (0,46-19,14)	9,17±7,14 (0,80-52)
PLO	162955,29±90795,79 (48709,68-754000)	230246,07±90795,79 (36222,22-1165000)

Preoperatif OTH değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük OTH değeri 5,5 fl, en büyük OTH 12,6 fl olarak görülmektedir, ortalama preoperatif OTH değeri 8,42 fl'dir ve standart sapma $\pm 1,03$ fl'dir.

Postoperatif OTH değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük OTH değeri 6,5 fl, en büyük OTH 13,8 fl olarak görülmektedir, ortalama postoperatif OTH değeri 8,48 fl'dir ve standart sapma ± 1 fl'dir.

Preoperatif nötrofil değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük nötrofil değeri $1,4 \cdot 10^3$ /ul, en büyük nötrofil $17,3 \cdot 10^3$ /ul olarak görülmektedir, ortalama preoperatif nötrofil değeri $4,88 \cdot 10^3$ /ul'dir ve standart sapma $\pm 2,10 \cdot 10^3$ /ul'dir.

Postoperatif nötrofil değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük nötrofil değeri $2,5 \cdot 10^3$ /ul, en büyük nötrofil $26 \cdot 10^3$ /ul olarak görülmektedir, ortalama postoperatif nötrofil değeri $9,68 \cdot 10^3$ /ul'dir ve standart sapma $\pm 3,71 \cdot 10^3$ /ul'dir.

Preoperatif lenfosit değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük lenfosit değeri $0,5 \cdot 10^3$ /ul, en büyük lenfosit $4,6 \cdot 10^3$ /ul olarak görülmektedir,

ortalama preoperatif lenfosit değeri $1,97 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 0,68 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir

Postoperatif lenfosit değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük lenfosit değeri $0,3 \cdot 10^3/\text{ul}$, en büyük lenfosit $4,5 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak görölmektedir, ortalama postoperatif lenfosit değeri $1,38 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 0,68 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir

Preoperatif platelet değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük platelet değeri $84000 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir, en büyük platelet $773000 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak görölmektedir, ortalama preoperatif platelet değeri $284950,14 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 92545,59 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir.

Postoperatif platelet değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük platelet değeri $66000 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir, en büyük platelet $704000 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak görölmektedir, ortalama postoperatif platelet değeri $254069,25 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 85504,99 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir.

Preoperatif lökosit değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük lökosit değeri $2,7 \cdot 10^3/\text{ul}$, en büyük lökosit $21,1 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak görölmektedir, ortalama preoperatif lökosit değeri $7,563 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 2,3194$ 'tür.

Postoperatif lökosit değişkenini göz önüne alırsak gözlemlenen hastaların en küçük lökosit değeri $3,7 \cdot 10^3/\text{ul}$, en büyük lökosit $27,3 \cdot 10^3/\text{ul}$ olarak görölmektedir, ortalama postoperatif lökosit değeri $11,864 \cdot 10^3/\text{ul}$ 'dir ve standart sapma $\pm 3,8335$ 'tir.

Preoperatif nötrofil lenfosit oranını göz önüne alırsak en küçük NLO $0,46$, en büyük NLO $19,14$ olarak görölmektedir, ortalama NLO değeri $2,83$ 'tür ve standart sapma $\pm 2,02$ 'dir.

Postoperatif nötrofil lenfosit oranını göz önüne alırsak en küçük NLO $0,80$, en büyük NLO 52 olarak görölmektedir, ortalama NLO değeri $9,17$ 'tür ve standart sapma $\pm 7,14$ 'tür.

Preoperatif platelet lenfosit oranını göz önüne alırsak en küçük PLO $48709,68$, en büyük PLO 754000 olarak görölmektedir, ortalama PLO değeri $162955,29$ 'dur ve standart sapma $\pm 90795,79$ 'dur.

Postoperatif platelet lenfosit oranını göz önüne alırsak en küçük PLO 36222,22, en büyük PLO 1165000 olarak görülmektedir, ortalama PLO değeri 230246,07'dir ve standart sapma $\pm 154677,83$ 'tür.

En büyük değer ve en küçük değer arasındaki farkın yüksek olduğu değişken preoperatif platelet sayısındaki değişkenindedir bu nedenle standart sapma oldukça yüksek görülmektedir. En küçük fark ise postoperatif lenfosit sayımında görülmektedir.

Tablo 4.3. Eksize edilen kitlelerin postoperatif kesin histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre dağılımı

Histopatolojik tanı	Sayı	Yüzde
Malign neoplazmlar	133	36,8
• Adenokarsinom metastazı	10	2,8
• Clear cell over karsinom	7	1,9
• Endometrioid over karsinom	21	5,8
• Granüloza hücreli tümör	5	1,4
• Karsinosarkom	1	0,3
• Krukenberg tümör	3	0,8
• Leiomyosarkom	2	0,6
• Malign mezenkimal tümör	2	0,6
• Malign mezotelyoma	1	0,3
• Matür kistik teratom zemininde gelişmiş skuamoz hücreli karsinom	1	0,3
• MMT+ basit kist	1	0,3
• Müsinöz adenokarsinom	6	1,7
• Seröz adenokarsinom	73	20,2
Borderline neoplazmlar	27	7,5
• Atipik prolifer borderline seröz tümör	13	3,6
• Clear cell borderline tümör	2	0,6
• Atipik prolifer borderline müsinöz tümör	12	3,3
Fonksiyonel kistler	16	4,5
• Corpus albicans	1	0,3
• Corpus hemorajikum	6	1,7
• Corpus luteum	9	2,5

Tablo 4.3. “Devam” Eksize edilen kitlelerin postoperatif kesin histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre dağılımı 42

Endometriotik kistler	33	9,1
• Endometrioma	33	9,1
Enfeksiyon kitleler	9	2,5
• Abse	9	2,5
Malign olmayan diğer kitle ve neoplazmlar	161	39,8
• Basit kist	48	13,3
• Benign brenner tümör	2	0,6
• Fibrom	25	6,9
• Matür kistik teratom	15	4,2
• Müsinöz kistadenom	26	7,2
• Myoma uteri	8	2,2
• Rete ovarii kisti	4	1,1
• Seröz kistadenofibrom	2	0,6
• Sklerozan stromal tümör	2	0,6
• Struma ovarii	1	0,3
• Tekoma	10	2,8

Bu tabloda hastaların postoperatif tanıların görülme sıklığı ve yüzdeleri verilmiştir. En sık görülen tanı seröz karsinom olarak gelmiştir 73 hastada görülmüştür ve hastaların %20,2'sinde izlenmiştir.

Tablo 4.4. Pelvik kitlelerin postoperatif kesin histopatolojik tanılarına göre üst gruplar halinde dağılımı

Üst grup	Sıklığı	Yüzde
Malign neoplazi	133	55,7
Borderline neoplazi	27	36,8
Malign neoplazi olmayan kitleler	201	7,5
Toplam	361	100

Malign neoplazi olmayan kitleler 361 hastanın 201 tanesinde izlenmiş olup benign hastalık izlenme oranı %55,7 olarak hesaplanmıştır. Malign neoplazik kitleler

361 hastanın 133 tanesinde izlenmiş olup malign neoplazi izlenme oranı %36,8 olarak hesaplanmıştır. Borderline neoplazik kitleler 361 hastanın 27 tanesinde izlenmiş olup borderline neoplazi izlenme oranı %7,5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. Hastaların gravidalarına göre ayırımı

Gravida	Sıklık	Yüzde
0	43	11,9
1	25	6,9
2	77	21,3
3	85	23,5
4	47	13
5	29	8
6	18	5
7	12	3,3
8	9	2,5
9	5	1,4
10	5	1,4
11	3	0,8
12	1	0,3
14	1	0,3
20	1	0,3
Toplam	361	100

Hiç gebeliği olmayan 43 hasta olup tüm hastalar içinde %11,9 olarak hesaplanmıştır. Ortalama 3 kez gebe kalmış olan hastalar izlenmiştir. Bu hastalar 85 tane olup %23,5'ini kapsamaktadır. En fazla 20 kez gebe kalan tek hasta vardır ve %0,3'ünü kapsamaktadır.

Tablo 4.6. Hastaların gravidalarının üst gruplara göre sayıları ve yüzdeleri

Gravida	Sonuç			Toplam
	Malign olmayan kitleler (n, %)	Malign (n, %)	Borderline (n, %)	
0	21, %48,8	16, %37,2	6, %14	43, %100
1	15, %60	10, %40	0, %0	25, %100
2	51, %66,2	20, %26	6, %7,6	77, %100
3	53, %62,4	26, %30,6	6, %7,1	85, %100
4	21, %44,7	23, %48,9	3, %6,4	47, %100
5	17, %58,6	8, %27,6	4, %13,8	29, %100
6	8, %44,4	9, %50	1, %5,6	18, %100
7	5, %41,7	6, %50	1, %8,3	12, %100
8	3, %33,3	6, %66,7	0, %0	9, %100
9	3, %60	2, %40	0, %0	5, %100
10	1, %20	4, %80	0, %0	5, %100
11	1, %33,3	2, %66,7	0, %0	3, %100
12	0, %0	1, %100	0, %0	1, %100
14	1, %100	0, %0	0, %0	1, %100
20	1, %100	0, %0	0, %0	1, %100
Toplam	201, %55,7	133, %36,8	27, %7,5	361, %100

Tablo 4.7. Hastaların paritelerine göre ayrımı

Parite	Sıklık	Yüzde
0	44	12,2
1	43	11,9
2	131	36,3
3	70	19,4
4	26	7,2
5	23	6,4
6	7	1,9
7	7	1,9
8	3	0,8
9	2	0,6
10	3	0,8
12	2	0,6
Toplam	361	100

Hiç çocuk sahibi olamayan hasta sayısı 44 kişidir ve bu hastaların %12,2'ünü oluşturmaktadır. Ortalama 2 pariteye sahip olan hasta grubu mevcuttur ve 131 hasta vardır, bu hastalar hasta grubunun %36,3'ünü kapsamaktadır. 12 paritesi olan 2 hasta vardır ve bu hastaların %0,6'sını kapsamaktadır.

Tablo 4.8. Hastaların paritelerinin üst gruplara göre sayıları ve yüzdeleri

Parite	Sonuç			Toplam
	Malign olmayan kitleler (n, %)	Malign (n, %)	Borderline (n, %)	
0	22, %50	16, %36,4	6, %13,6	44, %100
1	23, %53,5	20, %46,5	0, %0	43, %100
2	82, %62,6	36, %27,5	13, %7,6	131, %100
3	42, %60	23, %32,9	5, %7,1	70, %100
4	10, %38,5	13, %50	3, %6,4	26, %100
5	10, %43,5	13, %56,6	0, %0	23, %100
6	3, %42,9	4, %57,1	0, %0	7, %100
7	4, %57,1	3, %42,9	0, %0	7, %100
8	1, %33,3	2, %66,7	0, %0	3, %100
9	2, %100	0, %0	0, %0	2, %100
10	1, %33,3	2, %66,7	0, %0	3, %100
12	1, %50	1, %50	0, %0	2, %100
Toplam	201, %55,7	133, %36,8	27, %7,5	361, %100

Tablo 4.9. Hastalardan preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen üst gruplara göre elde edilen verilerin ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerleri

Parametre	Malign neoplazi olmayan kitleler (n=201) Ort.±SD (min-max)	Borderline neoplazi (n=27) Ort.±SD (min-max)	Malign neoplazi (n=133) Ort.±SD (min-max)
Yaş	50,28±11,49 (16-82)	50,78±13,66 (27-79)	55,12±11,67 (20-74)
Preoperatif OTH	8,74±0,96 (6,9-12,6)	8,40±0,85 (7-10,3)	7,95±1,01 (5,5-11,6)
Postoperatif OTH	8,54±1 (6,5-13,8)	8,12±0,82 (6,7-9,9)	8,47±1,04 (6,7-12,9)
CA 125	68,48±209,19 (4-2064)	90,63±169,83 (6-871)	784,81±2035,90 (3-13411)
Preoperatif nötrofil	4,81±1,98 (1,4-17,3)	4,68±1,81 (2,2-11,1)	5,02±2,33 (1,5-14,7)
Postoperatif nötrofil	9,42±3,44 (2,5-22,4)	10,29±3 (5-16,7)	9,95±4,19 (2,8-26)
Preoperatif lenfosit	2,10±0,68 (0,7-4,6)	2,10±0,64 (1,3-3,5)	1,77±0,64 (0,5-3,5)
Postoperatif lenfosit	1,49±0,66 (0,4-4,4)	1,45±0,90 (0,3-4,5)	1,22±0,63 (0,3-3,8)
Preoperatif platelet	269855,72±75924,86 (84000-625000)	274888,89±92447,63 (121000-521000)	309804,51±109318,51 (114000-773000)
Postoperatif platelet	242766,17±71713,32 (66000-572000)	245518,52±86191,37 (113000-487000)	272887,22±100586,66 (112000-704000)
Preoperatif lökosit	7,62±2,26 (2,7-21,1)	7,44±2,17 (4,2-14,1)	7,51±2,45 (2,7-16,6)
Postoperatif lökosit	11,75±3,51 (3,7-25,2)	12,37±2,80 (8,1-18,4)	11,93±4,45 (4,1-27,3)
Preoperatif NLO	2,53±1,48 (0,59-12,56)	2,35±1,02 (1,29-5,55)	3,37±2,67 (0,46-19,14)
Postoperatif NLO	7,97±5,58 (0,80-33,80)	10,60±8,96 (1,92-42)	10,70±8,43 (1,15-52)
Preoperatif PLO	140604,09±59164,68 (48709,68-466666,67)	138953,67±59843,35 (72413,79-358461,54)	201606,69±118702,89 (59032,26-754000)

Tablo 4.9. “Devam” Hastalardan preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen üst gruplara göre elde edilen verilerin ortalama, standart sapma, en küçük ve en büyük değerleri

Postoperatif PLO	194484,44±107098,57 (36590,91-817142,86)	226735,73±145644,11 (36222,22-646666,67)	285004,47±196780,09 (53421,05-1165000)
Sağ over (n=224)	8,23±6,02 (2-45) (n=118)	12,72±9,47 (3-33) (n=18)	10,40±6,28 (3-35) (n=88)
Sol over (n=210)	8,56±4,84 (3-25) (n=113)	11,21±7,53 (2-27) (n=14)	10,87±7,28 (2-30) (n=83)

Şekil 4.1. Araştırılan parametrelerin preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen verilerin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları

Hypothesis Test Summary				
	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of yas is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,001	Reject the null hypothesis.
2	The distribution of preop_mpv is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.
3	The distribution of postop_mpv is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,122	Retain the null hypothesis.
4	The distribution of SAG is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,010	Reject the null hypothesis.
5	The distribution of SOL is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,159	Retain the null hypothesis.
6	The distribution of CA125 is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.
7	The distribution of PREOP_NOTROFIL is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,793	Retain the null hypothesis.
8	The distribution of POSTOP_NOTROFIL is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,231	Retain the null hypothesis.
9	The distribution of PREOP_LENFOSIT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.
10	The distribution of POSTOP_LENFOSIT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.
11	The distribution of PREOP_PLT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,001	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

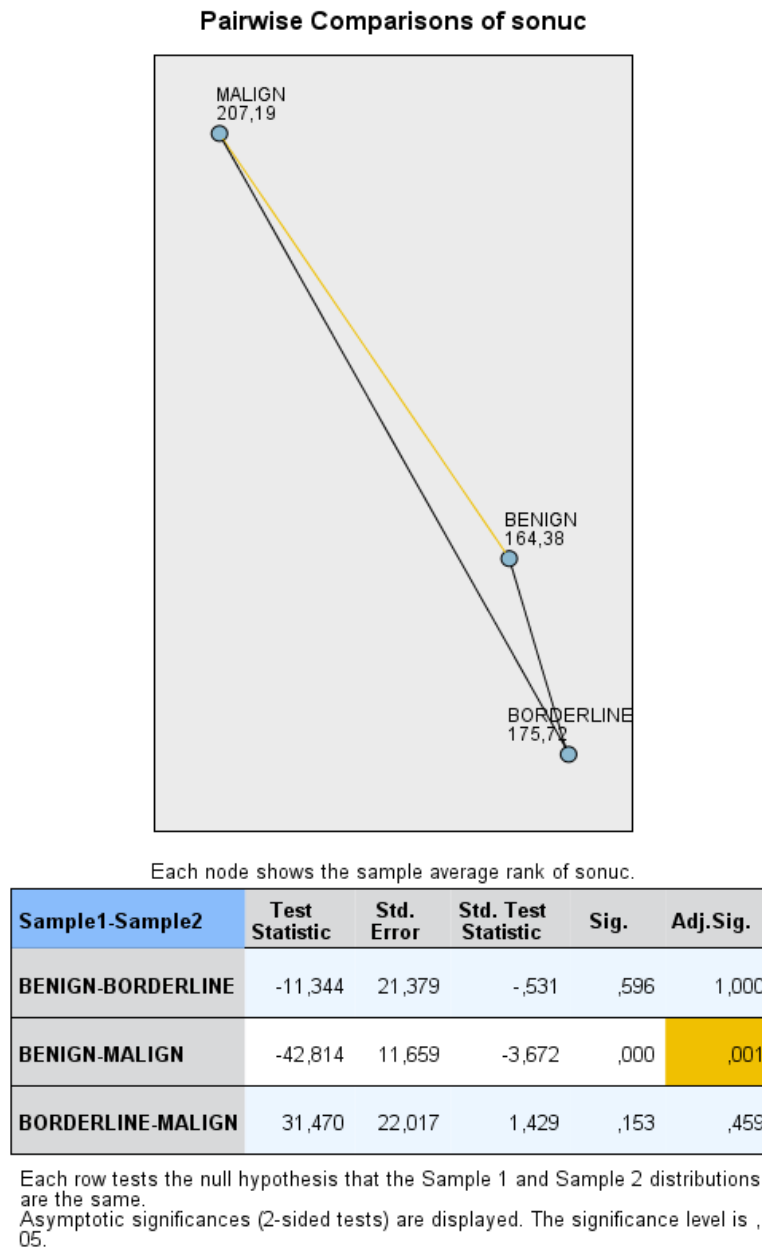
Şekil 4.1. “Devam” Araştırılan parametrelerin preoperatif ve postoperatif dönemde elde edilen verilerin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
12	The distribution of POSTOP_PLT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,014	Reject the null hypothesis.
13	The distribution of PREOP_LOKOSIT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,800	Retain the null hypothesis.
14	The distribution of POSTOP_LOKOSIT is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,363	Retain the null hypothesis.
15	The distribution of PREOP_NLO is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,007	Reject the null hypothesis.
16	The distribution of POSTOP_NLO is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,002	Reject the null hypothesis.
17	The distribution of PREOP_PLO is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.
18	The distribution of POSTOP_PLO is the same across categories of sonuc.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	,000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is ,05.

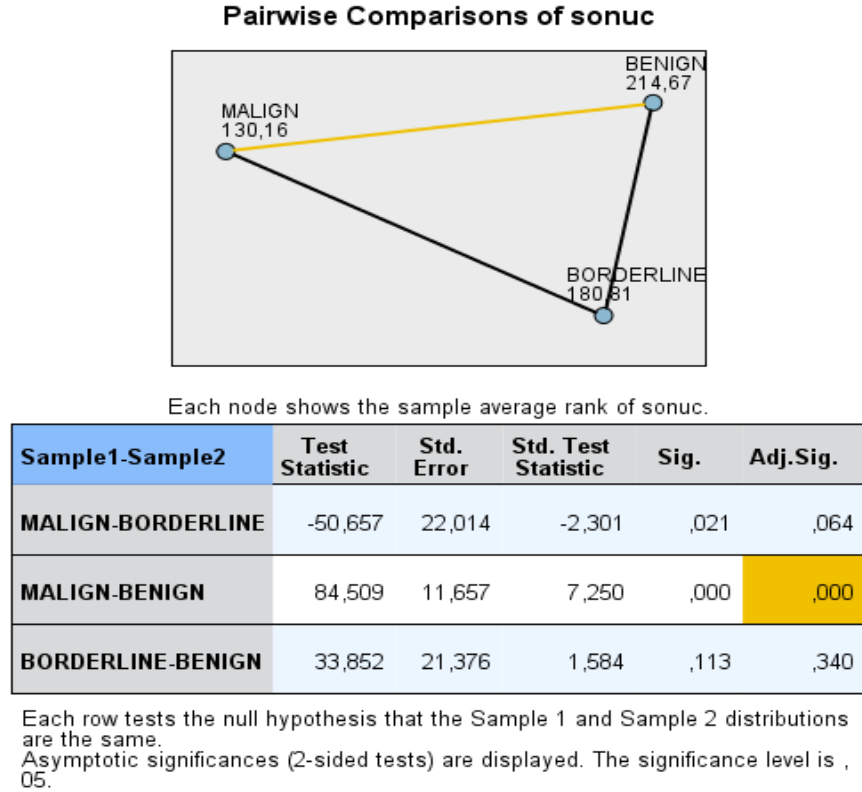
Veriler bağımsız gruplarda 2’den çok değişkenin ortalamalarının karşılaştırılması için kullandığı non parametrik Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Şekil 4.2. Yaş parametresinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



Burada yapılan operasyonlarda malign olmayan neoplazi ile malign neoplaziler arasında yaş arasında anlamlı fark bulunmaktadır. ($p=0,001$) Yaşın malign olmayan neoplazi ile borderline neoplazi ve borderline neoplazi ile malign neoplaziler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

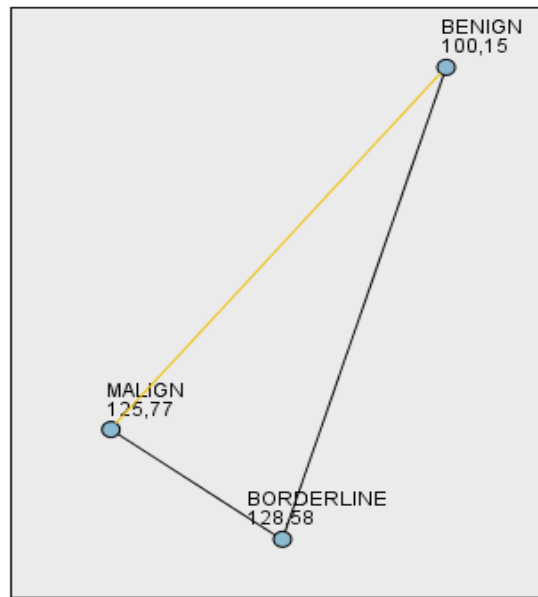
Şekil 4.3. Preoperatif OTH değerinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



Burada yapılan operasyonlarda preoperatif OTH'nin malign ile malign olmayan neoplaziler arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,000$) Preoperatif OTH'nin malign neoplazi ile borderline neoplazi ve borderline neoplazi ve malign olmayan neoplaziler arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Şekil 4.4. Sağ overde kitle boyutunun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları

Pairwise Comparisons of sonuc



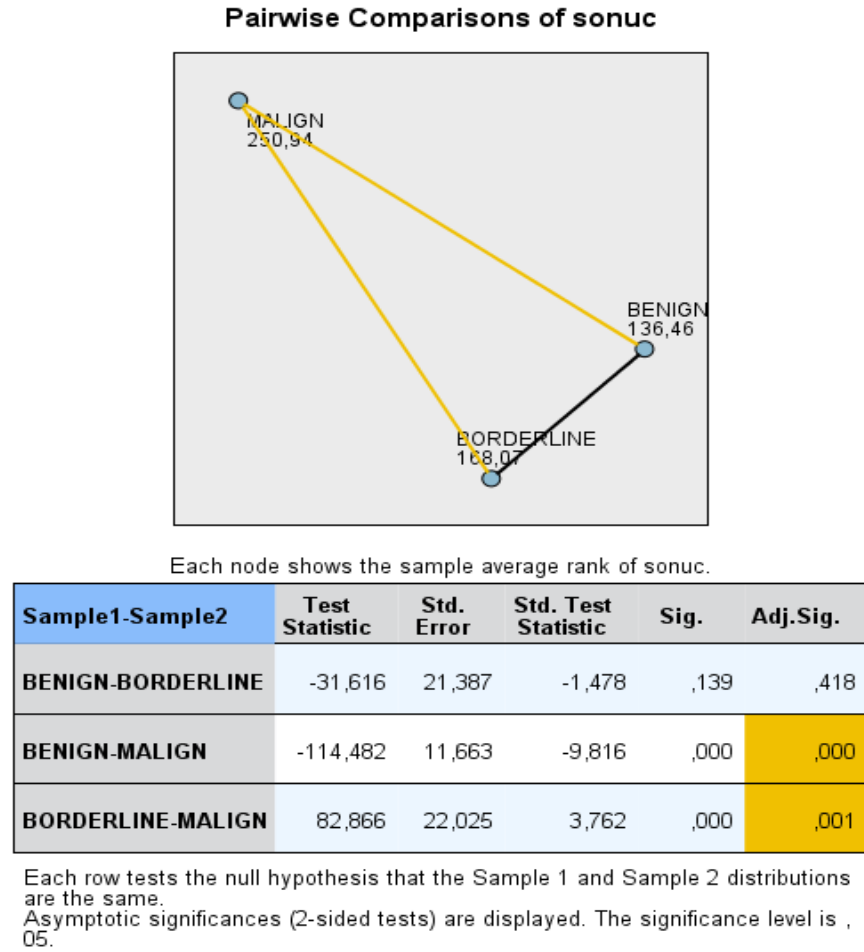
Each node shows the sample average rank of sonuc.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
BENIGN-MALIGN	-25,615	9,093	-2,817	,005	,015
BENIGN-BORDERLINE	-28,431	16,335	-1,740	,082	,245
MALIGN-BORDERLINE	-2,816	16,700	-,169	,866	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Burada sağ overde pelvik kitle nedenli yapılan operasyonlarda malign olmayan neoplazi ile malign neoplazi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. ($p=0,015$) Ancak sağ over kaynaklı operasyonlarda malign olmayan neoplazi ile borderline neoplazi ve malign neoplazi ile borderline neoplazi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Şekil 4.5. CA 125 seviyesinin üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



Burada CA125 karşılaştırılmasında sadece malign olmayan neoplazi ile borderline neoplazi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Malign olmayan neoplazi ile malign neoplazi ve borderline neoplazi ile malign neoplazi arasında CA125 seviyesi anlamlı bulunmuştur. (p=0,001 ve p=0,000)

Şekil 4.6. Preoperatif lenfosit sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları

Pairwise Comparisons of sonuc



Each node shows the sample average rank of sonuc.

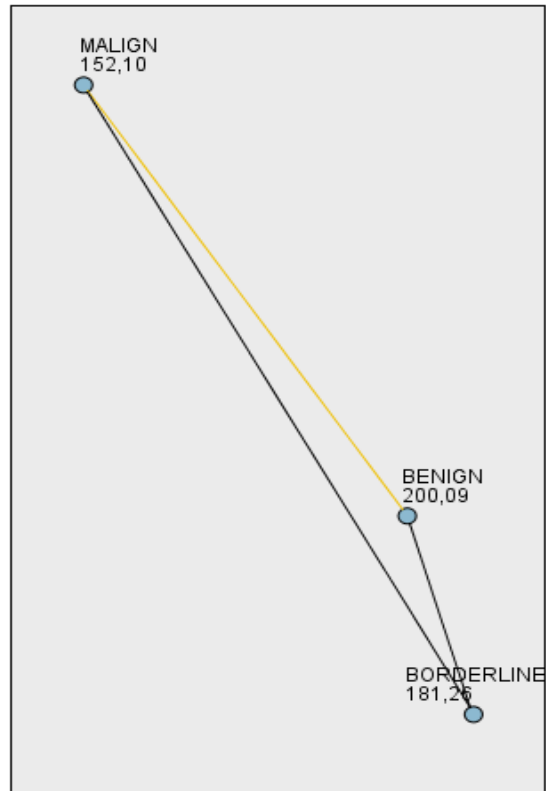
Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
MALIGN-BORDERLINE	-51,045	21,999	-2,320	,020	,061
MALIGN-BENIGN	51,561	11,649	4,426	,000	,000
BORDERLINE-BENIGN	,516	21,361	,024	,981	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Burada preoperatif lenfosit sayısının malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.7. Postoperatif lenfosit sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları

Pairwise Comparisons of sonuc



Each node shows the sample average rank of sonuc.

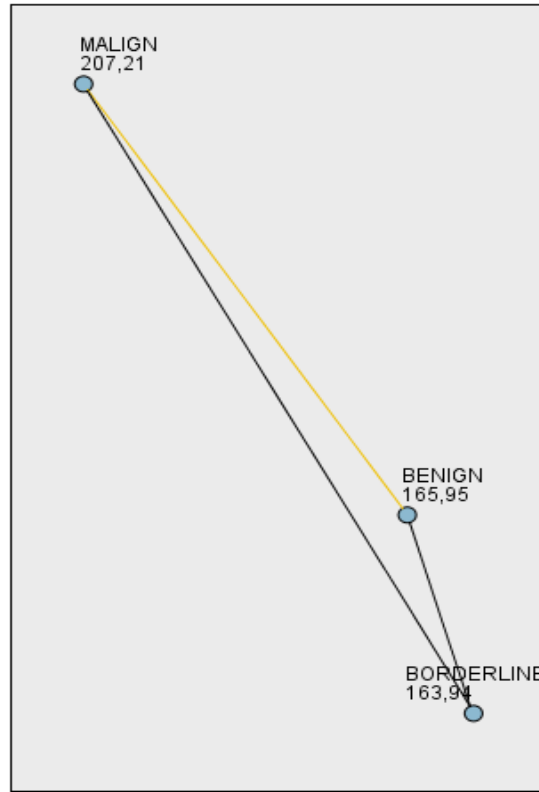
Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
MALIGN-BORDERLINE	-29,158	21,992	-1,326	,185	,555
MALIGN-BENIGN	47,986	11,646	4,120	,000	,000
BORDERLINE-BENIGN	18,828	21,355	,882	,378	1,000

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Burada postoperatif lenfosit sayısının malign ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.8. Preoperatif platelet sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları

Pairwise Comparisons of sonuc



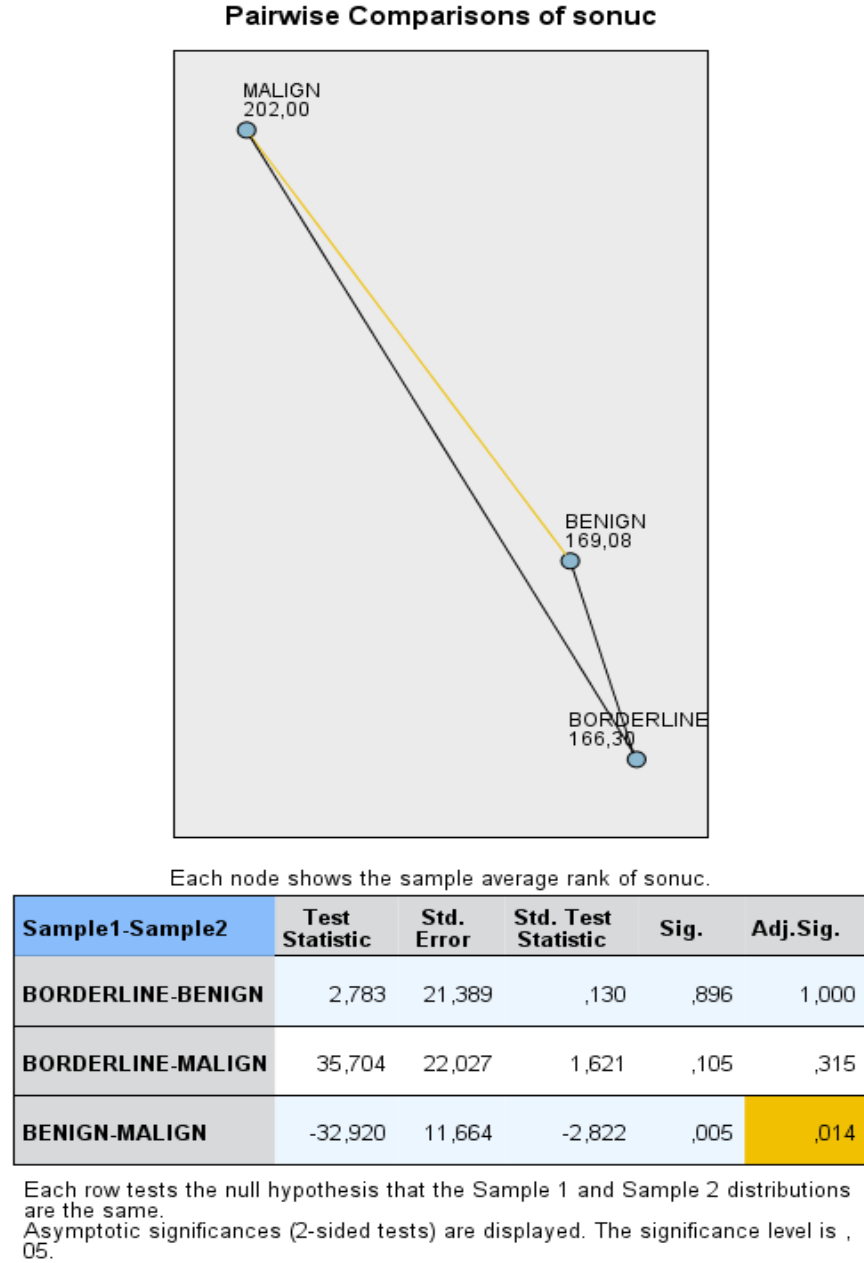
Each node shows the sample average rank of sonuc.

Sample1-Sample2	Test Statistic	Std. Error	Std. Test Statistic	Sig.	Adj.Sig.
BORDERLINE-BENIGN	2,006	21,389	,094	,925	1,000
BORDERLINE-MALIGN	43,262	22,027	1,964	,050	,149
BENIGN-MALIGN	-41,257	11,664	-3,537	,000	,001

Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

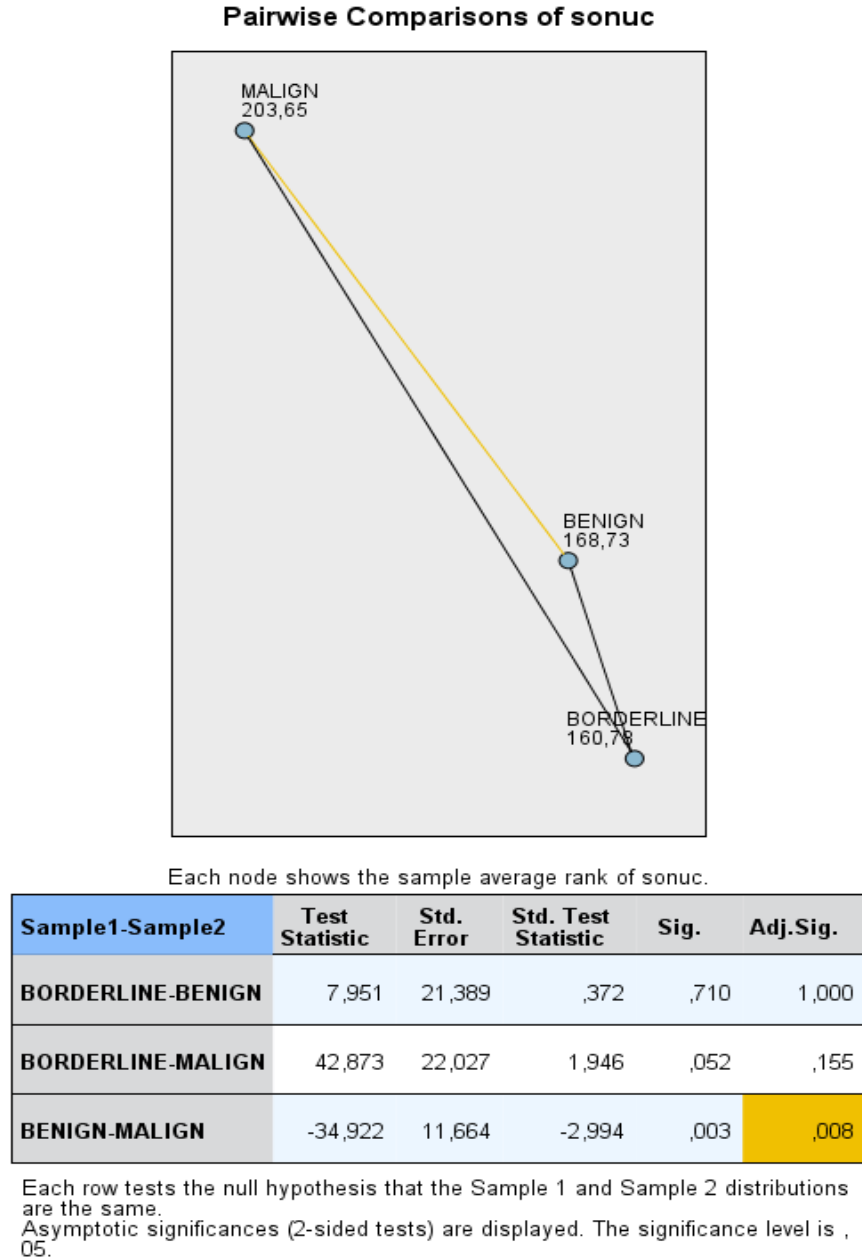
Burada preoperatif platelet sayımının malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,001$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.9. Postoperatif platelet sayısının üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



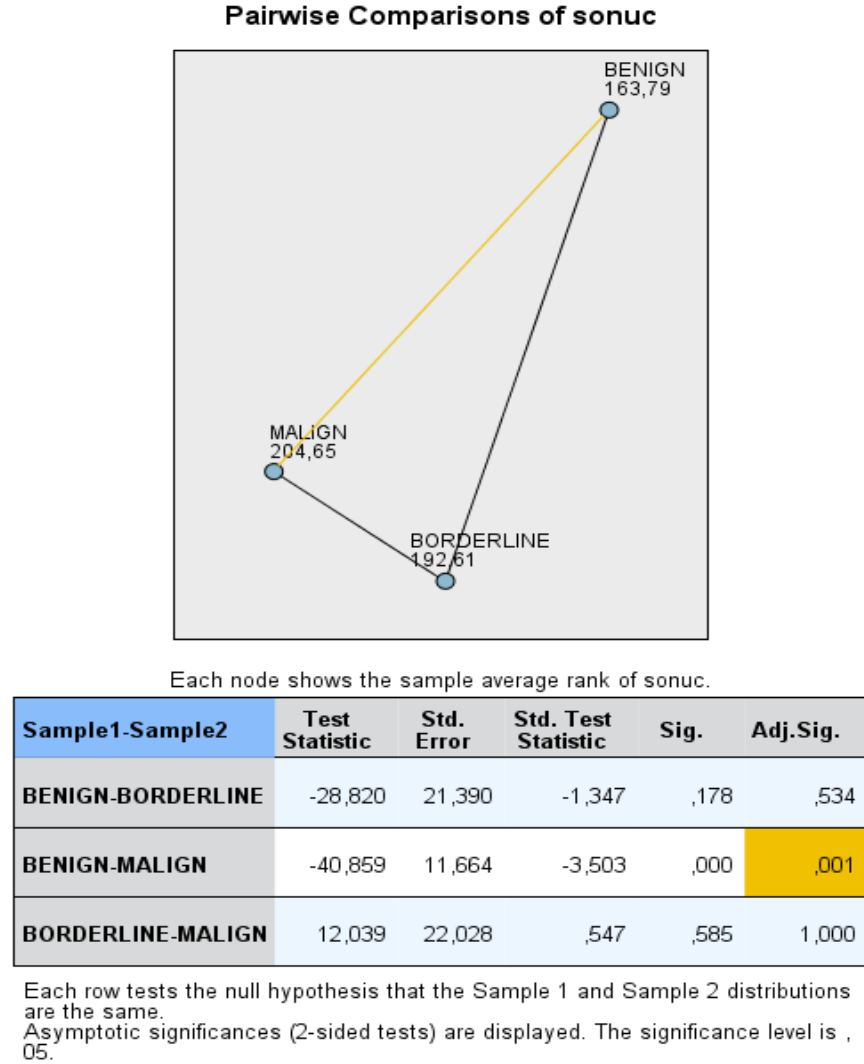
Burada postoperatif platelet sayısının malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,014$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.10. Preoperatif NLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



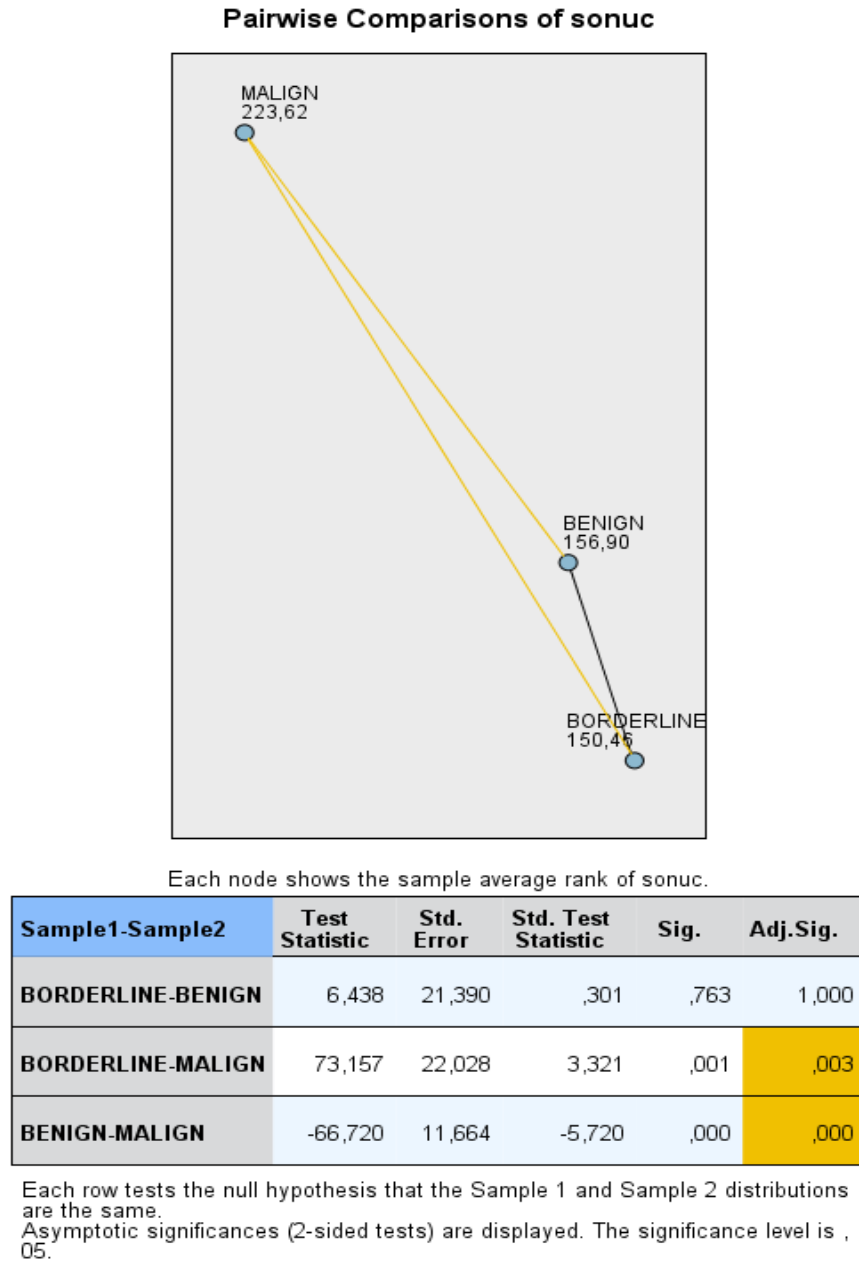
Burada preoperatif NLO malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,008$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.11. Postoperatif NLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



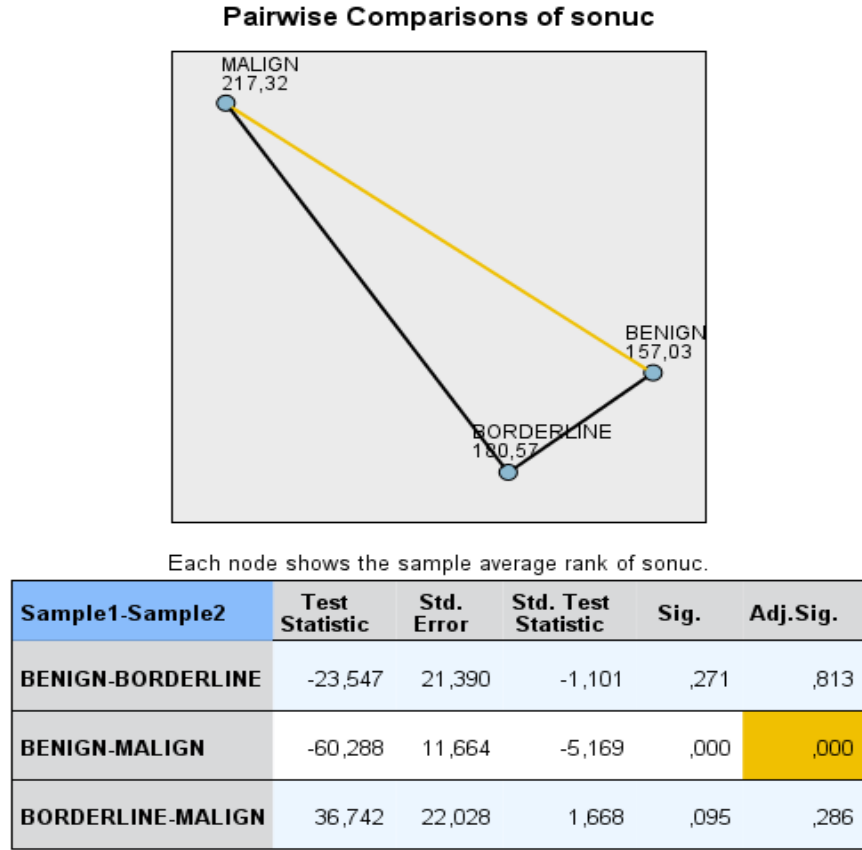
Burada postoperatif NLO malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,001$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.12. Preoperatif PLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



Burada preoperatif PLO'nun malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve borderline neoplazi ile malign neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$ ve $p=0,003$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

Şekil 4.13. Postoperatif PLO'nun üst gruplara göre istatistiksel değerlendirme sonuçları



Each row tests the null hypothesis that the Sample 1 and Sample 2 distributions are the same. Asymptotic significances (2-sided tests) are displayed. The significance level is ,05.

Burada postoperatif PLO'nun malign neoplazi ile malign olmayan neoplazi arasında anlamlı olarak ($p=0,000$) farklı olduğunu ancak borderline neoplazi ile malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ve borderline neoplazi arasında anlamlı bir farklılık olduğunu göstermemiştir.

5. TARTIŞMA

Malign tümörlerde nötrofil ve trombosit artışı ve bu artışın prognostik önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Jinekolojik kanserlerde de bu artış görülebilmektedir. Bu hastalarda saptanan preoperatif nötrofil ve trombosit artışının; ileri evre hastalık ve kötü yaşam süreciyle ilişkili olduğu bulunmuştur [159].

Dong Hoon Suh ve ark [160], 319 endometrioid tip endometriyum kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada operasyon öncesi CA 125 ve sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin seviyelerini incelemişler ve preoperatif ölçülen NLO ($p=0,003$), PLO ($p=0,012$) ve CA 125 ($p=0,025$) değerlerinin patolojik lenf nodu pozitif grupta patolojik lenf nodu negatif gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak NLO ve PLO'nun CA 125'e göre düşük duyarlılık gösterdiğini (%64,5) bildirmişlerdir. Sonuç olarak lenf nodu metastazını öngörmede sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin CA 125 kadar etkili olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda CA 125 seviyesinin borderline malign ve benign malign kitleler arasında anlamlı olarak değiştiğini gözlemliyoruz. Ayrıca preoperatif platelet lenfosit oranının yine borderline malign ve benign malign kitleler arasında anlamlı olarak farklı olduğunu gözlemliyoruz.

Daniel R. Perez ve ark [161], 1995-2010 yılları arasında kendi birimlerinde opere ettikleri 339 gastrointestinal stromal tümürlü hastada imatinib tedavisi alan hastaları ($n=64$) çalışma dışı bırakmışlar ve çalışma dahilindeki hastalarda tek değişkenli analizlerde artmış NLO seviyelerinin rekürrensiz sağ kalım ile ilişkili olduğunu ($p<0,003$) ve mitotik aktivite ile korelasyon gösterdiğini ($p<0,03$) bildirmişlerdir. Preoperative yüksek NLO değerlerinin yüksek riskli tümör ile birliktelik gösterdiğini ve yüksek riskli gastrointestinal stromal tümörlerde artmış NLO değerinin sistemik inflamatuvar cevabı temsil ettiğini göstermişlerdir.

Thavaramara T. ve ark [162], 2004-2007 yılları arasında yaş ortalaması 49,6 ($SS\pm 12,5$) olan 129 epitelyal over kanserli hastada yaptıkları çalışmada ortalama preoperatif NLO değerini 2,8 (dağılım 0,86-30), postoperatif 2,7 (dağılım 0,16-31) almış, 71 hastada (%55) yüksek preoperatif, 64 hastada (%53,8) yüksek postoperatif NLO değeri saptamışlar, yüksek preoperatif ve pre-postoperatif NLO değerlerinin

ileri evre kanser ve suboptimal cerrahi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Preoperatif ve postoperatif yüksek NLO seviyelerinin rekürrensiz sağ kalım açısından kötü prognozu gösterdiği ancak total sağ kalım açısından anlamlı olmadığını göstermişlerdir.

Lee YY ve ark [163], 1996-2007 yılları arasında kaydedilmiş 1061 serviks kanserli hastada yaptıkları çalışmada ortalama NLO değerini 1,9 (dağılım 0,3-27) almış, 1,9 ve üzerinde saptanan NLO değerli hastalarda 1,9 un altında değerlere sahip hastalardan kötü sağ kalım oranları saptamışlar, NLO seviyelerinin rekürrensi ve sağ kalım süresini saptamada maliyet etkin bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir.

Supachai Raungkaewmanee ve ark [164], 2004-2010 yılları arası opere edilmiş 166 epitelyal over kanserli hastada yaptıkları çalışmada yaşam süresi için karşılaştırma yapıldığında yüksek NLO seviyelerinin ($\geq 2,6$) PLO seviyelerinden daha zayıf bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir.

Pinato DJ. ve ark [165], 118 kanserli hastalarda yaptıkları 7 aylık sağ kalım takibinde yüksek NLO değerlerinin tedaviye sekonder normalleştiğini (total sağkalım için $p < 0.001$ ve hastaliksız sağ kalım için $p < 0.05$) ve bu planda NLO'nun objektif bir indeks olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Paramanathan A. ve ark [166], solid tümörlü hastalarda sağ kalım ve risk oranlarını inceleme amaçlı 14282 hastayı içeren 49 çalışmadan oluşan metaanalizlerinde yükselmiş NLO total sağ kalım [HR: 1.92, 95% CI (1.64-2.24)] ($p < 0.001$) ve hastaliksız sağ kalım [HR: 1.99, 95% CI (1.80-2.20)] ($p < 0.001$) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Artmış NLO' nun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, adjuvan tedaviden yararlanabilir yüksek risk gruplarını belirlemede yararlı olabilecek basit, sağlam ve güvenilir bir ölçümü temsil ettiğini bildirmişlerdir.

Asher V. ve ark [167], over kanseri nedeniyle opere ettikleri 235 hasta üzerinde yaptıkları değerlendirmede yüksek preoperatif PLO ($p < 0.001$) ve NLO ($p = 0.001$) değerlerini anlamlı olarak kötü sağ kalım ile ilişkili bulmuşlar, PLO < 300 olan hastalarda ortalama sağ kalımı 37,4 ay (% 95 CI 26,1-48,7), PLO > 300 olan hastalarda ortalama sağ kalımı 14,5 ay (% 95 CI 11,7-17,2) olarak bildirmişlerdir. Yaptıkları çok değişkenli analizlerde PLO'nun ($p = 0.03$) evre ($p < 0.001$) ve rezidüel

hastalığı ($p=0.015$) göstermede prognostik değerini koruduğunu ancak NLO ($p=0.575$) için anlamlı farklılık bulunamadığını göstermişlerdir.

Cho H. ve ark [168], 192 epitelyal over kanserli, 173 benign over tümörlü, 229 benign jinekolojik hastalıklı, 405 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama NLO değerlerini over kanserli olgularda (6,02), benign over tümörlerinden (2,57), benign jinekolojik hastalıklardan (2,55) ve sağlıklı kontrol grubundan (1,98) anlamlı yüksek saptandığını, NLO'nun over kanserinde %66 duyarlılık ve % 82,7 özgüllük gösterdiğini, CA 125 değeri yükselmemiş erken evre over kanserli 19 hastanın 7 sinde NLO değerinin pozitif olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgulara dayanarak tanıda NLO seviyelerinin epitelyal over kanserli hastalarda kullanışlı olduğunu, CA 125 ile kombine edildiğinde ise güvenilirliğin arttığını rapor etmişler, NLO ve total ve rekürrensiz sağkalım, yaş, evre, grade arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Tavares Murta ve ark [169], serviks kanserli hastalarda lökosit sayımını değerlendirdikleri çalışmalarında 1990-2002 yılları arasında opere edilen 315 hastanın 5 yıllık sağ kalım sürelerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların 182'si (57,8) servikal intraepitelyal neoplazi, 95'i (%30,1) erken evre, 38'i (%12,1) ileri evre serviks kanserli olarak rapor edilmiştir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve 5'in üzerinde NLO seviyeleri erken ve ileri evre gruplar ile karşılaştırdıklarında ileri evre hastalıkta daha sık bildirilmiş, yüksek nötrofil, düşük lenfosit sayısının ileri evre hastalık ile ilişkisinin anlamlı ($p<0,05$) olduğunu ayrıca nötrofili saptanan hastalarda metastaz sıklığının artmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Williams KA. ve ark [170], over kanserli 519 hasta üzerindeki epidemiyoloji çalışmasında hastalarda yüksek NLO seviyelerinin evre, grade, asit varlığı, çift taraflı tümör varlığı, Yahudi etnik köken, uzun boy, ovulatuvar sikluslar, aile hikayesi ve talk kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. CA 125'in nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLO ile doğru, lenfosit sayısı ile ters orantılı olduğunu, yüksek NLO ve düşük lenfosit sayısının agresif hastalık ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

H.S.Kim ve ark [171], 2004-2008 yılları arasında 21'i karsinosarkom, 20'si leiomyosarkom, 14'ü endometriyal stromal sarkom tanılı 55 malign, 165'i leiomyom, 165'i adenomyom tanılı 330 benign karakterli hastayı karşılaştırmış,

NLO (2,12 ve üzeri) ve CA 125 27,5 ve üzeri) için eşik değerleri belirlemiş, karşılaştırma sonucunda uterin sarkomlu hastalarda NLO seviyelerinin CA 125 seviyelerine göre (duyarlılık %74,5-%52,3; özgüllük %70,3-%50,5; pozitif prediktif değer %29,5-%15,1; negative prediktif değer %94,4-%85,6; $p<0,05$) daha kullanışlı ve maliyetli bir preoperatif tanı aracı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bizim çalışmamızda hem CA 125 hemde NLO seviyeleri anlamlı bulunmuştur.

Proctor MJ. ve ark [172], 2000-2007 yılları arasında takiplerinde olan 27031 hastanın NLO değerlerine ulaşmış bu gruptan kanser ölümü olan 6198 hastanın NLO seviyelerinin karşılaştırılmasında yüksek NLO değerlerinin medikal tedavi değerlendirmesi için risk sınıflamasında prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.

Xiao WK. ve ark [173], 3094 hastanın yer aldığı 15 çalışmanın metaanalizini yapmışlar, yükselmiş NLO'nun hepatosellüler kanserli hastalarda total ve hastalısız sağkalım (HR=3.42, 95%CI:2.41-4.85,P=0.000; HR=5.90, 95% CI:3.99-8.70, P=0.000), vasküler invazyon (OR=2.69, 95% CI: 2.01-3.59, P= 0.000), birden fazla tumor varlığı (OR=1.74, 95% CI: 1.30-2.34, P=0.000) ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak artmış NLO'nun kötü prognozu gösterdiğini, uygun, kolay elde edilen, düşük maliyetli ve hepatosellüler kanser için prognostik potansiyeli olan güvenilir biyomarker olduğunu göstermişlerdir.

Wang D. ve ark [174], Ocak 1999 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Pekin Union Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde neoadjuvan kemoterapi ve radikal histerektomi geçirmiş serviks kanseri hastaları (FIGO evre Ib2-IIb) üzerinde retrospektif bir çalışma gerçekleştirmiş, değerlendirdikleri 111 hastada ortalama NLO'yu 2,4, PLO 142,2 olarak bildirmişlerdir. Genel ve hastalısız sağkalım ile yüksek ($p=0.149$) ve düşük ($p=0.108$) NLO ve yüksek ($p=0.336$) ve düşük ($p=0.510$) PLO arasında anlamlı farklılık olmadığını, ancak yaptıkları çok değişkenli analizde lenf nodu tutulumu ($p=0.000$ ve $p=0.007$) ve lenfovasküler invazyonun ($p=0.001$ ve $p=0.001$) progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda pre-postoperatif PLO ve NLO malign neoplazi ve malign olmayan neoplazi ayırımı için istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca

preoperatif PLO'nun borderline neoplazi ve malign neoplazi arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Wang D. ve ark [175], opere ettikleri 318 endometriyum kanserli hastalarda postoperatif servikal stromal tutulum ile NLO ve PLO arasındaki ilişkiyi incelemişler, tek değişkenli çalışmalarında NLO ($p=0,009$) ve PLO ($0,031$) seviyelerinin yüksekliği servikal stromal tutulum açısından anlamlı bulmuşlardır. Çok değişkenli analizlerinde yüksek NLO (odds oranı 3.10, % 95 güven aralığı 1,10-8,76, $p=0.032$) ve PLO (odds oranı 5.27, % 95 güven aralığı 1,94-14,35, $p= 0.001$) seviyelerinin de servikal stromal tutulum ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Eşik değer olarak NLO= 2,01, PLO=172.24 aldıklarında servikal stromal tutulumu değerlendirmede NLO'yu % 71 duyarlı ve % 63.8 özgül, PLO 'yu 48.4 duyarlı ve % 88.9 özgül olarak bildirmişlerdir.

Oge T. ve ark [176], retrospektif olarak değerlendirdikleri 310 endometrium kanserli ve 250 sağlıklı olgularda kontrollerde platelet aktivasyonunun bir belirteci olan ortalama trombosit hacmini kullanmışlardır. Preoperatif hemoglobin, trombosit sayıları ve ortalama trombosit hacmi değerlendirildi ve istatistiksel testler erken ve ileri hastalık grupları ile kontroller arasındaki farklılıkları saptamak için yapılmıştı. Endometrial adenokarsinomali ve sağlıklı kontrollerde medyan hemoglobin (13.0'a 13.3 g / dl) ve trombosit sayısı (282.000'e 280.000 / μ l) değerleri benzerdi ($p > 0.05$). Endometriyal kanserli olgularda kontrol grubuna göre OTH biraz daha yüksekti (8.4 fl vs 8.2 fl) ($p = 0.048$). İlerlemiş evre endometriyal kanserli hastalarda hemoglobin, erken evre endometriyal kanser veya kontrol grubundaki hastalardan anlamlı olarak düşük ($p < 0.05$) ve OTH anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). OTH'nin ileri evre endometriyal kanseri öngörmede bir belirteç olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda preoperatif ortalama trombosit hacmi malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ayrımı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca platelet aktivasyonu dışında pre-postoperatif platelet sayısının da malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ayrıca yaş, sağ over ve pre-postoperatif lenfosit değişkeninin malign olmayan neoplazi ve malign neoplazi ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OTH'nin bir çok hastanede bakılabilen, basit ve ucuz bir test olması ve bir çok çalışmada, bazı klinik durumlarda faydalanabilecek bir belirteç olduğunun gösterilmesi OTH'yi araştırmacılar için çekici kılmaktadır. Yapılacak gelecek araştırmaların faydalı olabilmesi, standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak OTH ölçümlerine bağlıdır. Bu şekilde öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere OTH'nin değerlendirilmesi pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik inflamatuvar hastalıkların prognozuyla korelasyon gösterebilen ucuz ve kolay hesaplanabilir indekslerdir. Özellikle inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıklarda kullanılabilirlikleri keşfedilmiştir.

Pelvik kitle nedenli opere edilecek hastaların preoperatif değerlendirilmesinde deneyimli bir jinekolog tarafından ultrason yapılmalı gerekli görüntülemeler yapılmalı, tümör belirteçleri kullanılmalı ve uygulaması pratik olan OTH, NLO, PLO gibi belirteçler kullanılarak benign malign ayırımı yapılarak yapılacak operasyonun büyüklüğü belirlenmelidir.

Borderline hastalar için daha fazla hasta sayısı ile çalışmaya gerek duyulmaktadır.

OTH'nin kullanılması için daha fazla sayıda, daha kapsamlı çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bailey, C., et al., The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecologic oncology*, 1998. 69(1): p. 3-7.
2. Borgfeldt, C. and E. Andolf, Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1999. 13(5): p. 345-350.
3. McMeekin, D.S., R.S. Mannel, and P.J. Di Saia, The Adnexal Mass. *Clinical Gynecologic Oncology*, 2012: p. 261.
4. L. JV and S. ME, Ovarian neoplasia. In: *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed. . 2012.
5. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics for hispanics/latinos, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2012. 62(5): p. 283-298.
6. Goff, B.A., Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012. 39(2): p. 183-94.
7. Dursun, A.A.a.P., "Over Kanserleri". *Jinekolojik Onkoloji*, 2010: p. 305–327.
8. Petignat, P., et al., Long-term survival of patients with apparent early-stage (FIGO I–II) epithelial ovarian cancer: a population-based study. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2007. 63(3): p. 132-136.
9. DePriest, P., et al., The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecologic oncology*, 1994. 55(2): p. 174-178.
10. van Nagell Jr, J.R., et al., Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. 118(6): p. 1212-1221.
11. Jacobs, I., et al., A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of

- ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1990. 97(10): p. 922-929.
12. Mol, B.W., et al., The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertility and sterility*, 1998. 70(6): p. 1101-1108.
 13. Galgano, M.T., G.M. Hampton, and H.F. Frierson, Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology*, 2006. 19(6): p. 847-853.
 14. Moore, R.G., et al., The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2008. 108(2): p. 402-408.
 15. Gondos, B., P. Bhiraleus, and C.J. Hobel, Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1971. 110(5): p. 644-652.
 16. V., k.L.M.a.T., Persaund, "the urogenital system". *The Developing Human*, 2003: p. 304–308.
 17. Himelstein-Braw, R., et al., Follicular atresia in the infant human ovary. *Journal of reproduction and fertility*, 1976. 46(1): p. 55-59.
 18. L. Speroff and M. A. Fritz, "over-embriyolji ve gelişim,". *clinic gynecologic endocrinology and infertility*, 2007: p. 98-99.
 19. E. R. Sokol, G.R., and J. R. Anderson, *Anatomy and Embryology*. Berek&Novak Gynecology, 2012: p. 92.
 20. keith L. Moore and A. F. Dalley, *pelvis and perineum. clinically oriented Anatomy*, 1999: p. 384.
 21. C. L. Junqueira and J. Carneiro, *the female reproductive system. basic histology*, 2003: p. 450–454.
 22. H. P. Berek JS, A.E., "Hillard PA., *Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular*. Novak Jinekoloji, 1998: p. 331-97.

23. Stany, M.P. and C.A. Hamilton, Benign disorders of the ovary. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 2008. 35(2): p. 271-284.
24. Grimes, D.A., et al., Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *The Cochrane Library*, 2014.
25. Rowan, K., et al., Corpus luteum across the first trimester: size and laterality as observed by ultrasound. *Fertility and sterility*, 2008. 90(5): p. 1844-1847.
26. Amoah, C., et al., Hyperreactio luteinalis in pregnancy. *Fertility and sterility*, 2011. 95(7): p. 2429. e1-2429. e3.
27. ESHRE, T.R. and A.-S.P.C.W. Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 2004. 81(1): p. 19-25.
28. Rousset, P., et al., Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2008. 32(5): p. 694-699.
29. Bühler-Christen, A., et al., New onset alopecia and hirsutism in a postmenopausal women. *Gynecological Endocrinology*, 2009. 25(5): p. 324-327.
30. Al-Fozan, H. and T. Tulandi, Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. 101(1): p. 164-166.
31. Bhatt, S., E. Kocakoc, and V.S. Dogra, Endometriosis: sonographic spectrum. *Ultrasound quarterly*, 2006. 22(4): p. 273-280.
32. Melis, G., et al., Epidemiology and diagnosis of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1994. 734(1): p. 352-357.
33. D'Hooghe, t., endometriosis. *Berek&Novak Gynecology*, 2012: p. 515.
34. Hillard, A.P.J., No Title. *Berek&Novak Gynecology*, 2012: p. 413.
35. Hackethal, A., et al., Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *The lancet oncology*, 2008. 9(12): p. 1173-1180.
36. Scoutt, L.M., et al., MR evaluation of clinically suspected adnexal masses. *Journal of computer assisted tomography*, 1994. 18(4): p. 609-618.

37. Yassa, L., P. Sadow, and E. Marqusee, Malignant struma ovarii. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2008. 4(8): p. 469-472.
38. Nocito, A.L., et al., Ovarian thecoma: clinicopathological analysis of 50 cases. *Annals of diagnostic pathology*, 2008. 12(1): p. 12-16.
39. Jobling, T., et al., A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecologic oncology*, 1994. 55(2): p. 285-289.
40. Abad, A., et al., Meigs' syndrome with elevated CA125: case report and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1999. 82(1): p. 97-99.
41. J. Berek, T.L., and M. Friedlander, Ovarian, Fallopian Tube, and peritoneal Cancer. *Berek Novak Gynecology*, 2012: p. 1351.
42. Holschneider, C.H. and J.S. Berek. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. in *Seminars in surgical oncology*. 2000. Wiley Online Library.
43. Sheets, C.o.t.O.-S.S.F., <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. 2013.
44. Landis, S.H., et al., Cancer statistics, 1998. *CA: a cancer journal for clinicians*, 1998. 48(1): p. 6-29.
45. Silverberg, E., C.C. Boring, and T.S. Squires, Cancer statistics, 1990. *CA: a cancer journal for clinicians*, 1990. 40(1): p. 9-26.
46. Gusberg, S., *Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. Female genital cancer*. New York: Churchill, 1988. 337.
47. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2012. 62(1): p. 10-29.
48. GALLUP, D.G. and R.J. STOCK, Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics & Gynecology*, 1984. 64(3): p. 417-420.
49. Whitaker, G., R. Lee, and W. Benson, Carcinoma of the endometrium in young women. *Military medicine*, 1986. 151(1): p. 25.

50. Parker, S.L., et al., Cancer statistics, 1996. CA: A cancer journal for clinicians, 1996. 46(1): p. 5-27.
51. Candiani, G., C. Mangioni, and M. Marzi, Surgery in endometrial cancer: Age, route, and operability rate in 854 stage I and II fresh consecutive cases: 1955–1976. Gynecologic oncology, 1978. 6(4): p. 363-372.
52. Desforges, J.F., B.D. Cowan, and J.C. Morrison, Management of abnormal genital bleeding in girls and women. New England Journal of Medicine, 1991. 324(24): p. 1710-1715.
53. Boronow, R., et al., Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstetrics & Gynecology, 1984. 63(6): p. 825-832.
54. Struewing, J.P., et al., The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. New England Journal of Medicine, 1997. 336(20): p. 1401-1408.
55. Tonin, P., et al., Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families. Nature medicine, 1996. 2(11): p. 1179-1183.
56. Burke, W., et al., Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: II. BRCA1 and BRCA2. Jama, 1997. 277(12): p. 997-1003.
57. Ponder, B., Genetic testing for cancer risk. Science, 1997. 278(5340): p. 1050-1054.
58. Ayhan A, D.P., Epitelyal over kanserleri. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 2004: p. 930-944.
59. Armstrong, B., R. Ray, and D. Thomas, Endometrial cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. International Journal of Epidemiology, 1988. 17(2): p. 263-9.
60. Rosenblatt, K.A., et al., Genital powder exposure and the risk of epithelial ovarian cancer. Cancer Causes & Control, 2011. 22(5): p. 737-742.

61. Hunn, J. and G.C. Rodriguez, Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2012. 55(1): p. 3-23.
62. Goff, B.A., et al., Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*, 2000. 89(10): p. 2068-2075.
63. Bankhead, C.R., S.T. Kehoe, and J. Austoker, Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2005. 112(7): p. 857-865.
64. Hartge, P., et al., Complex ovarian cysts in postmenopausal women are not associated with ovarian cancer risk factors: preliminary data from the prostate, lung, colon, and ovarian cancer screening trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2000. 183(5): p. 1232-1237.
65. Granberg, S., A. Norström, and M. Wikland, Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecologic oncology*, 1990. 37(2): p. 224-229.
66. D. Timmerman, L.V., T. H. Bourne, W. P. Collins, H. Verrelst, and I. Vergote, Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet. Gynecol*, 2000. 16(5): p. 500-5.
67. Timmerman, D., et al., Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2008. 31(6): p. 681-690.
68. Campbell, S., Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2012. 40(3): p. 245-254.
69. Woodward, E., et al., Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. 114(12): p. 1500-1509.

70. Sohaib, S., et al., The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical radiology*, 2005. 60(3): p. 340-348.
71. Malignancy, P., *Imaging Strategy for Early Ovarian Cancer : Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Advanced Imaging Techniques 1*. 2012.
72. Dodge, J.E., et al., Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 2012. 126(1): p. 157-166.
73. Duffy, M.J., Role of tumor markers in patients with solid cancers: a critical review. *European journal of internal medicine*, 2007. 18(3): p. 175-184.
74. Jones, J.A.R.a.H.W., *Te Linde's Operative Gynecology*, 2010.
75. Bast Jr, R.C., et al., Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 1981. 68(5): p. 1331.
76. O'Brien, T.J., et al., The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumor Biology*, 2001. 22(6): p. 348-366.
77. Dorigo, O. and J.S. Berek, Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening. *Cancer Prevention Research*, 2011. 4(9): p. 1356-1359.
78. Seki, K., et al., Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 1986. 65(6): p. 583-585.
79. McLemore, M.R., et al., A comparison of the cyclic variation in serum levels of CA125 across the menstrual cycle using two commercial assays. *Biological research for nursing*, 2012. 14(3): p. 250-256.
80. Finkler, N.J., et al., Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstetrics & Gynecology*, 1988. 72(4): p. 659-664.
81. Engelen, M.J., et al., Distinguishing benign and malignant pelvic masses: The value of different diagnostic methods in everyday clinical practice. *European*

- Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. 136(1): p. 94-101.
82. Guadagni, F., et al., Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA 125 serum markers in patients with gynecologic diseases. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 171(5): p. 1183-1191.
 83. Mury, D., et al., Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer. Journal of cancer research and clinical oncology, 2011. 137(7): p. 1131-1137.
 84. Bast, R., et al., Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. Gynecologic oncology, 1985. 22(1): p. 115-120.
 85. Jacobs, I.J., et al., Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. Bmj, 1996. 313(7069): p. 1355-1358.
 86. Menon, U., et al., Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23(31): p. 7919-7926.
 87. Gao, L., et al., The role of HE4 in ovarian cancer: inhibiting tumour cell proliferation and metastasis. Journal of International Medical Research, 2011. 39(5): p. 1645-1660.
 88. Hellström, I., et al., The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer research, 2003. 63(13): p. 3695-3700.
 89. Wu, L., et al., Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Gynecological Cancer, 2012. 22(7): p. 1106-1112.
 90. Carney, M.E., et al., A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecologic oncology, 2002. 84(1): p. 36-42.

91. Moore, R.G., et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2009. 112(1): p. 40-46.
92. Chan, K.K., et al., The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2013. 128(2): p. 239-244.
93. Drapkin, R., et al., Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research*, 2005. 65(6): p. 2162-2169.
94. Moore, R.G., et al., Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2012. 206(4): p. 351. e1-351. e8.
95. Hallamaa, M., et al., Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecologic oncology*, 2012. 125(3): p. 667-672.
96. Pettersson, F., Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm: International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1994.
97. Heintz, A., et al., Carcinoma of the ovary. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006. 95: p. S161-S192.
98. Di Re, F., et al., Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecologic oncology*, 1996. 62(3): p. 360-365.
99. Engelen, M.J., et al., Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*, 2006. 106(3): p. 589-598.
100. Griffiths, C.T., Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *National Cancer Institute Monograph*, 1975. 42: p. 101-104.

101. Bristow, R.E., et al., Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. 20(5): p. 1248-1259.
102. Polverino, G., et al., Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin–paclitaxel chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 2005. 99(2): p. 343-347.
103. Perren, T.J., et al., A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(26): p. 2484-2496.
104. Armstrong, D.K., et al., Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 2006. 354(1): p. 34-43.
105. Markman, M., et al., Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 1991. 9(3): p. 389-393.
106. ADELSON, E., J.J. RHEINGOLD, and W.H. CROSBY, A Review: The Platelet as a Sponge: A Review. *Blood*, 1961. 17(6): p. 767-774.
107. Lee G.R., B.T.C., Foerster J., *Wintrobe's Clinical Hematology Philadelphia-London.* , 1993. 9. Baskı.
108. Guyton, A.C., *Textbook of medical physiology eighth edition.* 1991 WB Saunder company philadephia. USA Ch. 36, Hemoastasis and blood coagulation p: 390. 397.
109. Kristensen, S.D., The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Danish medical bulletin*, 1992. 39(2): p. 110-127.
110. Wallentin L, L.B., Siegbahn A. . Unstable angina and non-ST- elevation MI. *Cardiology* 1 st ed. USA.Elsevier Science Limited, 2001: p. 13-19.
111. Ekrem, M.I., *Trombosis ve hemostaz.* Klinik Hematoloji, 1995: p. 501-502.
112. H.L, G., *Progress in Hemosthesis and thrombosis*, 1972. Grune and Stratton: p. 97.
113. P, S., *Circulation*, 1975: p. 358.

114. Dow, R., The clinical and laboratory utility of platelet volume parameters. *Aust J Med Sci*, 1994. 15: p. 12-15.
115. Bath, P. and R. Butterworth. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. in *Blood coagulation & fibrinolysis*. 1996. LWW.
116. J. Bancroft, E.A., M. McLaren, JJF Belch, A, Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets*, 2000. 11(7): p. 379-387.
117. Thompson, C.B., et al., Platelet size as a determinant of platelet function. 1983, DTIC Document.
118. ŞENARAN, H., et al., Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clinical cardiology*, 2001. 24(5): p. 405-408.
119. O'malley, T., et al., Measurement of platelet volume using a variety of different anticoagulant and antiplatelet mixtures. *Blood coagulation & fibrinolysis*, 1996. 7(4): p. 431-436.
120. Martin, J., et al., The biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B2 production and megakaryocyte nuclear DNA concentration. *Thrombosis research*, 1983. 32(5): p. 443-460.
121. Alonso, A., et al., Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2002. 187(5): p. 1337-1342.
122. Lamparelli, R., et al., Platelet parameters. Part I. Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1988. 73(1): p. 36-39.
123. Dundar, O., et al., Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenatal diagnosis*, 2008. 28(11): p. 1052-1056.
124. Bozkurt, N., et al., The mean platelet volume in gestational diabetes. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2006. 22(1): p. 51-54.

125. Missfelder-Lobos, H., et al., Platelet changes and subsequent development of pre-eclampsia and fetal growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler screening. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2002. 19(5): p. 443-448.
126. Sharpe, P. and T. Trinick, Mean platelet volume in diabetes mellitus. *QJM*, 1993. 86(11): p. 739-742.
127. Bath, P., The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thrombosis and haemostasis*, 1993. 70(4): p. 687-690.
128. Evans, G. and D. Smith, Further observations concerning MPV measurements. *American journal of clinical pathology*, 1986. 86(1): p. 126-127.
129. Endler, G., et al., Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *British journal of haematology*, 2002. 117(2): p. 399-404.
130. Trowbridge, E. and J. Martin, The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thrombosis and haemostasis*, 1987. 58(2): p. 714-717.
131. Threatte, G.A., et al., Mean platelet volume: the need for a reference method. *American journal of clinical pathology*, 1984. 81(6): p. 769-772.
132. Cox, D., Methods for monitoring platelet function. *American heart journal*, 1998. 135(5): p. S160-S169.
133. Pizzulli, L., et al., Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *European heart journal*, 1998. 19(1): p. 80-84.
134. KARIO, K., T. MATSUO, and K. NAKAO, Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clinical & Laboratory Haematology*, 1992. 14(4): p. 281-287.

135. Li, D., A. Turner, and A.J. Sinclair, Relationship between platelet phospholipid FA and mean platelet volume in healthy men. *Lipids*, 2002. 37(9): p. 901-906.
136. Martin, J., P. Bath, and M. Burr, Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *The Lancet*, 1991. 338(8780): p. 1409-1411.
137. Martin, J., P.W. Bath, and M. Burr, Mean platelet volume and myocardial infarction. *The Lancet*, 1992. 339(8799): p. 1000-1001.
138. Bath, P., et al., Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2004. 35(3): p. 622-626.
139. BOYACI, A., et al., Başarılı perkütan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology*, 2004. 17(1): p. 11-18.
140. Jackson, S. and J. Carter, Platelet volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood reviews*, 1993. 7(2): p. 104-113.
141. Hernandez, R.H., et al., The effect of doxazosin on platelet aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension: an in vitro study. *American heart journal*, 1991. 121(1): p. 389-394.
142. Lande, K., et al., Increased platelet size and release reaction in essential hypertension. *Journal of hypertension*, 1987. 5(4): p. 401-406.
143. Prisco, D., et al., Altered lipid composition and thromboxane A2 formation in platelets from patients affected by Ila hyperlipoproteinemia. *Thrombosis research*, 1988. 50(5): p. 593-604.
144. Delanty, N. and C.J. Vaughan, Vascular effects of statins in stroke. *Stroke*, 1997. 28(11): p. 2315-2320.
145. Laufs, U., et al., Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke*, 2000. 31(10): p. 2442-2449.

146. D'erasmo, E., et al., Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *Journal of internal medicine*, 1990. 227(1): p. 11-14.
147. Tschöpe, D., et al., Increased platelet volume—sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Journal of Molecular Medicine*, 1989. 67(4): p. 253-259.
148. Aliberti, G., et al., Platelet parameters in aged non insulin-dependent diabetics. *Archives of gerontology and geriatrics*, 1991: p. 255-258.
149. Tomoko, G., et al., Effects of antihypertensive treatment on platelet function in essential hypertension. *Hypertension Research*, 2000. 23(6): p. 567-572.
150. Jilma, B., et al., Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia: no acute effects of aspirin. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1999. 159(3): p. 857-863.
151. Dionigi, R., et al., Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepato-gastroenterology*, 1994. 41(5): p. 471-476.
152. Hershman, M., et al., Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient. *British Journal of Surgery*, 1990. 77(2): p. 204-207.
153. Zahorec, R., Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekárske listy*, 2001. 102(1): p. 5-14.
154. Reichlin, T., et al., Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clinical chemistry*, 2010. 56(6): p. 944-951.
155. Baldus, S., et al., Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2003. 108(12): p. 1440-1445.
156. Dinerman, J.L., et al., Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990. 15(7): p. 1559-1563.

157. Tousoulis, D., et al., Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine & growth factor reviews*, 2006. 17(4): p. 225-233.
158. Tsiara, S., et al., Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2003. 9(3): p. 177-190.
159. Randall, T.C. and S.C. Rubin. Surgical management of ovarian cancer. in *Seminars in surgical oncology*. 1999. Wiley Online Library.
160. Suh, D.H., et al., Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2012. 162(2): p. 206-210.
161. Perez, D.R., et al., Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Annals of surgical oncology*, 2013. 20(2): p. 593-599.
162. Thavaramara, T., et al., Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangkaet*, 2011. 94(7): p. 871-877.
163. Lee, Y.-Y., et al., Pretreatment neutrophil: lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer research*, 2012. 32(4): p. 1555-1561.
164. Raunkaewmanee, S., et al., Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 2012. 23(4): p. 265-273.
165. Pinato, D.J., et al., An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PloS one*, 2014. 9(1): p. e83279.
166. Paramanathan, A., A. Saxena, and D.L. Morris, A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surgical oncology*, 2014. 23(1): p. 31-39.

167. Asher, V., et al., Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 2011. 13(7): p. 499-503.
168. Cho, H., et al., Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer immunology, immunotherapy*, 2009. 58(1): p. 15-23.
169. Tavares-Murta, B.M., et al., Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010. 20(7): p. 1154-1159.
170. Williams, K.A., et al., Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2014. 132(3): p. 542-550.
171. Kim, H., et al., Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case-matched comparison. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2010. 36(7): p. 691-698.
172. Proctor, M., et al., A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *British journal of cancer*, 2012. 107(4): p. 695-699.
173. Xiao, W.-K., et al., Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC cancer*, 2014. 14(1): p. 117.
174. Wang, D., et al., Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Chinese medical journal*, 2013. 126(8): p. 1464-1468.
175. Wang, D., et al., Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*, 2013. 6: p. 211.
176. Oge, T., et al., Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2013. 33(3): p. 301-304.

