

ZEYNEP KAMİL

ISSN: 1300-7971

Cilt: 34 Sayı: 1 (Ek) Yıl: 2003

TIP BÜLTENİ

Özel Sayı

**Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri**

OVER

YAZARLAR

Prof.Dr. Ali Ayhan
Prof.Dr. A.Tarık Altınok
Prof.Dr. Bülent Ergun
Doç.Dr. Cem Fıçıoğlu
Doç.Dr. M. Cem Turan
Prof.Dr. Derin Kösebay
Doç.Dr. Engin Oral
Doç.Dr. Erkut Attar

Dr. Esat Orhon
Dr. Gözde Kır
Op.Dr. Gültekin Köse
Prof.Dr. Hasan Serdaroğlu
Prof.Dr. Hikmet Hassa
Dr. Nahit Özcan
Doç.Dr. Orhan Ünal
Doç.Dr. Özay Oral

Op. Dr. Sadiye Eren
Doc. Dr. Selçuk Özden
Dr. Semih Aytaçlar
Prof.Dr. Serap Arbak
Prof.Dr. Sinan Berkman
Prof.Dr. Umur Kuyumcuoğlu
Op.Dr. Vedat Dayıoğlu
Prof.Dr. Yusuf Ziya Yergök
Doç.Dr. Yücel Karaman

**Özel Sayı Editörü
Doç. Dr. Selçuk Özden**

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ

Jinekoloji&Obstetrik&Pediatri Klinikleri

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology&Obstetrics&Pediatrics

CİLT: 34

YIL: 2003

SAYI:1 (ÖZEL SAYI)

ISSN:1300-7971

EDİTÖR

Op. Dr. Sadiye EREN

YARDIMCI EDİTÖR ve SEKRETER

Doç. Dr. Selçuk Özden

YAYIN KURULU

Dr. Abdulkadir Bozaykut
Doç. Dr. Ateş KaratekeDoç. Dr. Aysu Say
Doç. Dr. Cem FıçıoğluDoç.Dr. Özay Oral
Op.Dr.VedatDayıoğlu

Dr. Savaş İnan

BİLİMSEL KURUL

Maternal&Fetal Tıp

Op.Dr. Yavuz Tahsin Ayanoglu
Prof. Dr. Kılıç Aydınlı
Prof. Dr. İskender Baser
Prof. Dr. Sinan Beksaç
Prof. Dr. Nejat Ceyhan
Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Prof. Dr. Hayri Ermiş
Doç.Dr. Recep Has
Prof. Dr. Zehra Kavak
Doç.Dr. Tamer Mungan
Prof. Dr. Rıza Madazlı
Prof. Dr. Vildan Ocak
Prof. Dr. Fahri Öçer
Doç.Dr. Necdet Süer
Prof. Dr. Cihat Şen
Prof. Dr. Turgay Şener
Prof.Dr.Seyfettin Uludağ
Op. Dr. Mehmet Uludoğan
Op. Dr. Fehmi Yazıcıoğlu
Doç.Dr. Neşe Yücel
Prof. Dr. Atıl Yüksel

İnfertilite&Endokrinoloji

Prof. Dr. Tark Altınok
Doç.Dr. Erkut Attar
Prof. Dr. Erdoğan Ertüngealp
Prof. Dr. Timur Gürkan
Prof. Dr. Hikmet Hassa
Doç.Dr. A.Zeki Işık
Prof. Dr. Mehmet İdil
Doç.Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Esat Orhon
Doç.Dr. Ferit Saraçoğlu
Doç.Dr. Kadir Savan
Prof. Dr. Hasan Serdaroglu
Prof. Dr. Hakan Seyisoğlu
Prof. Dr. Sezai Şahmay
Op.Dr.A. İsmet Tekirdağ
Doç. Dr. Cem Turan
Doç. Dr. Can Tüfekçi
Doç. Dr. Birol Vural
Prof. Dr. Y. Ziya Yergök
Prof. Dr. Oğuz Yücel
Jinekolojik Onkoloji
Prof. Dr. Ali AyhanProf. Dr. Ergin Bengisu
Prof. Dr. Sinan Berkman
Prof. Dr. Haldun Güner
Prof. Dr. Derin Kösebay
Op. Dr. Gültekin Köse
Prof. Dr. Umur Kuyumcuoğlu
Prof. Dr. Nil Molinas Mandel
Prof. Dr. Sakıp Pekin
Prof. Dr. Sinan Özalp
Prof. Dr. Demir Özbaşar
Doç. Dr. Orhan Ünal
Prof. Dr. İzzet Yücesoy

Ürojinekoloji

Doç. Dr. Fuat Demirci
Prof.Dr. İsmail Mete İtil
Prof. Dr. Bülent Tıraş
Prof. Dr. Önay Yalçın
Çocuk Hastalıkları
Prof.Dr. Betül Acunaş
Doç. Dr. Ömer Ceran
Doç.Dr. Nurperi Gazioğlu
Prof. Dr. Ayşe Öner
Prof. Dr. Özer PalaProf.Dr. Nuran Salman
Doç.Dr. Nazan Sarper
Doç.Dr. Ayça Vitrinel
Dr. Feyza Yıldız
Doç.Dr. Yüksel Yılmaz

Çocuk cerrahisi

Prof. Dr. Ali Avanoğlu
Doç. Dr. Ayşenur Celayir
Doç. Dr. Sinan Celayir
Doç. Dr. Ayşenur Celayir
Doç. Dr. Özden Çakmak
Prof. Dr. Alaaddin Çelik
Op. Dr. Şeref Etker
Op. Dr. Osman Pektaş
Op. Dr. Mehmet Yalçın
Patoloji
Doç.Dr. Dilaver Demirel
Prof. Dr. Rıdvan İlhan
Prof. Dr. Sevgi Küllü
Prof.Dr. Nafi Oruç
Prof.Dr. Sıtkı Tuzlalı
Doç.Dr. Ekrem Yavuz

Zeynep Kamil Tıp Bülteni, Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'nin yayın organıdır.

Her yıl 3 ayda bir olmak üzere (Ocak-Nisan-Temmuz-Ekim) 4 sayı yayınlanır.

Sahibi ve Yazı İşleri Müdürü: Dr. Sadiye Eren

Adres: Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul

Tel: 0216- 3910680 Fax: 0216-3439251

E-mail : zkhbulteni@yahoo.com

Baskuya Hazırlık ve Yayınlama
CAN YIGIT
Matbaacılık&Filmcilik&Tekstilve Ltd.Şti.
Kuşdili Cad. Sevimli İş Merkezi
1 Taksim 26 KADIKÖY - İSTANBUL
Tel: 0216 330 99 03
Grafik Tasarım
Tolga Alışkan

Zeynep Kamil Tıp Bülteninde yayınlanan yazılar resim, şekil ve tablolar Bülten yazı işleri müdürlüğünden izin alınmadan kısmen veya tamamen herhangi bir vasıta ile basılamaz ve çoğaltılamaz, ancak bilimsel amaçlarla kaynak göstermek kaydıyla alıntı yapılabilir. Dergimizde yayınlanan yazı, şekil ve resimlerden yazarlar, ilan ve reklamlardan firmalar sorumludur.

ZEYNEP KAMİL

Cilt: 34 Sayı: 1 (Ek) Yıl: 2003

ISSN: 1300-7971

TIP BÜLTENİ

Özel Sayı

Jinekoloji & Obstetrik,
Pediatri Klinikleri

OVER

YAZARLAR

Prof.Dr. Ali Ayhan
Prof.Dr. A.Tarık Altınok
Prof.Dr. Bülent Ergun
Doç.Dr. Cem Fıçıoğlu
Doç.Dr. M. Cem Turan
Prof.Dr. Derin Kösebay
Doç.Dr. Engin Oral
Doç.Dr. Erkut Attar

Dr. Esat Orhon
Dr. Gözde Kır
Op.Dr. Gültekin Köse
Prof.Dr. Hasan Serdaroğlu
Prof.Dr. Hikmet Hassa
Dr. Nahit Özcan
Doç.Dr. Orhan Ünal
Doç.Dr. Özay Oral

Op. Dr. Sadiye Eren
Doc. Dr. Selçuk Özden
Dr. Semih Aytaçlar
Prof.Dr. Serap Arbak
Prof.Dr. Sinan Berkman
Prof.Dr. Umur Kuyumcuoğlu
Op.Dr. Vedat Dayıcioğlu
Prof.Dr. Yusuf Ziya Yergök
Doç.Dr. Yücel Karaman

Özel Sayı Editörü
Doç. Dr. Selçuk Özden

ZEYNEP KAMİL MEDICAL BULLETIN

Clinics of Gynecology & Obstetrics, Pediatrics

Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneğinin yayın organıdır.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ MAKALE YAZIM KURALLARI

Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri yılda 4 sayı olmak üzere 3 ayda bir Ocak-Nisan-Temmuz ve Ekim aylarında) yayınlanır. Derginin yayın dili **Türkçe ve İngilizcedir.**

Jinekoloji-obstetrik ve pediatri ve pediatrik cerrahi ile ilgili klinik ve laboratuvar araştırma yazıları, olgu sunumları, derlemeler ve kongre ve mezuniyet sonrası eğitim kursu tebliğleri yayınlanır. Yayın kurallarına uygunluğu dergi editörü ve yayın kurulunca değerlendirildikten sonra tüm çalışmalar bilimsel içeriğinin değerlendirilmesi ve eleştirilmesi amacı ile iki ayrı hakeme gönderilir. Hakemlerin eleştirileri doğrultusunda düzeltilip yayımlandıktan sonra çalışmanın her türlü yayın hakkı Zeynep Kamil Ana ve Çocuk Sağlığını Koruma Derneği'ne aittir.

Yazıların etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar **3 kopya** olarak gönderilmelidir. Yazı, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlanmalıdır.

Her sayfa, sayfanın sağ üst kısmına gelecek şekilde numaralandırılmalıdır.

Her yazı için bir adet etiketlenmiş **floppy disk kaydı** gönderilmesi zorunludur.

Klinik ve laboratuvar araştırma yazıları ve derlemeler 15 sayfayı, olgu sunumları 5 sayfayı geçmemelidir.

Yazı şu bölümleri içermelidir:

1) Kontrol formu: Bu form yazarlar tarafından gönderilecek yazı kontrol edilerek doldurulmalıdır. Bu form yazarların her biri tarafından imzalanmalıdır.

2) Ön sayfa: Yazının başlığı, yazarların adı-soyadı, ünvanları, çalışmanın yapıldığı kurum ve yazışma yapılacak yazarın adı-soyadı, adresi, telefonu ve varsa faks numarası ve e-mail adresi belirtilmelidir. Yazı tebliğ edilmiş ise, tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Çalışmayı destekleyen kuruluş varsa belirtilmelidir.

3) Özetler (Türkçe ve İngilizce): Amaç, materyal ve metod, bulgular ve sonuç, anahtar kelimeler (Objective, material-methods, results and conclusion, key words) bölümleri içermelidir. Özet yazının tamamını anlatacak şekilde düzenlenmeli ve 200 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelime sayısı 4 den fazla olmamalıdır.

4) Giriş: Çalışmanın amacı ve ana hatları açık olarak belirtilir.

5) Materyal ve Metod: Çalışmada kullanılan gereç, klinik laboratuvar ve istatistik yöntemler belirtilir.

6) Bulgular: Klinik ve laboratuvar araştırmalarında elde edilen sonuç ayrıntılı olarak literatür ışığında değerlendirilir.

7) Tartışma: Çalışma güncel kaynaklar ışığında tartışılmalı, tablo ve grafik olarak verilen verilerin tekrarlanmasına dikkat edilmelidir.

8) Sonuç: Çalışmadan çıkarılan sonuç ve klinik önemi vurgulanır.

9) Kaynaklar: Yazıda kullanıldığı sıra ile numaralanır, sıraları metin içinde uygun yerde parantez içinde belirtilmelidir. **Olabildiğince yerli kaynaklardan da yararlanmaya özen gösterilmelidir (Yerli kaynaklar için Tübitak Türk Tıp Dizini'nden faydalanılabilir).** Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha aza yazar olduğu zaman yazarların hepsi, altıdan fazla yazar olduğu zaman ilk altı yazar ismi ve ark. (et al.) kısaltması yapılmalıdır.

10) Kaynakların yazılım örnekleri:

***Makale için:** Wiskind AK, Miller KF, Wall LL. One hundred unstable bladders. *Obstet Gynecol* 1994; 83:108-112.

***Tek yazarlı kitaptan alıntı için:** Orr JW, Shingleton HM. Complications in gynecologic surgery prevention, recognition and management. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1954: 52-82.

***Çok yazarlı Kitaptan alınan bir bölüm için:** Thomas J. Garite. Premature rupture of membranes. In: Creasy RK, Resnik R., eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 644-658.

11) Tablolar, Şekiller, Resimler ve alt yazıları:

Tablolar ayrı sayfalarda, kısa bir başlık içerecek şekilde ve yazıda bahsediliş sırasına göre numaralandırılarak hazırlanmalıdır. Tablo numaraları metin içinde mutlaka kullanılmalıdır.

Şekiller profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğrafı çekilmeli, bunun dışındaki şekil, röntgen ve benzeri materyalin parlak siyah-beyaz fotoğrafı ayrı bir zarfa konularak gönderilmelidir. Açıklamalara ve başlıklara resim alt yazılarında yer verilmeli, resim içerisinde belirtilmemelidir.

Her şekil ve resmin arkasında şekil numarası, yazar ismi ve şeklin üst tarafını belirten etiket bulunmalıdır. Daha önceden basılmış bir resim kullanılıyor ise özgün kaynak belirtilmeli ve yazar veya yayıncısından izin alınmış olmalıdır.

Olgu sunumları: Olgu sunumları katkı sağlayıcı ve eğitici olmalıdır. Materyal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapılmalıdır.

Derlemeler: En son yenilikleri kapsamalı ve konu ile ilgili tecrübe ve araştırmaları olan yazarlarca tecrübelerine dayalı olarak yazılmalıdır. Konu ile ilgili çalışmacılarca editörün talebi olduğu zaman hazırlanır. Özel talep olmaksızın bu tip yazı gönderilmemelidir.

Editöre mektup: Editöre çeşitli konularda, dergide yayınlanan yazılar ile ilgili mektuplar yazılabilir ve yazarlarınca cevaplandırılması istenebilir. Bu yazı ve cevapların yayınlanıp yayınlanmaması konusunda editör bağımsızdır.

Yazıların gönderileceği adres:

Doç. Dr. Selçuk Özden Zeynep Kamil Tıp Bülteni Jinekoloji-Obstetrik-Pediyatri Klinikleri Zeynep Kamil Hastanesi, Üsküdar, İstanbul.

ZEYNEP KAMİL TIP BÜLTENİ
Jinekoloji&Obstetrik- Pediatri Klinikleri
KONTROL FORMU

- Gönderilen yazı ön sayfa, özet, (Türkçe ve İngilizce), metin, tartışma, sonuç, kaynaklar, tablolar, şekiller ve alt yazıların herbiri A4 kağıtlarda olacak şekilde 3 kopya olarak (herbiri ayrı naylon poşet içinde ve zımba, ataç kullanılmadan) gönderildi.
- Yazımız, A4 beyaz dosya kağıdının tek tarafına, 12 punto, 2 aralıklı ve kağıdın kenarlarından 2.5 cm boşluk kalacak şekilde hazırlandı.
- Olgu sunumu olan yazımızda materyal ve metod, bulgular bölümü yerine olgu sunumu yapıldı.

Disket kaydı:

- Çalışmayı içeren 1 adet floppy disk gönderildi.
- Disk etiketlenerek üzerine yazım için kullanılan program, ilk yazarın adı, makalenin başlığı yazıldı.

Yazı ile ilgili hakların aktarımı:

- Yazımız Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik- Pediatri Kliniklerinde yayınlandıktan sonra yazı ile ilgili tüm haklarımızı Zeynep Kamil Ana Çocuk sağlığını Koruma Derneğine devretmeyi kabul ediyoruz.
- Zeynep Kamil Tıp Bülteni-Jinekoloji-Obstetrik-Pediatri Klinikleri'nde yayınlanmak üzere gönderdiğimiz çalışma daha önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır ve yayın için başka bir yere gönderilmemiştir
- Çalışmamız ile ilgili hakem rapor sonuçları alınana kadar çalışmamızı yurt içi veya yurtdışında yayınlanan bir başka dergiye göndermeyeceğiz.
- Aşağıda adı ve imzası yer alan yazarlar yazı ile ilgili her türlü etik bilimsel sorumluluğu kabul ediyoruz.

Yazar adı

İmza

Tarih

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

İÇİNDEKİLER

1. Dr. Şeref Etker (1 - 2)
2. Ovaryum gelişimi. Prof.Dr.Serap Arbak (3 - 4)
3. Overian follikülogenezis, ovülasyon. Prof. Dr. Hikmet Hassa (5 - 14)
4. Kadında gametogenezin moleküler biyolojisi. Prof.Dr.A.Tarık Altınok, Dr.Altay Gezer (15 - 20)
5. Endometriozis ve Genetik. Doç. Dr. Erkut Attar (21 - 24)
6. Endometrioma ve Yönetimi. Doç. Dr. Özay Oral (25 - 28)
7. Klomifen Sitrat ve Gonadotropinler ile Ovulasyon İndüksiyonu. Prof.Dr. Esat Orhon (29 - 37)
8. Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromun'da (OHSS) Yaklaşım. Prof.Dr.Hasan Serdaroğlu (39 - 43)
9. Polikistik Over Sendromu. Prof.Dr.Bülent Ergun, Dr. Hande Sezer. (45 - 49)
10. Polikistik Over Sendromu (PKOS) ve Cerrahi Tedavisi. Doç.Dr. Orhan Ünal (51 - 53)
11. Prematür over yetmezliği. Doç. Dr. M. Cem Turan (55 - 58)
12. Prematür over yetmezliği ve genetik. Doç. Dr. Engin Oral, Op.Dr. Gökhan Göynüner (59 - 66)
13. Over rezervi tayini. Doç.Dr.Cem Fıçıcıoğlu, Op.Dr. Zeynep Alpay. (67 - 74)
14. Overin enfeksiyon hastalıkları. Op.Dr.Gültekin Köse, Op.Dr.Murat Api (75 - 81)
15. Benign Neoplastik Over Tümörleri Prof.Dr.Yusuf Ziya Yergök (83 - 87)
16. Over kanseri ve genetik. Doç.Dr.Umur Kuyumcuoğlu (89 - 93)
17. Over Kanserinde Tarama Yöntemleri. Op.Dr. Sadiye Eren (95 - 103)
18. Adneksal lezyonlarda CT ve MRI. Dr. Semih Aytaçlar (105 - 108)
19. Adneksal Kitlelerde Sonografi. Dr.Nahit Özcan (109 - 123)
20. Epitelyal over kanserlerinde tanı, prognostik faktörler. Prof.Dr.Sinan Berkman (125 - 139)
21. Over frozınlarında yaşanan güçlükler. Dr.Gözde Kır (141 - 143)
22. Borderline Over Tümörleri. Prof. Dr.Derin Kösebay, Op.Dr.Altay Gezer (145 - 149)
23. Familial Jinekolojik Kanserler ve Profilaktik Ooferektomi. Op.Dr.Vedat Dayıcioğlu (151 - 179)
24. Adneksiyal Kitlelerde Laparoskopik Cerrahi. Doç.Dr. Yücel Karaman, Dr.Erdal Budak,
Dr. Arzu Çağdaş (181 - 190)
- 25.Epitelyal Over kanseri. Prof. Dr.Ali Ayhan (191 - 229)
- 26.Gebelikle Adneksiyal kitlelerin yönetimi Doç.Dr. Selçuk Özden (230 - 234)



Şifalı Çayın Hazırlanış Şekli (Müjgan Hanım)
Şifalı Çayın Hazırlanış Şekli (Müjgan Hanım)
Şifalı Çayın Hazırlanış Şekli (Müjgan Hanım)
Şifalı Çayın Hazırlanış Şekli (Müjgan Hanım)
Şifalı Çayın Hazırlanış Şekli (Müjgan Hanım)

YÜZYIL ÖNCESİNDE ZEYNEP KAMIL HASTANESİ'NİN BİR HASTA PORTRESİ

Dr. Şeref Etker

Çocuk Cerrahisi Kliniği

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üsküdar 34668,
İstanbul

Zeynep Kamil Hastanesi'nin tarihçelerinde hastalara ayrılan yer çok sınırlı olmuştur. Ne geçip giden hastaları tanıyoruz, ne de değişik çağlarda bu hastanede yaşanan serüvenlerin izlerini bulabiliyoruz. Hekimler için hastaları, kişisel öyküleri, anlayışları ve duyularıyla, istatistikler ve spesimenler kadar korunmağa değer olmalıdır. Yüzyıl öncenin bir fotoğrafı, "Gureba Hastahanesi" Zeynep Kamil'de gerçekleştirilen önemli bir ameliyatı belgelemenin ötesinde sağaltılan hastayı canlandırmamıza olanak vermektedir. Yıldız'da Sultan II.Abdülhamid'e sunulan fotoğrafın altında ki açıklama şöyledir:

Şerefsudur buyurulan irade-i seniyye-i Hazret-i Padişahiye imtisalen Üsküdar'da Zeyneb Kamil Hastahanesi'nde taraf-i abidanemden "feth-i batın" ameliyatı icra edilerek hayati tehlikeden kurtarılmış olan, Bahriye tahakkuk memurlarından Kolağası İsmail Efendi'nin haremi Seher Hanım cariyeleriyle nevzadı İhsan'ın resimleri olub, saye-i Hazreti Şehriyaride, mezbure onüç gün zarfında tedavi olunarak hastahane-i mezkure civarındaki hanesine gönderilmiş ve bu suretle edviyye-i hayriyye-i Hazret-i Zillulahi isticlabına muvaffak olunmuşdur.

Tabib-i Müvellid Kulları

Mehmed Ata

19 Şubat 1316

Türkçe özetlersek:

Padişahın yüce buyruğunun onuruyla Üsküdar'daki Zeynep Kamil Hastanesi'nde, (padişahın kölesi) benim tarafımdan yapılan laparotomi ile hayatı kurtarılan, Bahriye tahakkuk memurlarından Kolağası İsmail efendinin eşi (dolayısıyla padişahın cariyesi) Seher hanım ile İhsan adındaki bebeğinin

resmidir. Padişahın sayesinde, adı geçen kadın hasta 13 günde iyileşmiş ve Hastane yakınların daki evine gönderilmiş; böylece Zillulahi (yani Tanrı'nın yeryüzündeki gölgesi) marifetiyle hayırlı bir iyileştirme başarılı olmuştur.

Doğum Doktoru (padişahın kulu)

Mehmet Ata 3 Mart 1900

Resimin kendisinden ve altındaki elyazısı nottan bazı çıkarımlar yapabiliriz: İstibdad döneminde memurların ve onların yakınlarının, özellikle hayati tehlike oluşturan durumlarda ameliyatları için padişahın izni zorunluydu. Başka bir görüşle, padişah kendisine emanet kulların varlığına yönelik tıbbi girişimlere Tanrı adına olur vermektedir. Bir kapıkulunun eşi olmakla padişahın cariyesi sayılan Seher hanımın Zeynep Kamil Hastanesi'ndeki ameliyatı aynı koşulla yapılabilemiştir.

Geçen yüzyılın başlarında daha çok eter anestezisi altında yapılabilen ameliyatlar sayılıydı. Seher hanımın ameliyatının yaşamsal önemi, henüz gebe iken ya da doğumdan kısa bir süre yapılmış olması olabilir. Olayın, padişah izninin alınmasına kadar beklenebilecek, karınıci irinli bir hastalığın (tiflit, salpenjit, abseleşmiş bir hematoma, gibi) laparotomi ve drenaj ile giderilmesi olduğunu sanıyoruz. Genç hasta için belirtilen iyileşme süresi de bunu düşündürmektedir. Kucağında bebeğiyle karşımızda duran anne, sanki hastalığın epikrizidir.

Fotoğrafta dikkati çeken bir diğer nokta kurgulanışı ile ilgilidir: henüz adolesan yaşta gösteren hasta otoklavın yanında durmaktadır. Belki, ülkede olup biten herşeyi bilmek isteyen mütecessis padişaha hastanenin

teknolojik düzeyi gösterilmek ve bu konuda desteğinin sağlanması amacı güdülmüştür. Anne, yeni giysileri içinde el avuç açarak büyük efendisine şükranlarını sunar pozdadır. Tabii, padişahın armağanı olarak görülen bebeğe "İhsan" adı verilmiştir.

Cerrah ve doğum doktoru Mehmet Ata Bey'e gelince, üstlendiği sorumluluğa olumlu bir iş yaptığını padişahın kendisine kanıtlarken o da bir ihsan beklemiş ve herhalde almış olmalıdır. Hem hastayı hem hekimi mutlu eden olayın asıl armağanı ise, Zeynep Kamil'in kadın hastalarının bugüne kalan en eski portresidir.

OVARYUM GELİŞİMİ

Prof.Dr.Serap ARBAK

Marmara Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.B.D. İstanbul

Genetik olarak bireyin cinsiyeti fertilizasyon sırasında belirlenir ve Kromozal Cinsiyet olarak adlandırılır.

Gonadal Cinsiyet ise Y kromozomunun varlığına bağlı olarak belirlenmektedir. Bu oluşum, erkek embriyolarda 6. haftadan, dişi embriyolarda ise 7. haftadan itibaren gerçekleşir. Bu dönemin sonunda gonadlar oluşur.

Fenotipik Cinsiyet ise fetal dönemin başında, dış genital organların gelişmeye başlaması ve genital kanal sistemlerinin gelişimi ile belirgindir.

Gonadların gelişim süreci her iki cinste de ilginç bir geçiş dönemi geçirir. Yaklaşık olarak 5 ila 6. haftalarda ilk gonad taslaklarının oluşmaya başlaması ile "Belirsiz Gonad Dönemi" başlar ve bu süreç dişi embriyoda 10. haftaya dek, erkek embriyoda ise 7. haftaya dek sürer.

Her iki cinste de gonad oluşumunda 3 ana hücre grubu önemli rol oynar: A) Söloom epiteli; B) Mezenkima; C) Primordial germ hücreleri

İlk oluşan taslak söloom epitelinin kalınlaşması şeklindedir. Mezonefrozun medial bölgesinde söloom epitelinin kalınlaşması ile birlikte ilk oluşan yapı Genital Şişkinlik olarak adlandırılır. Mezonefroz kökenli hücrelerin bu taslak oluşumunda indükleyici bir rollerin olduğu düşünülmektedir. Bu hücrelerin daha sonraki aşamalarda "Cinsiyet kordonları" nı oluşturdıkları bilinmektedir. Diğer taraftan, mezenkima interstisyel hücrelerin oluşumuna yol açar.

İlk taslak oluşumunda belirgin bir medulla ve korteks gözlenemez. Ancak hemen akabinde korteks ve medulla oluşur. Gonad taslakları tam olarak belirlemeye

başladığı dönemde, Gonad mezenteri oluşur ve Mezovarium olarak adlandırılır. Bu oluşum, gelecekte oluşacak olan hilum bölgesine denk gelecek bir bölgede yer alır. Mezovaryum, daha sonra ovaryumun uterusun geniş ligamentine tutunmasını sağlayacaktır.

6. ila 7. haftalarda morfolojik olarak "Belirsiz dönem" i geçiren gonad taslakları Y kromozomunun varlığı ya da yokluğuna bağlı olarak gelişimlerini sürdürürler. Dişi embriyoda Y kromozomunun olmaması her zaman için gonad taslağının ovaryum yönünde gelişimini sağlar. Bu gelişim sürecinde ilk oluşan yapı geçici bir gelişme gösteren Rete Ovarii' dir. Primer cinsiyet kordonları medulla içerisine doğru ilerler ve rete ovarii' i oluştururlar. Bu yapı kısa sürede geriler ve daha sonraki aşamalarda medullanın temelini oluştururlar.

Erken fetal dönemde, ikinci bir hücre göçü yüzey epitelinden alttaki mezenkimaya doğru ilerler. Bu hücre hareket, Sekonder cinsiyet kordonları'nı oluşturur. 16. hafta civarında sekonder cinsiyet kordonları izole hücre grupları haline dönüşür ve önce Kortikal kordonları, daha sonraki aşamada ise Primordial folikül yapılarını oluştururlar. Bu yapılar geliştikçe, içerilerine Primordial Germ Hücreleri yerleşir. Primordial germ hücrelerini tek sıra halinde yassı folikül hücreleri çevreler. Folikül hücreleri iki tip fonksiyona sahiptir: A) Mayozu indükleyici hücreler ve B) Mayozu durdurucu hücreler. Medulla bölgesi ise, yoğun boyanmış hücre topluluklarının belirli bir küme yapması ile oluşur. Gerilemiş olan rete ovarii, medullanın temelini oluşturur. Merkezi olarak kümelenmiş olan gonad blasteması, gerekli somatik hücre rezervini sağlar. Ovaryumda, ayrıca destek hücre grubu vardır. Bu hücreler mezonefros kaynaklı

olup, koyu boyanan blastema hücreleri ve açık boyanan, sölom epiteli kaynaklı epitelooid hücrelerdir. Her iki tip hücre grubu, ovaryumda germ hücrelerinin diferansiyasyonunu düzenlemekle görevlidir.

Steroid salgılayan, ancak foliküllerden bağımsız bir hücre grubunu oluşturan interstisyel hücreler ise 20. hafta civarında gözlenmeye başlarlar. Bu hücreler mezenkima kaynaklıdır.

26. haftada ortaya çıkan subepitelyal bağdokusu yapısındaki Tunica Albuginea kollajen lif ve fibroblastlardan oluşur. Yüzey epiteli ise doğum sonrası yassılaştır ve kübik epitel yapısını kazanır. Epitel, hilumdaki periton mezotelyumu ile devamlılık gösterir.

PRİMORDİAL GERM HÜCRELERİ

Primordial germ hücreleri 3.haftada Vitellüs kesesi duvarında oluşan endodermel kaynaklı hücrelerdir. Vitellüs kesesinin embriyo içerisine doğru girmesini takiben, 4. haftada primordial germ hücreleri dorsal mezenterî takip ederek gonad taslaklarına doğru geçediler. Yaklaşık 6.haftada ovaryum taslağına ulaşan hücreler, korteks bölgesinde, epitel altındaki mezenkimaya girerek primordial foliküllerin içerisine yerleşirler.

Primordial germ hücreleri fetal dönem başında yoğun mitotik aktivite ile sayıca artarlar ve Oogoniumları oluştururlar. Oogoniumlar gelişerek Primer oositleri oluştururlar. 20.haftada sayıları 7 milyona ulaşır. Ancak daha sonraki dönemde hem mitotik aktivitenin durması, hem de birçok oositin dejenere olması nedeni ile bu sayı doğum sırasında sadete 2 milyon civarındadır. Oosit oluşumu prenatal dönemle sınırlı olup, postnatal dönemde yeni oosit oluşumu gerçekleşmez.

Primer oositler 4. ayda 1. mayoz bölünmeye girerler. Ancak 7. ayda tüm primer oositler 1. mayoz bölünmenin profaz safhasında dururlar ve postnatal dönemdeki puberteye dek uzun bir latent dönem başlar.

OVARYUMUN İNİŞİ

Inguinal kanallar yardımı ile ovaryumlar ilk gelişmeye başladıkları bölge olan 10. torasik seviyeden pelvis kenarına dek inerler.

Mezonefrozun dejenere olmaya başladığı 7. haftada, gonadların alt kutbundan Gubernaculum olarak adlandırılan bir ligament çıkar. Gubernaculum karın duvarını oblik olarak geçer ve labium majus'un iç yüzeyine tutunur.

Aynı süreçte, peritonun bir evajinasyonu olan Processus vaginalis oluşmaya başlar. Bu yapı, Gubernaculum'a ventral olacak şekilde oluşur ve Gubernaculum'un aldığı yol boyunca karın duvarından hernie olur.

Gubernaculum, tuba uterinaya açıldığı bölgeye yakın, uterusu tutunur. Kranial kısmı ovaryum ligamentini, kaudal kısmı ise uterusun yuvarlak ligamentini oluşturur. Yuvarlak ligament inguinal kanala geçer ve labium majus'da sonlanır.

Ender olarak processus vaginalis'de çok dar bir açıklık kalabilir. Bu oluşum Nuck Kanalı olarak adlandırılır ve genellikle doğum öncesi kapanır.

KAYNAKLAR

1-T W Sadler: Medikal Embriyoloji. Ed: Doç.Dr. Can Başaklar. Palme yayıncılık, 1993

2- K Moore: The Developing Human. W B Saunders Int. Ed., 4th Ed.,1990.

3-W J Larsen: Human Embryology.Churchill Livingstone, 2nd Ed., 1997

OVER FİZYOLOJİSİ - FOLLİKÜLOGENEZ VE OVULASYON

Prof. Dr. Hikmet Hassa

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Eskişehir

I-Giriş

Overlerin önemli iki fonksiyonu gametogenez ve steroidogenezdir.

Gametogenez: Oositlerin periyodik olarak oluşum ve atılımları, geniş anlamda follikülogenezdir.

Steroidogenez: Steroid hormonların yapım ve salınımıdır. Overde follikül gelişimi, ovulasyon, korpus luteum fonksiyonu, steroid hormon biyosentez ve salınımları birbirleri ile iç içe olan biyolojik olaylardır. Over ayrıca intraoverian regülasyon fonksiyonları içinde dinamik, genetik yönden programlanmış ve aktif dönemi içinde devamlı yenilenen bir hayat siklusu gösterir. Bugünkü bilgilerimiz overlerin yalnızca hipotalamus (HT),-hipofiz üst merkezlerinin sinyalleri ile çalışan pasif ve statik bir organ olmadıklarını aksine devamlı değişimleri içinde kendi otonomisi ve belleği bulunan aktif yapılar olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle üreme tıbbının biyolojisi, fizyolojisi açısından incelendiğinde HT-Hipofiz aksının klasik yönetici şefi olan Hipofizin bu ünvanını yavaş yavaş kaybettiği görülmekte ve overin üreme tıbbı açısından bir "master gland" olduğu fikri ağırlık kazanmaktadır.

II.Overian Follikülogenez

Overde folliküler gelişiminin primordial follikülden, primer follikül, sekonder follikül, preantral, erken antral ve preovulatuvar-antral follikül=Graafian follikül dönemlerine kadar olan morfolojik ve histolojik değişimleri Gougeon tarafından incelenmiştir.

Gougeon'un folliküler matürasyondaki gelişme basamakları ve bu basamaklarda folliküler granuloza hücre ölçümlerine göre yapılan follikül sınıflandırması (Klas) fizyolojinin açıklanması açısından bugünde yaygın olarak kullanılmaktadır. Folliküler gelişim içinde 0.03-0.06 mm çaplı preantral folliküller, preantral büyüme fazında 0-

12mm çaplı matür sekonder folliküllere dönüşürler. Bu preantral büyüme fazı reprodüktif hayat boyu devam eden bir olaydır.

Overde primordial, follikül havuzundaki folliküler büyüme primordial follikülden Klas-4 folliküllere kadar farklı büyüklüklerde dalgalan halinde gelişim gösterir. Herhangibir zaman diliminde bu havuz incelenecek olsa over folliküllerinin non-senkronize heterojen bir dağılım içinde oldukları gözlenir. İleride Klas-1 folliküler yapıya katılarak Klas-4 folliküler matürasyona kadar büyüyecek primordial follikül havuzu follikül kohortunu' unu oluşturur.

Bu kohorttan' tan gelen folliküllerden folliküler matürasyon prosesinin kaçınılmaz akıbetlerinden birini oluşturan atreziye uğramayan folliküller 2 ayrı fazı geçerek Graafian follikül yapısına ulaşırlar. Bu fazlar

1. Tonik büyüme fazı:
- Gonadotropinlere kısmen bağımlı faz (Genel anlamda gonadotropin bağımsız faz)
2. Ekspansiyel büyüme fazı : Gonadotropinlere bağımlı faz .

II.1. Tonik büyüme fazı

Bu fazda : Klas-1 (preantral 0.12-0.2 mm çaplı folliküller) den Klas-4 (0.9-2 mm'ye yakın çaplı antral folliküllere) ulaşarak Klas-5 (2-5 mm) folliküllere geçiş söz konusudur. Bu dönemde folliküler büyüme tonik biçimde ve yavaş seyirlidir.

Sirküle gonadotropin azlığı bu folliküllere kısmen etkiler ve tonik büyüme genel olarak gonadotropin bağımsız bir süreç olarak kabul edilir. Ancak tonik fazı tam gonadotropin bağımsız olarak düşünmekten ziyade kısmen bağımlı olarak değerlendirmek daha doğrudur. Klas-1 folliküllerde multi- tabaka epitolooid hücreler mitotik aktivitelerinin artımı ile follikülde epitolooid teka-interna

hücrelerine dönerken kısmen gonadotropin etkisi altında follikülde follikül sıvısı (ligour) ihtiva eden kavite oluşur.

Tonik büyüme fazındaki folliküller kısmen gonadotropin bağımlı olduğundan bu dönem gonadotropin bağımlı faz folliküller gibi FSH siklik değişimlerinden etkilenmezler. Bu fazda büyüme yavaş bir şekilde olur. Bu nedenle tonik faz gonadotropin bağımsız faz olarak değerlendirilir.

Follikül havuzunda gonadotropin bağımsız tonik gelişim içindeki folliküller follikükülogenez basamaklarının başındaki 0.03-0.06 mm çaplı primordial folliküllerden 0.06-0.12 mm gelişmeye aday primer folliküllere dönüşürler.

İleride ovulasyon olayına katılacak folliküllerden bir grup primer/ sekonder follikül bir araya toplanmaya başlarlar. Bu dönemde folliküller büyüme açısından FSH etkisine ihtiyaç duyulmaz.

Folliküller tonik otonomik büyüme prosesleri içinde 0.12-0.2 mm çaplı Klas-1 preantral folliküle dönüşürken epitelioid hücre grublarının teka-internaya differansiye olmaları ile kısmen gonadotropin bağımlı hale gelirler. Bu dönemde FSH tonik etkisi altındaki Klas-1 follikülde sıvı ihtiva eden (ligour folliculi) oluşumu gerçekleşir ve erken antral follikül Klas-2 follikülden Klas-4 antral folliküle kadar FSH' nin tonik etkisinde gelişir. FSH' nin düşük konsantrasyonlarındaki bu tonik etki ile (FSH' nin siklik değişiklikleri ve artmış konsantrasyonları değil) 5 mm çapa ulaşırlar.

Follikül çapı 5 mm ulaşıncaya bunlar ileride gelişerek içlerinden ovulasyona gidecek follikülü oluşturacak potansiyel primer follikül toplulukları halinde toplanırlar. 60-70 adet ileride büyüme ve gelişme potansiyeline sahip olacak bu primer folliküllerin bir araya toplanması= Recruitment olarak adlandırılır. Recruitment olayı genellikle bir önceki siklusun sonu ve o siklusun ilk 4 günü içinde oluşur.

5 mm çapa gelen ve recruitmente dahil olup seçilecek preovulatuvar folliküllere dönebilmeleri için bu konumdaki folliküllerin artmış ve siklik FSH konsantrasyon değişimleri ne gereksinimleri vardır.

Sonuç olarak folliküler havuzdan 5mm civarında Klas-5 maturasyona ulaşan folliküller için bu noktaya kadarki gelişim içinde tonik gelişme fazının genellikle gonadotropin bağımsız ve kısmen az konsantrasyonlu FSH bağımlı etkileri söz konusudur.

Folliküler kohorttan gelen ve 5 mm civarında Klas-5 follikül maturasyon basamağına ulaşan folliküllerde bundan sonraki gelişim gonadotropin bağımlı bir gelişim olacaktır.

Folliküller kohortta primordial folliküllerden gonadotropin bağımlı Klas-5 folliküllere dönüşmeye kadar yaklaşık 3 siklusluk bir süreye gereksinim vardır.

Bu gelişim içinde Klas-1 - Klas-4 büyümesi yaklaşık 60 günde tamamlanmakta ve bu süreden sonra siklik artan konsantrasyonlarında gonadotropinlere hassas hale gelen folliküller 3.siklusta yaklaşık 25 günlük bir süre içinde Klas-8 preovulatuvar follikül olarak ovulasyona hazırlanırlar.

Sonuç olarak ovulasyon için seçilmiş bir dominant follikülün primordial follikül havuzundan ovule olacağı yapıya kavuşması yaklaşık 80 günlük bir süreci gerektirir.

Folliküler havuz kohortundan gelen folliküllerin bir grubunun kaderi kaçınılmaz şekilde folliküller atrezidir.

Programlı hücre ölümü olan apoptosis bu proseste önemli rol oynayan fizyobiyojik ve genetik kontrollü bir olaydır. Doku içinde inflamatuvar bir yanıt oluşturmaksızın non-toksik ortamlardaki hücre ölümü olan apoptosis sonucu over follikül havuzunda farklı aşamadaki ve özellikteki folliküllerin bazılarında folliküler atrezi gerçekleşir.

Overde folliküllerin büyüme ve atreziye gidiş dengeleri içinde recruitmente kalan fol-

liküller içinden de seçilerek dominans kazanacakları ovule olabilecektir.

Foliküler gelişme fazlarının her döneminde folliküller atrezi ya da ondan kurtulma akıbeti içindedirler. Gonadotropin bağımsız atrezilerde olay in-utero başlar. Bu tip atreziler follikül çapı ile paralel seyirlidir. Örnek: 1 mm civarı çaplı erken antral evre folliküllerde atrezi bu tiptir. Gonadotropin bağımlı faz atrezilerinde ise genellikle follikül çapları ≥ 1 mm dir. Farklı çaplardaki folliküller siklik olarak bu prostesten etkilenirler. Atrezi prosesini geçebilen folliküller follikülogenezis basamaklarında ilerlerler.

II.2.Gonadotropin bağımlı (Ekponensiyel) büyüme fazı

Tonik büyüme fazında gonadotropin bağımsız ve takiben kısmen gonadotropin bağımlı olarak 5 mm gelmiş ve Klas-5 e ulaşmış folliküler yapı ovulasyon olayına geçebilmek açısından gonadotropinlerin yeterli konsantrasyonlarda ve siklik değişimleri içindeki desteğini görmek zorundadır.

Önceki siklus geç luteal fazına diğer aşamaları geçerek ve yaklaşık 60 günlük bir periyod sonucu ulaşmış bulunan Klas-5 folliküllerden biri 3. siklus içinde gonadotropin bağımlı fazda ovule olacaktır. Önceden de belirtildiği gibi folliküler kohorttan ovulasyona gidecek follikül için hayat siklusu yaklaşık 85 gün civarı olarak kabul edilmektedir.

Folikülogenez olayının tümü değerlendirildiğinde preantral follikülden preovulatuvar follikül basamaklarına ulaşmak , yaklaşık 85 günlük bir sürecin ve düzenli sikluslarda 3 ovulasyon ve menstrüasyonun dolayısı ile 3 siklusluk sürenin geçmesini gerektirmektedir.

Folikül havuzundan Klas-1 folliküllere geçiş 1.siklus ovulasyonundan sonraki günler içinde ve erken luteal faz (1.siklus 15-19 günleri) döneminde gerçekleşir. Bu dönemde

yüksek mid-siklus östrojene gonadotropinlerinin kısmi etkisi ile ufak primordial folliküller de artmış mitotik aktivite ile epitelooid teka interna tabakası oluşarak kısmen gonadotropin bağımlı olarak ligour follikülü ihtiva eden kavite Klas-1 folliküller ortaya çıkar

Birinci siklus ovulasyon sonrası yaklaşık 25 günlük dönemde bu özellikteki Klas-1 folliküller 2. siklus 11-14. günleri civarında 0,2-0,4 mm'lik Klas-2 folliküllere büyürler. Kısmen gonadotropin bağımlı ya da geneldeki kabul içinde ise gonadotropin bağımsız tonik büyüme dönemini sürdüren folliküller Klas-2 folliküllerde ilk antrum oluşması ortaya çıkmıştır. Tonik büyümenin bu başlangıç fazı her iki overde de aynı zamanda gerçekleşir. Serum FSH ve E2 artımları ile de antrum gelişmesi sürerken Klas-2 follikülleri aşama tonik büyümesinde overler arasında farklılık görülmektedir. Bunun nedeni 2. siklusta büyüyen folliküllerin önceki siklusta Korpus luteum oluşmuş taraf overi follikül havuzu ile Korpus luteum over havuzunun farklı büyüme basamaklarında olması olarak açıklanmaktadır. Ovulasyon geçiren overdeki artmış mitotik indeks sonucu bu over folliküllerinin bulunduğu basamaktan bir sonraki basamağa geçişi bu overde kontrolateral overe göre 5 gün kadar fark gösterir.

Bu nedenle de 1.siklus ovulasyon olan ve Korpus luteum gelişen overdeki folliküller 20 günde Klas-2' ye geçerken diğer overde bu süre 25 güne ulaşır. Bu asenkronizasyon her 2 overden alterne ovulasyonu açıklar. Bu fark dışında klasların birbirine geçişleri diğer basamaklar için her iki overde de aynı sürelerde olur.

Klas -2 folliküller 20 günlük bir süreç sonrasında Klas-3'e (0.3-0.9 mm) ve bu dönemdeki folliküller 2. siklus erken luteal fazın dan geç luteal fazına 15 günde ulaşarak Klas-4 (0,9-2,0 mm) folliküllere büyürler. Klas-4 folliküller tonik büyüme fazını tamamlayarak 10 gün içinde Klas-5 (2-5 mm) folliküler yapıya ulaşmış olurlar. Sonuçta fol-

likül kohort Klas-5 folliküler yapısına geç luteal fazda yaklaşık 25-28. günlerde geçmiştir.

Takiben Klas-5 gonadotropin bağımlı ve gonadotropin siklik değişiminden etkilenen 2-5 mm' lik folliküler yapı 5 gün içinde önceki siklusun geç luteal fazı ve mevcut siklusun erken folliküler fazında recrute olunmuş 5-10 mm'lik Klas-6' ya büyüyecek buradan 5 günlük süreçte 10-16 mm'lik Klas-7 dominant preovulatuvar folliküller yapıya gelişir. Klas-7 folliküller de 5 günlük bir olgunlaşma periyodu ile Klas-8 ovulatuvar folliküllere geçer. Üç siklusluk dönemde Toplam 85 günlük bir süreç içinde de Klas-1 preantral folliküllerden ovulasyona gidecek Klas-8 ovulatuvar folliküllere ulaşılmış olur.

Sonuç olarak 3 siklusu bulan 85 günlük süreç ile büyüyen folliküler yapı bulunduğumuz siklusun erken folliküler dönemindeki overlerde bir önceki siklusun geç luteal fazından gelen 2-5 mm, 5-10 mm içindeki Klas-5 ve kısmen Klas-6 follikül popülasyonundan oluşmuştur.

Folikülogenezin bu gelişme basamakları çerçevesinde primordial folliküllerin 0.03-0.06 mm büyüklüğünde iken oogoniumlarda I. meiosis gerçekleşerek oluşan (oosit) bu ilk meiotik bölünmenin profaz döneminde kalarak ovulasyon öncesi LH sürge cevabı ile I. matürasyon bölünme prosesi tamamlanarak I. polar cisim atılır. Primer oosit sekunder oosit dönüşürken ovule olan oositte tüplerde spermatozoanın zonal penetrasyonu 2. meiotik bölünmeyi indükler ve 2.polar cisim atılması gerçekleşir. Oosit gerçek haploid yapısı içindedir. Genetik materyali de dişi pronükleusunu (PN) oluşturur.

Önceki siklus geç luteal fazından ve mevcut siklusun ilk 3-4 günü içinde yaklaşık 5 mm' lik Klas-5 follikülden 20 mm'lik Klas-8 matür graafian folliküle dönüşecek ve preovulatuvar hazırlığa ulaşacak bir follikül bu aşamaları gonadotropin bağımlı olarak

sürdürecektir. Bu fizyolojik gelişmenin pratik uygulamaya yönelik değerlendirilmesi de (OS) sikluslarındaki ilaç kullanım zamanlamasıdır.

Gonadotropin bağımlı 4-5 mm çaplı folliküllere Gün- 2/3 de yapılacak yeterli kontrastasyonlarda gonadotropin uygulamaları ve bunların siklik değişimleri ile follikül gelişmesi sağlanacaktır.

Folikülün 4-5 mm iken yalnız FSH ile gonadotropin uygulaması follikülogenezi devam ettiricidir. Follikül büyüklüğünün 9-10 mm ulaştığı folliküllerde ise FSH etkisi altında yeterli LH-reseptörleri oluştuğundan follikülün yaklaşık 10 mm çapa gelmesinden sonra FSH+LH kombine gonadotropin uygulamaları yeterli folliküler büyümeyi devam ettirecektir.

Diğer yandan hipogonadotropik hipogonadizm olguları haricindeki anovulatuvar olgu gruplarında follikülogenez gonadotropin bağımlı dönem olan Klas-5 den itibaren yalnız FSH stimülasyonları ilede sağlanabilmekte ve gametogenez, steroidogenez tabii siklulara uyar şekilde gerçekleşebilmektedir.

Gonadotropin bağımlı folliküler büyüme yanında Klas-5 Klas-8 arasındaki folliküler gelişme sırasında folliküler büyüme her bir klasta yaklaşık 5'er gün civarındaki bir bekleme içinde gerçekleşmektedir. Bu bilginin pratikteki uygulamasında KOH sikluslarının monitorizasyonu açısından önemlidir.

Downregüle siklularda gün-2'deki 4-5 mm lik (<10 mm) folliküler yapının gonadotropin ile stimülasyonlarında folliküler büyümenin monitorizasyonu için 5 gün sonrası Gün-6'da ultrasonografik kontrol yapılmaktadır. PCOS olgularında ise gonadotropinlere artmış bir folliküler büyüme cevabı söz konusudur. İntraoverian fizyolojiye etkisi olan hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, artmış VEGF etkisi gibi intraoverian çevre değişikliklerine bağlı olarak etkilenmiş büyüme cevabı nedeni ile follikülogenezde de

hızlanma söz konusudur. Bu nedenle PCOS olgularının gonadotropinler ile (OS)' da Gün - 6 yerine Gün 5 de folliküler büyümenin USG kontrolü faydalı bulunmuştur.

Gonadotropin bağımlı folliküler gelişmenin bir önceki siklus geç luteal fazından mevcut siklus geç folliküler fazındaki ovulasyona geçiş olayı farklı basamaklardan oluşur. Bunlar a-Recruitment, b-Seleksiyon,c-Dominans olarak adlandırılabilir.

II.2.a Recruitment

Folikülogenez basamakları içinde over follikül havuzundan, atrezi prosesinden kurtulmayı başarıp ovulasyona gidecek potansiyel hücrelerin bir araya toplanması olayıdır.

Recruitment basamağına gelecek yaklaşık 60 günlük zaman diliminde Klas-1 Klas-4 folliküler aşamasını geçirmiş sağlıklı folliküler seleksiyon basamağı öncesi ovulasyona aday olabilir hücreler olarak ayrılmışlardır.

Ovulasyondan yaklaşık 85 gün = 3 ay öncesinde over havuzunda 300 civarında follikül büyüme ve gelişme fazı öncesi ufak folliküller olarak belirlenir. Antral folliküllere dönüşecek bu follikül kohorttan seçiminde genetik faktörler ön plandadır. Bu folliküller havuzda intraovarian hormonal çevre endokrin, otokrin, parakrin, immünolojik faktörler etkileri içinde % 80-90'ını atrezi kaderi ile sonlanacakken ancak bir grup follikül 3. siklus başına gonadotropinlere bağımlı olarak büyümek üzere ulaşmayı başarırlar. Bu follikül popülasyonu yaklaşık 30-60 adet civarında kabul olunabilir. Bu grup içinden de gonadotropin bağımlı olarak seçilerek, dominans kazanacakları takiben ovule olacakları preovulatuvar Klas-8 folliküllere kadar ilerleyeceklerdir. Fizyolojik koşullarda bu atreziden kurtulan 30-60 follikül içindende çok azı daha fazla büyüyüp gelişecek genellikle bir tanesi seçilip dominans kazanacak diğerleri atreziye gideceklerdir.

II.2.b Seleksiyon- Dominans

Bulunulan siklusun erken folliküler fazında FSH etkisi altında mevcut follikül havuzundan (folliküler kohorttan) dominant folliküle gidecek follikülün seçimidir.

Erken folliküler fazda önceki siklus geç luteal fazında potansiyel olarak bir araya toplanmış recuite follikül hücreleri içinden FSH' nin belirli konsantrasyonlardaki siklik değişikliklerine atrezi yanıtı vermeden kalarak bulunulan siklusun erken folliküler fazına ulaşmış folliküller içinden dominant follikül seleksiyonu yapılır.

Ovulasyon için bir follikülün seçiminde o follikülün gonadotropin-induced östrojen biyosentezinin önemi çoktur. Bu yönü ile over aktivitesinin regülasyonu önem taşır. Folliküler düzeyde östrojen yapımı tekavgranuloza hücrelerinin yakın ilişkisine bağlıdır. Her iki hücrenin bu ilişkisinin kontrolü ise endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalar ile yönlendirilir. Tropik hormonlardan LH ve FSH overlerde matürasyon ve büyüme prosesinin zamanlanmasını over mikro çevresi değişimleri ile ayarlar.

Teka-interstitiyal hücreleri ile granuloza hücreleri etkileşimi 2 hücre 2 kompartman teorisi çerçevesinde gonadotropin-steroid salınımını açıklar Bu hormonal etkileşimde over mikro çevre değişiklikleri ile folliküler yapılarıdaki ovulasyona gidecek folliküllerin seçimini ve dominant follikül ayırımının bir kısmını açıklar Günümüzde 2 hücre teorisi dışında yeni regülatörlerin de seleksiyon ve dominans prosesindeki rolleri üzerinde durulmaktadır. Endokrin prosesle immün sistem arası ilişkilerin araştırılmakta olduğu bu yeni yaklaşımlar "3. kompartman " olarak da değerlendirilmektedir.

FSH için hedef yalnızca granuloza hücreler iken zıt olarak LH siklusun fazına bağlı olarak multipl saha etkisi içinde teka hücreleri, stromal hücreleri, granuloza hücreleri, luteal hücreleri etki içinde olabilmektedir.

Foliküler gelişmenin gonodotropin bağımlı döneminde olduğu gibi seleksiyon olayında da gonodotropinlerin (FSH ve LH), steroidlerin (östrojen ve androjen) ve otokrin, parakrin faktörleri sinerjik etkileri önemlidir.

FSH'nın en güçlü etkisinin görüldüğü önceki siklus sonu ile bulunulan siklus folliküler fazının ilk günleri (1-5. günler) dir.

FSH granuloza hücrelerinde aromatoz aktiviteyi artırır teka hücrelerinde GnRH stimülasyonu ve LH etkisi altında c-AMP ile kolestroiden sentez olunan aromatizabl androjenlerin (androstenedione ve testosteron) varlığında bu etki ile önce folliküler çevre sonra periferde östrojen artımı olur (Estradiol ve Estrone).

FSH ayrıca başta kendi reseptörlerini artırırken östrojen yapımı artımı ile kendi reseptörlerini ve daha sonra LH reseptörlerini arttırıcı etki yapar.

FSH'nın granuloza hücre proliferasyonunu artırması ve artan östrojen yapımı granuloza hücre mitotik aktivitesi ile aromataz aktiviteyi de canlandırır. İntrafolliküler östrojenik yapı follikülün otoregülasyonu seleksiyon ve dominansında çok önemli bir faktördür. Preantral folliküler yapıda granuloza hücrelerindeki androjenler daha çok artmış bir aktivite içinde olan 5-alfa-redüktaz etkisi ile 5-alfa-reduced androjenlere dönerken daha az etki ile aromatazasyon sonucu östrojenlere dönüşürler. Follikülogenez devamı ile büyük antral folliküller oluşunca granuloza hücreleri tekal-stromal hücrelerden gelen androjenleri E2 ve E1'e çevirecek artmış aromatoz aktivite gösterirken 5-alfa redüktaz aktivite daha azalmıştır. Sonuç olarak önceki siklus sonu ve bulunulan siklus başında recrute folliküllerde artan FSH etki ile ilk başlarda androjenik ortamdaki folliküller bulunulan siklus midfolliküler dönemlerinden itibaren östrojenik ortama dönerler.

Çapları < 8mm olan folliküllerde intrafolliküller östrojen/androjen oranı rölatif olarak düşük iken midfolliküler fazdan itibaren sik-

lus (Gün 5-7' den itibaren) FSH plato çizerek inhibin Gün-5' den itibaren E2 ile paralel olarak yükselmeye geçer

Foliküler fazın 5-7. günleri gibi seçilmiş olacak follikül yeterli östrojen üretebilmiş follikül olarak kohorttan ayrılacaktır. Sonuç olarak dominant folliküle gidecek follikülün seçimindeki kaderi östrojen üretebilme kabiliyetine bağlıdır denilebilir.

Büyüme potansiyelindeki geniş antral folliküller ile preovulatuvar folliküller antral sıvı konsantrasyonları incelenmesinde bu grupta östrojen, progesteron konsantrasyonları artmış iken androjenler azalmıştır.

Ufak folliküllerde ise durum tersidir. Bir anlamda antral sıvı steroid hormon profil dağılımı ovulatuvar follikül seçiminde önemli bir basamaktır. Seçilme özelliği içinde östrojen yapımının önce intrafolliküller ortamda takiben de dolaşımda artması ile 5-7. günlerde plato çizen FSH bugünden sonra azalan konsantrasyonu içinde seyrederek. Seçilmiş follikül östrojen artımı, FSH konsantrasyon azalımı diğer folliküllerin matürasyonunu inhibe eder.

Şans olarak recrute folliküller içinden biri daha çok FSH reseptörü taşıyarak ve daha çok androjen aromatazasyonu yapılabilmek büyüme avantajını ele geçirir.

FSH, LH, Östrojen, İnhibin sekresyonu ve diğer parakrin ve endokrin faktörler intraoverian hormonal şartların değişimleri daha ufak folliküllerde yetersiz aromatazasyon ile sonlanacakken büyüyecek folliküllere fırsat tanınır.

Seçilerek büyüyen ve dominans kazanacak follikülde periferik FSH azalmasına rağmen intrafolliküler ortamda kompanzatuvar bir östrojen artımı gözlenir. Bu artım ise FSH-induced aromataz aktiviteyi canlı tutarak dominant follikülün pre-ovulatuvar Klas-8 folliküle seyrini sağlar. Seçilmiş follikül ve dominans kazanımı açısından bu intrafol-

liküler östrojenin otoregülatuar etkisinin östrojenlerin parakrin etkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu lokal pozitif feedback etki varlığı seçilmiş follükülün devamlığında kendi östrojen yapımını artırarak follükül devamlılığını sağlar.

Follüküler büyüme aşamalarında lokal pozitif östrojen feedback etkiden uzak ve androjenik ortam etkisindeki follüküller ise atrezi akibeti içindedirler.

Androjenik ortamı artan recrute follüküllerde atrezi gelişir. Bu nedenle preantral follüküllerde gelişim akibeti lokal androjen-östrojen hassas balansına bağlıdır. Bu da preantral follüküllerdeki granuloza hücrelerindeki 5-alfa redüktaz ve aromatoz aktivitesi ile paralel gider. Bir follükül granuloza hücre grubunda androjen konsantrasyonu ne kadar az ise FSH – mediated aromatoz aktivitesi dolayısı ile östrojen yapımı da o ölçüde artmıştır.

Diğer taraftan follüküler yapıda yüksek konsantrasyonda intrafollüküler 5-alfa reduced androjenlerin(Androstenedione, Testosteron) varlığı patent aromataz aktivite inhibitörü olarak etkiler. LH menstrüel siklusun tüm fazları için önemlidir. FSH yalnızca bütünü ile granuloza hücrelerini etkiler iken yukarıda da belirtildiği gibi LH değişik menstrüel siklus fazlarında teka, granuloza, stroma ve luteal hücrelere etkiler.

LH follüküller fazda teka hücrelerini etkiliyerek kolesterolden Aromatazbl androjen yapımı ile granuloza hücrelerinde bunların östrojenlere çevrilme alt yapısını oluşturur. Ufak antral follüküllerin preovulatuvar dönem follüküllerine dönüşmesinde LH'nın rolü hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Siklus ortasında da LH–surge oositte I. meiosisün tamamlanmasını indükte eder. Teka interna hücreleri spesifik LH reseptörü ihtiva eder (FSH reseptörü bulunmaz). Bu östrojenik, androjenik hassas dengeler içinde gonadotropin bağımlı fazını seleksiyon ve dominans prosesi içinde geçirerek dominant follükül olarak ovulasyona gidecek follükülün klinik pratik uygulamalardaki önemi çoktur.

Dominant follükül ya da follüküllerin seçimi over stimülasyonunun önemli bir uygulamasıdır. YÜT için seçilecek over stimülasyonu ve ovulasyon indüksiyonu yukardaki fizyolojiler taklit olunarak ovulasyonun sağlanması ile sonuçlanacaktır.

Bu bilgi ve görüşler içinde dominant follükül seçimi spontan ve stimüle sikluslardaki özellikleri içinde incelenecektir.

II.2.c.Spontan sikluslarda Dominant follükül seçimi.

Klas-1 preantral follüküllerden büyüme fazının yaklaşık 65 gününü geçirerek 0.12-0.2 mm' lik follüküllerden Klas-4 0.9 –2 mm 'lik büyümeyi tamamlamış 2-5 mm' lik Klas-5' e ulaşmış follüküller büyüme fazı sürecini takip eden ve yaklaşık 10 gün süren Seleksiyon fazına ulaşırlar. Bir önceki siklus geç luteal ve bulunan siklus erken follüküler dönemine ulaşmış bu 5 mm civarı follüküller bu dönemde gonadotropinlerin ve özellikle FSH' nın konsantrasyon artım ve değişimlerine hassas hale gelirler.

Spontan sikluslarda bu özellikler içindeki follükül kohorttan recrute olmuş follüküllerin seçilmesi, dominans ve matürasyonu FSH konsantrasyon artımı ile paralel seyredir. Follüküler kohorttan seleksiyon-dominans konusunda anlatılan prosesin gerçekleşmesi için; erken follüküler faz başındaki FSH değerlerinin %10-30 artım içinde bir konsantrasyona çıkması ve bir süre bu konsantrasyonda follükül havuzundaki gonadotropin bağımlı hale gelen follüküllere (Klas-4 sonu, Klas-5 (2-5mm) ve kısmen Klas-6 başı) etkilemesi gerekmektedir.

Baird's teorisine göre spontan ve stimüle sikluslarda dominant follükülün seçilmesinde "FSH Penceresi" (FSH Window, FSH Kapısı=FSH gate) kavramı ve prensibi önemlidir. Bu teoriye göre FSH penceresinin dominant follükül seçilmesinde üç önemli özelliği vardır.

1. Bu pencereye girerek dominant follüküle gelişecek follüküller ancak ilerlemiş antral follüküllerdir. Bu nedenle follüküller havuzdan FSH konsantrasyon artımı ile eşik bir düzeye gelinerek pencereye girilebilir, antral follüküllere ulaşılmalıdır. Özetle: 1. basamak taki hedef yeterli eşik düzeyde FSH konsantrasyonlarına ulaşılmasıdır.

2. FSH eşik düzeydeki konsantrasyonların altına düşülmeden bu konsantrasyonda FSH etkisinin sürdürülmesi = FSH penceresinin açık tutulması süresi = zaman içinde ise dominant follükül / follüküller elde olunacaktır. Özetle 2. basamaktaki hedef yeterli konsantrasyondaki FSH etki süresini = FSH pencere (kapı) açıklığını = zamanı planlamaktır.

3. Dominant tek follükül ya da dominant multipl follüküller elde edilmesinden sonra FSH konsantrasyonunun eşik düzey altına düşmesi/düşürülmesi ile pencere kapanıp o siklus yeni dominant follükül / follüküller elde olunmayacaktır.

Spontan siklularda non-IVF, Gonadotropin ve CC ile over stimülasyonu yapılan siklularda amaç tek dominant follükül eldesidir. Spontan siklularda, serum FSH konsantrasyonunun geçici yüksekliği follüküler kohorttan daha ileri gelişimler için recruite olacak follüküllere gereken FSH = (Recruitment için gerekli olan FSH) konsantrasyonu daha da aşılarak FSH eşik düzeyi üzerine çıkınca follüküler kohorttan recruite olmuş potansiyel Klas-5, Klas-6 antral follüküller içinden seleksiyon-dominans kısmında anlatılan özellikteki bir tanesi preovulatuvar döneme kadar gelişir. FSH konsantrasyonunun düşmesi ile de bir adet follükülden daha fazla follükülün preovulatuvar döneme gelmesi önlenir.

Spontan siklularda her ay bu prensipler içinde bir adet dominant follükül seçimi ve ovulasyonu olur.

II.2.d.Stimüle siklularda dominant follüküllerin seçilmesi

Normal spontan siklularda genellikle hedef tek bir dominant follükülün gelişmesi (monofollüküler bir gelişme) iken kontrollü

over hiperstimülasyonlarında (KOH) multi follüküler matür follüküllere ulaşılması amaçlanmaktadır.

Klinik pratikte FSH penceresi follükülogenez fizyolojisi esas alınarak kontrollü olarak yönlendirilebilmiş ve KOH sağlanmıştır.

Multifollüküler gelişme amacı ile Baird' teorinin esasları içinde FSH penceresi kavram ve prensipleri aşağıdaki gibi uygulamaya sokulur.

1. Erken follüküler fazda recruitment için gerekli FSH dozlarını aşan ve spontan siklus eşik değerlerini genelde geçen FSH konsantrasyonlarındaki stimülasyon ile pencereye çok sayıda gelişmiş antral follükül katılabilmelidir.

2. Dominant follükül sayısını arttırmak amaçlı FSH eşik değeri aşan ve artmış sayıda antral follükülün FSH penceresine girişini sağlayan FSH dozunun follükül havuzunu stimülasyon süresini (zamanı) uzatarak multifollüküler gelişim sağlanabilecektir.

Bu uygulama ile 85 günlük (=3 aylık) bir proses içinde atrezi ve gelişme basamaklarını geçebilmek önceki siklus geç luteal, bulunan siklus erken follüküler fazına ulaşabilmiş 30-60 antral follükülden spontan siklulardan farklı olarak kontrol altında onlarca follükül uygun gonadotropin stimülasyonu altında FSH penceresine sokularak büyüyüp gelişebilecek ve preovulatuvar dönemlere ulaşabileceklerdir. Spontan siklularda göre daha az sayıda follükül atreziye gidecektir

Gerek FSH eşik dozuna ulaşamama gerekse FSH pencere açıklığı süresi ve bu süre içindeki gonadotropin konsantrasyonlarının doğru saptanmaması durumunda ise follüküler gelişimin stimülasyonu yetersiz olacaktır.

Yetersiz follüküler stimülasyon nedeni ile dominans kazanacak follükül seçimi yapılamayıp intraoverian çevrenin artan androjenik etkinliği atrezilere neden olacak ve siklus iptalleri ortaya çıkacaktır.

Follikülogenez basamakları içinde over follikül havuzundan recruite olup seleksiyon ve dominans kazanacak follikülleri stimülasyonu farklı stimülasyon ajanları ile yapılmaktadır. Özellikle YÜT amaçlı overian stimülasyonlarında farklı protokoller ile multifolliküler ya da monofolliküler gelişimler yapılmaktadır.

Gonadotropinlerin over follikülogenezi fizyolojisine uygun kullanımları ile başarılı stimülasyonlar yapılmaktadır. Bu bağlantıda recruite olarak önceki siklus geç luteal faz ile bulunan siklus erken folliküler fazına ulaşmış recruite olan folliküller içinden seleksiyona uğrayarak seçilecek dominant follikül seçimi bulunan siklusun 5-7. günleri içinde gerçekleşmektedir.

Bu fizyoloji bilgisi içinde hareket ederek klinik pratikte over stimülasyonu için bulunan siklusun oldukça erken dönemlerinde (Ör.Gün-3) gonadotropin stimülasyonuna başlanır ise dominans ve multipl follikül büyüme ve gelişmesi için gereken şartlar taklit edilmiş olunur.

Hipogonadotropik hipogonadizm olguları dışında yalnız FSH ya da hMG kullanılan sikluslarda FSH ile folliküler büyümenin hMG deki başlangıç fazında ekzojen FSH follikül granuloza hücrelerini stimüle eder. Bu uyarı over hormonal çevresinin androjenik özelliğini zayıflatarak folliküler dejenerasyon ve atreziyi azaltır ve siklus başında folliküler matürasyona fırsat verir.

Yukarıda da bahis olunduğu gibi FSH büyüyen follikülden inhibin yapımını da güçlendirir. Bu da sistemin aşırı hiperstimüle olmasını önleyici bir koruma mekanizması olarak etkiler.

Yalnız FSH ya da hMG deki kombine FSH+LH etkisi ile gelişen follikül 9-10 mm çapa ulaştıncaya kadar FSH başta kendi reseptör-

lerini arttırırken daha geç olarak 10 mm çapa ulaştığında gelişen folliküllerde LH reseptörleri önemli düzeyde artar.

Granuloza hücrelerinde FSH ve artmış östrojenlerin sinerjik etkisi ile artan LH reseptörleri 10 mm ulaşmış gelişen follikül yapısında yer alır.

Granuloza hücreleri artmış LH reseptörlerine sahip olunca LH'nin folliküler matürasyon etkisi seçilen follikülün dominansında rol oynar.

Yalnız FSH etkisi ile mid-folliküler fazda görülen erken dominans etki follikül çapı 10 mm geldikten sonra geç folliküler fazda 10mm den ovulasyona kadar geçen geç dominans fazında LH stimülasyonundan da fayda görür Bu fizyolojik gerçek nedeniyle ve ayrıca hayvan çalışmalarında LH'nin küçük antral folliküllerden preovulatuvar folliküllere progresyonda gerekliliği belirlenmiş olduğundan over stimülasyonunda yalnız FSH dışında follikülün 10 mm ulaşımından sonra FSH+LH stimülasyonunun etkinliği faydalı bulunmaktadır. Hipogonadotropik olgular ile LH'nin aşırı suprese olduğu down regüle olgularda ise over stimülasyonu açısından erken folliküler fazda LH kullanımı granuloza hücrelerinde kullanılmak ve östrojene çevrilmek açısından teka hücrelerinin androjen yapımını stimüle edicidir. Ayrıca midsiklus LH surge oositte 1. meiotik bölünmenin tamamlanmasını sağlar.

Folliküler fazın yeterli yalnız FSH ya da FSH+LH stimülasyonu yeterli luteal faz oluşması ile sonuçlanacaktır. Bu da ovule sikluslarda çoğunlukla yeterli korpus luteum fonksiyonu ve implantasyon açısından da yeterli bir endometrium hazırlığına olanak verir.

10 mm çapa gelmeyen folliküler yapılar önceden artmış LH stimülasyonu yapmak ise follikülogenez fizyolojisi açısından faydalı değildir. Erken dönem bazal LH düzeylerinin artımı (LH> 10 IU/L) teka interna hücrelerindeki LH reseptörleri üzerinden (FSH değil) etki ile özellikle androstenedione ve testosteron gibi 5-alfa redüktabl androjenleri

arttırır.Yetersiz FSH varlığında androjenik ortam pre-antral folliküllerde atrezik prosesi arttırabilir.

Ayrıca kontrolsüz LH yükseklikleri gelişen folliküllerde prematür luteinizasyon nedeni ile ovulasyonu etkilerken PCOS olgularında olduğu gibi fertilizasyon olan olgularda da progesteron konsantrasyon bozuklukları içerisinde abortus oranlarını arttırıcı etki gösterebilir.

Over stimülasyonunun follikülogenez fizyolojisine uymayan sorunları da klinik pratik açısından önemlidir. Özellikle YÜT uygulandığı IVF sikluslarında siklus iptalleri başarısız follikülogenez sonucunda ortaya çıkar.

III-Ovulasyon

Midsiklusa yaklaşılırken E2' deki dramatik yükselmeyi LH yükselmesi takip eder. FSH surge daha az miktardadır. Bu değişimler dominant follikülün ovulasyon tetiğini çeker. LH'nin prostaglandin biyosentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Artmış prostaglandin sentezi de LH'nin ovulatuvar stimülüsünü güçlendirir.

Ovulasyona hazırlanan follikülün hızla büyümesi mekanik olarak follikül rüptürünü hazırlayan bir diğer nedendir.

Bu büyüme sırasında follikül içi artmış kolloid osmotik basınç dikkat çekicidir. Etkileri çok açık olmamakla birlikte granuloza hücrelerinden kaynaklanan proteoglikanların kolloid osmotik basınç regülasyonunda rol aldıkları düşünülmektedir. Tüm bu etkiler antral sıvı kompozisyonunu değiştirerek folliküler gerilme ve rüptürde etkili olabilirler. Diğer yandan stigma formasyonu ve rüptürde bazal laminadaki protein substratlarını etkileyen enzimler de bulunmaktadır. Rat over folliküllerinde hemen ovulasyon öncesinde plazminojen aktivatör olan serin proteaz plasminojenin proteolitik aktif enzime dönüşmesini sağlar. Bu enzimde kollejenazı aktive eder.

Ovulasyon olayında bazal membran ve peri folliküler stromanın çözülmesi bu yolla gerçekleşir. Proteaz inhibitörlerinin antral sıvıya konulmaları ovulasyonu inhibe eder. Plazminojen aktivatörlerinin bir diğer etkisi de gap junction' ları bozarak oosit ve çevre kümulus hücreleri arası iletişimi zayıflatmalarıdır. Ovulasyon sonrasında dominant follikül korpus luteuma dönüşür.

KAYNAKLAR

Aşağıda iletişim adresinden yazardan istenilebilir

Prof. Dr. Hikmet Hassa
adres: Kızılcıklı Cad. Bulvarı Apt. 44/1
26130 Eskişehir
e-mail : hikmeth@superonline.com

KADINDA GAMETOGENEZİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. A.Tarık Altınok, Op. Dr. Altay Gezer

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, İstanbul

Giriş

Matür oosit birçok açıdan ilginç bir hücredir. Vücudun en büyük hücrelerinden biri olup totipotenttir. Totipotent, bir erişkin vücudundaki tüm hücrelerin yanında fetal membran ve korionik hücreleri de oluşturabilecek yeteneğe sahip demektir. Ancak yaşayan bir konseptus oluşması için döllenmesi (fertilizasyon) gereklidir. Başlangıçta oosit küçük bir hücredir. Ancak mayoz bölünme ve fertilizasyon için büyük bir değişim geçirir. Bu değişim sırasında zona pelusida'yı salgılar, organelleri oluşur, protein ve RNA depolar.

Hücre içindeki bu depolama, erken embriyogenez içindir. Postzigotik ilk günlerde embriyonik genom sessizken hücre içindeki bu organel ve moleküller büyük önem taşırlar. Eski bir söylem olan "embriyogenez'in kökleri oogenezedir" sözünün ne kadar gerçekçi olduğu son yıllarda bir kere daha kanıtlanmıştır. Araştırmaların çoğu "oviparous" yani yumurtlayan organizmalar olan drozofilalarda (sirke sinekleri) ve ilkel amfibilerde yapılmaktadır. Bu türlerin hem yumurtaları oldukça büyük hem de sayıca boldur. Evolüsyonla birlikte memelilere doğru yumurta sayısının azaldığını ve depo materyali'nin (yolk) minimale indiğini görmekteyiz. Bunun nedeni de tubaların koruyucu ve besleyici ortamıdır.

Oosit'in Hayat Hikayesi:

Oositlerin kökeni olan stem (kök) hücreleri konsepsiyondan dört hafta sonra, hala yolk sak üzerinde iken, alkalen fosfat boyası ile görüntülenebilirler.

Primordial germ hücreleri morfojenetik hareketler ve self propulsiyon (ameboid) hareketlerle hindgut (son barsak) ve oradan da genital kabartıya gelirler. Bu dönemde erkek veya dişi germ hücreleri fenotipik olarak ayırdedilemezler. Bu migrasyon sırasında hücreler mitozla çoğalmaya devam

ederler. Yanlış yere göç edenler ölümler veya bir görüşe göre ölmeyenler ileride teratom vs. gibi tümörlere kaynak oluşturur. Bu hücrelerin başarılı göçünde ve canlı kalma larında sitokinlerin yerel önemli yapımı rol oynar. Bunların başında "transforming growth factor beta1" (TGF- β 1) gelir(1)

Germ hücreleri gonad'a gelip yerleştikten sonra oogonia adını alır. Bu dönemde çoğalma mitozladır. Mayoz bölünme, 1. trimestrin sonunda oogoniyaların oosit'e dönüşmeye başladığı dönemle başlar. İkinci trimesterde fetal overde oogonia ve oositlerin tüm safhaları bulunur. Yirmiikinci haftada diploten safhasına erişen oositler somatik hücre kordonları ile sarılırlar. Bu hücreler daha sonra primordial foliküllerin pre-granulosa hücrelerini oluşturacaklardır(2) Oositler bu şekilde tek sıralı yassı bir hücre tabakasıyla birbirlerinden ayrılırlar.

Bu dönemde somatik hücreler endokrinolojik olarak aktif değildir. Folikül gelişmeye başla yana kadar FSH reseptörleri ekspres edilmez(3).

Gelişen folikülde granulosa hücreleri kendi aralarında metabolik bağlar kurarlar. Aynı şekilde zona pellusida aracılığıyla oosit'le de haberleşirler. Folikül büyümesi tamamlanana kadar theca hücreleri morfolojik olarak ayırdedilemezler.

Folikülün yani oosit'in gelişmesi doğumdan önce başlayan puberte, doğurganlık yılları, gebelik ve laktasyon döneminde süregelen ve ancak menopozda tüm deponun tükenmesiyle duran bir süreçtir.

Doğumda bir-iki milyon olan primordial germ hücre sayısı pubertede 250 milyon dolayındadır. 37. yaşa kadar tükeniş hızı aynı kalır. Bu yaştan sonra belirgin bir hız artışı olur. Oosite dönüşen oogonia sayısı, gelişen ve atreziye uğrayan folikül sayısına bağlı

olarak overdeki oosit sayısı her yaşta farklı olacaktır(4).Antral foliküllerdeki tükenişte atretojenik faktörlerinin rol oynadığı kesinleşmiştir.

Oogenezle İlgili Cevabı Bilinmeyen Sorular:

- Oogenez ve folikülogenezde superior (üstün) germ hücreleri mi seçilmektedir?
- Gonadotropinlerle tedaviler, oosit kalitesini etkilemekte midir?
- Gelişmiş bir foliküldeki kromozom bozukluklarının fetal hayattan mı kaynaklanmaktadır? Folikül gelişimi sırasında olumsuz çevre faktörleri mi etkili olmaktadır?

Önemli nokta 40 ve 50 li yaşlarda gelişen bir folikülün organel ve moleküllerinde oluşacak hasar için yeterli zaman mevcuttur. Bu hasarın ne kadarının nukleus, ne kadarının sitoplazmik olduğu halen moleküler biyologların en çok üzerinde durdukları konulardan biridir.

İnsanda oositin büyüme ve olgunlaşması oldukça yavaş bir süreçtir. Primordial germ hücresinin Graaf folikülüne dönüşmesi aylar, bazan yıllar almasına karşın bundan sonraki ömrü son derece kısadır.

Oosit olgunlaştığında çapı 35 milimikron den 120 milimikron a kadar büyür. Bu, hacim olarak 100 misli büyüdüğü anlamına gelir. Bu büyüme sırasında, sentrioller hariç organeller artar. Sentrioller büyümenin ortalarında ortadan kaybolur ve fertilize eden (babaya ait) spermden gelir. Mitokondrium ve ribozomlar sayıca artar. Sitoplazmada membranla ilişkili veziküller, yağ ve glikojen granülleri, vesiküller ve kristal cisimcikler artar. Tüm bu artış fertilizasyon sonrası implantasyona kadar olan dönemde erken embriyoyu besleyecek depolanmadır(5,6).

Golgi aparatı birkaç sıralı ince yapıdan dilate (kalın aralıklı) bir yapıya dönüşür ve periferde doğru yönelir. Burada asıl görevi ileride zona pellusidayı oluşturacak olan glikoproteinleri sentezlemek ve salgılamaktır(7).Hücre siklusu gözönüne alındığında büyüyen oosit mitotik hücrelerin

G2 fazına uyar. Bu evre, siklus ortasında gonadotropinlerin ani artışına kadar aynı kalır.

Dominant folikülde nukleus büyük ve soluktur. Bu nedenle "germinal vesikül" adını alır. Hücre büyüdükçe dalgalı bir hal alan nukleus membranında porların sayısı artar, nukleus etrafında kromatin artışı görülür.

Mayozun yeniden başlamasıyla nukleus membranı yıkılır ve hücre metafaza girer, bir polar cisimciğin atılımı ile birinci bölünme tamamlanır. S fazına girmeden Metafaz II'ye devam eder ve gelişme, fertilizasyona kadar durur.Tüm bu uzun süreçten geçen oositin bundan sonraki ömrü son derece kısadır. (24 saat dolayında)

Periferik iç ipliklerinde kromozomların formasyonu ve elektron yüklü granüllerin normal fertilizasyonu için gerekli değişimlerdir.

Tüm bunların yanında fertilizasyonu sağlayacak spermin hücre zarına bağlanmasını sağlayacak hücre içi pek çok değişiklik de oluşur. Spermin bağlanması sonrası erkek nukleusu dekondanse olur, klivaj başlar.

Mayoz

Folikül gelişimi sürecinde üzerinde en çok çalışma yapılan konuların başında mayoz gelir.

Spermatogenesis'te stem (kök) hücreler, erişkin hayat boyunca aynı kalır. Buna karşın oosit, daha embrionik hayatın başlangıcından menepoza dek devamlı değişim içindedir. Gelişen fetusta birkaç mitotik amplifikasyondan sonra ikinci trimestr başında oogonium'lar meios bölünmeye girerler.

Mayozun birinci bölümünde uzun bir profaz mevcuttur. Profaz, Leptoten, Zigoten, Pakiten, Diploten ve Dakinez safhalarını içerir. İnsan fetus overinde birkaç hafta süren profaz, diploten safhasında durur. Doğum sırasında hemen tüm oositler diploten fazında duraksamış durumdadır.

Herhangi bir primordial folikülün neden seçildiği halen bilinmemektedir. Büyüme sırasında pre ovulatuvar Graaf foliküne kadar diploten safhasında bekleyen oosit, siklus ortasında LH piki sonrası mayoz bölünmeye tekrar başlar. Hücre metafaz 1'e ilerledikçe iğiplikleri oluşur, küçük bir polar cisim, bir set kromozomla birlikte atılır.

İkinci meiosis bölünme, S fazına girilmeden hemen sonra başlar. Hücre metafaz 2'ye girer ve bölünme ikinci defa duraklar. Bu duraklama fertilizasyona kadar devam eder. Fertilizasyon kromatidlerin segregasyonu (birbirinden ayrılmasını) tetikler. Gonadotropin çıkışı (LH piki) ile metafaz 2 arasındaki geçen süre sabit olup yaklaşık 36 saattir(8).

Mayoz Bölünmenin Kontrolü

Mayoz bölünmeyi kontrol eden mekanizmaların çoğu halen karanlıktadır. Mitotik bölünmede rol oynayan proteinlerin mayoz bölünmede de etkin oldukları açıktır.

Kurbağa, deniz yıldızı, deniz kestanesi ve kültüre edilmiş memeli hücrelerinde yapılan araştırmalarda, mayoz'da duraksamış olan oositi bloktan kurtaran özgün bir madde saptanmıştır. Bu maddeye MPF (Maturation Promoting Factor= Olgunlaşmayı tetikleyen faktör) adı verilmiştir.(9,10,11,12).

MPF, normal hücrelerde hücreyi G2 fazından M fazına sokan maddedir. Mayotik olgunlaşmanın değişik türlerde farklı kinetiği olmasına karşın MPF'in rolünün aynı kaldığı görülmüştür. MPF ölçümlerinde; GVBD (Germinal vesicle breakdown = germinal vezikülün parçalanması), yani 1. duraklamadan hemen sonra MPF artmakta, metafaz 1'e kadar yüksek kalmakta ve bundan sonra ortadan kaybolmaktadır.

Germinal vezikülün yani oosit nükleusunun parçalanması sırasında MPF'in nükleus zarının erimesinde, kromozomların kondensasyonunda, tubuler kompleksin fonksiyonel iğiplikçiklerine dönüşmesindeki reorganizasyonu sağladığı öne sürülmektedir(13).

MPF, 2 ayrı komponentten oluşur(14).

1. (45-KDA) (cyclin B)
2. (34-KDA) (protein) (mantardaki cdc2 proteinine homolog)

Bu iki ünite, birbirine bağlı olarak inaktif durumda (pre-MPF) bulunurlar. P34 cdc2'nin 15 tirozininden fosfatın ayrılması ile aktive olur. Mayotik olgunlaşma için her iki komponentin şart olduğu gösterilmiştir(14). Ancak yapım zamanları farklıdır.

Fare oositlerinde varlığı gösterilen bir başka kinase da mitojenle aktive olan protein kinase'lar üyesi olan MAP kinase'dir(15,16). Bu kinaz aktif MPF'in modifiye ettiği bazı maddeleri forforillendirerek oositin metafaz 1'dan metafaz 2'ye geçişini önler.

MPF'nin pozitif stimüle edici etkisine karşın cAMP, cAMP'a bağımlı protein kinase A (PKA) yolu ile germinal vezikülün parçalanmasını önler. cAMP'nin GVBD'ı önleme mekanizmalarından biri MPF aktivasyonunu inhibe etmesi veya son zamanlarda ortaya atılan P 34 cdc2'nin defosforilizasyonunun down-regulasyonu yoluyla. cAMP'nin belirli bir düzeyin altına düşmesi ile mayozun tekrar başladığını ileri süren hipotezi destekleyen yeni çalışmalar mevcuttur(17).

İki pürin (hipoksantin ve adenosin)'in in vitro olarak GVBD'ı önlediği gösterilmiştir. Her iki molekülün gap junction'lardan oosite girdiği düşünülmektedir(18). Adenosin, adenil siklazın substratı olarak görev yapmakta, hipoksantin ise cAMP'nin hidrolize oluşunu engellemektedir. Mitotik hücrelerde nükleus zarının parçalanması için intrasellüler kalsiyumun mobilize olması gerekir.

Özet olarak; oositin mayoz bölünme yoluyla olgunlaşması için bir çok faktör rol oynamaktadır. Belki de birden fazla sinyal yolu mevcuttur. Bu değişik faktörlerin birbirini etkileme mekanizmaları halen aydınlatılmamıştır.

RNA Sentezi:

RNA sentezi, mitoz bölünmeler döneminde oldukça yüksek düzeydedir. Mayoz bölünme döneminde alçalıp yükselmeler birbirini takip eder.

Primordial foliküllerde, oositler istirahat halinde görünmelerine rağmen, gerek RNA sentezi gerekse dışardan aminoasitlerin hücre içine girmeleri, biyosentez ve moleküler alışverişin devam ettiğini gösterir (19). Folikül gelişmesini tamamladı ğında (Graaf folikülü oluştuğunda) transkripsiyon hızlanır. Bu nükleusta RNA'nın artışı ve nükleusun volumundeki artıştan anlaşılabilir.

Protein Sentezi ve Depolanması

Protein depolanması, oogenezin karakteristik bir özelliğidir. Bu proteinlerin temel işlevi, erken embriyo döneminde zigotu beslemektir. Bunların diğer görevleri arasında çevredeki hücrelerle haberleşme, oositin kendi gereksinimlerinin karşılanması da sayılabilir.

Günümüze kadar oositte varlığı saptanan proteinlerin çoğu, diğer somatik hücrelerde bulunan proteinlerdir. Bunlar, "house keeping" gen ürünleridir. Sadece oositte varolduğu saptanan proteinlerin ise henüz görevlerinin ne olduğu bilinmemektedir(20).

Şu ana kadar araştırılan tüm plasentalı memelilerde oogenez sırasında protein sentezi GVBD'den sonra başlar. Gelişmekte olan oositte protein sentezi hızı relatif olarak yavaşlar. Oosit volumu hızla artmaktadır. Protein yapımı aslında hızlanır. (1 pg/saatten 40 pg/saate) Fakat bu yapım oositteki hücre büyüme artışına yetişemez(20).

Oosit membranına yakın membrana bağlı vesiküllerin, multiveziküler cisimciklerin ve kristal cisimciklerin görevi, çeşitli maddelerin membran yolu ile oosite gelmesini sağlamaktır. Hücre dışındaki makro moleküllerin pasif endositozla mı, yoksa aktif transportla mı taşındığı, bu taşınmada non spesifik veya reseptör mekanizmalarının mı rol oynadığı halen aydınlatılamamıştır.

Zona Pellusida

Gelişmekte olan oositin ekstrasellüler matriksini oluşturan zona pellusida bir çok özellikleri bakımından ilginçtir. Onbeş mikromikron kalınlığında ve oositi saran bu

tabakada başlıca üç glikoprotein mevcuttur. Tüm bulgular zona pellusida'nın oosit tarafından salgılandığını göstermektedir (21,22).

Memelilerde, zona pellusida'dan izole edilen glikoproteinler, büyük oranda homoloji arz etmektedir. Üç glikoprotein ZP1, ZP2 ve ZP3 olarak adlandırılırlar. Moleküler ağırlıkları, sırası ile 200 kDa, 120 kDa ve 83 kDa'dır. Zona matriksini oluşturmak üzere ZP2 ve ZP3 heterodimerik ZP1'e bağlıdır(23).

Oositi koruyucu rolünün yanında 3 zona proteininin spesifik ama değişik biyolojik görevleri vardır. ZP3'ün sperm için primer reseptör olduğu kanıtlanmıştır(24,25). ZP3, sperm başına bağlanır ve akrozom reaksiyonunu başlatır. Akrozom reaksiyonunu takiben ZP2 spermin zonaya penetrasyonunda sekonder reseptör olarak görev yapar. Eksositozla çıkan kortikal granüllerdeki enzimler, zona proteinlerini modifiye ederek polispermik fertilizasyonu önler. Zona yokluğu sonucu infertilite problemi olan vakalar bildirilmiştir (25).

Intersellüler Haberleşme

Ovaryumdaki hücrelerin diğer hücrelerle haberleşmesi üç bölümde incelenebilir.

1. Ovaryumdaki hücrelerin, vücudun diğer hücreleriyle haberleşmesi (intersellüler).
2. Ovaryumdaki hücrelerin birbiriyle haberleşmesi.
3. Oosit içindeki intrasellüler haberleşme

Tüm bu haberleşme folikül ve oositin gelişmesi, ovulasyon ve sonuçta fertilizasyon amacına yöneliktir(26).

Ovaryumda oosit ve onu çevreleyen granuloza hücreleri arasında yüksek oranda bir molekül trafiği mevcuttur. İn vitro granuloza hücrelerinden izole edilen oositler gelişemez. Kültür ortamına granuloza hücrelerinden elde edilen solübl faktörler, oositin bulunduğu ortama eklendiğinde gelişme biraz daha sürer ama belirli bir evrede durur.

Granuloza hücreleri, oosit'e fizik olarak destek sağlarken, oositin regülasyonunda ve

beslenmesinde önemli rol oynarlar. Aynı şekilde granuloza hücrelerinin yaşaması ve farklılaşmasında oositin de önemli rolü vardır.

Oositin, ayrıca kümülüs hücrelerini arttırıcı, granuloza hücrelerinde mitozu stimüle edici faktörleri salgıladığı gösterilmiştir. Oosit tarafından salgılanan "cumulus-expansion-enabling factor"ler granuloza hücrelerinin FSH ve cAMP etkisi ile hyaluronik asit salgılamasını tetikler(27,28). Böylece oluşan yapışkan madde, ovulasyonda atılan oositin, tubanın silialı hücreleri tarafından tutulmasını sağlar. Eğer oosit ortamdan alınır, granuloza hücreleri cAMP ve FSH'ya cevap vermez ve hyaluronik asit salgılamazlar.

Tüm uğraşılara karşın, bu olaylarda rol oynayan faktörler tam olarak saptanmamıştır. Yardımcı üreme tekniklerindeki başarı sızlığın nedenlerine bir başka açıdan yaklaşmış bulunuyoruz. Moleküler biyolojik düzeyde oogenezi, fertilizasyonu, implantasyonda rol oynayan faktörler tam olarak açıklığa kavuşmadan yardımcı üreme tekniklerinin başarısızlığını tam olarak açıklamak ve başarı oranlarını daha fazla yükseltmek olası görünmemektedir.

Kötü oosit/embriyo kalitesi ve düşük implantasyon oranlarının asıl nedenleri moleküler düzeyde aranmalıdır. Değişik tahminlere göre embrioların % 50'si morfolojik olarak normal görünse de kromozom bozuklukları taşımakta, klivaj gerçekleşmemekte, erken abortusla sonuçlanmaktadır.

Oogenezi sırasındaki moleküler değişimin daha iyi anlaşılması, oositin morfolojik değerlendirilmesinin yerini alacak ve infertilite alanında yeni ufuklar açacaktır.

Özet

Günümüze değin, folikül gelişiminin kronolojisi ve endokrinolojisi iyi aydınlatılmıştır.

İyi bilinmeyen iki alan

1. Mayotik olgunlaşma,
2. Gelişme için gerekli moleküllerin depolanıp programlanması'dır

Gelecekteki çalışmalar; oosite özgün gen ve proteinlerin ve bunların görevlerinin saptanması ve bu bilginin sağlıklı embriolar elde edilmesine yönlendirilmesi olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gosden RG. Oocyte development throughout life. In Grudzinskas JG, Yovich JL, eds. Cambridge Reviews in Human Reproduction, Gametes - The Oocyte, Cambridge: Cambridge University Press, 1995: 19-149.
2. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev* 1986 66:71-117.
3. Oktay K, Briggs D, Gosden RG. Ontogeny of FSH receptor gene expression in isolated human ovarian follicles demonstrated by the nested polymerase chain reaction *Endocrinol Metab* 1997 82: 3748-3751.
4. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life - implications for forecasting menopause. *Hum Reprod* 1992 7: 1342-1346.
5. Gosden RG, Bownes M. Cellular and molecular aspects of oocyte development. In Grudzinskas JG, Yovich JL, eds. Cambridge Reviews in Human Reproduction, Gametes - The Oocyte. Cambridge: Cambridge University Press, 1995: 23-53.
6. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates - facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 17: 121-155.
7. Mehlmann LM, Terasaki M, Jaffe LA, Kline D. Reorganization of the endoplasmic reticulum during meiotic maturation of the mouse oocyte. *Dev Biol* 1995 170: 607-615.
8. Zuccotti M, Piccinelli A, Rossi PG, Garagna S, Redi CA. Chromatin organization during mouse oocyte growth. *Mol Reprod Dev* 1995 41: 479-485.
9. Masui Y, Markert CL. Cytoplasmic control of nuclear behavior during maturation of frog oocytes. / *Exp Zool* 1971 177; 129-146.
10. Kishimoto T, Kanatani H. Cytoplasmic factor responsible for germinal vesicle breakdown and meiotic maturation in starfish oocyte. *Nature (London)* 1976 260: 321-322.

11. Wassarman PM, Smith LD. The cyclic behavior of a cytoplasmic factor controlling nuclear membrane breakdown. *Cell Biol* 1978 78: R15-R22.
12. Sunkara PS, Wright DA, Rao PN. Mitotic factors from mammalian cells induce germinal vesicle breakdown and chromosome condensation in amphibian oocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 76: 2799-2802.
13. Lohka MJ, Hayes MK, Mailer JL. Purification of maturation-promoting factor, an intracellular regulator of early mitotic events. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 85:3009-3013.
14. DeVantery C, Stutz A, Vassalli JD, Schorderet-Slatkine S. Acquisition of meiotic competence in growing mouse oocytes is controlled at both translational and post-transcriptional levels. *Dev Biol* 1997 187: 43-54.
15. Sobajima T, Aoki F, Kohmoto K. Activation of mitogen-activated protein kinase during meiotic maturation in mouse oocytes. *Reprod Fertil* 1993 97:389-394.
16. Verlhac MH, dePennart H, Maro B, Cobb MH, Clarke HJ. MAP kinase becomes stably activated at metaphase and is associated with microtubule-organizing centres during meiotic maturation of mouse oocytes. *Dev Biol* 1993 158:330-340.
17. Schultz RM, Montgomery RR, Belanoff JR. Regulation of mouse oocyte maturation: implications of a decrease in oocyte cAMP and protein dephosphorylation in commitment to resume meiosis. *Dev Biol* 1983 97:267-273.
18. Eppig JJ, Ward-Bailey PF, Coleman DL. Hypoxanthine and adenosine in murine ovarian follicular fluid: concentrations and activity in maintaining oocyte meiotic arrest. *Biol Reprod* 1985 33:1041-1049.
19. Schultz RM, LaMarca MJ, Wassarman PM. Absolute rates of protein synthesis during meiotic maturation of mammalian oocytes in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 75:4160-4164.
20. Schultz RM, LeTourneau GE, Wassarman PM. Program of early development in the mammal: changes in the patterns and absolute rates of tubulin and total protein synthesis during oocyte growth in the mouse. *Dev Biol* 1979 73: 120-133.
21. Philpott CC, Ringuette MJ, Dean J. Oocyte-specific expression and developmental regulation of ZP3, the sperm receptor of the mouse zona pellucida. *Dev Biol* 1987 121:568-575.
22. Ringuette MJ, Chamberlin ME, Baur AW, Sobieski DA, Dean J. Molecular analysis of cDNA coding for ZP3, a sperm binding protein of the mouse zona pellucida. *Dev Biol* 1988 127: 287-295.
23. Miller DJ, Macek MB, Shur BD. Complementarity between sperm surface 8-1,4-galactosyl-transferase and egg-coat ZP3 mediates sperm-egg binding. *Nature (London)* 1992 357:589-593.
24. Liu C, Litscher ES, Mortillo S et al. Targeted disruption of the mZP.1 gene results in production of eggs lacking a zona pellucida and infertility in female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 93:5431-5436.
25. Rankin T, Familiari M, Lee E et al. Mice homozygous for an insertional mutation in the Zp3 gene lack a zona pellucida and are infertile. *Development* 1996 122: 2903-2910.
26. Cecconi S, Rossi G, De Felici M, Colonna R. Mammalian oocyte growth in vitro is stimulated by soluble factor(s) produced by preantral granulosa cells and by Sertoli cells. *Mol Reprod Dev* 1996 44: 540-546.
27. Vanderhyden BC, Telfer EE, Eppig JJ. Mouse oocytes promote proliferation of granulosa cells from preantral and antral follicles in vitro. *Biol Reprod* 1992 46:1196-1204.
28. Vanderhyden BC, Cohen JN, Morley P. Mouse oocytes regulate granulosa cell steroidogenesis. *Endocrinology* 1993 133:423-426.

ENDOMETRİOZİS ve GENETİK

Doç. Dr. Erkut Attar

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Reproduktif Endokrinoloji ve Infertilite Bilim Dalı, İstanbul

ENDOMETRİOZİSİN GENETİK TEMELLERİ

Endometriozisin genetik temelleri konu sunda giderek artan bir bilgi birikimine sahip olmaktayız. Genetik duyarlılığın endometriozise yol açtığı konusunda elimiz de klinik ve deneysel veriler bulunmaktadır. Klinik veriler, olgu sunumları, birinci derecede akrabalık ve ikiz çalışmalarına ait sonuçlardır. Ailesel yatkınlık ile ilgili yapılan çalışmalar endometriozisin genetik geçişi konusunda bir temel oluşturmuştur (5,6). Monozigotik ikizlerde endometriozis varlığı açısından benzerlik göze çarpmaktadır (7). Kız kardeşler arasında gerek endometriozisin başlama yaşlarında, gerekse pelvik ağrıların başlama zamanında belirgin benzerlikler olduğu bildirilmiştir (8). Günümüze kadar yapılan bu çalışmalar endometriozis tanısında cerrahi girişimin zorunlu olması açısından iyi yapılandırılmayan ve dolayısıyla gerçek populasyonu yansıtamayan çalışmalardır. Endometriozisin şeker hastalığı, yüksek tansiyon ve astım gibi karmaşık bir genetik geçiş gösterdiği düşünülmektedir. Bu durum, hastalığın çevresel faktörlerin ve çoğul genlerin bir etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı olasılığını doğurmaktadır. Çoğul genler sadece çevre ile değil birbirleriyle de etkileşirler. Bu etkileşimde, fenotipin oluşturulmasında bilinen Mendel yasaları geçerli değildir.

Oxford Endometriozis Gen Çalışması (OXEGENE) endometriozisin genetik temelini araştırmayı ve şüpheli gen bölgelerini bağlantı analiziyle tanımlamayı amaçlamaktadır (9). Bu çalışmada, Amerikan Üreme Tıbbi Derneğinin (ASRM) düzelterek yaptığı son sınıflamaya göre cerrahi olarak kanıtlanmış evre II ve IV olguların kardeşlerinden ve birinci derece akrabalarından DNA örnekleri toplanmaktadır. Elde edilen DNA'lar bütün genomu kapsayacak şekilde

incelenmektedir. Çok merkezli olarak yürütülen çalışmada bu güne kadar geniş seriler oluşturulmuştur.

Endometriozisin genetik temelleri konusunda yapılan deneysel çalışmalar ise rhesus maymunları üzerinde yapılan araştırmaları içermektedir. Rhesus cinsi maymunlarda meydana gelen endometriozis klinik ve histolojik açıdan insanda görülen hastalığa benzerlik göstermektedir (10). Rhesus maymun kolonilerinde spontan endometriozisin kuşaklar boyunca incelenmesi hastalığın epidemiyolojisine ve genetik geçişine bir ışık tutabilir (11). California Regional Primate Research Center (CRPRC) and Wisconsin Regional Primate Research Center (WRPRC) bu amaçlı çalışmaların yürütüldüğü merkezlerdir. CRPRC`de 1982-1996 yılları arasında, 4 yaş ve üstünde ölen 1459 dişi maymunun yapılan otopsisinde 121 endometriozis (%8.3) olgusuna rastlanmıştır. Çalışmacılar 1965-1977 yılları arasında 9000 dişi maymunun kayıtlarını inceleyerek ailesel duyarlılığı saptamaya çalışmaktadırlar (12). Hadfield ve arkadaşları WRPRC`de 1980 ve 1995 yılları arasında 399 rhesus maymununun otopsi kayıtlarını incelemişler, 4 yaş ve üzeri ölen olgularda prevalansı %20, 10 yaş ve üzeri ölen olgularda ise 29% olarak saptamışlardır (13).

Karmaşık geçişlerde sadece bağlantı analizi yapılarak şüpheli genlerin saptanması yeterli değildir. Ek bir yaklaşım olarak, kontrol guruplarında ve endometriozis hastalarında aday genlerin saptanmasına da gereksinim duyulur. Günümüzde endometriozis ile ilişkili bazı aday genler bildirilmiştir. Bunlar arasında galaktoz metabolizması ile ilgili galaktoz-1-fosfat uridil transferaz (GALT) (14), detoksifikasyon genleri olarak bilinen glutatyon S- transferaz (GST) M1, T1, N-acetyl transferaz 2 (NAT 2) ve sitokrom

P450 (CYP) 1A1 MspI bulunmaktadır. Bu genlere ait polimorfizm ve null mutasyonların endometriozise yol açabileceği üzerinde durulmuştur (15,16,17). İnterlökin-10 (IL-10) promotör polimorfizminde ise karbonik anhidraz II antikorlarının (anti-CA II ab) ortaya çıkmasının endometriozis olgularında genetik bir yatkınlığa neden olabileceği öne sürülmüştür (18).

ENDOMETRİOZİS GENETİĞİ VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Endometriozisin çevresel faktörlerle ve özellikle of 2,3,7,8- Tetraklorodibenzo- p-dioksin (dioksin) ile ilişkisi hastalığın etiopatogenezi konusunda yeni bir bakış açısı oluşturmuştur. Potent bir kimyasal toksin olan dioksinin rhesus maymunlarında endometriozise yol açtığı gözlenmiştir (19). Dioksinin hedef genleri sitokrom p450, plazminojen aktivatör inhibitör-2 ve interlökin 1-beta gibi inflamasyon ve farklılaşma ile ilgili düzenleyici genlerdir (20,21). Aday genler olarak ortaya sürülen Glutasyon S-transferaz ailesine ait enzimler dioksinin detoksifikasyonunda rol almaktadır (22). Bu özellik çevresel faktörler ve genetik arasında dolaylı bir bağ olarak karşımıza çıkmaktadır.

ENDOMETRİOZİS GENETİĞİ VE TÜMÖR BİYOLOJİSİ

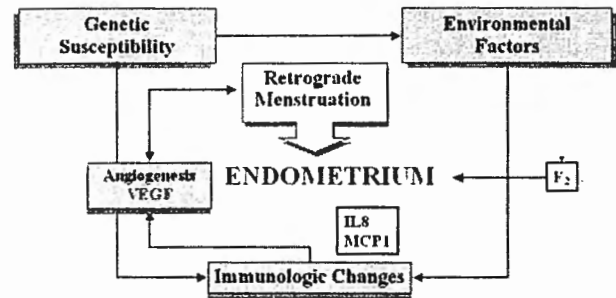
Tümör biyolojisi kapsamındaki çalışmalar günümüzde endometriozis etiopatogenezi ışık tutmaktadır. Retrograd mensturasyon ile periton boşluğuna ulaşan endometrial dokuların implantasyon süreci özellikle vaskülarizasyon açısından neoplazi benzeri özellikler göstermektedir. Endometriotik proliferasyon kısmen onkojenlerin mutasyonu veya tümör supressor genlerin delesyonu sonucunda gelişebilir (23). Meydana gelen genetik değişiklikler onkojenler veya tümör supressor genler ile dolaylı olarak da ilişkili olabilir (24,25). Bunun yanı sıra, çeşitli kanser tiplerinde görülen genetik değişikliklere endometriozisli hastalarda da rastlanmaktadır (26,27). Bu değişiklikler

çevresel faktörlerle ilişkisi olduğu düşünülen detoksifikasyon genlerini de kapsayabilmektedir (23,27).

Topluca ele alındığında, çevresel faktörlerle birlikte veya bağımsız olarak, tümör supressorlerin ve onkojenlerin yapılarındaki bazı mutasyon veya özelliklerin ektoptik dokuların implantasyonunda ve aktivitelerinde rolü olabilir. Endometriozis hastalarında ekstraselüler matris dinamiğinin bozulduğu yolunda bulgular vardır (28). Bu bulgular tümör biyolojisi üzerinde yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar Matris Metalloproteinazları (MMP) olarak adlandırılan bir grup proteinin endometrial hücrelerin implantasyonunda rol aldığını düşündürmektedir. MMP'leri tümör supressörler ve onkojenler tarafından düzenlenmektedir. MMP'lerinin baskılanmasının ektoptik endometrium dokularının oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiştir (29). Bu bulgulara ek olarak, MMP-1 ekspresyonunun endometrial doku invazyonunda rol aldığını gösteren çalışmalar vardır (30).

ENDOMETRİOZİS GENETİĞİ VE İMMUNOLOJİ

Endometriozise bağlı çeşitli immun ve inflamatuvar değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler hastalığın nedeni veya sonucu olarak karşımıza çıkabilir. Genetik özellikler veya dioksin gibi çevresel faktörler endometriozisli hastalarda görülen bu değişikliklerden sorumlu olabilirler (31,32, 33,34). Ektoptik implantlar çeşitli immun ve inflamatuvar reaksiyonlarla ortadan kaldırıldıkları için kanser biyolojisi hastalığın



Şekil 1: Endometriozis etiopatogenezi ve genetik faktörlerin rolü

etiolojisinin tamamen anlaşılmasında önemli bir unsur olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, immun sistemde görülen bu belirgin değişikliklerin genetik temellerinin araştırılması endometriozis etiyo-patogenezinin bir bütün olarak anlaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Klotz M.M.: Dysmenorrhea, endometriosis and pelvic pain . In: Lemcke D.P, Pattison J., Marshall L., Cowley D.S., eds. Primary care of women . Norwalk: Appleton & Lange, 1995:26
2. Sampson J.A: Peritoneal endometriosis due to dissemination due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14:422-69
3. Halme J., Hammond M., Hulka J., Raj S., Talbert L.: Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstetrics and Gynecology, 1984; 64:151-154
4. Kliman H.J., Arici A., Olive D., Meaddough E.L., Ahn K.S., Comite F., Attar E.: Endometrial glandular cells are found equally in the peritoneal fluid of women with or without endometriosis. American Society for Reproductive Medicine, Seattle, WA, October,1995
5. Kennedy S., Mardon H., Barlow D.: Familial endometriosis, J Assist Reprod Genet 1995;12(1):32-4
6. Kennedy S., Hadfield R., Mardon H., Barlow D. Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis, Hum Reprod 1996;11:403
7. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:59-62
8. Hadfield RM., Mardon HJ., Barlow DH, Kennedy SH. Endometriosis in monozygotic twins. Fertil Steril 1997;68:941-2
9. Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Affected sib-pair analysis in endometriosis. Hum Reprod Update 2001 Jul-Aug;7(4):411-8
10. MacKenzie W.F., Casey H.W. Animal model of human disease. Endometriosis. Animal Model: endometriosis in rhesus monkeys. Am J Pathol 1975; 80:341-4
11. Zondervan K, Cardon L, Desrosiers R, Hyde D, Kemnitz J, Mansfield K, Roberts J, Scheffler J, Weeks DE, Kennedy S. The genetic epidemiology of spontaneous endometriosis in the rhesus monkey. Ann N Y Acad Sci 2002 Mar;955:233-8; discussion 293-5, 396-406
12. Stephen K Smith. Genetic factors in Endometriosis pathogenesis and work-up. In Femle Infertility Therapy Current Practice, Eds Shoham Z., Howles V.M., Hackobs H.S., London 1997 Martin Dunitz LTD 363-371
13. Hadfield R.M., Yudkin P.L., Coe C.L., et al. Risk Factors for endometriosis in the rhesus monkey (Macaca Mulatta). A case control study. Hum Reprod Update 1997;3:109-15
14. Cramer D.W., Hornstein M.D., Ng W.G., Barbieri R.L. Endometriosis associated with the N314D mutation of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). Mol Hum Reprod 1996; 2:149-52
15. Baranova H., Botorishvilli R., Canis M., et al. Glutathioe S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. Mol Hum Reprod 1997;3:775-80
16. Baranov V.S., Ivaschenko T., Bakay B., et al. Proportion of the GSTM1 0/0 phenotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. Hum Genet 1996;97:516-20)
17. Nakago S, Hadfield RM, Zondervan KT, Mardon H, Manek S, Weeks DE, Barlow D, Kennedy S. Association between endometriosis and N-acetyl transferase 2 polymorphisms in a UK population. Mol Hum Reprod 2001 Nov;7(11):1079-83
18. Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshiha H, Kusuki I, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Honjo H. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. Am J Reprod Immunol 2002 Jan;47(1):12-8
19. Sherry E. Rier at all: Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca Mullata) following chronic exposure to 2,3,7,8-Tetraachlo

- rodibenzo-p-Dioxin. Fundamental and applied toxicology ,1993;21:433-441
20. Whitlock J.P.: Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Ann Rev Pharmacol* 1990; 30:251-2
21. Sutter T.R., Guzman K. Dold K. M. And Greenlee W.F.: Targets for dioxin: Genes for plasminogen activator inhibitor-2 and interleukin-1b. *Science* 1991; 254:415-419
22. Hadfield RM, Manek S, Weeks DE, Mardon HJ, Barlow DH, Kennedy SH; OXEGENE Collaborative Group. Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Mol Hum Reprod* 2001 Nov;7(11):1073-8
23. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16(Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2001 Jan;75(1):160-5
24. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50 Suppl 1:44-50
25. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, Stojkoski A, Levardon M. Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. *J Soc Gynecol Investig* 2000 Mar-Apr;7(2):79-87
26. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis* 2001 Jan;22(1):63-5
27. Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50 Suppl 1:39-43
28. Sillem M., Prifiti S., Neher M., Runnebaum B.: Extracellular matrix remodeling in the endometrium and its possible relevance to the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998 Sep-Oct; 4(5): 730-5
29. Bruner K.L., Matrisian L.M., Rodgers W.H., Gorstein F., Osteen K.G. . Suppression of MMP inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997;15;99(12);2851-7
30. Kokorine I., Nisolle M., Donnez J., Eeckhout Y., Courtoy P.J., Marbaix E. Expression of interstitial collagenase (matrix metalloproteinase-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1997;68(2):246-51
31. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Mar;955:159-73; discussion 199-200, 396-406
32. Holsapple M.P., Snyder N.K., Wood S.C., and Morris D.L.: A review of 2,3,7,8-Tetraachlorodibenzo-p-Dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology* 1991;69:219-255
33. Neubert R., Jakob-Muller U., Stahlmann R., Helge H. and Neubert D.: Polyhalogenated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans and the immune system. *Arch Toxicol* 1991;65:213-219
34. Tomar RS. Kerkvliet N.I.: Reduced T-helper cell function in mice exposed to 2,3,7,8-Tetraachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD). *Toxicol Lett* 1991;57:55-64

ENDOMETRİOMA ve YÖNETİMİ

Doç. Dr. Özay Oral

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İstanbul

Birkaç yıl öncesine kadar jinekologlar peritonda, overde ve rektovaginal septumda görülen endometriozisleri bir endometriozis olarak değerlendirir ve tedavilerinin de aynı olduğuna inanırlardı. Oysa bugün bu farklı lokalizasyon ve farklı formlardaki endometriozislerin etyopatogenezinin farklı olduğu anlaşılmış ve tedavilerinde de farklılıklar bulunmaktadır. Endometrioziste anamnez çok önemlidir. Farklı antiteleri ayırt etmede yardımcı olur. Örneğin infertilite varsa ovarian veya peritoneal endometriozis ön planda düşünülürken, pelvik ağrı – dismenore, şiddetli dismenore, derin penetrasyonda disparoni varsa sıklıkla rektovaginal septumda endometriotik noduller bulunabileceği düşünülmelidir. Burada endometrioma ve yönetimi hakkında tartışacağız.

Anamnezde genç bir kadında endometrioma var ve ilk kez cerrahi uygulanacak ise bu çok önemlidir çünkü üreme hayatı etkilenmektedir.

Ovarian endometriozise baktığımızda üç tip lezyon izleyebiliriz; Yüzeysel lezyonlar, endometriomalar, ve derin infiltrate endometriozis.

Endometriotik kist duvarında primordial follikül varlığının gösterilmesi kist duvarında ovarian korteks dokusu bulunduğunu düşündürmektedir. Endometrioma yüzeyden orijin almaktadır. Bu bir implantasyon veya metaplazi olabilir, daha sonra ovarian korteksin invagine olmasıyla ortaya çıkmaktadır.

Endometrial implantların yüzey epiteli ile uterustaki endometriumun fonksiyonel tabakası aynı oranda hormonal değişikliklere cevap verir. Endometriomaları birer pseudo-uterin kavite gibi düşünebiliriz.

Endometrioma; Ovarian korteksin adezyonu,

retraksiyonu ve sonra invaginasyonu sonucunda meydana gelir. Günümüz literatürü 3 farklı patojenik tipte endometrioma tarif etmektedir; kortikal invagination kistleri, yüzey inklüzyon kist ilişkili endometriotik kistler, fizyolojik kist ilişkili endometriotik kistler.

Ayırıcı tanıda ovarian kökenli düşünülmesi yararlı durumlar; Pelvic infeksiyon, tubo-ovarian apse, ovarian kist, ovarian torsion, ovarian neoplasm, ektopik gebelik.

Ayırıcı tanıda non-ovarian pelvik kitleleri düşündüğümüzde dikkat edilmesi gereken şunlar olmalıdır; Over ve kitle ayrı ayrı, over hareketlerini kitle takip etmiyor, overe yapışık ise over şekli normal, over yassılaşmış ise ovarian kitle, tübada hidrosalpenks ise farklı kesitlerden ayırdedilebilir, tortuoz bir görünümü vardır.

Preoperatif tanı için kullanılabilecek araçlar ve tetkikler:

Ultrasonografi

Transvagival ultrasonografi

Doppler ultrasonografi

(MRI) ve CT

CA 12-5

Endometriomayı hemorajik CL den ayırt için kullanılır. Endometriomaların %83' üde CA 12-5 >35 IU/ml üzerindedir. Tedaviyi takipte kullanılabilir.

Ultrasonografi ve MRI bulguları:

Ultrasonografi, MRI kadar spesifik değil fakat sensitivite 83% ve spesivite 89%. Düşük rezistanslı dopler indeksleri, malignansiye hatırlatır ancak endometriomalarda da görülür. Endometriomada anjiyojenik maddelerin üretimindeki artış rezistansın düşmesine neden olur.

MRI: Sensitivite 90-92% ve spesivite 91-98%.

Makroskopik Özellikleri: Çapları 12 cm yi geçmez, bilateral olma 1/3 oranında olup genellikle arka lig. Latum veya pelvik yan duvarı arasında adezyonlar oluşturur. Barut yanığı, kırmızı veya mavi noktalar over yüzeyinde çekilmelere yol açar. Katran gibi koyu çikolata rengi sıvı içerirler. Makroskopik olarak vizüel tanıda: sensitivite %97, spesivite %95, doğruluk oranı %96 .

Mikroskopik Özellikleri: Endometrioma kistlerinin nadiren tamamı endometriumla kaplı bulunur. Stroma +/-, Genellikle birkaç yerde endometrium bulunur. Adezyonlarda glandüler endometrial fokuslar bulunur, bunlar adezyoliz esnasında tahrip olmuş olabilir. Brosens 1994, Sampson 1922. Luteal kistlerle beraberlik %27-33 oranındadır .

Mikroskopik Özellikler;

Örtü; Endometrial epitel +/- stroma, korteks epiteli, fibroreaktif doku, nonspesifik örtü Cidar; Hemosiderin yüklü makrofajlar, fibrozis, düz kas hücre hiperplazisi, adezyon yeri

Glandlar stroma , Adenomyozis

Malignite; Multilokuler endometriomalar, kalın septalar, solid alanlar varlığında şüphelenilmelidir. Endometrioma büyüklüğü arttıkça malignite olma şansı da artmaktadır (Maima 1991, Schwartz 1991).

Endometrioma da ovarioskopi; Non-fibrotik (kırmızı) kistler, kırmızı implantlar – aşırı vaskülarize, yüzeysel ve cidara gevşek tutunma, beyaz ve sarı cidar, çekilme, adezyon yerinde niş. Fibrotik (Koyu) kistler; koyu kahverengi cidar, fokal vaskülarizasyon

Cerrahi Teknik; Inversion stigmasının bulunması, ringin eksize edilerek çıkarılması ve kistin açılması. Overe ek travma yok, korteks kapamak, sütür, yaklaştırma gereksizdir.

Ovarian Kistokopi; Büyük bir endometriomanın özellikleri kistin arka alt kısmında kript ve cep formasyonu ile kist duvarında çekilme, eski ve yeni hemorajilerin olması

kırmızı implantların ve yüzeysel damarların bir ağ gibi düzensiz dağılımı ve bunların caudal-posterior da yoğunlaşmasıdır.

Endometriomalı Overin Rekonstrüksiyonu

Üç Basamak Tekniği; Full adezyoliz yaparak invaginasyon yeri gösterilir. İnvaginasyon yeri geniş açılır ve fibrotik ring rezeke edilir. Yüzeysel endometriotik implantlar; ABC (Argon beam coagulator), Laser veya bipolar koter kullanarak tahrip edilir. Full hemostaz çok önemlidir. Yapılmazsa de Novo adezyonlar oluşur .

Büyük Endometriomada:

İki Basamak Tekniği extraovarian endoskopik cerrahi teknik; Büyük endometriomalar genellikle beraberinde bir veya daha fazla hemorajik, fonksiyonel kistler bulunur. Fonksiyonel kistlerin eksizyon veya koagülasyonları yapılmamalıdır. İlk önce kist açılır stigma eksize edilir implantlar tahrip edilir. 2-3 ay sonra kist duvarı regrese olur, tekrar laparoskopik yapıldığında, tekrar bir inspeksiyon yapılır; neovaskülarizasyon, implantlar, adezyonlar kolayca ortadan kaldırılabilir.

Laparoskopik Cerrahi

Büyük endometriomalarda yukarıda anlatıldığı gibi cerrahi uygulanır ancak her çikolata kisti endometrial orjinli değildir. Vakaların 1/3 ü Luteal yapı ile kaplıdır. Kist duvarı eksizyonu sıklıkla ovarian korteks dokusu içermekte bu nedenle eksizyon ovarian follikülü azaltmakta, fonksiyonel kistlerin oluşmasına yol açabilmektedir.

Supresyon Tedavisi; Tartışmalı bir konu olmakla birlikte ilk cerrahi ile ikinci bakış laparoskopik arası faydalı olabilir.

L/S esnasında follikül ve korpus luteum olmaması nedeni ile avantaj sağlayabilir.

Teorik olarak enflamasyonu dolayısı ile adezyonu azaltmaktadır. Over volumu küçüldüğü için fonksiyonel yapılara daha az zarar vermekte ve uzun süreli takipte daha az rekürrens kist oluşumu olduğu ileri sürülmüştür .

Endometriomada Ovarian Cerrahide Spesifik Komplikasyonlar; Over hilusunda şiddetli

kanama, aşırı koagülasyon ve ovarian atrofi, üreter travması, parsiel veya komplet enkap-sülasyonda postop adezyon sonucu ağrı ve rekürrent fonksiyonel kistleri, adezyonlarla ampullanın immobilizasyonu; Fallop tüp-lerinde distal okluzyon, IVF de Ovarian rezis-tans, prematür menopoza. Ovarian remnant Sendromu.

Laparoskopi ve Laparotomi

karşılaştırmasında yeni bir çalışmada gebe-lik ve fekdite oranları, kist tekrarlama oranlarının benzer olduğu ancak kan kaybı, hastane süresi ve toparlanma süresinin laparoskopide belirgin olarak kısa olduğu bildirilmiştir. Laparoskopide lezyonlar mag-nifiye olmaktadır. Laparoskopide hemostaz ve hipoksik ve nekrotik doku bırakmamak adezyonlar önlemek bakımından çok önem-lidir.

Konservatif laparoskopi sonrası rekürrens

Retrospektif olarak incelenen 163 endometriomalı laparoskopi yapılan hastanın %15.9 unda 2-4 yıl içinde rekürrens görülmüş. 3 cm üzerindeki rekürrens eğilimi dikkat çekici bulunmuş. Yetersiz tedavi ve hastalığın doğası rekürrensi artırmakta. Literatüre bakıldığında oper-atöre, hastalığa, kullanılan cerrahi tekniklere bağlı olarak rekürrens %0-30 arasında değişmekte ve genellikle ilk 6 ay içerisinde rekürrens olmaktadır. Bu nedenle de takipte ultrasonografi ve CA 125 altı ay sonra kontrol edilebilir. Rekürrenste yaş, AFS evresi veya endometrioma çapı ile ilişki bulunmamıştır.

Erken rekürrense işaret faktörler: Cerrahi tedavi şekli , tedavi edilen overin durumu , karşı overin durumu. Genç hastaların laser vaporizasyonu ile tedavi edilmeleri 40+ yaş hastalarda adnektomi önerilmektedir

Medikal tedavilerde rekürrens oranları; 6 aylık danazol ile tedavi alan hastalarda bir yıldaki semptom rekürrens oranı %22, bu oran GnRH agonistlerinde 15% bulunmuştur. Yedi yıllık takip olan GnRH-a alan

hastalarda rekürrens hafif olgularda %25.6 Şiddetli lerde %66 bulunmuştur. Ortalama %43.8 rekürrens .

Benign, borderline malignant, ve malignant tumorlerde endometriosis görülme sıklığı 9.7%, 12.5%, ve 11.4 gibidir. Endometrioid adenocarcinomalı kadınların %40 ında endo metriosis görülmektedir. 81 endometriomalı hastanın 9 unda malign veya borderline malign tumor görüldü %8.5.

KAYNAKLAR

- 1) Hughesdon PE (1957) The structure of endometrial cysts of the ovary. J Obstet. Gynecol. Brit. Emp., 44, 481-487.
- 2) Scurry J, Whitehead J, Healey M. Int J Gynecol Pathol 2001 Apr;20(2):147-54.
- 3) Guerriero, S., Mais, V., (1995) The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. Clin. Exp. Obstet. Gyneacol., 22, 20-22.
- 4) Togashi, K., Nishimura K, Kimura I, Endometrial cysts: diagnosis with MR imag-ing. Radiology 1991 Jul; 180 (1): 73-8.
- 5) Vercellini P, Fedele L, Molteni P, Arcaini L, Bianchi S, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain. Int J Gynaecol Obstet. 1990 Jul;32(3):261-5.
- 6) Nezhat F, Nezhat C, Pennington E, Ambroze W Jr. Laparoscopic segmental resec-tion for infiltrating endometriosis of the rec-tosigmoid colon: a preliminary report. Surg Laparosc Endosc. 1992 Sep;2(3):212-6.
- 7) Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Fertil Steril 1996 Oct;66(4):517-21.
- 8) Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Fertil Steril 1996 Oct;66(4):517-21.
- 9) Donnez J, Nisolle M, Clerckx F, Casanas F. Evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, lynestrenol, buserelin spray and buserelin implant, in the treatment of endometriosis associated infertility. Prog Clin Biol Res. 1990;323:427-42.
- 10) Vercellini P, Ferrari A, Vendola N, Carinelli SG. Growth and rupture of an ovar-ian endometrioma in pregnancy. Int J

Gynaecol Obstet 1992 Mar;37(3):203-5

11) Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Fertil Steril 1996 Oct;66(4):517-21

12) Millingos, S Comparison of laparoscopic with laparotomy for the treatment of extensive endometriosis with large endometriomata. J. Gynecol. Surg. , 15, 131-136 1999

13) Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. Fertil Steril. 1993 Mar;59(3):511-5.

14) Takahashi K, Kurioka H, Irikoma M, Ozaki T, Kanasaki H, Miyazaki K. : J Am Assoc Gynecol Laparosc 2001 May;8(2):278-84

KLOMİFEN SİTRAT VE GONADOTROPİNLER İLE OVULASYON İNDÜKSİYONU

Prof. Dr. Esat Orhon

GATA Kadın Hst. ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Ovulatuar Ajan Seçimi

Ovulasyon indüksiyonunda (OI) hangi ajanlara başvuracağımıza karar verebilmek için öncelikle hastanın World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yapılan anovulasyon sınıflaması kapsamında hangi gruba dahil olduğuna karar verilmesi gerekir.

WHO Anovulasyon Sınıflaması

Grup 1: Hipotalamo-Hipofizer Yetmezlik

Grup 2: Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon

Grup 3: Over Yetmezliği

Grup 1: Hipotalamo-hipofizer Yetmezlik: Bu grup hipogonadotropik hipogonadizm hastalarıdır. Bu grup hastalarda human menopozal gonadotropinler (HMG) tercih edilmelidir. Bu tür hastaların genel profiline bakıldığında estrojen düzeyleri düşük, prolaktin düzeyleri normal ve progesteron challenge testine alınan cevap negatiftir. Progesteron challenge test, 5 gün süreyle 10 mg / gün medroxyprogesteron asetat oral yolla verilerek yapılır ve progesteron çekilme kanaması beklenir. Bu tür hastalarda endometrium üzerinde estrojen etkisiyle oluşturulan proliferasyon olmadığı için genelde progesteron çekilme kanaması da olmayacaktır ve böylece tanı kesinleştirilecektir. Bu şekilde hastanın hangi anovulatuar gruba girdiği anlaşılacak ve hangi ajanların kullanılması konusunda bir karara varılacaktır. Bu grup hastalarda HMG kullanılması gerekir çünkü bu tür hastalarda hem Follikül Stimüle Edici Hormon (FSH) hem de Luteinize Edici Hormon (LH) eksikliği söz konusudur. Bu tür anovulatuar hastalar derinlemesine incelendiğinde, hipotalamik amenore olguları oldukları görülür. Ayrıca bu hasta grubunda Anorexia Nervosa ve Kallmann Sendromu'nun da

olabileceği hatırlanmalı ve hastalar bu yönden de araştırılmalıdır.

Grup 2: Normogonadotropik olgular: Bu gruba giren hastaların estrojen düzeyleri normaldir. Bu hastalar anovulatuar ve oligo-amenoreik hastalardır. Bu gruba giren hastaların Polikistik Over (PCO) hastaları olduğunu biliyoruz.

Grup 3: Hipergonadotropik Hipogonadizm: Bu grup hastalarda estrojen düzeyleri düşüktür. Over yetmezliği olan hastalardır. Overler indüksiyona karşı rezistandır. Bu tür hastalarda sıklıkla prematür menopoz tablosu ortaya çıkacaktır.

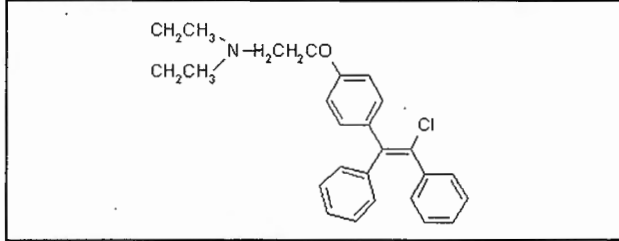
Ana Amaç: Mono-Ovulasyon

Ovulasyon indüksiyonunda amaç ovulasyon elde etmekle kalmayıp şu faktör her zaman göz önünde tutulmalıdır. Bugün dünyamızda üremeye yardımcı teknikler uygulanması ile elde edilen çok sayıda çoğul gebelik vardır. Her ne kadar uzun yıllar infertilite yüzünden sıkıntı çekmiş ailelerin çoğul gebelik ile çok mutlu olacakları düşünülürse de, gerçekte durum bundan farklıdır. Çok uzun yıllar boyu çocuksuz yaşamaya adapte olmuş ailelerin eline birden fazla sayıda çocuk verilecek olursa, bu aileler çocukların bakımında çok fazla zorlanacaklar ve aile huzurları bozulabilecektir. Ayrıca çoğul gebelikler doğal olarak prematürite ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin en önde gelen sebebidir. Bu tür bebeklerin ileri yaşlarda karşılaşacakları mental ve motor handikaplar aileye elbette maddi manevi zarar verecektir. Ülke ekonomisi de tabii ki bundan olumsuz nasibini alacaktır. Bu nedenle anovulatuar hastalarda amaç ovulasyon başlatmaktır ama, in vitro fertilizasyon dışındaki olgularda ana amaç mono-ovulasyon olmalıdır.

KLOMİFEN SİTRAT (CC)**Etki Mekanizması**

Selektif etkili estrogen reseptör modülatörüdür (SERM). Non-steroid bir ajandır (Şekil 1), oral kullanımlı olup, parenteral kullanıma uygun preparatı üretilememekte-

Şekil 1: Clomiphene Citrate molekülü



dir. CC, estrogen ve dietilstilbestrol benzeri etki yapar. Estrogen reseptörlerine bağlanabilir ve hücre içi nükleer reseptörleri haftalarca süreyle bloke eder. Bu suretle hücre içi estrogen reseptör yenilenmesini engelleyerek reseptör sayısını azaltır.

CC gerçekte kendisi direkt olarak ovulasyonu stimüle etmez. CC varlığında hipotalamo-hipofizer aks, dolaşımdaki estrogen düzeylerine karşı duyarsız kalır. Negatif feed-back etki azalacağı için Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salgılanması aktive olur. Ovulatuvar kadınlarda GnRH puls frekansı artar, ancak puls amplitüdünde değişiklik olmaz. Anovulatuvar kadınlarda ise hem GnRH puls frekansı artar hem de puls amplitüdü artar. Bu sayede dolaşımdaki FSH ve LH düzeylerinde artış olur ve ovulasyon stimüle edilir.

CC, uterus, serviks ve vajende anti-estrogenik etki gösterir. Servikal mukus % 15 hastada antagonize olur, bu durum coitus ile gebe kalması planlanan hastalar için olumsuz bir durumdur. CC'ın herhangi bir progestas yonel, kortikotropik veya androjenik etkisi yoktur. Aynı zamanda anti-androjenik etkisi de yoktur. Adrenal ve tiroid hormonlarıyla etkileşmez.

CC uygulaması için Hasta Seçimi

CC uygulanacak hastalarda öncelikle hipofiz hastalıkları, galaktore varlığı, tiroid ve karaciğer hastalıkları ekarte edilmelidir.

Kronik oligo-anovulasyon olgularında endometrial hiperplazi ekarte edilmelidir.

Hasta grubu olarak oligo-anovulasyon hastaları seçilmelidir. Gerçek endikasyon, yetersiz FSH stimülasyonuna bağlı yetersiz korpus luteum oluşumu olan olgulardır.

Soru: Fertilite arayışı içinde olmayan (negatif) olgularda CC uygun seçim midir?

Cevap: Hayır.

CC sadece kullanıldığı sikluslarda ovulasyonu stimüle eder, kullanımı kesildikten sonra indüksiyonu devam ettirmesi söz konusu değildir.

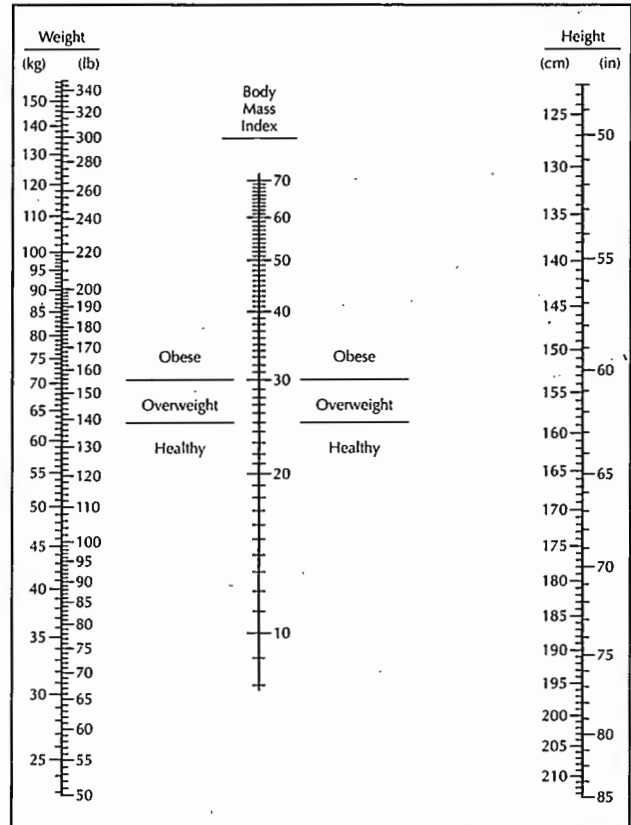
CC, kullanıldığı süre içinde LH sekresyonunu arttıracığı için akne ve hirsutismus olan olgularda bu tür klinik bulguların artmasına yol açabilir.

Body Mass Index (BMI)

CC uygulanacak hastalarda BMI mutlaka değerlendirilmeli ve göz önünde tutulmalıdır. Hastanın boy ve kilosu endeks alınarak yapılan hesap ile hastanın dahil olduğu BMI grubu belirlenir: (Şekil 2)

Hafif kilolu: 25,0 – 29,9

Şekil 2: Body Mass Indeks Tablosu



Obez: > 30
Eğer BMI < 27 ise, hastada serbest Testosteron ve insülin düzeyleri azalır.

Obez hastaların diyetle % 10'luk kilo azalmalarının sağlanması dahi spontan ovulasyonu başlatabilir. Artan insülin düzeyleri, artan LH düzeyleriyle koreledir. Artan LH düzeyleri anovulasyona yol açacaktır. Ovulasyon indüksiyonuna başlamadan önce mutlaka her hastada BMI değerlendirilmelidir.

Obez hastalarda CC kullanımı

Obezitenin kısaca tanımlanması "adipoz hücrelerde gereğinden fazla trigliserid depolanması"dır. Obezitenin klinik tanımlanması "BMI > 27" olmasıdır.

Adipoz dokuda CC depolanmaz. Obez hastalarda daha yüksek doz CC gereksinimi olması, daha rezistan anovulasyon ve daha yüksek androjenik etki nedeniyledir. Yüksek doz uygulanan obez hastalar, normal kilolu hastalarla aynı gebelik oranlarını elde edebilirler.

CC ve Sebebi Açıklanamayan İnfertilite

Regüler ve spontan ovulasyonu olan kadınlar dahi bazen yıllık % 50 kümülatif gebelik oranının altında kalabilirler. Bu tür olgularda gebelik beklentisini öne almak için CC kullanılabilir.

CC Klinik Kullanımı

Oligomenoreik hastalarda kullanım: Oligomenoreik hastalarda klinisyenin ilk görevi çok nadir bir olasılık da olsa, ovulasyon indüksiyonu başlanacak olan siklusta hastanın spontan gebe olmadığını ispatlamaktır. Çok düşük olan bu olasılık eğer göz ardı edilecek olursa, gebeliğin üzerine ovulasyon indüksiyonu yapmış durumuna düşebiliriz. Bu nedenle ilk yapılacak araştırma B-HCG tayini yaparak hastanın gebe olmadığını ispatlamaktır. Daha sonra progesteron çekilmesi ile menstruasyon sağlamak gerekir. Siklusun 5 – 9. günleri arası başlangıç dozu 50 mg / gün olarak CC

başlanır. Yapılan kontrollü çalışmalarda 50 mg / gün ile 100 mg / gün dozu arasında önemli bir fark bulunmamıştır, ancak her türlü yan etki ve komplikasyon 100 mg / gün dozunda daha sık görülür.

Hastaların % 50'si 50 mg / gün dozunda gebe kalır. Geri kalanların % 20'si 100 mg / gün dozuyla gebe kalır. Tedavi öncesi kullanılması gereken dozun önceden predikte edilebileceği bir hormonal değer veya marker yoktur. Ovulasyon elde edilen doz ile takip eden sikluslarda da ovulasyon elde edilebilir.

Genellikle 5 – 9. günler arasında dominant follikül seçimi olur. Çoğunlukla mono-ovulasyon sağlanır. 5. siklus gününden daha erken CC başlanan olgularda multifolliküler gelişim olur ve çoğul gebelik ile sonuçlanabilir.

Oİ uygulanan hastalarda peritoneal gerginlik ve irritasyona bağlı pelvik ağrılar olabilir. Bu gibi durumlarda analjezik olarak prostoglandin inhibitörleri verilecek olursa, ovulasyon engellenebilir. Prostoglandinlerin oositin follikülden atılmasını sağladığını biliyoruz.

CC ile Ovulasyon Zamanlaması

CC ile Oİ yapılan olgularda ovulasyon son CC tabletinden 5 – 12 gün sonra veya başka bir deyişle ortalama siklusun 16 – 17. günlerinde olur. CC kullanımı sonrası Human Koryonik Gonadotropin (HCG) uygulanması gebelik oranlarında belirgin bir artış sağlamaz.

CC + İntra Uterin İnseminasyon (IUI)

Siklus 1 – 5. günler: Menstruasyon

Siklus 5 – 9. günler: CC 50 mg / gün

Siklus 9 – 14. günler: Seksüel abstinens

Siklus 14 – 21. günler:

Gün aşırı IUI (en az 2 kez)

CC Uygulama Sonuçları

Uygun endikasyonlarla % 80 ovulasyon sağlanır. Aylık fekundabilite % 20 – 25 arasındadır. 3 aylık kümülatif gebelik beklen-

tisi % 10 civarındadır. Doğru endikasyonlu başarılı CC indüksiyonlarında gebelik % 75 olasılıkla ilk 3 siklusta olur. Çoğul gebelik beklentisi % 10 civarındadır. Abortus riskinde artış beklenmez. Konjenital anomali riski artmaz. % 5 olguda bir sonraki siklusta persiste over kisti görülebilir.

CC Başarısızlık Nedenleri

Hiperandrojenik olgularda CC ile OI başarısız olabilir. Ayrıca obez ve insüline rezistan olgularda başarısızlık beklenebilir. Bir diğer başarısızlık nedenleri de prematür LH yükselmesi olabilir.

CC Başarısızlığı Çözüm Önerileri

Metformin kullanımı: İnsülisensitizasyonu arttırmak ve insülin rezistansını yenmek için

Deksametazon kullanımı:

Androjenik etkiyi baskılamak için

GnRH analogu (GnRHa) kullanımı:

Prematür LH yükselmesini önlemek için

Estrojen ilavesi (add back):

Servikal mukusu artırmak için siklus 10 – 16. günlerinde 0,625 mg estradiol ilavesi

Bromokriptin kullanımı: Prolaktin baskılanması için

IUI: CC'in anti-estrojenik etkisinden olumsuz etkilenen servikal mukusu geçmek için

Hiperinsülinemi Yönetimi

1. Polikistik overler + anovulasyon + obezite + hiperinsülinemi = CC rezistansı
2. $\frac{AK\dot{S}}{ins\ddot{u}lin} < 4,5 = ins\ddot{u}lin\ rezistans\ddot{i}$

Tedavi önerisi: En az % 5 kilo kaybı (ideali % 10) (Şekil 3 – 4)

Bu gibi olgularda 75 g oral glukoz tolerans testi yapılarak 120. dk ölçümü alınır

< 140 mg / dL	Normal
140 – 199 mg / dL	Bozulmuş
200 mg / dL	İnsülin bağımlı olmayan Diabetes Mellitus

Şekil 3: Hiperinsülinemi yönetimi

HİPERİNSÜLİNEMİ YÖNETİMİ

- PCO + anovulasyon + obezite + hiperinsülinemi = CC rezistansı
- Tedavi önerisi: En az % 5 kilo kaybı

Şekil 4: İnsülin rezistansı

İNSÜLİN REZİSTANSI

$$\frac{AK\dot{S}}{ins\ddot{u}lin} : < 4,5 = ins\ddot{u}lin\ rezistans\ddot{i}$$

75 g oral glukoz tolerans testi (120 dk)

< 140 mg / dL	normal
140 – 199 mg / dL	bozulmuş
200 mg / dL	insülin bağımlı olmayan DM

Metformin Etki Mekanizması

1. Metformin karaciğerdeki glukoz üretimini azaltır (glukoneogenez azalır),
2. İnsüline sensitizasyonu artırır
3. Hiperinsülinemiyi azaltır
4. LH düzeylerini azaltır
5. Serbest Testosteron düzeylerini azaltır.

Şekil 5: Metformin etki mekanizması

METFORMİN



- İnsüline sensitizasyonu artırır
- Glukoneogenezi azaltır (hepatik glukoz üretimini azaltır)
- Hiperinsülinemiyi azaltır
- LH düzeylerini azaltır
- Serbest Testosteron düzeylerini azaltır

Tüm bu mekanizmaların sonucunda OI başarısı artacaktır. (Şekil 5)

Deksametazon Etki Mekanizması

1. Yüksek androjenik etkiyi baskılar
2. Diurnal siklusun gece fazında 0,5 mg kullanılırsa, ACTH pikini önler
3. Bu sayede sürrenal bezden androjen salgılanarak olumsuz etki eden hiperandrojenik etkinin azaltılması hedeflenir.

CC Tedavi Varyasyonlarının Yararı Var mıdır?

Soru: CC tedavi öncesinde 3 – 6 siklus oral kontraseptif kullanımının başarı arttırıcı rolü var mıdır?

Cevap: Kontrollü çalışmalar ile üstünlüğü kanıtlanmamıştır

Soru: CC tedavi süresinin 8 güne uzatılmasının başarı artırıcı rolü var mıdır?
Cevap:Kontrollü çalışmalar ile üstünlüğü kanıtlanmamıştır

Bromokriptin Etki Mekanizması

Dopamin antagonisti olup, hipofizer prolaktin sekresyonunu inhibe eder. Prolaktin süpresyonu ovaryan cevabı artırır. Normoprolaktinematik ve galaktorezi olmayan hastalarda dahi ovaryan cevap artabilir. Başlangıç dozu 2,5 mg olup, diurnal siklusun gece fazlarında doz artırılır.

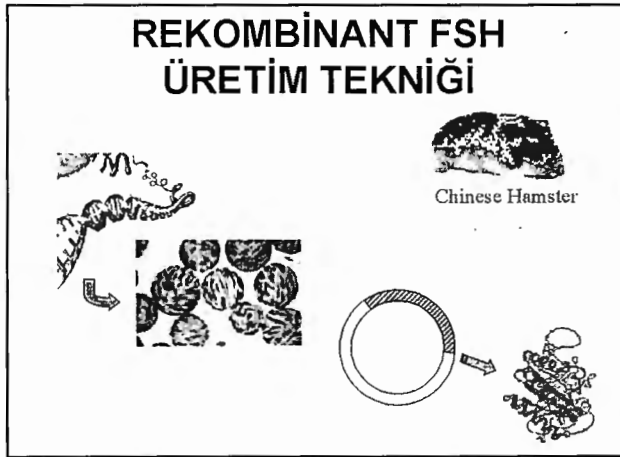
GONADOTROPİNLER

Oral yol ile kullanıldıklarında inaktiftir, parenteral kullanılmalıdır.

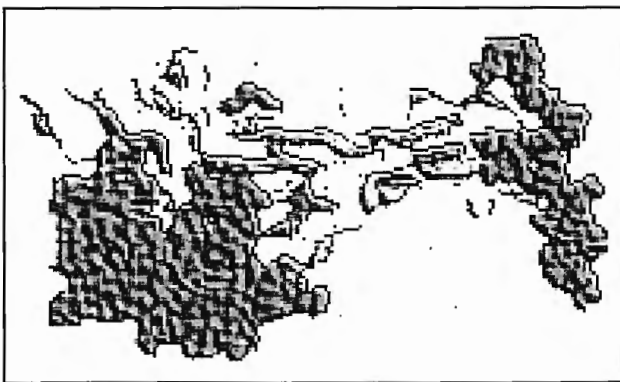
Üriner gonadotropinler: Yüksek protein içeriği nedeniyle yalnızca intramüsküler kullanılabilir

Pürifiye gonadotropinler: Daha saf olduğu için intramüsküler ve subkütan kullanılabilir

Şekil 6: Rekombinant FSH üretim tekniği



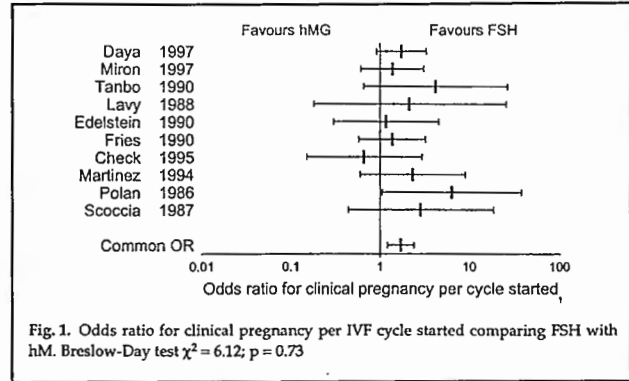
Şekil 7: Rekombinant FSH molekülü



Rekombinant gonadotropinler: Oldukça safır, subkütan kullanılır

Rekombinant FSH üretim tekniği (rec-FSH) Çin Hamsterlerinin ovaryal hücrelerine "insan FSH subünit gen transferi" yapılarak FSH üretimi sağlanır. (Şekil 6) Rekombinant FSH molekülünün alfa ve beta zincirleriyle 4 karbohidrat yan zinciri vardır. (Şekil 7) Üretimde homojenite sağlanır ve yabancı protein kontaminasyonu yoktur

Şekil 8: recFSH versus HMG



Yapılan metaanalizlerde rec-FSH ile HMG kullanımı arasında başarı yönünden rec-FSH lehine bir fark vardır (Şekil 8).

Oİ için Gonadotropin Seçimi

Ovaryan steroidogenez için siklusun 3. gününde en az 3 IU LH varlığı şarttır. Özellikle kilo kaybı, anoreksia nervoza ve amenore olgularında üriner gonadotropinlerin seçimi daha uygun olur.

Oİ Monitorizasyonu

Tedavinin ilk 5 - 7 günü monitorizasyon gerekmez. İlk kontrolden sonra 1 - 3 günlük aralıklarla Estradiol tayini ile birlikte transvaginal ultrasonografi ile follikülometri yapılır.

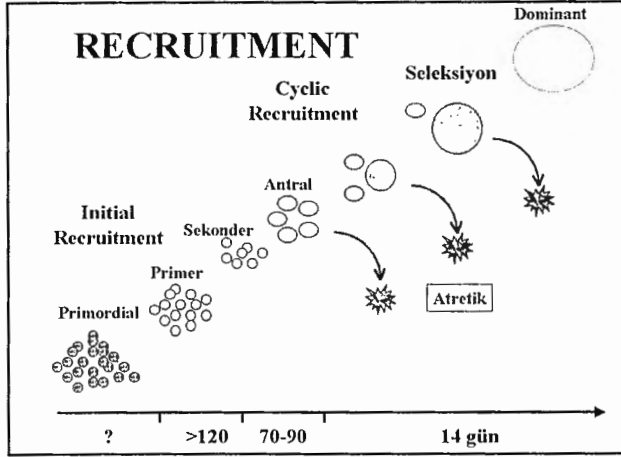
PCO olguları, hiperstimülasyon ve çoğul gebelik adaydırlar. Bu olgularda ilk monitorizasyon tedavinin 4 - 5. günlerinden önce yapılmalıdır.

Gonadotropin Klinik Kullanımı ve Sonuçları
 10 - 15 gün süreli gonadotropin kullanım larında yüksek gebelik oranları vardır.

10 günden daha kısa süreli indüksiyonlarda yüksek oranda abortus görülür.

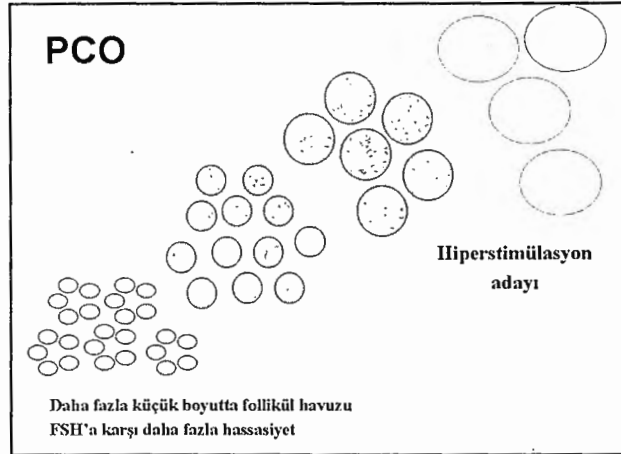
Takip eden sikluslarda ara vermeden yapılan gonadotropin indüksiyonlarında yüksek fekundite gerçekleşir.

Şekil 9: Recruitment



Oositlerin gelişiminde başlangıç recruitment fazının ne kadar süreli olduğunu tam olarak bilmiyoruz, ancak 3 sıklıktan daha uzun olması kuvvetle muhtemeldir (Şekil 9). Sıklık recruitment ise antral fazdan itibaren gonadotropin bağımlıdır. Bu fazda kullanılan

Şekil 10: PCO hiperstimülasyon mekanizması



yüksek doz FSH, çok fazla sayıda antral follikülü gelişime zorlar ve bu hastalar hiperstimülasyon adayı olurlar (Şekil 10).

Gonadotropinlerle yapılan Oİ Ana Amaç:

Konvansiyonel Oİ olgularında ana amaç monofolliküler gelişim sağlamaktır.

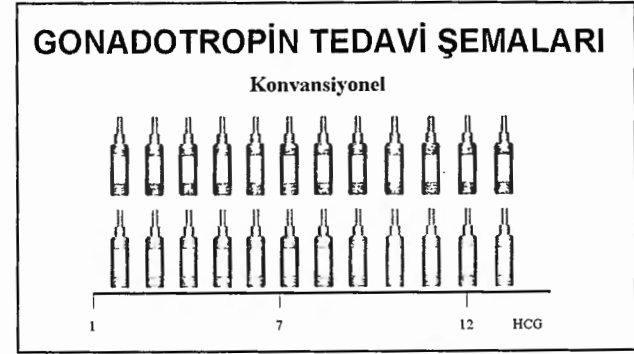
Üremeye yardımcı tekniklerin uygulandığı hastalarda ise multifolliküler gelişim hedeflenir.

Bu nedenle antral folliküllerin FSH'ya karşı hassas oldukları "FSH penceresi" döneminde başlanan yüksek doz FSH, siklus ilerledikçe basamaklı olarak step-down tarzında giderek azaltılır.

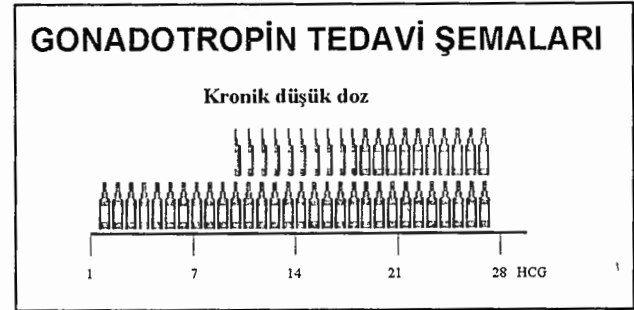
Gonadotropin Tedavi Şemaları

1. Konvansiyonel şema: Bu protokolde

Şekil 11: Konvansiyonel gonadotropin Oİ şeması



Şekil 12: Kronik düşük doz gonadotropin Oİ şeması



150 IU gonadotropin siklus başından sonuna kadar sabit dozda kullanılır (Şekil 11).

2. Kronik Düşük Doz Şeması: Bu protokolda siklusun her 7 – 10 günlük döneminde FSH dozu ampul artırılarak 14 – 28 günlük bir tedavi süresinin sonunda maksimum doza ulaşılır. Burada amaç, sabırla bekleyerek hiperstimülasyona ve prematür LH pikine yol açmadan takip edebilmektir (Şekil 12).

3. Step-Down Şeması: Bu protokolde başlangıçtaki doz 7 – 10 günlük dönemlerle giderek azaltılır. Burada dikkat edilmesi gereken husus şudur: Doz azaltılması esnasında eğer aceleci davranılarak bir önceki dozun _'ünden daha fazla doz azaltılması yapılacak olursa, gelişmekte olan foliküllerde gerileme olur.

Doz azaltılmasında bu konuya çok özel dikkat göstermek gerekir (Şekil 13).

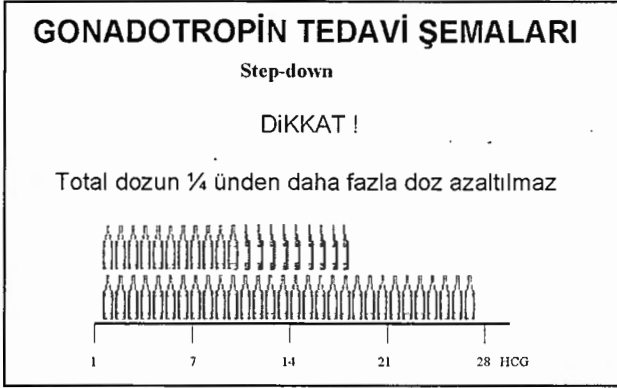
Gonadotropin + GnRH analogları

Kombinasyonu

GnRH analoglarının kullanımında amaç, 1. Belirli bir grup follikülün dominans kazanmasını engellemek ve homojen matüritedeki bir grup follikülün hep birlikte olgunlaşmasını sağlamaktır. Bu sayede eşit olgunluktaki bir çok follikül, oosit

toplanması esnasında hazır olacaktır. Oosit toplanması sonrası bazı oositlerin metafaz II, bazılarının immatür olması arzu edilmeyen bir durumdur.

Şekil 13: Step-down gonadotropin OI şeması



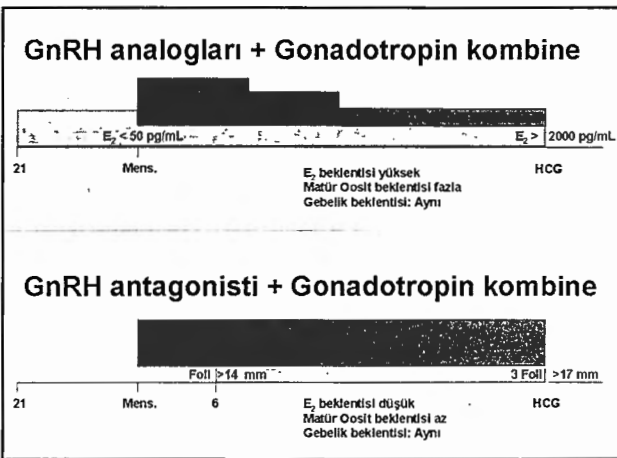
2. GnRH analoglarının kullanımındaki bir diğer avantaj da, prematür LH pikinin engellenmesi ve prematür luteinizasyonun olmamasıdır.

GnRH analogları ile gonadotropin ile kombine edilen OI olgularında Estradiol artış beklentisi yüksek olur, elde edilecek Metafaz II oosit sayısı yüksek olur, gebelik beklentisi antagonist kullanılan sikluslarla aynıdır.

Gonadotropin + GnRH antagonistleri Kombinasyonu

GnRH antagonistlerinin kullanımında amaç, 1. Endojen FSH ve LH sekresyonunu engelleyerek bazı folliküllerin dominans

Şekil 14: GnRH analog ve antagonist kullanım şeması



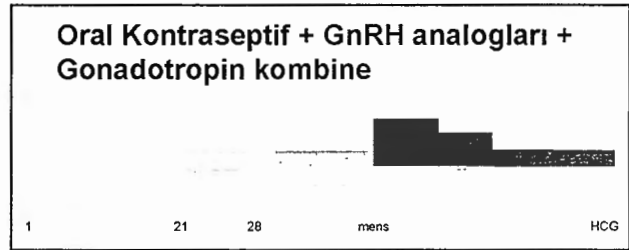
kazanmasını engellemek ve homojen matüri tede ki bir grup follikülün hep birlikte olgunlaşmasını sağlamaktır. Bu sayede eşit olgunlukta ki bir çok follikül, oosit toplanması

esnasında hazır olacaktır. Oosit toplanması sonrası bazı oositlerin metafaz II, bazılarının immatür olması arzu edilmeyen bir durumdur.

2. GnRH antagonistlerinin kullanımındaki bir diğer avantaj da, prematür LH pikinin engellenmesi ve prematür luteinizasyonun olmamasıdır.

GnRH antagonistleri ile gonadotropin ile kombine edilen OI olgularında Estradiol artış beklentisi düşük olur, elde edilecek Metafaz II oosit sayısı az olur, gebelik beklentisi antagonist kullanılan sikluslarla aynıdır (Şekil 14).

Şekil 15: Oral kontraseptif GnRH analog kullanım şeması



GnRH analogları + Gonadotropin + Oral Kontraseptif Kombinasyonu

Yetersiz luteal fazı olan ve bu nedenle düzensiz siklusları olan, kısa luteal fazları olan hastalarda GnRH analogu kullanılması uygun olmayacağından (negatif), bir önceki siklustan itibaren hastaya oral kontraseptif kullanılarak yetersiz luteal faz sorunu önlenmiş olur (Şekil 15).

Over Rezervinin Araştırılması ve Çözüm Önerileri

Over rezervine etki eden faktörler şunlardır:

1. Yaş
2. Bazal antral follikül sayısı
3. Bazal FSH yüksekliği
4. Bazal Estradiol yüksekliği
5. BMI > 27

Over rezervi düşük hastalarda OI yönetimi:

1. Yüksek doz gonadotropin kullanımı
2. Düşük doz GnRH analog kullanımı
3. Kısa protokol GnRH analog kullanımı
4. Oral kontraseptif kombine kullanımı
5. Vazodilatör kullanımı: Over perfüzyonun-

Şekil 16: Vazodilatör kullanımı

Human Reproduction, Vol. 15, No. 4, 806-809, April 2000

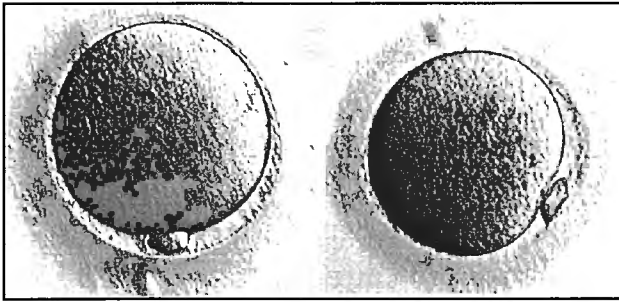
Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF

Geoffrey Sher^{1,2,3} and Jeffrey D. Fisch¹

¹ Stere Institute for Reproductive Medicine, 3121 S. Maryland Parkway, Suite 300, Las Vegas, Nevada 89109 and
² Department of Obstetrics and Gynecology, University of Nevada, School of Medicine, Reno, Nevada, USA

da artış sağlayarak overin gonadotropinlere karşı cevabını arttırabilir.

Vazodilatörlerin Oİ olgularında liberal kullanımı henüz yaygın kabul görmemiştir, ancak daha önce çok zayıf cevap alınan olgu-

Şekil 17: Sitoplazmik granülasyon

larda son yıllarda Oİ ile kombine vazodilatörler denenmiş ve ovaryan cevabın arttığı izlenmiştir (Şekil 16). Henüz kümülatif gebelik oranlarında belirgin bir artış olduğuna dair kontrollü çalışmalar yayınlanmamıştır. Gonadotropinlerle yapılan Oİ olgularında dikkat edilecek hususlar:

1. Step-down yapılmaksızın devam edilen yüksek doz gonadotropinler

- Oosit sitoplazmalarında granülasyon artışına yol açar
- Zona pellucidanın şeffaf görüntüsü kaybolur (Şekil 17)

Step-down yapılmayan olgularda görülen bu durum muhtemelen prematür LH piki ve ovaryal androjen artışına bağlıdır.

2. Yüksek doz GnRH analogu veya antagöni ile baskılanan LH olguları

- Oosit sitoplazmalarında santral granülasyon artışı olur.

Oİ Monitorizasyonu

1. Estradiol: 200 – 300 pg / föllikül

2. Föllikülometri: > 17 mm

- Tek dominant föllikül dikkate alınmalıdır (negatif)
- Geriden gelen çoğunluk föllikül havuzu dikkate alınmalıdır

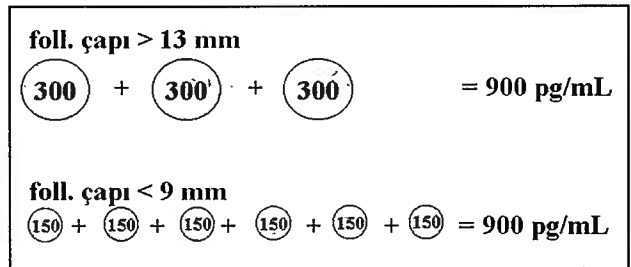
Şekil 18: Reseptif endometrium

3. LH: Prematür artış görülmesi derhal HCG uygulanmasını gerektirir

4. Progesteron artışı: Mid-siklusa doğru görülen progesteron artışı prematür luteinizasyon işaretidir ve derhal HCG uygulanmasını gerektirir.

5. Endometrium kalınlığı: Mid-siklusa çift duvar kalınlığı

- Çift duvar kalınlığının < 6 mm olgularda gebelik çok enderdir.

Şekil 19: Estradiol üretimi

b. 9 – 16 mm kalınlığında gebelik olasılığı en yüksektir (Şekil 18).

Estrojen Monitorizasyonu

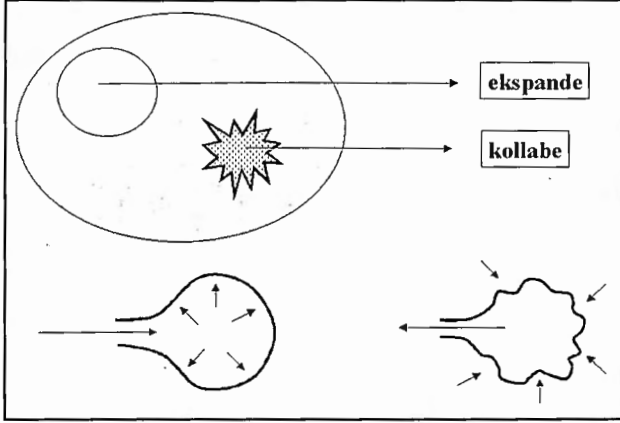
Gonadotropin başlanmasını takiben estradiol tayini 2. gün, 5. gün ve takip eden günlerde her 3 – 4 günde bir tekrarlanır. Matür föllikül başına 200 – 300 pg hedeflenir. Ancak ufak fölliküllerden üretilen estradiol toplamının yanıltıcı olabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Örneğin 3 matür föllikülden 900 pg estradiol üretilir ama aynı miktar estradiol immatür 6 föllikülden de üretilir (Şekil 19). <2500 pg Estradiol düzeyleri hiperstimülasyon riskinde artışa yol açabilir.

Estrojen Yükselme Beklentisi

Her gün bir önceki günün yarısı kadar bir artış uygun bir artış olarak kabul edilebilir.

Şekil 20: Prematür luteinizasyon



Ultason ile Monitorizasyon

Gonadotropin başlanmasını takiben estradiol tayini 2. gün, 5. gün ve takip eden günlerde her 3 - 4 günde bir tekrarlanır. Matür follüküllerin > 17 mm olması beklenir. Estradiol takiplerindeki follüküllerden üretilen toplam estradiolün bizleri yanıltmaması için > 17 mm follükül sayısı mutlak ultrasonografi ile izlenmelidir.

Ultrason ile Follükül Gelişme Beklentisi

Follüküllerin günde 2 - 3 mm büyümeleri beklenir. Ovülasyondan 1 gün önce hızlı büyüme olur. Ovülasyon sonrası ise hızlı küçülme ve düzgün follükül sınırlarının giderek irregüler oluşu izlenir (Şekil 20).

SONUÇ

Ana amaç: Konvansiyonel sikluslarda mono-ovülasyon Üremeye yardımcı teknik sikluslarında multifollüküler indüksiyon

Başarısızlık nedenleri:

Uygun olmayan hasta seçimi

Hastaya uygun olmayan ajanların seçimi

Hastaya uygun olmayan doz ve tedavi şeması seçimi

Komplikasyon nedenleri Hastaya uygun olmayan ajanların seçimi Hastaya uygun olmayan doz seçimi Başarısızlığın tanımı

Negatif -HCG sonucu

Başarının Tanımı

Bir adet canlı, sağlıklı, miadında bebek

OVARYAN HİPERSTİMÜLASYON SENDROMUN'DA (OHSS) Yaklaşım

Prof.Dr.Hasan Serdaroğlu

I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. İstanbul

Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ovulasyon indüksiyonunun en ciddi komplikasyonudur. Klinik semptomlar ve laboratuvar bulguları açısından geniş bir spektrum gösterir. Hafif, orta ve ağır (şiddetli) formları vardır.Ağır form hayatı tehdit edebilen bir tablo olup, respiratuvar distress sendromu oluştuğunda mortalite oranı % 50 dir.

İnsidensi kullanılan ilaca ve ilacın dozuna göre değişir. Anuvulatuvar kadınlarda yapılan ovulasyon indüksiyonu ile ART'de yapılan kontrollü ovaryan hiperstimülasyonunda da insidens farklıdır. Hafif forma sıklıkla rastlanır. Orta ve ağır formlarda insidens % 0,5 -2 arasındadır.

OHSS sınıflaması:

A. Hafif derece:

Over boyutu: 5-10cm

Grade 1: abdominal gerginlik ve hassasiyet

Grade 2: 1+ bulantı, kusma ve/veya diyare

B. Orta derece:

Over boyutu: >10cm

Grade 3: 2+ USG'de asit bulguları

C. Şiddetli derece:

Over boyutu: >12cm

Grade 4: 3+ klinik olarak belirgin asit ve/veya plevral efüzyon ve dispne

Grade 5: 4+ hemokonsantrasyon, kan viskozitesinde artış, hipovolemi, renal perfüzyonda azalma, oligüri

Klinik Belirtiler:

Hafif derecede OHSS'da klinik belirtiler : Buna kimyasal hiperstimülasyon da denir. Ovulasyon indüksiyonunu takiben sıklıkla görülür. Overlerin çapı 6 cm civarındadır, abdominal dolgunluk, gerginlik ve ağrı hissedilir. Bazen kist rüptüre veya torsiyone

olabilir. Hasta gebe kalmamışsa çoğunlukla adetle birlikte geçer. Gebe kalmışsa birkaç hafta devam edebilir.

Orta derece OHSS 'da klinik belirtiler (Tablo 1): E2 seviyesi 4000 – 5000 pg/ml civarındadır. Overlerin çapı 10-12 cm ye kadar çıkabilir. Hastaların çoğunda hCG injeksiyonundan sonraki on gün içerisinde meydana gelir. Batında gerginlik, bulantı, kusma ve diare gibi gastrointestinal semptomlar ön plandadır.Bazı vakalarda kilo artışı görülebilir. Gebelik oluşmazsa semptomlar menstruasyonun başlamasıyla kaybolur ; fakat overlerdeki kistler 2-4 hafta devam edebilir. Gebelik oluştuğunda ise semptomlar 15-30 gün devam eder Overlerdeki büyüme ise 8-12 hafta devam

Tablo 1: Orta ve Şiddetli Derecede OHSS'de

Semptomlar	Sıklığı %
Karın ağrısı	100
Distansiyon	100
Bulantı	72
Kusma	35
Diyare	24
Dispne	19
Ödem	6
İç kanama	3
Görme bulanıklığı	2

edebilir.

Şiddetli OHSS'da klinik belirtiler (Tablo 1 & 2): Overlerin çapı 12 cm'den daha fazladır ve batından kolaylıkla palpe edilir. Klinik ve laboratuvar bulgular oldukça ciddidir. Plevral

Tablo 2: Şiddetli OHSS'de Bulguların Sıklığı

Bulgular	Sıklığı %
Over >12 cm	100
Ascites (USG)	100
Hct yüksekliği	23
Ascites (klinik)	21
Plevral efüzyon	16
Renal disfonksiyon	11
Tansiyon asçites	7
Akut batın	5
Anazarka	4
Karaciğer disfonksiyonu	3
Tromboz	1

Tablo 3: Şiddetli ve Kritik OHSS için Ayrım

Şiddetli OHSS	Kritik OHSS
Değişken büyümüş over	Değişken büyümüş over
Ascites +/- hidrotoraks	Gergin ascites +/- hidrotoraks +/- perikardiyal efüzyon
Hct %45 üzeri	Hct %55 üzeri
WBC 15,000 üzeri	WBC 25,000 üzeri
Oligüri	Oligüri
Kreatinin 1-1.5 mg/dl	Kreatinin 1.6 mg/dl üzeri
Kreatinin klirensi 50ml/dak veya üzeri	Kreatinin klirensi 50ml/dak veya üzeri
Karaciğer disfonksiyonu	Renal yetmezlik
Anazarka	Tromboembolik oluşum
	ARDS

effusion, perikardial effusion, hipovolemi, renal ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, elektrolit bozukluğu, tromboemboli, şok, artmış asitle batında gerginlik, ARDS ve ölüm görülebilir. Bazı yazarlar bu çok ağır formu kritik OHSS diye adlandırmışlardır (Tablo 3).

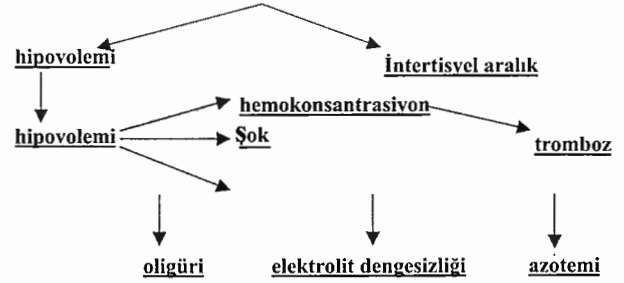
Fizyopatoloji (Şekil 1):

Yakın zamanlara kadar OHSS fizyopatolojisinde östrojenlerin, histaminin, prostoglandinlerin ve ovaryan renin-angiotensin sisteminin rol oynadığı ileri sürülüyordu. Son yıllarda bir çok araştırmacı tarafından etyopatolojide immünolojik mediatörlerin rol oynadığı belirtilmektedir.

Bazı araştırmacılar tarafından VEGF gibi bazı spesifik mediatörlerin en önemli rolü oynadığı ileri sürülmektedir.

VEGF, granuloza ve theca hücrelerinde yapılmakta ve folikül damarlanmasının regülasyonunda önemli rol oynamaktadır. Granuloza hücrelerindeki üretim hCG etkisiyle artmaktadır. Kontrollü ovaryan hiperstimülasyonda yapılan hCG ve gebelik oluştuğunda endojen olarak oluşan hCG, VEGF üretimini arttırmakta bu da OHSS tetiğini çekmektedir. VEGF fazla üretildiğinde ise kapiller permeabiliteyi arttırmaktadır.

Ovülasyon indüksiyonunun tabii bir komplikasyonu olan OHSS HCG'ye karşı

Şekil 1: OHSS'de Fizyopatoloji Şeması

endogen bir hipersensitivite sonucu meydana gelmektedir. Belirtiler HCG verilmesini takiben 7-10 gün sonra ortaya çıkar. E2 yüksekliği ve folikül sayısının fazlalığı OHSS oluşumunu etkileyen en önemli faktörlerdir. Bunlardan folikül sayısının fazlalığı daha önemlidir. Ovülasyon indüksiyonu yapılan hastalarda gelişen folikül sayısı 20'den fazla, E2 değeri 4000 pg/ml'nin üzerinde ise orta derecede; folikül sayısı 30'dan fazla, E2 değeri 6000 pg/ml'nin üstünde ise şiddetli OHSS görülme insidansı %80'dir.

OHSS'nin Komplikasyonları:

OHSS sonucu oluşan multipl folikül kisti, stromal ödem ve bir çok korpus luteumla overler çok büyüyebilir, bunun bir komplikasyonu olarak adneksiyel torsiyon meydana gelebilir. Pelvik ve abdominal muayene kontraendikedir. Çünkü büyüyen overler ileri derecede firajildir. Muayene sonucu rüptür ve hemoraji kolaylıkla meydana gelebilir.

OHSS ile ilgili risk faktörleri

yüksek risk

- Genç olmak <35 yaş
- PCO sendromu
- Astenik yapı
- Estradiol ART:>4000
- Oİ:>1700
- Fazla follikül ART>:20
- Oİ:>6
- Necklace bulgusu
- Gebelik
- Luteal faz için hCG verilmesi
- GnRH agonist protokol

düşük risk

Yaş 36
Hipogonadotropik
Obez yapı
Düşük serum estradiol
Az follikül
Hipoaktif over
Gebeliğin olmaması
Luteal fazda progesterone verilmesi veya hCG verilmemesi
CC ve/veya HMG protokol

OHSS'nin ÖNLENMESİ:

Yukarıda belirtildiği gibi OHSS ovülasyon indüksiyonunun tabii bir komplikasyonudur. Bu komplikasyonu önlemenin en önemli yolu bundan kaçınmaktır. Bunun için de ovülasyon indüksiyonunun monitorizasyonu çok önem kazanmaktadır. Özellikle OHSS için risk oluşturan PCOS olgularında monitorizasyon daha büyük önem kazanır. Ovülasyon indüksiyonunun takibi esnasında fazla folikül geliştiğinde, hızlı E2 yükselmelerinde step down protokole geçilebilir. Özellikle orta ve ağır OHSS riskinin önlenmesi için uygulanabilecek yöntemleri şu şekilde sıralamak mümkündür.

1. Protokol seçimi ve ovülasyon indüksiyonunun uygun takibi
2. Ovülasyon induksiyon tedavisinin iptali
3. Uygulanacak hCG dozunu azaltılması ve zamanlamasının ayarlanması
4. Coasting uygulaması
5. Embryo transferinden vazgeçilmesi
6. hCG injeksiyonundan sonra i.v. albumin verilmesi
7. Luteal faz desteği için hCG yerine progesteronun tercih edilmesi

Ovülasyon indüksiyonunun monitorizasyonundaki iki önemli parametre biri ultrasonla takip, diğeri Estradiol ölçüm-leridir.

Ultrason ;

Folikül çapı ve sayısı
Endometrial kalınlık

Laboratuvar ;**Estradiol**

Ovülasyon indüksiyonu monitorizasyonunda USG ile overlerde büyüme ve asit tesbiti çok önemlidir. Coasting uygulamak, Embryo freezing ve İntra-venöz albumin verilmesi'nin her birinin de OHSS önlemede önemli rol oynadıklarını gösteren bir çok çalışma var. Fakat bunlar arasında hangisinin daha üstün olduğunu gösteren kontrollü randomize çalışmalar yok.

Coasting yapılan olgulardaki embrio kalitesi ve gebelik oranları coasting yapılmayan olgulardan daha düşük değil. Fakat Coasting uygulamak OHSS riskini tamamen ortadan kaldırmıyor. Yapılan bir çalışmada coasting uygulanan vakaların %16 tısında hafif %2,5 ağır OHSS olduğu belirtilmektedir.

2002 May-Jun Hum Reprod Update;8(3): 291-6

Delvigne et.al

Donor oositinde 4 günden fazla coasting uygulandığında implantasyon ve gebelik oranlarının önemli oranda düştüğü belirtilmektedir.

Hum Reprod 2002 Jul;17(7) :1777-82 Isaza et al

3 günden fazla coasting uygulandığında implantasyon ve gebelik oranları düşmektedir. Bu nedenle bu tür fakalarda embryo freezing önerilmektedir.

Hum Reprod 2002 Feb;17(2) :310-3 Ulug U. Et al

Oosit pick-up'nın yapıldığı gün 50 gr iv albumin verilmesinin OHSS insidensini azalttığına dair prospektiv randomize çalışmalar var. H.Albumin verilmesinin OHSS insidensini azalttığını şüphe ile karşılayanlar da var.

Tablo:Şiddetli OHSS önlemede bir algorithm

E2	4000 den küçük	4000-5000	5000 den fazla
hCG	10.000	5.000	-
Folikül aspirasyonu	+	+	-Folikül aspirasyonu Crypreservation Transfer yapma
Luteal destek	+	Progesteron	-

Şiddetli OHSS önleme mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir.

Albuminin hem osmotik ve hemde transport fonksiyonu olduğu bilinmektedir.

50 gr.human albumin solüsyonu verildiğinde 15 dakika içinde 800 ml extracelluler sıvının kan dolaşıma çekildiği böylece hemokonsantrasyonun ve kan viskozitesinin azaldığı belirtilmektedir.

H.Albumin'in ovarian renin-angiotensin sistem ve VEGF bağlanıp onları inaktive ederek şiddetli OHSS'yi önleyebileceği de belirtilmektedir.

Tedavi :

Hafif ve orta gruptaki vakalarda yatak istirahati, bol sıvı gıdalar alması önerilerek konservatif kalınır.Hastaya idrarı azalır, karında distansiyonu olursa, kilo almaya başlarsa irtibat kurması söylenir. Özellikle orta gruptaki vakaların gün aşırı görülmesinde yarar vardır. Ağır vakalar ise hospitalize edilmelidir.

Karınağrısı,distansiyonu,kusması,dispnesi,ta kipnesi,oligurisi,asiti,hipo- tansiyonu hidro- toraksı, 12 cm üzerinde overi bulunan, elektrolit dengesizliği olan, lökositozu 25.000 den fazla olan her hasta hospitalize edilerek tedavi edilmelidir.

OHSS'de monitorizasyon

****vital bulgular**

****sıvı dengesi**

hastanın aldığı sıvı,diürez,
günlük ağırlık
ve karın çevresi ölçümü,

HTC

hemoglobin

RBC sayımı

koagülasyon faktörleri

elektrolitler(serum,idrar)

CVP

****kan testleri**

tam kan sayımı

elektrolitler

proteinler

karaciğer testleri

pihtılaşma parameterleri

ozmolarite

asit baz durumu

kan gazları

****idrar testleri**

ozmolarite

elektrolitler

****görüntüleme**

USG:(karın,toraks)

BT:(karın,toraks)

OHSS Tedavisinde Yaklaşım Şiddetli OHSS'de Tedavi

Şiddetli OHSS'da tabloya Karaciğer bozukluğu, Asit gerginlik, Tromboembolizm ve ARDS hakimdir. Bu olgularda tedavi

Observasyon

Parasentez

Heparin

PEEP

a) sıvı---dopamin b) sıvı verilmesin-diüretik

İv volüm attırımı için

Crystalloid solüsyonlar:normal serum,lak-
tatlı ringer,

Colloid solusyonlar: taze donmuş
plazma,albumin(çok pahalı ve allerjik reak-
siyon riski taşır),Dextran

Farmakolojik preparatlar:

İndomethazin,antihistaminikler

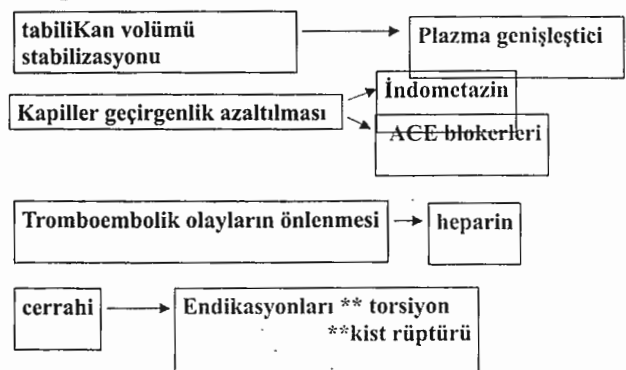
Parasentez endikasyonları

Respiretuar distres sendromu

Medikal tedaviye cevap vermeyen bir
hemokonsantrasyon

Kreatinin'de yükselme

Oliguri



KAYNAKLAR

- 1) Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H
Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. Egyptian IVF-ET Center, 3 Stret 161, Hadaek EL-Maadi, Cairo, Egyp. ghar@intouch.com
Cochrane Database Syst Rev 2002;(2) CD001302
- 2) Ariel Weissman. Colin R mcardle
Ultrasound in Infertility In: Sebiel MM
Infertility: A Comprehensive Text. Norewalk, CT Appleton & Lange, 1997: 470-71
- 3) Ariel Weisman, Amichai Barash and Zeef Shoham
Complications of Ovulation Induction in PCO In: The Ovary: Regulation, Dysfunction and Treatment M. Filiconi and C. Flamingni editors Elsevier Science B.V. All rights raserved Amsterdam 1996: 425-436
- 4) D'Angelo A Amso N. "Coasting" (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cardiff Assisted Reproduction Unit University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff, Wales , UK, CF14 4XN. d-angelo@cardiff.ac.uk or ariannadangelo@yahoo.com
Cochrane Database Syst Rev 2002;(3):CD002811
- 5) Delvigne A, Rozenberg S.
Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). IVF Centre, Department of Obstetrics-Gynaecology, University Hospital St. Pierre (Free University of Brussels ULH), Brussels, Belgium. annick.delvigne@swing.be
Hum Reprod Update 2003 Jan-Feb;9(1):77-96
- 6) Eleizer Shalev
Complications and Controversies in Ovulation Induction In : Marco Filicori Treatment of infertility The new frontiers Communications media for Education New Jersey USA 1998 : 159-162
- 7) Joseph G.Schenker, MD
Ovarian Hyperstimulation Syndrome Reproductive Medecine and Surgery Copyright 1995 by mosby- year book 649-679
- 8) Leon Speroff, Robert H. Glass, Nathane G. Kase
Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Williams & Wilkins Baltimore 1994 : 915-17
- 9) Ludwig M, Katalinic A, Felberbaum RE, Diedrich K.
Safety aspects of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in ovarian stimulation procedures: ovarian hyperstimulation syndrome and health of children born. Division of Reproductive Medicine and Gynecologic Endocrinology, Department of Gynecology and Obstetrics, University Clinic, Ratzeburger Allee 160,23538 Lubeck, Germany.Reprod Biomed Online 2002;5 Suppl I(3):61-67
- 10) Orvieto R
Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome: Challenging the estradiol mythos.Department of Obstetrics and Gynecology, Rabin Medical Center, Petah Tikva, and the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel. Hum Reprod 2003 Apr;18(4):665-7
- II) Rina Agrawal, Howard S. Jacobs
Ovarian Hyperstimulation and Polycystic Ovary Syndrome In Female Infertility Therapy Current Practice Martin Dunitz ltd. London 1999 : 303-308
- 12) Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF, Prisco D, Abbate R.
Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome.a Department of Medical and Surgical Critical Care, Thrombosis Centre, Azienda Ospedaliera Careggi, University of Florence, Italy and b Department of Obstetrics and Gynecology, Perinatology and Human Reproduction, University of Florence, Italy. Blood Coagul Fibrinolysis 2003 Apr;14 (3):277-288

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Prof.Dr.Bülent Ergun, Dr.Hande Sezer

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İstanbul

ETYOPATOGENEZ :

Polikistik over sendromu değişik nedenlerle ortaya çıkan kronik anovulasyona bağlı olarak gelişen androjen artışının yol açtığı fonksiyonel bozuklukların bir sonucudur. Heterojen bir sendromdur ve multipl patojenik mekanizmaların rol oynaması olasıdır.

a) Genetik faktörler

Anovulasyon ve polikistik overlerin ailevi özellik göstermesi altta yatan bir genetik mekanizmayı akla getirmektedir. Çeşitli çalışmalarda X'e bağlı dominant ve otozomal dominant geçiş tanımlanmıştır. Steroid hormon sentezi ve regülasyonu, gonadotropin etkilerinin regülasyonu, insülin etkisinin regülasyonu, obesite ve enerji regülasyonunda yer alan genler PCOS patofizyolojisinde rol oynayabilir. Bu aday genlerle mutasyon analizi, 'linkage' çalışmaları ve vaka-kontrol-lü assosiasyon çalışmaları yapılmış olmasına karşılık herhangi birinin PCOS'ta rol oynadığı kesinlik kazanmamıştır.

PCOS'ta ayrıca 17-hidroksilaz aktivasyonunda artış, STAR/P450scc aktivasyonunda artış, 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz yetersizliği, 21-hidroksilaz yetersizliği, 11-hidroksilaz yetersizliği ve 11-hidroksisteroid dehidrogenaz aktivasyonunda artış tanımlanmıştır, fakat bu enzim değişikliklerinin anovulatuvar disfonksiyonel duruma sekonder olması muhtemeldir.

b) Hiperandrojenemi

1) Over kaynaklı

- Anovulasyon
- Hipertekozis
- Androjen salgılayan over tümörleri

2) Adrenal kaynaklı

- Konjenital adrenal hiperplazi
- Adrenal tümörler

3) Eksojen androjenler

4) Cushing sendromu

(ACTH Salgılayan Tümörler)

Hiperandrojenemi tek başına (androjen salgılayan neoplazmalarda olduğu gibi) PCOS'a yol açabilir. Daha sık olarak hiperandrojenemi ve insülin direnci birlikte patogeneizde rol almaktadır. İnsülin direncine bağlı hiperinsülineminin 11-hidroksisteroid dehidrogenaz stimülasyonu aracılığıyla adrenal hiperandrojenizme yol açtığı düşünülmektedir. Yüksek plazma androjen düzeylerinin hipotalamik GnRH pulse jeneratörünün aktivitesini modifiye ederek LH sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Androjen artışının net etkisi folikül atrezisi ve ovulasyonun engellenmesidir. Yüksek androjen düzeyleri, asiklik östrojen üretimi (yüksek östron ve serbest östradiol düzeyleri) ve düşük progesteron düzeyleri LH sekresyonunu artırıp FSH sekresyonunu azaltarak stromal androjen üretiminin daha da artmasına, intraovarian aromatazın azalmasına, böylece overde androjen: östrojen oranının artarak PCOS'un kısır döngüye girmesine yol açar.

c) Hiperprolaktinemi

Yüksek prolaktin düzeyleri GnRH'nın pulsatil salınımını inhibe ederek anovulasyona yol açar. Ayrıca hiperprolaktinemi bazı kadınlarda adrenal hiperandrojenizm nedeni olabilir. Prolaktinomali kadınlarda serum DHEA ve DHEAS düzeyleri yüksektir ve bromokriptinle bu steroidlerin konsantrasyonları genellikle azalır.

PCOS'ta olguların %30'unda hafif prolaktin yüksekliği (%50'den az artış) bildirilmiştir. Bu hiperprolaktinemi muhtemelen PCOS'taki steroid hormon değişikliklerine sekonderdir.

d) İnsülin direnci

İnsülin direnci, belirli bir insülin miktarına verilen glukoz yanıtının azalması olarak tanımlanır. Kronik hiperinsülinemi de bu

hedef doku problemine verilen bir kompensatuar yanıt olarak ele alınmıştır. Başlangıçta bu kompensasyon etkilidir ve tek metabolik bozukluk hiperinsülinemidir. Çoğu hastada beta hücreleri zamanla bu ihtiyacı karşılayamaz hale gelir ve azalan insülin düzeyleri glukoz toleransının bozulmasına ve Tip II diabetin ortaya çıkmasına neden olur.

İlk defa 1980 yılında PCOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi, dolayısıyla insülin direnci olduğu bildirilmiştir. Hiperprolaktinemi, androjen salgılayan neoplazmalar gibi sekonder nedenlerin rol oynamadığı PCOS olgularında insülin direncinin göstergesi olarak bazal ve/ya da glukoz ile stimüle olan hiperandrojenemi olduğu gösterilmiştir.

Artmış androjen üretimi ve insülin direncini hem obes hem de non-obes anovuluar hastalarda bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojeneminin tek başına android obesite ile açıklanamayacağı, obesitenin, spesifik olarak polikistik over ve anovulasyonla ilişkili olan insülin direnci ve hiperinsülinemiye obesiteyle ilişkili olanı ekleyebileceği sonucuna varılmıştır.

İnsülin direnci birçok farklı mekanizma aracılığıyla PCOS'a yol açmaktadır. İnsülinin over stroması, teka ve granuloza hücrelerinden androjen/steroid sekresyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Diazoksit, metformin ya da troglitazon ile insülin düzeylerinin süpresyonu PCOS'lu kadınlarda serum testosteron düzeylerini azaltmaktadır ve bu etki normal kadınlarda görülmemiştir. İnsülin 17-hidroksilaz/17,20-liyaz enzim kompleksi gibi steroidojenik enzimlerin aktivitesini direkt olarak stimüle ederek overden androjen sekresyonunu arttırabilir. Alternatif olarak, LH sekresyonunda artışa yol açarak overde steroidogenezi stimüle edebilir. İnsülinin LH ile etkileşerek folikül gelişiminin durmasına yol açtığı da düşünülmektedir. Ayrıca, adrenallerde 11-hidroksisteroid dehidroge-

naz aktivitesini stimüle ederek adrenal androjen sekresyonunu arttırabilir. Hiperinsülinemi aynı zamanda SHBG düzeylerini azaltmaktadır ve normal ve PCOS'lu kadınlarda düşük kalorili diyetle insülin düzeylerinin düşürülmesinin SHBG düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir.

İnsülin direnci tek başına PCOS'a yol açabilir. Ciddi insülin direncinin Tip A (insülin reseptörlerinin sayı ve/ya da fonksiyonlarında azalma) ve Tip B (insülin reseptör antikoru) formlarında reproduktif çağda PCOS'un klinik ve biyosimik özelliklerinin görülmesi bunun kanıtıdır. PCOS'lu kadınların çoğunda insülin direncinin nedeni bilinmemekle birlikte postreseptör defektler üzerinde durulmaktadır.

PCOS'ta insülin direncine genetik predispozisyon söz konusudur ve insülin direnci obesitenin de etkisiyle agrave olmaktadır. PCOS'lu kadınların yakınlarında insülin direnci sıktır ve genellikle Tip 2 DM öyküsü vardır. PCOS sendrom X'in (insülin direnci, android obesite, dislipidemi, hipertansiyon ve sonuç olarak koroner arter hastalığı) en erken bulgusu olabilir. PCOS'lu genç kadınlarda hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabet insidansı hafifçe artmıştır, fakat retrospektif çalışmalarda PCOS öyküsü olan kadınlarda bu risk faktörlerini çok daha sık olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak insülin direnci bu kardiyovasküler risk faktörlerinin insidansındaki artıştan da sorumlu olabilir.

PCOS ve Hiperinsülinemide Plazminogen aktivatör inhibitörü tip I (PAI -1) in artmış üretimi gösterilmiştir. Bu da fibrinolizinin bozularak Kardiyovasküler Hastalıklara predispozan bir durum oluşmasına yol açar.

Klinik :

1. Menstrüel düzensizlik

- Oligomenore % 80
- Amenore % 40

PCOS'un başlıca klinik bulgusu irregüler uterin kanamalarıdır. Bazı hastalarda aylık, düzenli kanamalar görülebilmekle birlikte sıklıkla yılda 6 defadan az menstruasyon tipiktir. Kanamanın miktarı değişkendir. Östrojen üretimi sürekli devam ettiği ve progesteron ile karşılanmadığı için endometrial hiperplazi gelişebilir. Oligomenoresi olan kadınların yaklaşık %85-90'ında, amenoresi olanların ise %30-40'ında neden PCOS'tur. PCOS'un diğer bir özelliği de puberte ile yakın ilişkili olmasıdır. Menarştan 1.5 yıl, özellikle 3 yıl sonra halen irregüler kanamalar devam ediyorsa PCOS'tan şüphelenilmelidir. Hastaların tümü anovulatuvar değildir. Cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık %16'sında corpus luteum saptanmıştır.

2. Hiperandrojenemiye ait değişiklikler

- Hirsutizm %70-90
- Akne % 85
- Ses kalınlaşması
- Alopesi
- Virilizasyon bulguları

Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte, olguların yaklaşık %80'inde kozmetik açıdan rahatsız edici hirsutizm söz konusudur. Hirsutizmin ortaya çıkışı androjen düzeyinin yanısıra kıl foliküllerinin genetik sensitivitesine de bağlıdır. Bu nedenle, anovulatuvar, hiperandrojenemisi olan hastalarda hirsutizme rastlanmayabilir. Yüksek düzeyde androjenlere uzun süre maruz kalmak paradoks olarak temporal kelleşme tarzında kıl azalmasına da yol açabilir. Kliteromegali gibi virilizasyon bulguları daha ciddi bir androjen üretim bozukluğunu düşündürmelidir.

3. İnfertilite

- Anovulasyon
- Artmış spontan abortus riski

PCOS'lu hastaların büyük bir bölümü de infertilite nedeniyle kliniğe başvurur. İnfertilitenin primer nedeninin anovulasyon olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, bu hastalar-

da açıklanamayan bir mekanizmayla spontan gebelik kayıplarının insidansı da artmıştır. Bu artmış abortus riski oosit için elverişsiz bir ortam hazırlayan, hatta prematür matürasyon ve ilk mayotik bölünmenin tamamlanmasını indükleyebilen yüksek LH seviyelerine bağlanmıştır. Bu nedenle, ovulasyon indüksiyonu öncesinde supresyona önem verilmelidir.

4. Obesite

- BMI > 28kg/m²
- W/H > 0,85 Android Obesite
- < 0,85 Jineoid Obesite

PCOS'lu hastaların yaklaşık %50'si obestir. Çoğunda android patern (bel-kalça oranı >0.85) hakimdir. Bu tip yağ dağılımının androjen düzeyleri, glukoz toleransı, insülin sekresyonu ve lipoprotein profili üzerine etkileri PCOS'taki bulgularla uyumludur.

5. Acantozis nigrikans

- Ciltte pigmente odaklar

Acantozis nigrikans PCOS'lu obes hastalarda sıktır; genellikle ensede, aksillada, memelerin altında ve diğer intertriginöz bölgelerde görülür.

6. Polikistik overler (USG)

- Anovulatuvar kadınlarda %75 PCO
- Normal kadınlarda %25 PCO
- OK alan kadınlarda %14 PCO

PCOS'lu hastalarda ultrasonografiyle overlerde bilateral büyüme, çok sayıda periferik yerleşimli 2-10 mm çapında kistler ve stromada artış görülebilir. Normal kadınlarda %25, oral kontraseptif kullananlarda %14 oranında bu ultrasonografik özelliklerin görülebileceği unutulmamalıdır. Ek olarak, over neoplazmalarının tanısında pelvik USG, adrenal tümörlerin tanısında kontrastlı BT'den yararlanılabilir.

7. Uzun süreçteki risklere ait klinik bulgular

- Belirgin Riskler
 - Tip II DM
 - Hiperlipidemi
 - Endometrium Ca
- Mümkün Riskler
 - Hipertansiyon
 - Kardiyovasküler hastalıklar
 - Gestasyonel DM
 - Gebeliğin indüklediği hipertansiyon (PIH)
 - Over Ca
- Belirsiz Riskler
 - Meme Ca

Karşılanmayan ve kesintisiz estrojen salınımı hastayı endometrium ve muhtemelen meme Ca açısından riskli konuma getirmiştir. Bu hastalarda endometrium Ca riski 3 kat, meme Ca riski ise 3-4 kat fazla olarak bildirilmiştir. Ancak, meme Ca riskindeki artış olgu sayısının az olması (toplam 15 vakadan az) nedeniyle şüphelidir.

Hiperinsülinemi de endometriumda IGF-1 aktivitesini arttırarak endometrium Ca riskinin artmasına katkıda bulunan bir faktör olabilir.

Polikistik overli hiperandrojenik hastalardaki lipid profili yüksek kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol düzeyleri ile erkeklerde görülene benzemektedir ve vücut ağırlığından bağımsızdır. Yüksek androjen düzeyleri osteoporozu karşı koruyucu olmakla birlikte, kardiyovasküler hastalık riskini arttırıcı etkisi ağır basmaktadır.

Anovulasyon ve polikistik over öyküsü olan hastalarda carotis ultrasonografisi ile sub-klinik ateroskleroz gösterilmiştir. Ayrıca, koroner anjiyografi yapılan kadınlarda polikistik over prevalansı artmıştır ve polikistik overli hastalarda koroner ateroskleroz daha büyük bir alanı tutmuştur. Hastaların çoğunda bu anormal lipid profilinin bir sorumlusu da hiperinsülinemidir. Direkt olarak aterojenik etki göstermesinin yanısıra

indirekt olarak lipid profilini de etkileyerek kardiyovasküler hastalık riskindeki artışa katkıda bulunur. Kilolu, anovulatuvar hastalarda anormal lipid profilinin ortaya çıkışında insülin direnci androjenlerden daha önemli bir faktördür.

Leptin : Adipoz Dokuda Yağ hücrelerinde üretilen 167 amino asitli bir peptidir. İnsanlarda Lep Geni tarafından kodlanmaktadır. Enerji dengesini ve yeme davranışlarını düzenleyen Santral Sinir Sistemi nöronlarına etki eder, Reprodüktif fizyolojide rol oynar (matür oositlerde ve foliküller sıvıda bulunur ve olumlu etki gösterir) ve ayrıca İnsülin düzeyleri ile leptin arasında bir korelasyon gösterilmiştir.

Leptin eksikliğinde obesite ,infertilite ve diyabetin eşlik ettiği gösterilmiştir. İnsülin sensitivite edici ajanların serum leptin seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir.

Hiperandrojenik ve hiperinsülinemik anovulatuvar hanımlar artmış diyabet riski konusunda uyarılmalıdır. Diyabet riskindeki artışın yanında bu hastalarda diyabet başlangıcı genel popülasyona göre 30 sene önce olmaktadır. Bu hastaların gebelik sırasında glukoz toleransı sorunları yaşama olasılıklarının daha yüksek olması şaşırtıcı değildir. Ek olarak, gestasyonel diyabetli hastalarda daha sonraki yaşamlarında tüm metabolik sendromun (hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi) ortaya çıkması daha olasıdır. Nitekim, polikistik overli anovulatuvar hastaların takip edildiği uzun süreli bir çalışmada diyabet riskinin 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Tanı başlıca klinik bulgulara / öyküye ve Laboratuvar bulgulara dayanmaktadır.

2. Laboratuvar Bulgular

PCOS'un laboratuvar bulguları şu şekilde özetlenebilir:

- Androjen ↑
 - Testesteron, Androstend., DHEA, DHEAS, 17OHP

- Gonadotropinler
 - LH ↑, FSH ↓ veya (N)
 - LH/FSH ↑
- Over steroidleri
 - P ↓↓
 - Östrojenler (E2 ve E1) ↑ veya (N)
- SHGB ↓
- İGFBP1 ↓
- Hiperlipidemi
 - Kolesterol, LDL , Trigliseridler ↑
 - HDL ↓
- Hiperprolaktinemi
- Hiperinsülinemi (N: 3.- 25. mIU/ml)

testlerine göre çok daha duyarlı olması LH/FSH oranının yorumlanmasını güçleştirmiştir. Açlık glukoz/insülin düzeyleri insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde oldukça duyarlı ve spesifik bir yöntemdir. İnsülin direncinin gösterilmesi PCOS tanısı için şart olmamakla birlikte, uzun dönem riskler nedeniyle insülin sekresyonu değerlendirilmelidir. Özellikle ailede DM öyküsü, Android Obesite ve Hirsutizm (Hiperandrojenemi bulguları) varsa İnsülin rezistansı belirleme Testinin yapılması uygun olur. İnsülin Rezistansının tesbiti için basit veya komplike testler uygulanabilir:

TANI :

1. Klinik Bulgular Kompleksi

Obesite	Infertilite	Oligomenore, Amenore
Hirsutizm,		Erken Gebelik Kayıpları
Akne, Alopesi	PCOS	İnsülin Rezistansı (DM-T2)
Malignite		Kardiovasküler Hastalıklar
(Endom. CA, Over CA, Meme Ca)		PCO (Ultrasonografi)

PCOS'tan şüphelenilen hastalarda total testosteron, DHEAS ve endikasyon varsa 17-hidroksiprogesteron düzeylerine bakılmalıdır. Testosteron ve DHEAS ölçümünün nedeni sırasıyla androjen üreten over ya da adrenal tümörlerinin ekarte edilmesidir. Testosteron için >200 ng/dl, DHEAS için >7000 ng/dl üzerindeki düzeylerde neoplazmadan şüphelenilmelidir. 17-hidroksiprogesteron bakılmasının nedeni ise 21 hidroksilaz eksikliğinin belirlenmesidir. PCOS'lu hastaların %35'inde kronik östrojen uyarısına bağlı olarak prolaktin düzeyleri yüksektir. Serum gonadotropin ölçümleri ve LH/FSH oranları PCOS tanısı için ek yarar sağlamamaktadır. Hastaların 1/3'ünde LH düzeyleri normal bulunmaktadır ve FSH ölçüm testlerinin sensitivitesinin LH

1. AKŞ / İnsülin değerleri .

Açlık Kan Şekeri: 70 - 100 mgr/ml

Açlık İnsülin: 3 - 25 mIU/ml

Açlık Glukoz / İnsülin oranı ≤ 4.5 ise insülin Rezistansı varsayılır.

2. CIGMA Testi :

1 saat 'i biraz aşkın süreyle 5mgr/kg/dk. Olacak şekilde Glukoz infüsyonu yapılır. İnfüzyonun 50.dk. / 55. dk. / 60. Dk da Plasma glukoz ve İnsülin değerleri saptanarak matematiksel bir programa verilir. Elde edilen değer ≤ 4 ise normaldir.

Eğer oran 4 ' den büyük ise İnsülin Rezistansı var kabul edilir .

3. Öglisemik Klemp tekniği :

İnsülin İnfüzyonu yapılarak Glukoz ihtiyacı araştırılır.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) ve CERRAHİ TEDAVİSİ

Doç.Dr. Orhan Ünal

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
İstanbul

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınlarda anovulatuvar infertilitenin en sık nedenidir (1,2). PKOS, kompleks heterojen bir sendrom olup kronik anovulasyon, oligomenore veya amenore ve hiperandrojenemi ile karakterizedir. Ayrıca hastalarda hiperinsulinemi, artmış insülin direnci, obezite, akne, artmış luteinizan hormon (LH):folikül stimulan hormon (FSH) oranı ve ultrasonografik olarak tespit edilen bilateral polikistik overler bulunabilir.

Klomifen sitrat PKOS'lu infertil kadınlarda kabul edilen ilk basamak tedavisidir (3,4). Klomifen sitrata dirençli olgular cerrahi olarak veya medikal olarak human menopozal gonadotropin (hMG), purifiye FSH veya gonadotropin ve GnRH agonist kombinasyonu ile tedavi edilebilirler. 1935 yılında Stein ve Leventhal oligomenore, hirsutismus ve obezitesi olan 7 kadında büyük, yumuşak yüzeyle ve inci beyazı renğinde overler olduğunu fark etmişlerdir. Overlerin normalden büyük olması ve artmış testostereon düzeyleri nedeniyle tümörden şüphelenerek overlerden küçük biyopsiler almışlar; patolojik inceleme sonucunda multipl küçük kistler ve stromal tekal hücrelerde hiperplazi olduğunu görmüşlerdir. Cerrahiden sonra, hastaların hepsinin menstürel sikluslarının düzeldiği ve 2 hastanın da gebe kaldığı tespit edilmiştir. Böylelikle, bilateral ovaryen wedge rezeksiyon 1960'lı yıllarda klomifen sitratın keşfine kadar PKOS'lu hastalarda ovulasyonun sağlanması için kullanılan başlıca tedavi yöntemi olmuştur.

Bilateral overyen wedge rezeksiyon ile ilgili sorunlar ise bu girişimin major bir abdominal insizyon gerektirmesi ve hemen tüm hastalarda tubalar ve overler etrafında adezyonların oluşarak infertilite sorununa bir de mekanik faktörün eklenmesidir (5).

Overyen wedge rezeksiyon ile overin testostereon üreten bölümünün büyük bölümü tahrip edilerek ovulasyon oluşması sağlanmaktadır. 1980'li yılların başlarında, bilateral ovaryen wedge rezeksiyonun modern versiyonu olarak laparoskopik cerrahi ile overin parsiyel olarak tahrip edilmesi gündeme getirilmiştir.

Laparoskopik yaklaşımın avantajları arasında major abdominal insizyona gerek olmayışı ve hospitalizasyonun kısa olması sayılabilir. Laparoskopik yaklaşımda birçok teknik kullanılabilir. Bunlar arasında over yüzeyinden alınacak multipl punch biyopsiler, elektrik enerjisi veya lazer ışını verecek iğne uçlu elektrod kullanımı veya tek overin alınması sayılabilir (6,7,8). Ayrıca vajinal ultrason eşliğinde vajinal bir iğne yardımıyla foliküllerdeki sıvının drenajı da denenen yöntemler arasındadır (9). Bu teknikler arasında en popüler olanı ise 'ovaryen drilling'dir.

Ovaryen drilling'de overin testostereon üreten dokusu tahrip edilmektedir. Bu amaçla, over yüzeyinden görülebilen küçük foliküller elektrik veya lazer enerjisinin yönlendirileceği noktalar olarak seçilir çünkü bu noktalarda hormon üretiminin en yüksek boyutta olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla, her iki overde veya tek overde 3mm. genişliğinde ve 3mm. derinliğinde 4-20 delik oluşturulur. Koterizasyon alanları, fallop tüplerine mümkün olan en uzak noktalarda oluşturularak tubalar etrafında oluşabilecek adezyonlar en aza indirilmeye çalışılır. Bazı çalışmacılar, overleri skar oluşumundan korumak için Interceed gibi eriyen materyallerle sarmaktadırlar. Laparotomi ile yapılan overin wedge rezeksiyonu sonrası adezyon oranı %90 olarak gözlenirken, laparoskopiyile yapılan çalışmalar sonrası oranlar %0 ile %100 arasında değişmekte

olup ortalama değer %29.1'dir (10). Oluşan adezyonların uzun dönem etkileri tam olarak bilinmemektedir. Adezyolizis yapılan second-look laparoskopi sonrası gebelik oranlarında bir iyileşme görülmemiştir (11). Tüm bu çabalara rağmen, overler ve tubalar etrafında adezyonlar oluşsa da, bilateral overyen wedge rezeksiyona oranla daha az oluşmakta ve gebelik oranlarını pek etkilememektedir (12,13). Çok nadiren de olsa overlerde atrofi oluşabileceği bildirilmiştir (14).

Laparoskopik overyen drilling'de başarı oranları ideal vücut kilosuna yakın hastalarda, obez olanlara göre daha yüksek olarak bulunmaktadır.

Laparoskopik overyen wedge rezeksiyon sonrası da gebelik oranlarının lipid profilleri daha düzgün, insulin sensitivitesi daha fazla olan ve daha az obez olan olgularda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışma sonucunda, laparoskopik cerrahi sonrası ovulasyon oranları %53-92 olarak verilmektedir. Başarı oranları elektrik enerjisinin kullanıldığı olgularda daha yüksekmiş gibi görünse de lazer ile adezyon oranı daha azdır.

Cerrahi sonrası testostere ve LH düzeyleri azalan hastaların ovulasyon ve gebelik oranları, hormon düzeylerinde azalma olmayanlara göre daha yüksek bulunmaktadır. Hastalarda, cerrahi tedavi sonrası ovulasyon oluşmasa bile daha önce klomifen sitrata dirençli olan olgular, klomifen sitrata yanıt vermektedirler. Gebelik oranları %37 ve %86 arasında değişmektedir.

Ovulasyon ve gebelik oranları klomifen sitrata benzerlik göstermektedir (%80 ovulasyon oranı ve %40 gebelik oranı). Bir PKOS hastasında maksimum dozlarda dahi klomifen sitrat ile ovulasyon oluşmıyorsa ve insulin sensitize edici ilaçlara da yanıt alınamıyorsa cerrahi tedavi bir seçenek olabilir.

Cerrahi tedavi yalnızca akne ve hirsutismus tedavisi için kötü sonuçlar vermekte ve önerilmemektedir.

Laparoskopik overyen drilling, anovuluar

infertilitesi olan kadınlarda ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir. Klomifen sitrat, insulin sensitize edici ajanlar veya gonadotropinler ile uygulanacak medikal tedavi genelde başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak gonadotropin kullanımı çoğul gebelik ve abortus oranları ile overyen hiperstimülasyon riskini arttırmaktadır (13).

Ayrıca gonadotropin tedavisi maliyeti çok yüksek bir tedavidir. Bu nedenle laparoskopik overyen drilling, oral medikal tedaviye yanıt vermeyen, gonadotropin kullanımını riskleri nedeniyle kabul etmeyen veya maliyetini karşılayamayan ve diagnostik laparoskopi yapılacak hastalarda tercih edilebilir. Böylece çoğul gebelik şansı azalırken yapılan bir çalışmaya göre hastaların %80'i cerrahi tedaviyi takip eden 10 sene boyunca ovulasyona devam ederler. Başka bir çalışmada ise, gonadotropin tedavisiyle düşük oranları %50 iken cerrahi tedavi sonrası bu oran %14 olarak bildirilmiştir (15). Cerrahi tedavinin olası dezavantajları ise tubal adezyon oluşma riski ve çok nadiren de olsa overyen atrofi riskidir. Literatürde, PKOS ve laparoskopik overyen drilling ile ilgili toplam 15 non-randomize kontrollü ve 6 adet randomize kontrollü çalışma bulunmuş ve bunların meta-analizi sonucunda, ovulasyon ve devam eden gebelik oranları açısından overyen drilling ve gonadotropin tedavisi verilen grup arasında bir fark olduğunu gösteren yeterli kanıt bulunamamış; fakat çoğul gebelik oranlarının drilling yapılan grupta anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, değişik drilling tekniklerinin birbirlerine herhangi bir üstünlüğü olduğu bulunamamıştır. (16).

Aynı zamanda, laparoskopik olarak overleri tahrip edilen hastaların gelecekte oluşabilecek prematür overyen yetmezlik gibi olası riskler hakkında da aydınlatıcı bir veri henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle, PKOS'nda cerrahi tedavi, tüm görünen faydalarına rağmen, uzun dönem güvenilirliği tam olarak tespit edilmeden üzerinde daha birçok çalışma yapılmasını gerektiren bir deneysel saha olarak görülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Adams J, Polson DW, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 239:355-359, 1986.
2. Hull MGR: Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1:235-245, 1987.
3. March CM: Ovulation induction. *J Reprod Med* 38:335-346, 1993.
4. Berga SL: The obstetrician-gynecologist's role in the practical management of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 179:S 109-113, 1998.
5. Buttram VC, Vaquero C. Post-ovarian wedge resection adhesive disease. *Fertil Steril* 1975;26:874.
6. Sumioki H, Utsunomyiya T, Matsuoka K et al. The effect of laparoscopic multipl punch resection of the ovary on hypothalamo-pituitary axis in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1988;50:567.
7. Gjoonnaes H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984;41:20.
8. Kaajik EM, Hamerlynck VTH, Beek JF, van der Veen F. Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1999;14:889.
9. Myo Y, Toda T, Taniwaka M, et al. Transvaginal ultrasound-guided follicular aspiration in the management of anovulatory infertility associated with polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1991; 56:1060.
10. Campo S: Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 53:297, 1998.
11. Gurgan T, Urman B, Aksu T, et al: the effect of short-interval laparoscopic lysis of adhesions on pregnancy rates following Nd-YAG laser photocoagulation of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 80:45, 1992.
12. Naether OGJ, Fischer R. Adhesion formation after laparoscopic electrocoagulation of the ovarina surface in polycystic ovary patients. *Fertil Steril* 1993;60:95.
13. Greenblatt EM, Casper RF. Adhesion formation after laparoscopic ovarian cautery for polycystic ovarian syndrome: lack of correlation with pregnancy rate. *Fertil Steril* 1993;60:766.
14. Dabirashrafi H. Complications of laparoscopic ovarian cauterization. *Fertil Steril* 1989;52:878.
15. Abdel Gadir A, Alnaser HMI, Mowafi RS, Shaw RW. The response of patients with polycystic ovarian disease to human menopausal gonadotropin therapy after ovarian electrocautery or a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1992;57:309.
16. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Update of Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4) : CD 001122.

PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ

Doç. Dr. M. Cem Turan

Kartal Dr. Lütfü Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
İstanbul

TANIM:

Prematür over yetmezliği (POY); over fonksiyon kaybının sonucu olarak 40 yaştan önce menstruasyonun kesilmesidir (1). Ortalama menopoza yaşı olan 51 yaşının iki standard sapma altında yani 40 yaşında menopoza girilmesi de prematür over yetmezliğini ifade eder. Prematür over yetmezliği; amenore, hipergonadotropizm ve hipoöstrojenizm ile ortaya çıkar (2). 40 yaşından önce periferik kanda follikül stimule edici hormon (FSH) düzeyinin 40 mIU / ml'den fazla olduğu kadınlarda over biopsilerinde folliküller bulunmamış ve bu olgular POY olarak tanımlanmıştır (3). Ancak daha sonra belirtileceği gibi diğer bir çok çalışmada POY heterojen bir durum olarak tanımlanmış ve bahsedilen kriterlerin varlığında bile over fonksiyonunun nasıl bir seyir izleyeceği olguların tümünde doğru olarak tahmin edilememiştir (4). POY tanısı alan birçok kadında daha sonra en azından gelip geçici olarak over fonksiyonlarının devam ettiği gözlenmiştir. Yapılan bir araştırmada; 40 yaşından önce 3 ay veya daha fazla amenore olan, en az 2 ölçümde periferik kanda FSH düzeyleri 40 mIU / ml'den fazla olan 115 kadının %50'sinde progesteronla çekilme kanaması olduğu ve %24'olguda ovulasyon olduğu ve bu kadınların 8'inde spontan gebelik geliştiği ve gebe kalan bu 8 kadının 2'sinde daha önceden yapılan over biopsilerinde follikül olmadığı rapor edilmiştir (5). Buna benzer durumlar başka yazarlar tarafından da rapor edilmiştir (6,7). POY tanısı alan hastalarda kullanılmaya başlanılan östrojen preparatları ve zaten varolan yüksek gonadotropin düzeyleri over fonksiyonlarının geçici olarak geri dönmesine neden olabilir (8).

Sonuç olarak POY tanısı alan kadınlarda gelip geçici over fonksiyonları tekrar başlayabilir, daha sonra da POY tablosu tekrar oluşabilir. Bir zamanlar POY tanısında

altın standard olduğu düşünülen over biopsileri bile over fonksiyonunu doğru olarak göstermez (4).

İNSİDANS:

POY tanısındaki problemler nedeniyle gerçek POY insidansını saptamak güçtür. Genel popülasyondaki POY insidansı % 0.3 - % 0.9 olarak belirtilmektedir (9). Sekonder amenoresi olan grupta POY insidansı % 5-10 civarındadır (10). Primer amenoresi olan grupta ise POY insidansı % 10-28 olarak rapor edilmiştir (9,11).

ETİOLOJİ:

Etiolojide 3 açıklama öne sürülmüştür (2).

- 1- Oositlerin embriyolojik olarak azlığı
- 2- Germ hücre atrezisinde hızlanma
- 3- Germ hücrelerinin potnatal harabiyeti

Bazı yazarlar da bunu follikül kaybı veya follikül disfonksiyonu olarak 2 grupta incelemektedir (12). Follikül kaybının olduğu durumlarda ya başlangıçta follikül sayısı yeterli değildir ya da follikül atrezisi hızlanmıştır. Başlangıç follikül azlığı idiyopatik olabilir, ya da saf gonadal disgenezis veya timik hipoplazi-aplaziye bağlı olabilir. Hızlanmış follikül atrezisi de yine idiyopatik olabileceği gibi Turner sendromu, X mozaizm, X delesyonu, galaktozemi, iatrojenik, kemoterapi veya radyoterapiye sekonder, viral, otoimmün, oosit-spesifik hücre siklusu regulasyon defektine bağlı olabilir.

Follikül disfonksiyonu; 17 alfa hidroksilaz, 17-20-desmolaz, galaktoz-1-fosfat uridil tranferaz (galaktozemi) gibi enzim eksikliklerine bağlı olarak, gonadotropin reseptör bloke eden immunglobulinlerin veya gonadotropin antikörlerinin neden olduğu lenfositik ooforitlerde, anormal

gonadotropin, anormal gonadotropin reseptörü ve anormal G proteinlerinin neden olduğu sinyal defektleri nedeniyle, idiyomatik, iatrojenik ya da otoimmün olabilir.

POY olgularının % 20'sinde otoimmün faktörlerin etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak günümüzde POY olgularının çok büyük kısmı idiyomatik olarak kabul edilmektedir. POY olgularının bir kısmında diğer otoimmün bozukluklar da bulunabilir. Bunlar; Addison hastalığı, alopesi, akkiz hemolitik anemi, pernisiöz anemi, astma, kronik aktif hepatit, Crohn hastalığı, diabetes mellitus, glomerulonefrit, hipoparatiroidizm, hipofizitis, idiyomatik trombositopenik purpura, juvenil romatoid artrit, keratokonjunktivit ve Sjögren sendromu, malabsorbsiyon sendromu, myastenia gravis, poliendokrinopati 1 ve 2, primer bilier siroz, kantitatif immunglobulin anormallikleri, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, Graves hastalığı, tiroiditis ve vitiligo olarak sıralanabilir.

KLİNİK:

POY'un klinik tablosu değişkenlik gösterir. Hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde oligomenore ve disfonksiyonel uterin kanama öyküsü vardır. % 25 olguda ise başka bir belirti olmaksızın amenore ortaya çıkar. Bazı olgularda amenore, oral kontraseptiflerin kesilmesinden sonra veya postpartum dönemde ortaya çıkar (13). Olguların yaklaşık olarak % 75'inde sıcak basması ve disparoni gibi östrojen eksikliği semptomları vardır. Bunların çoğunda kemik mineral dansite kaybı olduğu gösterilmiştir (1). Sıkıntı hissi, uykusuzluk, gece terlemeleri, huzursuzluk, kişilik değişiklikleri, genital atrofi, vajinit, pruritis de sık olarak gözlenir. Ayrıca POY olgularının bir kısmı da infertilite nedeniyle hekime başvurabilirler.

TANI:

POY tanısı 40 yaş altında bir kadında en az 4 aylık amenore olması ve serum FSH

düzeyinin 40 mIU / ml'den fazla olmasına dayanılarak konulur. Ancak tanının desteklenmesi açısından en az iki kez serum FSH, LH ve östradiol düzeyleri değerlendirilmelidir (12). Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa, over rezervini değerlendirmek açısından klomifen sitrat challenge test yapılabilir(4). Hastalara prematür over yetmezliğinin seyri konusunda bilgi verilmeli, küçük bir ihtimal de olsa over fonksiyonlarının geçici olarak geri dönebileceği belirtilmelidir. Çevresel ve iatrojenik faktörler açısından hastanın öyküsü detaylandırılmalıdır. Eğer primer amenore söz konusu ise sekonder seks karakteristikleri değerlendirilmelidir. Antiovarian antikörlerin saptanması otoimmün hastalık olasılığını güçlendirir, ancak klinik olarak yararı olmayabilir. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, nonspesifik otoimmün böbrek hastalığını en basit ve kolay olarak değerlendirmek için tam idrar tetkiki ve gerekirse daha ileri testler yapılmalı ve elektrolitler (özellikle kalsiyum ve fosfor) değerlendirilmelidir. Diabetes mellitus, hipotiroidizm ve Addison hastalığı gibi otoimmün olarak gelişmesi muhtemel hastalıkları akılda bulundurmamak ve öyküyü buna göre değerlendirmek gereklidir. Bu nedenle POY düşünülen hastalarda açlık kan şekeri, serum tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyi ve serbest tiroksin düzeylerinin saptanması, gerekirse tiroid antikörleri, romatoid faktör, antinükleer antikor, sabah açlık kortizol düzeyinin saptanması ve gerekirse kortikotropin stimülasyon testinin yapılması gereklidir. Ayrıca kemik mineral dansitometri, eğer santral sinir sistemi ile ilgili bir rahatsızlık düşünülüyorsa sella tursikanın radyolojik olarak değerlendirilmesi, eğer sık solunum yolları enfeksiyonu öyküsü varsa total serum proteini, albumin / globulin oranı ve Ig A düzeyi eksikliği için testler yapılmalıdır. Kromozom analizi de yapılması gereken testler arasındadır (4).

POY ve otoimmünite arasındaki ilişki ile ilgili veriler çok fazla olmasına rağmen, bu hastalığın patofizyolojisini anlamak

açısından testler yapılmasının tanısasal değeri belirsiz ve karmaşıktır (4). Antiovarian antikörlerin saptanması otoimmün hastalığın kanıtı olarak düşünülür, ancak bu antikörler esas olarak ovarian hücre ölümünden sonra hücrel immunitenin aktivasyonunun sonucu olabilir. Hastalık süreci içinde geç dönemde serumda belirlenemeyecek kadar az antikörler bulunabilir. İnflamatuar harabiyetin başlangıcında antikörlerin pik düzeyde olması ve zaman içinde azalmış olması mümkündür. Ayrıca prematür over yetmezliğinin neden olduğu östrojen eksikliği de immün cevap üzerinde stimüle edici etkide bulunmaktadır. Progesteron ve androjenlerin esas olarak etkileri immunsupresiftir.

Ovarian biopsilerin yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuçlara neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle klinik olarak yararları yoktur (6). POY olgularının yaklaşık olarak %60'ında folliküler atrofi saptanırken, %10 olguda ise normal ve çok sayıda follikül olduğu gösterilmiştir.

TEDAVİ:

POY tedavisinin amacı östrojen eksikliği ile ilgili semptomların düzeltilmesi ve bir anlamda menopozun uzun dönemdeki etkilerinden korunmaktır (12).

İnfertil hastalarda tedavi daha karmaşıktır. Spontan gebeliklerin oluşması ihtimali olsa bile, etkisiz ve maliyet / yarar oranı belli olmayan tedavi yöntemleri denenmesi konusunda karar verilirken bir kez daha düşünülmelidir(4). Egzojen gonadotropin tedavisi öncesinde, yüksek olan gonadotropinleri düşürmek amacıyla GnRH agonisti kullanmanın getirdiği bir avantaj olmadığı öne sürülmektedir(8). Ayrıca hastalığın seyri sırasında granüloza hücrelerinde majör histokompatibilite kompleksi (MHC) klas I ekspresyonunun artması ve interferon (IFN) gammanın sinerjistik etkisi söz konusudur. POY olgularında gonadotropin tedavisi sırasında

teorik olarak MHC klas I ekspresyonunun artması beklendiğinden otoimmün hastalığın alevlenmesi söz konusu olabilir (14). Gebe kalmayı isteyen hastalarda gelip geçici overin fonksiyonel epizotlarının olabileceği, spontan gebelik gelişebileceği, ancak bunun ihtimalinin çok az olduğu vurgulanmalıdır. Yine bu hastalarda oosit bağışıyla gebelik elde edilebileceği belirtilebilir.

Glukokortikoidlerle immün modulatuar tedavi düşünülebilir. Ancak iatrojenik Cushing hastalığı, osteoporoz, osteonekroz gibi ciddi yan etkiler nedeniyle tercih edilmemelidir (15).

KAYNAKLAR

- 1- Rebar RW: Premature ovarian failure . In Lobo R, Kelsey J, Marcus R (eds) : Menopause: Biology and Pathobiology. San Diego: Academic Press, 2000, 135-144.
- 2- De Moraes M, Jones G: Premature ovarian failure. Fertil Steril 1967;18:440-461.
- 3-Goldberg R, Grodin J, Rodbard D: Gonadotrophins in women with amenorrhea. Am J Obstet Gynecol 1973;116:1003-1012.
- 4- Bates GW, Hill JA: Autoimmün ovarian failure. In Arici A (ed): Clin North Am, Reproductive Immunology. WB Saunders Company. 2002;13:65-79.
- 5- Rebar RW, Connolly HV: Clinical features of young women with hypergonadotrophic amenorrhea. Fertil Steril 1990;53:804-810.
- 6- Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. Obstet Gynecol 1985;66:9-14.
- 7-Nelson LM, Anasti JN, Kimzey LM, Defensor RA, Lipetz KJ, White BJ, Shawker TH, Merino MJ. Development of luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1470-1481.
- 8-Speroff L, Glass RH, Kase NG: Amenorrhhea. In Speroff L, Glass RH, Kase NG (eds): Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams &Wilkins 1999,432-433.
- 9- Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF:

Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604-606.

10- Alper MM, Garner PR, Cher B: Premature ovarian failure. *J Reprod Med* 1986;31:699-705.

11- Alper MM, Garner PR: Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:27-31.

12- Nelson LM, Anasti JN, Flack MR: Premature ovarian failure. In Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z (eds): *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996, Volume 2,1393-1394.

13- Kalantaridou SN, Nelson LM: Premature ovarian failure is not premature menopause. *Annals Newyork Academy of Science*: 1999,393-402.

14- Tilly JL, Aihara T, Nshimori K: Gonadotrophins enhance HLA-DR antigen expression in human granulosa cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1768-1773.

15- Dunbar BS, Lo C, Stevens V: Effect of immunization with purified porcine zona pellucida proteins on ovarian functions on baboons. *Fertil Steril* 1989;52:311-318.

PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ ve GENETİK

Doç.Dr. Engin Oral*, Uzm.Dr. Gökhan Göynümer**

I.Ü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı **,Polis Hastanesi İstanbul

Prematüre over yetmezliği; Erken Menopoz, Prematüre Menopoz, Hipergonadotropik Hipogonadizm, Rezistans Over Sendromu gibi terminolojiler kullanılarak, 45 yaş altındaki kadınlarda over yetmezliğini tarif etmek için kullanılmış kavramlardır.

Over yetmezliği, karşımıza üç şekilde çıkmaktadır:

1. Doğal Menopoz: 45 yaş üstü kadınlarda, herhangi bir eksojen nedene bağlı olmaksızın (hormon kullanımı, pelvik cerrahi, beslenme bozukluğu) 12 ay boyunca adet olmaması olarak tanımlanır.[1] Bu durum kadınların %88 inde görülür.[2]

2. Erken Menopoz: 40-45 yaşları arasındaki kadınlarda gonadotropin direnciyle birlikte seyreden ovulatuvar yetmezliktir.[3] Bu durum kadınların % 9.7 sinde görülür.[2]

3. Prematür Over Yetmezliği (POF) : Normal gelişme gösteren kadınların ovarian fonksiyonlarının 40 yaşında veya öncesinde kesilmesidir. Bu klinik durum 40 yaş altı kadınlarda oligomenorrhoea, hipoöstrojenizm ve yüksek gonadotropinlerle birlikte görülen primer ya da sekonder amenorrhoea ile karakterizedir.[4] Bu klinik durum kadınların % 1,9 unda görülür.[2] 30 yaş altında görülme sıklığı % 0,1 iken 40 yaş altında bu oran % 1 olur.[5]

PATOFİZYOLOJİSİ :

Atreziye giden follikül sayısında artış olması POF'daki patofizyolojinin temelini oluşturur. Başlangıçta Turner sendromlu hastalarda bile germ hücre sayısında eksiklik yoktur. Graaf follikülünün erken bir dönemde lüteinize olması spontan gelişen prematür over yetmezliğinin en önemli patofizyolojik sebeplerindendir. Spontan over yetmezliği olan 6 kadında ultrason ile antral follikül saptandığında ovarian biopsi yapılmıştır. Bütün biopsilerde granülosa hücrelerinde

lüteinizasyon ve vaskülarite artışı saptanmıştır.[6] Follikül havuzunda daha az follikül olması; otoimmunitenin, infeksiyon veya fiziksel (radyasyon, kemoterapi) nedenlerin follikülleri tahrip ederek patofizyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.[7]

TANI KRİTERLERİ ve KLİNİK ÖZELLİKLER :

- 40 yaş altında, 4 aydan uzun süren amenorrhoea. En az 1 ay arayla ölçülmüş iki FSH (Folikül Stimulan Hormon) değerinin > 40 mIU/L olması ve hipoöstrojenizm.[8]
- Karakteristik menstruel siklus hikayesi saptanmaz. Bu olguların % 50 sinde oligomenorrhoea ya da disfonksiyonel uterus kanaması mevcuttur; % 10-28' inde primer amenorrhoea % 4-8 inde ise sekonder amenorrhoea mevcuttur. Olguların % 25 inde ise akut, postpartum ya da oral kontraseptif kullanımı sonrası amenorrhoea tespit edilir.[9]
- Kontrollü ve kontolsüz yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre POF tanısı alan hastaların % 5-10' nuda spontan gebe kalabilmektedir. Herhangi bir tedavinin bu gebelik oranını artırdığı saptanmamıştır. Hastaların % 15-50 sinde spontan ovulasyon saptanmıştır[10].
- POF tanısı alan kadınların, doğal menopoza giren kadınlara göre mortalite oranları artmıştır. Cooper'a göre POF tanısı alan kadınların mortalite rölatif riski (RR) 1,50 dir. (güvenlik aralığı: 0,97-2,34).[11] Snowdan'a göre POF tanısı alan kadınların mortalite rölatif riski (RR) 2,14 dür. (güvenlik aralığı: 1,15-3,99).[12]

ETYOLOJİSİ :

POF, oldukça heterojen bir klinik tablodur. POF' un etyolojisinde otoimmün hastalıklar, pelvik cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, toksinler, infeksiyonlar ve genetik rol oynar. Fakat bir çok olguda etyolojik faktör saptanamamaktadır.[13]

Conway, 2000 yılında POF' un etyolojisiyle ilgili 352 olgu içeren bir çalışma yayınlamıştır.[14]

Tablo:1 POF 'DAKİ ETYOLOJİK FAKTÖRLER

İDİOPATİK	
İATROJENİK	Cerrahi,Radyasyon,Kemoterapi
OTOİMMÜN HASTALIKLAR	Hipotroidi,Addison Hastalığı,Diabet tip I, Sistemik Lupus Erythematosus,Romotoid Artrit,Myasthenia Gravis, Vitiligo,Crohn Hastalığı,Pernisiyöz Anemi.
TOKSİNLER ve İNFEKSİYONLAR	Sigara, Kabakulak,Sitomegalovirus,Su Çiçeği.
ENZİM EKSİKLİKLERİ	Kolesterol desmolaz, 17 α hidroksilaz, 17-20 desmolaz
EPİLEPSİ	
GENETİK	Xkromozom nedenli,Otozomal nedenli,İnhibin geni,FSHRgeni

1. İDİOPATİK :

POF' lu hastaların çoğunda karyotip normaldir ve herhangi bir etyolojik neden bulunamaz.[9]. Karyotipi normal, spontan gelişen prematür over yetmezliği olan hastaların yaklaşık yarısında birkaç yıl içinde over fonksiyonuna rastlanır.[7]

Tablo 2: POF' daki ETYOLOJİ [14]

TİP	VAKA SAYISI	%
İDİOPATİK(otoimmün dahil)	204	58
TURNER	82	23
KEMOTERAPİ	24	7
AİLEVİ	15	4
PELVİK CERRAHİ	8	2
46 XY GONAD DISGENEZİSİ	7	2
GALAKTOZEMİ	6	2
PELVİK RADYASYON	6	2

2. İATROJENİK :

Histerektomi sırasında korunan overlerin fonksiyon süresinin azaldığı kabul edilmektedir. Bu cerrahinin overleri ne derecede etkilediğini tespit etmek mümkün değildir. Çocukluk çağı tümörlerinin tedavisindeki başarının artışı ile birlikte bu olgular reproduktif yaşlara ulaşabilmektedir.Özellikle siklofosamid gibi alkilleyici ajanlar, doz ve tedavi süresine bağlı olarak gonadal hasara neden olmaktadır.[7]

3. OTOİMMÜN HASTALIKLAR ve POF :

POF' lu hastaların % 10-30 unda, beraberinde otoimmün hastalık mevcuttur.POF' la beraber rastlanan en sık otoimmün hastalık hipotroididir (% 27). Addison hastalığına ise POF' luların % 2,5 inde rastlanır.POF' lu hastaların hepsinde Addison Hastalığı tanısı

POF 'tan önce konmuştur. Diabet TipI de POF'luların %2,5 inde rastlanır.[15] Ayrıca POF' la beraber sistemik lupus erythematosus,romotoid artrit,myasthenia gravis, vitiligo,crohn hastalığı, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklara rastlanır.

4. TOKSİNLER, İNFEKSİYONLAR:

Genelde sigara içen kadınlar sigara içmeyen kadınlara göre 1 yıl erken menopoza girerler.Tütündeki polisiklik hidrokarbonların ve alkaloid komponentlerin, overdeki germ hücrelerine ve diğer follikül hücrelerine toksik etkisi olduğu gösterilmiştir.[16] Barbieri ve arkadaşları sigara dumanındaki birleşenlerin östrojen üretiminde rolü olan aromataz ve diğer bazı enzimleri inhibe ettiğini göstermişlerdir.[17] Polisiklik aromatik hidrokarbonlarla (sigara dumanındaki bioaktif maddeler) tedavi edilen farelerde Bax pro-apoptosis geninin up regüle edildiği ve böylelikle folikül hasarı ve POF geliştiği gösterildi [18]

Özellikle kabakulak ooforitinin POF' la patogenik bir ilişkisi vardır.Kabakulak infeksiyonundan sonra yaklaşık % 25 erkekte orşit gelişirken bu oran kadınlarda % 2-8 arasındadır.[19]

5. GENETİK FAKTÖRLER :

POF'lu hastaların 1/3 ü ile 1/2 sinde neden genetikdir.Fakat klinik araştırmalarda ancak % 15-20 si ortaya konabilir.Yüksek rezolüsyonlu band tekniği ile yapılan karyotip genetik faktörleri ortaya çıkaran en önemli testtir. [20] Prematür over yetmezliği olan olguların % 5-30 unda ailesel öykü vardır. Yapılan analizler sonucu POF' un aile anamnezi prevalansı Coulam ve ark.(1983)göre % 4; Vegetti ve ark.(1998) göre % 12,7; Van Kasteren ve ark.(1999)göre % 31dir. [21] [22] [23] 1998 yılında yapılan ikiz çalışmalarında birinde POF tespit edilen monozigotun diğer olgusunda POF' u Sneider % 58, Treolar % 53 bulmuştur;dizigotlarda ise bu oran Sneider % 39, Treolar ise % 33 olarak bulmuştur. [24] [25] Ayrıca X kromozom kaybıyla ortaya çıkan Turner sendromu,

X kromozom mosaismleri, delesyonları, inversionları, dengeli X-otozomal translokasyonları, çeşitli otozomal anormallikler ve bazı gen mutasyonları prematür over yetmezliğin genetik sebebinin oluştururlar.

Tablo :3 POF' daki genetik faktörler:

X Kromozom Anormallikleri	Turner Sendromu, Frajil X
Otozomal Bozukluklar	Galaktozemi, Jaken Sendromu, APECD, Biefarofimozis
Gen Mutasyonları	FSHR gen, FSH-Beta gen, Inhibin gen, Kallman Sendromu, DAX-1 gen

1. X Kromozom Anormallikleri :

Prematür over yetmezliği olan kadınlarda en sık rastlanan kromozomal anomalisi X kromozom mosaisizmidir. Primer amenoreli kadınların % 40- 50 sinde de X kromozom mosaizimi görülür. Bu mozaik karyotip. 45XO/46XX veya 46XX/47XXX şeklindedir. Çeşitli çalışmalarda, X kromozomunun kısa ve uzun kollarında over fonksiyonundan sorumlu bölgeler olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerden bazıları Xq13 ve Xp11 dir. Bu bölgelerdeki kayıplar POF ile sonuçlanır.[26] X kromozomunun uzun kolunda yerleşen POF1 geni over fonksiyonunun gelişmesinden sorumludur. X kromozomunun uzun kolunda yer alan POF 2 geninin ise over yetmezliğine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca prematür over yetmezliğine sebep olan bir başka gende X kromozomunun kısa kolunda yer almaktadır. X kromozomlarındaki anormallik germ hücre üretimini etkilemez fakat fetal hayattaki primordial follikül yıkımını artırır. [27] Over follikülünün oluşum ve matürasyon için her iki X kromozomundaki genlere ihtiyaç vardır. Bunlar POF, FRAXA ve POF1B dir.[28] Sitogenik çalışmalar X kromozomunun uzun kolunda yer alan Xq13 ile Xq26 arasında kalan bölgenin normal over fonksiyonları için kritik bölge olduğunu göstermiştir. Bu bölgede meydana gelen gen defektleri ovulatuvar fonksiyonda bozukluğa yol açmaktadır.[29] Sitogenik çalışmalar X kromozomunun kısa kolunda yer alan Xp11.2 ile Xp22.1 arasında kalan bölgenin normal over fonksiyonları için kritik bölge olduğunu göstermiştir. Bu bölgede meydana gelen gen defektleri ovulastuar fonksiyonda bozukluğa yol açmaktadır. [30] [31]

• Turner Sendromu :

Turner sendromu X kromozomunun parsiyel veya komplet yokluğu ile karakterize bir fenotiptir. Bu hastalarda, en sık görülen özellik kısıklık ve over disgenezisedir. Büyümedeki gerilik X'e bağlı genlerdeki eksiklikten kaynaklanmaktadır. Benzer olarak over disgenezisinde X'e bağlı genlerdeki defektlerden [32] veya mayotik kromozom eşleşmesindeki bozukluklardan kaynaklanmaktadır.[33] X kromozomundaki çiftleşmenin kaybolması, mayozun pakiten evresindeki kontrol noktasını aktive ettiği ve bu olay sonucunda germ hücreleride apoptoza maruz kalmaktadır. Turner Sendromlu hastalarda germ hücre sayısı fetal hayatın son üç ayında azalır. X kromozomunda rastlanan herhangi bir defekt turner sendromuna neden olmasına rağmen, en sık rastlanan karyotip 45 XO yani X kromozomunun komplet yokluğudur. X'e bağlı genlerin çoğu erken embriyogenezde X inaktivasyonuna maruz kalır. Dolayısıyla bu dönemde 45XO ve 46XX fetuslarda fark yoktur; her iki fetusta X kromozomlarının fonksiyonu açısından haploiddir. İnaktif olan X kromozomu oogeneze reaktif hale gelir ve böylece iki fetus arasında over fonksiyonları açısından fark olur.[34] RPS4X ve RPS4Y eksikliğinde Turner Sendromuna sebep olabilen S4 proteininin sentezinde rol oynar.[35]

• Frajil X :

X' e bağlı dominant bir hastalıktır. [36] Gelişimsel yetersizliğin en sık görülen sebebidir, Down sendromundan sonra en sık görülen ailesel geçiş gösteren hastalıktır.[4] Sendromun moleküler temelinde X kromozomunun uzun kolunda (Xq27.3) yer alan FMR1 genin 5' ucunda yer alan CGG trinükloid dizisinin normalden fazla sayıda (60 ila 200-tekerr edilmesi) yatar.[37] FMR2 genindeki mikrodelsiyonlarda, POF da rol oynar.[38] CGG dizisinin 60-200 arası tekrar edilmesi premutasyon; 200 den fazla tekrar edilmesi ise ful mutasyon olarak adlandırılır.[37] 2001 yılında yapılan bir çalışmada, POF' lular da FMR1 premutasyon

oranı sporadik olgularda % 0-3.3 ailevi olgularda ise % 6.7-16 olarak bulunmuştur.[39] Uzieli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada .Premutasyon tespit edilen vakaların % 18 inde POF tespit edilirken, full mutasyonu olan tüm vakalarda normal over fonksiyonu tespit edilmiştir.[40] Premutasyonlu, paternal X kromozom geçişi olan vakalarda POF gelişme riski % 28 iken ; premutasyonlu maternal X geçişi olan vakalarda POF oranı sadece % 3.7 dir.[41]. Murray ver ark. premutasyonlu olgularda serum FSH değerinin kontrol ve full mutasyonlu olgulara göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. [42] İspanyol olgularda yapılan başka bir araştırmada premutasyonlu olgularda % 12 POF, % 15'de erken menopoz rastlanırken, buna karşılık full mutasyonlu 6 olguda ise patolojiye rastlanmamıştır[43]

• Galaktozemi:

2. Otozomal Bozukluklar :

Galaktoz 1-fosfat uridyltransferaz enziminde bozukluk bulunan, otozomal ressesif geçişli bir hastalıktır. Yeterli diet kontrolü olsa bile galaktozemili kadınlarda düşük IQ, büyüme ve gelişmede gecikme, nörolojik bozukluklar ve prematür over yetmezliğine rastlanır. Galaktozemili kadınlarda POF' un prevalansı % 70-81 dir. [44] [45] Galaktoz ve onun metabolitleri fetal hayat süresince overlere karşı toksik etki gösterirler.Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda; maternal yüksek galaktoz seviyesi ,primordial germ hücrelerinin genital kabartıya göçünü engeller ve germ hücre sayısını azaltır. [46] [47] Prestoz ve ark. yaptığı bir çalışmada FSH, reseptörüyle normal olarak birleşse de adenilat siklazı aktive edemediğini göstermişlerdir. [48] Fakat bu çalışma diğer yapılan araştırmalarla destek bulmamıştır. Bazı galaktozemili hastalarda GALTQ188R, genetik marker olarak tespit edilmiştir. GALTQ188R mutasyonları olan heterozigotlarda over disfonksiyonuna rastlanmamaktadır. [49]

• Jaken (CDGI) Sendromu:

Karbonhidrat-defisit glikoprotein sendromu tipI(CDGI), glikozilasyonda bozukluk olan otozomal ressesif bir hastalıktır. Bu sendromda fosfomannomutaz(PMM) genlerinde defekt vardır.PMM genlerinin ürettiği enzim ,mannoz 6-fosfatı mannoz 1-fosfata çevirir. PMM genleri iki adettir. PMM1 kromozom 22q13, PMM2 kromozom 16q13 üzerine yerleşmiştir. [50] Jaken sendromundan, genellikle PMM2 genindeki mutasyonlar sorumludur.CDGI' lu hastalarda ciddi enselopati, anormal göz hareketleri, psikomotor gecikme, periferik nöropati, serebellar hipoplasi, retinitis pigmentosa ve hipogonadizm mevcuttur.Bu sendromlu hastaların % 20si yaşamlarının ilk yıllarında kaybedilirler. [51]

• Otoimmün Poliendokrinopati-Kandidiazis-Ektodermal Distrofi

(APECED)

Otozomal ressesif bir hastalıktır. Üç komponenti vardır.

1-Otoantikörlerin endokrin bezleri ve diğer dokuları tahrip etmesi.

2-Kronik,yüzeysel kandidiazis.

3-Ekdodermal distrofi.

Bu hastalık, 21.kromozomun uzun kolunda(21q22.3)yer alan otoimmün regülatör (AIRE)genin mutasyonu ile ortaya çıkar. [52] 72 olgulu bir Fin çalışmasında, hastaların % 60 ında POF tespit edilmiştir. [53]

• Blepharophimosis-Ptois-Epicanthus inversus Syndrome

(BPES)

Otozomal dominant bir hastalıktır.İki tipi vardır:

1-Tip I:Yüz anomalileri ve POF mevcuttur. Sex'e bağlıdır.Sadece kadınlar etkilenir.

2-Tip II: Sadece yüz anomalileri vardır.[54] Üçüncü.kromozomun uzun kolunda yerleşen FOXL2 genindeki mutasyonlar BPES ve beraberindeki POF' dan sorumlu tutulmuştur.[55]

- **FSH Reseptör:**

3. Gen Mutasyonları:

İkinci kromozomun kısa kolunda over fonksiyonuyla ilgili iki gen vardır. FSHR[56] ve LHR[57] Folliküler gelişmenin ilk devreleri FSH'dan bağımsızdır. FSHR genini inaktive eden mutasyonları olan hastalardan yapılan over biopsilerinde sağlıklı ve normal sayıda primordial ve primer folliküller saptandı. Sekonder folliküllerde normal görünümdeydi.[58] FSHR genini inaktive eden mutasyonları, Fin toplumunda daha sık rastlanmaktadır. [59]

- **FSH-Beta :**

POF' lu hastalarda ufak delesyonları bir kenara bırakırsak, FSH-Beta mutasyonlarına genelde rastlanmaz.[60]

- **Inhibin:**

Folliküllerin rekürütmanından ve gelişmesinden sorumlu olan FSH kontrol eder. İnhibinin yapımından sorumlu olan üç gen vardır: 2. kromozomun uzun kolunda yer alan İnhibin alfa(INHA), İnhibin beta A(INHBA) ve İnhibin beta B(INHBB) Özellikle INHA geninde olan mutasyonlar POF' dan sorumludurlar.[61] %7 POF da INHA geni bulunmuştur.[4]

- **Kallman Sendomu:**

POF' un etyolojisinde yer alır. Ana sebep GNRH eksikliğidir.

- **DAX-1:**

Mutasyonları X' e bağlı adrenal hipoplazisi, GNRH eksikliğine sebep olur.

SONUÇ :

Prematüre Over Yetmezliğinin, nedenini ortaya koymak için hastanın ve ailesinin detaylı bir anamnezini almalıyız. Bu detaylı anamnez, iatrojenik faktörler, otoimmün hastalıklar, infeksiyonlar ve yapılması planlanan laboratuvar araştırmaları hakkında fikir

verecektir. Kliniksel fenotipe önem vermeliyiz. Bu fenotip bize hastalığın X-kromozomundaki eksiklik nedeniyle mi yoksa otosomal mi olduğu hakkında fikir verir. Rutin incelememiz içinde, olgunun yaşına bakıl maksızın sitogenetik tetkikte yer almalıdır. 30 yaş altında ise sitogenetik tetkik mutlaka yapılmalıdır. Klinik olarak prematür over yetmezliğinin sebebinin genetik neden olduğunu düşündürecek bir bulguya rastlarsak ileri moleküler genetik tetkikler istemeliyiz.

Karyotipte Y-kromosomuna rastlarsak gonadektomi, gonadoblastoma oluşmasını engellemek için endikedir. Ailesinde POF olan kadınların bu hastalığa yakalanma riski, POF'un genetik nedenlerle oluşup oluşmadığına; genetik nedenlerle oluşmuşsa; otosomal ressesif mi, otosomal dominant mı, X-kromozomuna bağlı olmasına göre değişir. Otosomal ressesifde bu risk az iken; otosomal dominant ve X'e bağlı da nispeten fazladır. Otosomal dominant ve X'e bağlıda genetik risk birbirine yakındır. Hastalığın maternal geçiş olduğu zaman ailedeki kadının POF riski % 39.5 iken; hastalığın paternal geçiş olduğu zaman ailedeki kadının POF riski % 79.1dir. Sporadik vakada ise, ailedeki kadının POF riski normal popülasyondan-% 1- farklı değildir.[4] Yeterli şekilde alınan aile anamneziyle familial ve sporadik POF birbirinden ayrılır.

KAYNAKLAR :

- 1) Harlow B.L., Signorello L.B. Factors associated with early menopause. *Maturitas*. 2000; 35: 3-9.
- 2) Torgerson D.J., Thomas R.E., Reid D.M. Mothers and daughters menopause ages: is there a link?. *Eur. J. Obst. Gyn. Reprod. Biol*. 1997; 74: 63-66.
- 3) Buster J.E. Premature ovarian failure. *ASRM Endocrine Basis of Reprod. Failure: The Continuum From Infertility to Pregnancy Loss*. 2002; 6: 1-10.
- 4) Laml T., Preyer O., Umek E., Hengstschlager M., Hanzal E. Genetic disor-

- ders in premature ovarian failure. *Hum. Reprod. Update.* 2002; Vol:8, 5: 483-491.
- 5) Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 604-606.
- 6) Nelson L.M., Anasti L.M., Kimzey et al. Development of Luteinized graafian follicles in patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79: 1470-1475.
- 7) Kalantaridou SN., Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Annals New York Academy of Sciences.* 2000;900: 393-402.
- 8) Anasti J.N. Prematur ovarian failure: an update. *Fertil. Steril.* 1998; 70: 1-15.
- 9) Kalantaridou S.N., Davis S.R., Nelson L.M. Premature ovarian failure. *Endocrinol. Metab. Clin. N.* 1998; 27: (4): 989-1006
- 10) Van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature Ovarian Failure : A systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum. Reprod. Update.* 1999; Vol:5., 5: 483-492.
- 11) Cooper G.S., Sandler D.P. Age at natural menopause and mortality. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 229-235.
- 12) Snowdon D.A., Kane W.L., Beeson et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging?. *Am. J. Public Health.* 1989; 79: 709-714.
- 13) Vegetti W., Marozzi A., Manfredini E. et al. Premature ovarian failure. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2000; 161: 53-57.
- 14) Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull.* 2000;56(3):643-9.
- 15) Kim T.J., Anasti M.R., Flack et al. Routine endocrine screening for patients with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1998; 89: 777-779.
- 16) Mattison DR, Thorgeirsson SS. Smoking and industrial pollution, and their effects on menopause and ovarian cancer. *Lancet* 1978;i:187-8.
- 17) Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46: 232-6.
- 18) Matikainen T, Perez GI, Jurisicova A, et al. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet.* 2001; 28(4):355-60.
- 19) Morrison JC, Givens JR, Wiser WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975; 26: 655-59.
- 20) Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2001; 8: 10-12.
- 21) Coulam C.B., Stringfellow S., Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertil. Steril.* 1983; 40: 693-695
- 22) Vegetti W., Tibiletti G., Testa M. et al. Inheritance in idiopathic premature ovarian failure: analysis 71 cases. *Hum. Reprod.* 1998; 13: 1796-1800.
- 23) Van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D., Smits A.P. et al. Familial idiopathic premature ovarian failure : an overrated and underestimated genetic disease?. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 2455-2459.
- 24) Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(6):1875-80
- 25) Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 1998 ; 352(9134):1084-5
- 26) Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, et al. Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52(1):19-26
- 27) Simpson J.L., Rajkovic A. Ovarian differentiation and gonadal failure. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 89, 186-200.
- 28) Zinn AR, Ross JL. Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF). *Semin Reprod Med* 2001;19(2):141-6
- 29) Bione S., Toniolo D. X chromosome

genes and premature ovarian failure. *Seminars in Reprod. Medicine*. 2000; vol:18, 1: 51-57.

30) Therman E., Susman B. The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female: a hypothesis. *Hum. Genet.* 1990; 85: 175-183.

31) Zinn, A.R. The X chromosome and the ovary. *J.Soc.Gynecol Investig.* 2001; 8: 34-35.

32) Coulam C.B., Stringfellow S., Hoefnagel D. Evidence for a genetic factor in the etiology of premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1983; 40: 693-695.

33) Kraus C.M., Turksoy R.N., Atkins L. Familial premature ovarian failure due to an interstitial deletion of the long arm of the X-chromosome. *N. Engl.J.Med.* 1987; 317: 125-131.

34) Burgoyne P.S., Baker T.G. Perinatal oocyte loss in XO mice and its implications for the etiology of gonadal dysgenesis in XO women. *J.Reprod.Fertil.* 1985; 75: 633-645

35) Lyon, M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse. *Nature.* 1961; 190: 372-373.

36) Lahn B.T., Page D.C. Functional coherence of the human Y chromosome. *Science.* 1997; 278: 675-680

37) Fu Y.H., Kuhl D.P., Pizuti A. et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell.* 1991; 67: 1047-1058.

38) Warren S.T., Ashley C.T. Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome. *Annu.Rev.Neurosci.* 1995; 18: 77-99.

39) Taylor AE. Should women with premature menopause be screened for FMR-1 mutations? *Menopause* 2001; 8(2):81-3.

40) Uzielli, M.L., Guarducci S., Lapi, E. et al. Premature Ovarian failure (POF) and fragile X premutation females: from POF to fragile X carrier identification, from fragile X carrier diagnosis to POF association data. *Am.J. Med.Genet.* 1999; 28: 300-303.

41) Hundschild R.D., Sistermans E.A., Thomas C.G. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherit-

ed fragile X permutations. *Am.J. Hum. Genet.* 2000; 66: 413-418.

42) Murray A., Webb J., Macswiney F. Serum concentrations of follicle stimulating hormone may predict premature ovarian failure in FRAXA premutation women. *Hum. Reprod.* 1999; 14: 1217-1218.

43) Mallolas J, Duran M, Sanchez A, et al. Implications of the FMR1 gene in menopause: study of 147 Spanish women. *Menopause* 2001 ;8(2):106-10

44) Beutler E., Baluda M.L., Sturgeon P., Day R.W. A new genetic abnormality resulting in galactose -1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Lancet.* 1965; i: 353-355.

45) Segal S., Berry G.T. Disorders of galactose metabolism. Scriver, C.R. et al. *The Metabolic Basis of Inherited Disease.* McGraw-Hill, New York, USA. 1995; 967-1000.

46) Waggoner D.D. Buist, N.R.M., Donnell G.N. Long-term prognosis in galactosemia: results of a survey of 350 cases. *J. Inherit. Metab. Dis.* 1990;13: 802-818.

47) Chen Y.T., Mattison D.R., Feigenbaum L. et al. Reduction in oocyte number following prenatal exposure to a diet high in galactose. *Science.* 1981; 214: 1145-1147

48) Prestoz L.L., Couto A.S., Shin Y.S., Petry K.G. Altered follicle stimulating hormone isoforms in female galactosaemia patients. *Eur. J. Pediatr.* 1997; 156: 116-120.

49) Kaufman F.R., Reichardt J.K., Ng W.G. et al. Correlation of cognitive, neurologic, and ovarian, outcome with the Q188R mutation of the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *J. Pediatr.* 1994; 125: 225-227.

50) Schollen E., Pardon E., Heykants L. Comparative analysis of the phosphomannomutase genes PMM1, PMM2 and PMM2psi: The sequence variation in the processed pseudogene is a reflection of the mutations found in the functional gene. *Hum. Mol. Genet.* 1998; 7: 157-164.

51) Matthijs G., Schollen E., Pardon E. et al. Mutations in PMM2, a phosphomannomutase gene on chromosome 16p13, in jaeken syndrome. *Nature Genet.* 1997; 16: 88-92.

52) Nagamine K., Peterson P., Scott H.S. et al.

Positional cloning of the APECED gene. *Nature. Genet.* 1997; 17: 393-398.

53) Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy(APECED). *Horm. Metab. Res.* 1996; 28: 353-356.

54) Zlotogora J. Sagi M., Cohen T. The blepharophimosis,pitosisand epicanthus inversus syndrome:delineation of two types. *Am. J. Hum. Genet.* 1983; 35: 1020-1027.

55) Crisponi L., Dienna M., Loi A. et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis-pitosis-epicanthus in syndrome. *Nature. Genet.* 2001; 27: 132-134.

56) Rousseau-Merck M.F., Atger M., Loosfelt H. The chromosomal localisation of the human follicle-stimulating hormone receptor gene(FSHR) on 2p21-2p15 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics.* 1993; 15: 222-224.

57) Rousseau-Merck M.F., Misrahi M., Atger M. Localisation of the human LH receptor gene to chromosome 2p21. *Cytogenet. Cell. Genet.* 1990; 54: 74-79

58) Touraine P., Beau I., Gougeon A. New natural inactivating mutations of the follicle-stimulating hormone receptor:correlations between receptor function and phenotype. *Mol. Endocrinol.* 1999; 13: 1844-1854.

59) Aittomaki, K. The genetics of XX gonadal dysgenesis. *Am. J. Hum. Genet.* 1994; 54: 844-845.

60) Laymann L.C., Shelly M.E., Huey L.O. et al. Follicle-stimulating hormone beta gene sturcture in premature ovarian failure. *Fertil.Steril.* 1993; 60: 852-857.

61) Shelling A.N., Burton K.A., Chand A.L. et al. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum. Reprod.* 2000, 15: 2644-2649.

OVER REZERVİ TAYİNİ

Doç Dr. N. Cem Fıccıoğlu, Op.Dr. Zeynep Alpaz

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

İnfertilite yönetiminde son 20 yıl içerisinde önemli değişiklikler olmuştur. Bunlardan en önemlisi asiste reproduktif teknolojinin gelişmesi, temel reproduktif olayların daha iyi anlaşılması imkanını sağlamıştır, bir diğeri 35 yaşın üzerinde infertilite nedeniyle başvuran kadın sayısındaki artıştır. Geç yaşta evlenmelerin artması, çeşitli sosyal nedenlerden dolayı gebeliğin ileri yaşlarda planlanması geç yaşlarda başvuruyu artırmaktadır. Ülkemizde bu nedenlere ilaveten yetersiz araştırma tanı ve tedavi ve hastaya gerçekleri bildirmeden yanlış yönlendirme sonucunda hastaların ellerinde bir sürü tetkik kağıdı ve reçeteye ilerleyen yaşlarında infertilite merkezlerine başvurdukları izlenmektedir. İnfertiliteye yönelik tedavi planlanan olgularda tedavi şeklinin belirlenmesi ve seçilecek tedaviye göre elde edilecek başarı şansının tahmini için öncelikle gamet hücrelerinin elde edileceği over ve testislerin değerlendirilmesi gerekir.

Erkeklerde çoğu zaman spermiogramla bu bilgiyi elde etmek mümkündür. Kadında ise oositlerin kaynağı olan overlerin rezervinin, bir başka deyişle ekzojen hormonlarla sağlanacak olan uyarıya vereceği cevabın önceden belirlenmesi gerekir. Over rezervinin değerlendirilmesi tedavinin seçimini ve sonuçlarını direkt olarak etkileyecektir. İnfertilite 1 yıl içerisinde korunmadan düzensiz koituslara rağmen gebe kalamamaya bırakılmama durumu olarak tarif edilebilir. Çiftlerin yaklaşık %10-15'ini kapsar.

Overlerin fizyolojik sorumluluğu; oositlerin periodik salınımı, oestradiol (E) ve progesteron(P) gibi steroid hormonların üretimini kapsar. Over 3 kısımdan oluşmuştur. Dış korteks, ortada medulla ve rete ovarii (hilum). Korteksin en dış kısmı tunica albuginea olarak adlandırılır ve tek katlı kuboidal epitel (germinal epitel) örtülüdür. Oositler folliküllerin içinde stromaya gömülmüş

şekilde iç kortekste yer alırlar. Stromal doku konnektif dokudan ve interstisyel hücrelerden oluşmuştur. LH ve HCG uyarısı ile androjen üretebilirler (1).

Oogenezis, oogoniyanın matur ova gelişinceye kadar geçirdiği evreleri içerir. Bu maturasyon doğumdan önce başlayıp puberteye kadar tamamlanamaz. Prenatal maturasyon; erken fetal yaşamda oogonia mitotik bölünme ile çoğalır. Tüm oogoniyalar doğum öncesinde primer oosit haline gelir. Primer oositler 1. meiotik bölünmeye doğumdan önce başlar fakat profazın tamamlanması puberte sonuna kadar olmaz. Primer oosit profazın dictyotene evresinde, pubertede seksüel maturiteye ulaşıncaya ve reproduktif sikluslar başlayıncaya kadar, yıllarca kalır. Pr. oositlerin folliküller hücrelerinin meiosis durduran oosit maturasyon inhibitör (OMI) olarak adlandırılan bir maddeyi salgıladıklarına inanılır. 1. meiotik bölünmede bu kadar uzun süre kalma artan yaşla daha sık görülen nondisjunction gibi meiotik hatalardan sorumlu olabilir. Pr. Oositin uzamış meiotik bölünmesinin radyasyon vs. gibi çevresel faktörlerden etkilenebileceği mümkün görünmektedir. Doğumdan sonra artık başka pr. oosit yapılamaz. Halbuki erkeklerde puberteden sonra pr. spermatozoidler sürekli yapılabilmektedir. Postnatal maturasyon; Puberteye kadar sessiz kalan pr. oositler puberte ile uykudan uyanarak gelişmelerine devam ederler. Ovulasyondan kısa bir süre önce pr. oosit 1. meiosis bölünmesini tamamlar, 1. polar cisim atılır, sekonder oosit oluşur. Ovulasyonda sekonder oositin nükleusu 2. meiotik bölünmeye başlar ve metafaza kadar ilerler ve durur. Eğer sekonder oosite bir sperm girerse 2. meiotik bölünmede tamamlar, 2. polar cisim atılır, oosit matur ovum haline gelir. Yenidoganda overlerde 2 milyon pr. oosit vardır. Çocukluk döneminde çoğu geriler pubertede yaklaşık 300.000-400.000 tanesi kalır. Reprodüktif

periodta yaklaşık 400 tanesi sekonder oosit haline gelir ve ovulasyonla atılır (2). Fransızların bir çalışmasında (3) 31 yaşının altında gebelik %74, 31-35 yaşlarında %62, 35 yaşın üzerinde ise %54 olarak bildirilmiştir. Terapotik inseminasyonla ilgili bir Amerikan çalışmasında daha yaşlı kadınlarda başarı elde etmek için daha çok inseminasyon gerektiği vurgulanmıştır (4). 35 yaşın üzerinde gebeliklerini planlayanlarda %30 oranında infertilite sorunu çıkabilecektir, bu oran 40 yaşın üzerinde % 50'lere varmaktadır. İlerleyen yaşla spontan abortus riskinde arttığı unutulmamalıdır. Menopozdan önceki son 10-15 yılda follikül kaybında bir hızlanma vardır. 37-38 yaşlarında normal bir kadında folliküllerin total sayısı 25.000 ulaşınca, hızlı follikül kaybı başlar. Bu kayıp inhibin azalması ve FSH yükselmesi ile iyi ilişkilidir. FSH yükselmesi yaşlanan folliküllerin kalitesinde azaldığını gösterir. Kaçınılmaz over yetersizliği olan kadınlarda yüksek FSH, düşük inhibin, fakat normal E2 seviyeleri gösterilmiştir. IVF programlarında ileri yaşlarda kadınlardan elde edilen oositler ile düşük gebelik oranları elde edilmektedir.

Genç folliküllerden elde edilen bağış oositlerden oluşan embriyoların genç veya yaşlı hastalara transferinden elde edilen gebelik oranları benzerdir(5). Genç oosit bağışı alan yaşlı hastalarda yüksek implantasyon ve gebelik oranları uterus faktörlerinin fekunditelerinde artan yaşla bir azalma olmadığını göstermektedir (5-9). Yaşlanma ile gebelik oranlarını azaltan neden yaşlı oositlerdir (4).

Yetersiz follikül gelişimi, oosit kalitesinin kötü olması olarak adlandırılan ovarian rezerv azalması ve bunun tespit edilerek hastaların yönlendirilmesi büyük önem kazanmaktadır. Azalmış over rezervi ve buna bağlı azalan reproduktif potansiyelin başlangıç zaman çok değişken olabilir. Bazı kadınlar 30 yaşına doğru over rezervleri azalarak reproduktif potansiyelini kaybederken bazıları 50'li yaşlarda gebe kalıp çocuk doğura-

bilmektedir. Bu kadınların hiçbirinde de menstruel sikluslarında bir sapma olmayabilir. O zaman geleneksel yöntemlerle over rezervini saptamak her zaman doğru olmaz. Over rezervini tespit etmede kullanılan ananevi bir yöntem yaştır. Artan yaşla beraber over rezervlerinde bir azalma olduğu aşıkardır. Gebe kalamama oranı 25 yaşın altında %6 iken, 36-40 yaşlarında %43'dür (3,4). Yaşla over rezervi azalması arasında bir ilişki olmasına rağmen sadece yaşa bakarak hastaya tedavi sonucu hakkında bilgi vermek ve tedaviyi yönlendirmek yanlış olur.

Seks steroidlerinin tespiti; Over endokrin aktivitesi ile over rezervi azalması arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmada (10), 24-50 yaşları arasında düzenli adetleri olan kadınlarda günlük E2 ve P seviyeleri değerlendirilmiş, çeşitli yaş grupları arasında fark saptanmamıştır, E2 ve P seviyelerinin over rezervini saptamada faydalı olmayacağı görüşünde birlesilmiştir.

Gonadotropinlere cevap; Yaş ilerledikçe overlerdeki folliküllerin sayısında azalma ve hızlı kayıpları söz konusudur. Over rezervlerinin azaldığı durumlarda gonadotropinlerle stimulyasyonda follikül kümelerinin aktivitelerinin düşük olacağı düşünülmektedir. Norfolk grubu iyi standardize edilmiş bir gonadotropin stimulyasyon programına cevaba göre görünüşte normal kadınları prognostik kategorilere ayırmıştır (11). Kötü cevabı olanlar (düşük E2 seviyeleri olanlar) daha az follikül geliştirmişler, bunlardan elde edilen az miktardaki oositlerin kaliteleride bozuk bulunmuş dolayısıyla gebelik oranlarında düşük olarak tespit edilmiştir. Overin kendisinden kaynaklanan bu cevap durumu doz arttırılsa bile düzeltilememiştir (12-15). Gonadotropinlerle stimulyasyona overlerin verdiği yanıt over rezervini iyi bir şekilde yansıtmaktadır. Fakat prognostik bilgilenme, tedavi sonrası retrospektiv olarak elde edilebilmekte ayrıca invazif pahalı, nadirde olsa ciddi yan etkilere sahip bir yöntem olduğundan tarama yöntemi olarak kullanımı kısıtlanmaktadır. Daha basit, güveni daha az

invazif bir tarama yöntemi daha iyi klinik değere sahip olacaktır.

Bazal FSH seviyesi; 1970-1980' li yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda menopoz öncesi dönemlerde FSH hormonunun bilhassa erken folliküler fazda arttığı tespit edilmiştir(10,16-20). Bu çalışmalar FSH yükselmesi ile over rezervi azalması arasında ilişkiyi vurgulamışlardır. Bazal FSH ile gebelik oranlarını ilk araştıranlardan Muasher ve ark. (21) bazal gonadotropin tayininin stimulyasyon kalitesi için iyi fakat gebelik oranları için iyi olmayan prediktif değere sahip olduğunu vurgulamışlardır. Fakat bu çalışma az sayıda olgu ile yapılmıştır. Scott ve ark. (22) 758 IVF siklusunda yaptıkları geniş çalışma sonucunda bazal FSH'i yüksek olanlarda, gebelik oranını(GO) düşük bulmuşlardır. Devam eden gebeliklerin hepsinde FSH 15 mlu/ml altında idi, gebelik oranını FSH'in 25 mlu/ml üzerinde olan olgularda % 5 lere düşürmüştü. FSH 15-24.5 mlu/ml arasında olan grup orta grup olarak isimlendirildiğinde, devam eden gebelik oranları düşük, orta ve yüksek FSH gruplarında sırasıyla %17, %9.3, % 3.6 olarak bulunmuştur.

Gebelik oranlarının düşmesi azalmış over rezervi dolayısıyla daha az folikül gelişmesi daha az oosit oluşması ve daha az embryo elde edilmesi nedeniyledir. Yaşın önemli bir prediktif değeri tespit edilememiştir. Böylece bazal FSH seviyelerini overlerin cevabını değerlendirmede ve muhtemel gebeliği tayin etmede tedavinin riskine ve masrafına katlanmadan önce belirleyici olduğu vurgulanmaktadır. Bazal FSH taramasının kesin fizyolojik temeli bilinmez, inhibin aktivitesindeki değişiklikleri yansıtır olabilir (23). Inhibin seviyelerinde yaşla ilgili değişiklikler saptanmasına rağmen bazal seviyelerde değişiklik bulunmamıştır. Son abstraktlarda bazal FSH seviyesi yüksek kadınlardaki luteinize granuloza hücrelerinin daha az steroid salgıladığı, kültürde daha az canlı kalabildiği, daha az IGF-I ve II salgıladığı ve mitotik indeksleri düşük olduğu vurgulanmıştır. Tek bir ovarian ürünün bazal FSH

seviyesinden sorumlu olmadığı bir gerçektir. Bazal FSH seviyesinin rutinde kullanımını bazı soruları akla getirmektedir. Siklusa bazal FSH seviyelerinde değişim dolayısıyla hastaların prognostik kategorilerinde değişim olmaktadır?. Scot ve ark. bu konuda yaptıkları çalışmada (24) bazal FSH'i düşük olanlarda (<15 mlu/ml) sikluslar arası değişimin düşük olduğu ,bazal FSH'i yüksek olanlarda (>25 mlu/ml) bu değişkenliğin daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bu oynamaların hastaların prognostik kategorilerini değiştirmedeğini belirtmişlerdir. Sikluslar arası değişkenliği fazla olduğu için siklusa prognostik kategorileri değişenlerin incelenmesinde stimulyasyona verilen cevabın her siklusa zayıf olduğu ve gebelik oranlarının düşük olduğu tespit edilmiştir. Bazal FSH seviyeleri bir siklusa düşük bir siklusa yüksek olanların zaten over rezervlerinin düşük olduğu vurgulanmıştır.Bu nedenle FSH seviyesi düşük olan siklus izlenerek tedavinin planlanması klinik sonucu iyileştirmez. Tek overi olanlarda da bazal FSH tayininin prognozu belirlemede kullanabileceği belirtilmiştir (25). Siklusun 3. günü bazal FSH yükselmesi azalmış over rezervini, gonadotropinlere yetersiz yanıtı ve azalmış gebelik oranını göstermede oldukça değerlidir. Bu test aynı zamanda basit, ucuz ve rutinde kolayca kullanılabilir. Spontan ovuluar sikluslarda bazal FSH taramasının değerini gösteren bir çalışma henüz yoktur.

Klomifen sitrat challenge test; 1987 de Navot ve ark. tarafından tarif edilmiştir (26). 35 yaşın üzerindeki kadınların over rezervlerini tayin etmek için önerilmiştir. Çoğu açıklanamayan infertilitesi olan 35 yaşın üzerindeki 51 kadının gelecekteki fertilitite potansiyellerini araştırmak için yapılmış bir çalışmadır. Klomifen sitrat (Siklusun 5-9 günleri arası 100mg/gün) vermeden önce ve verdikten sonraki 3. ve 10. günlerde FSH, LH, E2 seviyelerine bakılmıştır. Anormal test 10. günkü yüksek FSH değerleri olarak tarif edilmiştir. Klomifen sitrat challenge test, bazal FSH tayini ile tespit edilemeyen over re

zervinin azaldığı hastaları da yakalayabilen provakativ bir testtir. Over fonksiyonu yeterli olan hastalar, endojen reseptör bloğunu yenebilecek ve FSH seviyelerini siklusun 10. günü normal seviyesine çekebilecektir. Klomifen sitrat ve aktif metabolitleri 10. siklus gününün ötesinde kanda var olduklarından supresyonun tahmini mekanizması inhibin gibi gonadal peptid üretiminin artması ve/veya sirküle eden E2 seviyelerindeki artış ile açıklanabilir. Sonuç olarak siklusun 10. günündeki FSH seviyesi hem overlerin cevabıyla hem de olumlu klinik sonuçla iyi ilişkili görünen, gelişen follikül kümelerinin endokrin feedback aktivitesini yansıtır. Genel infertil popülasyonda yaklaşık %10 klomifen sitrat challenge test anormalliği saptanmıştır. Anormal test insidansı 30'lu yaşlardan itibaren artmaya başlamakta, açıklanamayan infertilitesi olanlardada daha yüksek oranda rastlandığı tespit edilmiştir (27). Klomifen sitrat challenge test kullanılarak %94 doğruluk oranı ile azalmış fertilitate potansiyeli tayin edilebilir(26).

Genel infertilite popülasyonunda % 10 olarak bulunan anormal klomifen sitrate challenge test oranımında, %4.3'u yüksek 3. gün FSH değerinden, % 70'i yüksek 10. gün FSH değerinden, %26'si hem 3.gün hemde 10. gündeki yüksek FSH değerinden dolayı testi anormalleştirmektedir(27). Anormal testin pozitif prediktiv değeri, yani test anormal ise gebelik şansı yok denilebilirlik oranı %91.3 idi(27). Klomifen sitrat challenge test anormallik oranları 30-34, 35-39, ve 40 yaş üzeri gruplarda sırasıyla %7, %10, %26 olarak tespit edilmiştir(27). 30 yaşının üzerindeki her kadına rutin olarak klomifen sitrat challenge test uygulanması önerilmektedir. Açıklanamayan infertilite grubunda test anormalliliğine daha fazla rastlandığı için bu grupta tarama yaşa bakılmaksızın yapılmalıdır. Anormal testi olanların çoğunda 3. gün FSH değerleri normal olsa dahi 10. gün FSH yüksekliği tespit edildiğinden bu durum erken folliküler fazda gelişmekte olan folliküller FSH'ı suprese edebilir, fakat klomifen sitrat antiöstrojenik etkisine karşı gelip

10.gün FSH'i düşüremez şeklinde açıklanmaktadır(27). Bu bulgular ışığında masrafi azaltmak için yalnızca 10. gün FSH değerlerine bakılmasını önerenler olmasına rağmen 10. gün FSH değerleri normal olmasına karşı sadece 3. gün değerleri yüksek olan hastalarda olduğundan (28,29), her iki günkü değerde bakılması savunulmaktadır.

Klomifen sitrat challenge testinin prediktiv değeri çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (28,30,31). Bir çalışmada anormal testi olanlarda , kötü over cevabı nedeniyle, siklus iptali için prediktiv değer %85, gebe kalama durumu için % 100 olarak tespit edilmiştir (31). Loumage ve ark (28) klomifen sitrat challenge test sonuçlarını 3. ve 10. gün FSH değerlerini toplayarak değerlendirmişlerdir. Toplanmış FSH değeri 26 mlü/ml üzerinde ise gebelik oranı sıfır olarak bulunmuştur.

Klomifen sitrat challenge testinin, anormalleşmesi geç bir bulgudur. Oosite bağlı reproduktif potansiyelin azalması testin anormalleşmesinden daha önce olur. Bazı hastalarda rastladığımız gibi normal klomifen sitrat challenge teste rağmen azalmış reproduktive potansiyel buna bağlı olabilir(32).

Hoffman ve ark. yaptıkları bir çalışmada (33) ovarian rezervi taramada klomifen sitrat challenge testinin parametrelerine 10.gün progesteron tayinini eklemişlerdir. %20.6 kadında 10. gün progesteron değeri yüksek bulunmuş ve yüksek 10.gün progesteron değerleri ile azalmış over rezervi arasında iyi bir ilişki olduğu saptanmıştır. 10. gün progesteron değeri yüksek olanlarda klomifen sitrat challenge testi normal olsa bile düşük gebelik oranları elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada LH'nın over rezervini taramada belirticiliği saptanmamıştır. Yükselmiş 10. gün progesteron değeri azalmış gebelik potansiyeli ile ilgisi olduğu bilinen bir parametredir(26,27,29,31). Yüksek 10. gün progesteron değeri olanlar normal 10. gün progesteron değeri olanlara göre over hiper-

stimülasyonunda daha fazla HMG ampülüne ihtiyaç gösterdiği, düşük E2 piki oluşturduğu ve daha az matür follikül geliştirdiği tespit edilmiş olup, hiç gebelik gelişmemiştir.

İNHİBİN B değerlendirilmesi: Overlerden salgılanan inhibin B nin FSH salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. İlerleyen yaş ve azalan over rezervi ile paralel olarak İnhibin B seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. İnhibin B'nin siklusun farklı dönemlerindeki değerlerinin over rezervi yönünden bir marker olarak kullanılabilmesi ile ilgili birçok yayın vardır. FSH değerleriyle İnhibin B değerleri kombine değerlendirildiğinde over rezervini daha güvenli tahmin etmek mümkündür. İnhibin B düzeyi 45pg/ml ve altında olan olgularda gebelik oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir.

Seifer ve ark (34) 156 infertil kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada 3. gün FSH değerleri normal olan ancak İnhibin B seviyesi düşmüş kadınlarda over rezervinin ve over cevabının azaldığını göstermişlerdir. Bu yüzden 3. gün FSH değeri normal olduğu halde İnhibin B değerinin düşük bulunması over rezervinin azaldığının iyi bir göstergesidir.

Over rezervinin değerlendirilmesinde ultrasonografi:

Overlerin ultrasonografideki görüntüleri ile induksiyona verdikleri cevap arasında bağlantı olduğu görülmüştür. Özellikle over hacmi ve over içerisinde yer alan antral folliküllerin miktarı üzerinde durulmuştur. Over hacmi ve antral follikül sayısı arttıkça over rezervinin de arttığı düşünülmektedir.

Sharara ve ark (35) yaptıkları bir çalışmada yaş ile FSH değerleri arasında pozitif korelasyon, FSH değerleri ile antral follikül sayısı arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır. Over hacmi 3cm³'den küçük olanlarda, follikül sayısında azalma ve iptal edilen siklus oranlarında artma görmüşlerdir. Başka bir 108 hasta ile yapılan çalışmada(36) yaş 35'in üzerinde olduğunda artan yaşla birlikte follikül sayısında ve over hacminde azalma, FSH değerlerinde artma görülmüştür.

Syrap ve ark(37) gebelik başarı oranlarının

belirlenmesinde yaş, sigara içme alışkanlığı ve over hacminin, bazal FSH değerinden daha prognostik değeri olduğunu vurgulamışlardır.

Over biyopsisi ile yapılan overdeki follikül sayısı ve yoğunluğunun değerlendirildiği bir çalışmada da (38) follikül sayısı ve over hacminin yaşı ileri olanlarda azaldığı görülmüştür. Over rezervini taramanın hastaların prognozunu belirlemede değeri iyice belirtilmiştir(22,24,26,27,29,31,32). Normal bazal FSH ve Klomifen sitrat challenge testi olanlarda düşük reproduktive potansiyeli açıklamak zordur. Klomifen sitrat challenge testin 10.gününe eklenen progesteron tayini, normal test sonucu olanlardan %10.5'ünü anormal test sonuçlu gruba kaydırarak, testi normal olupta düşük reproduktif potansiyeli olanların oranını azaltacaktır.

Bazal E2 değerlendirilmesi: Rezerv tahmini de önemlidir, birincisi yüksek seviyeler hastanın follikül gelişmesinin daha ileri safhalarında olduğunu gösterecektir, follikül seçiminin ve rekrutmanın (recruitment) ilerlemiş evrelerinde olanlar ekzojen gonotropin tedavisi ile kurtarılabilen kümede daha az folliküle sahip olabilecektir. İkinci olarak yüksek E2 dolaşımdaki gonadotropinleri azaltacaktır. Son olarak perimenopozal dönemdeki kadınlarda folliküler faz kısalmı ve mensesin 3. gününde ileri folliküler gelişimleri vardır. Dolayısıyla yüksek bazal E2 hastanın menopoza yaklaştığını gösterir ve şansının azaldığının işareti sayılır. 3. gün E2 değeri 75 pg/ml geçince gebelik elde edilememistir. 45pg/ml üzerinde ise devam eden gebelik saptanmamıştır(39).

Antimüllerien hormon(AMH): Preantral ve küçük antral folliküllerin granüloza hücrelerinden salgılanır. Serumdaki düzeyi ölçülebilmektedir. Van Rooij ve ark (40) yaptıkları çalışmada over rezervi azalmış, IVF'de kötü cevaplı hastalarda serum AMH konsantrasyonlarında azalma görülmüştür. AMH seviyesi overin yaşlanmasını gösteren iyi bir belirteçtir.

Norfolk grubu son zamanlarda reproduktive potansiyeli tayin etmede bir test ileri

sürmüştür(40), GNRH-a stimülasyon testi (GAST) olarak adlandırılır. Test leuprolid asetat 1mg (sc) verildikten sonra siklusun 2. gününden 3. gününe kadar E2 değışikliklerinin tespitini içerir(41,42). Gebelik oranlarının test süresince artan E2 değerleri ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Pahalı olması testin kullanımını kısıtlamaktadır ayrıca değerini ispatlanması içinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Over rezervini taramak için endikasyonlar öyle özetlenebilir. 1 -35 yaşın üzerindeki kadınlar. 2- Açıklanamayan infertilitesi olan herhangi yaş grubundakiler. 3- Tek overii veya over operasyonu geçirmiş herhangi yaş grubundakiler 4- Gonadotropin stimülasyonuna kötü cevap veren herhangi yaş grubundakiler. Yükselmiş 3. gün FSH, E2 ve 10.gün FSH, P değerleri azalmış reproduktif potansiyelle yakından ilişkili olup , over rezervini taramak için kullanılmalıdır. Over rezervi taramasında prognozu kötü tespit edilen gruptaki hastalara tedavi ile düşük gebelik şanslarının olduğu açıklanmalıdır. Buna rağmen hasta tedavinin devamında ısrarlı ise tedavi yapılabilir. Ülkemizde oosit bağışısı yasal olarak mümkün olmadığından böyle bir şans hastalar için ortadan kalkmaktadır. Durum net olarak açıklanıp mevcut duruma adaptasyon veya evlat edinmeye hastalar yönlendirilerek, hastaların hekim hekim dolaşarak maddi ve manevi yıpranmaları önlenmelidir.

KAYNAKLAR:

1- SperofL., Glass RJFL, Kase NG. The ovary-embryology and development. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, fifth edition , Baltimore, Williams & Wilkins, 1994 , pp:93-107.
2- Moore KL. The beginning of human development. In; The developing Human, fourth edition, W.B. Saunders Company, 1988, pp: 13-38.
3- Fedration CECOS, Schwartz D, Mayaux JM. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparaus women with azoospermic husbands.

New Engi J Med 1982,306-404.

4- Virro MS, Shewchuk AB. Pregnancy outcomes in 242 conceptions after artificial insemination with donor sperm and effects of maternal age on the prognosis for succesful pregnancy, Am J Obstet Gynecol 1984,148-518.

5- Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Sctt RT Jr, Garrisi GJ, Hermann GE. Age related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo implantation , Fertil Steril 1994,61:97.

6- Navot D., Bergh PA, Williams MA., Garrisi GJ , Guzman I, Sandier B. Pooroosit quality rather than implantation failure as a cause of age related decline in female fertility. Lancet 1991; 53:13-20.

7- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Reversing the natural decline in human fertility: an extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. Jama 1992;268:1275-9.

8- Sauer MY, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. Lancet 1993;341:321-3.

9- Navot D., Bergh PA, Williams MA, , Garrisi GJ , Guzman I, Sandier B. An insight into early reproductive processes through the in vivo model of ovum donation. J Clin Endocrinol Metab 1991; 72:408-14.

10- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, E2 and progesteron in women with regular menstrual cycles. HumanReprod1988;7:851-5.

11- Rosenwaks S, Mausher SJ. Recruitments of fertilizable eggs. In Jones HW Jr, Jones GE, Hodgen DG, Rosenwaks S. editors. In vitro fertilization: Norfolk. Baltimore: Williams and Wilkins, 1986:30-52.

12-Ben-Rafeal S, Feldberg D. The poor responder patient in an in vitro fertilization- embryo transfer program. J Assist Reprod Genetics 1993; 10:118-20.

13-Muasher SJ. Contraversises in assisted reproduction : treatment of low responders. J

Assist Reprod Genetics 1993; 10:112-4.

14- Piette C, de Mouzon J, Bachelot A, Spira A. In vitro fertilization : influence of woman's age on pregnancy rates . Hum Reprod 1990; 5: 56-9.

15- Jacobs SL, Metzger DA, Dodson WC, Haney AF. Effect of age on response to human menopausal gonadotropin stimulation. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71: 1525-30.

16- Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis for LH, FSH, E2 and progesteron concentration during menstrual cycles of older women . J Clin Endocrinol Metab 1976;42:629-36.

17-Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of human menstrual cycle throughout the reproductive life. J Clin Invest 1975;55:699-706.

18- Adamopoulos DA, Loraine JA, Dove GA. Endocrinological studies in women approaching to menopause J Obstet Gynecol Br Commonw 1971;78:62-79.

19-Reyers FI, Winter JSD, Faiman C. Pituitary ovarian relationship preceding the menopause .1. A cross sectional study of serum FSH , LH, Prolactin, E2, and progesteron levels. Am J Obstet Gynecol 1977; 129: 557-64.

20-Lenton EA, Sexton L, Lee SJ, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout the reproductive life. Maturitas 1988; 10:35-43.

21-Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu H-C . The value of basal and /or stimulated serum gonadotropins levels in prediction of stimulation response and invitro fertilization outcome. Fertil Steril 1988; 50:298-337.

22-Scott RT, Oehninger S, Toner JP, Robinson S, Muasher SJ, Rosenvaks S. FSH levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1989; 51:651-54.

23-Hughes EG, Robertson DM, Handlesman DJ, Hayward S, Healy DL, de Kretser DM, Inhibin and estradiol responses to ovarian hyperstimulation effects of age and predictive value of invitro fertilization outcome. J Clin Endocrine! Metab 1990; 70:358-64.

24-Scott RT, Hermann GE, Oehninger S,

Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 FSH levels and its effects of stimulation quality in invitro fertilization. Fertil Steril 1990 54: 297; 302.

25-Khalifa E, Toner JP, Muasher SJ, Acosta AA. Significance of basal FSH levels in women with one ovary in a programme of invitro fertilization . Fertil Steril 1992;57:835-9.

26-Navot D, Rosenwaks S, Margalioth EJ. Prognostic assesment of female fecudity. Lancet. 1989; 2:645-7

27-Scott RT, Leonard! MR, Hofmann GE, Illions EH, Neal SN, Navot D. A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. Obstet Gynecol 1993; 82: 539-44.

28-Loumaye E, Billion JM, Mine JM, Psaiti I, Pensis M. Prediction of individual response to controlled ovarian hyperstimulation by means of clomiphene citrate challenge test. Fertil Steril 1990;53:295-310.

29-Nader S, Berkowitz AS. Use of hormonal response to clomiphene citrate as an endocrinological indicator of ovarian aging . Hum Reprod 1991; 6:931-3.

30- Tanbo D, Dale PO, Abyholm T, Stokke KT. FSH as prognostic indicator in clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin stimulated cycles for in vitro fertilization. Hum Reprod 1989;6:647-50.

31-Tanbo D, Dale PO, Ludne O, Norman N, Abyholm T. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation : a comparison of basal and clomiphene citrate stimulated FSH levels. Fertil Steril 1990; 53:295-301.

32-Pearlstone AC, Foumet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women age 40 and older :the importance of basal FSH level and chronologic age. Fertil Steril 1992;58:674-9.

33-Hofmann EG. Thie J, Scott RT, Navot D, Horowitz GM: Evalation reproductive performance of women with elevated day 10 progesteron levels during ovarian reserve screening. Fertil Steril 1995;63:979-83.

34- Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, Danforth DR. Women with declining ovarian reserve may

demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999;72(1):63-5.

35- Sharara FI, McClamrock HD. The effect of aging on ovarian volume measurements in infertile women. *Obstet Gynecol* 1999;94(1):57-60.

36- Erdem A, Erdem M, Biberoglu K, Hayit O, Arslan M, Gursoy R. Age-related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health. *J Reprod Med* 2002;47(10):835-9.

37- Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999;14(7):1752-6.

38- Lass A, Silye R, Abrams DC, Krausz T, Hovatta O, Margara R, Winston RM. Follicle density in ovarian biopsy of infertile women: a novel method to assess ovarian reserve. *Hum Reprod* 1997;12(5):1028-31.

39- Licciardi FL, Liu HC, Berkeley AS, Cholst I, Davis OK, Graf MJ, Grifo LA, Noyes NL, Rosenwaks Z. Day 3 E2 levels as prognosticators of pregnancy outcome in invitro fertilization, both alone and in conjunction with day 3 FSH levels, Abstract 141, 38th Annual meeting of society for gynecologic investigation, San Antonio, March 20-23, 1991.

40- Van Rooij IA, Broekmans FJ, Te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, Jong FH, Themmen AP. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17(12):3065-71

41- Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, Acosta AA, Muasher SJ. The gonadotropin releasing hormone agonist stimulation test - a sensitive predictor of performance in the flare up in vitro fertilization cycle. *Fertil Steril* 1991;56:711-7.

42- Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum E2 response to leuprolide acetate in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:288-94.

43- Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin releasing

hormone agonist and human gonadotropins : a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-5.

OVERİN ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Op.Dr.Gültekin Köse Op.Dr.Murat Api

Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Overin tek başına enfeksiyon hastalığı gerek tanı güçlüğü yönünden, gerekse overin lokalizasyonu nedeniyle tanımlanmamakla birlikte jinekoloji pratiğimizde sıkça rastlanan pelvik enflamatuar hastalık (PIH), ve bunun ileri bir formu olan tubo-ovarian apse tanımlamaları içerisinde yer almaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardaki artış, yaygın intrauterin araç kullanımı son yıllarda bu enfeksiyonların sıklığındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 2.5 milyon doktor vizi tinin ve yılda 150.000 cerrahi uygulamanın akut PIH ve komplikasyonları için yapıldığı rapor edilmiştir(1) .

PIH oluşan kadınlarda enfeksiyondan daha önemlisi bu hastalığa yakalanan her dört kadından birinde görülen uzun dönem sağlık sorunlarıdır. Bu sorunların başında infertilite, dış gebelik, tubo-ovarian apse, pyosalpinks, kronik pelvik ağrı ve pelvik adezyon hastalığı gelmektedir. PIH geçiren kadınların %20 'si infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır (2).

Tek bir PIH epizodu geçiren hastalarda dış gebelik oranı 7 ila 10 kat artmaktadır. Her iki risk hastalığın tekrarlanması ile daha da artar. Ayrıca hastalığın akut ve kronik olumsuz sağlık sorunlarının yanında ülkeye ve kişiye ciddi ekonomik yük getirdiği bilinmektedir. Bu denli önemli sonuçlar ve ciddi maliyetler oluşturan PIH'a karşı koruyucu önlemlerin artırılması ve erken tanı ve tedavi için gerekli hizmetlerin sağlanması zorunlu hale gelmiştir. Ancak günümüzde bile hem hastalığın tanı kriterleri açısından tam bir görüş birliğinin olmaması ve enfeksiyonun kültür alınabilecek bir mesafenin üzerinde olması hem de hastalığın Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, anaerobik ve fakültatif bakteriler ve genital mikoplazma gibi polimikrobial bir etken yelpazesi içermesi karmaşa ve yönetim güçlükleri ve

uygulama farklılıkları doğurmaktadır. Akut salpenjit oluşumunda daha önce geçirilmiş PIH, multipl seksüel partner, adölesan dönemi, ve rahim içi araç kullanımı gibi predispozan faktörler vardır (2,3).

PIH'da overin de enfeksiyona dahil olması nedeniyle her zaman salpenjit oluşumuna sekonder gelişir ve kliniğe tubo-ovaryan apse olarak yansır ki bu tablo genellikle bilateralite gösterir. Tipik klinik bulgular ise pelvik ağrı , ateş , vaginal akıntı, kanama ve üriner semptomlardır. (Tablo 1) Palpabl adneksial kitle görüntüleme teknikleri ile gösterilebileceği gibi laparoskopi ile de kolaylıkla tespit edilebilir. Hastaların yarısında akut enfeksiyöz atak hikayesi mevcut olması subklinik enfeksiyonların daha sıklıkla görüldüğünü göstermektedir.

Tablo 1: Pelvik enflamatuar hastalıkta semptomlar ve sıklığı (4)

Karın alt kadranda ağrı	% 94
Adneksiyal hassasiyet	% 92
Sedimentasyonda yükselme	% 76
Vaginal akıntıda artma	% 55
Ateş	% 41
Düzensiz kanama	% 36
Üriner şikayetler	% 19
Gastrointestinal yakınmalar	% 10

Gonore ve klamidya en sık izole edilen bakterilerdir (5). Doku hasarı bir kez oluştuktan sonra başlıca anaeroblar olmak üzere sekonder enfeksiyon ajanları ilk mikroorganizmaların yerini alır. Akut salpenjit tubal seroza ve ostialarda iltihabi eksuda ve fibrin oluşumuna neden olarak komşu pelvik organlarda adezyonlara yol açar. Salpenjitin eşlik etmediği izole ovarian apseler pek sık karşılaşılmayan lezyonlardır. Yaklaşık her vakada, yeni geçirilmiş jinekolojik operasyon, doğum veya RIA kullanımı gibi predispoze edici faktör bulunmaktadır(6). En sık izole edilen ajanlar ise E.coli ve Bacteroides suşlarıdır. PIH ile beraber görülen ovarian apselerin yavaş ve sinsice oluşumunun aksine, izole ovaryen apseler daha akut olarak ve genellikle karın ağrısı ile prezente

olurlar. Cerrahi müdahale gecikirse, rüptür kaçınılmazdır. Olası sekeller ise akut peritonit ve pelvik apesidir. Ayrıca diğer bir klinik risk, hastanın daha önceden varolan kistin sekonder enfeksiyonudur. Matür kistik teratomların yaklaşık %1'inin genellikle koliformlar tarafından olmak üzere enfekte oldukları bilinmektedir. Endometriotik kistlerin de sekonder süpüratif enflamasyona yatkın oldukları bilinmelidir.

Patolojik olarak bakıldığında overlerin patojen bakteri enfeksiyonuna direnç gösterdiği gözlenir. PIH'da genellikle peri-ooforit gelişiminin ardından tuboovaryan kitle oluşumu ile enfeksiyonu lokalize etmeye çalışılır. Ancak, tekrarlayan veya ciddi PIH ise over parankiminde enfeksiyon oluşumuna yol açarak akut diffuz ooforite eden olabilir. Apse oluşumu da bunu takip ederek ovaryan parankimin kalıcı kaybına yol açabilir. Kronik PIH da ise kistik foliküler, foliküler veya korpus luteum kistlerinin sayısında artış görülürken, folikül büyümesini veya yumurtlama foksionunu etkilemediği görülmüştür. Ayrıca kronik veya tekrarlayan PIH'da sklerotik overyan değişiklikler de tarif edilmiştir. Nadiren de olsa kronik over apsesi solid tümör benzeri kitle oluşumuna, ovarian ksantogranülom, ksangranülatöz ooforit veya enflamatuar psödotümör oluşumu ile sonuçlanabilir.

TANI

Obstetri ve Jinekolojide Enfeksiyöz hastalıklar topluluğu PIH teşhisi için gerekli kriterleri tablo 2 de gösterildiği şekilde bildirmişlerdir.

Tablo2: PIH tanı kriterleri (7)

Üç koşul mutlaka sağlanmalı
1.Rebound eşlik etsin veya etmesin, alt karın ağrısı hikayesi ve alt karın bölgesinde hassasiyet
2. Servikal hareketlerde hassasiyet
3.Adneksial hassasiyet
Aşağıdaki koşullardan da en az biri olmalı
1.Vücut ısısı>38°C
2.Lökosit>10.000/mm ³
3.Kuldüsentez mayinde lökosit ve bakteri içeren periton sıvısı
4.Pelvik muayene veya sonografi ile tespit edilen enflamatuar kitle
5. Eritrosit sedimentasyon hızında artma
6.Endoserviksten alınan spesmenin gram boyamasında gram negatif intraselüler diplokokların (N.Gonore) veya monoclonal antikorlar ile C.tröchomatis tespiti
7.Endoservikal akıntının gram boyamasında 100'lük büyütmeye 5'ten fazla lökositin görülmesi

Ayrıca tanı aşamasında standardizasyonun sağlanabilmesi için PIH'ın ciddiyetini derecelendirecek sistemler geliştirilmiştir. Tablo 3 klinikte kullanılan bir derecelendirme sistemini göstermektedir (8).

Tablo 3: PIH derecelendirme sistemi

Klinik sistem
Grade1: Hastalık adnekslerde sınırlı
Grade 2: PIH enflamatuar bir kitle ile komplike olmuş
Grade 3: Rüptüre tubo-ovaryan apse
Operatif sistem
Hafif: Adnekslerde eritem ve ödem
Orta: Fallop tüplerinden pürülan eksüdayon
Ağır: Pvosalpenks, enflamatuar kompleks veya tubo-ovaryan apse

PIH tanısı görüldüğü gibi klinik kriterler ve sistemler ile konulabilmektedir. Ancak kesin tanı için altın standart tekniğin laparoskopi olduğu düşünülmektedir. Komplikasyon oranı %4 den az olup; hem teşhis için pelvisin görüntülenmesini sağlar. Hemde direkt kültür için fallop tüplerine ulaşılmasını sağlar. PIH ın ayırıcı tanısında apandisit, rüptüre kist, ektopik gebelik ve endometriozis bulunmaktadır. PIH ın teşhisinde şüphede kalındığı durumlarda sayılan diğer cerrahi nedenleri ekarte etmek amacıyla laparoskopini kullanılması yardımcı olabilmektedir.

ETYOLOJİ

N.Gonore

Endoservikal kültürlerin kullanıldığı çalışmalar, PIH'lı kadınların %33-81 inde N.Gonore izole etmiştir. Ancak tubal kültürlerden ise N.Gonore izolasyon oranı daha düşük bulunmuştur (%6-70). Bu veriler de servikal floranın PIH da karşılaşılan tubal mikrobiyolojiyi tam yansıtmadığını göstermektedir (5). Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunda PIH' ın polimikrobial orjinli bir hastalık olduğunu ortaya çıkarmıştır. N.Gonore PIH lı kadınların %70 inin fallop tüplerinden klinik enfeksiyonun ilk 24 saati izole edilebilirken, zaman geçtikçe bu oran azalır ve 48 saat sonra kültürlerin yalnız %19 unda bulunabilir. N.Gonore azaldıkça anaeroplara sayısı hızla artar.

PIH patogeneğinde N.Gonorenin üst genital taraktusa menstrüasyona yakın bir zamanda

veya menstrüasyon zamanında lokal savunma mekanizmaları kırıldığında geçerek direk olarak adnekslere yayıldığı teorisi en geniş kabul gören teori olmuştur. Zaten PIH kadınların %66-75 inde menstrüasyonun sonunda veya hemen bitimini takiben gelişmektedir.

C.Trachomatis

Onbeş serotipi bulunan C.trochomatis'in 8 serotipinin (D-K) akut salpenjite yol açtığı bilinmektedir. Alt genital traktüsünde N.Gonore izole edilen kadınların %60'ında C.trachomatis bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca batı toplumunda en sık görülen cinsel yolla bulaşan mikroorganizma olduğu gösterilmiştir. C.trachomatis akut salpenjitin patogeneğinde önemli rol oynamakta tubal hasara yol açarak infertiliteye sebep olmaktadır. Ancak tubal hasardaki ciddi tablo klinik prezentasyona yansımamakta , hastalık neredeyse asemptomatik geçirilmektedir (9,10).

M.Hominis

Akut salpenjit olan kadınların büyük bir bölümünde M.hominis'e karşı antikor geliştiği ve kadınların tubal ve peritoneal sıvı kültürlerinden izole edildiği tespit edilmiştir.

Fakültatif Anaerob Bakteriler

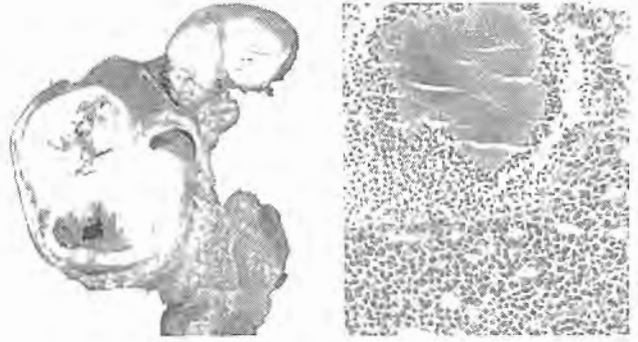
Bu bakteriler PIH tanısı alan kadınların fallop tüpleri ve cul-de-sac kültürlerinde sıklıkla izole edilmiştir. En sık karşılaşılanlar: peptostreptokoklar, peptokoklar, bacteroides suşları, prevotella suşları, E.coli, G.vaginalis, ve fakültatif streptokoklardır. Bu bakteriler alt genital traktüste sıklıkla rastlansalar da , ilk ve direkt patojenler mi yoksa N.gonore veya C.tachomatis tarafından yapılacak öncü bir hasara gereksinim duyup duymadıkları bilinmemektedir. Anaeroplara ile ilgili diğer bir sorun ise β -laktamaz üretmeleri ve bu nedenle penisilin, ampicilin ve I.kuşak sefalosporinlere direnç göster-

meleridir. Ayrıca B.fragilis'in insan fallop tüpü organ kültüründe N.gonoreden daha destrüktif olduğu gösterilmiştir.

Aktinomikoz

Pelvik aktinomiçes enfeksiyonu nadir olup sıklıkla RIA kullanımının bir komplikasyonu olarak prezente olur. (resim 1,2) Ancak RIA kullanımı ile ilişkili PIH vakalarının çoğunda aktinomiçes enfeksiyonu yoktur. Enfeksiyonun daha çok 3 yıl veya daha uzun süredir. RIA'ı olanlarda ve bakırdan çok plastik RIA kullananlarda olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon sonrası infertilite oluşma şansı ise oldukça yüksektir.

Resim 1,2: Aktinomiçes enfeksiyonu ve sülfür granüllerinin histopatolojik görünümü



KOMPLİKASYONLAR

Tubo-ovaryan apse (TOA)

Hospitalize edilen PIH lı kadınların %34'ünde TOA gelişir. (Resim 3) Yirmibeş yıl öncesine kadar TOA'nin kabul edilen tedavisi TAH ve BSO olmuştur. Ancak PIH ve TOA'nin en sık görüldüğü grup genç ve doğurganlık çağındaki kadınlardır. Modern antibiyotiklerin geliştirilmesi TOA'de medikal tedaviyi cerrahiye bir alternatif olarak öngörmektedir. TOA'de N.gonore, C.trachomatis, ve mycoplasma nadiren bulunduğu için kullanılan antibiyotikler fakültatif ve anaerobik organizmaları, aerop ve anaerob gram pozitif ve negatif koklar ve çomakları kapsamalıdır. Daha çok aerop streptokoklara, peptostreptokoklara, peptokoklara, E.coli ve Bacteroides suşlarına (B.bivius, B.disiens, B.fragilis) karşı etkili ajanlar tercih edilir.

Çalışmalar metranidazol, sefoksitin ve klindamisin apseye bir kez penetre olduklarında aktif kaldıklarını göstermiştir.

Cerrahi tedavi uygun antibiotik tedavisine 72 saat içerisinde yanıt veremeyen veya TOA'nın ruptüre olduğu hastalara uygulanmalıdır (11). Apseler çoğunlukla unilateral olup etkilenen kadınlar fertilitenin korunması amacıyla konservatif tedavi için ideal adaylardır. Ancak unilateral TOA'nın tedavisinde optimal cerrahi işlemin unilateral adnektomi, basit laparoskopik drenaj veya perkutanöz drenaj olup olmadığı tartışmalıdır.

Resim 3: Tubo-ovaryan apse

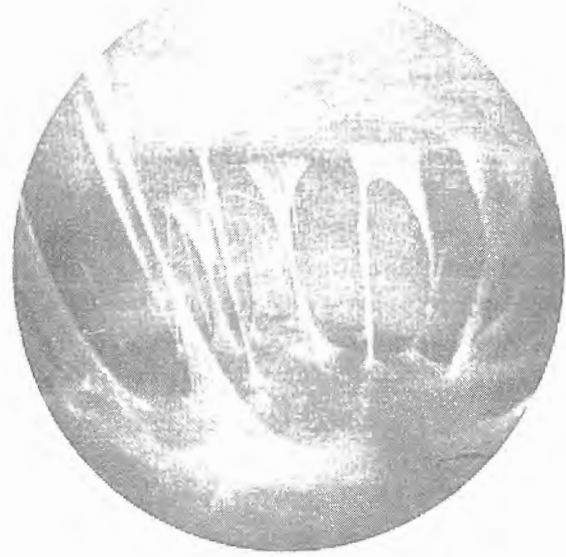


FITZ-HUGH-CURTIS SENDROMU

Enfeksiyöz perihepatit olarak bilinen bu sendrom karaciğer yüzeyi ile ön batın duvarı veya diafram arasında oluşan lokalize enflamasyondur (resim 4). PIH'lı kadınların %15-30 unda olduğu tahmin edilir. Akut fazdaki ağrı keskin pleuritik bir ağrı olup sağ üst kardan sağ omuza kadar yansır. Sıklıkla koleüstitle karıştırılmasının nedeni akut salpen-

jit semptom ve bulgularının hafif olması veya hiç olmamasıdır. Enflamasyon söndükten sonra karaciğer yüzeyi ve ön abdominal duvar arasında dens adezyonlar oluşur.

Resim 4: Figz-Hugh-Curtis sendromu



Günümüze kadar Figz-Hugh-Curtis sendromunun N.gonore enfeksiyonunun bir sekeli olduğu düşünülmekteydi. Ancak, Muller-Schoop isimli araştırmacının çalışmasında C.trachomatis'in Figz-Hugh-Curtis sendromunun asıl sebebi olduğu ortaya çıkarılmıştır (12). Enfeksiyonun karaciğer yüzeyine yayılma patogenezi ise iki simutan yolla olmaktadır ki bu yollar direkt ve lenfatik yollardır.

TEDAVİ

Enfeksiyonun erken dönemlerinde tedavi edilen kadınlar tubal patenslerinin korunması için daha iyi şansa sahiptirler. Yeni kuşak antibiotiklerin salpenjit, apse oluşumu, infertilite gibi sekelleri ve cerrahiye girişim gereksinimini azalttığı bildirilse de önerilen tedaviyi alan kadınların büyük bir bölümünde major komplikasyonlar ve sekeller hala görülmektedir. PIH'ın tedavisinde birçok antimikrobial rejim denemiş ve bunların yetersizliğinin fark edilmesi üzerine Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) akut salpenjitin tedavisi için bir rehber oluşturmuştur (Tablo 4).

Tablo 5'de akut PIH hastalarının hospitalizasyon kriterleri görülmektedir. Uygulanan bu tedavilerin PIH'da komplikasyonları ve uzun dönem sekelleri önleyip önleyemediği halen net olarak anlaşılamamıştır. PIH olan hastaların %70-75'i ayaktan tedavi edilmiş ancak ayaktan tedavinin yüksek başarısızlık oranı PIH hospitalizasyon kriterlerinin genişletilmesine sebep olmuştur.

Tablo 4: 1993 CDC cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberi (13)

Ayaktan tedavi
Rejim A
Ofloksasin 400 mg oral günde 2 kez 14 gün ve Klindamisin 450 mg oral günde 2 kez 14 gün veya metranidazol 500 mg oral günde 2 kez
Rejim B
Sefoksitin 2 gr IM ve probenesid 1 gr oral eş zamanlı veya Seftiakson 200 mg IM veya diğer bir 3. kuşak sefalosporin ve doksisisiklin 100 mg oral günde 2 kez 14 gün
Hastanede yatarak tedavi
Rejim A
Sefoksitin 2 gr IV her 6 saatte günde 4 kez veya sefotetan 2 gr IV günde 2 kez ve doksisisiklin 100 mg oral veya IV günde 2 kez
Rejim B
Klindamisin 900 mg IV günde 3 kez gentamisin IV veya IM yükleme dozu 2mg/kg ve idame dozu 1,5 mg/kg günde 3 kez
Bu sayılan rejimlerin tümü hastada klinik düzelmeyi takiben en az 48 saat daha devam edilir. Ardından hastaya doksisisiklin 100 mg oral 2x1 (Rejim A veya B ile tedavi edildiyse) veya klindamisin (Rejim B ile tedavi edildiyse) 14 gün boyunca verilir.

Tablo 5: PIH da hospitalizasyon kriterleri.

Pelvik apse veya TOA varlığı
Eş zamanlı gebelik
Vücut ısısı > 38°C
Oral tedaviye engel olacak bulantı ve kusma
Adelösan dönemi
RIA kullanımı
Ayaktan tedaviye 48 saat içinde yanıt alınmaması
Oral tedaviye komplians sağlanamaması
Üst abdominal bulguların varlığı (rebound)

OVER ENFEKSİYONLARI VE ONKOGENEZ

Kadın hastalıkları ve doğum hekimliği pratiğinde enfeksiyonların over üzerindeki olumsuz etkileri bilinmektedir. Ancak enfeksiyonların olumlu etkileri hakkında oldukça sınırlı bilgi ve tecrübe mevcuttur.

M. D. Anderson kanser merkezinde yapılan çalışmada adenovirus vektör olarak kullanılarak over kanser hücre dizisine wild-type p16(INK4a), p21(WAF1/Cip-1), p53 gibi apoptoz indükleyen ve büyüme engelleyen genler transfekte edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda çalışılan over kanser hücre dizisinde hücre gelişmesi p16, p21, p53 transfeksiyonundan sonra inhibe

olmuştur (14). Bir tümör supresor gen olan p53 homozigot defektif hücre modellerine adenovirus aracılığı ile p53 gen transferi yapılmış ve kendi oluşturdukları karsinomatosis peritonei modellerinde transferden 24 saat sonra p53 geni gözlenmiş ve 14 gün izlenebilmiş ; cisplatin tedavisinin sensitivitesini ve sürviyi arttırmıştır (15). İnsan over kanseri hücrelerinde adenovirus ile transfer edilen p16 geninin taxanlara ve vinka alkaloidlerine karşı sensitiviteyi değiştirdiğini göstermişlerdir (16). Bazı virüsler ise spesifik olarak kanser hücrelerinde üreyerek hücrenin tahrip olmasına sebep olur ki bu olaya onkolitik etki denmektedir. Reovirus ile enfekte olan over ve kolon kanseri hücrelerinde ışık mikroskopunda sitopatik etki gözlemlenmiş ve virusun replikasyonu sırasında RAS sinyalini kullandığını tespit etmişlerdir. İnsan over kanseri tümör dokusu inoküle edilen hayvan xenograft modelinde reovirus canlı verilen grupta, UV-inaktive reovirus verilen gruba göre survinin daha uzun olduğu ve ascites oluşturan tümör formasyonunun oluşmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgular insan over ve kolon kanserinde reovirus tedavisinin gelecekte kullanılabileceği yönündedir (17).

Kemoterapötik rezistansla ilgili olduğu bilinen aktivatör protein 1 (AP-1) transkripsiyon faktörü , AdA-FOS adı verilen ve adenovirus ile taşınan bir DNA dominant negatif faktör kullanılarak inhibe edilmiştir. AdA-FOS terapisi alan kanser hücrelerinde ilaç rezistansının daha az olduğu , lethal olmayan daha düşük dozlarda da tedavi sağlandığı görülmüştür (18).

Over yüzeyinde coxsackievirus ve adenovirus yapışabilmesi için ilgili virüslere ait reseptörlerin (CAR) genetik olarak deforme olmuş kanser hücrelerinde bulunmadığı durumda vektör olarak kullanılacak adenovirusün over kanser hücrelerine yapışamayacağını bildirmişlerdir. Bu nedenle geçici CAR transfeksiyonu over kanser hücrelerinde adenovirus sensitivitesini dramatik şekilde arttırmak-

tadır. Sonuç olarak insan over kanserinde adenovirus vektörü ile yapılacak gen tedavisinde CAR geni geçici transfeksiyonu faydalı görünmektedir

(19). Over kanseri hücreleri gibi Rb/p16 yolu bozuk hücrelerde Ad5-Delta 24RGD adenovirusu ile replikasyon ve onkolitik etki oluşmaktadır. Bu adenovirus içerdiği integrine bağlı RGD-4C motifi ile hücrelere reseptörden (CAR) bağımsız bağlanabilmektedir. Ortotopik murin modelinde over kanseri intraperitoneal taşıyan hayvanlar Ad5-Delta 24RGD i.p. verilen grupta tümör eradike edilirken verilmeyen grupta anlamlı düzeyde ölüm gerçekleşmiştir (20).

Sonuç olarak over kanseri hastalarında gen tedavisi için vektör olarak bazı virüsler kullanılmakta ve gerekli gen overe bu infeksiyon oluşturularak taşınmaktadır. Ancak bu konuda daha geniş sayılarda ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sweet RL. Pelvic inflammatory disease and infertility in women. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:199.
2. Westrom L. Incidence, prevalence and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;38:880.
3. Eschenbach DA. Epidemiology and diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 1980;55:142.
4. Jacobson L, Westrom L. Objectivized diagnosis of acute pelvic inflammatory disease: Diagnostic and prognostic value of routine laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;105:1088.
5. Chow AW, Malkasian KL, Marshall JR, et al. The bacteriology of acute pelvic inflammatory disease *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:876.
6. Kaufman DW, Shapiro S, Rosenberg L, et al. Intrauterine contraceptive device use and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:159.
7. Hager WD, Eschenbach DA, Spence MR, Sweet RL. Criteria for diagnosis and grading of salpingitis. *Obstet Gynecol* 1983;61:113.
8. Lehtenen M, Laine S, Heinonen PK, et al. Serum C reactive protein determination in acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:154-8.
9. Sweet RL, Schachter J, Landers DV. Chlamydial infections in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1983;26:143.
10. Ficicioglu C, Api M. Chlamydial serology and histerosalpingography in predicting tubal disease in infertility patients. *Acta Eur Fertil* 1995 May-Jun;26(3):109-12.
11. Landers DV, Sweet RL. Current trends in the diagnosis and the treatment of tubu-ovarian abscess. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1098.
12. Muller-Schoop JW, Wank SP, Munzinger J, et al. Chlamydia trachomatis as possible cause of peritonitis and perihepatitis in young women. *Br Med J* 1978;1:1022.
13. Centers for Disease control. 1989 STT treatment guidelines. *MMWR* 1993.
14. Ramirez PT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Ramondetta LM, Fightmaster D, Wharton JT, Wolf JK. Expression of cell-cycle mediators in ovarian cancer cells after transfection with p16(INK4a), p21(WAF1/Cip-1), and p53. *Gynecol Oncol* 2001 Dec;83(3):543-8
15. Kigawa J, Sato S, Shimada M, Kanamori Y, Itamochi H, Terakawa N. Effect of p53 gene transfer and cisplatin in a peritonitis carcinomatos model with p53-deficient ovarian cancer cells. *Gynecol Oncol* 2002 Feb;84(2):210-5
16. Kawakami Y, Hama S, Hiura M, Nogawa T, Chiba T, Yokoyama T, Takashima S, Tajiri H, Eguchi K, Nagai N, Shigemasa K, Ohama K, Kurisu K, Heike Y. Adenovirus-mediated p16 gene transfer changes the sensitivity to taxanes and Vinca alkaloids of human ovarian cancer cells. *Anticancer Res*. 2001 Jul-Aug;21(4A):2537-45.
17. Hirasawa K, Nishikawa SG, Norman KL, Alain T, Kossakowska A, Lee PW. Oncolytic reovirus against ovarian and colon cancer. *Cancer Res*. 2002 Mar 15;62(6):1696-701.

18. Bonovich M, Olive M, Reed E, O'Connell B, Vinson C. Adenoviral delivery of A-FOS, an AP-1 dominant negative, selectively inhibits drug resistance in two human cancer cell lines. *Cancer Gene Ther.* 2002 Jan;9(1):62-70.

19. Kim JS, Lee SH, Cho YS, Choi JJ, Kim YH, Lee JH. Enhancement of the adenoviral sensitivity of human ovarian cancer cells by transient expression of coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR). *Gynecol Oncol.* 2002 May;85(2):260-5.

20. Bauerschmitz GJ, Lam JT, Kanerva A, Suzuki K, Nettelbeck DM, Dmitriev I, Krasnykh V, Mikheeva GV, Barnes MN, Alvarez RD, Dall P, Alemany R, Curiel DT, Hemminki A. Treatment of ovarian cancer with a tropism modified oncolytic adenovirus. *Cancer Res.* 2002 Mar 1;62(5):1266-70.

BENİGN NEOPLASTİK OVER TÜMÖRLERİ

Prof.Dr.Yusuf Ziya YERGÖK

Gata Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. İst.

Benign neoplastik over tümörleri, overin sık görülen tümörleri arasında yer alırlar ve çöломik epitel kökenliler, seks-kord stromal kökenliler ve germ hücreli tümörler ana başlıkları altında toplanabilirler (Tablo-1).

Tablo-1: Benign Neoplastik Over Tümörleri

A. Çöломik epitel kökenliler

- Seroz kistadenoma
- Müsinöz kistadenoma
- Mikst yapıda olanlar
- Endometrioid tümörler
- Berrak hücreli tümörler
- Transizyonel hücreli tümörler

B. Seks-kord stromal kökenliler

- Fibroma
- Tekoma
- Lipid hücreli tümörler
- Sertoli-Leydig hücreli tümörler
- İyi diferansiye
- Orta derecede diferansiye
- Sarkomatoid varyant
- Heterolog eleman içerenler

(müsinöz gland, kartilaj, iskelet kası gibi)

C. Germ hücreli tümörler

- Matür kistik teratom
- Embryonal teratom (benign, malign olabilir)
- İmmatür teratom (malign şekli daha sık olarak görülür)
- Gonadoblastoma

SERÖZ KİSTADENOMA

Overin benign neoplastik tümörleri arasında yer alan bu tümörler tek veya multipl lokülasyonlar şeklinde olabilmektedirler. Over tümörlerinin yaklaşık %25 ile 40'ını oluştururlar. Seröz kistadenomalar kistik, papiller ve adenofibromatöz olmak üzere 3 tiptedir. Bu tip tümörler her yaşta görülebilirler, özellikle 35-41 yaş arası en sıktır. Bu tümörlere bağlı başlıca komplikasyonlar torsiyon, rüptür, infeksiyon ve malign

dejeneresanstır, yaklaşık %25 oranında görülürler. Patolojik değerlendirmede olguların sıklıkla alçak sıralı kolumnar epitelle döşeli olduğu, bazen de silialı olup tuba epiteline benzediği gözlenmektedir. İçerdiği sıvı akıcı veya visköz yapıda olabilir. Kist cidarı içine uzanmış papiller çıkıntılar sıkça görülür veya kompleks yapıda da olabilmektedirler.

Olguların yaklaşık %10'u bilateralidir. Sıklıkla, psammom cisimleri denilen ince, yuvarlak ve lamine kalsifiye yapılar görülür. Bazen belirgin olarak fibroz-stromal komponent içeren papiller veya kistik tümörler şeklinde karşımıza çıkarlar ve bu tip tümörlere papiller adenofibrom veya kistadenofibrom denilir.

MÜSİNÖZ TÜMÖRLER

Genellikle büyüktürler, 150 kg'ı geçen ağırlıkta olgular bildirilmiştir. Müsinöz tümörler her yaşta görülmekle birlikte 36-45 yaş arası görülme sıklığı en yüksektir. Başlıca komplikasyonlar torsiyon, rüptür, infeksiyon ve malign dejeneresanstır, bunların görülme sıklığı da yaklaşık olarak %5-10'dur.

Müsinöz tümörlerde bilateral olma anlamlı değildir. Tümör makroskopisi uni-multi-loküler yapıda olma özelliği gösterir. Yuvarlak veya ovoid şekilde olup yumuşak kapsülleri vardır. Makroskopik olarak translusan görünümde olup açık veya koyu gri renktedirler. Tümörün iç kısmı genellikle çok sayıda septa ile ayrılmıştır ve berrak, visköz yapıda sıvı içerir. Bu tip tümörlerde papiller yapı nadirdir. Kistin iç yüzünü uzun kolumnar epitel döşer, soluk renkte boyanır nukleus bazal polde yer almaktadır. Belirgin müsin vakuelleri vardır ve bu yapı endoservikal mukozayı andırır. Tümörün epitel yapısı sıklıkla intestinal epitele benzer. Olguların %20-60'ında

Goblet, argentaffin, argyrophil ve Paneth hücreleri bulunabilir. Müsinöz intestinal tümör, bazen Zollinger-Ellison sendromuna sebep olabilecek boyutlarda gastrin salgılayabilir.

Müsinöz tümörlerin %5'i kistik teratomlarla ilişkilidir veya germ hücre kökenli olup intestinal mukozanın metaplazisi zemininden gelişebilirler. Tümörlerin çoğunda endometrioid veya seröz elemanlar da mevcut olabilir. Çok nadiren epitelin müsinöz transformasyonu sonucu Brenner tümöründen de gelişebilir.

PSEUDOMİKSOMA PERİTONEİ

Overin müsinöz tümörlerinin rüptüre olarak karın boşluğuna dökülmesi sonucu periton yüzeyini döşeyen epitelin, müsin sekrete eden epitele dönüşmesi ile ortaya çıkar. Periton epatelindeki değişime bağlı olarak ortaya çıkan müsin sekresyonu sonucu karın boşluğunda aşırı miktarda jelatinöz materyal birikimi olur (Werth tümörü).

Nadir görülürler, hastane başvurularının %0.001'ini oluştururlar. Olguların çoğu 50-70 yaşlar arasındadır, seyrek olarak genç yaş grubundaki kadınlarda, çok nadiren de çocuklarda görülür. Tedavisi cerrahidir, ancak epitel yapısını değiştirmek mümkün olmadığı için tekrar birikim ve nüks kaçınılmazdır. Adjuvan tedavilerin pek efektif olmadığı gözlenmiştir. Destekleyici tedavi ve gerektiğinde reoperasyon en makul yaklaşımdır.

ENDOMETRİOİD TÜMÖRLER

Benign, borderline ve malign olabilmektedir. Benign olanlar overdeki kistik endometriozis olarak tanımlanmaktadır.

BERRAK HÜCRELİ TÜMÖRLER

Bu tümörler genellikle solid ve kistik komponentler içerirler. Kist çoğunlukla unilokülerdir. Kahverengi sıvı içeriği ve solid

alanlardan lümeneye doğru nodüler çıkıntılar mevcuttur. Olguların %10'dan azı bilateraldir. Adenofibrom olarak adlandırılan benign ve borderline tümörler çok seyrekdir. Endometriozisle ilişkisi genel over kanserlerindeki ilişkiden 6 kat fazladır. Over, endometrium, serviks ve vaginanın berrak hücreli tümörleri endometrioid tümörler gibi müllerien kökenlidir. Bu sebeple berrak hücreli tümörlerin endometriozisten kaynaklandığı bilinmektedir.

TRANSİZYONEL HÜCRELİ TÜMÖRLER

Bu tip tümörler genellikle iki tiptedir, Brenner tümörleri ve overin yüzey epitel kökenli tümörleri. Brenner tümörleri tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluştururlar ve %2'den azı borderline veya maligndir. Bu tip tümörler çoğunlukla küçük ve soliddir, %10-25'i müsinöz bir kistadenom duvarında nodül şeklinde oluşmaktadır. Makroskopik olarak fibromlara benzerler.

BRENNER TÜMÖRLERİ

Mikroskopide belirgin hiperplastik fibromatöz matriks ve arada epiteloid hücre adacıkları mevcuttur. Büyük büyütmelerde epiteloid hücre adacıkları kahve çekirdeğine benzer. Bu tümörlerde santral kistik dejenerasyon sık görülür ve yapıları foliküle benzer.

Eskiden Brenner tümörlerinin Walhard hücre artıklarından geliştiğine inanılırdı. Ancak günümüzde over yüzey epiteli, rete ovarii ve ovaryal stroma gibi birçok farklı yapılardan geliştiği anlaşılmıştır. Endokrinolojik olarak inert kabul edilseler de son yıllardaki bazı çalışmalarda postmenopozal endometrial hiperplazinin bu tümör tarafından salgılanan östrojen etkisine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Yeni birkaç çalışmada Brenner tümörünün virilizme birlikteliği de gösterilmiştir.

MİKST TÜMÖRLER

Yüzey epitel kökenli bu tip tümörlere birçok farklı yapı da eşlik edebilmektedir. İki veya daha fazla komponent belirgin olmadığı sürece tümör en belirgin hücre tipine göre sınıflandırılır.

FİBROMALAR

Endokrin aktivite göstermeyen fibröz tümörlerdir. Tüm over tümörlerinin %6'sını oluştururlar. Bazen kortekste küçük bir nodül şeklinde, bazen de bütün pelvisi ve alt abdomeni dolduracak boyutlarda olabilmektedir. Yapı olarak myomlara benzerler, serttirler bu sebeple myomlarla karıştırılabilirler.

Kesit yüzeyleri gri-beyaz renkte ve serttir, ancak büyük tümörlerde kistik dejenerasyon alanları da görülebilir. Mikroskopide iğsi yapılar görülür. Yoğun kollajenize fibröz doku monoton bir görünüm oluşturur, bazen kalsifiye alanlarla bölünürler. Özellikle büyük tümörlerde hyalinizasyon sıktır, yağ boyaması yapıldığında teka hücreleri de görülebilir. Hafif mitotik aktivite (10 HPF'de $3 < MF$) veya hafif ile orta derecede nükleer atipi gösteren sellüler fibromlar, yapışık olmadığı veya rüptüre olmağı sürece hemen her zaman benignidir.

MEIGS SENDROMU

Oldukça seyrek görülür, asit, hidrotoraks ve over tümörü (fibrom) ile oluşan bir sendromdur. Geçmişte fibroma özgü bir sendrom sanılırken Brenner ve Krukenberg gibi tümörlerde de ortaya çıktığı görülmüştür. Cerrahi olarak tümör çıkarılınca tüm klinik semptomlar geriler.

TEKOMALAR

Seyrek görülen over tümörlerindedir. Olguların %3'ü bilateraldir ve östrojenik manifestasyonlarla birlikte, %80'i postmenopozal dönemde görülür. Tipik olarak sarı renkte ve solid yapıdadır, ortalama boyutları 7 cm civarındadır.

Mikroskopik olarak yuvarlak, büyük hücreler şeklindedir, sitoplazmada vakuoller bulunur ve lipid içerirler. Nükleusları yuvarlaktır ve belirgin atipi yoktur. Hyalen plaklar sıklıkla görülür, teka hücre yığınlarını ayıran fibroz yapılar mevcuttur. Arada fokal kalsifikasyonlar görülebilir.

Luteinize tekomalara görünüm olarak fibromlara benzer. Genellikle östrojenik olsalar da olguların yarıya yakınında androjenik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Sklerozan stromal tümörler daha genç yaş gruplarında ortaya çıkan farklı yapıda tümörlerdir ve olguların %80'i 30 yaş altındadır. Vakuolize lutein hücrelerin mevcudiyeti sebebi ile Krukenberg tümörü ile karışabilir.

SERTOLİ-LEYDİĞ HÜCRELİ TÜMÖRLER

Bu tip tümörler tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte doğurgan çağlarda insidens en yüksektir (ortalama 25 yaş). Olguların %3'ü bilateraldir. Genellikle androjen salgılayıp maskulinizasyon bulgularına yol açsalar da çoğu fonksiyonel değildir, bazen östrojenik etkiler de görülebilir.

Histolojik olarak 5 tipte yapı görülür; iyi diferansiye tümörler, orta decede diferansiye tümörler, sarkomatoid varyant, heterelog eleman içeren tip, retiform Sertoli-Leydig hücreli tümörler. İyi diferansiye tümörlerin yarısı, orta derecede diferansiye tümörlerin dörtte üçü ve sarkomatoid tümörlerin hepsi androjeniktir. Pür Sertoli hücreli tümörler sıklıkla gençlerde ve çocuklarda ortaya çıkarlar. Bu tip tümörler klinik olarak izoseksüel puberte prekoks ve daha az oranda virilizasyona yol açarlar. Sertoli-Leydig hücreli tümörlerin hemen hepsi benignidir.

GYNANDROBLASTOMA

Nadir görülen tümörlerdir. Granuloza-teka hücreleri ve Sertoli-Leydig hücreleri içerirler. Hormonal fonksiyonu olanlarda androjenik etki hakimdir. Çoğu benign özelliktedir.

LİPİD (STEROİD) HÜCRELİ TÜMÖRLER

Açık sarı veya kahverengi sarı-renkte nodüller şeklinde görülürler. Genellikle üç tiptedirler; stromal luteomalar, hilum hücreli tümörler ve diğer şekilde tanımlanamayanlar (not otherwise specified-NOS).

Hücreler büyük, yuvarlak ve polihedral şekildedir. Lutein hücrelere, Leydig hücrelerine ve adrenokortikal hücrelere benzerler. Ultrastrüktürel yapı ovaryal stromal orijindir. Sitoplazmik organeller steroid salgılayan hücrelere benzerler. Stromal luteomalar ovaryan stromada yerleşiktir. Reinke kristaloidleri içermezler, nadiren androjeniktirler. Hilum hücreli tümörler Reinke kristaloidleri içerirler ve androjeniktirler. Her iki tümör de postmenopozal dönemde ortaya çıkan benign yapıda tümörler arasında yer alırlar. Steroid hücreli tümörler (NOS) diğer iki tipe göre daha genç yaşlarda ortaya çıkarlar ve %25-40 oranında malign olabilmektedirler. Fonksiyonel olduklarında tipik olarak androjeniktirler. Seyrek olarak Cushing sendromuna yol açabilirler.

MATÜR KİSTİK TERATOM (DERMOİD KİST)

En sık görülen germ hücreli tümördür. Ovaryan teratomların %97'si bu tiptedir. Tüm over tümörlerinin %10-20'sini oluşturur. Yirmi yaş grubu altında en sık rastlanan over tümördür. Gebelikte de en sık rastlanan over tümörü olduğu öne sürülmektedir. Adült çağıdaki tüm over tümörlerinin %20'sini çocukluk çağındakilerin ise %50'sini oluştururlar. Olguların %15-25'i bilateraldir. Kromozom bantlama teknikleri ile yapılan sitogenetik analizlere göre teratomların, ilk miyotik bölünmeyi takiben tek bir germ hücresinden köken alan partenogenetik tümörler olduğu ortaya konmuştur.

Tümörün çeşitli matür somatik dokulardan oluştuğu bilinmektedir. Çoğu unilokülerdir. Kist lümeni deskuame keratin ve sekresyonlarla doludur, vücut ısısında sıvıdır ancak

boşaltıldığında katılaşır. Karakteristik olarak kistin iç yüzeyinde bulunabilen çıkıntı Rokitanski tüberkülü, mamilla, tıpa, dermoid membran veya dermoid çıkıntı adını alır. Kist içinde bulunabilen diğer dokular; tükrük bezi, bronş, yağ, düz kas, kıkırdak, nöral doku, retina, pankreas, tiroid bezi, kıl ve diştir. Nadir bulunan dokular arasında iskelet ve kalp kası, böbrek ile karaciğer sayılabilir.

Olguların %1-3'ünde malign transformasyon gerçekleşir. Doğurgan çağdakilerde tedavi kistektomidir. Rekürrensi önlemek için kist kapsülünün tümünün çıkarılmasına özen gösterilmelidir. Bu tip tümörlerde bilateral olma ihtimali bulunsa da, diğer over normal görünümde ise örnekleme yapmaya gerek yoktur. Operasyon sırasında kist içeriğinin batın içine dağılmamasına dikkat edilmelidir, kimyasal peritonite yol açabilir.

GONADBLASTOMA

Disgenetik gonaddan gelişen nadir bir tümördür. Olguların çoğu fenotip olarak kadın olmasına rağmen genetik olarak hemen hepsi erkektir (Y kromozomu taşırlar). Tümör immatür germ hücreleri ve seks-kord stromal hücreler içerirler. Bu hücreler küçük adacıklar şeklinde ve pembe hyalen yapılarla sarılı granuloza veya sertoli hücrelerini andıran yapılardan oluşmuştur.

Olguların üç ikisinde endokrin özellikten sorumlu leydig hücreleri veya lutein hücreleri bulunur. Radyolojik yöntemlerle saptanabilen bol miktarda küçük kalsifikasyonlar görülebilir. Gonadoblastomaların çoğu benign olmasına rağmen bu tümörlerden disgerminoma veya diğer malign germ hücreli tümörlerin gelişebileceği de bilinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bennigton J et al. Incidence and relative frequency of benign and malignant ovarian neoplasms. Obstet Gynecol,32:627-632,1968
2. Abell MR. The nature and classification of

- ovarian neoplasms. *Canad Med Ass J*. 94:1102-1024,1966
3. Aguirre P et al. Mucinous tumors of the ovary with argyrophil cells. An immunohistochemical analysis, *Am J Surg Pathol*, 8:345-356,1984
 4. Fenoglio CM et al, Mucinous tumors of the ovary. II. Ultrastructural features of mucinous cystadenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 125:990-9,1976
 5. Cocco AE et al. Zollinger-Ellison syndrome associated with ovarian mucinous cystadenocarcinoma, *N Eng J Med* 293:485-6,1975
 6. Primrose JN et al. Gastrin producing ovarian mucinous cystadenomas . A cause of the Zollinger- Ellison syndrome,*Surgery*,104:830-3,1988
 7. Fenoglio CM et al. Mucinous tumors of the ovary, ultrastructural studies of mucinous cystadenomas with histogenetic consideration. *Cancer* 36:1709-22,1975
 8. Scully RE. Recent progress in ovarian cancer , *Hum Pathol*, 1:73-98,1970
 9. Scully RE et al. "Mesonephroma" of ovary. Tumor of mullerian nature related to the endometrioid carcinoma. *Cancer* 20:1405-17,1967
 10. De Lima et al. Virilising Brenner tumor of the ovary: case report. *Obs Gyn*, 73:895-898,1989
 11. Prat J, Scully RE. Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: a comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Cancer* 47:2663-70,1981
 12. Roth LM, Sternberg WH. Partly luteinised theca cell tumor of the ovary. *Cancer* 51:1697-1704,1983
 13. Zhang J et al. Ovarian stromal tumors containing lutein or Leydig cells (luteinised thecomas and Stromal Leydig cell tumors) – a clinicopathologic analysis of fifty cases. *Int J Gynecol Pathol* 1:270-285,1982
 14. Chalvardjian A, Scully RE. Sclerosing stromal tumors of the ovary. *Cancer* 31:664-670,1973
 15. Gee DC, Rusell P. Sclerosing stromal tumors of the ovary. *Histopathology*, 3:367-76,1979
 16. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathologic analysis of 207 cases. *Am J Surg Pathol*, 9:543-69,1985
 17. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli cell tumors: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2:349-67,1984
 18. Hayes MC, Scully RE. Stromal luteoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 25 cases. *Int J Gynecol Pathol* 6:313-21,1987
 19. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathologic analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol*, 11:835-845,1987
 20. Lindner D, et al. Pathogenetic origin of benign ovarian teratomas. *N Eng J Med* 292:63-66,1975

OVER KANSERİ VE GENETİK

Prof.Dr.Umur Kuyumcuoğlu

Maltepe Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
İstanbul

Over kanseri, kadınlarda görülen kanserler içerisinde 5.sıklıkta, Jinekolojik kanserler içerisinde en sık, kanserden ölümlerde ise 4.sırada yer almaktadır. 2000 yılında ABD de 25400 yeni over kanseri vakası ve over kanseri nedeniyle 14500 ölüm rapor edilmiştir. Yine ayrıca son on yılda over kanseri vaka sayılarında %30, over kanserinden ölümlerde ise %18 artış bildirilmiştir (1).

Over kanseri olgularında ortalama yaş 59 olup insidans 25-29 yaş arasında 4/100.000, 40-79 yaşlar arasında ise 15.7-54 /100.000 dir (1,2). 1900-1986 arasında yaşa göre düzeltilmiş insidans 14.3/100.000 , mortalite ise 7.8/100.000 olup tanı konulduğunda %70 olguda lokal ve uzak metastazlar vardır(2). Epitelial over kanseri olgularının >%80 i postmenopozal dönemde görülür ki bunların %30 u maligndir. 45 yaş altında nadir görülen over kanserlerinin %1 den daha azı 21 yaşdan önce görülür. Bu genç yaşta görülen tümörlerin 2/3 ü germ hücreli tümörlerdir(3).

Over kanserlerinin büyük bölümü sporadik olarak görülür. Aile hikayesi olmayan kadınlarda yaşam boyu over kanseri görülme riski 1/70 (% 1.4) dir. Sadece % 5-10 olguda aile hikayesi (herediter predispozisyon) vardır. Familial over ca, genel popülasyondaki over ca dan 10 sene daha önce görülür. I.derece akrabasında over ca olan kadınlarda, < 50y risk % 5 , 2 veya 3 birinci derece akrabasında over ca varsa risk %7 dir (4). Over ca risk faktörleri incelendiğinde her gebelik over ca gelişme olasılığını %10 azaltır. Laktasyon, gebelik, tubal ligasyon, histerektomi ve OK kullanımı over ca gelişim riskini azaltır. 5 sene ve daha uzun süreli OK kullanımında risk %50 _ (WHO). Erken menarş ve geç menopozda ise risk artmaktadır. Önceki çalışmalarda, herediter

predispozisyon gösteren vakalarda proflaktik ooforektomi sonrası intraperitoneal karsinomatosis gelişme riski %10, günümüzde ise %1.8 olarak bildirilmektedir.

Meme kanseri

Over ca olgularının %5-20 sinde ailede meme ca hikayesi vardır. BRCA1/2 mutasyon taşıyıcılarında meme kanseri gelişirse, daha sonra over ca gelişme riski 10 X , BRCA1 mutasyonu olan kadınlarda yaşam boyu over ca riski % 40 BRCA2 mutasyonu olanlarda ise risk, % 25 olarak bildirilmiştir.

Herediter over ca sendromları

- 1.Meme ve over kanseri sendromu . % 65-75 BRCA 1&2
- 2.Yüksek oranda kolorektal ve endometrial kanserlerle birlikte görülen over kanserleri (herediter nonpolipoz kolorektal kanser send. veya Lynch II sendromu) *HNPCC*, % 10-15
- 3.Familial site-spesifik ovarian kanser sendromu. %10-15 BRCA 1 BRCA1 veya BRCA2 geni taşıyanlarda over ca riski %16 olarak rapor edilmiştir(5,6) .

Over kanseri tarama

Transvaginal sonografik(TVS) inceleme yararlı olup erken evrede sensitivite >%95 dir, ancak her bir over kanserini yakalamak için 10-15 laparotomi yapmak gerekmektedir. Renkli doppler TVS yararlıdır, ancak taramadaki yeri açık değildir. CA 125 sensitivitesi Evre I.de %50 ve Evre II de ise %60 dir. CA 125+TVS, özellikle premenopozal kadınlarda yanlış pozitif sonuçlar nedeniyle taramada güvenilir ve ekonomik değildir.

Over kanserinde prekürsör lezyon ?

BRCA1 ve BRCA2 mutasyon taşıyıcılarda, over yüzeyi mikropapiller yapılarının muhtemel biyolojik önemi dışında, genetik

olarak tanımlanmış over kanseri olgularında over kanseri prekürsör lezyonuna ait bir histolojik bulgu saptanmamıştır (6).

Ovarian neoplazide fenotip- genotip korelasyonu

Ovarian neoplazmlar çok geniş bir fenotipik diferansiyasyon gösterirler. Granulosa hücreli tümörler sayısal kromozom aberasyonu gösterirler(monosomy 22, trisomy 12, trisomy 14). Sayısal aberasyonlar benign ve borderline epitelial neoplasmlarda da görülür. Müsinöz tümörler ve seröz borderline(LMP) tümörlerde K-ras mutasyonu karakteristiktir. Benign ve borderline tümörlerde kompleks kromozomal aberasyonlar görülmez. İnvaziv over kanserleri ise kompleks kromozom aberasyonları gösterirler(erken lezyonlarda 3q26, 8q24 ve 20q13). 4,13,16,18 ve X kromozomlarının materyal kaybı tümör progresyonunu ve kötü prognozu gösterir. Esas hedef kromozom değişiklikleri, hücre proliferasyonu ve apoptosisi regüle eden regülatuar genler(p16, cyclin D1, Rb, P53, myc, bcl-2) ve tyrosine kinase reseptörlerde görülür(Her-2/neu, dab-2, K-ras, PI3-K, PTEN) (6,7).

Kanserde genetik değişiklikler

1865 Mendel : Genetik konusunda ilk çalışmaları başlatmıştır.

1911 Johannsen : "gen" sözcüğünü ilk kez kullanmıştır.

1940 Tatum ve Beadle : "bir gen bir enzim konsepti" tanımlamış ve geliştirmişlerdir. Buna göre :

- Tüm biyolojik olaylar genetik kontrol altındadır

- Bu biyokimyasal olaylar bir seri reaksiyonla exprese edilirler

- Her bir biyokimyasal reaksiyon sonuçta farklı bir tek genin kontrolü altında gerçekleşir

- Tek gen mutasyonu, hücrede tek bir kimyasal reaksiyon değişimi ile sonuçlanır.

Bir haploid insan genomu

50000-100000 gen / 3 milyar base pairs ,23 kromozom / 3000 centimorgans ihtiva eder. 1

kromozomda ise 2000-5000 gen / 1.3 x 10*8 base pairs / 130 centimorgans bulunur. 1 kromozom mikrobantında ise 50-100 gen / 3 x 10*6 base pairs / 3 centimorgans bulunur. İnsan kromozomunda fonksiyonel ünit (centimorgans –cM-) ve fiziksel ünit (base pairs) bulunmaktadır. Genlerdeki code lu alanlar exon, noncoding alanlar ise intron olarak adlandırılır. DNA nın hemen tamamına yakını exonlardan (expresse olan DNA lar) değil, expresse olmayan intronic DNA lardan oluşur. İnsan genomunun büyük bölümü intronic dir ve bu nedenle expresse olmaz.

İnsanlarda gen mutasyon mekanizmaları

Tüm kanserler, hücre fonksiyonlarından sorumlu proteinlerde değişikliklere neden olan DNA yapısal değişikliklerine bağlı olarak ortaya çıkarlar.

Kanserlerde görülen mutasyonlar :

- o Tek base çifti substitusyonları
- o Delesyon
- o İnsersiyon
- o Duplikasyon
- o İnversiyon
- o Unstable tekrarlayan ekspansiyon veya kontraksiyon

Solid tümörlerde delesyon ve heterozigosite kaybı (8)

Tümör	Kromozom delesyon	Allele Kaybı
Uterin adenokarsinoma	1q 21-23	3p
Ovarian adenokarsinoma	3p 13-21 6q 15-23	3p;6q;11p;17q
Melanoma	1p 11-12 6q 11-27	1p
Uterin leiomyoma	6p 21 7q 21-31	Test edilmemiştir
Meme adenokarsinomu	1p 11-13 3p 11-13 3q 11-13	1p;1q;3p;11p 13q;16q;17p 17q;18q
Mesane adenokarsinomu	1q 21-23	9q;11p;17q
Kolorektal adenokarsinom	17p 18q	5q;17p;18q

Kanser, "mutasyon" olarak adlandırılan DNA değişiklikleri sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Mutasyonlar, hücre büyümesi için kritik gen veya genlerde görüldüğünde, hücrede kontrolsüz reproduksiyon ortaya çıkar. Hücre veya dokunun kontrolsüz büyümesi/çoğalması kanser olarak bilinmektedir. Tek bir mutasyon sonucu kanser nadir

olup, irreversibl ve kontrolsüz büyüme için genellikle birçok farklı gende, birkaç farklı gen mutasyonu gerekmektedir.

Solid tümörlerde translokasyonlar (8)

Tümör	Translokasyon
Meme adenokarsinomu	t(1)(q 21-23)
Uterin leiomyoma	t(12;14)(q13-15;q23-24)
Melanoma	t(1)(q11-12) t(1;6)(q11-12; q15-21) t(1;19)(q12;p13)
Ovarian adenokarsinoma	t(6;14)(q21;q24)
Rhabdomyosarkoma	t(2;13)(q35-37;q14)

İmmunolojik defektler, viruslar veya metabolik problemler hastalık gelişiminde rol oynamakla birlikte kanser gelişiminin esası, organizmanın DNA yapısı ve organizmanın genetik materyali normal düzen içerisinde ifade edebilme yeteneği ile alakalıdır. Bu durum kalıtsal özellikler veya değişikliğe uğramış DNA sonucu görülür. Genetik mutasyonun kalıtsal geçişi veya DNA hasarına yol açan çevresel faktörler kanser gelişiminde predispozan faktörlerdir.

Kanserler, birçok diğer kalıtsal hastalıklardan farklı olarak birkaç genetik yaralanma veya mutasyonun akümüasyonu sonucu ortaya çıkarlar. Kişinin genetik mutasyon taşıması kanser gelişimi için predispozisyona neden olur. Ancak kanserlerin hemen tamamında normal yaşam süresince somatik mutasyonların akümüasyonu görülür. Viruslar, sigara içme, yemek alışkanlıkları veya basit randomize hatalar DNA replikasyonu sırasında mutasyonlara neden olabilirler. Normal hücreden malign hücreye dönüşüm, bir seri mutasyonların akümüasyonu sonucudur.

Kanser gelişiminde rol oynayan genler

- * Tümör supresor genler
- * Onkogenler
- * Mismatch tamir genleri

Tümör supresor genler

Hücre çoğalmasını inhibe eden bir ürün yapmaktan sorumludurlar. Bu tip genler, resesif olarak ifade edilirler, bu nedenle fenotip aşikar olarak ortaya çıkmadan önce allelleri kaybetmeleri gerekmektedir. P53 gen mutasyonu, kemoterapiye cevapsız epitelial over kanseri olgularında % 83 iken cevap veren olgularda %16 rapor edilmiştir (9).

Yapılan bir çalışmada, familial ovarian karsinogenezisde premalign lezyon olup olmadığı profektik ooforektomi yapılan olgularda araştırılmıştır (n: 37). Over dokusunda inklüzyon kistleri, cleft ve fissur varlığı, ovarian epitelial metaplazi, over yüzey epitelinde papiller yapılar, displazi ve okkült neoplazi araştırılmıştır. Kan ve doku örneklerinde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarını araştırmak için, protein truncation test, polymorphism analizi, heteroduplex analizi yapılmıştır. 11 vakada kalıtsal mutant BRCA1 veya BRCA2 geni saptanmıştır. Sonuç olarak normal overlerde saptanan histolojik abnormalitelerin gerçekte normalin bir varyasyonu olduğu ve kanser gelişimi ile birlikte olmadığı saptanmıştır. Over kanserinin doğal seyri günümüzde halen tam olarak anlaşılabilir (10).

Yapılan bir başka çalışmada, epitelial over kanseri olguları (n: 221), BRCA1 lokusunda heterozigosite kaybı (LOH) yönünden araştırılmışlardır. 51 (%23.1) olguda BRCA1 disfonksiyonu saptanmıştır (18 germline mutasyon, 15 somatik mutasyon, 18 monoallelic veya biallelic hypermethylated promoters). Araştırmacılar, sonuç olarak, over kanserinde BRCA1 disfonksiyonunun sık görülmekte ve birçok mekanizmayla ortaya çıkmakta olduğunu, familial over kanseri hikayesinden ziyade heterozigosite kaybının tarama stratejisinde ilk basamak olması gerektiğini, bunu protein truncation testinin izlemesi gerektiğini, ancak bu şekilde BRCA1 disfonksiyonu ile birlikte tümör saptama şansının artacağını bildirmişlerdir (10). Yine bir başka çalışmada, familial over kanseri olgularında BRCA1 ve BRCA2 germline mutasyon prevalansının polimor-

fizm analizi ile araştırılmıştır(n: 26).
Araştırma kriterleri: (1)

I.derece akrabasında over ca hikayesi (2)
II.derece akrabasında over ca + I.derece akrabasında meme ca (3) Bir I.derece ve bir II.derece akrabasında meme ca varlığı.

Sonuç olarak en az bir I.derece akrabasında over kanseri olan olguların %50 sinde, 2 ve daha fazla akrabasında over kanseri olan olguların ise % 70 inde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptanmıştır .

Over ca(n: 840) ve kontrol olgularında (n: 751), BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu araştırılmıştır. Mutasyon görülme sıklığı, kontrol olgularında 13/751 (%1.7), over ca olgularında ise 244/840 (%29) bulunmuştur. Doğum sayısı arttıkça , BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taşıyanlarda over ca riskinin azaldığı bildirilmiştir.

Onkogenler ve tümör supresör genlerin karakteristikleri :

KARAKTERİSTİK	ONKOGEN	TÜMÖR SUPRESÖR GEN
Kanserde mutasyon sayısı	Bir	İki
Mutasyon rolü	Fonksiyon kazanımı "dominant"	Fonksiyon kaybı "resesif"
Germline kalıtım	Hayır	Evet
Somatik mutasyonlar	Evet	Evet
Genetik değişiklikler	Point mutasyonlar, amplifikasyonlar, gen rearrangement	Point mutasyonlar, delesyonlar
Büyüme kontrolüne etki	Hücre proliferasyonu aktivasyonu	Growth-promoting genlerin negatif regülasyonu
Gen transfection sonucu	Hücrelerde kısmi malign davranış transformasyonu	Malign fenotipin supresyonu

Onkogenler

Dominant olarak exprese edilirler. Hücre çoğalmasını arttıran bir ürün yapımından sorumludurlar. Proteinlerini kontrolsüz olarak exprese ederlerse, kontrolsüz hücre çoğalması görülür.

Mismatch onarım genleri

DNA hasarının onarımından sorumludurlar. Bu genlerden birisi gerçek fonksiyonunu yerine getiremezse hatalı DNA akümüle eder, hücre kontrolü için kritik genlerde bazı hatalar oluşur ve kontrolsüz hücre çoğalması görülür.

Mutasyonlar evolüsyonun gereğidir. Ancak hayatın paradokslarından birisi de bazı muta-

syonların organizmanın kanser gelişimi veya metabolik bozukluklarla ölümüne neden olmalarıdır. Mutasyonlar iyi, kötü veya nötral olabilirler.

Seçilmiş onkogenler ve birlikte görülen tümörlerin fonksiyonel sınıflandırması :

FONKSİYON	ONKOGEN	TÜMÖR
Büyüme faktörü (GF)	Hst KS3	Mide kanseri Kaposi sarkomu
Büyüme faktörü reseptörü	Neu-erb-B2 Erb-B trk	Meme kanseri Midekanseri glioblastoma Over kanseri
Signal transducing (GTP-binding) proteinler	Ha-ras Ki-ras N-ras	Mesane kanseri Akciğer, kolon kanseri Lösemiler Hipofiz tümörleri
Protein kinazlar	gsp raf met abl	Mide kanseri Osteosarkom Lösemi/lenfoma
Nükleer transkripsiyon faktörü	myc N-myc L-myc	Lenfomalar, karsinomal Nöroblastoma Küçük hücreli Akciğer Ca
Membran proteinleri	bcl-2 mas ret	Folliküler,anđiferansiyel lenfoma Meme kanseri Nöroblastoma

Over Ca korunma

Emzirme, OK kullanımı, tubal ligasyon, histerektomi over kanseri görülme riskini azaltır. Seçilmiş vakalarda proflaktik ooforektomi uygulanmaktadır. Bazı durumlarda genetik testlerin yapılması önerilmektedir. Ancak bu testlerin teknik, etik, legal, psikososyal sorunları beraberinde taşıdığı bilinmektedir. I.derece veya 2.derece akrabalarından 5 veya daha fazlasında meme veya over kanseri varsa veya erken yaşta (<60y) en az 3 kişide meme veya over ca görülmüşse, "meme-over kanser sendromu" olarak kabul edilir.

Bu durumda genetik inceleme yapılması önerilmelidir.

Proflaktik ooforektomi endikasyonları:

(ACOG, 1994)

- 2 veya daha fazla akrabasında epitelial over kanseri varlığı

- Multiple nonpolipoz kolon ca, endometrial ca ve over ca gösteren pedigree

- Multiple meme ve over kanseri gösteren pedigree

Sonuç

* Ovarian onkogenezin nedeni tam olarak bilinmemektedir.

* Sitogenetik anormalliklerle ilgili araştırmalar, onkogenler ve tümör supresör genlerin araştırılması, "moleküler onkogenezis" kavramını ortaya koymuştur.

* Moleküler genetik ve onkogenezis gelişmeye çok açık bir bilim dalı olup günümüzde çalışmalar araştırma laboratuvarlarında sürdürülmektedir.

* Moleküler onkogeneziadaki gelişmeler, bilgi ve deneyimlerin artması-paylaşılması, maliyetlerin düşürülmesi, tanı almış vakalarda retrospektif çalışmalar yerine, ileriye dönük hasta ve topluma yararlı-kullanılabilir bilgiler vermesi ile birlikte over kanseri ve muhtemel over kanseri olgularının klinisyenlerce yeniden gözden geçirilmesi gerekecektir.

KAYNAKLAR

1. Di Saia PJ. Epithelial ovarian cancer. In: Disaia PJ, Creasman WT (Eds), Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed., St.Louis, Mosby Inc, 2002, p.289
2. Tortolero LG,etal. The epidemiology of ovarian cancer. J Cell Biochem Suppl, 23:200,1995.
3. Amos CI, et al. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. Cancer, 71:566, 1993
4. Buller R, et al. Familial ovarian cancer. Gynecol Oncol, 51:160, 1993
5. Kuntz KM,et al. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy in life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutation. N Eng J Med, 336:1465, 1997
6. Goldgar DE, et al. A large kindred with 17q-linked breast and ovarian cancer: Genetic, phenotypic and gynaecological analysis. J Natl cancer Inst, 86:200, 1994
7. Miki Y, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science, 266:66, 1994
8. Solomon E, et al. Chromosome aberrations and cancer. Science, 254:1153, 1991
9. Kavanagh JJ, et al. Frequent loss of heterozygosity on chromosome 6q. 11 and human ovarian carcinomas. Cancer Res, 50:2724, 1990
10. Sapienze C, et al. Genetic and epigenetic losses of heterozygosity in cancer predisposition and progression. Adv Cancer Res, 54:25, 1990

OVER KANSERİNDE TARAMA YÖNTEMLERİ

Op.Dr. Sadiye Eren

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

İnsidans ve Mortalite

Over kanseri kadın ölüm nedenlerinin 5. en sık nedenidir ve Jinekolojik kanserler arasında mortalitesi en yüksek olan kanserdir. ABD de 2002 yılında 23.300 yeni over kanseri vakası beklenmekte ve 13.900 kadının bu hastalık nedeni ile öleceği öngörülmektedir. Median yaş 63 yaşdır.

Over kanserinde prognoz büyük ölçüde tanı sırasında hastalığın yaygınlık derecesine bağlıdır. Lokal hastalığın olduğu erken evrede saptanan olguların 5 yıl yaşama şansı uzak metastaz saptanan olgulardan 3 kez daha fazladır.

Bununla birlikte ne yazık ki hastaların sadece 1/4 ünde hastalık tanı sırasında lokalizedir. Over Kanserinde overall survey %50 den azdır. 1973-1995 yılları arasında insidansı hafifçe azalırken mortalite aynı periyotta sadece %9 azalmıştır. Lokal hastalıkta surveyin oldukça iyi olması nedeni ile erken tanı ve tarama testleri oldukça önemlidir.

Risk Faktörleri:

Over kanserinin etyolojisi açık değildir.

Riski azalttığı düşünülen durumlar

1) Artmış parite : Term gebelik öyküsü olan kadınlarda over kanseri gelişme riskinde %30-60 azalma olabilmekte ve ilave her bir term gebeliğin bu riski azalttığı düşünülmektedir.

2) Oral kontraseptif kullanımı: Risk %40-50 azalmakta ve 5 yıldan uzun süre kullananlarda bu risk azalması daha belirgin olmaktadır.

3) Emzirme

4) Tubal ligasyon ve histerektomi

5) Profilaktik ooferektomi: Ciddi aile hikayesi olanlarda 35 yaş üzerinde seçilebilecek bir yol olabilir. Bununla birlikte profilaktik ooferektominin yararları tam olarak ortaya konmamıştır ve jinekolog

onkologların öncelikle tartışmaları gereken bir konudur. Aile hikayesinin olması ve fertilitate ilaçlarının kullanım hikayesinin olması durumunda over kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir. Erken menarşda ve geç menopozda da artmış risk olduğu bildirilmektedir. Bu sonuçlar ovulasyon nedeni ile oluşan hasarın, aberan veya yetersiz onarımının karsinogeneze neden olabileceği hipotezinine bağlanmaktadır.

Semptom ve bulgular

Erken evre over kanseri genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle "sessiz katil" olarak bilinir. Bununla birlikte hasta retrograd olarak değerlendirildiğinde lokalize hastalıkta da ileri evre hastalık kadar sık semptom olduğu görülür. Gerçekte hastaların sadece %10 u asemptomatiktir.

Aşağıdaki semptomların varlığında hekim dikkatli olmalıdır:

- Midede (abdomende) şişkinlik
- Gaz, dolgunluk hissi, uzun süreli mide ağrısı veya hazımsızlık
- Periodlar arasında veya menopozdan sonra kanama
- Pelvik ağrı
- Pelviste basınç hissi
- Ayak ağrısı

Over kanseri için potansiyel tarama testleri :

- Pelvik muayene
- Transvaginal ultrasonografik inceleme
- CA125
- Kuldosentezle yapılan peritoneal lavajda sitolojik inceleme
- Pelvik Muayene

Pelvik muayene over kanseri taramasında standart olmasına rağmen 4-6cm olarak ölçülen kitlelerin belirlenmesinde ki sensitivitesi %67 olması nedeni ile değeri sınırlıdır. 15 yıllık bir sürede 1319 kadına yapılan 18.753 pelvik muayenede sadece 6 over kanseri saptanması bu metodun over kanseri taramasındaki yetersizliğini göstermektedir.

Ultrasonografi

Ultrason teknolojisindeki gelişmeler ve kullanan hekimlerin deneyimlerinin artması ultrasonografiyi over kanseri taramasında kullanılabilir modalitelerden birisi yapmıştır.

Ultrasonik değerlendirmede 3 farklı yol vardır:

Transabdominal, transvaginal, doppler ultrason. Abdominal USG nin over Ca taramasında kullanımı ilk kez 1989 yılında Campbell ve arkadaşlarının 5479 asemptomatik hastada yaptıkları bir çalışma ile gündeme gelmiştir. Bu çalışmada spesifikite %94.6, yanlış pozitiflik %25.7 olarak saptandı. Dolu mesane gerekmesi ve transvaginal ultrasonografideki gelişmelerle, alana yakınlığı nedeni ile daha iyi görüntü elde edilmesi nedeni ile taramada abdominal USG daha az kullanılır oldu. Ultrasonografi ile overin morfolojik karakteristiklerinin değerlendirilmeside yapılabilmektedir.

Over kanserini düşündüren karakteristikler kitlenin :

- Semisolid olması
- Kalın septa varlığı
- Yüzey papillasyon
- Bilateral olması
- Assit varlığı ve barsak looplarının karışık görünümü ileri hastalığı düşündürür.

Premenopozal dönemde ovaryan volüm siklusun gününe bağlıdır. Fakat postmenopozal dönemde daha fazla bir oranda sabittir. Bu nedenle postmenopozal hastalarda değerlendirilmede daha büyük bir rahatlıkla kullanılabilir.

Premenopozal dönemde başlangıç ultrasonografik incelemede saptanan anormalliklerin %60'ının spontan olarak kaybolduğu bilinmelidir. Postmenopozal hastalarda ise başlangıç görüntüde saptanan anormalliklerden %90'ından fazlası 4 hafta sonra tekrarlanan incelemede sebat etmektedir.

Over volümünü etkileyen diğer faktörler ise:

- Kilo
- Parite
- Menopoz yaşı
- HRT kullanım hikayesidir.

Postmenopozal dönemde 8cm³ den büyük ,

premenopozal dönemde 18cm³den büyük over volümü anormaldir. Ultrasonografi ile overin morfolojisi ve over volümünün ölçülmesi asemptomatik hastaların taramasında kullanılan bir yoldur. CA 125 ile kullanımı sensitiviteyi arttırabilir.

Mennon ve arkadaşları(2000 BJOG) aşağıdaki protokolu önermektedirler:

Normal inceleme: Over morfolojisinin Uniform hipoekojenitede ve düzgün konturlu olması volümünün <8.8 mL olması veya overlerin hiç görülememesi ve pelvik herhangi bir anormalliğin saptanamadığı durumda inceleme normal olarak değerlendirilir. CA 125 in 1 yıl süre ile 3 ayda bir ve daha sonra yılda bir ölçülmesi önerilir.

Şüpheli inceleme: Over volümü <8.8mL fakat morfolojinin anormal olması : İnceleme normal veya anormal oluncaya kadar scan 6 haftada bir tekrarlanır.

Anormal inceleme : Ovaryan morfolojiye bakılmaksızın over volümünün ≥8.8 mL olarak saptanması durumunda cerrahiye de içerecek şekilde hastanın bilgilendirilmesi önerilir.

Bu çalışmada over volümünün ≥8.8 mL olarak alınması durumunda sensitivite %89.5, pozitif prediktif değer %21 olarak bulunmuş, over morfolojiside değerlendirmeye alındığında sensitivite %100 olarak saptanmış, sadece kompleks morfolojinin kullanılması durumunda ise sensitivite %84 olarak saptanmıştır.

Transvaginal ultrasonografinin (TVUS)sensitivitesi iyi olmasına rağmen spesifitesinin yeterli olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. Over kanseri nadir olduğu için taramanın %99.6 lık bir spesifiteye ulaşması için %10 luk bir pozitif prediktif değer gerekmektedir. Son yayınlarda transvaginal ultrasonografinin Renkli Doppler ile spesifitesinin düzelebildiği bildirilmiş olmasına rağmen sensitivitede azalma olmaksızın spesifitenin %99.6 olması olası gözükmemektedir. TVUS yıllık olarak yapıldığında hastalığın daha

erken evrede belirlenmesini sağlayabilir. Fakat ovaryan volümün normal sınırlarda olduğu olgularda over kanserini belirlemede etkili değildir.

Renkli Doppler, hızlı büyüyen tümörün damarlanmasının artacağı ve relatif olarak daha ince duvar yapısına sahip olacağı esasına dayanır. Bu nedenle de kan akımının rezistansında azalma olur.

Bunu değerlendirmede sıklıkla kullanılan iki indeks: pulsatile ve rezistans indekstir. Bununla birlikte normal fizyolojik olaylara sekonder olarak premenopozal dönemde de düşük impedanslı kan akımı sık görülen bir bulgudur. Bu nedenle daha genç hasta grubunda daha dikkatli olarak kullanılmalıdır. Anormal morfolojik skor varlığında ikinci basamak bir yöntem olabilir.

Tümör markerleri

Over kanseri taranmasında kullanılmak üzere pek çok biomarker bildirilmiştir. Bunların pek çoğunun epitelyal over tümörlerinin belirlenmesinde sensitivite ve spesifitesi yetersizdir. İlave olarak bu markerlerin düzeyleri ile hastanın klinik durumu arasındaki korelasyon zayıftır.

Epitelyal over kanserinde serum markerleri

CA 125	IL-6
CEA	IL-10
CA19-9	M-CSF
CA 15-3	Plasental alkale fosfataz
CA 54-61	Doku peptid antijen
CA72-4	Lipid associated sialic asit
TAG 72	NB70K
HMFG2	OVX1
VEGF	Üriner gonadotropin fragmanı
Lisofosfatidik asit	

CA 125 Epitelyal over kanserlerinin taranmasında kullanılan tümörle ilgili bir anti-jendir. İlk olarak 1981 yılında tanımlandı. Bimanuel muayene ve transvaginal US ile kombine olarak over CA'nın erken tanısında önerilen bir testtir. Epitelyal over kanserlerinin %80-90'ında yüksek olarak saptanır. Ne yazık ki evre I olguların sadece %40-50'inde yüksektir. İlave olarak pek çok benign durumda da yüksek olarak saptanabilir.

Tümör markerlerinin tek başlarına kullanımlarındaki spesifite ve sensitiviteyi.

Marker	Eşik değeri	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
CA125	35 U/ml	78.1	76.8
M-CSF	3.1 ng/ml	66.2	76.0
OVX1	12.1 U/ml	40.1	82.7
LSA	200mg/ml	52.1	87.8
CA15-3	32 U/ml	62.5	86.5
CA 72-4	3.8 U/ml	54.2	91.6
CA 19-9	39 U/ml	24.0	88.2
CA 54-61	20 U/ml	52.1	88.2

Bu yanlış (+) sonuçlar nedeni ile genel taramada kullanımı kısıtlıdır. Tersini söylemek gerekirse CA 125 in yüksek olduğu kadınlarda over CA yoktur. Sağlıklı kadınların %1-4'ünde CA125, cutoff değeri kabul edilen 35 U/mL nin üzerindedir.

CA 125 in yüksek olabildiği durumlar

<p><u>Jinekolojik Nedenler</u> Endometriosis Fibroidler Hemorajik over kisti Menstrüasyon PID(Akut) İlk trimester gebelik</p>
<p><u>Gastrointestinal/Hepatik</u> Akut pankreatit Kolit Kronik aktif hepatit Siroz Divertikülit</p>
<p><u>Sebebi bilinmeyen</u> Perikardit Poliarteritis nodosa Renal Hastalık(creatinin>2) Sjörgen Sendromu SLE</p>
<p><u>Malign Hastalık</u> Mesane Meme Endometrium Akciğer Karaciğer Nonhodkin lenfoma Over Pankreas</p>

Yalancı negatiflik bu testte olan bir diğer problemdir. Özellikle Evre I veya II over kanserli kadınların çoğunda yüksek saptanamayabilir. Bu da CA 125 in erken evre olguların yakalanmasında genel popülasyondaki taramasında yararlı olmayacağı anlamına gelmektedir.

CA 125 için sıklıkla bildirilen referans değer 35 U/ml dir. 35 U/ml ve üzerindeki değerler için sensitivite 3 yıllık izlemde %20-57 arasında bildirilmiş, spesifite ise %95 olarak bildirilmiştir. Stockholm çalışmasında ise CA125 II assay her 6-12 aylarda seri olarak ölçülmüş ve sensitivite %83 spesifite %99.7, pozitif prediktif değer %16 olarak bildirilmiştir. Bu veriler bu yaklaşımın over kanserinin erken evrede belirlenmesinde bir tarama yöntemi olabileceğini düşündürmektedir.

CA 125 yi tamamlayıcı markerler

M-CSF (makrofaj koloni stimüle edici faktör) klinik olarak saptanabilen hastalığı olan kadınların %68 inde ölçülebilir seviyelerdedir. Klinik olarak tümörü olan fakat CA125 in <35 UmL olduğu hastaların %56 sında M-CSF nin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca CA125 negatif second look laparotomi pozitif olan olguların %31 inde M-CSF yüksek olarak saptanmıştır(cut-off 1056U/mL). Overkanserli olguların %67 sinde pozitif olarak saptanmıştır . CA125 ile birlikte kullanıldığında vakaların %95.3 ünde pozitif sonuç elde edilebilir. Bu nedenle M-CSF CA125 i tamamlayıcı bir marker olabilir.

OVX1 de CA125 i tamamlayıcı bir marker olabilir. Önemli olarak klinik olarak saptanan CA125 negatif over kanserli hastaların %59-67 sinde OVX1 yüksek olarak saptanmaktadır. Bununla birlikte OVX1 over kanserli hastaların sadece %45 inde yüksek olarak saptanır. Sağlıklı bireylerin sadece %5 inde yüksek olarak bulunur.

Bu nedenle CA125 le birlikte taramada tamamlayıcı olarak M-CSF ve OVX1 i öneren otörler de vardır. CA125, M-CSF, and OVX-1

in kombine kullanımı ile evre I over kanserlerinin %95 den fazlası belirlenebilir, bunun spesifitesi %90 olarak bildirilmiştir. Berek ve arkadaşları Primer tarama olarak seri CA125 ölçümünü ve tamamlayıcı marker olarak OVX1 ölçümü , sekonder test olarak da ultrasonografi önermektedir.

Yararlı veriler CA 125 in özellikle de 35 U/ml referans değerinde over kanserinin rutin taramasında tek başına kullanımı için yeterince sensitif olmadığını göstermektedir. Bimanuel muayene, TUVS yide kapsayan diğer modalitelerle birlikte kullanıldığında CA 125 sensitiviteyi düzeltebilir ve spesifitenin yeterli seviyelerde devamını sağlayabilir. Çoğu klinikte problem yüksek riskli popülasyonun taranmasıdır. National Cancer Institute'un mültisentrik bir çalışmasında transvaginal US ve CA125 ölçümünün birlikte kullanımının over CA mortalitesini azaltabileceği bildirilmiştir.

10.977 kontrol ve 10.958 tarama hastasından oluşan bir çalışmada : Primer tarama CA125 ile yapılmış, CA125 yüksek saptandığında US ile değerlendirilmiş, hastalara yılda 3 kez tarama önerilmiş ve vakalar 7 yıl takip edilmiştir. 3 tarama için uyum %70.7 ve en azından bir tarama için uyum ise %85.5 olarak gözlenmiş. Kontrol grupta 20 tarama grubunda 16 over CA saptanmış, tarama grubunda Evre I/II kanser oranı daha fazla saptanmıştır. (%31.3 e karşı %10). Kontrol grupta over CA nedeni ölüm 18 olguda, tarama grubunda 9 olguda saptanmıştır. (RR=2.0, %95 confidence interval 0.78-5.13).

Lisofosfatidik asit

mitojenik ve growth faktöre benzeyen aktivitesi ile ovaryan tümörlerin büyümesini stimüle eden bir bioaktif bir fosfolipiddir. Bu lisolipidler growth adezyonu, anjiogenic faktörlerin üretimi ve ovaryan kanser hücrelerinde kemoterapötik ilaç rezistansını regüle eder. Ovaryan kanser hücreleri over kanserli hastaların kanlarında ve assit sıvılarındaki yüksek lisolipid seviyesinin kaynaklarından birisidir. Bioaktif lisolipid

seviyeleri jinekolojik kanserlerin özellikle de over kanserinin belirlenmesinde sensitif bir marker olabilir. Lisolipidlerin prognostik önemi henüz tam olarak bilinmemektedir. Xu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erken over kanseri olgularının %90 nının plazmasında LPA nın yükseldiği saptanmış. Aynı çalışmada CA125 hastaların %59 unda pozitif olarak saptanmış. Bu konu ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bioaktif lisolipid molekülleri over kanser hücrelerinin hem proliferatif hemde metastatik potansiyelini etkileyebilir. Evre I over kanseri olgularında da saptanabileceği için over kanserinde yeni bir marker olabilir. Serum tümör belirteçlerinin çoğu protein veya karbohidrat yapıdadır. Fakat Lisofosfatidik asit gibi lipid belirteçler gelecekte önemli olabilir.

CEA

Over kanserlerinde oldukça fazla bir oranda çalışılmış bir markerdir. Epitelyal over kanserli hastaların (özellikle ileri evre olgularda) %30-65 inde yüksek olarak saptanır. Bu antijen hastalığın durumu ile iyi korelasyon göstermez.

CA19-9

Bir diğer karbohidrat antijendir. Epitelyal malignansilerin %17-25 inde yüksek olarak bulunur.

Lipid associated sialic asit (LSA)

Çoğu ileri evrede olan over kanserli hastaların %60 ında yüksek olarak saptanır. CEA ve CA 19-9 un CA125 ile birlikte bakılması sensitivite ve spesifiteyi düzeltmezken LSA ve CA125 kombinasyonu ileri evre hastalığın belirlenme sensitivitesini düzeltirken spesifiteyi düzeltmez.

IL-6 / IL-10

İleri evre epitelyal over kanserli hastaların assit sıvılarında ve serumlarında oldukça yüksek düzeylerde pozitifdir. IL-6 hastalığın evresi ve durumu ile iyi korelasyon gösterir fakat hastaların sadece %66 sında pozitifdir. CA125 i orta derecede tamamlayıcı bir marker olabilir.

Tümörle ilgili galaktosil transferaz(GAT)

Over kanserinde kullanılan yeni bir markerdir. GAT galaktosil transferazın bir isoformudur. Cutt-off değeri 16U/mL alındığında benign over tümörlerinin %4.7 sinde, endometriosis olgularının %4.5 inde, over kanseri olgularının %45.9 unda pozitif olarak saptanmaktadır. Over kanseri olgularında CA546 ve CA 72-4 ü de içeren diğer tümör markerleri ile korelasyon göstermektedir. GAT over kanserinin benign jinekolojik hastalıklardan özellikle de endometriosissten ayırıcı tanısının yapılmasında taramada kombine olarak kullanılabilir ya da sekonder tarama olarak kullanılabilir bir testtir.

CA 602 ve CA 546

Karbohidratla ilgili bu iki markerin özellikle yüksek riskli hasta grubunda over kanserini yüksek oranda belirledikleri bildirilmektedir.

VEGF Vasküler endotelyal growth faktör)

Malign bir tümörün invazifliği ve büyümesi için anjiogenez şarttır. VEGF nin tümör anjiogenezinde anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Over kanserinde sensitivitesi %71 , spesifitesi %65 olarak bildirilmiştir. VEGF over neoplazmlarında potansiyel bir marker olabilir.

İnhibin pro alfa C

Postmenopozal dönemde overin müsinöz karsinomasında sensitivite %84 spesifitesi %95 ve granüloza hücreli tümörlerinde sensitivite %100 spesifitesi %95. Müsinöz ve granüloza hücreli tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılabilir bir markerdir. Serum inhibin seviyelerinin düşük olduğu postmenopozal dönemde kullanılabilir.

Her-2 / neu

Bir transmembran glikoproteindir ve over CA lı bazı hastaların serumunda saptanabilir. Saptandığında surveyin kötü olduğunu gösterir. Over kanserli hastaların %25-30 unda pozitifdir, bu nedenle taramada yeri yoktur.

DM/70K

İmmünolojik olarak CA125 den farklı bir markerdir ve birlikte taramada kullanılabilir.

Epitelyal over tümörlerinin tüm histolojik tiplerinde özellikle de müsinöz tümörlerd-saptanır.

UGP

Jinekolojik malignensiler için sensitiv bir markerdir ve over kanserinde spesifitesi %90 a ulaşmaktadır.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

PET

Doku fonksiyonu veya metabolik aktiviteyi değerlendirir. PET hekime tümörün kanseröz olup olmadığı veya primer kanserin vücudun diğer kısımlarına yayılıp yayılmadığı konusunda bilgi verir. Oldukça pahalı olması nedeni ile primer taramada önerilmemektedir. Cerrahiye takiben tümörün gelişiminin erken olarak saptanmasında önerilmektedir.

MRI

Tarama testi olarak önerilmemektedir.

Taramada Hedef Popülasyon Kimler Olmalı?

1) 50 yaş üzeri postmenopozal kadınlar: Over kanserinin pik yaptığı yaş 55-59 yaşlar arasındadır.

2) Aile hikayesi : Over kanserlerinin %5-10'u genetik geçişlidir.Familyal orijinli olduğu düşünülen over tümörlerinin başlangıç yaşı genel popülasyondan 10 yıl daha öncedir.

3) Genetik predispozisyon(BRC-A I, BRC-AII)

Yüksek riskli aileler aşağıdaki kriterlere göre belirlenmektedir(Birinci derece akraba: anne,kız çocuk, kız kardeş İkinci derece akraba büyük anne, kız torun,teyze, hala)

Kriter I: 1 veya 2 birinci derece akrabada over kanseri olması

Kriter 2: 1 tane over kanseri olan birinci derece akraba ve bir tane 50 yaşın altında meme kanseri olan birinci derece akraba

Kriter 3: 1 tane over kanseri olan birinci derece akraba ve iki tane 60 yaşın altında meme kanseri olan birinci veya ikinci derece akraba

Kriter 4:Over kanserine predispozan genlerden birini taşıdığı bilinen bireyler

Kriter 5: En azından birisinin 50 yaşından önce saptandığı kolorektal kanserli 3 tane birinci derece akraba ve en azından bir tane over kanserli birinci derece akraba.

Over kanseri relatif olarak çok sık olmayan bir kanserdir. Genel popülasyonda CA125 i yüksek fakat ultrasonografide over morfolojisinin normal olduğu kadınlarda ortalama 6.8 yıllık bir izlemde over kanseri gelişiminde kümülatif risk %0.15(%95CI 0.02-1.12) olarak bildirilmiş ve bu risk tüm popülasyondaki %0.22 lik riske benzerdir. Buna karşılık CA125 yüksek ve over morfolojisinin anormal olduğu olgularda kümülatif risk %24 e çıkmaktadır.Teorik olarak 50-69 yaşları arasındaki kadınların yıllık olarak yapılan taramalarında kanser yakalama insidansı yaklaşık 1/2200 dür. Bu nedenle taramadan yarar görececek hasta sayısı az gibi görünmektedir. Jacobs ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada risk faktörü olan 21.935 kadına ilk basamak olarak CA 125 kullanılmış, CA125 in >30 U/mL olduğu durumda ikinci basamak olarak transvaginal ultrasonografik inceleme yapılmıştır. Ultrasonografik inceleme pozitif olduğu olgulara cerrahi uygulanmış, bu çalışmada pozitif prediktif değer %20 olarak saptanmıştır. Yani yalancı pozitiflik nedeni ile 1 kanser vakasını yakalamak için 5 tane gereksiz operasyon yapılması gerekmiştir. Bir kanser vakası yakalamak için 5 operasyon yapılmasını kabul edilebilir bulanlar olduğu gibi bunu kabul etmeyenler de vardır. Bu nedenle tarama protokolü risk faktörlerine ve hastanın tercihinine göre planlanmalıdır. Taramanın pozitif olduğu hastalara riskler ve yararlar anlatılmalı ve cerrahi kararı ona göre verilmelidir.

Ne TVUS ne de CA125 postmenopozal kadınların taranmasında tek başına yeterli değildir. Multimodal bir stratejide birlikte kullanıldıklarında performansları daha iyidir. Önemli olan multimodal stratejide sensitivitenin daha iyi olacağı testin ilk basamak olarak kullanılmasıdır. CA125 rekürrensleri saptamak için kullanılmaktadır. Konvansiyonel yaklaşımda CA125 35 U/mL yi aştığında pozitif olarak kabul edilir. CA125 doğal olarak yüksek olduğu kadınların taramasında bu yanıltıcı olabilir. Aynı şekilde CA125 in doğal olarak düşük

olduğu kadınlarda kanser ilerleyinceye kadar 35 U/mL yi aşmayabilir. Bu nedenle seri CA125 taramalarında ilk olarak ölçülen değerlerin son taramada ikiye katlanması ve bu şekilde eşik değer düşürülmesi bir alternatif tarama yöntemi olabilir.

Veriler genel popülasyonun taranması için yeterli değildir. Bu nedenle riskli grubun yılda 2 kez ultrasonografi ve CA 125 ile taranması, gerekli durumlarda tamamlayıcı markerlerin kullanılması önerilmektedir. Over kanserinin taranmasında hastalığın progresyon hızı, benign kitlelerin daha sonradan malign hastalığa dönüşüp dönüşmeyeceği, ve transvaginal ultrasonografi ve CA125 in farklı kanserleri belirlemedeki performansı ile ilgili veriler şimdilik yeterli değildir.

Yanlış pozitiflik nedeni ile ooferektomiye de kapsayan girişimlerin yaşam kalitesini etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır. Lisofosfatidik asit gibi yeni markerler konusunda çalışmalar devam etmektedir. Taramada ilk basamak olarak markerleri panel olarak kullanmak sensitiviteyi arttırabilir fakat maliyeti de arttırır. **Ultrasound taramasından sonra sekonder test olarak kullanılacak biomarkerler :**

- Tümörle ilgili galaktosil transferaz
- İnhibin pro a C
- CA 72-4 olabilir.

SONUÇ

Genomik ve proteonomik teknolojiler sayesinde gelecekte sensitivite ve spesifitesi daha iyi belirteçler over kanseri taramasında gündeme gelecektir.

KAYNAKLAR

- 1) Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, MacDonald ND, Jeyarajah AR Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG*. 2000 Feb;107(2):165-9.
- 2) Quinn MA Screening for ovarian cancer. *Aust Fam Physician* 2001 Jun;30(6):530-4
- 3) Takemori M, Nishimura R, Hasegawa K. Clinical evaluation of MRI in the diagnosis of

borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Feb;81(2):157-61

- 4) Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong Kk KK, Schorge JO, Feltmate CM, Berkowitz RS, Cramer DW, Mok SC. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002 Apr 3;287(13):1671-9
- 5) Mok SC, Chao J, Skates S, Wong K, Yiu GK, Muto MG, Berkowitz RS, Cramer DW. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology *J Natl Cancer Inst* 2001 Oct 3;93(19):1458-64
- 6) Yuan CC, Ng HT, Yeh SH, Chen SS, Hsu DS, Ho CH. Hyperferritinemia in ovarian cancer. *J Reprod Med* 1988 Feb;33(2):193-5
- 7) Maggino T, Gadducci A. Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21(1):64-9
- 8) Crump C, McIntosh MW, Urban N, Anderson G, Karlan BY. Ovarian cancer tumor marker behavior in asymptomatic healthy women: implications for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Oct;9(10):1107-11
- 9) Berek JS, Bast RC Jr. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995 Nov 15;76(10 Suppl):2092-6
- 10) Menon U, Jacobs IJ. Recent developments in ovarian cancer screening. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000 Feb;12(1):39-42
- 11) Drescher C, Holt SK, Andersen MR, Anderson G, Urban N. Reported ovarian cancer screening among a population-based sample in Washington state. *Obstet Gynecol* 2000 Jul;96(1):70-4
- 12) Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001 Feb;13(1):61-4
- 13) Quinn MA. Screening for ovarian cancer. *Aust Fam Physician* 2001 Jun;30(6):530-4
- 14) Einhorn N, Bast R, Knapp R, Nilsson B, Zurawski V Jr, Sjøvall K. Long-term follow-up of the Stockholm screening study on ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000 Dec;79(3):466-70

- 15) Menon U, Talaat A, Jeyarajah AR, Rosenthal AN, MacDonald ND, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ. Ultrasound assessment of ovarian cancer risk in postmenopausal women with CA125 elevation. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(10):1644-7
- 16) Brewer MA, Mitchell MF, Bast RC. Prevention of ovarian cancer. *In Vivo* 1999 Jan-Feb;13(1):99-106
- 17) NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995 Feb 8;273(6):491-7
- 18) Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 1999 Sep-Oct;49(5):297-320
- 19) Aslam N, Banerjee S, Carr JV, Savvas M, Hooper R, Jurkovic D. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2000 Jul;96(1):75-80
- 20) Woolas RP, Oram DH, Jeyarajah AR, Bast RC, Jacobs IJ. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999 Nov;9(6):497-501
- 21) Markman M. The genetics, screening, and treatment of epithelial ovarian cancer: an update. *Cleve Clin J Med* 2000 Apr;67(4):294-8
- 22) Dubbins PA, Subba B. Screening for gynecological malignancy. *Semin Ultrasound CT MR* 1999 Aug;20(4):231-8
- 23) Karlan BY. The status of ultrasound and color Doppler imaging for the early detection of ovarian carcinoma. *Cancer Invest* 1997;15(3):265-9
- 24) Oehler MK, Caffier H. Diagnostic value of serum VEGF in women with ovarian tumors. *Anticancer Res* 1999 Jul-Aug;19(4A):2519-22
- 25) American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures-2002*. Atlanta Ga: American Cancer Society 2002
- 26) Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: a prospective study. *JAMA* 1993; 270(23) ;2813-18
- 27) Brown DL, Doubilet PM, Miller FH: Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998; 208(1): 103-10
- 28) Van Nagel JR, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ . The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jun;77(3):350-6.
- 29) Lambert – Messerlian GM. Is inhibin a serum marker for ovarian cancer? *Eur J Endocrinol.* 2000 Apr;142(4):331-3.
- 30) Shepherd JE. Current strategies for prevention, detection, and treatment of ovarian cancer. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2000 May-Jun;40(3):392-401
- 31) Anderson MR, Peacock S, Nelson J, Wilson S, McIntosh M, Drescher C, Urban N. Worry about Ovarian Cancer Risk and Use of Ovarian Cancer Screening by Women at Risk for Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol.* 2002 Apr;85(1):3-8.
- 32) Mills GB, Bast RC Jr, Srivastava S. Future for ovarian cancer screening: novel markers from emerging technologies of transcriptional profiling and proteomics. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Oct 3;93(19):1437-9
- 33) Paley PJ. Ovarian cancer screening: are we making any progress? *Curr Opin Oncol* 2001 Sep;13(5):399-402
- 34) Xu Y, Xiao YJ, Baudhuin LM, Schwartz BM. The role and clinical applications of bioactive lysolipids in ovarian cancer. *J Soc Gynecol Investig* 2001 Jan-Feb;8(1):1-13
- 35) Budnik LT, Mukhopadhyay AK. Lysophosphatidic Acid and its role in reproduction. *Biol Reprod* 2002 Apr;66(4):859-65
- 36) Hogdall EV, Hogdall CK, Tingulstad S, Hagen B, Nustad K, Xu FJ, Bast RC, Jacobs IJ. Predictive values of serum tumour markers tetranectin, OVX1, CASA and CA125 in patients with a pelvic mass. *Int J Cancer* 2000 Nov 20;89(6):519-23
- 37) Udagawa Y, Aoki D, Ito K, Uejima T, Uemura M, Nozawa S. Clinical characteristics of a newly developed ovarian tumour marker, galactosyltransferase associated with tumour

(GAT). Eur J Cancer 1998 Mar;34(4):489-95
38) Crump C, Martin W, McIntosh, Urban N,
Anderson G, Karlan YB. Ovarian Cancer
Tumor Marker Behavior in Asymptomatic
Healthy Women: Implications for
Screening. Cancer Epidemiology Biomarker
& Prevention. 2000 Oct: 9 ; 1107-11

ADNEKSAL LEZYONLARDA CT VE MRI

Dr. Semih Aytaçlar

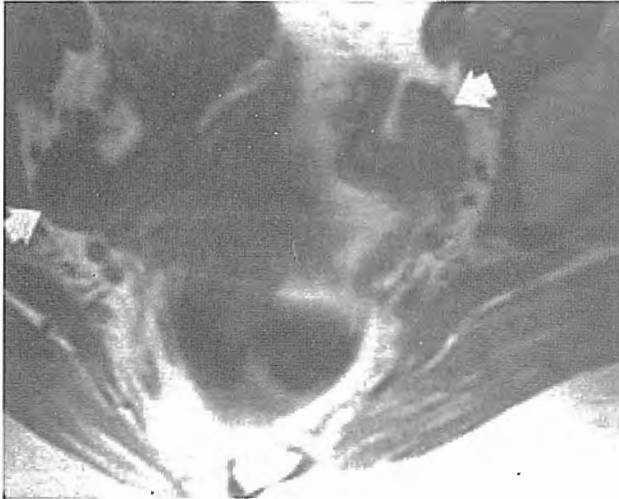
Sonomed Labarotuarı Radyoloji Uzmanı İstanbul

Jinekolojik hastalıklarda her bir görüntüleme yönteminin rolü ve ağırlığı sınırlıdır. Gereksiz işlemleri önlemek ve zaman kazanmak için yöntemlerin doğru bir algoritma ile seçilmesi gerekmektedir. Genellikle sonografi bir çok durumda seçilecek ilk yöntemdir. Ancak bu benign durumlar için daha geçerlidir. Aşağıdaki tabloda çeşitli jinekolojik patolojilerde yöntem seçim algoritması özetlenmektedir.

Çeşitli Jinekolojik Hastalıklarda Görüntüleme Yöntemi Seçimi		
Hastalık	İlk yöntem	İkinci yöntem
Endometrial polip	TVUS	
Endometrial karsinom	TVUS	MRI
Servikal karsinom	MRI	
Leyomyom / adenomyozis	TVUS	MRI
Adneksal kitleler	TVUS / TAUS	MRI
Ovarian kanser	TVUS	CT / MRI

CT ve MRI'nin tanısal potansiyelini daha iyi kullanabilmek için görüntüyü etkileyen patolojik ve anatomik değişiklikler bilinmelidir.

Resim 1 T1 ağırlıklı MRI Overler homojen, kas dokusu ile benzer intensitede ve ayrımı oldukça güç

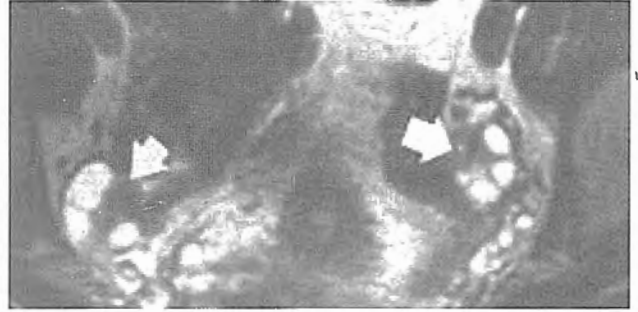


Benign adneksal kitleler

Overler farklı olgunlaşma evrelerinde folliküller içeren korteks ve medulladan oluşmuştur. Genç kadınlarda ortalama 8 gr olan over ağırlığı 30 yaşından sonra azalarak menopozda 2 gr.ın altına iner. T1 ağırlıklı serilerde kas dokusu ile benzer sinyalde ve

homojen, T2 ağırlıklı serilerde kortikal ve hiperintens folliküller ile tipik görünüm oluştururlar. Overler postmenopozal evrede yüksek uzaysal çözünürlükte MR görüntüleme ile kısmen sanal olarak izlenebilirler. T2 ağırlıklı görüntülerde korteks sinyali medulladan daha düşüktür. Korteksdeki fonksiyonel kistler T1 ağırlıklı serilerde hipointens ve T2 ağırlıklı serilerde hiperintensdir (resim 1, 2).

Resim 2 T2 ağırlıklı MRI Kortikal yerleşimli hiperintens folliküler ve göreceli olarak hipointens santral stroma

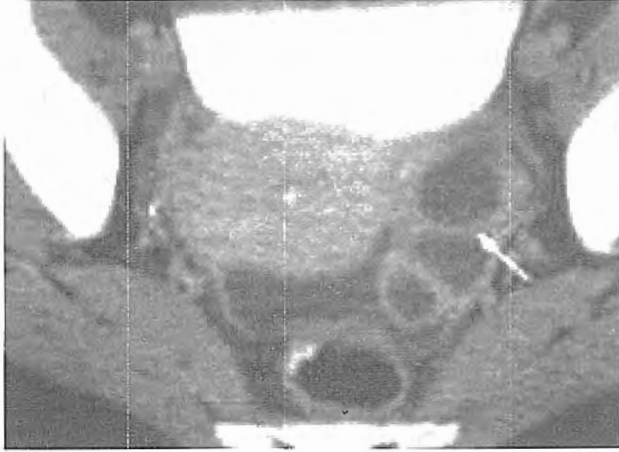


Pelvik yangısal hastalıklar, üreme çağında klinik, bakteriolojik ve bazan da sonografik tanı ile tipik olarak izlenebilirler. Olguların yarısı Neisseria gonorrhoeae ve chlamydia gibi cinsel yolla geçen etkenlerin asendan yayılımının sonucudur. Serviksten endometrium yoluyla fallopian tüplere ve oradan da peritona geçer. Bilinen risk faktörleri çok sayıda eş ve intrauterin kontraseptif cihaz kullanımınıdır. İntrauterin kontraseptif cihaz kullanımında akut salpenjit riski 3 ile 7 kez fazladır.

Piyosalpinks salpinjitli hastalarda püy birikimi ve infundibular yapışıklığa bağlıdır. Püyün organlar ve gerçek pelvis arasında göllenmesi ve sıvısal içeriğinin artması pelvis, adneks ve Douglas boşluğunda abselere neden olur. Over ve fallop tübünün süpüratif enfeksiyonu tubo-ovarian abselere yolaçar. Bu durum akut salpenjitlerin üçte birinde görülür. Tubo-ovarian abse klinik olarak adneksitten hemen hemen ayırdedilemez ve normalde ultrason ile tanı konulur.

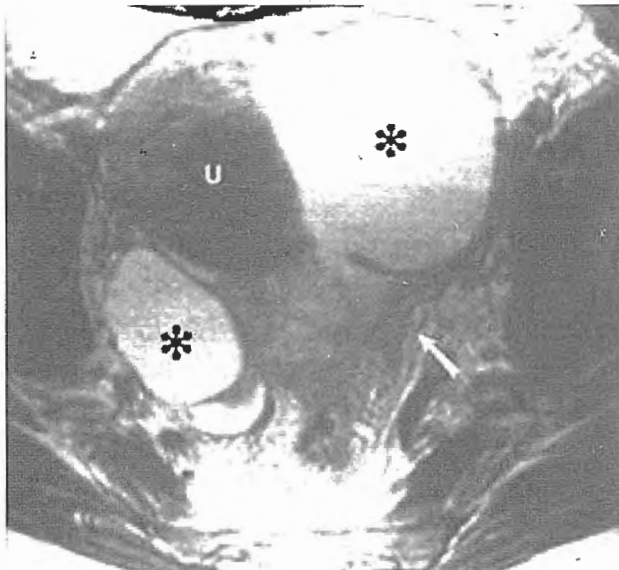
Over absesinin tipik CT görünümü santralda sıvı dansitesi, çevresel kontrast tutan rim ile karakterizedir ve enflamasyon çevre yağ dokusunu tutabilir (resim 3). MR görüntülerinde T1 ağırlıklı serilerde idrar ile karşılaştırıldığında heterojen, izo veya hafif hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens yapıdadır. Eğer abse kan ya da yüksek

Resim 3 Tubo-ovaryan abse CT görünümü Sol adneksde multiloküle santral sıvı, kalın duvarlı kontrast tutan lezyon. Douglas boşluğunda sıvı



protein içeriği gösteriyorsa T1 ağırlıklı serilerde değişik sinyallere sahip olabilir. Abse konturları ve sınırları genellikle net değildir. Ancak kontrast madde verilirse duvar kontrast tutarak netleşir. Ödem ve enflamatuvar infiltrasyon çevre yağ dokusuna

Resim 4 Tubo-ovaryan abse MR görünümü T2 ağırlıklı görünüm Bilateral yüksek sinyalli kistik adneksal kitle, kistlerde kalın duvar kistlerin posteriorundaki yağ dokusunda homojenite yitimine neden olan bantlar



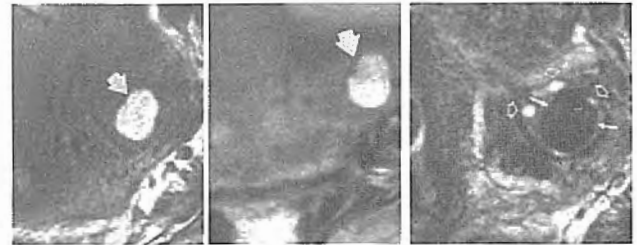
heterojen bir görünüm verir. Kronik, tedavi edilmemiş ya da antibiyotiğe dirençli abselerde görünen kan damarlarının sayısında artma tipiktir (resim 4).

Benign over kistleri, fonksiyonel follikül kistleri, tek kistler, kistadenom, dermoid (olgun teratom), endometriom ve polikistik overleri içerir. Endometriomlar kan içeriği ile T1 ağırlıklı serilerde tipik yüksek sinyal gösterir. T2 ağırlıklı seriler hem kan içeriğini hem de over dokusu ile ilişkisini iyi gösterirken T1 ağırlıklı yağ baskılamalı seriler sinyalin baskılanmaması ile yağ dokusu olmadığını kanıtlar (resim 5). CT ve MRI'nin rolü bu oluşumların over karsinomlarından ayırılmasıdır. Overin tek ya da fonksiyonel follikül kistleri tipik olarak ince duvarlı ve keskin sınırlıdır.

Resim 5 Endometrioma MRI görünümü Sol: T1 ağırlıklı- sol adneksal yüksek sinyalli lezyon

Orta: Yağ baskılamalı T1-lezyonun baskılanmaması yüksek sinyalin yağ içeriğine bağlı olmadığını düşündürüyor

Sağ: T2 ağırlıklı-kistin hemorojik içeriği ve periferik kortikal follikülleri ile intraovaryon olduğu görülüyor



Malignitenin temel kriterleri 4 cm.'i aşan çap, lezyon içi solid component ya da septasyonlar, duvar kalınlaşması ve nekroz, yardımcı kriterler ise lenf nodu büyümeleri, asit, ve çevre yapıların infiltrasyonudur.

Tüm ovarian neoplazmların % 10 ile 25'ini oluşturan dermoid kistlerde CT ve MR'da lezyon içi yağ varlığı tipiktir. MRI'da T1 ağırlıklı serilerde hiperintens olması nedeniyle yağ, kanamadan yağı baskılayan sekanslar ile ayırılmemelidir. Yağ-sıvı düzeyleri tümör duvarından köken alan ve dermoid tıkaç ya da Rokitansky nodülü olarak adlandırılan solid nodül ile birlikte görülür. Nodül, saç, yağ, diş ya da diğer kalsifiye oluşumlar gibi olgun diferansiye

doku içerir ve özellikle diş ve kalsifiye oluşumlar CT'de MRI'dan daha iyi görülür (resim 6,7 ve 8).

Resim 6

Teratom MRI görünüm
Kontrastlı incelemede tipik yağ komponenti içeren pelvik kitle. Diş, kemik ya da benzeri kalsifikasyona ait olabilecek kalsifik dansite Douglas boşluğunda minimal serbest sıvı.



Resim 7

Teratom MRI görünüm
T1 ağırlıklı kesit
Yağ-sıvı seviyesi
Yağ içeren saç topu



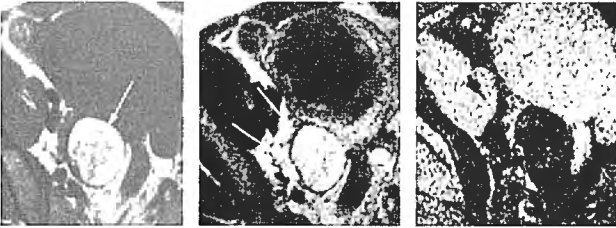
Over karsinomu

Serviks ve uterus karsinomundan sonra over karsinomu kadınlarda en sık rastlanan üçüncü genital sistem malignitesidir. Bununla birlikte, kötü seyri nedeniyle

Resim 8 Teratom MRI Görünümü Sol: T1 ağırlıklı-yüksek sinyalli sağ adneksal kitle

Orta: T2 ağırlıklı-lezyonun diğer yağ dokuları ile izointens ve periferik folliküler yapılar ile intraovarin olduğu görülüyor

Sağ: Yağ baskılamalı T1- lezyonun diğer yağ dokuları ile birlikte baskılanması yağ içeriğini gösteriyor



jinekolojik malignitelere bağlı ölümlerin yarısını oluşturur. Klinik olarak kuşku edilen hastalığın yönlendirilmesi tanının histolojik doğrulanması amacıyla laparotomi uygulamasını ve tümör yayılımının bilinmesini gerektirir.

MR görüntülemenin bu alandaki önemi öncelikle çok planlı görüntüleme olanağı ve yüksek yumuşak doku kontrast ayrımı ile pelvik kitlenin kökeninin ayrılması ve ikincisi daha önce sözü edilen temel ve yardımcı kriterler ile malign ve benign lezyonların % 60 ile 99 arasında bir

doğrulukla tanınabilmesidir. MRI kriterleri over karsinomlarının hücre tipleri yönünden özgün değildir. Ancak bazı kriterler bazı tipler ile daha uyumlu olabilir. Örneğin müsinöz tümörler çok sayıda basit kistleri taklit edebilirler. Bununla birlikte müsin taşıyan oluşumlar T1 ve T2 ağırlıklı serilerde orta dereceden yüksek dereceye kadar sinyal değişikliği gösterme eğilimindedirler.

Ovarian karsinomun evreleme ve yönlendirilmesinde görüntülemenin yeri henüz yeterli oranda net bir şekilde tanımlanmamıştır ve bir çok merkez cerrahi yöntemleri hala primer ve rekürent hastalığın tanısında altın standart olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte laparoskopik ya da görüntüleme ile anlamlı olarak benign bulunan olgularda cerrahiden kaçınılmalıdır. Görüntüleme cerrahi öncesi planlama ve kemoterapi izleminde tümör yayılımı hakkında oldukça doğru bilgiler verecektir (Resim 9, 10).

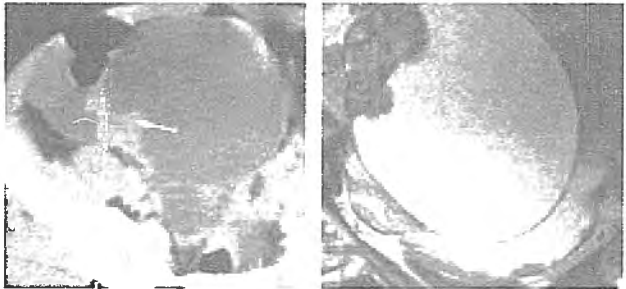
CT daha kolay erişilebilmesi ve MRI'a göre daha ucuz olması nedeniyle evreleme açısından daha ön sıradadır. Ancak, ovarian kanserler direkt peritoneal ya da lenfatik paraaortik ve peritoneal yayılım yoluyla metastaz yaparlar.

Resim 9

Seröz papiller adenokarsinom CT görünümü
Dev sağ adneksal kistik lezyon, lezyon duvarında kontrast tutan solid nodül ve Douglas boşluğunda sıvı

Resim 10

Seröz papiller adenokarsinom MR görünümü
T2 ağırlıklı dev adneksal yarı solid / kistik oluşum, asit, peritoneal implantlar



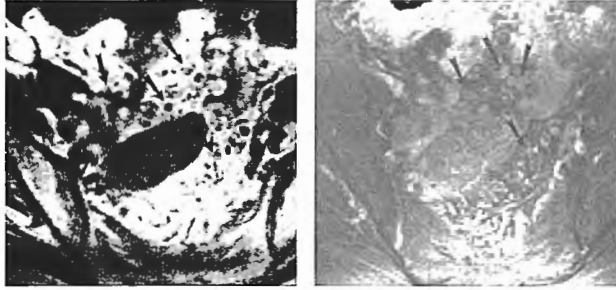
Dolayısıyla gerek anatomik varyasyonlar, gerek hareket artefaktları ve düşük doku kontrastı CT'de sorunlar oluşturabilir. Kontrastlı MR incelemeler peritoneal metastazların saptanmasında % 86'ya varan duyarlılığı ile kontrastsız MRI, CT incelemelerinden anlamlı olarak üstündür (Resim 11).

Günümüzde hızlı MR sekansları hastanın inceleme sırasında duramama sorunlarını azalttığı gibi renal yetmezlik ya da CT'nin örneğin gebelik gibi kontrendike olduğu durumlarda da avantajlar sağlar.

Resim 11 Karsinomun peritoneal ve mezenterik implantlarının MRI görünümü

Solda: T1 ağırlıklı- Sigmoid, ince barsak mezenteri ve omentumu tutan küçük nodüller

Sağda: T1 ağırlıklı, yağ baskılamalı kontrast madde sonrası nodüllerde tipik kontrast tutulumu



Over karsinomlarının % 10'u aşan bir bölümü gastrointestinal sistem, meme, uterus ya da tiroidden kaynaklanan metastatik kökenlidir. Krukenberg tümörü olarak adlandırılan bu metastazlar CT ve MR'da bilateral kontrast tutan lezyonlar olarak görülür (Resim 12). Prognoz kötüdür ve saptandıktan sonraki ilk yılda % 90 mortalite oluşur.

Resim 12 Ovarian metastaz (Krukenberg tümörü)

Sol: CT

Sağ: MRI

Her iki overde solid heterojen kitle, asit



Kaynaklar

1) Hamm B, Kubick-Huch R A, Fleige B, MRI and CT of the female pelvis, Eur Radiol. 11 (suppl 2) S233-245, 2001

2) Thickman D, Gussman D, magnetic resonance imaging of benign adnexal conditions, MRI Clinics of North America, vol 2 number 2, pages 275-289, may 1994

3) Mawhinney R R, Powell M C, Worthington B S, Symonds E M, Magnetic resonance imaging of benign ovarian masses, BRJ Radiol 723: 179-186, 1988

4) Outwater E K, Dunton C J, Imaging of the ovary and adnexa, Clinical issues and applications of MR imaging, Radiology, 194: 1-18, 1995

5) Ghossain M A, Buy J N, Ligneres C et al, Epithelial tumors of the ovary: Comparison of MR and CT findings, Radiology, 181: 863-870, 1991

6) Outwater Eric K, Schiebler Mark L, magnetic resonance imaging of the ovary, MRI Clinics of North America, vol 2 number 2, pages 245-274, may 1994

7) Low R N, Sigeti J S, MR imaging of peritoneal disease: comparison of contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled and spin-echo imaging. Am J Roentgenol 163: 1131-1140, 1994

ADNEKSAL KİTLELERDE SONOGRAFİ

Dr.Nahit ÖZCAN

Sonomed Laboratuvarı Radyoloji Uzmanı İstanbul

Bugün tüm dünyada jinekolojik patolojilerin tanısında sonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sonografi pelvik kitlelerin tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan kolaylığı ve etkinliği ile ilk tercih edilen yöntem olup endikasyonu artık tartışma konusu değildir.

Uzun yıllardır jinekolojinin pratiğinde sıklıkla kullanılan sonografi, jinekolojik problemlerin tanı ve yönetiminde klinik ve laboratuvarı destekler. 1984 yılından itibaren transvajinal teknolojinin rutine girmesi, 1987 tarihinden itibaren ise renkli doppler incelemenin ilave edilmesi ile kitlelerin analiz ve sınırlandırılmasında önemli avantajlar oluşturmuştur. Adneksal kitlelerin tanısında transvajinal sonografinin sensitivitesi %89, spesivitesi %84 bulunmuştur. Artık günümüzde jinekolojide sonografi daha güvenilir ve vazgeçilmez bir tanı yöntemi olmuştur.

Jinekolojik sonografide amaç nedir?

Jinekolojik sonografide amaç cerrahi güvenlik içinde tutacak şekilde jinekolojik kitleleri analiz etmektir. Yani jinekolojik problemin tanısı ve yönetiminde cerrahi endikasyona ve medikal tedaviye yardımcı olmaktır. Bununla birlikte jinekolojik problemlerin yönetiminde kullanılan yöntemlerden sadece bir tanesidir ve klinikten bağımsız kullanılması yanlış pozitif ve negatif tanı oranlarını arttırır.

Jinekolojik sonografiyi nasıl yapıyoruz ?

Bugün jinekolojik sonografinin birçok yolla yapılmakta olup bunların arasında en sık transabdominal sonografi kullanılmaktadır. Transabdominal sonografi geniş alanları görüntülemesi en önemli avantajı oluşturur. Bununla birlikte mesanenin yeterli dolu olmaması, obezite, retrovert uterus, bağırsak gazları yeterli görüntünün elde edilmesini

zorlaştırır. Bugün daha yüksek frekansı ve pelvik organlara yakın olduğu için transvajinal sonografide daha net görüntü oluşur. En önemli dezavantajı görüntü alanının küçüklüğüdür. Bu neden ile transvajinal sonografide oriyantasyon daha zordur. Ayrıca dev kitleleri tüm sınırları ile birlikte net olarak görüntüleyemez. Virgoları uygulanamaz. Transvajinal sonografi, abdominal sonografiye göre %22-87 daha iyi görüntü, %16-60 daha fazla bilgi verir (2). Bugün jinekolojik problemlerin sonografisinde eğer var ise özellikle menopoz, erken over ca taraması, ektopik gebelik, endometriyum patolojisi, erken gebelik gibi problemlerin varlığında öncelikle transvajinal sonografi uygulanmalı, gerekirse transabdominal sonografi daha sonra uygulanmalıdır. Bu gün tekniğine uygun yapılmış transvajinal sonografi tüm jinekolojik problemlerin %90'ından fazlasını çözer.

Tablo1: JİNEKOLOJİK SONOGRAFİDE YÖNTEM

1. Pelvisi anatomik kör nokta bırakmadan görüntülemek
2. Kitlenin orjinini belirlemek
3. Kitlenin sonografik özelliklerini analiz etmek, varsa eşlik eden diğer sonografik özellikleri değerlendirmek

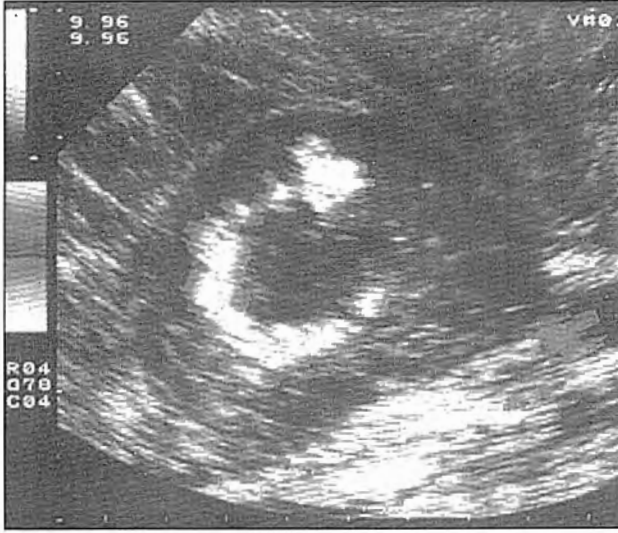
Jinekolojik sonografik inceleme yöntemi nasıl olmalıdır?

Jinekolojik sonografide adneksal kitleleri araştırmak için sonografik olarak belirli bir sırayı izlemenin pratik yararları vardır. (tablo1)

Jinekolojik sonografide en önemli kural pelvisi anatomik kör nokta bırakmadan görüntülenmektedir. Yani inceleme sırasında pelvis organlarının tümünü, tüm sınırları ile birlikte görüntülemek gerekir. Bu işlem jinekolojik sonografinin en temel işidir. Bu görüntüleme sonucunda, normal anatomik yapılar, fizyolojik değişiklikler görülür.

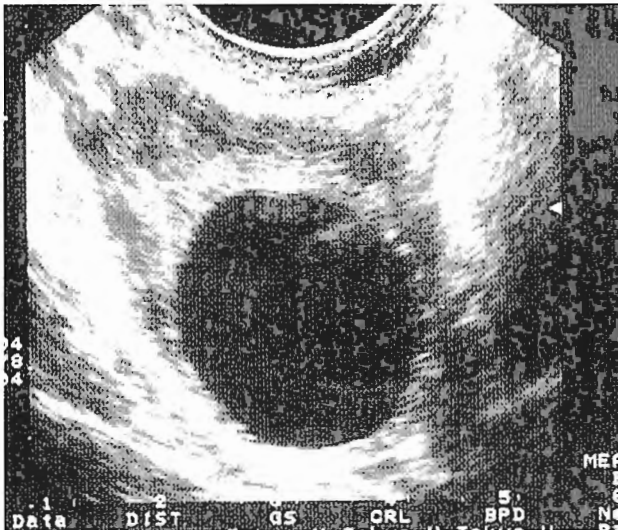
Normal - anormal ayırımı yapılır.(**Resim 1**) İkinci olarak pelviste yer kaplayan oluşumun var ise orjini anlaşılmalı çalışılır. Orjinin

Resim 1 : Korpus Luteum kisti. Çepeçevre vasküler yumak tipiktir.



ayrımını kitlelerin sınıflandırılmasında ve ayırıcı tanısında çok önemli avantajlar sağlar. Bir kitlenin orjini kitle ile parankimatöz organların komşuluk ilişkisine göre değerlendirilir. 3 tür ilişki vardır

Resim 2 : Normal folliküler kist



- 1.Komşuluk yoktur
- 2.Organdan gelişmiştir. (Organ sınırlarını değiştirmeden yer kaplar veya geniş açılı komşuluk söz konusudur.)
- 3.Organa komşu başka bir organdan veya yüzeyinden gelişmiştir (Dar açılı komşuluk) .

İki yer kaplayan oluşum arasındaki komşuluğun olup olmadığı jinekolojik sonografinin en sorunlu işlerinden biridir.

Özellikle overde komşuluk yoktur demek için kitle ve over parankimini ayrı ayrı görüp değerlendirmek gerekir. Büyük pelvis kitlelerinde over parankimini kitleden ayrı olarak görüp değerlendirmek oldukça zordur. Pelviste solid kitle var ise sonografik olarak over parankiminin görüntülenmesi, yani komşuluk ilişkisi çok önemlidir. Solid over kitlelerin önemli bir bölümü malign tümör, over ile komşu olmayan veya over kaynaklı olmayan solid kitlelerin büyük bir kısmı ise pedinküle myom olduğunu biliyoruz. Eğer kitleden ayrı over parankimi görülüyor ise ve kitle ile over parankimi arasında dar açılı bir ilişki var ise kitle over yüzeyinden gelişmiş veya overe komşu bir organdan gelişmiştir. Eğer kitle ile over arasında geniş açılı ilişki var ise kitle overden gelişmiştir. Kitle büyüdükçe over parankimini komprese ve deplase ettiği için 5 cm den büyük kitlelerde periferde over dokusu ince bir bant halinde olur ve görmek zordur. Bu nedenle büyük kitlelerde, ayrıca over parankiminin görülmemiş olması kitlenin overden kaynaklandığını düşündürür.

Eyolojiyi belirledikten sonra kitlenin sonografik analizini yapıyoruz. Ovarian kitleleri iki ana başlık halinde sınıflayıp inceliyoruz

- 1.Non-neoplastik kitleler
- 2.Neoplastik kitleler

NON-NEOPLASTİK KİTLELER

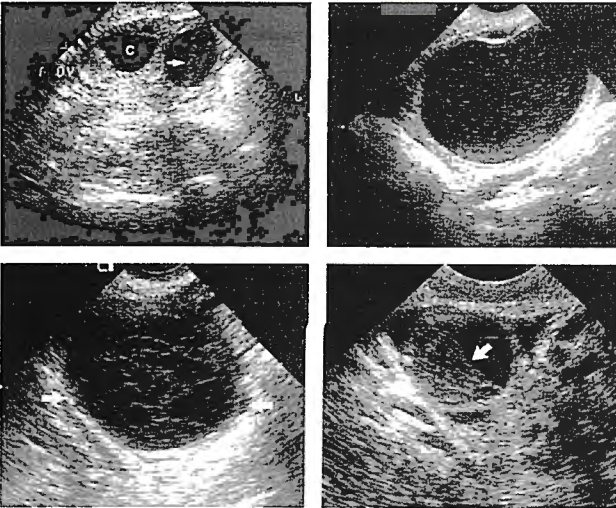
1.Fonksiyonel kistler : Folliküler kistler, korpus luteum ve teka lutein kistleri içerir. Fonksiyonel kitlelerin tanısının jinekolojik sonografide önemli bir yeri vardır. Tüm pelvik kitlelerin %80'i fonksiyonel kistlerdir. Bunlar, follikül kistleri ve hemorajik korpus luteum lardır. Genç hastalarda ovarian büyümenin en önemli nedeni fonksiyonel kistlerdir. Follikül kistleri genellikle, tek tarflı görülen, 20-25 mm çaplarında ince duvarlı, tamamen ekosuz intraovarian yerleşimli kistik yapılardır (**Resim 2**). 5-7 cm ye kadar büyüyebilirler ve 6 hafta içinde spontan olarak tamamen kaybolurlar. Renkli doppler

incelemede kist duvarından vasküler yapıları izlenmektedir. Orta dirençli akımlar içerirler (0.52+/-0.06 RI)

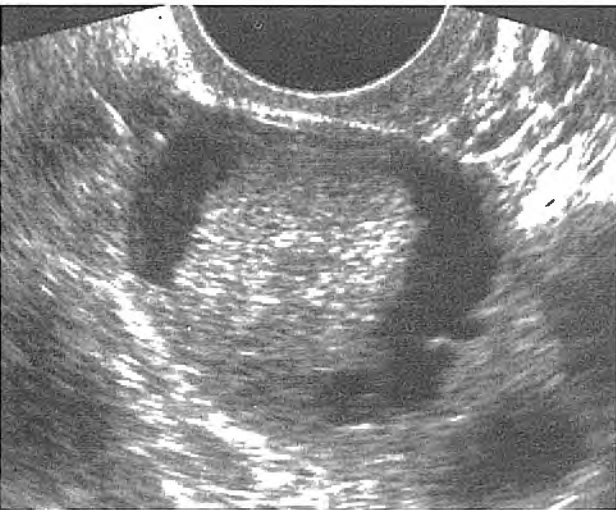
2.Hemorajik kistler

Fonsiyonel kistlerin ve korpus luteumun içine kanama olması ile oluşurlar. Kanama sırasında akut pelvik ağrı görülür. Kist içinde kanamanın zamanına göre forme veya retrakte pıhtı ile taze kana bağlı oluşmuş

Resim 3 : Sağ üst; kist içinde sıvı-sıvı seviyesi gösteren hemorajik kist. Sol üst; yer çekimine göre hareket eden mikropartiküler. Sağ alt; ekojenik yapı gösteren solid görünümlü trombüs formasyonu.



Resim 4 : Pıhtı içeren hemorajik kist. Pıhtı bazen solid görürümünde olabilir



geniş bir sonografik spektrum söz konusudur. (Resim3) Akut kanamalı kist pıhtı ile dolu olabilir ve solid over tümörleri ile karışabilir. (Resim4) Bununla birlikte posterior duvarının net olarak görülmesi ve posterior akustik parlamanın eşlik etmesi ile solid kitlelerden ayrılabilirler. Pıhtı hemolize

uğradıkça dağınık internal ekolar, retiküler formasyonda ince fibrin bantları ve keskin kenarlı bitişler izlenmektedir. (Resim 5, Resim 6)

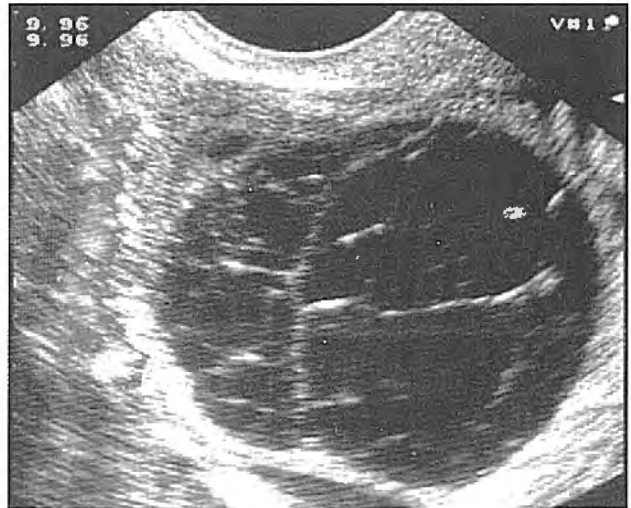
Resim 5 : Retrakte pıhtı içeren hemorajik kist.



3.Endometriomalar

En sık görülen kistik yapıların başında gelir. Tek veya multiple olabilir. Kalın duvarlı, yoğun ve homojen düşük eko reflektivitesi olan internal ekolar içermesi tipik özelliğidir. Posterior akustik parlama yapar. Kist içindeki düşük ekolu internal ekoların homojen dağılması en önemli sonografik özelliğidir.

Resim 6 : Reküler formasyon gösteren hemorajik kist. ince fibrin bantları bir ağ gibi kistin içini tamamen doldurmaktadır.



Akut kanama olmadıkça pıhtı içermezler. Duvarı ince veya kalın olabilir. Renkli doppler incelemede erken proliferasyon fazında over hilusundan ve kist duvarından 0.50 RI den daha düşük rezistanslı arterial akımlar alınmaktadır. Düşük rezistanslıarterial akımların olması over tümörü ile karışmasına neden olmaktadır. (resim 7 ve resim 8)

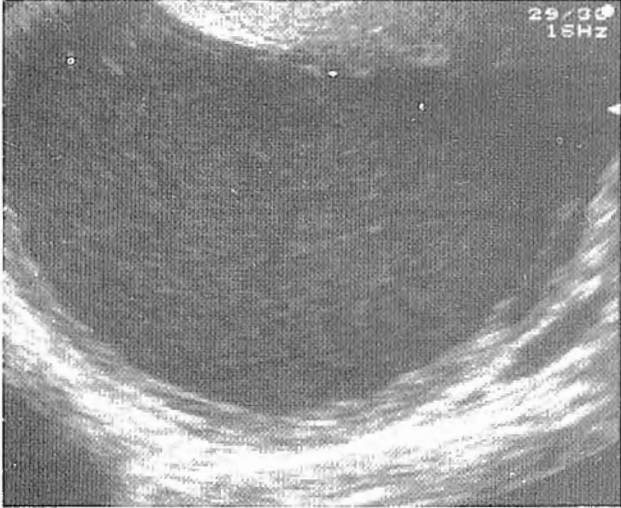
4.Peritoneal inklüzyon kisti

Geçirilmiş operasyon veya enflamasyondan sonra overin çevresinde oluşmuş septalı

Resim 7 : Konturunda lobülasyon gösteren, yoğun ve homojen internal ekolar gösteren endometrioma.



Resim 8 : Yoğun ve homojen internal ekoları olan tek endometrioma

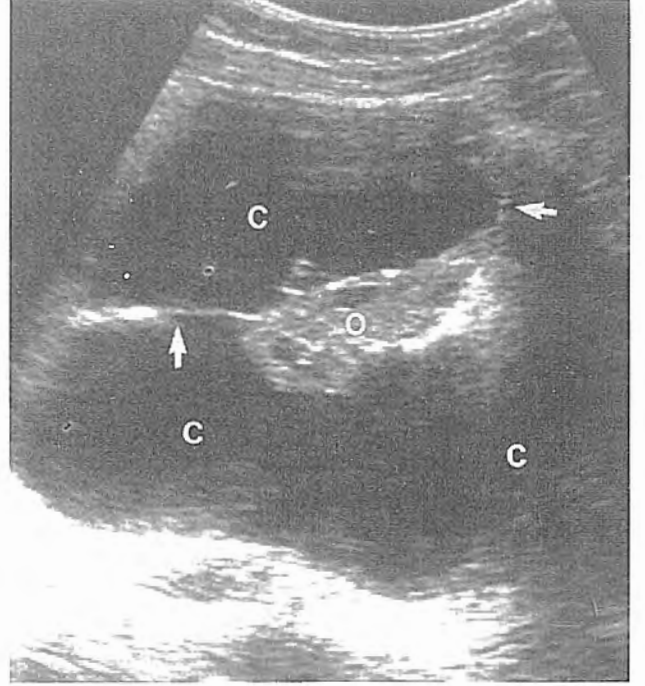


kistik yapı ile karakterizedir. Radial dağılan septalar izlenir. Renkli doppler incelemede yer yer yüksek rezistanslı benign akımlar görülür. Seyrek ve düşük ekolu internal ekolar ve ince septa formasyonları içerir. Overin parankiminin intakt olması ve kist ile sınırlarının net olarak ayrılması, overi çepeçevre sarması ile kist adenomdan ayrılabilir. (Resim 9)

5.Ovarian torsiyon

Ovarian torsiyon akut batın oluşturduğu için cerrahi açıdan tanınması çok önemlidir.

Resim 9 : Peritoneal inklüzyon kisti. Santralde over parankimi görülmektedir. ince septa formasyonları (oklar) ve seyrek internal ekolar içerir



Resim 10 : Ovarian torsiyon. Normalden büyük, hipoekoik ve granüler eko yapısında over



Ovarian pedinkülün kendi etrafında dönmesi ile ortaya çıkar. Önce lenfatik ve venöz drenaj durur ve bunun sonucu ovarian ödem ile birlikte over hacminde artma ortaya çıkar. Sonra arterial infarkt oluşur. Over kendiliğinden torsiyon oluşturabileceği gibi ovarian kitleye bağlı da torsiyonda olabilir. Torsiyon oluşturan kitleler hemen daima benigndir. Sonografik olarak over normalden normalden

büyük, granüler yapıda ve düşük ekoludur. Over parankiminde periferik yerleşmiş multiple folliküller izlenmektedir. Renkli doppler inceleme over içinden vasküler sinyal alınmaz. Bu bulgu torsiyonun en tipik bulgusudur (Resim 10).

NOEPLASTİK KİTLELER

Over kanserler kadın ölümlerinin en sık raslanan nedenlerinde biridir. Yaş artıkça sıklığı artmaktadır. Ovarian kanserler tüm jinekolojik kanserlerin %25 ini kapsar. Tarama amaçlı CA-125 ve transvajinal sonografi yapılması ovarian kanserin erken tanısında önemli yer tutar.

Histolojik olarak epitelyal tümörler tüm ovarian tümörlerin % 65-75 ini, tüm ovarian malignensinin %90 ını kapsarlar. Geri kalan tümörlerin % 15-20 si germ hücreli tümör, % 5-10 u seks kord tümör, %5-10 u ise metastatik tümördür. Metastatik tümörlerin etyolojilerinde mide, kolon ve meme kanserleri görülür (Tablo 2).

Tablo 2: Ovarian tümörlerin histopatolojik sınırlandırılması

- | |
|---|
| 1.Yüzeyel epitelyal-stromal tümörler (%75-75) |
| a.Seröz kist adenoma-kistadenokarsinoma |
| b.Müsinöz kist adenom veya kistarenokarsinoma |
| c.Endometrioid tümör |
| d.Clear hücreli karsinoma |
| e.Transitioneal hücreli karsinoma |
| 2.Germ Hücreli tümörler (%15-20) |
| a.Teratoma |
| b.Disgerminoma |
| c.Yolk sac tümör |
| 3.Seks kord tümörleri (%5-10) |
| a.Granüloza hücreli tümör |
| b.Sertoli-leydig nürel tümör |
| c.Tekoma ve fibroma |
| 4.Metastatik tümörler (%5-10) |

Sonografik olarak ovarian kanserler adneksal kitleler olarak görülürler. Sonografi adneksal kitlenin morfolojik görünümünü ortaya koyar. Sonografi ile histopatoloji arasında tam bir korelasyon olmadığı için malign-benign ayırımı tam olarak yapılmaz . İyi sınırlı, ince duvarlı, anekoik kistik yapılar genellikle iyi huyludur. İrregüler duvarlı, kalın irregüler septalı, mural nodüllü kistik kitleler ve solid kitleler ise malignite açısından kuşku kitlelerdir. Literatürde morfolojik karakterlere göre skorlama yapan çok sayıda yayın izlenmektedir. Bir çok farklı kriter

kullanıldığı için skorlama sistemlerin tam olarak karşılaştırmak çok zordur. Ayrıca en sık rastlanan hemorajik kist ve matür kistik teratomalar bu skorlama sistemlerinde sıklıkla yanlış pozitif tanılara neden olmaktadır.

Son yıllarda benign - malign ayırımında doppler sonografinin rolü ile ilgili çok sayıda yayın vardır. Burada amaç malignitede oluşan neovaskülarizasyonun oluşturduğu düşük arterial rezistansın saptanmasıdır. Başlanğıçtaki yayınlarda pulsatil indeksin 1.00 den, rezistif indeksin 0.40 dan düşük olmasının yüksek sensitivite ve spesifitesi olduğu bildirilmişti. Sonraki yayınlarda ise benign-malignite ayırımında bu değerlerin bildirilen kadar sensitif olmadığı ve bir cut-off değerinin olmadığı yönünde birçok yayın bulunmaktadır.

Dopplerde ayrıca arterial lokalizasyon ve diastolik çentik te önemli yer tutar. Özellikle arterial yapıda diastolik çentik olması benignite açısından anlamlıdır. Fakat her zaman görülmezler. Malign kitleler daha çok santral ağırlıklı akım, benign kitleler ise daha çok periferik akım içerirler. Bununla birlikte geniş bir yüzde ile örtüşürler. Spesifik bir bulgu değildir. Son zamanlarda morfolik skorlama ile doppler skorlamanın birbirleri ne üstünlüğü olmadığını bildirir yayınlar izlenmektedir. Bununla birlikte morfolojik skor ile doppler skorlamanın beraber kullanıldığı skorlama sistemlerinde sensitivitenin ve spesifitenin arttığı bildirilmektedir.

1.Yüzeyel epitelyal tümörler:

Yüzeyel epitelyal tümörler overin yüzey epitelyalından gelişirler. Seröz müsinöz, endometrioid, clear cell ve brenner tümörleri olarak epitelyal yapıya göre 5 ana gruba ayrılırlar. Tüm ovarian neoplazmalarının %65-75 indan, tüm ovarian malignensilerin ise %80-90 ından sorumludurlar. Seröz ve müsinöz tümörlerin %10-15i düşük malignite potansiyeli veya borderline tümörler olarak adlandırılırlar. Bu tümörlerde stromal invazyon görülmediği için prognoz iyidir.

a.Seröz kistadenoma ve kistadenokarsinoma : Seröz tümörler tüm ovarian neoplazmaların %30 unu kapsadıkları için sık görülün tümörlerdir. Tüm seröz tümörlerin %50-70 i benign karakterdedir. Tüm benign over neoplaz-

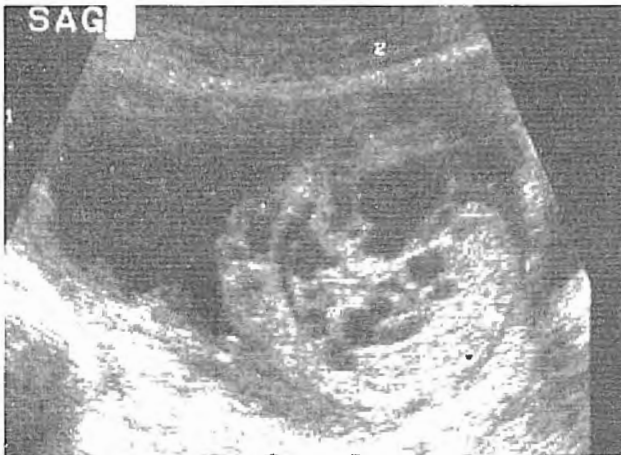
Resim 11 : Seröz kist adenom : Sağ over ile tanjansiyel konişülük gösteren, ince duvarlı, içi ekosuz kistik kitle. Oklar: over



Resim 12 : Papiller kist adenokarsinom .Çok Sayıda irregüler papiller yapı ve irregüler kalın duvar

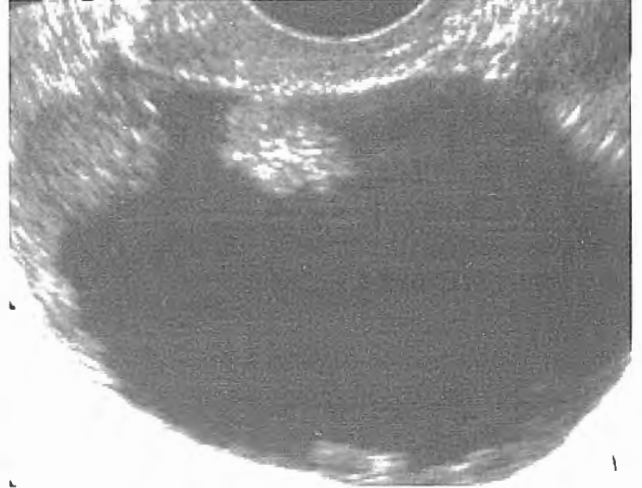


Resim 13 : Over tümöründe irregüler duvar, heterojen sold komponent



maların %20-25 i seröz kist adenomdur. Kistadenokarsinom ise tüm over malignensilerinin %40-50 sidir. Seröz kistadenomalar en çok 30 lu ve 40 lı yaşlarda görülürler. Kistadenokarsinomlar ise perimenepozal ve

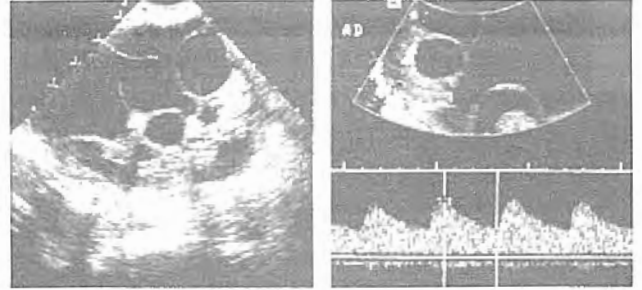
Resim 14 : Kist içinde papiller projeksiyon



postmenepozal yaşlarda görülürler. Benign seröz kist adenomların %20 si, kistadenokarsinomların %50 si bilateraldir.

Sonografik olarak seröz kist adenoma büyük, ince duvarlı uniloküle kistik kitle olarak

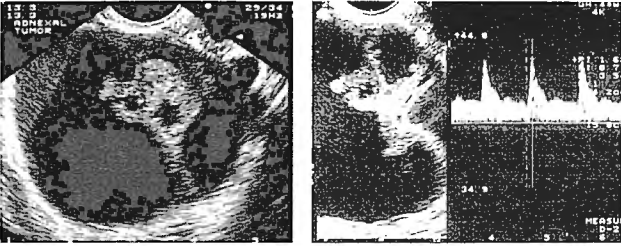
Resim 15 : Over Tümörü ve tümör içinden düşük rezistanslı maling neovaskülarzasyon lehine patolojik arterial akımlar



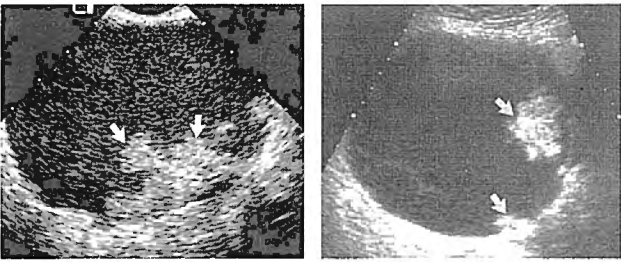
görürlürler. (Resim 11) Over parankimi ile sınırları net olarak seçilebilmektedir. Over yüzeyinden geliştiği için over parankimini iterler ve komprese ederler. 10 cm den daha büyük kist adenomlarda overin sağlam parankimi görüntülemek çok zordur. Bazılarında ince septalar ve papiller projeksiyon gösteren küçük nodüller görülmektedir. (Resim14, 16, 17) Kistadenokarsinomlar ise kalın ve irregüler duvarlı, multiple solid projeksiyon gösteren solid yapılar, kalın ve irregüler septalar gösteren kistik kitleler olarak görülürler. Sıklıkla asit eşlik eder.

Renkli doppler incelemede solid yapılardan ve kalın septalardan düşük rezistanslı arterial akımlar görülür. Kistadenokarsinomlarda diastolik çentik içeren akım görülmez. (Resim 12,13,15,18)

Resim 16 : Kalın ve irregüler septalı kistik kitle. Septalardan alınan vasküler sinyallerde septa içinde diastolik çentik içeren benign akımlar alınmaktadır. Diastolik çentik benignite için en güvenilir doppler bulgusudur. Sonuç: Papiller kist adenom.

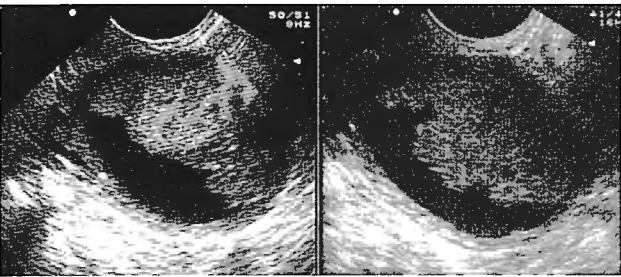


Resim 17 : Papiller kist adenom: Lümen içine projekte çok sayıda nodüller izlenmektedir.



b.Müsinöz kist adenom ve kistadenokarsinoma: Müsinöz tümörler en sık görülün ikinci tümör grubudur. Tüm ovaian neoplazmaların %20-25 i müsinöz tümörlerdir. Tüm

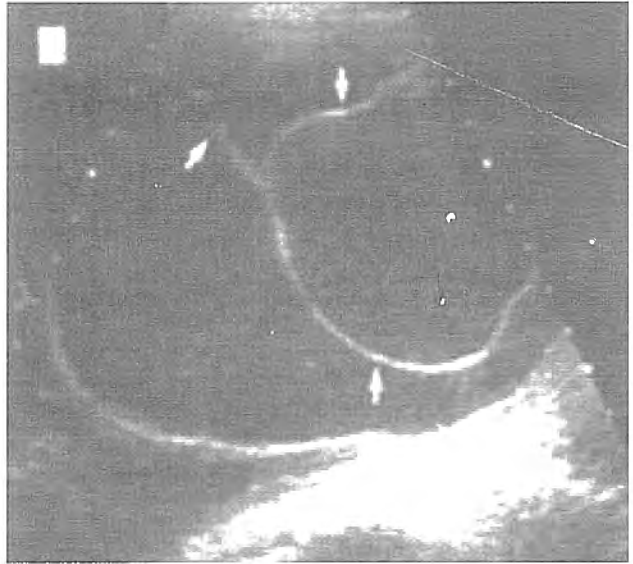
Resim 18 : Over tümörü. Solid kısmın anormal kanlanması görülmektedir. Arterial dağılım irregülerdir.



benign ovarian kitlelerin %20-25 i müsinöz kist adenom, tüm ovarian malignitelerin % 5-10 müsinöz kistadenokarsinomlardır. Müsinöz tümörlerin %85 i benignidir. Sonografik olarak 10-30 santimetre büyüklüğünde genellikle tüm pelvisi dolduran, multiple septa formasyonu, düşük ekolu, mukoid materyal ile dolu dev kistik kitleler olarak görülürler. Papiller solid yapı

görülme sıklığı seröz kistlerden azdır. Müsinöz kistadenokarsinomlar büyük, multiloküle, kalın ve irregüler septalı, papiller projeksiyonlar ve ekojenik materyal içeren kistik kitleler olarak görülürler ve genellikle seröz kistadenokarsinoma benzerler. (Resim 19)

Resim 19 : Müsinöz kist adenom.İnce septalar ve müsin içerik ile ilgili yoğun internal ekolar görülmektedir.



c.Endometriod tümör: Endometriod tümörlerin çok büyük kısmı malignittir. Tüm ovariyan malignensilerin %20-25 ini tutarlar. Seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardan daha iyi prognoza sahiptir. Sonografik olarak büyük, çok sayıda papiller projeksiyon içeren kistik kitle olarak görülürler. Bazen solid kısmı dominant olur ve santral nekrotik alanlar ile hemorajik alanlar görülürler.

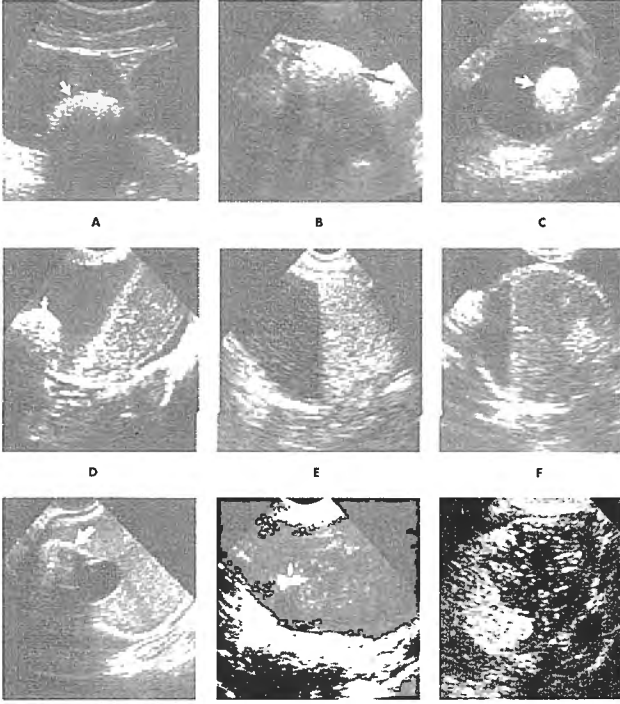
d.Clear cell tümör: Nadir görülür. Endometriod tümörün bir varyantıdır. Sonografik olarak nonspesifik kompleks bir kitle olarak görülürler. Genellikle kistik kitledir.

e.Transitional cell tümör: Yüzeysel epitelden gelişmiştir. Nadir görülür . Tümü benignittir. Tüm over tümörlerinin %1-2 sidir. Genellikle kistik bir kitle ile birlikte görülür. Sonografik olarak hipoekoik solid kitle olarak görülür. Dış duvarında kalsifikasyon görülebilir. Sonografik olarak ovarian fibromadan ayrılamaz.

2.Germ hücreli tümörler: Tüm ovarian neoplazmaların %15-20 si germ hücreli

tümördür. Tüm germ hücreli tümörlerin %95 benign kistik teratomadır. Diğerleri ise gençlerde görülen ve çoğunlukla malign olan disgerminoma ve yolk sac tümörüdür. Genç yaşlarda görülen tümöral kitlelerin büyük bir kısmı germ hücreli tümörlerdir. Genellikle büyük ve solid kitlelerdir.

Resim 20 : Kistik teratomanın geniş bir sonografik septrumu vardır. Yukarıda 9 adet ayrı sonografik özelliği olan kistik teratoma görülmektedir.

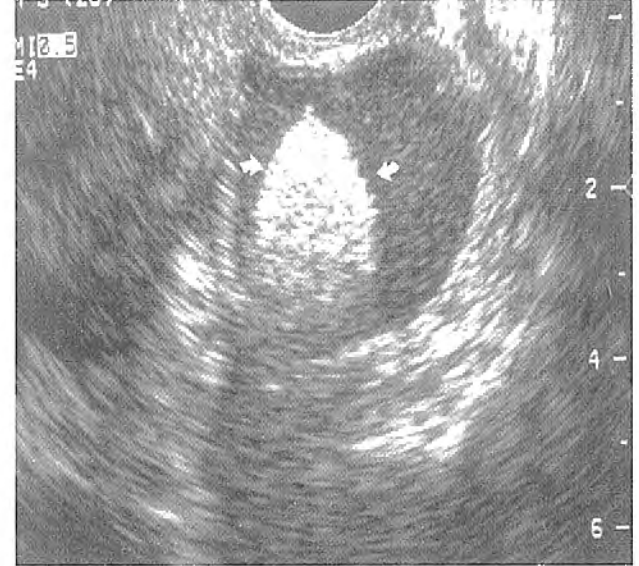


a.Kistik teratoma: Tüm ovarian neoplazilerinin %15-25 dir. %10-15 bilateral olur. Üç germinal tabakadan (endoderm, ektoderm ve mesoderm) gelişmiş hücreler içerir. Ekdodermal hücreler predominant olursa kistik teratoma dermoid kist adını alır. Kistik teratomalar benign olurlar ve yaşlılarda %1-2 malign transformasyon olabilir. Kistik teratoma kist adenomlar ile birlikte ovarian kitlelerin en sık görülenleridir. Nadiren torisyona neden olurlar.

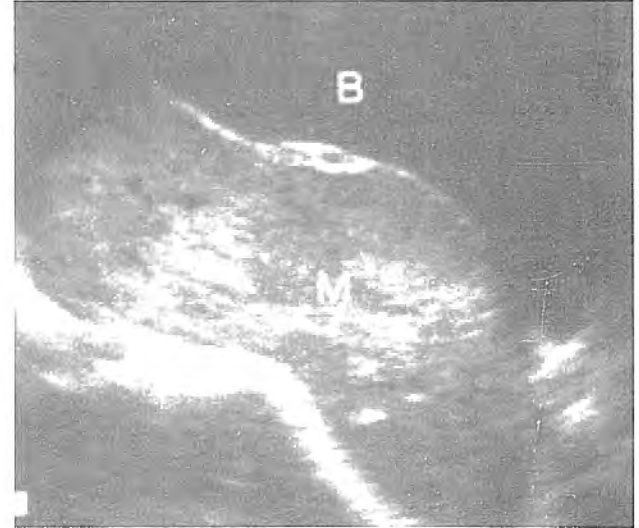
Sonografik olarak tamamen solid görünümünden, tamamen kistik görümü kadar çok değişik sonografik özellik gösterirler. Geniş kistik bir alanın içinde dermoid nodül ve nodül içinde akustik gölge oluşturan değişik yapılar en sık görülen sonografik yapısıdır. Kistik alanlar sıvıdan çok vucut ısısında likit halde duran yağdan oluşur. Teratoma içinde-

ki kıl, kalsifikasyon ve sebumla beraber yüksek eko reflektivitede olurlar ve akustik gölgelenmeden dolayı posterior konturları net olarak seçilemezler. Kist içinde yüzen kıl parçaları da lineer hiperekojenik yapılar olarak görülür. Renkli doppler incelemede avasküler olması (struma ovarii haricinde), akustik gölge veren alanların olması ile diğer kitlelerden ayrılır, şüpheli durumlarda BT kesin ayırıcı tanı yapabilir. (Resim 20,21)

Resim 21 : Kistik teratoma



Resim 22 : Disgerminoma Over kaynaklı dev solid kitle



Struma ovarii tiroid doku içeren teratomalara denir. Tüm teratomaların %2-3 ünde görülür. Hipertiroidi olan hastada tiroid lezyonu yoksa ve pelviste teratoma var ise bu görünüm struma ovarii lehine değerlendirilmelidir. İmmatür teratoma tüm teratomaların %1 den azında görülür ve genellikle-

le ilk 20 yaşta görülürler. Çok hızlı büyüyen solid ağırlıklı mikst tipte kitle olarak görülürler.

b. Disgerminoma : Primer over tümörlerinin %1-2 si tüm malign over tümörlerini %3-5 i dir. %15 i bilateral olur. Sıklıkla 30 yaştan önce görülürler. Sonografik olarak büyük solid kitleler olarak görülürler. (Resim 22) Bazen küçük kistik alanlar içerir. Disgerminomalar fibrovasküler septalar ile lobüllere ayrılırlar bu görünüm CT ve MR da daha belirgindir.

c. Yolk sac tümör: Hızlı büyüyen ve prognozu kötü olan bu tümör disgerminomadan sonra en çok görülen germ hücreli tümördür. Daima tek taraflı olur ve gençlerde görülür. Serum AFP düzeylerini yükseltir. Sonografik özellikleri disgerminoma ile aynıdır.

3. Seks kord tümörleri: Bu tümör grubu granülosa hücreli tümör, sertoli-leydig hücreli tümör, tekoma ve fibromayı içerir.

a. Granülosa hücreli tümör: Düşük malign potansiyeli olan bu tümör ovarian neoplazilerini %1-2 sini tutar. Hemen daima tek taraflıdır ve postmenepoz kadınlarda görülür. Östrojen aktif tümördür. %10-15 endometrial ca. ile birlikte bulunur. Küçük veya büyük olabilirler. Küçük olanları daha çok solid olup ovarian fibromaya benzerler. Büyük olanları ise multiloküle ve irregüler kalın duvarlı kistik yapılardır. Kistadenomalara benzerler.

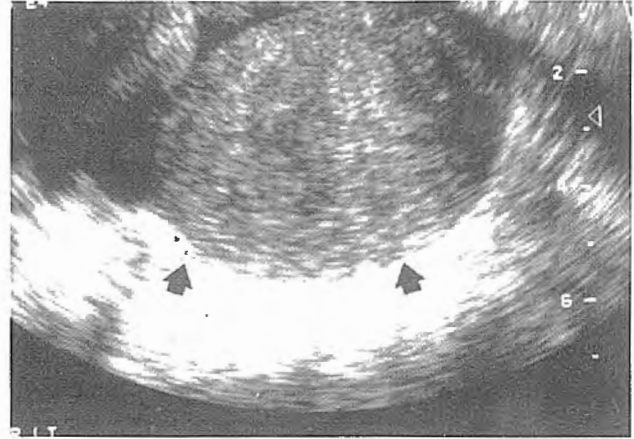
b. Sertoli-Leydig hücreli tümör (Androblastoma) :

Nadir görülen tümörlerdendir. Tüm ovarian neoplazmalarının %0.5 ini tutarlar. Tek taraflı olurlar ve 30 yaşın altında görülürler. Maskülinizasyon semptomları ile ortaya çıkarlar. Sonografik özellikleri granüloza hücreli tümör ile aynıdır.

c. Tekoma ve fibroma : Her ikisi de ovarian stromadan kaynaklanır. Çoğunlukla teka hücresi var ise tekoma, (Resim 23) fibroz hücreler ağırlıklı ise fibroma adını alır. Tekomalar tüm ovarian neoplazmalarının %1 ini tutar ve %70i postmenepozal görülür. Tek

taraflı olarak görülürler ve daima benign dirler. Sıklıkla östrojen fazlalığı eşlik eder. Fibromalar tüm ovarian neoplazmaların yaklaşık %4 üdür. İyi huylu kitlelerdir. Tek taraflı görülürler. Perimenepozal ve postmenepozal dönemde görülürler. 5 cm den büyük

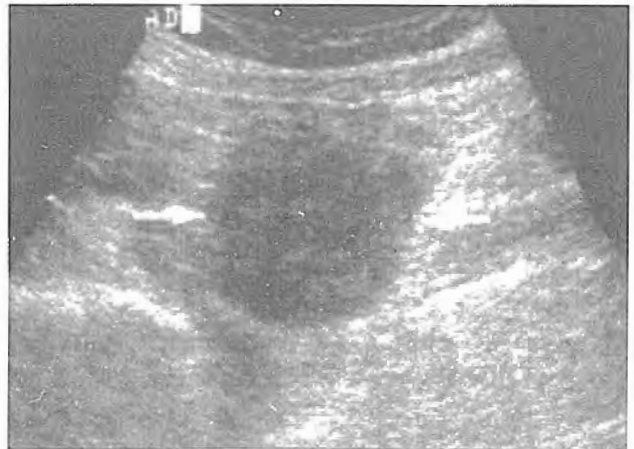
Resim 23 : Fibroma: Solid ve homojen ekoda ovarian tm.



fibromalar asit ve plevral effüzyon eşlik edebilir. Meig's sendromu olarak bilinir. Sonografik olarak posterior atenuasyon oluşturan hipoekoik solid tümöral kitleler olarak görülürler. Posterior atenuasyon nedeni ile arka duvarları net olarak görülemeyebilirler. Bu özelliği pedinküle myomlar ve brenner tümöründen ayrılmasında önemli yer tutar .

4. Metastatik tümörler : Ovarian neoplazmaların yaklaşık %5-10 u metastatik kitlelerdir. En sık gastrointestinal tümörlerden ve meme tümörlerinden metastaz olur. Gastrik

Resim 24 : Ovarian metastaz. Sınırları belirsiz Hipoekoik solid kitle



ve kolon metastazlarına Krukenberg tümörleri denir. Ovarian metastazlar sıklıkla bileteral solid kitleler olarak görülürler.

Nekrotik alanlar içerdikleri zaman primer kistadenokarsinomalara benzerler. Sıklıkla asit eşlik eder. Endometrial ca metastazları ve lenfoma infiltrasyonları da nadir de olsa görülürler (**Resim 24**).

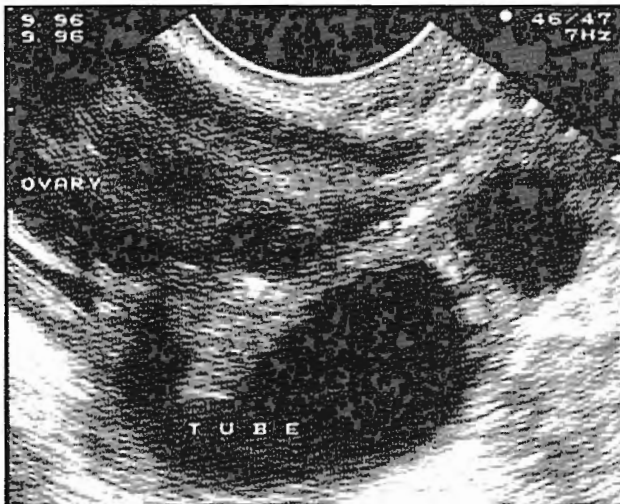
FALLOP TÜPLERİ

Her iki tuba çevresinde sıvı olmadıkça transabdominal veya transvajinal yolla sıklıkla görülemezler. Bazen sıvı içermekleri zaman 5-8 mm kalınlığında ekojenik tübüler yapılar olarak görülebilirler. Lümeni sıvı ile dolu olmadığı zaman görülmezler. Korn ile tuba arasında douglasa daha yakın olarak yer alırlar. Tubal patolojiler enfeksiyonlar, ekto pik gebelikler ve tümörlerdir.

Pelvik enfeksiyon hastalıkları (PID):

Pelvik enfeksiyon hastalıkları (PID) sık görülen ve sıklığı giderek artan patolojilerdir. Genellikle seksüel ilişki ile bulaşır. PID sıklıkla bilateral olur. Spiral PID sıklığını

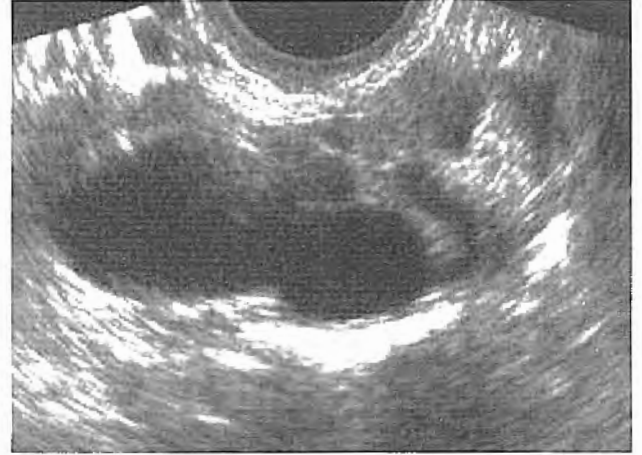
Resim 25 : kalın ve hiper vasküler duvarı olan tuba. Artmış kanlama akut enfeksiyon lehinedir.



arttıran en önemli nedenlerden biridir. Uzun süren PID de sekel olarak kronik pelvik ağrılar, infertilite ve ekto pik gebelik sıklığında artma görülmektedir.

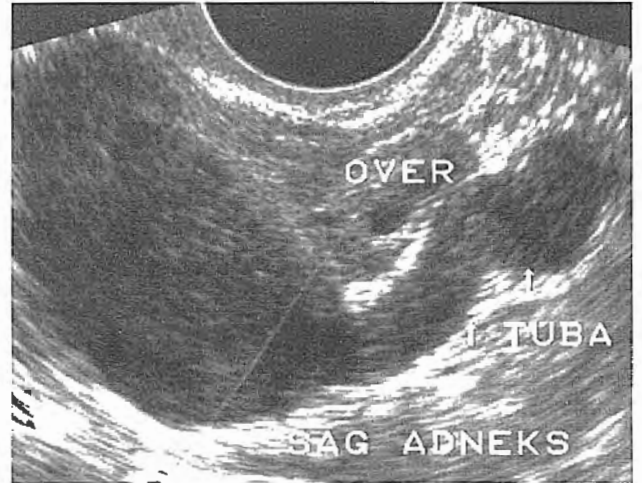
Sonografik olarak hastalığın başlangıcında normal sonografik bulgular görülür. Enfeksiyon ilerledikçe dilate tubalar izlenmektedir. Akut enfeksiyonda kalın duvarlı yoğun ve sıvı seviyesi oluşturmuş, internal ekolar içeren tübüler yapı ve renkli doppler incelemede peritubal artmış

kanlanma izlenmektedir (Pyosalpenks). (**Resim 25**). Kronikleştikçe tuba duvarların da inceleme ve tuba içindeki sıvı anekoik hale gelir. (hidrosalpenks) (**Resim 26,27**). Pelviste enfeksiyonlar diğer kitleler ile karışabilir. En önemli sonografik özelliği **Resim 26** : Hidrosalpenks İnce duvar, inekoik sıvı içeren tuba



tübüler yapıda olmasıdır. Tubadaki enfeksiyonun ilerlemesi, periovarian yapışıklıkların ortaya çıkması ile birlikte tubaovarian kompleks oluşur.

Resim 27 : Internal ekolar içeren tuba. Kronik pyosalpenks ile uyumlu



Patoloji daha ilerleyince multilokule kompleks, septalar içeren irrüger konturlu bir kitle lezyonu gibi görülen tubaovarian abse formasyonu oluşur. Posterior akustik parlama, sıvı-debris seviyeleri ve kitle içinde gaz ile uyumlu ekojenik partiküller görülebilir. Sonografik özellikleri birçok benign ve maling kitleleden ayrılmasını güçleştirir. Enfekte kitlenin içinde sağlam over dokusunun seçilebilmesi diğer kitlerden

ayrılmasında önemli bir ipucudur. Transabdominal ve transvajinal sonografi. PID nin değerlendirmesinde önemli katkılar oluşturur. Transabdominal yaklaşımlı hasta için ne kadar yaygın olduğu anlaşılır. Transvajinal yolla ise dilate tuba, periovarian yapışıklıklar ve tuba içindeki sıvının karakteristikleri araştırılır. Ayrıca sonografi tedaviye cevabın araştırılmasında da önemli faydalar sağlar. Kronik PID de oluşan fibrozis ve yapışıklıklar, organların sınırlarında yer yer silinmeler oluşturur ve bu nedenle kitle ve organların sınırları net olarak seçilemez..

PELVİK KİTLERİN SONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan sonografide kitle görüldüğü zaman lokalizasyonu, boyutları, dış ve iç konturu, internal eko yapısı değerlendirilerek ayırıcı tanısı yapılmaya çalışılır (Tablo 3).

Genellikle ovarian kitleler kistik, uterin kitleler ise solid görünümündedir. Eğer pelvisteki solid kitlenin orjini uterus ise büyük bir olasılıkla pedinküle myom söz

Sonografik özellik	Benign	Malign
Büyüklik	5 cm den küçük	10 cm den büyük
Dış kontur	İnce duvarlı İyi sınırlı	kalın duvarlı irregüler ve sınırları belirsiz
İnternal eko	Tamamen kistik İnce septalar	Solid veya kompleks yapı kalın ve irregüler septalar Papiller projeksiyonlar Ekojenik solid nodül
Doppler	Avasküler Yüksek rezistanslı akım	Düşük rezistanslı akım Vasküler nodül
Eşlik eden bulgular		Asit Peritoneal implantlar

konusudur. Pelvisteki solid kitlelerin çok büyük bir kısmı pedinküle myomlardır. Eğer kitlenin orjini tam olarak görülemiyor ise pelvik MR önemli yararlar sağlar.

En sık rastlanan pelvik kitleler ovarian fonksiyonel kistlerdir. Kitlelerin boyutlarında önemlidir. 5 cm küçük kitleler genellikle benignidir. 10 cm den büyük kitlelerde ise malignite görülme sıklığı artar. İnce duvarlı, anekoik over kistleri hemen hemen tamamı benign kitlelerdir. Teratoma ve fibroma gibi kitleler hariç solid over kitlelerin büyük bir kısmı maligndir. Kompleks kitleler hem

benign hem malign olabilirler. Duvar kalınlığı, kontur düzeni, septalar ve solid nodüller ayırıcı tanıda kullanılmaktadır. Irregüler kontur, kalın irregüler septalar, papiller solid nodüller, düşük rezistanslı irregüler arterial yapılar malignite lehinedir. Eğer pelvisteki kitlenin malignite açısından şüpheli sonografik bulguları var ise batın tamamen gözden geçirilmelidir. Özellikle eşlik eden asit, lenfadenopati ve obstrüktif üropati, peritoneal implantlar, karaciğer metastazları kontrol edilmelidir. Hematojen yolla yayılım hastalığın ileri devrelerinde görülürler.

Pelviste non-jinekolojik kitlelerde görülebilir. Özellikle postoperatif olarak abseler, yabancı cisimler, hematolar, ürinomalar ve lenfoseller görülebilir. Kolon tümörleri, divertiküller gibi GIS kaynaklı kitleler olabilir. Pelvis böbrek, mesane divertikülü ve mesane tümörü gibi üriner sistem kitleleri de görülebilir.

SONUÇ:

1. Jinekolojik sonografide amaç cerrahı güvende tutacak şekilde pelvik kitlerin analiz etmektedir.
2. Mümkün ise öncelikle transvajinal sonografi yapılmalıdır.
3. Jinekolojik sonografide ilk önce anatomik yapıları kör nokta bırakmadan görüntülemek ve normal anormal ayırımını yapılmalıdır.
4. Jinekolojik sonografide kitlenin sonografik görünüm analiz etmeden önce orjinini anlamaya çalışmak ayırıcı tanıda önemli avantajlar sağlar.
5. Overin fizyolojik değişiklikleri bilmek gerekir.
6. Hiçbir yöntem benign malign ayırımı %100 güvenilir yapamaz. Bugünkü teknolojiler ile %90-97 civarına bir başarı sağlamaktadır.
7. Sonografik skorlamada renkli doppler ve gri skala bulguları beraber kullanılmalıdır.
8. İnce duvarlı, anekoik kistik yapı genellikle benign, kalın duvarlı, irregüler septa ve solid komponenti olan kitlelerde malignite görülme sıklığı artar.

KAYNAKLAR

1. Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvaginal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997 Jun;25(5):217-25
2. Coleman BG, Arger PH, Grumbach K, et al: Transvaginal and transabdominal sonography: Prospective comparison *Radiology* 168:639-643, 1988
3. Cohen HL, Shapiro MA, Mandel FS et al. Normal ovaries in neonates and infants: sonographic study of 77 patients 1 day to 24 months old. *AJR* 1993;160:583-586.
4. Cohen HL, Eisenberg P, Mandel F et al. Ovarian cysts are common in premenarcheal girls a sonographic study of 101 children 2-12 years old. *AJR* 1992;159:89-91.
5. Cohen HL, Tice HM, Mandel FS. Ovarian volumes measured by US: bigger than we think. *Radiology* 1990;177:189-192.
6. van Nagel JR Jr, Higgins RV, Donaldson ES et al. Trans-vaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Cancer* 1990;65:573-577.
7. Brandt KR, McCarthy JL. Focal calcifications in otherwise ultrasonographically normal ovaries. *Radiology* 1996;198:
8. Goswami R K, Campbell S, Royston JP et al. Ovarian size in postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:795-801.
9. Hann LE, Hail DA, McArdle CR et al. Polycystic ovarian disease: Sonographic spectrum. *Radiology* 1984;150:531-534
10. Andolf E, Jørgensen C, Svalenius E et al. Ultrasound measurement of the ovarian volume. *Acta Obstet Gynecol Scand* . 1987;66:387-389.
11. Hail DA, McCarthy KA, Kopans DB. Sonographic visualization of the normal postmenopausal ovary. *J. Ultrasound Med.* 1986;5:9-11.
12. Fleischer AC, McKee MS, Gordon AN et al. Transvaginal sonography of postmenopausal ovaries with pathologic correlation. *J. Ultrasound Med.* 1990;9:637-644.
13. Wolf SI, Gosink BB, Feldesman MR et al. Prevalence of simple adnexal cysts in postmenopausal women. *Radiology* 1991;180:65-71.
14. Levine D, Gosink BB, Wolf SI et al. Simple adnexal cysts: the natural history in postmenopausal women. *Radiology* 1992;184:653-659.
15. Hail DA, McCarthy KA. The significance of the postmenopausal simple adnexal cyst. *J Ultrasound Med* 1986;5:503-505.
16. Rulin MC, Presten AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:578-581.
17. Andolf E, Jørgensen C. Simple adnexal cysts diagnosed by ultrasound in postmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 1988;16:301-303.
18. Goldstem SR, Subramanyam B, Snyder JR et al. The post-menopausal cystic adnexal mass: the potential role of ultra-sound in conservative management. *Obstet Gynecol* 1989; 73:8-10.
19. Hail DA. Sonographic appearance of the normal ovary, polycystic ovary disease and functional ovarian cysts. *Semin Ultrasound* 1983;4:149-165.
20. Baltarowich OH, Kurtz AB, Pasto ME et al. The spectrum of Sonographic findings in hemorrhagic ovarian cysts. *AJR* 1987;148:901-905.
21. Yoffe N, Bronshtein M, Brandes J et al. Hemorrhagic ovarian cyst detection by transvaginal sonography: the great imitator. *Gynecol Endocrinol* 1991;5:123-129.
22. Phillips HE, McGahan JP. Ovarian remnant syndrome. *Radiology* 1982;142:487-488.
23. Athey PA, Cooper NB. Sonographic features of parovarian cysts. *AJR* 1985;144:83-86.
24. Alper MB, Sandler MA, Madrazo BL. Sonographic features of parovarian cysts and their complications. *AJR* 1984; 143:157-160.
25. Kim JS, Woo SK, Suh SJ et al. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *AJR* 1995;164:1441-1444.
26. Hoffer FA, Kozakewich H, Colodny A et

- al. Peritoneal inclusion cysts: ovarian fluid in peritoneal adhesions. *Radiology* 1988;169:189-191.
27. Sohaey R, Gardner TL, Woodward PJ et al. Sonographic diagnosis of peritoneal inclusion cysts. *J Ultrasound Med* 1995;14:913-917.
28. Friedman H, Vogelzang RL, Mendelson EB et al. Endometriosis detection by US with laparoscopic correlation. *Radiology* 1985;157:217-220.
29. Kupfer MC, Schwimner SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomata: spectrum of findings. *J Ultrasound Med* 1992;11:129-133.
30. Athey PA, Diment DD. The spectrum of Sonographic finding in endometriomas. *J Ultrasound Med* 1989;8:487-491.
31. Yeli HC, Futterweit W, Thomson JC. Polycystic ovarian disease: US features in 104 patients. *Radiology* 1987;163:111-116.
32. Weiner Z, Beck D, Shteiner M et al. Screening for ovarian cancer in women with breast cancer with transvaginal sonography and color flow imaging. *J Ultrasound Med* 1993;12:387-393.
33. Movie JW, Rochester D, Sider L et al. Sonography of ovarian tumors: predictability of tumor type. *AJR* 1983;141:985-991.
34. Granberg S, Wickland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histologic diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Onco* 1989;35:139-144.
35. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT et al. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659-664.
36. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-76.
37. DePriest PD, van Nagell JR Jr, Gallion HH et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993;51:205-209.
38. Bourne T, Campbell S, Steer C et al. Transvaginal color flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 1989;399:1367-1370.
39. Kurjak A, Zaiud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med* 1991;10:295-297.
40. Weiner Z, Thaler I, Beck D et al. Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 1992;79:159-162.
41. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK et al. Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1991;10:563-568.
42. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993;160:1225-1228.
43. Tekay A, Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with transvaginal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2:338-344.
44. Brown DL, Frates MC, Laing FC et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? *Radiology* 1994;190:333-336.
45. Stein SM, Laiter-Narin S, Johnson MB et al. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography. *AJR* 1995;164:381-386.
46. Jain KA. Prospective evaluation of adnexal masses with endovaginal gray-scale and duplex and color Doppler US: correlation with pathologic findings. *Radiology* 1994;191:63-67.
47. Levine D, Feldstein VA, Babcook CJ et al. Sonography of ovarian masses: poor sensitivity of resistive index for identifying malignant lesions. *AJR* 1994;162:1355-1359.
48. Bromley B, Goodman H, Benacerraf BR. Comparison between sonographic morpholo-

- gy and Doppler waveform for diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:434-437.
49. Salem S, White LM, Lai J. Doppler sonography of adnexal masses: predictive value of the pulsatility index in benign and malignant disease. *AJR* 1994;163:1147-1150.
50. Carter J, Saltzman A, Hartenbach E et al. Flow characteristics in benign and malignant gynecologic tumors using transvaginal color flow Doppler. *Obstet Gynecol* 1994; 83:125-130.
51. Buy JN, Ghossain MA, Hugol D et al. Characterization of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. *AJR* 1996;166:385-393.
52. Fleisher AC, Rodgers WH, Kepple DM et al. Color Doppler sonography of ovarian masses: a multiparameter analysis. *J Ultrasound Med* 1993;12:41-48.
53. Fleisher AC, Cullinan JA, Kepple DM et al. Conventional and color Doppler transvaginal sonography of pelvic masses: a comparison of relative histologic specificities. *J Ultrasound Med* 1993;12:705-712.
54. Laing FC. LS analysis of adnexal masses: the art of making the correct diagnosis. *Radiology* 1994;191:21-22.
55. Williams AG, Mettler FA, Wicks JD. Cystic and solid ovarian neoplasms. *Semin Ultrasound* 1983;4:166-183.
56. Wagner BJ, Buck JL, Seidman JD et al. Ovarian epithelial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994;14:1351-1374.
57. Athey PA, Siegel MF. Sonographic features of Brenner tumor of the ovary. *J Ultrasound Med* 1987;6:367-372.
58. Brammer HM III, Buck JL, Haves WS et al. Malignant germ cell tumors of the ovary: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1990;10:715-724.
59. Quinn SF, Erickson S, Black WC. Cystic ovarian teratomas: the sonographic appearance of the dermoid plug. *Radiology* 1985;155:477-478.
60. Sheth S, Fishman EK, Buck JL et al. The variable sono-graphic appearances of ovarian teratomas: correlation with CT. *AW* 1988;151:331-334.
61. Guttman PH Jr. In search of the elusive benign cystic ovarian teratoma: application of the ultrasound "tip of the iceberg" sign. *J Clin Ultrasound* 1977;5:403-406.
62. Bronshtein M, Yoffe N, Brandes JM et al. Hair as a sono-graphic marker of ovarian teratomas: improved identification using transvaginal sonography and simulation model. *J Clin Ultrasound* 1991;19:351-355.
63. Malde HM, Kedar RP, Chadha D et al. Dermoid mesh: a sono-graphic sign of ovarian teratoma. *Letter AJR* 1992;159:1349-1350.
64. O'Malley BP, Richmond H. Struma ovarii. *J Ultrasound Med* 1982;1:177-178.
65. Tanaka YO, Kurosaki Y, Nishida M et al. Ovarian dysgerminoma: MR and CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1994;18:443-448.
66. Kirn SH, Kang SB. Ovarian dysgerminoma: Color Doppler ultrasonographic findings and comparison with CT and MR imaging findings. *J Ultrasound Med* 1995;14:843-848.
67. Stephenson WM, Laing FC. Sonography of ovarian fibromas. *AJR* 1985;144:1239-1240.
204. Athey PA, Malone RS. Sonography of ovarian fibromas/the-comas. *J Ultrasound Med* 1987;6:431-436.
68. Athey PA, Butters HE. Sonographic and CT appearance of Krukenberg tumors. *J Clin Ultrasound* 1984;12:205-210.
69. Sliimizu H, Yamasaki M, Ohama K et al. Characteristic ultrasonographic appearance of the Krukenberg tumor. *J Clin Ultrasound* 1990;18:697-703
70. Timor-Tritsch IE, Rottem S. Transvaginal ultrasonographic study of the fallopian tube. *Obstet Gynecol* 1987;70:424-428.
71. Patten RM, Vincent LM, Wolner-Hanssen P et al. Pelvic inflammatory disease: endovaginal sonography with laparoscopic correlation. *J Ultrasound Med* 1990;9:681-689.
72. Tessler FN, Perrillo RR, Frischer AC et

al. Endovaginal sonographic diagnosis of dilated fallopian tubes. AJR 1989;153:523-525.

73. Bulas DI, Ahlstrom PA, Sivit CJ et al. Pelvic inflammatory disease in the adolescent: comparison of transabdominal and transvaginal sonographic evaluation. Radiology 1992; 183:435-439.

74. vanSonnenberg E, D'Agostino HB, Casola G et al. US-guided transvaginal drainage of pelvic abscesses and fluid collections. Radiology 1991;181:53-56.

75. Feld R, Eschelman DJ, Sagerman JE et al. Treatment of pelvic abscesses and other fluid collections: efficacy of transvaginal sonographically guided aspiration and drainage. AJR 1994;163:1141-1145.

76. Sherer DM, Liberto L, Abramowicz JS et al. Endovaginal sonographic features associated with isolated torsion of the fallopian tube. J Ultrasound Med 1991;10:107-109.

77. Russin LD. Hydrosalpinx and tubal torsion: a late complication of tubal ligation. Radiology 1986;159:115-116.

78. Subramanyam BR, Raghavendra BN, Whalen CA et al. Ultrasonic features of fallopian tube carcinoma. J Ultrasound Med 1984;3:391-393.

79. Ajjimakorn S, Bhamarapavati Y. Transvaginal ultrasound and the diagnosis of fallopian tube carcinoma. J Clin Ultrasound 1991;19:116-119.

EPİTELİAL OVER KANSERLERİNDE TANI, PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prof.Dr.Sinan Berkman

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi,Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. İstanbul

I. Epitelial Over Kanserlerinde Tanı

Over tümörleri genellikle erken evrelerde asemptomatiklerdir. Bu nedenle epitelyal over kanserlerinin yaklaşık %75 – 85'ine tanı, ileri evrelerde, yani tümör periton boşluğu içerisine yayıldıktan sonra konulabilmektedir. Abdominal rahatsızlık hissi ve ağrı ve bunu izleyen dönemde abdomen çevresinin, ascites veya büyük tümöral kitle nedeni ile genişlemesi en sık rastlanan semptomlardır. Bulantı, iştahsızlık, şişkinlik, erken doyma, konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar da sıklıkla görülür, ancak bu semptomlar ne yazık ki spesifik değildir. Aslında hastaların ayrıntılı olarak hikayeleri alındığında, bu nonspesifik semptomların oldukça uzun süreden beri devam ettiği öğrenilebilir. Bu nedenle 40 yaşından sonra persiste, tanısı konulamayan gastro-intestinal semptomları olan kadınlara over kanseri

Tablo 1: Over kanserlerinde sıklıkla görülen semptomlar. (Disaia PJ, Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology 2002)1

Sempom	Relatif Sıklık
Şişinli, bulant, konstipasyon	XXXX
Karna ve belde ağrı	XXX
İştahsızlık, yorgunluk	XX
Pollaküri, dizüri	XX
Kilo değişiklikleri	X

açısından kuşku ile yaklaşmakta yarar vardır. Sık idrar veya dizüri gibi üriner sistem semptomları, vaginal kanamalar ileri evre over kanserlerinde görülen diğer semptomlardır (Tablo:1). Tanı, ileri evrelerde bu semptomlarla gelen hastanın jinekolojik muayenesinde, erken evrelerde ise genellikle kontrol veya başka şikayetlerle gelen hastanın jinekolojik muayenesinde konulur. Erken evrelerde tanı, tanı yöntemlerinin zaferinden çok, şansa bağlıdır. İleri evrelerde ise tanı kolaydır, basit bir jinekolojik muayene ile

çoğu kez tanı konulur. Ayırıcı tanıda gastro-intestinal sistem kanserleri, lenfoma, metastatik over tümörleri düşünülmelidir. Meme muayenesi mutlaka yapılmalıdır.

Erken evre epitelial over kanserlerinde tanı, genellikle asemptomatik adneksiyel kitlenin rutin jinekolojik muayene sırasında palpe edilmesi ile konulur. Ancak adneksiyel kitlelerin büyük bir kısmı malign değildir. Rutin pelvik muayene ile ancak 10.000 asemptomatik kadından bir tanesinde over kanseri saptamak mümkündür(1). Menopoz öncesi kadınlarda adneksiyel tümörlerin en fazla %5'i maligndir(2). Menopoz sonrası dönemde, özellikle hasta geç menopozda ise Tablo 2: Overlere ait adneksiyel kitle nedenleri

A. NON-NEOPLASTİK KİSTLER

1. FONKSİYONEL KİSTLER

- a. Folikül Kisti
- b. Korpus Luteum Kisti
- c. Teka-Lutein Kisti

2. ENDOMETRİYOMA

3. POLİSTİK OVER HASTALIĞI

4. İNFEKSİYONLAR (Tubo-ovarian apse, Hidrosalpink)

B. NEOPLASTİK TÜMÖRLER

1. SELİM
2. HABİS

C. PARA-OVARIAN KİST

D. OVER GEBELİĞİ

E. GEBELİK LUTEOMASI

(>3 sene) palpe edilen her overe kuşku ile yaklaşmak gerekir. Epitelyal over kanserleri, ileri yaşlarda görülmektedir ve yaş ilerledikçe insidansı artmaktadır. Ancak hasta hangi yaşta olursa olsun, pelvik muayenede overe ait bir patoloji saptandığında, organın malign potansiyeli asla unutulmamalı ve adneksiyel kitlelere yaklaşım prensiplerine tam olarak uyulmalıdır.

Overler adneksiyel kitle oluşturan başlıca nedendir, ancak diğer nedenleri mutlaka ekarte etmek gerekir. Overlere ait adneksiyel kitle nedenleri (Tablo 2)'de görülmektedir.

Adneksiyel kitleyi oluşturan neden overlerse, yapılması gereken başlıca muayene ve tetkikler (Tablo 3)'te sırasıyla belirtilmiştir. Hastanın yaşı çok önemlidir, hastaya yaklaşımımızda belirleyici bir unsurdur. Epitelyal over kanserleri genellikle ileri yaşlarda menopozdan sonra görülürken, germ hücreli over tümörleri genellikle genç kızlarda karşımıza çıkar. Kadının cinsel olgunluk çağında ise her türlü over tümörü ile karşılaşabiliriz, aynı zamanda diğer jinekolojik ve obstetrik sorunlar da bu dönemde daha sık ortaya çıkmaktadır. Kadın hayatının cinsel olgunluk ve menopoz sonrası dönemlerinde adneksiyel kitleye yaklaşımın algoritmaları (Şekil 1 ve 2)'de ayrıntılı olarak görülmektedir

Tablo 3: Adneksiyel kitleye yaklaşımda yapılması gereken tetkikler

Anamnez
Sistemik muayene
Jinekolojik muayene (Spekulum, vaginal, rektal, rekto-vaginal tuşe)
Ultrasonografi (Vaginal, abdominal, rektal)
Renkli Doppler
Magnetik rezonans (MR)
Bilgisayarlı tomografi (BT)
Tümör marker (CA125, CA 19.9, AFP, HCG)
Hemogram, kan biyokimyası, BhCG
Radyolojik tetkikler (AC grafisi, direct batın grafisi, IVP, kolon grafisi)
Servikal smear, kolposkopi
Kolonoskopi
Laparoskopi

Muayeneye başlamadan önce hastanın öz ve soygeçmişini kapsayan detaylı bir anamnez son derece önemlidir. Sistemik muayene sırasında meme muayenesini unutmamak gerekir. Jinekolojik muayenede overlere ait kitleleri rekto-vaginal tuşede çok daha rahat saptamak mümkündür. Küçük pelvis içerisinde yer olan kitleleri transvaginal veya rektal sonografi ile, abdomen içerisine doğru

büyümüş büyük kitleleri ise abdominal sonografi ile araştırmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans gibi radyolojik tetkikler ancak gerek uygulanmalıdır, rutin uygulamada yeri yoktur. Akciğer grafisi, direkt batın grafisi, intravenöz piyelografi ve kolon grafisi gibi diğer radyolojik tetkikler de gerektiğinde uygulanmalıdır. Tümör markerler son derece önemlidir, ancak yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar verebileceklerini unutmamak gerekir. Noninvazif yöntemlerle tanı konulamazsa laparoskopi uygulanabilir. Laparoskopi sırasında hem kesin tanı konur hem de uygun olgularda laparoskopik cerrahi ile tedavi yapılır.

Tablo 4: Adneksiyel kitlede ayırıcı tanı

ORGAN	KİSTİK KİTLE	SOLID KİTLE
Over	Fonksiyonel kist Endometriyozis Neoplastik kist Selim Habis	Primer neoplasm Selim Habis
Tuba	Salpenjit Tubo-ovarian apse Hidrosalpink para-ovarian kist	Metastatik over tümörü Tubo-ovarian apse Ektopik gebelik Primer neoplasm
Uterus	Intrauterin gebelik Uterus gelişim anomalisi	Intrauterin gebelik Myom
Kolon	Feçes inflamatuvar hastalık Apendisit	Kolon kanseri inflamatuvar hastalık Apendisit
Diğer	Dolu mesane Apdominal duvar apsesi. hematom	Pelvik lenfoma Pelvis böbreği

Adneksiyel kitlenin overlere ait olduğu saptandıktan sonra yapılması gereken ilk iş, overlere ait kitlenin selim mi yoksa habis mi olduğunu araştırmaktır. Over tümörlerinin malign potansiyel taşıdıklarını unutmamak gerekir, onun için aksi kesin olarak ispat edilene kadar olayı malign olabilir diye değerlendirmek gerekir. Selim malign ayırımında kesin olmayan, ancak bize yol gösterebilecek olan kriterler (Tablo 5)'te belirtilmiştir.

Jinekolojik muayene sırasında overlere ait bir kitle palpe edildiğinde, bu kitlenin büyük-

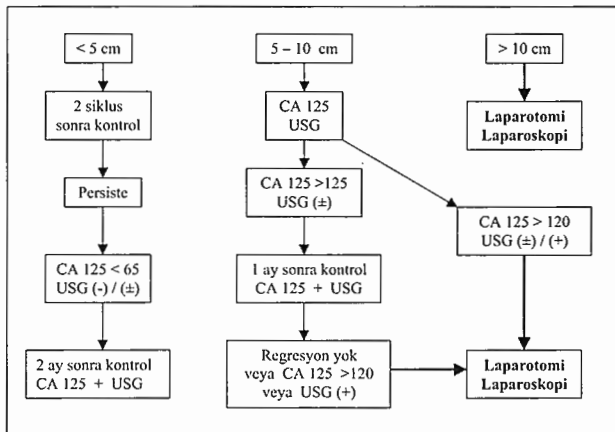
lüğünü, yapısını (solid veya kistik), mobilitesini, diğer pelvik organlarla ilişkisini (uterus, rektum), şeklini, tek veya çift taraflı mı olduğunu ve muayenede ağırlı olup olmadığını saptamak son derece önemlidir. Adneksiyel kitlenin overlere ait olduğu saptandıktan sonra, kitlenin selim mi yoksa habis mi olduğunu araştırmak gerekir.

Tablo 5: Over tümörlerinde ayırıcı tanıda selim-habis kriterleri

SELİM TÜMÖRLER	HABİS TÜMÖRLER
Unilateral	Bilateral
Kapsül düzgün	Kapsül düzensiz veya yırtılış
Mobil	Semi-mobil veya fikse
Düzgün konturlu	Konturları düzensiz
Ascites yok	Ascites var (genellikle kanlı)
Periton düzgün	Periton metastazları
Kistik	Solid veya semi-solid
Yumuşak	Sert
Uniform büyüme	Gelişigüzel büyüme
Papiller yapılar yok	Papiller yapılar var

Malign over tümörleri sıklıkla bilateraldir, ancak endometriyozis ve pelvik infeksiyonlar da genellikle çift taraflıdır. Burada dikkat edilmesi gereken husus anamnez ve muayene sırasında ağrının olup olmadığıdır. Malign tümörler genellikle ağrısız iken, endometriyozis ve infeksiyonlar ağrılıdır. Diğer taraftan germ hücreli over tümörlerinin ve seks-kord

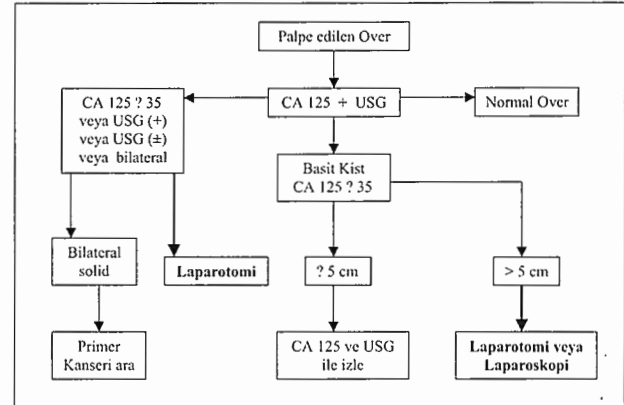
Şekil 1: Menopoz öncesi dönemde kistik, unilateral adneksiyel kitleye yaklaşım algoritması3.



stromal over tümörlerinin genellikle unilateral olduklarını da unutmamak gerekir. Malign over tümörlerinin mobilitesi sınırlıdır, ancak endometriyozis ve pelvik infeksiyonlarda da kitlelerin mobilitesi sınırlıdır. Kistik tümör-

ler genellikle selimdir, solid tümörlerin ve semi-solid tümörlerin malign potansiyeli daha yüksektir. Selim over tümörlerinin konturları düzenlidir.

Şekil 2: Menopoz sonrası dönemde kistik adneksiyel kitleye yaklaşım algoritması3.



Tanıda yararlandığımız başlıca yöntemleri kısaca incelersek:

1. Ultrasonografi:

Günümüzde jinekolojik muayenenin vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Hem ayırıcı tanıda hem de selim – habis ayırımında, overlere ait patolojilerin saptanmasında çok önemli katkıları vardır. Tercih edilmesi gereken tanı yöntemi. Bu klinik olarak selim düşünülen kitleler için de geçerlidir. Pelvik kitlelerin sonografik özellikleri spesifik histopatolojik tanıya imkan vermese de, klinik olarak önemli bilgiler sağlar. Sonografi ile selim-habis ayırımını %53 – 88 oranında doğru olarak yapmak mümkün (1). Sonografinin yararları (Tablo: 6) 'da görülmektedir.

Tablo 6: Sonografinin yararları.

Pelvik kitlenin varlığının onaylanması
Kaynağının ve diğer pelvik yapılar ile olan komşuluğunun saptanması
Kitlenin büyüklüğünün saptanması
Kitlenin iç yoğunluğunun ve dış yüzeyinin yapısı hakkında bilgi vermesi
Kitlenin kistik, kompleks veya solid yapıda olduğunun belirlenmesi
Asit veya metastatik lezyonların saptanması
Seçilmiş pelvik kitlelerde biyopsi veya aspirasyon için rehberlik

Selim over tümörlerini habislerinden ayırt eden kesin bir sonografik kriter yoktur, ancak (Tablo : 7)'de belirtilen bulgular kesin olmamakla beraber bizleri habaset yönünden uyaracaktır.

Tablo 7: Sonografide habaseti düşündüren bulgular.

Kitlenin büyük olması ≥ 10 cm
 Kist cidarının kalın olması ≥ 3 mm
 Kalın septasyonlar içermesi ≥ 3 mm
 İrregüler olması
 Solid olması veya solid alanlar içermesi

Sonografinin sensitivitesini ve spesivitesini arttırmak için skorlama sistemleri geliştirilmiştir . Sassone ve ark. iç duvar yapısı, duvar kalınlığı, septaların kalınlığı ve ekojenite kriterlerinden yararlanarak geliştirdikleri skorlama sistemi ile %100 sensitivite, %83 spesivite, %37 pozitif prediktif değer ve %100 negatif prediktif değer bildirmişlerdir (4).

2. Renkli Doppler:

Kurjak ve ark.larının öncülüğünü yaptıkları bu tanı yönteminde neovaskülarizasyonun malignite ile ilişkisi araştırılmıştır (5). Rezistans indeksinin (RI) 0.4'den, pulsatil indeksin (PI) ise 1.0'den küçük olmasının habaset ile yakın ilişki gösterdiği belirtilmiştir. Aynı zamanda damar lokalizasyonlar araştırılmış santral, periferik veya diğer lokalizasyonlarına göre yorumlar yapılmıştır. Septalara, papiller uzantılara ve heterojen alanlara santral damar lokalizasyonlarının habaset kriteri taşıdığı ileri sürülmüştür. Renkli Doppler'in sensitivitesi %82-100, spesivitesi ise %60-95 olarak bildirilmektedir (5).

Günümüzde over kanserlerinin erken tanısında, overlerin morfolojik yapıları ve Doppler skorlama sistemlerinin kombine uygulanması daha mantıklı görülmektedir. Geniş seriler bu kombine yaklaşım ile %97 sensitivite ve %100 spesivite bildirmektedir.

3. Serum Tümör Markerler:

Epitelial over tümörlerinde araştırılan başlıca tümör marker CA 125'dir. Ayrıca müsinöz tümörlerde CA 19.9 ve CEA analizleri yapılmaktadır. CA 125 başta epitelial over kanserleride olmak üzere disgerminomda, tuba kanserinde, Sertoli-Leydig hücreli tümörlerde, granulosa hücreli over tümörlerinde ve endometriyum kanserinde yükse-

lebilmektedir. Kanserlerin dışında serum CA125 düzeylerini yükselten diğer jinekolojik olaylar: endometriyozis, myom, normal gebelik, ektopik gebeli PİD ve mensesdir. CA 125 pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanserinde ayrıca pankreatit, siroz, laparotomi, peritonit, periton tüberkülozu ve radyasyon gibi jinekolojik olmayan nedenlerle de yüksek seviyelere çıkabilmektedir.

Epitelial over kanserlerinin erken tanısında tümör markerlerin spesivite ve sensitivite (Tablo:8)'de görülmektedir. Ancak CA 125 Evre I over kanserlerinin yaklaşık %50'sinde yükselmektedir. Premenopoz dönemde spesivitesi %69, sensitivitesi %50 postmenopozda ise spesivitesi %69, sensitivitesi %84'dür (6).

Tablo 8: Erken tanıda serum tümör markerlerin spesivite ve sensitivite.

Marker	Sensitivite	Speşivite
CA 125	% 78	% 77
CA19.9	% 24	% 88
CA15.3	% 62	% 86

4. Magnetik Rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT):

MR sonografiden ve BT'den daha sensitiv ve spesifiktir. Kistik teratom tanısında sensitivitesi %100, spesivitesi %99, endometriyoma tanısında sensitivitesi %93, spesivitesi %91, selim habis ayırımında sensitivitesi %95, spesivitesi %88'dir.

BT ultrasonografiden daha fazla bilgi vermez ancak abdominal ve lenfatik metastazların saptanmasında daha iyi sonuç verir. Selim habis ayırımını %66 - %94 oranında yaptığı bildirilmektedir.

5. Laparoskopik (L/S):

Laparoskopi güvenilir, emin bir yöntemdir. Minimal invaziv bir girişimdir. İntraabdominal patoloji tümü ile vizüalize edilir. Operasyon sırasında histolojik ve sitolojik örnekler alınabilir. Gerektiğinde uygun laparoskopik olarak operasyon tamamlanabilir veya açık cerrahiye geçilebilir.

II. EPİTELİAL OVER KANSERLERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Epitelial over kanserleri tüm over kanserlerinin %90'ının oluşturmaktadır. Overlerin dış yüzünü örten yüzey epitelden kaynaklanırlar, kadın genital kanserleri içerisinde morbiditesi en yüksek olanıdır. Prognozun kötü olması, olguların yaklaşık %75'inin ileri evrelerde teşhis edilmesinden kaynaklanmaktadır. Ancak evre dışında prognoza önemli ölçüde etki eden başka faktörler de bulunmaktadır. Bu faktörler ileri evrelerde olduğu gibi, erken evrelerde de prognoza negatif veya pozitif yönde etki etmektedirler. Epitelial over kanserlerinde prognostik faktörler (Tablo: 8)'de görülmektedir. Bilinen prognostik faktörlerden evre, rest tümör volümü, grade, hastanın yaşı, genel durumu, kemoterapiye yanıt ve kemoterapi cinsi en önemlilerini oluşturmaktadır. Bu faktörlerin dışında araştırma safhasında olan genetik ve biyolojik faktörler, ileride hastalığın yönetiminde bizlere yol göstererek hastalara optimal tedavi olanaklarını sağlamamıza yardımcı olabileceklerdir.

Tablo 8: Epitelial over kanserlerinde prognostik faktörler.

Bilinen Prognostik Faktörler	Araştırma Safhasındaki Prognostik Faktörler
Evri	Ploidi Analizleri
Rest Tümör volümü	
Histolojik Subtip	Sitometri
Grade	
Cerrahi Prognostik Faktörler	
Serum CA 125 Düzeyleri	Genetik ve Biyolojik Faktörleri
Hastanın Yaşı ve Genel Durumu	
Kemoterapi Cinsi ve Kemoterapiye Yanıt	

A. BİLİNER PROGNOSTİK FAKTÖRLER

1.Evre: Over kanseri evrelemesinde kullanılan evreleme sistemleri 1985'de revize edilen FIGO evrelemesi ve AJCC'nin TNM evrelemesidir. Her ikisi de cerrahi evreleme sistemleridir. Klinikte en çok kullanılan FIGO evreleme sistemidir. FIGO evreleme sistemi günümüzde tedavinin planlanmasında baz oluşturmaktadır.

Hastalığın tanı anındaki evresi en önemli prognostik faktördür. 5 yıllık yaşam süresi ile doğrudan ilişki göstermektedir. Evre I olgularda 5 yıllık yaşam süresi (%60 - %90), Evre II olgularda (%37 - %66), Evre III olgularda (%5 - %50) ve Evre IV olgularda (%0 - %17) olarak bildirilmektedir (2). Her evre içerisinde yaşam süresi ile yakın ilişki gösteren subgruplar, prognoz hakkında yararlı bilgiler vermektedir. Evrelere göre 5 yıllık yaşam süresi (Tablo: 9)'da gösterilmektedir.

Tablo 9: Epitelial over kanserlerinde evrelere göre 5 yıllık yaşam süresi. (FIGO Annual Report: Results of Treatment in Gynecological Cancer, Stockholm 1998.)

EVRE	SAYI	5 YILLIK SÜRÜVİ%
Ia	342	86.9
Ib	49	71.9
Ic	352	79.2
IIa	64	66.6
IIb	92	55.1
IIc	136	57.0
IIIa	129	41.1
IIIb	137	24.9
IIIc	1193	23.4
IV	300	11.1

FIGO evreleme sistemi genellikle kabul edilmekle beraber, son yıllarda Evre Ib-Ic ve Evre IIb-IIc nin birleştirilmesi gerektiği önerilmektedir(3,4). Bu öneri National Survey of Ovarian Cancer'in 12.000 olguyu kapsayan çalışmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada Evre Ib olgularda 5 yıllık yaşam süresi %82.4, evre Ic olgularda ise %82.4'dir. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir. Evre IIb olgularda 5 yıllık yaşam süresi %56, Evre IIc olgularda ise %51'dir. Burada da aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildir. National Survey Evre III'ün subgruplara ayrılmasını ise onaylamaktadır. Bu çalışmada 5 yıllık yaşam süresi Evre IIIa'da %39.3, Evre IIIb'de %25.5 ve Evre IIIc'de %17 olarak gösterilmektedir. Görül düğü gibi Evre epitelial over kanserlerinin en önemli prognostik faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Operasyon sırasında cerrahi evreleme işlemlerinin tam olarak yapılması son derece önemlidir. Ancak bu

şekilde eksik veya fazla tedavinin önüne geçmek mümkün olur. Jinekologların opere ettikleri over kanseri olgularının %52'sinde, cerrahların opere ettikleri over kanseri olgularının ise %35'inde doğru evreleme yapıldığı bildirilmektedir (5). (Tablo:10)'da jinekolog-onkolog ve jinekologların yaptıkları operasyonlardak 5 yıllık hastalıklı ve hastaliksız yaşam süreleri görülmektedir.

Tablo 10: Operasyonu yapana göre tüm evrelerde 5 yıllık hastalıklı ve hastaliksız yaşam süresi. (Mayer A ve ark.: Gynecol Oncol 47:223, 1992.)

Sürvi derecesi	5 Yıllık Yaşam süresi %	
	Jinekolog-onkolog	Jinekolog
5 Yıl	83	59 (p< 0.05)
Hastaliksız	76	39 (p< 0.03)

2. Rezidüel Tümör Volümü: Sitoredüktif cerrahiden sonra geride kalan tümör volümü sürvi ile doğrudan ilişki göstermektedir ve en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Optimal sitoredüksiyon, cerrahi sonrası geride 1 cm'den büyük tümör kalmayacak şekilde yapılan cerrahi olarak özetlenebilir. İleri evrelerde optimal sitoredüksiyon şansı %17 - % 87 arasında bildirilmektedir (6). Meigs, ileri evre over kanserlerinde radikal sitoredüktif cerrahiden sonra radyoterapi uygulamasının sürviyi uzattığını 1934 senesinde bildirmiştir (7). Yaklaşık 40 sene sonra Griffiths, optimal sitoredüktif cerrahiye, geride kalan tümörün en fazla 1.5 cm çapında olması olarak tanımlamıştır (8). Bu ilk bildirdiden sonra optimal sitoredüksiyon genellikle rezidüel tümör 1.5 – 2 cm olarak kabul görmüştür. Ancak günümüzde tümör süz veya 0.5 cm tümör bırakılan hastalarda prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir (9). Rezidüel tümör volümü ile 5 yıllık yaşam süreleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları (Tablo:11)'de görülmektedir.

İleri evre over kanserlerinde primer sitoredüksiyondan sonra rezidüel hastalık ile yaşam süresi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaların sonuçları (Tablo:12)'de görülmektedir.

Tablo 11: İleri evre over kanserlerinde sitoredüktif cerrahi ve 5 yıllık sürvi ilişkisi.

Kaynak (Yıl)	5 Yıllık Yaşam süresi %	
	Optimal	Suboptimal
Hacker (1983) ¹⁰	18	6
Vogl (1983) ¹¹	40	16
Dalgado (1984) ¹²	45	16
Pohl (1984) ¹³	45	16
Conte (1985) ¹⁴	23	14
Sutton (1986) ¹⁵	45	23
Nejit (1987) ¹⁶	40	21
Piver (1988) ¹⁸	48	21
Ortalama	39	17

Tablo 12: İleri evre over kanserlerinde primer sitoredüksiyondan sonra rezidüel hastalık ile yaşam süresi arasındaki ilişki.

Kaynak	Ortalama Yaşam Süresi (ay)					
	0 cm	< 0.5 cm	< 1 cm	< 2 cm	> 1 cm	> 2 cm
Hogberg ¹⁸	37.8		23.2		11.3	
Lund ¹⁹	-			41		
Gargano ²⁰				60		36
Maker ²¹	-			48		24
Hacker ¹⁰		40		18		6
Delgado ¹²				45		16
Eisenkop ²²	37		26			

Second-look laparotomi (SLL) sonuçları da, radikal sitoredüktif cerrahinin etkilerini açıkça ortaya koymaktadır. Rezidüel tümör kalmayan olgularda negatif SLL oranı %81, optimal sitoredüksiyon uygulanan olgularda %52 ve suboptimal redüksiyon yapılan olgularda ise ancak %23 olarak bildirilmektedir(23).

Optimal sitoredüktif cerrahinin hastalığın prognozuna önemli katkıları olduğu bilinmektedir(24). Ancak ileri evre over kanserlerinde sitoredüktif cerrahinin yaşam süresi üzerindeki önemini kanıtlayan prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Sonuçlar

retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Optimal sitoredüksiyon yapılan olgularda tümörün biyolojik olarak daha az agresif olduğu prognoz da buna bağlı olarak daha iyi olduğu ileri sürülmektedir(2,6,23,25).

Piver ve ark.ları Evre III ve IV olgularında %87 oranında optimal sitoredüksiyon yapmışlar, ancak bu olguların ancak %30'u kemoterapiye tam yanıt vermiş, üç yıl sonra hastalısız sağ kalım oranını %29 olarak bulunmuş ve ileri evre over kanserlerinde tümör volümü dışında bilinmeyen başka biyolojik faktörlerin de sürviye etki ettiği sonucuna varmışlardır(26).

Sonuç olarak, rezidüel tümör volümü prognostik faktör olarak önemini halen korumaktadır. Kontrol edebildiğimiz tek prognostik faktördür. Ortalama yaşam süresi, adjuvan kemoterapiye yanıt ve yaşam kalitesi üzerine önemli katkıları vardır.

a) Rezidüel Tümör Sayısı: Retrospektif çalışmaların çoğunda rezidüel tümörün çapı belirtilmiş, geride kalan lezyonların total sayısından söz edilmemiştir. Son yıllarda prognostik faktör olarak rezidüel tümör sayısının önemini vurgulayan araştırmalar bulunmaktadır (22,27,28,29,30). Eisenkop ve ark.ları olgu-kontrollü çalışmada küçükte olsa, tüm peritoneal metastazların çıkarılmasının, sürviye olumlu katkısı olduğunu göstermişlerdir (22). Bu çalışmada, 21 hastada tüm peritoneal metastazlar değişik tekniklerle çıkartılarak geride tümör bırakılmamıştır. Diğer grupta ise 30 hastaya optimal sitoredüksiyon yapılmış ancak geride çapı 1 cm'yi geçmeyen rest tümör kalmıştır. Birinci grupta ortalama yaşam süresi 37 ay 4 yıllık sürvi %52.9 bulunurken, ikinci grupta ortalama yaşam süresi 26 ay, 4 yıllık sürvi ise %18.2 olarak belirtilmiş, aradaki fark anlamlı olarak bulunmuştur. Rezidüel tümör sayısının ve geride bırakılan tümör volümünün prognoz üzerindeki etkileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

b) İnterval Sitoredüksiyon: Rezidüel tümör volümünün prognostik önemini araştırmak için yapılan ilk randomize çalışma, European Organization for Research and Treatment of Cancer tarafından yapılan interval sitoredüktif cerrahi çalışmasıdır (31). Bu çalışmada suboptimal primer cerrahi uygulanan 319 hasta randomize çalışmaya alınmış, 278 tane-

si araştırılmıştır. Bu 278 hastanın 140 tanesine 3 kür kemoterapiden sonra interval sitoredüksiyon yapılmış, %65'inde suboptimal, %45'inde ise optimal sitoredüksiyon sağlanmıştır. 278 hastanın 138 tanesinde interval debulking uygulanmamış, kemoterapiye devam edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında, interval sitoredüksiyon uygulanan grupta sağ kalım oranının daha yüksek olduğu bulunmuş, ortalama yaşam süresindeki fark 6 ay olarak saptanmış, cerrahi grubunda 2 yıllık yaşam süresi %56, diğer grupta ise %46 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmadan iki sonuç çıkmıştır: birincisi sitoredüktif cerrahi kendi başına bağımsız bir prognostik faktördür ($p=0.012$), ikincisi interval sitoredüksiyon da kendi başına bağımsız prognostik faktördür ($p=0.01$).

Öncülüğünü Schwartz'ın yaptığı, genel durumu iyi olmayan, intraperitoneal bulky tümörü ve fazla miktarda ascites'i (> 500 ml) olan hastalarda neo-adjuvan kemoterapi ve interval debulking üzerinde son yıllarda çok sayıda çalışmalar yapılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (32,33,34). Bu konuda başlatılan multisentrik prospektif randomize çalışmalar halen yürütülmektedir.

3.Histolojik Subtip: Genel olarak diğer prognostik faktörlere göre önemleri daha azdır.Seröz tümörlerin daha agresiv olduklarına inanılmaktadır. Ancak evre ve grade dikkate alındığında, seröz ve diğer subtipler arasındaki farkın çok daha az olduğu açıkça görülür(35). Müsinöz ve endometrioid tümörler ilk tanıda genellikle overlerde sınırlıdır, bu onlardaki iyi prognoz olası nedenidir (2,6,23,35). Ancak ileri evre müsinöz ve endometrioid kanserlerin prognozunun çok kötü olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır(18). Epitelial over kanserlerinin %5 - %10'unu oluşturan berrak hücreli kanserlerde tanı sıklıkla Evre I konumunda konulmakla beraber, bu tümörlerin daha agresiv davrandıkları hakkında bilgilerimiz bulunmaktadır(6,23,36). Berrak hücreli kanserlerde 5 yıllık sürvi Evre I olgularda %60 ve ileri evrelerde %12 olarak bildirilmektedir(6).

Epitelial over kanserlerinin ancak %1'ni oluşturan indifferansiye ve küçük hücreli over tümörlerinde prognoz son derece kötüdür (23). Histolojik tip ile sürvi arasındaki ilişki (Tablo:13)'de görülmektedir.

Günümüzde berrak hücreli dışında diğer histolojik tiplerin kendi başına bağımsız prognostik faktör olmadıkları hakkında görüş birliği vardır. Tedavinin planlanmasında rol oynamamaktadırlar

Tablo 13: Histolojik tiplere göre 5 yıllık sürvi. (Friedlander ML:Prognostic Factors in Ovarian Cancer Seminars in Oncology Ovarian Cancer 25:305, 1998)

Histolojik subtip	Sıklık %	5 yıllık Sürvi %
Seröz	30-70	20-35
Müsinöz	5-20	40-60
Endometrioid	10-20	40-60
Berrak Hücreli	3-10	35-50
İndifferansiye	1	15-20

4.Grade: Özellikle erken evre over kanserlerinde önemli bir prognostik faktördür. Yalnız cerrahi uygulanan Evre I over kanseri olgularında grade 1 ve 2'de 5 yıllık yaşam süresi %90 bulunurken grade 3'de ise anlamlı derecede düşüktür ve mutlaka adjuvan kemoterapi uygulanması gerekmektedir (6,23). İleri evre over kanserlerinde ise araştırmaların çoğunda histolojik grade ile sürvi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememektedir (2). Ancak yüksek grade'li tümörlerin daha agresiv davrandıkları, intraperitoneal ve ekstraperitoneal metastazların daha

Tablo 14: Epitelial over kanserlerinde tüm evrelerde grade ve 5 yıllık sürvi ilişkisi. (Friedlander ML: Prognostic Factors in Ovarian Cancer. Seminars in Oncology. Ovarian Cancer 25:305, 1998)

Grade	Sıklık %	5 yıllık Sürvi %
Grade 1	10	70-80
Grade 2	25	30-45
Grade 3	65	5-25

sık olduğu ve optimal sitoredüksiyon olanaklarının çok daha kısıtlı olduğu düşünülmektedir. Grade ve sürvi arasındaki ilişki (Tablo:14)'de görülmektedir.

5. Serum CA 125 Düzeyleri: Genellikle hastalığın volümünü yansıtır. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası serum CA 125 düzeylerinin prognostik önemi üzerinde çalışmalar devam etmektedir (37, 38, 39, 40). Univariante analizlerde kemoterapi öncesi yüksek CA 125 düzeyleri prognostik anlam taşır, ancak multivariate analizlerde bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilemezler, zira hastalığın volümü ile ilişki gösterirler (38). Aynı zamanda yüksek CA 125 düzeyleri tümörün tam olarak çıkartılamayacağını ve sürvinin düşük olacağını önceden söyleyebilir (38).

Postoperatif serum CA 125 seviyelerinin prognostik anlamı daha yüksek gibi görülmektedir. Multivariate analizlerde postoperatif serum CA 125 seviyelerinin rezidüel hastalıklı veya hastaliksız kadınlarda bağımsız prognostik önemi bulunmaktadır (38). Üç kür kemoterapiden sonra serum CA 125 seviyesinin 100 U/ml'den yüksek olduğu olgularda ortalama yaşam süresi 7 ay, 10 U/ml veya altında olan olgularda ise 5 yıllık yaşam süresinin %50 olduğu bildirilmektedir (37). Başka bir çalışmada bir kür kemoterapiden sonra serum CA 125 seviyesinin 7 kat azalmasının iyi prognozu gösterdiği ileri sürülmektedir (40).

6. Hastanın Yaşı ve Genel Durumu: Hastanın hem yaşı hem de performansı prognoz ile yakın ilişki göstermektedir. Genel olarak performansı iyi olan hastalar (Karnofsky skoru %70'den fazla) tedaviye daha iyi yanıt vermekte ve prognozları daha iyi olmaktadır. İlk tanı ortalama 55 yaşlarda konulmaktadır. Hastalığın görülme insidansı artan yaşla birlikte yükselmektedir (24,42). Mortalite oranları yaşla yakın ilişki göstermektedir, ileri yaşlarda prognoz daha kötüdür ve yaş bağımsız prognostik faktör olarak çok sayıdaki çalışmada belirtilmiştir (41). Genç yaşlarda prognozun daha iyi olması, hastalığın daha erken evrelerde ortaya çıkmasına, hastanın genel durumunun daha iyi olmasına ve hastanın daha agresif tedaviyi daha iyi tolere etmesine bağlanmak-

tadır (6). GOG çalışmasında hastanın prognozunu etkileyen başlıca üç major prognostik faktör tanımlanmıştır: yaş, rezidüel tümör volümü ve hastanın performansı (43-69). Yaşından büyük hastalarda evre daha erken, rezidüel tümör daha az ve performans daha iyi olsa da prognoz anlamlı olarak daha kötüdür (43).

7. Second-Look Laparotomi (SLL):

Günümüzde SLL klinik araştırmaların dışında pek uygulanmamaktadır, sağ kalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır, ancak hastalığın prognozunu belirlemedeki yeri tartışmasıdır. Bilindiği gibi hastalığın durumunu belirlemede en güvenilir, spesivitesi ve sensitivitesi en yüksek tanı yöntemidir. Patolojik tam yanıt iyi sürvi ile ilişki göstermektedir. İleri evre over kanserlerinde yaklaşık %50 tam klinik yanıt alınırken bu hastaların ancak %25'inde patolojik tam yanıt alınmaktadır (44). İleri evre over kanserlerinde SLL, olguların yaklaşık %40'ında negatif, %20'sinde mikroskopik pozitif ve %40'ında makroskopik pozitif bulunmaktadır (45, 46, 47). Görüldüğü gibi olguların yaklaşık %40'ı sekonder sitoredüktif cerrahiye (SSC) adaydır. SSC'nin sağ kalım üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bu konu üzerinde literatürde çok sayıda çalışma vardır, yoktur diyenlerin yanında çok sayıda vardır diyenler de bulun-

maktadır (48, 49, 50). Negatif SLL olgularının %30 - %50'sinde nüks gelişmektedir (45, 46). Nüks nedeni evre, histolojik grade, rezidüel tümör ve yaş olarak kabul edilmektedir, özellikle primer operasyon sırasında büyük tümörü ve lenfatik metastazı olan hastalar daha yüksek risk altındadırlar (44,51, 52).

Yukarıdaki kısa bilgilerin ışığı altında, Morrow'un düşüncelerine katılmamak kanımca mümkün değil gibi görülmektedir. Over kanseri tedavisi istatistikî bilgilerin ışığı altında bireyseldir. Amacımız hasta için en iyisini yapmak olmalıdır. SLL'nin prognoz üzerine etkilerini saptamak için prospektif randomize klinik çalışmalar yapılmalıdır. Günümüzde SLL'nin yerini tutabilecek başka bir yöntem yoktur. SLL sırasında SSC yapılmalıdır. Yararlanan hasta sayısı az olmakla beraber, yararlananlar vardır. Konsolidasyon tedavisi ile nüks oranının %10'a varan oranlarda azaldığını bildiren çalışmalar vardır. Potensiyel olarak tedavi edilebilecek hastaları tedavisiz bırakmamalıyız (53).

8. Cerrahi Prognostik Faktörler:

Erken evrelerde tümörün büyüklüğü, bilateral olması ve malign tümör hücreleri içermeyen ascites varlığı prognoz açısından önem taşımamaktadır (2, 6, 54). Ancak kapsül

Tablo 15: Prognostik indeks "bağımsız prognostik faktörlerin kombinasyonu" (Friedlander L: Prognostic Factors in Ovarian Cancer. Seminars in Oncology. Ovarian Cancer. 25:305, 1998.)

Prognostik İndeks	Swenerton ⁵⁵	van Houwelingen ⁵⁶	Ansel ⁵⁷	Lund ⁵⁸	Warwick ⁵⁹	Kappen ⁶⁰
Performans	*	*		*	*	*
EVRE		*	*			*
Grade	*	*		*		
Rest Tümör	*	*	*	*	*	*
Ascites				*		
Albümin					*	
Histoloji			*	*		
Yanıt oranı			*			
Met. sayısı				*		
Yaş						*
Tanı yeri						*

invazyonu ve pozitif sitoloji kötü prognoz ile ilişki göstermektedir. Intraoperatif kist rüptürünün prognoza etki etmediğini ancak preoperatif rüptürün kötü prognoz ile ilişki gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (4). Sıkı yapışıklıkların da bağımsız prognostik faktör olduğunu bildiren çalışmalar vardır (55).

İleri evrelerde, çok sayıdaki bağımsız prognostik faktörleri birlikte değerlendirerek multivariate bir prognostik model oluşturma, hastaların yönetimi açısından daha yararlı olacağı kanısı benimsenmektedir. Bu amaçla bağımsız prognostik faktörlerin ortak etkileri baz alınarak prognostik indeks oluşturulmuştur (Tablo: 15)

B. ARAŞTIRMA SAFHASINDAKİ PROGNOSTİK FAKTÖRLER

1. Ploidi Analizleri ve Sitometri:

Ploidi analizleri bağımsız prognostik faktör olarak kendini kabul ettirmiş gibidir ve aynı zamanda olaya yeni bir anlayış getirmiştir. Erken evre (I-II) over tümörlerinde DNA içeriği %10 - %90 diploid, ileri evrelerde (III-IV) ise %50 - %80 oranında anöploid'dir. Ploidi genellikle histolojik tip ile ilişki göstermemektedir.

DNA ploidi analizleri hangi hastaların risk altında olduklarını ve hangi hastaların adjuvan tedaviden yararlanabileceklerini önceden saptayabilmektedir. Erken evre tümörlerde, diploid olanlarda 10 yıllık sürvi %100, anöploid olanlarda %58 olarak bildirilmiştir.

Tablo 16: Diploid ve anöploid over tümörlerinde ortalama yaşam süresi.

Kaynak	Sayı	Evre	Ortalama Yaşam Süresi (ay)	
			Diploid	Anöploid
Friendlander ⁶²	128	III,IV	60	15
Rodenburg ⁶³	74	III,IV	60	24
Erba ⁶⁴	90	III,IV	26	16
Bumenfeld ⁶⁵	84	II-IV	48	19
Barnabei ⁶⁶	115	I-IV	36	23
Pfisterer ⁶⁷	184	III,IV	23	16
Kaern ⁶⁸	169	III,IV	24	14

SLL sonuçları da ilginçtir, diploid tümörlerde SLL %53 negatif, anöploid olanlarda ise %94 pozitif bulunmuştur. Diploid tümörlerde hiç nüks görülmezken, SLL negatif anöploid olguların %43'ünde nüks saptanmıştır. 5 yıllık yaşam süresi diploid tümörlerde %45, anöploid tümörlerde ise %20'dir (6, 61). Diploid ve anöploid over tümörlerinde ortalama yaşam sürelerini gösteren çalışmaların sonuçları (Tablo:16)'da görülmektedir.

Image Sitometri genellikle DNA içeriğini ölçmek, yani ploidi analizleri yapmak için kullanılmaktadır. Ancak morfometrik ölçümlerle mean nuclear area (MNA), mitotik indeks (MI) ve volume percentage of epithelium (VPE) analizlerini yapmak için de kullanılmaktadır. Evre I over kanserlerinde 5 yıllık sürvi MI'in ve VPE'nin düşük olduğu olgularda %91, MI'in düşük ancak VPE'nin yüksek olduğu olgularda %67, hem MI'in hem de VPE'nin yüksek olduğu olgularda %38 olarak bildirilmiştir (6). Morfometrik analizler aynı zamanda normal, borderline ve kanserlerin ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır.

2. Genetik ve Biyolojik Faktörler:

Gübünümüzde over kanserinin progresyonu ile ilişki gösteren moleküler olaylar hakkındaki bilgilerimiz gittikçe artmaktadır. Moleküler ve genetik faktörler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmaktadır. Kısaca toparlayacak olursak, moleküler markerler onkojenler ve tümör supressör genler olarak sınıflanabilir. En çok bilinen onkojenler

(Her-2/neu ve P20) ve tümör supressör genler (p53, p16 ve pRB)'dir. Eisenhauer ve ark.ları 7 çalışmanın dördünde p53'ü, 8 çalışmanın dördünde Her-2/neu'u ve 4 çalışmanın üçünde EGFR'yi bağımsız prognostik faktör olarak bulmuşlardır (71). Literatürde çok sayıda moleküler markerler üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda DNA indeksi, S-fazı fraksiyonu, KI-67 indeksi, proliferasyon hızı, hücre nükleer antijeni, serum sitokin seviyeleri (CSF-1), interleukin-6 ve tümör invazyonu ve metastaz ile ilişkili NM23 araştırılmıştır (70, 71, 72). İleri evre over kanserlerinde drog rezistansı ile ilgili çalışmalar yapılmış, GSTpi, p53, BCL2, LRP, MRP, MDRi, C-erb-B2 ve laminin ekspresyonunun kemoterapiye yanıt ile korrelasyon gösterdiği bildirilmiştir (69, 73, 74, 75, 76). Ancak tüm bu çalışmaların sonuçları yetersiz ve tartışmalıdır, ne erken ne de ileri evre over kanserlerinde kullanıma geçmemişlerdir. Klinik uygulamaya geçmeden önce çok daha detaylı araştırmalara gereksinim vardır.

Sonuç:

Over kanserlerinin biyolojik davranışının spektrumu çok geniştir. Bu geniş klinik spektrum kliniko-patolojik prognostik faktörlerle kısmen gösterilmiştir. Epitelial over kanserlerinin mortalitesi çok yüksektir, prognostik faktörlerin doğru olarak belirlenmesi ve hastaların yönetimi son derece önemlidir. Ancak bu şekilde hastaların bireysel riskleri değerlendirilerek optimal tedavi olanaklarını sağlamak mümkün olur.

Bilinen prognostik faktörlerin başlıcaları: evre, histolojik subtip ve grade, sitoredüksiyondan sonra rezidüel tümör volümü ve sayısı, hastanın yaşı ve genel durumudur. Prognozu daha iyi belirlemek için bağımsız prognostik faktörleri birlikte değerlendirmek gerekir. Prognostik faktörlerin prospektif randomize çalışmalarla kesin olarak kanıtlanması gerekmektedir.

Overlerin moleküler düzeydeki karsinogenezi hakkındaki bilgilerimiz, teknolojiye paralel olarak kendini katlayarak artmaktadır. Genetik faktörler ve mole

küler patogenezi konusunda çok sayıda araştırmalar yapılmaktadır. Ancak bu yeni prognostik faktörlerin, klinik uygulamalarda yerlerini almadan önce, daha ayrıntılı ve rasyonel çalışmalarla prognozu belirleyici özellikleri kanıtlanmalıdır. Prognozu ve tedaviye yanıtı belirleyebilecek yeni ve somut bilgilere ihtiyacımız vardır.

KAYNAKLAR:

I. Tanı:

1. Disaia JD, Creasman TC: Epithelial Ovarian Cancer in Clinical Gynecologic Oncology edited by Disaia JD, Creasman TC (sixth edition) Mosby, Inc St.Louis, Missouri 11:289, 2002.
2. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ: Epithelial Ovarian Cancer in Principles and Practise of Gynecologic Oncology edited by Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (third edition) Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 34:981, 2000.
3. Griffiths CT, Silverstone A, Tobias J, Benjamin E: Cancer of the ovary and fallopian tube in Gynecologic Oncology edited by Griffiths CT, Silverstone A, Tobias J, Benjamin E Mosby - Wolfe London 9:151, 1997.
4. Sassone AM, Timor-Tritsh IE, Artner A, et al: Transvaginal monographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol 78:70, 1991.
5. Kurjak A, Predanic M: New scoring system for prediction of ovarian malignancy based on transvaginal color doppler sonography. J Ultrasound Med 11:631, 1992.
6. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al: Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 85:1748, 1993.

II. Prognostik Faktörler:

1. Peterson F, Kolstad P, Ludwig H, et al: Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, Vol 20. Stockholm,

International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1988.

2. Friedlander L: Prognostic Factors in Ovarian Cancer. Seminars in Oncology. Edited by Yarbo JW, Bornstein RS, Mastrangelo MJ. Ovarian Cancer. Guest Editor Ozols RF. WB Saunders Company. Vol 25, No 3: 305, 1998.

3. Nguen HN, Averette HE, Hoskins W, et al: National survey of ovarian carcinoma VI. Critical assessment of current International Federation of Gynaecology and Obstetrics staging system. Cancer 72:3007, 1993.

4. Ahmed FY, Wiltshaw E, H'Hern RP, et al: Natural history of prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 14:2968, 1996.

5. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al: Staging laparotomy in early ovarian cancer. JAMA 250:3072, 1983.

6. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ: Epithelial Ovarian Cancer in Principles and Practicise of Gynecologic Oncology edited by Hoskins WJ, Perez CA, Young RC (third edition) Lippincott Williams& Wilkins Philadelphia. 34:981, 2000.

7. Meigs JV: Tumors of the Female Organs. New York, NY, MacMillon, 1934.

8. Griffiths CT, Park LM, Fuller AF: Role of cytereductive surgery in the management of advanced ovarian cancer. Cancer Treat Rep 63:235-240, 1979.

9. Hacker NF, Wain GV, Trimboş JM: Management and outcome of stage III epithelial ovarian cancer, in Sharp F, Mason WP, Creasman W (eds): Ovarian Cancer. New York, NY, Chapman and Hall Medical, pp 351-356, 1992.

10. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al: Primary cytereductive surgery for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 61:413, 1983.

11. Vogl S, Pagano M, Kaplan B, et al: Cisplatin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer: high overall response rate with curative potential only in women with small tumor burdens. Cancer 51:2024, 1983.

12. Delgado G, Oram DH, Petrilli ES: Stage

III epithelial ovarian cancer: the role of maximal surgical reduction. Gynecol Oncol 18:293, 1984.

13. Pohl R, Dallenbach-Hellweg G, Plugge T, Czernobilsky B: Prognostic parameters in patients with advanced ovarian malignant tumors. Eur J Gynecol Oncol 5:160, 1984.

14. Conte P, Sertoli M, Bruzzone M, et al: Cisplatin, methotrexate and 5-fluorouracil combination chemotherapy for advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 20:290, 1985.

15. Sutton GP, Stehman FB, Einhorn LH, et al: Ten year follow-up of patients receiving cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamid chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. J Clin Oncol 7:223, 1989.

16. Nejit JP: Long-term survival in ovarian cancer. Eur J Cancer 27:1367, 1991.

17. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al: Surgically documented response to intraperitoneal cisplatin, cytarabine, and bleomycin after intravenous cisplatin-based chemotherapy in advanced ovarian adenocarcinoma. J Clin Oncol 6(11):1679, 1988.

18. Höberg T, Carstensen J, Simonsen E: Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 48:38, 1993.

19. Lund B, Williamson P: Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. Ann Oncol 2:281, 1991.

20. Gargano G, Catino A, Correale M, et al: Prognostic factors in epithelial ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 13:45, 1992 (suppl).

21. Makar AP, Baekelandt MD, Trope C, et al: The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumour histology and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. Gynecol Oncol 56:175, 1995.

22. Eisenkop S, Nalick R, Teng N: Peritoneal implant excision or ablation during cytereductive surgery. The impact on survival. Gynecol Oncol 45:97, 1992.

23. Disaia PJ, Creasman WT: Epithelial

Ovarian Cancer in Clinical Gynecologic Oncology edited by Disaia DJ, Creasman WT (sixth edition) Mosby, Inc. St.Louis, Missouri 11:289, 2002.

24. Brun JL, Feyler A, Chene G, et al: Long-term results and prognostic factors with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 78:21, 2000.

25. Ozols RF, Young RC: Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 11:251, 1984.

26. Piver MS, Lele SB, Marchetti DL, et al: The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin-based chemotherapy on progression-free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 6:989, 1988.

27. Eisenkop SM, Spiritos NM: Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with "biological aggressiveness" and survival?

Gynecol Oncol 82:435, 2001.

28. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ: Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol* 69:103, 1998.

29. Eisenkop SM, Spiritos NM: What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol* 82:489, 2001.

30. Sert MB, Abbas FM, Currie JL, et al: Use of the ultrasound surgical aspirator in ovarian cancer: a case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol* 21:24, 2000.

31. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al: The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 332:629, 1995.

32. Schwartz PE, Chambers JT, Makuch R: Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 53:33, 1994.

33. Kayıkcıoğlu F, Köse MF, Boran N, et al: Neoadjuvant chemotherapy or primary

surgery in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 11:466, 2001.

34. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, et al: Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 92:2585, 2001.

35. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, et al: Ovarian carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 65:264, 1985.

36. O'Brien MER, Schofield JB, Tan S, et al: Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): Bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 49:250, 1993.

37. Fayers PM, Rustin G, Wood R, et al: The prognostic value of serum CA 125 in patients with advanced ovarian carcinoma: an analysis of 573 patients by the medical Research Council Working Party on Gynaecological Cancer. *Int J Gynaecol Cancer* 3:285, 1993.

38. Makar A, Kristensen GB, Kaern J, et al: Prognostic value of pre and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 79:1002, 1992.

39. Mogensen O: Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 44:207, 1992.

40. Rustin GJS, Gennings JN, Nelstrop AE, et al: Use of CA 125 to predict survival of patients with ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 7:1667, 1989.

41. Ries L: Ovarian Cancer: Survival and treatment differences by age. *Cancer* 71:524, 1993 (suppl).

42. Yancık R: Ovarian Cancer: Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis and mortality. *Cancer* 71:517, 1993 (suppl).

43. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al: Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynaecological Oncology Group Experience. *Cancer* 71:606, 1993 (suppl).

44. Creasman WT, Eddy GL: Prognostic factors in relation to second look laparotomy in ovarian cancer. *Ballieres Clin Obstet Gynecol* 3:183, 1989.

45. Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, et al: Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer* 55:1129, 1985.
46. Podratz KC, Kinney WK,: Second-look operation in ovarian cancer. *71:1551*, 1993.
47. Morrow CP, Curtin JP: *Gynecologic Cancer Surgery*. Churchill Livingstone. 12:627, 1996.
48. Gadducci A, Iaconi P, Fanucchi A, et al: Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 20:1959, 2000.
49. Sijmons EA, Heintz AP: Second-look and second surgery: second chance or second best? *Semin Surg Oncol* 19:54, 2000.
50. Williams L, Brunetto VL, Yordan E, et al: Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 66:169, 1997.
51. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, et al: Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 42:137, 1991.
52. Lund B, Williamson P: Prognostic factors for outcome of and survival after second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 76:617, 1990.
53. Morrow CP: An Opinion in Support of Second-Look Surgery in Ovarian Cancer. Editorial. *Gynecol Oncol* 79:341, 2000.
54. Stratton JF, Pharoah P, Tidy JA, Paterson ME: An analysis of ovarian tumor diameter and survival. *Int J Gynecol Cancer* 10:449, 2000.
55. Dembo AJ, Davy M, Stenwig GB, et al: Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 75:263, 1990.
56. Van Houwelingen JC, Bokkel Huinink W, van der Burg ATM, et al: Predictability of the survival of patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 7:769, 1989.
57. Ansell SM, Rappoport BL, Falkson G, et al: Survival determinants in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 30:215, 1993.
58. Lund B, Williamson P: Prognostic factors for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2:281, 1991.
59. Warwick J, Kehoe S, Earl H, et al: Long term follow up patients with advanced ovarian cancer treated in randomised clinical trials. *Br J Cancer* 72:1513, 1995.
60. Kappen HJ, Neijt JP: Advanced ovarian cancer. Neural network analysis to predict treatment outcome. *Ann Oncol* 4:31, 1993 (suppl).
61. Trope C, Kaern J: DNA ploidy in epithelial ovarian cancer: a new independent prognostic factor? *Gynecol Oncol* 53:1, 1994.
62. Friedlander ML, Hedley DH, Taylor I, et al: Influence of cellular DNA content on survival in advanced ovarian cancer. *Cancer Res* 44:397, 1984.
63. Rodenburg CJ, Cornelisse CJ, Heintz P, et al: Tumor ploidy as a major prognostic factor in advanced ovarian cancer. *Cancer* 59:317, 1987.
64. Erba E, Ubezio P, Pepe S, et al: Flow cytometric analysis of DNA content in human ovarian cancer. *Br J Cancer* 60:45, 1989.
65. Blumenfeld D, Braly PS, Ben-Ezra J, et al: Tumor DNA content as a prognostic feature in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 27:389, 1987.
66. Barnabei VM, Miller DS, Bauer KD, et al: Flow cytometric evaluation of epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 162:1584, 1990.
67. Pfisterer J, Kommoss F, Sauerbrei W, et al: Cellular DNA content and survival in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 74: 2509, 1994.
68. Kaern J, Trope CG, Kristensen GB, et al: DNA ploidy; The most important prognostic factor in patients with borderline tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 3:349, 1993.
69. Hamada S, Kamada M, Furumoto H, et al: Expression of glutathione S transferase-pi in human ovarian cancer as an indicator of resistance to chemotherapy. *Gynecol Oncol* 52:313, 1994.
70. Bookman MA. Editorial Factoring outcomes in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 14:325, 1996.

71. Eisenhauer EA, Gore ME, Neijt JP. Ovarian cancer: should we be managing patients with good and bad prognostic factors in the same manner? *Ann Oncol* 10:S9, 1999.
72. Ioannides CG, Fisk B, Fan D, et al: Cytotoxic T cells isolated from ovarian malignant ascites recognize a peptide derived from the HER2/neu proto-oncogene. *Cell Immunol* 151:225, 1993.
73. Felip E, Del Campo J, Rubio D, et al: Overexpression of C-erb-B2 in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship to response to chemotherapy. *Cancer* 75:2147, 1995.
74. Herold JJ, Eliopoulos AG, Warwick J, et al: The prognostic significance of BCL2 and p53 expression in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 56:2178, 1996.
75. Kavallaris M, Leary JA, Barrett JA, et al: MDR1 and multidrug resistance associated protein (MRP) gene expression in epithelial ovarian tumours. *Cancer Lett* 102:7, 1996.
76. Izquierdo MA, van der Zee AGJ, Vermorken JB, et al: Drug resistance associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognosis in advanced ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:1230, 1995.

OVER FROZINLARDA YAŞANAN GÜÇLÜKLER

Dr. Gözde Kır

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü
İstanbul

Frozen kesit ilk olarak 1816 yılında Hollandada De Remier tarafından yapıldı.1891 yılında ameliyat sırasında acil olarak tanı amaçlı kullanıldı. 1959 yılında kriyostatın geliştirilmesiyle frozen sıklığı arttı. (1,2,3)

Frozında patoloğa verilen süre 3 ile 20 dk arasında değişmektedir. Frozınlarda yaşanan güçlük ve yanlışların büyük bir kısmı sürenin kısıtlılığından kaynaklanmaktadır. Özellikle müsinöz tümörler gibi büyük ve heterojen kitlelerin bu kadar kısa süre içerisinde 0.5 cm aralıklarla dilimlenmesi, kesit yüzlerinin incelenmesi, 2/10cm şeklinde örnekleme yapılması, bu örneklerin dondurulup, boyanması ve detaylı mikroskopik inceleme yapılması gerçekten güçtür. Literatürde frozen yanıtları, benign, borderline, malign ve yanıtsız olarak gruplandırılmaktadır.

Biz hastanemizde zaman zaman çok demonstratif lezyonlarda spesifik tanı veriyoruz. Frozen hataları, örnekleme hatası, teknik limitasyonlar, iletişim eksikliği ve karar hatası nedenlerinden bir yada daha fazlası nedeniyle yapılmaktadır. Büyük ve heterojen kitleler , benign, borderline ve malign komponentleri bir arada bulundurulur. Bu nedenle çok sayıda örnekleme yapılması ve ep demonstratif kısmın örneklenmesi gerekmektedir. Süre kısıtlılığı nedeniyle bu işlem optimum olarak yapılamamaktadır. Çok iyi frozen aletlerinin gelişmiş olması frozen artefaktlarını minimuma indirmiş olmakla birlikte dokunun yapısından kaynaklanan sıkıntılar engellenememektedir. Örneğin yağlı dokular ve nekrotik lezyonlar güç donmakta ve iyi kalitede preparat hazırlanmasını engellemektedir.

Zaman zaman donma işlemine bağlı olarak doku su tutmakta ve mikroskopide psö

dovaküoler görünüm yaratmaktadır. Patolog ve cerrah arasındaki iyi iletişim, frozenların planlı yapılması, klinik ve operasyon bulgularının patoloğa aktarımı frozen hatalarını önemli ölçüde azaltacaktır.

Literatürde over frozınlarda en düşük doğruluk oranı % 86 olup Hollandadan Twalhoven ve ark.larına, en yüksek doğruluk oranı % 96 olup, Wang ve ark nın serisine aittir. Zeynep Kamil Hastanesinde over frozenlarda doğruluk oranı % 94.4 tür. Uyumsuz olgular, % 5, yanıtlanmayan olgular % 0.6 oranındadır.

Jinekolojik frozınlar içerisinde en sık başvurulanı overdir.Wang ve ark. serisinde toplam 792 jinekolojik frozının, 299 u overe aittir.Toplam frozınlarda uyumluluk oranı % 97.5 (772 olgu), uyumsuzluk oranı , % 1.6 (13 olgu) , belirlenemeyenler %0.9 (7 olgu) dur. Yalancı (+) olgu yoktur. Uyumsuz bulunan 13 olgunun 9 u overe aittir. Jinekolojik frozınlar içerisinde en zor olanı over frozınlarıdır.Over frozınlarında doğruluk oranı % 96 (287 olgu) dır.

Uyumsuz olgular %3 (9) , kararsız olgular % 1 (3 olgu) oranındadır. Uyumsuz yanıt verilen 9 olgunun 7 sini müsinöz tümörler oluşturmaktadır.

Bu olgulara yalancı (-) yanıt verilmiştir. Daha sonra, 3 olgu müsinöz karsinom, 4 olgu borderline müsinöz tümör olarak tanı almıştır. 2 si ise seröz tümörlerdir. Daha sonra biri seröz karsinom,diğeri seröz borderline tümör şeklinde tanı almışlardır. Seröz tümörlerde de yalancı (-) yanıt verilmiştir.

Belirlenemeyen 3 olgu ise, selüler fibrom, granüloza hücreli tümör ve juvenil granüloza

hücreli tümördür.(4) Paola ve ark. serisinde over frozında doğruluk oranı % 94 tür. Malign tümörlerde bu oran % 94 iken, benignlerde % 94, borderline tümörlerde % 78 dir.(5) Houck ve ark serisinde borderline over tümörlerinde frozında doğruluk oranı % 60 dır. Yalancı (+) olgular % 10.7, yalancı (-) olgular % 29.3 oranındadır. Bu grup, borderline over tümörlerinde yalancı (-) sonuca yol açan istatistiksel olarak anlamlı parametreleri saptadılar. Bunlar, seröz dışı histolojik tipler, tümör çapının 20 cm. den büyük olması ve tümörün overde sınırlı olması olarak belirlendi. (6)

Twaalfhoven ve ark. over frozınlarında birinci derecede tanı güçlüğü yaratan tümörleri, büyük müsinöz borderline tümörler olarak saptadılar.(7)

Menzin ve ark. çapları 5-26 cm arasında, değişik histolojik tiplerde 48 borderline tümörün % 27.1 inde (13 olgu) daha sonradan invaziv fokus yakaladılar.(8)

Puls ve ark. frozında tanı doğruluğu ile artan ağırlıklarda epitelyal over tümörleri arasındaki ilişkiyi araştırdılar. Ağırlık grupları, < 450 gr., 450-1360 gr. ve > 1360 gr. olarak belirlendi. Ağırlık gruplarına göre seröz tümörlerde sensitivite % 96.2, % 93.6 ve % 75 e düştü. Müsinöz tümörlerde

bu oranlar % 91.7 , % 87.5 ve % 66 ydı. (9) Kayıkçıoğlu ark.larının serisinde borderline tümörlerde doğruluk oranı % 72 dir.Seröz borderline tümörlerde uyumsuz olgular %9, müsinöz borderline tümörlerde % 36.6 oranındadır.(10) Usubütün ve ark. over frozınlarında 1. ve 2. sıklıkta tanı güçlüğü yaratan tümörleri müsinöz tümörleri ve fibrotekoma benzeyen tümörler olarak saptadılar.(11)

Epiyelyal tümörler dışında frozında tanı güçlüğü yaratan diğer tümörler arasında en önemlisi krukenberg tümörlerdir. Özellikle tek taraflı, multinodüler ya da reniform makroskopi dışında prezente olan,

mikroskopik olarak sklerozan paternde tümörler en çok fibrotekom, daha nadiren de sklerozan stromal tümör ve taşlı yüzük hücreli stromal tümörle karışmaktadır.

Hiposelüler Krukenberg tümörlerde tanı, müsin boyaları yardımıyla konulabilmektedir. Metastatik tümörlerde frozında tanı doğruluğu Wang ve ark. serisinde % 75, Rose ve ark serisinde % 81 dir. (4,12)

Granüloza hücreli tümörler, juvenil granüloza hücreli tümörler ise andiferansiye küçük hücreli tümörlerle karışabilmektedir. Bazen parafin kesitlerde de bunların ayırımı güç olup, histokimyasal ve immunhistokimyasal yöntemlerle tanıya gidilmektedir. Az rastlanan seks-kord stromal tümörlerin tanınması hem frozında hem parafin kesitlerde güçtür, çoğu kez yardımcı yöntemlerden yararlanılmaktadır.

Matür kistik teratom görüntüsünde olup, fokal alanda immatür doku içeren tümörlerin immatür alanlarının yakalanması güç olup frozında gözden kaçabilmektedir.

Paola ve ark serisinde 28 seks kord – stromal tümörün 14 üne, 45 germ hücreli tümörün 37 sine frozında doğru tanı verilebilmiştir.(5) Ocak 2000-Nisan 2002 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesinde,

153 ü over, 35 i endometrium, 22 si myometrium, 7 si serviks, 1 i vulva ve 7 si diğerleri olmak üzere toplam 225 jinekolojik frozın yapıldı. Over frozınlarında doğruluk oranı % 94.4 dür. Uyumsuz olgular % 5, yanıtız olgular % 0.6 oranındadır. 7 olguda uyumsuz yanıt verildi. Bunların 3 ü müsinöz tümörlerdir. Frozında müsinöz kistdaenom olarak bildirilen bir olgu daha sonra intraepitelyal müsinöz karsinom, müsinöz borderline tümör olarak bildirilen bir olgu, intraepitelyal müsinöz karsinom ve müsinöz karsinom olarak bildirilen bir olgu borderline müsinöz tümör tanılarını almıştır. Yalancı (+) olguda, psödomiksoma ovarii yanılıya neden olmuştur. İki olgu seröz

tümörlere aittir. Seröz kistadenom olarak bildirilen bir olgu borderline seröz tümör ve seröz borderline tümör olarak bildirilen bir olgu mikroinvaziv seröz borderline tümör tanılarını almıştır. Olgulardan biri, fokal immatür nöral dokunun gözden kaçması nedeniyle matür kistik teratom olarak bildirilmiştir. Yanıldığımız 7. olgu Krukenberg tümördür. 34 yaşında olması, tek tarafı tutması, multinodüler veya reniform makroskopide prezente olmaması, hiposelüler, sklerozan tipte mikroskopi nedeniyle fibrotekom olarak bildirilmiştir. Daha sonra yapılan müsin boyalarında göülebilin taşlı yüzük hücreleri doğru tanıya götürmüştür.

Sitolojinin over frozınlarındaki yeri sıklıkla tartışılmaktadır. Nagai ve ark. imrint sitolojinin tanı doğruluğunu benign lezyonlarda % 87.1, malign lezyonlarda % 83.6 ve borderline tümörlerde % 30 olarak saptadılar. (13) Kist aspirasyon sitolojilerinde de benzer sonuçlar bildirilmektedir.(14)

Sitoloji ancak tanı doğruluğunu artırabilen yardımcı bir yöntem olarak kabul edilebilir. Scurry ve ark.larının jinekolojik frozınlarla ilgili önerisi, frozini stenecek dokunun miktarıyla ilgilidir. Frozın yapıldıktan sonra, donmamış doku artmıyorsa frozından kaçınılmasını önermektedirler.(15)

KAYNAKLAR:

1-Challis D.Frozen section and intra-operative diagnosis.Pathology 1997; 29: 165-174.
2-Sawady J, Berner JJ,Siegler EE.Accuracy of and reason for frozen sections: A correlative , retrospective study.Hum Pathol 1988; 19(9): 1019-1023.
3-Fechener RE.Frozen section (intraoperative consultation) . Hum Pathol 1988:19(9) : 999-1000.
4-Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC,Su TH.Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology.Gynecologic Oncology 1998,70, 105-110.
5-Paola B.CPI, Liliana A.L.A, Andrade A, Derhain S.F.M. Accuracy of intraoperative

frozen section diagnosis of ovarian tumors. Gynecologic Oncology 2001,81, 230-232.

6-Houck K , Nikrui N, Duska L, Chang Y, Fuller A, Bell D, Goodman AK. Borderline tumors of the ovary: corralation of frozen and permanant histopatologic diagnosis.Obstet Gynecol 2000; 95, 839- 43.

7-Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimboş JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. Gynecol Oncol 1991 ; 41 839: 189-92.

8-Menzin AW,Rubin SC,Noumoff JS, Livolsi VA.The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. Gynecol Oncol 1995;m59 (2): 183-5.

9-Puls L,Heidtman E,Hunter JE, Crane M, Stafford J.The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. Gynecol Oncol 1997: 67(1): 16-9.

10-Kayikcioğlu F, Pata O, Cengiz S, Tulunay G, Boran N, Yalvac S, Kose MF.Accuracy of frozen section diagnosis in borderline ovarian malignancy.

Gynecol Obstet Invest 2000:49 (3) :187-9.

11-Usubutun A, Altinok G, Kucukali T.The value of intraoperative consultation(frozen section) in the diagnosis of ovarian neoplasms. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 ;77 (10):1013-6.

12-Rose PG, Rubin RB, Nelson BE, Hunter RE, Reale FR.Accuracy of frozen-section (intraoperative consultation) diagnosis of ovarian tumors. Am J Obbstet Gynecol 1994; 171:823-6.

13-Nagai Y, Tanaka N, Horiuchi F, Ohki S, Seki K, Sekiya S.Diagnostic accuracy of intraopertaive imrint cytology in ovarian epithelial tumors. Int J Gynecol Obstet 2001;72(2):159-64.

14-Moran O,Menczer J,Baruch GB, Lipitz S, Goor E.Cytologic examination of ovarian cyst fluid for the distinction between banign and malignant tumors.Obstet Gynecol 1993; 82: 444-6.

15-Scurry JP, Sumthran E.An assessment of the value of frozen sections in gynecologic surgery. Pathology 1989 ; 21(3):159-63.5

BORDERLINE OVER TÜMÖRLERİ

Prof.Dr. Derin Kösebay, Uzm.Dr. Altay Gezer

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. İstanbul

Borderline over tümörleri, ilk olarak 1929 yılında tarif edilmiş ve literatüre girmiştir. 1971 yılında FIGO sınıflandırmasında bu neoplaziler için "Düşük malignite potansiyelli over tümörü" adı kullanılmıştır. 1973 yılında WHO sınıflandırmasında ise "Borderline over tümörü" daha uygun bir tanımlama olarak kabul görmüş ve günümüzde de bu terminoloji yaygın olarak kullanılmaya devam edilmektedir.

Bu tümörler histolojik ve biyolojik özellikleriyle malign over tümörleri ve benign over kistlerinden ayrılırlar. Klinik ve patolojik açıdan bakıldığında, bu tümörlerle ilgili olarak "selim bir olay mı" sorusuna evet diyebilmek, "habis mi" sorusuna hayır diyebilmek kolay değildir. Genel kanı bu tümörlerin ortada bir klinik antite olduğudur.

Tüm over tümörlerinin yaklaşık % 15'i borderline histolojidedir. Genellikle daha genç kadınlarda görülmektedir. Bu tümörler genellikle erken evrede (% 50-90), overe sınırlıyken yakalanmaktadır. Prognozu çok iyidir. Öyleki evre I olgularda 10 yıllık yaşam oranı % 95'dir (1).

Etyoloji

Borderline over tümörlerinin etyolojisinin malign over tümörleri gibi olduğu varsayılmaktadır. Aralıksız ovulasyon ve serum gonadotropinlerini yükselten durumların etyolojide önemli olabileceği ileri sürülmüştür(2). Bu tümörlerin karşılanmamış östrojen kullanımına bağlı gelişebileceği bildirilmişse de, östrojen ve progesterinin birlikte kullanımı ile borderline over tümörlerinin gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır(3).

Histopatoloji

Borderline over tümörleri histopatolojik olarak üç tipe incelenmektedir: Seröz, müsi-

nöz ve mikst tip. Borderline over tümörlerinin çoğunluğu seröz tiptedir (% 55). Bunu müsinöz tümörler izlemektedir(% 40) (1).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bölümünde 1990-2001 tarihleri arasında opere edilen 35 borderline over tümörü olgusunun % 37'si seröz borderline, % 57 müsinöz, % 6'sında mikst tip histoloji saptanmıştır.

Seröz borderline over tümörleri

Seröz borderline over tümörleri, histolojik olarak seröz kistadenomlara benzerler. Ancak seröz borderline over tümörlerinin genellikle bilateral olma eğilimi vardır (%20-60). Over dışına yayılmış olgularla birlikte seröz histoloji daha sık izlenir. Papiller yapı içeren seröz kistadenomlar seröz borderline over tümörleri ile karışabilir(4). Ancak borderline over tümörlerinde papiller yapılar daha belirgindir. Buna ek olarak, seröz borderline over tümörlerinde histopatolojik olarak şu kriterler genellikle aranmaktadır.

- Stromal invazyonun olmaması
- Epitel proliferasyonun olması ve pleomorfizm göstermesi
- Nükleer atipi
- Mitotik aktivitede artış
- Papiller yapılar üzerindeki epitelin çok katlı olması
- Papillanın epitel yüzeyinden köken alan mikroskobik papiller projeksiyonların varlığı Bu kriterlerden en az ikisi => görüldüğünde tümör borderline olarak değerlendirilebilir(5):

Müsinöz borderline over tümörleri

Müsinöz borderline over tümörleri tüm müsinöz tümörlerin % 15'ini oluşturmaktadır. Düzgün kalın cidarlı, büyük multilokale kistlerdir. Hücre yapısı endoservikal ve

intestinal olmak üzere iki değişik özellik gösterir. % 80 intestinal tip izlenir. Psödomiksoma intestinal tipin en sık görülen over dışı bulgusudur ve çoğu kez borderline over tümörüne appendikste de tümör eşlik etmektedir (6).

Borderline Over Tümörlerinde Frozen Section

Genel olarak borderline over tümörü tanısında deneyimli bir patoloğun yardımına ihtiyaç vardır. Çoğu kere büyük bir tümörün frozen ile değerlendirilmesi istenir. Burada her zaman oldukça yüksek hata oranı görmekteyiz.

Pinto ve ark, frozen sonuçlarının malign over kanserlerinde % 98 ve borderline over tümörlerinde % 78.6 doğru olduğunu bildirmiştir(7). Frozen için duyarlılık malign over kanserlerinde % 93'ken, borderline over tümörlerinde ancak % 61'dir. Klinikimizde frozonda malign over tümörleri için % 84, benign over kistleri için % 98 ve borderline over tümörlerinde ise % 56 doğruluk oranı saptanmıştır.

Frozendaki bu hata oranları göz önünde tutularak yeterince uygun şartlar yoksa ve yeterli tecrübesi olmayan bir patolojla çalışılıyorsa yapılacak tedavide olabildiği kadar konservatif davranarak, hakiki patolojik sonuca göre gerekirse ikinci bir operasyonda gerekli doğru tedavinin yapılması yolu seçilmelidir. Bu şekilde çoğu genç olan hastalarda gereksiz radikal ameliyatlardan kaçınılmış olur.

Klinik Özellikler

Borderline over tümörünün klinik tanısı bir özellik göstermez. Over kanserlerinde olduğu gibi erken klinik belirtileri yok denecek kadar azdır. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Tümör büyümesi ya da batın içi yayılımının yol açacağı semptomlar ortaya çıkabilir. Her jinekolojik muayenede adnekslerin dikkatle değerlendirilmesi, jinekolojik muayeneye transvaginal ultrasonografinin ilave edilmesi semptomsuz

hastaların daha erken tanınmasına yardımcı olabilir (8).

Tümör Markerları

Tümör markerlarının da erken tanıda yeri sınırlıdır. Özellikle preoperatif değerleri inceleyerek borderline over tümörlerinin tanınması mümkün değildir. Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda borderline over tümörlerinde Ca-12.5 ve Ca-19.9'un yüksek bulunduğunu bildiren araştırmacılar vardır. Engelen ve ark, borderline over tümörlerinde Ca 12.5 yüksekliğine % 24 olguda rastlarken, Ca 19.9 % 46 olguda ve CEA % 9 olguda yüksek bulmuşlardır (9). Gotlieb ve ark, seröz borderline over tümörlerinde Ca 12.5 yüksekliğine % 75 oranında rastlamışlar ve ortalama tümör büyüklüğünü 9.3 ± 6.2 cm olarak bildirmişlerdir (10). Müsinöz borderline over tümörlerinde ise Ca1 2.5 yüksekliği % 30 olguda saptanırken, ortalama tümör büyüklüğü 13 ± 7 cm olarak belirlenmiştir (10).

Evreleme

Borderline over tümörlerinde evreleme epitelyal over kanserlerinde olduğu gibidir. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bölümünde 1990-2001 tarihleri arasında 431 malign over tümörü olgusuna karşılık 35 borderline over tümörü opere edilmiştir (% 7.5). Klinikimizde borderline over tümörleri için ortalama yaş 38, over kanseri olgularında ise ortalama yaş 59'dur. Olguların % 54.3'ü evre I, % 11.5'i evre II, % 34.2'si evre III bulunmuştur.

Trope ve ark, borderline over tümörlerinde frozen sonucunda % 10.7 olgunun daha ileri evrede, % 29.3 olgunun daha düşük evrede değerlendirildiğini bildirmiştir (11).

Prognostik Faktörler

Borderline over tümörlerinde prognostik faktörler;

- Psödomiksoma (Varlığında prognozu kötüleştirir)
- DNA ploidi (Anöploid olanlarda prognoz

kötüdür)

- Histolojik tip (Mikroinvaziv , kibriform, mikropapiller olanlarda prognoz kötüdür)
- İmplantların olması ve cinsi (İnvaziv implantlar varlığında kötüdür), olarak bildirilmiştir (12).

Tedavi

Borderline over tümörlerinin primer tedavisi cerrahidir ve tek etkili tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (13). Çok sınırlı vakalarda kemoterapi ya da radyoterapiden yardım alınabilir. Yeterli cerrahi yapılmayan veya büyük residüel tümör kalan ileri evre hastalarda adjuvan kemoterapi düşünülebilir. Ancak hangi evrede olursa olsun borderline over tümörlerinde adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulanması prognozu değiştirmemektedir.

Borderline over tümörlerinin cerrahisinde yapılması gereken cerrahi işlem, peritoneal yıkama materyalinin alınması ve tümörün tümüyle çıkarılmasını (unilateral salpingooferektomi, kistektomi ya da TAH-BSO) izleyerek periton yüzeylerinin dikkatle incelenerek şüpheli görülen yerlerden biyopsi alınmasıdır. Özellikle seröz borderline over tümörlerinde yaygın peritoneal implantlar olabilir. Bu yüzden pek çok yerden biyopsi yapılmalıdır. Non-invaziv ve invaziv implantların birarada bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Fertilitasını tamalamış hastada evreleme cerrahisi (infrakolik omentektomi, appendektomi ve pelvik-paraaortik lenfadenektomi) yeğlenmelidir.

Konservatif Cerrahi

Erken evre borderline over tümörlerinde cerrahide konservatif kalınabilir. Konservatif cerrahi

- Genç
- Çocuk isteği olan
- Evre I borderline over tümörlerinde (bazı araştırcılara göre evre III) uygulanabilir (14).

Konservatif cerrahi uygulanan hastalar mutlaka sıkı takip edilmeli ve yeterli çocuk

sayısına ulaşıldıktan sonra radikal cerrahi yapılmalıdır. Hastanın takibinde tümör markerları(eğer preoperatif dönemde yüksekse) yardımcı olabilir. Özellikle her muayenede transvaginal USG ile kontrol edilmelidir (15).

Her iki overi de tutmuş borderline over tümörlerinde bile, uterusu bırakarak, donör oositleri ile gebelik sağlanabilir(16). Çocuk sahibi olduktan sonra, borderline over tümörü geçirmiş kişilerde radikal cerrahinin tamamlanmasını pek çok araştırmacı tavsiye etmektedir. Ve biz de aynı yaklaşımı benimsemekteyiz. İleri evre borderline over tümörlerinde tedavi over kanserleri gibidir.

Evreleme yapılmamış veya eksik cerrahi yapılmış hastalarda davranış şekli hala tartışmalıdır. Over dışı yayılım gösteren hastalarda evreleme cerrahisi yapılması genellikle uygun görülmemektedir (17). Tek overde sınırlı tümörlerde karşı over değerlendirilmesi de ayrı bir tartışma konusudur. Makroskopik bir patoloji görülmeyenlerde biyopsinin gerekli olmadığını düşünenler vardır. Biz karşı overden wedge rezeksiyon yapmaktayız.

Borderline over tümörlerinde second-look operasyonu da tartışmalıdır (18,19). Genellikle second look operasyonuna gerek olmadığı düşünülmektedir.

Mikroinvazyon varlığı

Borderline over tümörlerinde mikroinvazyon varlığı son yıllarda üzerinde durulmaya başlanan bir konudur(20). Borderline over tümörlerinde % 10 oranında kapsül mikroinvazyonuna rastlanmaktadır. Burada sorun, tümörün seröz kanserden ayırımının yapılabilmesidir. Birden fazla odakta mikroinvazyon saptansa bile, 3 mm altındaki stromal invazyonlar prognozda önemli bir değişikliğe neden olmamaktadır ve genç hastada konservatif cerrahi uygulanabilir (20).

Peritoneal İmplantlar

Bir diğer konu da peritonda tümör implantlarının varlığında nasıl davranılması gerektiğidir. Non-invaziv implantlarda 10 yıllık

yaşam beklentisi % 95'ken invaziv implant varlığında bu oran % 30'a düşmektedir (21). Evre I ya da daha ileri evrede non invaziv implantlar mevcutsa, konservatif cerrahi yapılabilir. Ancak invaziv implantlar varlığında malign over tümörü gibi cerrahi uygulanmalıdır.

Rekürrens

Konservatif cerrahi 5 yıllık sağkalımı etkilemez ancak rekürrens riski artabilir. Histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılanlarda % 5.7 adnektomi yapılanlarda % 15.1 kistektomi yapılanlarda ise % 36.3 nüks saptanmıştır (20). Benzer biçimde, Seidman ve Kurman, 4129 olgunun değerlendirildiği 97 çalışmayı incelemiş ve evre I için her yıl % 0.27, ileri evreler için ise her yıl % 2.4 rekürrens artışı olabileceği bildirilmiştir (12).

Bunun yanısıra p53 ekspresyonunun artmış olmasının da tanı anında hastalığın yaygınlığı ve buna bağlı olarak rekürrens oranlarının yüksekliği ve yaşam beklentisinin düşüklüğü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(22).

KAYNAKLAR:

1. Disaia PJ, Creasman WT: Clinical Gynecologic Oncology, Sixth Edition, St. Louis, Mosby Inc., 2002
2. Shushan A, Paltiel O, Schenker JG: Induction of ovulation and borderline ovarian cancer-the hormonal connection? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 85:71-4,1999.
3. Riman T, Dickman PW, Nilson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR: Risk factors for epithelial borderline ovarian tumors: results of a swedish case-control study. Gynecol Oncol 83: 575-85,2001.
4. Bell KA, Kurman RJ: A clinicopathologic analysis of atypical proliferative(borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. Am J Surg Pathol 24: 1465-79,2000.
5. Jarnovski NA, Paramanathan TL: Ovarian tumors, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1973.
6. Lee KR, Scully RE: Mucinous tumors of the

ovary : a clinicopathological study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. Am J Surg Pathol 24: 1447-64,2000.

7. Pinto PB, Andrade LA, Derchain SF: Accuracy of intraoperative frozen section of ovarian tumors. Gynecol Oncol 81: 230-32, 2001.
8. Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A: Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive and borderline ovarian tumor. Gynecol Oncol 83: 466-71, 2001.
9. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, van der Zee AG: Serum CA125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 78:16-20, 2000.
10. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, Novikov I, Ben-Baruch G: CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol 183:541-6, 2000.
11. Trope CG, Kristensen G, Makar A: Surgery for borderline tumor of the ovary. Semin Surg Oncol. 19:69-75, 2000.
12. Seidman JD, Kurman RJ: Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol 31: 539-57, 2000.
13. Prat J: Ovarian tumors of borderline malignancy(tumors of low malignant potential): a clinical appraisal. Adv Anat Pathol 6: 247-74,1999.
14. Morris RT, Gersherson DM, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT: Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. Obstet Gynecol 95: 541-7,2000.
15. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A: Ultrasound, physical examination and Ca 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol 81: 63-6,2001.
16. Beiner ME, Gotlieb WH, Davidson B, Kopolovic J, Ben-Baruch G: Infertility treat-

ment after conservative management of borderline ovarian tumors. *Cancer* 92:320-5,2001.

17. Morice P, Camette S, El Hassan J, Pautier P, Duvillard P, Castaigne D: Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 75: 92-6,2001.

18. Trope CG, Kristensen G, Makar A: Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 19:69-75, 2000.

19. Menzin AW, Gal D, Lovecchio JL: Contemporary surgical management of borderline ovarian tumors: a survey of the Society of Gynecologic Oncologists. *Gynecol Oncol* 78:7-9,2000.

20. Zanetta G, Rosa S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C: Behaviour of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 19: 2658-64, 2001.

21. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ: Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors(borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 25: 419-32,2001.

22. Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, Tortolero-Luna G, Miller BE, Bast RC, Mills GB, Silva EG: Prognostic significance of p53 expression in advanced stage ovarian serous borderline tumors. *Clin Cancer Res* 5: 4053-8,1999.

FAMİLİYAL JİNEKOLOJİK KANSERLER VE PROFİLAKTİK OOFEREKTOMİ:

Dr.Vedat Dayıcioğlu

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul

GİRİŞ:

Kanser gelişimini önleme çabaları arasında "ooferektomi" yapılması;en azından yüz yıllık bir geçmişe sahiptir(1,2,3).Bazı meme kanseri vakalarının cerrahi tedavisine yardımcı olmak amacıyla yıllardır uygulanmaktadır.Kolon kanserlerinin standart cerrahi tedavilerine ek olarak;önemli bir metastatik yatak konumunda oluşu düşüncesi ile, overlerin de çıkarıldığı, yararı tartışılmakla beraber bildirilmektedir(2).

Bu derlemede temel olarak; "Profilaktik Ooferektomi" konseptinin "Jinekolojideki Yeri" irdelenecektir.

"Profilaktik ooferektomi" (P.O.); kanser gelişimini önleme stratejileri arasında yer alır ve "belirgin şekilde normal görünümde olan overlerin;kanser profilaksisi amacıyla yönelik olarak çıkarılması"şeklinde tanımlanabilir(2). Bu derlemede;benign nedenler ile planlanıp uygulanan jinekolojik ya da non-jinekolojik abdominal operasyonlar sırasında overlerin de çıkarılıp çıkarılmaması konusuna;"Rastlantısal Ooferektomi"başlığı altında ayrıca yerverilecektir.

Bazı olgular;meme ve/veya over kanserine yatkınlık açısından genel popülasyona göre daha yüksek risk altındadır. 'Yüksek risk' grubunda yerverilip; meme ve/veya over kanserine yatkınlık gösterdiği varsayılan olgularda profilaktik ooferektomi ya da profilaktik mastektomi (P.M.) yapılmasının olumlu – olumsuz yönleri;geçmişte olduğu gibi,günümüzde de tartışılmaya devam edilmektedir.

Tartışma konuları arasında,over kanseri risk ve mortalitesini azaltmaya yönelik stratejilerin etkinlikleri; kanser fenotipini belirleyici 'penetrans' tahminleri;cerrahi müdahaleleri azaltabilecek kemopreventif yöntemlerin

potansiyel etkinliklerine yerverilmektedir. Ancak tartışmaların odak noktasını bu tür (P.O.; P.M.) profilaktik cerrahi tedaviler için, 'uygun hastaların seçimi' oluşturmaktadır

TEMEL GENETİK BİLGİLER VE FAMİLİYAL KANSER SENDROMLARI:

TEMEL GENETİK BİLGİLER:

Kanser heterojenik bir patoloji olup,hücresinin anormal şekilde büyümesi,çevresindeki dokuları istila etmesi veya uzak organlara metastaz yapması ile karakterizedir(4). Kanser moleküler temeli karmaşık olup;klinik değişimlerin öncesinde genlerde değişikliklerin ve bunların sonucunda da normal dışı biyolojik gelişimlerin olduğu kabul edilmektedir(5). Diğer bir ifade ile kanser, somatik hücrelerin genetik hastalığıdır.Tümör karyotipleri nadiren normaldir ve çoğu hem sayı hem de yapısal açıdan multipl anormallikler taşır. İlk direkt deliller,onkojenlerin ve gen transkripsiyonunun regülasyonu ile ilişkili olarak belirlenmiştir. İnsan kanser genlerine ilişkin ikinci majör kaynak "heredite"dir (TABLO 1)(5,6).

Bir tümör hücresinde, yapısal olarak düzinelerce farklı gen; aberrasyonlar veya kopyalama anormallikleri gösterebilmekte ve yüzlerce ya da binlerce gen farklı şekilde eksprese olabilmektedir(7,8).

Organizmadaki hücreler,bazen "intraselüler" veya "çevresel" strese maruz kalır. Bu stres,sıklıkla genotoksik potansiyelle sahiptir ve kanser probabilesini artırır. İki gen ailesi;"P.53 ailesi(P.53, P.63, P.73)" ve "Mdm2 ailesi (Mdm2 ve MdmX)"; genotoksik ve onkojenik stresler tarafından ortaya çıkarılan sinyallerin "majör integratörü" olarak fonksiyon görürler(9).

TABLO 1 Herediter Kanser Sendromlarını İma Eden Genlerden Bazıları:

Kanser/Sendrom:	Gen:	Kromozom:	Diğerleri:
-Meme,Over	<i>BRCA-I</i>	17q21	Prostat?
-Meme	<i>BRCA-II</i>	13q12-13	Pankreas?/over
-Li-Fraumeni	P.53	17p13	Meme, lökemi, beyin, osteosarkom
-Meme	AT	11q22-23	Lenforetiküler tümörler
-Lynch Sendromu /HNPCC	MSH 2	2p	Endometrium,mide ince barsak, deri, beyin Üst üriner sistem,over
	MLH 1	3p21-23	
	PMS 1	2P31-33	
	PMS 2	7P22	

Over kanseri de;proliferasyon,apoptozis sorunları ve DNA onarımını bozan genetik değişimler gibi farklılanmalardan dolayı olmaktadır(10). Over kanserlerinin büyük çoğunluğu "sporadik" dir ve yaşam boyunca oluşan genetik hasarların birikimi sonucu ortaya çıkmaktadır.

Memelilerde hemen her tür organda kanser gelişiyor olması;hücre büyümesini kontrol eden ve tüm hücreler için geçerli olabileceği varsayılan genel biyokimyasal – biyolojik yolların varolduğu ve kanser hücrelerinde bunların bozulmuş olduğu fikrine yönlendirmektedir. Hücre siklusunu mercek altına alıp, hücrenin büyüme- gelişimini regüle eden mekanizmaları araştıranlar şu iki temel konuya yönelmişlerdir:"onkojenlerin aktivasyonu" ve "tümör supressör genler" olarak da bilinen,ressessif büyümeyi regüle edici genlerin kaybı...(4).

"Tümör supressör genler", kritik DNA hasarlarına duyarlı genlerdir. Nokta mutasyonlar,allelizm kayıplar, gen içi kopmalar ve benzeri değişimler ile, bu genlerin tümör supressör aktiviteleri kaybolabilmektedir. Bu genlerin tümör supressör aktiviteleri,viral onkoproteinler tarafından da nötralize edilebilmektedir(4).

"Tek gen" formundaki çoğu kanser, "otozomal dominant" karakterde kalıtsallık gösterir;ancak "tek gen mutasyonu"malignansiye dönüşümde yeterli olmaz. Spesifik bir hücrenin kansere dönüşümü için,bir ya da daha fazla sayıdaki tümör supressör geninde iki ya da daha fazla sayıda mutasyonun

kümülatif etkisi gerekir.Kalıtsal olarak kanser açısından yüksek risk taşımayan bir bireyin hücreleri de zaman içinde ve "çevresel mutagenез" etkisi ile bu tür bir mutasyona maruz kalabilir. Ancak tümör supressör genlerinden birinde "kalıtsal" yol ile edinilmiş mutasyon içeren bireylerde risk boyutu farklı ve daha yüksektir.Bu kişilerin vücutlarında yeralan herbir hücre, bazı mutasyonları doğuştan taşımakta olduklarından,kalıtsal yol ile mutasyon içeren bireylerde; bir ya da daha fazla sayıdaki hücrenin, kanser oluşturma yönünde ilave mutasyonlara maruz kalma olasılığı önemli derecede artmış durumdadır(4).

Böylelikle genetik temelde kansere duyarlı bireyler;sadece kanser gelişim riskinin daha fazla olması değil,bunun yanı sıra daha erken yaşta kanser başlangıcı ve daha yüksek olasılık ile ikincil tümörlere maruz kalma risklerini de taşırlar(4).

Kansere yatkınlık mutasyonunu kalıtsal yol ile edinmiş bireylerin, yaşamlarının herhangi bir döneminde kanser tanısı alma riskleri yüksektir; çoğu kalıtsal temelli kanser için bunun gerçekleşme olasılığı % 60 – 90 arasındadır.Ancak bu değer % 100 değildir;diğer bir ifade ile, bu bireylerin tamamının yaşamlarının herhangi bir döneminde kaçınılmaz olarak kanser hastası olacakları söylenemez.Aşağıda penetranza ilişkin bilgilere kısaca yer verilmiştir(6).

Aile öyküsü "tek gen kanser formu" açısından çok muhtemel görünen kişi için, birbiri ile ilişkili iki risk figürü vardır: Bunlardan birisi "kalıtsal yol ile kansere duyarlılık mutasyonuna sahiboluş (inheriting cancer-related genetic mutation); diğeri de "kansere yatkınlık" mutasyonunu kendi çocuğuna iletme riskidir(6). Soyağacındaki kanser olguları "gen hastalığı" ile uyumlu ise,artık katı "mendel kuralları" geçerli olacaktır. Örneğin ilgili kişi,herediter meme-over kanser sendromu içeren bir aileye mensup olup,"over kanseri" tanısı almış kişinin kızı ise,bu kızın kalıtım yoluyla mutasyona (büyük olasılık ile de BRCA-1 geninde) sahi-

bolma riski % 50 dir; kızın bu riski ilerde kendi çocuğuna iletme olasılığı da % 25 dir(6).

"Kanser ilişkili genetik mutasyonun kalıtsal olarak iletiliş riski" ne (inheriting a cancer-related mutation) ilaveten; "gerçek kanser gelişim riski"ni (risk of actually developing cancer) belirleyebilmek ayrı önem taşır. Somut olarak gerçekten kansere maruz kalma olasılığını belirleyen bu ikincisi, genellikle ilkinden (kansere ilişkili mutasyonun kalıtsal iletilişi) daha az sayıdadır ki bunun nedeni "inkomplet penetrans" ile açıklanır. Kanser sendromlarında "penetrans" daki azalışlar; bir hücrenin gerçekten malign özellik kazanmadan önce, birden fazla sayıda mutasyona gerek olduğu görüşü ile de açıklanmaktadır(6). Bazı bireyler tamamen rastlantısal olarak yeterince şanslı olup, ilave mutasyonların oluşumuna maruz kalmayabilmekte, böylelikle kendi yaşamını kanser tanısız olarak sürdürebilmektedir(6). Aile soyağacı içinde "kendileri kansersiz" (non-penetrant) oldukları halde; kendi taşıdıkları "kansere yatkınlık mutasyonu" (cancer susceptibility mutation) özelliğini, kalıtsal yol ile kendi çocuklarına iletir, böylelikle çocuklarının da kanser için "yüksek risk" altında olmalarına yolaçan kişilerin varlığı iyi bilinmektedir. "Non-penetrans" ın, çoğu kanserlerin "cinsiyet bağımlı" (sex-limited) olmaları nedeniyle özenle irdelenmesi gerekir. Nitekim "mutant BRCA-1 geni" taşıyan bir erkeğin, aynı mutasyonu taşıyan bayan aile üyesine göre "kansere tanısız almama" (cancer free) olasılığı çok daha fazladır(6,11).

Çeşitli "penetrans" figürlerinin güvenilirlikleri halen ideal olmaktan uzaktır. Çünkü bu değerler, genlerdeki değişik mutasyonların varyasyonlarının kombine edilmeleri ile veyahut HNPCC de olduğu gibi, birden fazla sayıdaki gene ait bilgilerin kombinasyonu ile elde edilmektedir(12).

TÜMÖR SUPRESSÖR GENLER – P.53:

"Tümör supressör genler" içerisinde anahtar rolü "P.53 geni" oynamaktadır. P.53, normal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda

olduğu kadar, insan kanserlerinin orijininde de yer almaktadır. Tümör supressör genleri arasında ilgiyi en çok P.53'ün çekmesi sürpriz değildir; çünkü primer insan tümörlerinin % 50 den fazlasında bu gende mutasyon belirlenmektedir(4).

P.53'ün jinekolojik malignansiler ile ilişkisini daha ayrıntılı olarak irdelenmek yararlı olacaktır: P.53 geni ilk olarak 1970 yılında keşfedilmiştir. P.53'ün tümör supressör gen olduğu kanısı hakimdir. Normal fizyolojik-biyokimyasal yollarda "wild type P.53" ün fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber, "apoptozis" (programlı hücre ölümü) ve "hücre farklılaşmasında" rolü olduğu varsayılır. Bunun aksine, "mutant P.53" proteinlerinin, çoğu zaman DNA bağlanma kapasitelerini kaybettiği belirlenmiştir. P.53 proteininin "DNA onarım makinası" rolü üstlenip, hasarlı DNA'yı hissedip, bir çeşit "genom muhafızı" gibi fonksiyon gördüğü görüşü hakimdir. Nitekim DNA'da hasar oluşturucu eksternal etkiler P.53 proteininde stabilizasyona yolaçmakta; massif ve onarılamaz DNA hasarı halinde P.53, ilgili hücreyi apoptozise götürebilmektedir. DNA hasarı nisbeten hafif ve onarılabılır özellikte olduğunda ise, P.53, hücre siklusunu "G-1 fazı"nda arrest edip, hücrenin replikasyonu öncesinde DNA'sını onarmasına olanak sağlamaktadır. Bunların aksine, "mutant P.53" ekspresyon eden veya tümüyle P.53 geninden yoksun hücreler ise; G-1 fazında arrest olamamakta, DNA'larını onaracak zaman bulamamakta ya da apoptozis gerçekleşmemekte, sonucunda malign gelişmelerin temeli atılmış olmaktadır(4).

P.53 geni, bugüne kadar araştırılan tüm vertebralılarda belirlenmiştir. İnsanlarda P.53 geni 17. Kromozomda (17 p.13) yer alır. Bu kromozom bölgesi, insan kanserlerinde rastlanılan kromozomal değişikliklerde sıkça yeralan targetlerden biridir(4).

P.53 genini inaktive edici mutasyonlar, insan kanserlerinde en sıklıkla karşılaşılan genetik değişikliklerdendir ve "sporadik" şekilde oluşan kanserlerin hemen hepsinde

rastlanılmaktadır. Bunlar arasında akciğer kanserleri, lökemiler, osteosarkomlar, meme kanserleri sayılabilir(4).

P.53 geni,viral partiküllerin integrasyonu ile, ya da viral ve selüler kaynaklı çeşitli proteinlerin "fiziksel etkileri" ile inaktive olabilmektedir(4).

Bugün "mutant P.53"ün saptanabilmesi laboratuvar teknikleri açısından hantal ve kompleks işlemler gerektirdiğinden, ticari olarak "rutin test" şeklinde mevcut değildir. İndirekt bir yol ile,"immünohistokimya teknikleri" kullanılarak,tümörler içindeki P.53 proteininin "mutant P.53 geni" olup olmadığı belirlenebilmektedir(4).

P.53'ün germline mutasyonlarının "kalıtsal kansere yatkınlık sendromları" (familial cancer susceptibility syndromes) ile ilişkisini daha ayrıntılı irdelemek konuya ışık tutaaktır: Knudson; kanser geliştirme konusunda "kalıtsal eğilim" varlığını düşünen ailelerde yapılan klinik ve epidemiyolojik gözlemlerden yolaçarak 1971 yılında "iki darbe modeli"(two hit model) hipotezini önesürmüştür. Knudson hipotezine göre "tek alleldeki bir mutasyon" germline içinde kalıtsal olarak geçmekte, böylece bunu içeren taşıyıcılarda ("carriers"), "kanser gelişimine yatkınlık hali" oluşturmaktadır. Bunu izleyen ikinci darbe ya da normal olan diğer allelin kaybı; klinik kanser gelişimi ile sonuçlanabilmektedir(4).

Germline P.53 mutasyonları, tarihsel olarak ilk defa,nadir bir familial kanser olan "Li-Fraumeni Sendromu"nda belirlenmiş; bu mutasyonlar daha sonraları "kansere yatkınlık gösteren ailelerin" çoğunda da saptanmıştır. Kanser soygeçmişli ya da multipl malignansili bireylerde germline mutasyonlar daha sıklıkla belirlenirken, genel olarak kanser olgu popülasyonunda "P.53 mutasyonu" prevalansı düşük bulunmaktadır(4).

Klasik "Li-Fraumeni sendromu" tanısı için rijid kriterler vardır. Bunlar arasında, bireyin

45 yaşından önce sarkom tanısı almış olması; 45 yaşından önce kanser tanısı almış bir ikinci derece akraba varlığı; diğerbir birinci ya da ikinci derece akrabada ya herhangibir yaşta sarkom tanısı konulmuş olması veyahut 45 yaşından önce herhangibir kanser tanısı konulmuş olması sayılabilir.Ancak "klasik Li-Fraumeni sendromu" dışında,daha gevşetilmiş kriterlerin kullanılması ile ilave sub gruplar da oluşturulmuş ve bunlar arasında "familial meme kanseri" olgularına da yer verilmiştir(4).

Bugün yaklaşık 250 bağımsız germline TP53(P.53) mutasyonu belirlenmiştir.Bu mutasyonlar, Li-Fraumeni veya Li-Fraumeni benzeri sendromlarda tipik olarak saptanabilmektedir(13).

P.53 – OVER KANSERİ:

Over kanserlerinin sitogenetik analizleri;1,3,6,11,17 nolu kromozomlarda yapısal aberrasyonlar ve delesyonların sık olduğunu göstermekte olup; bu alanlarda lokalize genlerin over kanseri gelişiminde rol alabileceğini düşündürmektedir. Mutasyon analizleri,17 nolu kromozomun, over kanserlerinde "anahtar rol"oynayan genleri içerdiğine işaret etmektedir. Nitekim 17 nolu kromozomun kısa kolunda P.53, uzun kolunda da BRCA-1 mevcuttur(4).

Çoğu mutasyonların "spontan olarak" oluştuğu, karsinojenlere karuz kalma nedenli olmadıkları da bildirilmektedir. P.53'ün spontan oluşan mutasyonlarının, hücrelerin proliferasyonları sırasında DNA sentezinde rastgele hatalardan dolayı ortaya çıktıkları iddia edilmiştir(4).

Ovulasyon,overlerdeki epitelyal hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder.Bu epitelyal hücrelerin, follikül rüptürü ile oluşan hasarı onarmaları sırasında P.53 mutasyonları olabilir; bazen bu mutasyonlar ,sonraki hücre sikluslarını etkileyebilir(4).

"Hereditör kansere yatkınlık sendromları" üzerindeki araştırmalar,"germline P.53 mutasyonu taşıyan" bireylerin takip-tedavisinde önemli sorunları da beraberinde getirmekte-

dir. Örneğin "P.53 germline mutasyonu" taşıyan olgularda gelişebilecek kanserleri önleyebilecek (preventive) imkanlara sahip değiliz. Ancak bu kişilerin belirlenmeleri; araştırmalara önemli katkıları bir yana,yakın gelecekte "gen tedavileri" gibi preventif yöntemlerin de gelişeceği inancı ışığında çok yararlı kabul edilmelidir(4,14).

"LYNCH "SENDROMLARI VE "HEREDİTER OVARİAN KANSER" SENDROMLARI:

P.53 tümör supressör genin yanısıra,ovarian karsinogenezisde etkili spesifik genler arasında "HER 2/neu" ve"PIC 3 KA" onkojenlerine de yer verilmektedir(10).

Kolorektal kanserler,akciğer kanserlerinden sonra gelen ikinci sıklıktaki ölüm nedenidir. Bunların da % 20 kadarında belirlenebilir "genetik komponent" mevcuttur(15).

HNPCC(Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser); biyomedikal literatürde tanımlanan "familial" kanserlerin ilk formlarından biridir."Lynch-1 Sendromu";HNPCC'nin bir formu olup;diffüz polipozis yokluğunda erken başlangıçlı (ortalama yaş:44) kolorektal kanser ;splenik fleksura proksimalinde kolon kanserlerine predominans (yaklaşık % 70); ilk kolorektal kanserden sonraki 10 yılda,senkron ve metakron kolon kanserlerinde artış (%40)ve over kanseri için otozomal dominant kalıtsal duyarlılık ile karakterizedir (TABLO 2) (4,16).

"Lynch-2 Sendromu",Lynch-1 sendromunun parametreleri yanısıra, "endometrial adenokarsinoma" ve daha nadiren de "ovarian adenokarsinoma" ile de birliktelik içerir (4). MMR (DNA mis match repair) sistemi, genomik stabilitenin devamı için gereklidir. Geniş açıdan bakıldığında MMR sisteminin tüm ana fonksiyonları (ki bunlar içinde biyosentetik hataların düzeltilmesi, DNA hasarı gözetimi, birbirinin aynı olmayan gelişmeler arasında Rekombinasyonun engellenmesi sayılabilir...); bu önemli amaca hizmet eder (17). Bu fonksiyonlarını

icra etmedeki yetersizlikler kansere yolaçabilir.Böylelikle "MMR" sistemini ilgilendiren kalıtsal defektlerin; insanlarda yüksek prevalansa sahip HNPCC'nin temel taşıını oluşturması sürpriz değildir. Buna ilaveten, aynı sistemde "sonradan kazanılmış defekt

TABLO 2: LYNCH Sendromlarının Klinik Özellikleri:

<p>*Kanserin "erken yaşlarda"başlaması *Sıklıkla proksimal segmentlerde yer alan kolon kanseri *Senkron ve metakron kolon kanserleri insidansında artış *Spesifik yapılı multipl primer kanser varlığında artış -Kolorektal kanser (crc)predominansı ile, Endometrium kanseri, Over kanseri, Mide kanseri, Üreter kanseri, Renal pelvis kanserlerinden bazılarının birlikteliği, *Otozomal dominantkalıtım yapısı *Yer-özü kolon kanseri(site specific colon cancer) HNPCC(Herediter non polipozis kolorektal kanser) (Lynch sendromu-I) *Lynch I sendromu öğelerinin yanısıra "spesifik ekstra kolonik adenokarsinoma" yapılarıyla karakterize HNPCC alt grubu (Lynch-II sendromu).</p>
--

ler; "HNPCC spektrumu içindeki değişik organlarda (kolon, rektum, endometrium, mide, over) "sporadik" kanserlerin de % 15-25 kadarından sorumlu olabilir. Yeni araştırmalar, MMR genlerinin daha geniş bir tümör spektrumu patogenezisinde de bir şekilde rolaldığını göstermektedir(17,18). BRCA-1 geninin keşfinden sonra, BRCA-1 ve P.53 proteinlerinin hücre siklusu dağılımları arasındaki uyuma dikkat çekilmiştir. Kalıtsal olarak edinilebilen mutant P.53'ün de insanlarda meme kanserine predispozisyona yolaçabildiği bilinmekte olup, bu genler arasındaki fonksiyonel ilişkileri gelecekteki araştırmalar aydınlatacaktır.

Lynch-II sendromu;kolorektal kanser ve ekstrakolonik kanserler için, otozomal dominant kalıtsal predispozisyonu ifade eder ve özellikle endometrial adenokarsinoma ve yanısıra over, ince barsak, mide, pankreas, üreter ve renal pelvis kanserlerini içine alabilir. Soyağacı (pedigree) analizlerinde "sadece endometrial kanser" içeren aile üyelerini barındıran sülalelere hayli nadiren rastlanılmaktadır (4,16,17).

"Endometrial Adenokarsinoma" gelişiminde de iki genetik modelin olabileceği; bunlardan

birinin "Ailesel kanser sendromu" (cancer family syndrome=Lynch II syndrome); diğerinin "sadece endometrial kansere predispozisyon "(site-specific endometrial adenocarcinoma) olabileceği; her iki modelin de "otozomal dominant" kalıtım ile uyumlu olduğu bildirilmiştir. Diğer bir görüş ise, tek genetik modeli benimser ve "sadece endometrial kansere predispozisyon" halini de "Lynch II" sendromunun alt grubu olarak kabul eder (16). Bu görüşte olanlar; kısa inceleme döneminde ilgili sülalelerde rastlantısal olarak sadece endometrium kanserlerinin var olduğunu, nitekim daha uzun gözlemlerde, bu sülalelerde Lynch II sendromu ile uyumlu diğer kanserlerin de gözlenebileceğini ya da gerçekte varolan kanserlerin, bilinçli olarak gizlenmiş olabileceğini kabul eder (4,16,17).

Endometrial kanser genetiği ile meme kanseri genetiği arasında da büyük benzerlikler vardır: Kalıtsal endometrial kanserin (Heritable endometrial cancer) insidansı % 5-8 dir ki bu değer; BRCA-I ve BRCA II mutasyonlarından kaynaklandığı düşünülen ve % 5-10 olan kanserlerin insidansı ile de (aynı türdeki kanserler içindeki oranlar) çok benzeşmektedir(16).

Moleküler genetik araştırmalar; HNPCC olgularının (Lynch I ve Lynch II sendromları) %90 kadarında, "DNA mismatch repair" ilişkili olarak bir ya da iki gende mutasyon varlığını ortaya koymuştur. Bunlar, "kromozom 2p" üzerindeki "MSH-2" ve "kromozom 3p" üzerindeki "MLH-1" genleridir. Bu mutasyonlar "RER+" tümörleri oluşturmaktadır.

"BRCA-I" geninin keşfinden sonra, "BRCA-I" ve "P.53" proteinlerinin hücre siklusu dağılımları arasındaki uyuma dikkat çekilmiştir. Kalıtsal olarak edinilebilen "mutant P.53" ün de insanlarda meme kanseri predispozisyonuna yolaçabildiği bilinmekte olup; bu genler arasındaki fonksiyonel ilişkilere gelecekteki araştırmalar netlik kazandıracaktır(4).

"Lynch II sendromu" soyağacına sahip kişilerde "over kanseri" riskine ilişkin bilgilerimiz sınırlıdır.

FAMILİYAL MEME – OVER SENDROMLARI İLİŞKİLİ GENLER:

BRCA –I:

1990 yılında, familial over kanserlerinin bir kısmının 17.kromozom üzerindeki bir lokus ile ilişkisi olduğu, 1991 yılında da hem meme hem de over kanseri içeren sülalelerin, 17q kromozom ilişkileri belirlendi. 1994 de sorumlu gen (BRCA-I) (breast cancer susceptibility gene-1) ve 17. Kromozomdaki lokalizasyonu (17q21) belirlenip, bu gendeki mutasyonların, ailevi meme veya over kanseri ile bağlantısı netleştirildi(2,17,19,20,21,22).

Hereditör kanser sendromlarının çoğunun, tümör supressör geninin mutasyona uğramış şeklinin (mutant kopyasının) kalıtım yolu ile edinilmiş olması ile ilişkili olduğu bilinmektedir. "BRCA-I" in "tümör supressör" olduğuna inanılmaktadır, çünkü "BRCA-I" in normal kopyası; "kalıtsal olarak mutant BRCA-I genini içeren" meme-over kanserli olgularda istisnasız olarak silinmiş (deleted) şekilde tesbit edilmektedir(20).

Her ne kadar "familial kanser sendromları", "otozomal dominant" mendelian yapıyı takiben isede; tümör supressör olarak BRCA-I, hücresel düzeyde resesiftir, çünkü "tümörigenezis" için "her iki gen kopyasının da inaktivasyonu" gerekmektedir. BRCA-I' in fonksiyonunun kaybı belki de "ilk" haldir ve diğer genetik değişiklikleri başlatarak ya da kolaylaştırarak klinik kanser gelişimine yolaçabilmektedir. Mutant yapıdaki BRCA-I' in meme veya over kanserine predispozisyona yolaçma mekanizması tam olarak anlaşılabilmediğinde bunu muhtemelen "gen tedavileri" izleyebilecektir(20).

Birçok over kanserinin 17q kromozomunda delesyonlar içermesi; BRCA-I fonksiyon kaybının, "sporadik over kanseri" gelişiminde

de rolü olduğunu düşündürmektedir. Ancak sporadik over kanserlerindeki, "sonradan oluşmuş" (acquired) BRCA-I mutasyonları ve bunların klinikteki etkilerine ilişkin bilgilerimiz daha kısıtlıdır(23,24).

"Genotip/Fenotip" korelasyonuna ilişkin araştırmalar da vardır. Çeşitli BRCA-I mutasyonlarının, meme kanseri ya da over kanseri gelişimini predispoze etmede farklılık gösterebileceği önesürülmüştür.

Örneğin,genin karboksil terminalindeki mutasyonların daha sıklıkla meme kanseri gelişimi yönünde etkiye yolaçarken; proksimal amino ucundaki mutasyonların, daha çok over kanseri gelişimine neden olduğu bildirilmiştir(23,24).

"BRCA-I mutasyonu taşıyan sülaleler" arasında da "penetrans" farklılıkları olabilmektedir.Penetrans farklılıklarını açıklamaya çalışan iki hipotez vardır: Bir hipoteze göre,BRCA-I'in penetransını "diğer genler" modifiye etmektedir;diğer hipotez ise riski modifiye edenin "gen-çevre ilişkileri" olduğunu (gene-environment interactions) belirtir. Örneğin gebelikler ve oral kontraseptif kullanımları, genel popülasyonda over kanseri riskini azaltıcı faktörlerdir ve bu koruyucu etkinin, "ovulasyon sağlama" sayesinde olduğu kabul edilmektedir. Olasıdır ki, genel popülasyonda over kanseri insidansını etkileyen reproduktif risk faktörleri, aynı zamanda "BRCA-I mutasyon taşıyıcılarındaki (BRCA-I mutation carriers) riski de modifiye etmektedir(17,20).

BRCA-I mutasyon taşıyıcılarında prostat ve kolon kanseri insidanslarının da arttığını bildiren çalışmalar vardır.

"BRCA-I mutasyon taşıyıcılarda" "malignansinin doku spesifitesi" ilginç kabul edilebilir, çünkü bu genin diğer bazı dokularında (ki bunlar arasında timus bezi ve testis de sayılabilir..) da önemli ekspresyonu olmaktadır. Ancak hatırlanmalıdır ki,kansere zemin hazırlayıcı diğer genlerdeki mutasyon-

lar da "spesifik tipte" kanserlere yolaçmaktadır(17,20).

BRCA II:

1994 de BRCA-I mutasyonları içermeyen meme kanseri ailelerinin önemli bir fraksiyonunun,13.kromozoma (13q12) ait mutasyonlar taşıdığı belirlenmiş;1995 yılında da ikinci "meme kanserine yatkınlık geni" "BRCA-II"(breast cancer susceptibility gene-2) tanımlanmıştır(20,21,22).

BRCA-II;27 exon ile kodlanır,10.2 kb mRNA ile uyumludur, 3.418 aminoasitli bir proteindir(20).

BRCA-II'nin "normal" meme ve over epitelindeki rolü net belirlenmemiştir.

"BRCA-II mutasyon taşıyıcılı" sülalelerde, erken yaşta kanser başlangıcı ve erkek sülale üyelerinde de meme kanseri tanılarının belirginliği, dikkat çekici özelliklerdir. Bu ailelerde "over kanseri" olasılığı daha azdır. Nitekim BRCA-II ailelerinde herbir over kanserine karşılık, 10 kadın meme kanseri ve bir erkek meme kanseri varlığı bildirilmiştir(20).

BRCA-I için olduğu gibi, BRCA-II için de Genotip/Fenotip korelasyonları belirlenmeye çalışılmaktadır. Ayrıca BRCA-I için olduğu gibi, BRCA-II için de, aşağıda ayrıntıları verilecek olan ve ilk yıllardaki sonuçlara dayanan "penetrans" tahminleri,gerçekte olduğundan yüksek gibidir. "Genel popülasyon temelli" araştırmaların sonuçları alındıkça; "BRCA-I , BRCAII mutasyon taşıyıcılığı" sıklığı ve "penetrans" verileri, daha gerçeği yansıtır olacaktır(20,21).

BRCA-I ve BRCA-II proteinleri,DNA çift sarmalı kırılmalarının (DNA double strand breaks) etkisinde kalır. Bu DNA kırılmaları genellikle DNA sarmalları arası çapraz bağlantılara yolaçan (inter-strand DNA cross-link) "mutajenik ajanlar" tarafından oluşturulur. Bu tür DNA cross-link,lerine yolaçabilen prototipik ajanlar arasında,cis-platin ve gamma radyasyonu sayılabilir.Bu yüzden,BRCA-I mutasyonları orijinli tümörler (ki bunlarda "fonksiyonel BRCA-I pro-

teininin eksikliği sözkonusu olmaktadır..) bu tür bir kemoterapi ile oluşturulan DNA lezyonlarını onarabilmek için "yetersiz" kalmaktadır. Halen "radyasyon" ya da "platinum" temelli tedavilerin, BRCA-I, BRCA-II mutasyonu temelli over kanserli olgulardaki etkinlikleri tam olarak belirlenmiş değil ise de; "BRCA mutasyon taşıyıcısı" olan kişilerdeki "normal dokular"; "heterozygous" olmak mecburiyetindedir ve bu dokular bu yüzden "normal BRCA protein" üretebilmeye (beklenilenden daha az miktarda olsa da..) hala muktedirdir(17,20,21,25).

"Founder" mutasyonları:

Genel popülasyonda mutasyon görülme sıklığının; BRCA-I için 1/800, BRCA-II için daha da seyrek olduğu sanılmaktadır. Ancak bu sıklık değerlerinin, dünyadaki değişik etnik gruplar arasında farklılıklar gösterdiği de iyi bilinmektedir (TABLO 3-TABLO 4)(6,20,26,27).

Muhtemelen "tek ana kökten" (tek temel soydan) orijin aldığı kabul edilen "founder mutasyonları"na, aynı etnik grup içinde tekrar tekrar rastlanılabilmektedir. En sık rastlanılan "founder mutasyonları" arasında; "BRCA-I 185 del AG" ve "BRCA-II 6174 del T" sayılabilir(21). Bu mutasyonlar, "Alman-Polonya-Rusya asıllı Yahudi toplumunda" (Ashkenazi Jews), aynı sıra ile %1.0 ve % 1.4 oranında gözlenmektedir. Bu mutasyonların yüksek sıklıkta görülmeleri, orijinlerinin muhtemelen 100 jenerasyon önceye (İsa'dan önce 500.yıl) dayandığını düşündürmektedir. Ashkenazi popülasyonlarında üçüncü ve daha az sıklıkta rastlanılan "founder mutasyon" da "BRCA-I 5832 ins C" dir (6,17,20,26,28).

Ashkenazi toplumunun aksine, Japonlarda ise over kanserine engel olabilmek için .P.O.daha az öneme sahiptir, çünkü over kanseri insidansı, Japon toplumunda dünyadaki en düşük düzeyi temsil etmektedir(31).

C.35:

Kanser predispozisyonunda "genlerin rolüne" ilişkin bilgilerimiz, son 10-15 yılda

TABLO 3: Ashkenazi Yahudileri" ve "Genel Popülasyonda "BRCA-I ve BRCA-II Mutasyonlarının; Over Kanseri ve Erken Başlangıçlı Meme Kanseri Gelişimine Desteği:

	Ashkenazi Yahudileri	Genel Popülasyon
-Over Kanseri (%)	16-60	4,4-9
-Meme Kanseri (%)	21-56	3-10

çok belirgin şekilde artmıştır. BRCA-I ve BRCA-II gibi herediter meme kanseri ve over kanseri genlerinin de arasında olduğu çeşitli herediter kanser sendromlarına ilişkin spesifik genler tanımlanmıştır. Diğer yandan yeni araştırmaların sonuçlarına göre, erken yaş başlangıçlı meme kanserli olguların akra-

TABLO 4: Değişik Ülkelerde BRCA-I ve BRCA-II Mutasyonlu Aile ve Olguların Oranı:

Ülke:	BRCA-I Mutasyonları(%)	BRCA-II Mutasyonları (%)
-Üç ya da daha fazla sayıda meme kanseri (sadece kadınlar)ve/veya over kanseri içerikli aileler:		
*İngiltere	21	9
*Kanada	40	16
*Fransa	24	18
*Almanya	18	
*A.B.D.	39	25
*İsrail	47	24
-'Aile Öyküsü'ne bakılmaksızın meme ve/veya over kanseri olguları:		
*Japonya	4	2
*İsrail	9	6

alarında gözlenebilen normalden fazla sayılı kanserlerin de ancak 1/3 ünden azında "BRCA gen mutasyonu ilişkisi" belirlenmektedir(29).

Bu ve benzeri bilgiler, henüz tanısı konulamamış diğer başka genlerin mutasyonlarının da "risk faktörleri" arasında yer almasının çok olası olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Amerika Birleşik Devletlerinden bir grup bilim adamı çok yeni olarak, meme kanseri ile yakından ilişkili gibi görünen yeni bir gen "C-35" i tanımlamışlardır(30). Bu genin de 17. Kromozom üzerinde olduğu ve iyi bilinen bir onkojen olan "c-erb-B2" nin komşuluğunda yer aldığı belirtilmiştir. Meme kanserlerinde "C-35" in prevalansını güncel araştırmalar belirleyecektir.

FAMİLİAL MEME – OVER KANSERİ SENDROMLARI:

"Over kanseri" oluşabilmesi olası iki tane iyi tanımlanmış kanser sendromu vardır. Bunlar, "Hereditör meme – over kanser sendromu" ve "Hereditör non polipozis kolorektal kanser" (HNPCC) 'dir (TABLO 5) (2,16,17,20,21).

"Meme – Over Kanser Sendromu", bu iki sendrom arasında en sık görüleni olup, yakın akrabalarda birden fazla sayıda ve genellikle erken başlangıçlı meme kanseri ve epitelyal over kanseri varlığı ile karakterizedir(32).

"Meme-Over Kanser Sendromu" olgu grupları içinde ayrıca az sayıda aile grupları da vardır ki bu ailelerde " meme veya over kanseri" yerine "Sadece over kanseri" olguları yer almaktadır ve bu nedenle de "Yer spesifik over kanser aileleri"(Site- specific ovarian cancer families) olarak isimlendirilmektedirler(17).

Bu grup genellikle "meme – over kanser sendromu"ndan ayrı bir antite gibi değerlendirilmektedir. Ancak çok muhtemelen "yer-spesifik over kanseri" ayrı bir sendrom olmaktan çok, "meme-over kanser sendromu" nun farklı bir görüntü şeklinde yansımalarıdır; tamamen rastlantısal olarak bu ailelerde henüz meme kanseri ile karşılaşılır

TABLO 5: Familial Kanser Sendromları:

- Hereditör "Meme-Over Kanser sendromu":
-Familial over kanseri (site-specific ovarian cancer)
- Hereditör Non polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC):

mamış oluş söz konusudur (2,16,17,21). "Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser" (HNPCC); farklı yerle şimlere sahip bir kanser- spektrumunu tanımlar. Detayları yukarıda açıklandığı üzere, primer kolorektal kanserin yanısıra, endometrium, mide, ince barsak, hepatobilier sistem, over kanseri birliktelikleri görülebilir(16,21).

HİSTOLOJİ:

Hereditör meme – over kanser sendromu aile üyelerinde, BRCA-I ve BRCA-II mutasyon taşıyıcıları ile bu mutasyonu içermeyen olgular (non-carriers) arasında; "profilaktik" olarak çıkarılmış olan overlerin "histolojik analizleri "arasında farklılık olmadığı bildirilmiştir. Başka bir ifade ile, genetik olarak önceden belirlenebilmiş herhangi bir "over kanseri prekürsör lezyonu" saptanmamıştır(33,34). Öte yandan, profilaktik oofektomi spesmenlerinde nadir de olsa "gizli kalmış" (occult) karsinoma odağı varlığına ilişkin görüşler de vardır(35,36).

"FAMİLİAL MEME – OVER KANSERİ" VE "OVER KANSERİ" RİSK TAHMİNLERİ VE EPİDEMİYOLOJİ:

Over kanserlerinin yaklaşık % 10 kadarının "hereditör temelli" olduğu ve "aile öyküsünün" bu hastalığın gelişiminde en önemli risk faktörünü oluşturduğu bilinmektedir(37). Nitekim meme ve/veya over kanserlerinin dikkat çekici şekilde sık gözlemlendiği ailelerin soyağacı analizleri, hereditör kanser sendromlarının varlığına ilişkin ilk delilleri oluşturmuştur(21). Familial olgularda kanser başlangıç yaşının daha küçük olması da, erken başlangıcın "germline mutasyon" nedeni olabilmesinin daha muhtemel olması nedeniyle, genetik yatkınlık olasılığının diğer bir delili gibi kabul edilmektedir (TABLO 6, TABLO 7) (6).

Meme ve/veya over kanseri aile öyküsünün ilgili kişinin kanser gelişim riskini arttırdığına işaret eden genel popülasyon temelinde yapılmış epidemiyolojik araştırma sonuçları, hereditörün bazı olgularda kanser gelişimine yardım ettiği görüşünü desteklemiştir. "Kanser ve Steroid Hormon bilgileri"(CASH=Cancer and Steroid Hormone Database) temelindeki araştırmalar; over kanserli bir olgunun birinci ve ikinci derece akrabalarındaki over kanseri riskini; over kanseri aile öyküsü olmayan popülasyona göre sırası ile 3.9 ve 2.9 kat arttırdığını; ayrıca

meme veya over kanseri öyküsünün, birinci derece akrabalarda her iki kanser riskini de arttırdığını göstermektedir (1,17,20,21). 1997 de "Amerikan Kanser Derneği" (American Cancer Society); kadınların 1/3 kadarının, yaşam süreleri içinde kanser gelişimine maruz kalacağını, bunlar içinde meme kanseri riskinin 1/8, kolorektal kanser riskinin 1/17 olduğunu bildirmiştir(21).

TABLO 6: Kadın Kanserlerinde Yaşam Boyu Risk:

	Genel popülasyon	BRCA-I Mutasyonu:	HNPCC:
Tüm bölgeler (%)	33	95' den fazla	80-90
Meme (%)	12.5	87	Artış Yok
Kolorektal (%)	5.9	6-20	63-78
Endometrial (%)	2	Artış Yok	8-43
Ovarian (%)	1.4	44-63	5-9

Soygeçmişlerinde kanser olan bireyler için bu risk değerleri, bu tür akrabaların akrabalık derecesi ve sayısı ile ilişkili olarak belirlenmiş şekilde artmaktadır.

A.B.D.de genel popülasyonda tüm yaşam süresi içinde over kanseri olma riski 1970 lerde 70 olguda bir (%1.4) iken, bugün 55 olguda bir (%1.8) oranına yükselmiştir

TABLO 7: Aile Öyküsü ve Kanser Riski

Kanser Tipi:	Pozitif Aile Öyküsü Nedenli Relatif Risk(*):
-Meme	1.8
-Kolon	1.7-3.2
-Prostat	2.0-2.4
-Endometrial	1.9-3.5
-Ovaryan	2-6

(*Bunlar ortalama relatif risklerdir; en az bir birinci derece akrabada kanser varlığı temelinde belirlenmiştir. Soyağacında kanserli olgu sayısı arttığı ve daha erken yaşlarda tanısı konulduğunda v.b. bu riskler artmaktadır.

(TABLO 8) (21,28). A.B.D.de beyazlar arasında yaşam süresi içinde over kanserine maruz kalma olasılığı %1.8 dir. Ancak pozitif aile öyküsü varlığında kümülatif risk %9.4'e çıkmaktadır(28).

"Meme-Over kanser ailelerinin" soyağacı (pedigree) analizlerinden; indeks olgunun çocuklarında meme veya over kanseri kümülatif riski % 46 olarak belirlenmiştir (28).

Tipik olarak "Alman asıllı Yahudi" toplumunda (Ashkenazi Jews) olmak üzere bazı toplumlarda "daha çarpıcı olumsuzluklar" (Founder effects) belirlenmiştir. Bu ırkın % 2.5 kadarının BRCA-I veya BRCA-II mutasyonu taşımakta olduğu; genel popülasyonda "BRCA-I veya BRCA-II mutasyon taşıyıcılığı"nın ise % 0.5 den az olduğu bildirilmektedir(17).

BRCA-I ve BRCA-II genlerindeki mutasyonlar değişik şekillerde olabilir ve farklı fenotipler ile sonuçlanır. Bu allelik heterojenite, tüm mutasyon taşıyıcıları için hastalığın önemini belirlemede güçlükler neden olmaktadır. Over kanseri gelişiminde "heredite" en güçlü risk faktörü ise de, diğer reproduktif

TABLO 8: Over Kanseri Risk Tahminleri:

Çalışma	Relatif Risk	Yaşam Boyu Risk(%)
Seer:		
- Genel popülasyon	1/55	1.8
Cash:		
- Over kanserli herhangi birinci derece akraba varlığı:	3.6	6.5
- Annede over kanseri varlığı:	4.3	7.5
Kings College Hosp:		
- Over kanserli herhangi birinci derece akraba varlığı:	4.5	8.1
Annede ve 45 yaş altında:	14.2	25.5
45-54 yaş arası:	5.2	9.3
55 yaş üzeri:	3.7	6.6

faktörlerin de rolü mevcuttur. Örneğin "ovulasyon supresyonunun" risk azaltıcı olduğu hipotezini destekler bulgular vardır (TABLO 9) (38).

"BRCA-I gen mutasyonu" görülüş sıklığı, A.B.D. de, "genel popülasyonda" 1/1000 olup BRCA-II mutasyonunu daha da nadirdir(22). Diğer bir araştırma sonucunda da genel popülasyondaki BRCA-I mutasyonlarının sıklığı 6/10.000 olarak bildirilmiş ve genelde over kanseri olgularının yaklaşık olarak % 2.8 inin BRCA-I mutasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(39). Öte yandan "kalıtsal meme-over kanser olguları" grubunda ise BRCA-I mutasyonunun, olguların % 80 inden fazlasında rolü olduğunu bildiren araştırmalar vardır. Bir tane birinci derece

akrabasında over kanseri olan bir kadının ;anne ya da babasından mutant geni kalıtsal yol ile edinmiş olma olasılığı;otozomal dominant kalıtım ve mendel kuralları gereği % 50 dir(20).

BRCA-I geni mutasyonunun kalıtsal olarak iletildiği sülalelerden edinilen bilgilere

TABLO 9: Over Kanseri Risk Faktörleri:

Risk Faktörü:	RR
-Bariyer yöntemsiz coitus	1.6
-Fertilite ilaçları kullanılmış infertilite	2.8
-Nulligravidite	27
-Parite	0.47
-Emzirme	0.81
-Oral kontraseptif kullanımı	0.66
-Tubal ligasyon	0.59

göre;"BRCA-I mutasyonunu kalıtsal olarak edinmiş" bir kadının yaşam süresi içinde "meme kanseri"olma riski yaklaşık % 85 dir; aynı kişi "over kanseri" için de risk altındadır, fakat bu risk biraz daha az olup % 40-60 arasındadır. Hem erkek hem de kadın aile üyeleri kolon kanseri için artmış risk altında olup, 70 yaşına kadarki yaşam için bu risk yaklaşık % 6 dır;ayrıca ailenin erkek üyeleri,prostat kanseri için de 70 yaşına kadar % 8 olasılık ile risk altındadır(20,40). BRCA-II genindeki mutasyonlar ile meme kanseri için risk, BRCA-I ile benzer olup,yaklaşık % 85 dir; fakat over kanseri için risk daha az olup yaklaşık % 10 dur. BRCA-I den farklı olarak BRCA-II mutasyonu taşıyan erkek aile üyeleri de %6 oranında meme kanseri riski taşımaktadır. HNPCC için yaşam boyu risk % 80-90 ; endometrial kanser için % 40 – 60 dir. BRCA-I veya BRCA-II mutasyon taşıyıcılarında meme veya over kanseri için kümülf risk % 95 dir(20). Üç.ya da daha fazla sayıda meme veya over kanseri olan sülalelerde bile BRCA-I ya da BRCA-II mutasyonu pozitifliğinin % 100 olmayışı; BRCA-I ve BRCA-II genlerinde henüz bilinmeyen mutasyonların varlığını ya da BRCA-I ve BRCA-II dışında henüz keşfi yapılmamış başka kanser duyarlı genlerin varlığını akla getirmektedir(6).

Genetik testler "genel popülasyona" uygulandığında, muhtemelen farklı ve daha düşük yüzdeleri risk figürleri elde edilecektir. Çünkü bugün için yüksek riskli aileye mensup bireylere genetik danışma verilirken kullanılan risk figürleri (BRCA-I ilintili meme kanseri için % 85, over kanseri için % 40-60 veBRCA-II ile ilişkili olarak,meme kanseri için % 85, over kanseri için % 10...); yüksek kanser insidansı içermeleri nedeniyle araştırma grubuna alınmış soyağacına sahip kişilerden- yüksek risk aile temelli araştırmalardan-elde edilmiş sonuçlardır (1,6).

Kanser riski açısından güçlü soyağacı öyküsü olmayan bireylerin bu testi yaptırmaları ve sonuçlarının irdelenmesi ile; "genel popülasyondaki mutasyon durumları" daha net ortaya konabilecektir.Ancak testlerin halen yüksek maliyetli olması önemli bir engel oluşturmaktadır(2,40).

Soyağaçlarındaki kanser öyküleri gözönünde tutulmaksızın genel olarak meme veya over kanserli olguların % 5-15 kadarında BRCA-I veya BRCA-II mutasyonu belirlenmektedir(41). Bu olasılık değerleri, meme kanserinin "erken yaşta" başlamış olduğu veyahut hem over hem meme kanseri olan popülasyon temellerinde daha yükselmektedir.

Bugün için, genel olarak over kanserlerinin sadece % 5 -10 kadarını, BRCA-I, BRCA-II gibi kansere yatkınlık genlerinin mutasyonlarını "kalıtsal olarak taşıyan" kadınlar oluşturmaktadır(1,10). Öteyandan BRCA-I ve BRCA-II içindeki mutasyonlar (germline mutations), "herediter over kanseri" olgularının çoğunluğundan ve "herediter meme kanserlerinin" de en azından yarısından sorumlu gibidir. Nitekim güçlü aile öyküsü ve erken yaşta kanser başlangıcı tem elinde,seçilmiş sülaleler üzerinde yapılan ilk araştırma sonuçları, BRCA-I'deki germline mutasyonların,"herediter meme kanserlerinin" yaklaşık %50 sinden ve "herediter over kanserlerinin" yaklaşık % 90 ından sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Halen devam etmekte olan araştırmalar,hem büyüme ve transformasyonun regülasyonunda BRCA-I ve BRCA-II'nin moleküler rolünü daha net şekilde tanımlamaya, hem de bunlar dışında meme-over kanserine yatkınlık genlerinin olup olmadığını açıklamaya çalışmaktadır(1).

Relatif risk artışı,over kanserine nazaran,meme kanseri için daha erken yaşlarda kendini gösterebilir. Mutasyon taşıyıcıları 20 li yaşlarda meme kanseri risk artışına sahip iken,over kanseri riski, 30 lu yaşlara kadar çok belirgin artış göstermemektedir. Genel toplum temelinde (population based studies) sürdürülen yeni araştırmaların sonuçları ,hem germline BRCA-I mutasyonlarının görülme sıklığını hem de bunların penetrans özelliklerini daha iyi tanımlayacaktır. BRCA-I için ilk penetrans tahminlerinin yüksek olduğu varsayımı ışığında,genel popülasyondaki mutasyon sıklığının,ilk tahmin olan 1/800 den daha nadir olabileceği umulmaktadır.

Meme veya Over Kanseri aile öyküsü olmayan kişilerde de BRCA-I ve BRCA-II mutasyonları olabilir ancak insidansı düşüktür(2,20).

50 Yaşın üzerinde olup,kendi soyağacında meme veya over kanserli "tek" olgu olan bir kadında BRCA-I veya BRCA-II de mutasyon tesbit olasılığı % 5 den azdır. Diğer taraftan iki meme kanseri ve iki over kanseri olgusu içeren bir sülalede mutasyon belirleme olasılığı % 80 – 90 dır(17,20).

Meme veya over kanseri aile öyküsü içermeyen sülale içinde yeralıp BRCA-I,BRCA-II testleri de negatif bulunmuş bireylere;over veya meme kanseri olma risklerinin "az" olduğu söylenilebilir, ancak hiç olmadığı söylenemez. Çünkü bugün bilinen meme-over kanseri duyarlılık genleri (BRCA-I,BRCA-II) dışında henüz keşfedilmemiş başka sorumlu genler olabilir. Nitekim bugün için "ailevi" meme kanserlerinin yaklaşık yarısı BRCA-I veya BRCA-II genlerindeki mutasyonlar ile ilişkilendirilebilmektedir(1). "Polonya, Rus, Alman asıllıYahudi "(Ashke

nazi) popülasyonunda her 40 bireyden birisi; spesifik mutasyonlardan (BRCA-I 185 del AG; (BRCA-II-6174) del T; BRCA-I 5382 ins C) birisini taşımaktadır. Bu yüzden bu mutasyonların varlığını belirleyebilmek için, tüm Ashkenazi popülasyonuna "genetik test" yapmak uygun olabilir.

Ancak bu tür testlerin uygulanımının meme-over kanseri mortalitesini azalttığı henüz ispatlanmadığından, bu tür bir strateji,bugün için prematür haldedir(6).

İsrail'den bir araştırmaya göre, over kanserli olguların yarısı; meme kanserli olguların 1/3 kadarı; üç ashkenazi founder mutasyonundan birisine sahiptir. Bu sonuç, BRCA-I ve BRCA-II mutasyonlarının, diğer beyaz toplumlarda meme ve over kanseri olgularının sadece % 5-10 undan sorumlu olduğu tahmininden net bir şekilde farklıdır(6).

Ashkenazi popülasyonunda mutasyon içeren olguların (mutation carriers), yaşam süreleri içinde, %56 meme kanseri ve % 16 over kanseri olma riskine sahib oldukları bildirilmiştir(22,42,43).

Ashkenazi toplumlarında meme veya over kanserlerinde germline BRCA-I ve BRCA-II mutasyonlarının "yüksek sıklıkta" gözlenmesi, sürpriz bir durumu da beraberinde getirmektedir; çünkü bu kanserlerin "insidansı", diğer grup ve toplumlarda görülenlerden "beklenen oranda" fazla da değildir.

BRCA-I ve BRCA-II genlerindeki mutasyonların belirlenebilmeye başlanması; familial meme/over kanseri takip- tedavisinde "dönüm noktası" olmuştur(20).

GENETİK TESTLER – GENETİK DANIŞMANLIK:

Genetik Testler:

"Genetik test" yapmanın en önemli yararı;kanser taramasına imkan sağlamak, gerçekten yüksek riskli bireyler için kanser taraması ve müdahalesinin güçlendirilmesine katkıda bulunmaktır(2,6,44,45). Genetik testlerin klinik pratiğe girmeleri çok yenidir. Bu

testlerin klinikte kullanımları son 7-8 yılın konusudur. Kanser genetik testlerinin çoğu, meme-over kanserine ilişkin duyarlılık genleri BRCA-I ve BRCA-II ve HNPCC sendromları için yapılmaktadır (6,44,45,46).

Genetik test yapmanın yararları; "pozitif" sonuç alınması halinde, "yüksek risk" altında bulunduğu somutlaşmış olması, kanser tarama programlarını kolaylaştırma, pozitif test sonuçlu olguların "profilaktik cerrahi" ve benzeri preventif yöntemlerden yararlanabilmelerine olanak sağlamak şeklinde özetlenebilir(6).

Genetik test yaptırmanın getireceği "olumsuzluklar" arasında ise, test uygulanan kişide artmış anksiyete, diğer aile üyelerinde benzer sorunlar ile, iş ve sağlık sigorta sorunları dikkat çekmektedir (6,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58).

"Genetik test teknikleri" arasında, "bağlanma-linkage- analizleri" ve "direkt mutasyon analizleri" sayılabilir. Her iki tekniğin de olumlu- olumsuz yanları vardır.

Mutasyonlar, büyük yapılı BRCA-I ve BRCA-II genlerinin hemen tamamında görülebilmektedir. Bu genlerin moleküler rolleri tam bilinmese de, molekülün bir kısmının yokluğu; diğer tümör supressör proteinlerde de olduğu gibi, "fonksiyon kaybı" ile sonuçlanabilmektedir. Bazen kansere zemin oluşturan mutasyonların, önemsiz ve nadir görülen "polimorfizm"lerden ayrımı güç olabilmektedir(6).

BRCA-I ve BRCA-II mutasyonları, bu büyük yapılı genlerin hemen her yerinde olabildiğinden, mutasyonlarını saptamada en güvenilir yöntem, sistemik şekilde tüm kodlama bölgelerini "birbiri ardısıra analiz etmek"tir (automated DNA sequencing). Bu teknik, laboratuvar bağımlı ve pahalı ise de "gold standart"dır (6,20).

"Automated DNA sequencing" tekniği dışında mutasyon taramalarında, SSCP (Single Stranded Conformation Polym-

orphism Analysis) ve "Protein Truncation Test" teknikleri de kullanılmaktadır. SSCP tekniği ile BRCA-I gen fragmentinde anormallik saptandığında, genin bu kısmı, spesifik mutasyonu belirleyebilmek için, daha sonra "DNA sequencing" tekniği ile değerlendirilebilmektedir(6,17).

BRCA-I ve BRCA-II için DNA testleri, halen pahalı olmakla beraber, ticari olarak mevcuttur.

Gelecekte bir DNA örneğinin, bir gende olabilecek olası tüm mutasyonları içeren bir "chip" ile hibridize edilmesi sayesinde, bugünkü teknolojilere göre çok daha az maliyetle ve hızlı sonuçlar alınabilecektir(6). BRCA-I ve BRCA-II genleri çok büyüktür ve multipl mutasyon (BRCA-I için 200; BRCAII için 100 ayrı mutasyon) tipi belirlenmiştir (59). Bu yüzden bazı araştırmalar, bazı toplumlarda herediter meme ve over kanserlerinin önemli bir kısmından sorumlu olduğuna inanılan "spesifik-sınırlı mutasyon panellerine" dayandırılarak irdelenmektedir. Bu tür araştırmalar özellikle Ashkenazi toplumunda yoğunluk kazanmıştır.

Mutasyon tip ve sıklığının, değişik popülasyonlardaki farklılıklarının gözönünde bulundurulması, yorum hatalarını azaltabilecektir.

BRCA-I ve BRCA-II için mutasyon testleri yenidir. Bu yüzden "genetik test" uygulamalarının, "kansere mortalitesini azalttığı" hipotezini ispatlayabilecek kontrollü-güvenilir araştırma sonuçlarına henüz ulaşıl mamıştır(6,17).

Bir görüş, "liberal şekilde" isteyen kişilerin kendi istemleri ile test yaptırabileceklerini benimser iken, diğer görüş, bugün için genetik testlerin sadece "araştırma protokollerinde" yer alması gerektiğini savunmaktadır(45,60).

"Soygeçmiş analizleri" temelinde "yüksek risk" grubuna giren olgularda BRCA-I, BRCA-II mutasyon testleri sonucunda "mutasyon tesbit edilmemesi"(negatif test

sonucu) yorumu güçleştirebilir ve şöyle açıklanabilir:

(a):BRCA-I,BRCA-II mutasyon testi uygulanmış olan birey, kalıtsal olarak kansere nedenolabilecek mutasyonu (cancer causing mutation) içermemektedir; dolayısıyla bu genler ile bağımlı kanser türleri için artmış risk de taşımamaktadır(6).

(b):Soyağacındaki kansere yatkınlık tablosu; bugüne kadar keşfedilmemiş ilgili diğer bir genin mutasyonuna bağlıdır(6).

Bu bilgiler temelinde, pratik açıdan bakıldığında şunları söylemek mümkündür: "Negatif mutasyon test sonucu"; test yapılmadan önce "aile öyküsü analizi" temelinde belirlenen riskin derecesini önemli ölçüde azaltmaz; kanser için artmış risk taşınmadığını ima etse de, riskin hiç olmadığı şeklinde yorumlanamaz(45).

Genetik danışmanlık:

Herhangibir bireyin kanser riskini belirleyebilmede "aile soyağacının" (pedigree) analizi çok önemlidir. Birçok kültürde kanser hala tabu olduğundan; kanserli bireyin soyağacında, klinisyenin bilgisi dışında başka kanser olgularının da varolabileceği gözönünde tutulmalıdır(6,44).

"Aile öyküsü", tek gen formlu kanserin kalıtsal yol ile edinilmiş olabileceği izlenimi verse de, ilgili sülalede herhangi bir "herediter kanser sendromu" olup olmadığını belirleyebilmede "genetik danışmanlık" esastır. "Genetik danışman" "herediter kanser sendromu düşündüğünde, kalıtım şekli, tarama olasılıkları, önlem opsiyonları, prognoz, rekürrens riski ve benzeri konularda ilgili bireyi ve/veya ailesini bilgilendirir; riskin derecesini somutlaştırmaya çalışır (2,6).

Genetik danışmanlık çoğunlukla "mantıksal" (ampirik) risk figürlerine dayandırılmaktadır. Bu yüzden çeşitli eksiklikler de içerir. Örneğin risk figürlerinin çoğu "popülasyon spesifik" dir,dolayısıyla farklı popülasyonlar

için aynı risk değerleri geçerli olmayabilir. Ampirik risk figürleri, "herhangibir kanser türü için hereditenin rolü"ne işaret etmeleri nedeniyle yararlıdır, ancak genetik danışmanlığın sadece bu risk değerlerine dayandırılması yeterli değildir. Bu tür sorunları azaltıcı çeşitli algoritmeler geliştirilmiştir, ancak bunların da eksik yanları vardır. "Relatif Risk" figürleri de dahil olmak üzere tüm değerler "tahmin" dir ve "absolu (tammutlak doğru) risk" anlamına gelmez. Seçilmiş olgularda "genetik testlerin"de yardımı ile,riskler daha somut belirlenebilmektedir(6).

Tarama testlerinin kullanımı ile kanser başlangıcının engellenmesi veya erken tanısı gayretlerinin, "gen mutasyonu taşıyıcılar" üzerinde yoğunlaşacağı beklenilmektedir(2,6).Halen genetik testlerin yararları da hipotetik düzeyde olduğu için; test yaptırmadan önce bu kişilerin "genetik danışmanlık" dan yararlandırılmaları zorunlu olmalıdır. Test sonuçları alındıktan sonraki genetik danışmanlık da önemlidir. Çünkü bu danışmanlık bilgileri, kanser mortalitesini azaltmaya yönelik profilaktik cerrahi ve benzeri preventif yaklaşımlar hakkında kişinin karar vermesinde yolgösterici olacaklardır. Ayrıca test sonuçlarının getireceği olası psikolojik-sosyal değişikliklerin önemle gözönünde tutulması gerekir; bu yüzden test sonuçlarının gizliliği de kritik öneme sahiptir. Ayrıca edinilen bilgilerin yanlış yorum ve kullanımı da istenilmeyen sonuçlar doğurabilir. Genetik danışman;test sonuçlarının etik,legal,sosyal,psikolojik boyutlarını gözönünde bulundurur(6). "ortalama", "orta", "yüksek" risk klasifikasyonundan; "yüksek risk" grubuna girenleri, uygun tarama ve profilaksi protokollerine yönlendirir(61,62).

KANSER RİSKİ VEYA MORTALİTESİNİ AZALTICI STRATEJİLER:

Over Kanseri oluşumu açısından "yüksek risk" taşıyan olgularda; yüksek kanser riski ve bununla bağımlı mortaliteyi azaltmaya yönelik stratejiler arasında; "yakın izlem",

"risk azaltıcı ilaçların kullanımı" ve "profilaktik cerrahi" sayılmaktadır (TABLO 10) (46,63,64,65). "Yüksek risk" altındaki olgular için,yakın izlem ve risk azaltıcı ilaçların kullanımı tercihlerinin; gerek teorik gerekse de pratikteki belirgin yetersizlikleri-limitli kalırları; çok doğal olarak, bu tür olguların ve onların sorumluluklarını üstlenen hekimlerin, kanser riskini azaltıcı stratejiler arasında "profilaktik cerrahi" seçeneğine giderek daha çok artan bir ilgi göstermelerine yolaçmaktadır(1,2,17,21,22,45,46,66,67,68,69).

PROFİLAKTİK OOFEREKTOMİ **UYGULANIM ALANLARI:**

Profilaktik ooferektominin,primer cerrahi işlem olarak uygulanımı, "profilaktik ooferektomi" konseptine tam olarak uyan grupları, yani "kendisi" mutant BRCA-1 veya BRCA-2 gen taşıyıcısı olduğu bilinen kişileri veya"soy geçmişlerinde" familial kanser sendromlarından birinin varlığı öykülü kişileri içermektedir (1,2,17,21,22,26,45,66,70,71).Abdominal cerrahiye sekonder (rastlantısal) olarak,benign-nonovaryan endikasyonlar ile yapılan histerektomilere "ek" olarak ya da non-jinekolojik endikasyonlar ile yapılan laparotomi-laparoskopilere "ek" olarak yapılan ooferektomiler; yukarıda sunulan gruptan ayrı ve farklı bir tartışma konusu durumundadır. Çünkü bu grup içinde, aile öyküsü ya da mutant gen varlığının tesbiti sözkonusu değildir. Nitekim herhangi başkabir neden ile abdominal cerrahi uygulanmamış olsa,overlerin çıkarılması

TABLO 10: Yüksek Kanser Riski veya Mortaliteyi Azaltmaya Yönelik Stratejiler:

- Yakın izlem (Increased surveillance)
- Risk azaltıcı ilaçların kullanımı (Chemoprevention)
- Profilaktik Cerrahi (Prophylactic surgery)

nın da düşünülmeceği olguları içermektedir (72). Bu yüzden bu grupta yeralan olgular, buyazıda" Rastlantısal Ooferektomi" başlığı altında ve "ayrı bir grup" olarak irdelenmiştir (TABLO 11).

MEME VE/VEYA OVER KANSERİ "YÜKSEK RİSKLİ" OLGULAR:

Aile üyelerinden sadece birisinde "over kanseri" varlığı, o aileyi direkt olarak "herediter over kanseri sendromu" nun üyesi durumuna getirmez, çünkü tamamı ile çünkü rastlantısal olarak, bu over kanseri; ailevi özellik nedeniyle değil, - sporadik - olarak başlamış olabilir. "Hereditör ovaryan kanser sendromu" nun varlık olasılığı, "aile soygeçmiş" temelinde irdelendiğinde görülmektedir ki; etkilenmiş akraba sayısındaki fazlalık, etkilenmiş jenerasyondaki fazlalık, etkilenmiş akrabalarda hastalığın erken yaşta başlamış oluşu gibi durumlarda belirgin şekilde artmaktadır. İstatistiksel olarak "bir tane" birinci derece akrabasında over kanseri tesbit edilmiş bir kadının, meme kanseri açısından taşıdığı "ömürboyu risk"; genel popülasyondaki %1.8 den, %6-7 düzeylerine çıkmaktadır. Bu fark önemli görünmekle beraber, "profilaktik ooferektomi" önerisi için; bağımsız bir operatif işlem gereği ve bu işlemin taşıdığı riskler ve dezavantajlar ile karşılaştırıldığında, yeterince yüksek bulunmamıştır. Ancak aile öyküsünde meme-over

TABLO 11: Profilaktik Ooferektomi: Uygulanım Alanları

- Primer cerrahi işlem olarak (Profilaktik Ooferektomi):
 - *Kendisi BRCA 1, BRCA 2 gen mutasyonu taşıyıcısı olanlarda
 - *Soygeçmişlerinde Familial Kanser Sendromlarından birinin varlığı halinde
- Abdominal cerrahiye sekonder olarak (Rastlantısal Ooferektomi):
 - *Benign-non ovarian endikasyonlar ile yapılan histerektomilere ek olarak
 - *Non-Jinekolojik endikasyonlar ile yapılan laparotomi-laparoskopilere ek olarak

kanserli olgu sayısı arttıkça, "Relatif Risk(RR)ve "Ömür boyu kanser riski" değerlerinin çok belirgin şekilde arttığı da , iyi bilinmektedir(1,2,17,21,22,45,66).

Bu bilgilerin ışığında; aile öyküsü temelinde "yüksek risk" grubuna sokulması uygun

görülen olgular için "alt sınır" a ilişkin tanımlama şöyle yapılmıştır: Over kanserli iki tane birinci derece akrabası olan; ya da bir tane birinci derece (anne – kızkardeş gibi...) ve ikinci derece (hala – büyükanne gibi...) akrabasında epitelyal over kanseri olan kişiler;"Aile öyküsü" temelinde "yüksek risk" grubuna girerler. Öte yandan yukarıda belirtildiği üzere,sadece bir akrabada over kanseri varlığı,aile öyküsü temelinde "yüksek risk" grubuna girmek için yeterli bir kriter değildir (TABLO 12).

YÜKSEK RİSKLİ OLGULARDA YÖNETİM:

Aile öyküsü temelinde "yüksek riskli" gruba giren kişilere doğurganlıklarını tamamladıktan sonra, ya da en geç 35-40 yaşında olmak üzere,"Profilaktik Ooferektomi" önerilmektedir (1,2,17,21,22,28,45,66).

Burada dikkat edilmesi gereken nokta,"yüksek risk aile öyküsü mevcut" olan olgular-da,BRCA 1,BRCA 2 genlerinde mutasyon saptanmamış olmasının bile, "riskli grup" dışına çıkarılmaları için yeterli olmayışdır (1,2,17,21,22,28,45).

BRCA-1,BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında ve mutasyon durumu bilinmeyen yüksek risk aile öykülü olgularda yönetim, TABLO 13'de özetlenmiştir (17). "Yüksek Risk" grubuna giren olgularda, istenilen çocuk sayısı tamamlandığında profilaktik ooferektomi önerilmekte ve profilaktik ooferektominin erken yaşlarda (en geç 35-40 yaşına kadar) yapılmasının, riski azaltmada daha etkili olduğu bildirilmektedir(28).

Over kanserine yatkınlığı belirlemede kullanılan "Genetik testler";onkoloji pratiğinde giderek daha fazla yer almaktadır(73). Son zamanlarda genetik testler, over kanserli olguların çoğuna önerilmekte ve over kanserli olguların önemli bir kısmında kansere zemin hazırlayıcı mutasyon varlığını tesbit edebilmek mümkün olabilmektedir. Bugün, over kanserli olguların önemli bir kısmında; kansere zemin hazırlayıcı mutasyon varlığını tesbit mümkündür. Genel olarak over kanser-

TABLO 12: Meme ve/veya Over Kanseri: Yüksek Riskli Olgular:

- BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyon taşıyıcısı olduğu bilinen olgular,
- Diğer subgruplar:
 - *Hereditör meme veya over kanser sendromu varlığını düşündüren "aile öyküsü" var; ancak genlerinde mutasyon saptanmamış olgular.
 - **"Aile öyküsü +";ancak henüz genetik test yaptırmamış ya da yaptırmayı reddedenler.

li olguların % 10 kadarının pozitif test sonucu içerdiği ve bu oranın % 4 lük kısmını "aile öyküsü olmayan" over kanserli olguların oluşturduğu bildirilmektedir (1,2,17,21,22,28,45,66).

MUTASYON TAŞIYICILARINDA KARAR ANALİZLERİ:

BRCA-1,BRCA-2 mutasyon varlığı saptanmış ailelerde, presemptomatik DNA testi uygulanımı ve testlerin sonuçlarının; "henüz meme veya over kanseri semptom ya da bulgusu içermeyen" ("unaffected") aile fertlerinin; yaş gruplarına göre profilaktik ooferektomi (P.O.) ya da profilaktik mastektomi (P.M.) tercihlerine ilişkin bir araştırmanın sonuçları şöyledir(74): Çalışmanın amacı, BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonlu üyesi olan ailelerde,henüz hastalık içermeyen ("unaffected") diğer aile bireylerinin; kendilerine genetik test yapılarak, kendilerinin" mutasyon taşıyıcısı" olup olmadıklarının ("mutation carrier status") ve sonuç alındıktan sonra da "profilaksiye yönelik tercihlerinin" belirlenmesi şeklinde verilmektedir. 53 Aileden 682 bireyin önemli bir kısmı,DNA testi yaptırmaya ; hastalık içermeyen ("unaffected") kadınlardan, mutasyon saptananlar arasında 68 olgudan 35 tanesi (%51); bilaterale mastektomiye, 45 olgudan 29 tanesi (% 64) profilaktik ooferektomiye razı olduğunu belirtmişlerdir. BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonlu kadınların, invaziv meme kanseri için taşıdıkları kümülatif ömürboyu riskin, % 55-

TABLO13: Yüksek Riskli Olgularda Yönetim:

<p>*Bilinen BRCA 1- BRCA 2 taşıyıcısı: -İstenilen çocuk sayısı tamamlandığında P.O. -P.O. sonrasında 50 yaşına kadar HRT,sonra SERM -Doğurganlık dönemi bitene kadar O.K.</p>	<p>*Yüksek Risk Aile Öyküsü Var (Mutasyon durumu bilinmiyor): -Genetik test yaptırmak istemeyenlerde, çocuk sayısı tamamlandıktan sonra P.O.</p>
--	---

85 olduğu, invaziv epitelyal over kanseri riskinin % 15-65 olduğu; ailede bilinen bir mutasyon var ise, "preemptomatik DNA testi" ile diğer aile fertlerinin mutasyon durumlarının da belirlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Sonuçta, henüz klinik olarak etki lenmemiş yüksek risk altındaki olguların; BRCA-1, BRCA-2 testleri yapılması konusunda yüksek oranda istekli oldukları ve mutasyon taşıyıcısı olduklarını öğrenen olgu grubunda yeralan kişilerin de profilaktik cerrahiye yüksek oranda eğilim gösterdikleri belirtilmiştir(74).

Amerika Birleşik Devletlerindeki "Milli Genetik Danışma Derneği"(NSGC -National Society of Genetic Counselors); dünyanın en büyük genetik danışmanlık grubu olarak bilinmektedir(46). Bu derneğin kanser konusunda spesifikleşmiş üyelerinin (NSGC-SIG - Special Interest Group in Cancer) oluşturduğu gruba üye "kansere genetik danışma uzmanlarının"; "size olsa ne yapardınız?" sorusuna verdikleri cevaplar şöyle özetlenebilir: Mektuplaşma yolu ile,296 NSGC üyesine sorulup, 163 üyeden (% 55) yanıt alınmış ve üyelerin % 50 olasılıklı senaryoya yanıtları şu şekilde olmuş: Üyelerden, kendileri %50 olasılık ile meme/over ya da HNPCC ilişkili gen mutasyonu taşıyıcısı olabileceklerini öğrendiklerinde nasıl bir yol izleyecekleri sorulduğunda; % 85 kadarı,kendilerine "genetik test" yapılmasına izin vereceğini bildirmiştir(46,74). 35 Yaşında iken mutasyon (+) olduklarını öğrenirler ise; %25 üye,profilaktik bilateral mastektomiye izin vereceğini; %68 üye,profilaktik oofektomiye izin vereceğini bildirmiştir..HNPCC için;% 91 üye, kendilerine genetik test yapılmasına izin vereceklerini;mutasyon

saptanması halinde % 17 si profilaktik kolektomiye kabul edeceğini, %54 ü profilaktik histerektomiye tercih edeceğini, %52 si profilaktik oofektomiye tercih edeceğini bildirmiştir(46). Özetle, alınan cevaplar, genetik test uygulanımı ve profilaktik cerrahi konularında önerilere uyacakları yönünde olmuştur (TABLO 14) (46).

Preventif stratejiler – Survival ilişkisi:

Aşağıda preventif stratejilerin;BRCA-1, BRCA-2 mutasyonlu kadınlarda,"survival" ve"kalite temelinde survival" üzerine etkilerine ilişkin (güncelleştirilmiş karar analizlerine etkilerine ilişkin) bir örnek sunulmaktadır(75): Bu modelde,hipotetik olarak 30 yaşında BRCA-1,BRCA-2 mutasyon pozitif olguları içeren kadın grubuna, Markov modeli akıbet analizi uygulanmıştır. Bu model,literatürdeki temel ve yeni bilgileri esas alıp,önleyici(preventif) tedbirler ve bu tedbirlere ilk başvuru zamanı (başlangıç yaşı) eşliğinde irdelemeler yapmaktadır. Araştırma, hipotetik olarak literatür bilgileri ışığında;BRCA-1,BRCA-2 mutasyon testleri (+) olgularda; profilaktik cerrahi (prophylactic surgery),ilaçlar ile önleyici tedavi (chemoprevention); yalnızca izlem (surveillance); yaklaşımlarında,"survival" ve"kalite eklentili survival" (quality adjusted survival) yönlerinden yorumlara gitmeyi amaçlamaktadır (74,75). Buna göre 30 yaşında BRCA-1,BRCA-2 mutasyon (+) kadın; yaşam süresini,sadece yakın izlem (surveillance) grubuna göre, TABLO 15'de detayları verildiği şekilde uzatabilmekte idi (74,75). Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre: 30 yaşında BRCA-1,BRCA-2 mutasyon (+) kadın için survivalde majör yararlar,alınan önlem sonrasındaki ilk 30 yılda (30-60 yaş) sağlanır; 60 yaşından sonra survival eğrileri birbirlerine yaklaşıp bir noktada birleşir.P.M.+P.O. uygulanan olgularda survival eğrisi "non-mutation carriers" ile aynılık gösterebilecek düzeye çıkar. Diğer bir deyişle, preventif stratejilerin yararları; başlama yaşı artışı ile ters yönde etkilenim gösterir;60 Yaşından sonra ise tamamıyla ortadan kalkar. Yararlılıktaki azalış; "cerrahi tedaviyi geciktiren "üyelerde

TABLO14: BRCA 1 Mutasyon Taşıyıcılarında "Karar Analizleri":

- Profilaktik Ooferektomi 40 yaşından önce ve ısrarla önerilmelidir. (Ooferektominin yaşam kalitesi üzerine negatif etkileri HRT yoluyla hafifletilebilir.)
- Profilaktik ooferektomi hem "meme" hem de "over" kanserleri açısından risk azaltıcıdır.
- Sonuç:"Danışmanlık hizmeti" verilirken "Profilaktik ooferektomi" üzerinde daha fazla durulmalıdır.

en yüksek düzeydedir. Şöyle ki, aynı koruyucu tedavi yaklaşımına daha önceki yıllarda başvurulduğunda daha iyi koruyucu etki sağlanır iken, 60 yaşına kadar gecik tirildiğinde, yararlılık çok azalır kontrol grubu ile aynı düzeylere yaklaşmakta; yararlılıktaki bu azalış, "profilaktik cerrahi" tedavisini geciktiren kişilerde "en belirgin" olmaktadır. Profilaktik mastektominin ve ooferektominin "survival benefit" değeri; 30 yaşında uygulandığında 4.9 yıl iken, 40 yaşında 2.3 yıla, 60 yaşında iken sadece 0.2 yıla düşmektedir. Bu ve benzeri karar analizi (Decision Analysis) sonuçları, bilimsel temelli varsayımlara dayalı "hipotetik" bir modelin sonuçlarıdır. Buradan elde edilen bilgilerin doğruluğunun ispatlanması, somut gözlemsel çalışma sonuçlarının elde edilmeleri ile mümkündür(74,75).

Önemli diğer bir faktör de "penetrans" dır.Penetrans,"genetik olarak mutasyon (+) olup, kendisi klinik olarak da meme ya da over kanseri olan" kişileri simgelemektedir. Örneğin dörtten fazla birinci derece akrabasında meme veya over kanseri saptanan olgularda 70 yaşına gelene kadarki penetrans;meme kanseri için %85,over kanseri için %63 dür. P.O.+P.M.ile;sadece izlem yaklaşımına göre survival 8.2 yıl artırılabilir. Ancak BRCA-2 mutasyonunun penetransı meme kanseri için % 37 ve over kanseri için % 16 olan İceland'daki gibi popülasyonlarda, P.M.+P.O. ile sağlanabilecek yarar, sadece 3.6 yıldır (74,75).

"Yaşam kalitesi"(quality of life),ayrı bir bakış

boyutu içerir. "Kalite eklentili yaşam" (quality adjusted survival); survivalden farklıdır. Bu tür analizlerde,ilgili kişinin "günlük yaşam kalitesi" de gün-gün dikkate alınmaktadır. Profilaktik cerrahi yolunu tasarlayan-tercih eden kişinin,tercih ettiği bu yaklaşımın uzun süreli fiziksel- psikolojik yönlerini de;kanser ile birlikte yaşamın getirebileceği fiziksel-psikolojik-ekonomik etkiler ile karşılaştırmalı olarak gözönünde bulundurmak zorundadır. Başka bir anlatım ile; herhangi bir preventif stratejiyi tercih

TABLO 15 : BRCA 1 –BRCA 2 Mutasyonlu Olgularda Preventif Stratejilerin Etkileri:

	Survival	Kalite Eklentili Survival
*Tamoksifen	1.8 yıl	2.8 yıl
*Profilaktik Ooferektomi	2.6 yıl	4.4 yıl
*Tamoksifen+Profilaktik Ooferektomi	4.6 yıl	6.3 yıl
*Profilaktik Mastektomi	3.5 yıl	2.6 yıl
*Profilaktik Mastektomi+ Profilaktik Ooferektomi	4.9 yıl	2.6 yıl

edip uygulamış olan kadın,kendisini kanserden korumuş olsun ya da olmasın; bu tercihinin sonuçları ile birlikte yaşamak zorunda olduğunu bilmek zorundadır. "Survival benefits" için olduğu gibi, "quality adjusted survival benefits" için de, preventif stratejilerin başlangıç yaşının gecikmesi ile ters yönde etkilenim gösterdikleri; "quality-adjusted survival" için en iyi sonuçların,4.4 yıl ile ooferektomiden ve 6.3 yıl ile tamoksifen+ooferektomiden sağlandığı belirtilmiştir (74,75).

BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında izlem veya profilaktik cerrahi konusunda karar analizlerini belirten diğer bir çalışmada da, ooferektominin öneminin artışı vurgulanmaktadır. Bu araştırmada da dört ayrı stratejinin karşılaştırılmasında Markov modeli geliştirildiği (bilimsel verilerin,matematiksel teknik destek eşliğinde analizi) bildirilmektedir.

Bu araştırmada bir grup, P.M. ve P.O.; diğer grup, meme kanseri olasılığı açısından tarama (screening) ve P.O.; diğer grup, P.M. ve over kanseri olasılığı açısından tarama (ovarian screening); ve dördüncü grup da meme ve over kanseri açılarından tarama şeklinde belirlenmiş; sonuç analizleri de "yüksek" (%85 meme ca ve %63 over ca) ile; "orta" (%56 meme ca ve %16 over ca) risk düzeyleri varsayımlarına dayanılarak ayrı ayrı yapılmıştır. Bu araştırmada P.M. nin, bazı kadınlarda operasyon sonrasında "olumsuz" yönde psikolojik ve sosyal sorunlara yolaçabildiği belirtilmiş; ooferektominin olumsuz etkilerinin ise HRT yolu ile hafifletilebileceği, böylelikle P.O. nin 40 yaş öncesinde ısrarla önerilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Sonuçta "yaşam süresini uzatmada" en etkin yolun P.M.+P.O. olduğu, ancak hastanın istek ve eğilimleri de gözönünde tutulduğunda, meme için tarama ve bunun birlikteliğinde profilaktik ooferektominin, "orta riskli" olgular için daha iyi bir strateji olabileceği vurgulanmıştır(74,75,76).

BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu saptanan olguların çoğunda, primer preventif tedbir olarak profilaktik ooferektomi uygundur. Ancak "ooferektomi yaşı" ve "cerrahi yaklaşım tipi" halen tartışmaya açık haldedir. BRCA-1 için, 35 yaşından sonra ooferektomi uygundur. BRCA-2 mutasyonu taşıyıcılarında, profilaktik ooferektominin 45-50 yaşına kadar geciktirilebileceğine ilişkin görüşler de vardır.

Profilaktik ooferektomi yapılacak ise, fallop tüplerinin de tümüyle çıkarılmaları önerilmektedir(74,75).

FAMİLİAL OVER KANSERİ – PRİMER PERİTONEAL KARSİNOM:

Profilaktik ooferektomi yetersiz kalabilir: Çünkü çıkarılan over, "gizli" karsinoma odağı içeriyor olabilir ve kanser, rezeksiyon sırasında lokal olarak peritona yayılabilir, ya da ooferektomi sonrasında periton ya da fallop tüpünün "de novo"(primer kanseri) oluşabilir(28,77).

TABLO 16'da, Familial over kanseri-Primer peritoneal karsinoma ilişkisine ilişkin araştırma sonuçları özetlenmiştir(28).

İntakt overli olgularda "peritoneal kanser" riskini ölçümlenebilmek güçtür. Bu güçlüğü nedeni, peritoneal, fallopian ve seröz ovaryan kanserlerin ayrımlarının histolojik olarak yapılamaması ve semptomatik olguların da sıklıkla periton, tuba, omentum ve overi içeren multipl foküs içermeleridir. Böylelikle tubal kanserlerin over kanserinden ayrımı güç olmakta ve çoğu kere yanlışlıkla, yayılım göstermiş over kanseri olarak değerlendirilmektedirler. Overleri olmayan bir olguda, primer peritoneal kanser tanısı koymak daha kolaydır. Normallikleri patoloji raporu ile de saptanmış, normal görünümü overlerin çıkarılmış olduğu olgularda, "abdominal peritonda" yeni seröz kanserlerin varlığı saptandığında, "primer peritoneal kanser" tanısı daha kolaylıkla konulabilir(28,78).

Profilaktik ooferektomi sonrasında "peritoneal kanser" riskinin ciddi düzeyde olduğunu bildiren çalışmalar var ise de bu çalışmaların hiçbiri kesin değildir(79). Struwing, P.O.sonrası kanser riskinin, popülasyon bazlı hızlar ile karşılaştırıldığında 13 kat fazla olduğunu bildirmiş, P.O. yoluyla risk azalışını da % 50 olarak belirlemiştir. Ancak bu araştırma, sadece iki tane primer peritoneal kanser olgusu temelinde irdelenmesi nedeniyle eleştirilmiştir. Piver, P.O. yapılmış 324 olgunun 6 tanesinde primer peritoneal kanser varlığını bildirmiştir. Bu araştırma da, olguların genetik mutasyon durumlarının bilinmemesi ve standart bir izlem periyodunun olmaması açılarından eleştiri almıştır.

PELVİK CERRAHİ ÖYKÜSÜ – OVER KANSERİ:

Over kanseri olgularının % 4.5-14.1 kadarcının, önceden overlerin yerinde bırakıldığı histerektomi operasyonu öyküsü taşıdıkları, literatür taramaları ile belirlenmiştir(80).

Amerika Birleşik Devletlerinde "Hastalık kontrol merkezi"(Center for Disease Control) tarafından yapılan ve 1988 – 1990 yılları arasını içeren araştırma verilerine göre; total histerektomi sayısı 1.711.257 olup, 40 yaş üzeri toplam bilateral salpingooferektominin de ilave edilmesi % 61.2 dir.Averette tarafından A.B.D. de aynı amaçla yapılan diğer bir tarama sonucuna göre; 12.316 over kanseri olgusu içinde, %18.2 oranında önceye ait pelvik cerrahi öyküsü

TABLO 16: Familial Over Kanseri"-Primer Peritoneal Karsinoma

Yıl:	Referans:	Primer P.K.	P.O.	P.O.sonrası geçensüre (yıl)
1982	Tobacman	3	28	1-5-11
1986	Lynch	1	1	3
1991	Lynch	1	1	4
1992	Kemp	1	1	5
1993	Piver	6	324	1-2-5-13-15-27
Total		12	355	

belirlenmiştir(82). (Bu cerrahilerin %7.2si abdominal, %4.2si vaginal, %6.8 kadarı belirlenmemiş ..). Bu histerektomilerin % 57 si, 40 yaş üzerinde yapılmış... Sonuç olarak, 40 yaş üzeri histerektomiler sırasında BSO da yapılmış olsa idi , 1286 over kanseri olgusunun engellenmiş olacağı vurgulanmıştır. A.B.D. de yılda 24.000 yeni over kanseri tanısı konulmuş olduğu varsayılrsa; bunların % 5 – 14 kadarının BSO'suz TAH öyküsü olsa; 40 yaş üzeri profilaktik ooferektomi yapılmakla her yıl en az 1000 over kanseri oluşumunun engellenmiş olacağı sonucuna ulaşılmıştır (TABLO 17) (81,82,83).

Bu araştırma, daha sonraki yıllarda "rastlantısal ooferektomi" konseptinin kendisine dayanak yaptığı temel çalışmalardan biri olmuştur(81,82).

Profilaktik ooferektomi pratiğine yönelik araştırma ve tartışmalar, jinekolojik literatürde on yıllarca diyebileceğimiz, fazlası ile uzun bir süre yer almıştır(80,82). Postmenopozal olgularda TAH ya da diğer pelvik – abdominal cerrahiler sırasında BSO da yapılmasının genel bir eğilim olduğu anlaşılmaktadır(82,84,85). Benign nedenli pelvik-abdominal cerrahi sırasında overlerin

de çıkarılmasına ilişkin yaklaşımlar konusunda birkaç örnek verelim: Abdominal histerektomi sırasında makroskopik olarak belirgin şekilde normal görülen overleri "genellikle çıkartma" tercihleri; İngiltere'de 1989 yılında 2817 R.C.O.G. (Royal College of Obstetrics and Gynaecology) üyesine sorulup 1142 'sinden alınan yanıtlar TABLO 18' de sunulmuştur (86).

R.C.O.G. dan alınan bu sonuçlar,A.B.D., İrlanda, İtalya ve diğer bazı ülkeler ile de aynılık göstermektedir(87).Fransa'da, 40 yaş üzeri olgularda Histerektomi sırasında BSO da yapılıp yapılmaması konusunda yapılan bir çalışma; 50 üniversite merkezi veya bölge hastanesini araştırmaya dahil edip şu sonuçlara ulaşmış: Anketteki ilk soru, TAH sırasında otomatikman BSO da yapılmalı mı ? (88). Bu soruya sadece bir merkez "evet" yanıtı verirken, diğer 49 merkezin sonuçları TABLO 19'da sunulmuştur. Histerektomi operasyonu sırasında elektif olarak BSO da yapılması tercihinin; 50 yaş üzerinde belirginleşirken, 45 yaş altında hiç taraftar bulmamakta olduğu tablo analizinden anlaşılmaktadır (88). Aynı araştırmanın tartışma kısmında, dünyada- genelde- histerektomi sırasında optimal adneks cerrahisi konusunda halen de konsensus sağlanamamış olduğu; P.O ile Over kanserinin azaltılması mantığının kabul edilebilir olduğu; aynı şekilde TAH sonrası over kistleri v.b

TABLO 17: Pelvik Cerrahi Öyküsü – Over Kanseri:

	Önceden	Pelvik Cerrahi(%) Tüm yaşlar:	40 yaş üzeri:
Bloom	1962	10.6	
Grogan	1967	8.2	
Terz	1967	8.8	3.8
Gibbs	1971	11.8	
Kofler	1972	8.1	8.1
Grundsell	1980	6.0	4.6
Averette	1994	18.2	10.1

risklerinin de ortadan kalkmış olması gibi olumlu bir etkinin de kazanılacağı ; ancak bu olumlu etkilere karşın; oluşturulacak "iatrojenik – prematür menopozun" maliyeti ve getirilerinin de gözönünde tutulması ve karar verirken overlerin operasyon sırasındaki makroskopik görünümünün de dikkate

alınması gerektiği belirtilmektedir (TABLO 20)(2,88). Sonuç olarak TABLO 19'da görüldüğü üzere, Fransa'da 50 üniversite merkezinin sonuçlarına göre, 45 yaşın altında elektif BSO tercih edilmez iken, 50 yaş üzerinde % 63 oranında taraftar bulmuş gözükmektedir(88,89).

Histerektomi birlikteliğinde yapılan profilaktik ooferektominin diğer yararları arasında "rezidüel ovaryal sendrom" riskinde azalış;adneksiyal hastalık nedeniyle % 5 reoperasyon olasılığının eliminasyonu da sayılmaktadır(88).

TABLO 18: TAH Sırasında Normal Görünümlü Overlerin Çıkarılması: (RCOG Üyelerinin tercihleri):

35-39 yaş	4	%0.4
40-44 yaş	27	%2
45-49 yaş	234	%20
49 üzeri yaş	585	%51
Post menopozal	974	%85

Profilaktik ooferektomi, 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri Milli Sağlık Enstitüsü (N.I.H. - National Institutes of Health) tarafından konuya ilişkin olarak düzenlenen konsensus toplantısında da irdelemiştir(66,90). Çeşitli benign hastalık endikasyonları ile abdominal cerrahi uygulanan olgularda operasyona ooferektominin de ilave edilmesi, "over kanseri" risk azalışına önemli ölçüde katkı sağlar.

Ancak operasyondan önce hastanın HRT konusunda bilgilendirilmesi zorunludur(66). Premenopozal dönemde estrogen destek tedavisi ile uyumunun iyi olmayacağı anlaşılan olgular, operasyon öncesinde P.O. nin yarar ve riskleri açısından yeniden bilgilendirilmelidir. Çünkü P.O., premenopozal olsun postmenopozal olsun over kanseri

TABLO 19: TAH Sırasında Overlerin Çıkarılması : Ne Yapılmakta? Ne Yapılmalı? (Fransa):

Yaş :	N	%
45 altı	0	0
45	4	8.16
46-49	10	20.4
50-58	31	63.28
58 üzeri	4	8.16
Total :	49	100

TABLO 20 : Histerektomi Birlikteliğinde Profilaktik Ooferektominin, Diğer Yararları:

-Rezidüel ovaryan sendrom riskinde azalış
-Adneksiyal hastalık nedeniyle %5 reoperasyon olasılığının eliminasyonu

riskini azaltır ise de; diğer yandan HRT ile yeterli uyumu göstermeyen olgularda tam aksine diğer çeşitli faktörlerin (kardi yovasküler hastalık, osteoporoz riski artışları vb..) olumsuz etkisi ile, yaşam süresinde önemli azalışa da yolaçabilir(66,91).

HİSTEREKTOMİ - DEĞİŞEN EĞİLİMLER:

TABLO 21'de, "zaman içinde histerektomi konusunda değişen eğilimler" sunulmaktadır(57,92). Overleri yerinde bırakıp bırakmama konusunda; hastanın yaşı, overlerin makroskopik görünümü dahil çeşitli faktörlerin birarada değerlendirilmesi uygun olabilir;ancak bunlar arasında, detaylı bir şekilde bilgilendirilmiş hastanın kendi tercihi de önemle yer verilmelidir (93). Cerrahi yol ile "prematür menopoza" oluşturma, arzu edilir bir durum değildir. Çünkü hormon üretimindeki ani ve belirgin azalış, doğal menopozdaki aşamalı- uzun süreli azalıştan çok farklıdır. Post menopozal dönemde; artan hipofizer LH' nin etkisi ile over hilusundan androjen sentezi artmakta ve libido dahil çeşitli olumlu etkiler sağlanmaktadır.Cerrahi menopoza bu yönden de olumsuzluk içermekte olup, uzun dönem etkileri gözönünde tutularak androjen ve estrogen eksikliğinin dengeli şekilde karşılanması gerekir.

PROFİLAKTİK OOFEREKTOMİ OPERASYON TEKNİĞİ TERCİHİ:

TABLO 22', operasyon tekniği tercihiyle ilişkin görüşleri yansıtmaktadır(94,95). Histerektomi sırasında overlerin de çıkarılıp çıkarılmama tercihi; planlanan operasyonun tekniğini etkileyebilmektedir (96). Histerektomiye eşlik etmesi planlandığında, çoğu jinekolog;"vaginal" yol yerine "abdominal" yolu tercih etmektedir, çünkü overlerin

oluşturmuyor ise profilaktik ooferektomi yapılabileceği bildirilmiştir(TABLO 24)(91).

DOĞAL VE CERRAHİ MENOPOZ:

Menopoz sonrasında, sirkülasyondaki östrojenlerin önemli bir kısmı; adrenal ve ovarian kaynaklı androjenlerin periferal aromatisasyonu ile sağlanmaktadır. Post menopozal hastaların overleri androjen üretiminin önemli bir kaynağı durumundadır. Doğal menopoz nedeniyle artan LH'nin etkisi ile

TABLO 24: Non-Jinekolojik Endikasyonlar ile Yapılan Laparotomi-Laparoskopilerde,Profilaktik Ooferektomi de Yapılmalı mı?

- 40 yaş üzerinde non jinekolojik abdominal-pelvik cerrahi uygulanan olgularda pelvik organlara ulaşım teknik güçlük oluşturmuyor ise,profilaktik ooferektomi yapılmalıdır!?(eski görüş)
- Jinekolojik Konsültasyon ve HRT uyumu gözönünde tutulmalıdır.

menopoz sonrası dönemde over hilusundan testosteron üretimi artmaktadır. Öteyandan cerrahi menopoz sonrasında ise,beklenileceği üzere bu değerler hızla düşmektedir. Nitekim BSO dan bir gün sonra, estrojen ve androjenlerde belirgin düşme net olarak belirlenmektedir (98,99,100,101,102,103).

Doğal menopozlu olgular; ovaryal hormon biyosentezi sayesinde; sirkülasyonlarında düşük düzeyde de olsa, estrojen ve androjen varlığını sürdürürler.Cerrahi menopozlu olgularda ise estrojen ve androjen düzeyleri önemli derecede azalır. Cerrahi menopozlu oldularında supplemental estrojen verildiğinde, SHBG (Seks Hormon Bağlayıcı Protein) düzeyleri de hızla yükselmekte; böylelikle, geride kalan estrojenin ve periferal konversiyon ile oluşan androjenlerin biyo yararlılıkları da azalmış olmaktadır (TABLO 25) (98,99,100,104,105,106).

OVER KANSERİNİN ÖNLENİLME STRATEJİLERİNE İLİŞKİN YENİ GÖRÜŞLER:

Aile Öyküsü:

Ailede erken yaşta ve agresif başlangıçlı meme kanseri olgularının olup olmadığı özenle irdelenmelidir. Patoloji raporlarının

analizi ve diğer kanserlere ilişkin detaylı aile öyküsü alınmalıdır. Ailedeki ovaryal kanserler "epitelyal orijinli" değil ise veya "müsinöz histolojili" ise veya "borderline diferansiyasyon" gösteriyor ise;bunlar daha az ilgi nedeni olabilir(45).

Genetik Testler:

"Aile öyküsü" temelinde "yüksek riskli" gruba dahil edilen olgularda over kanserini önlemek için; BRCA mutasyonlarını belirlemeye yönelik genetik testler yapılmalıdır (45).

"Aile öyküsü", "test pozitifliği"olasılığını arttırır; ancak test pozitifliği için, aile öyküsü zorunlu değildir. Aile öyküsü olmayan olgularda da "test pozitifliği" saptanabilir(45).

"İnvaziv-Non Müsinöz Epitelyal Over Kanseri" olgularına "genetik test" önerilmelidir. İndeks vakada "mutasyon pozitifliği"saptandığında,ailesindeki diğer üyelere de genetik test yapılmalıdır. "Mutasyon taşıyıcısı"olduğu belirlenen, bununla birlikte henüz over kanseri varlığına ilişkin hastalık belirtisi göstermeyen kadınlara, artmış risk altında oldukları anlatılmalıdır(45).

P.O.düşünülen tüm olgulara, operasyondan önce "genetik test" yaptırılmaları önerilmelidir. Herhangibir başka aile üyesinde mutasyon belirlenmiş ve fakat P.O.düşünülen bayanda mutasyon saptanmamış ise, preventif cerrahi endike değildir. Aile üyelerinde de mutasyon belirlenmemiş ise karar vermek daha da güç olup, bu durumda soy geçmiş bilgilerinin tekrar ve daha detaylı-özenli analizi yararlı olabilir(45).

Over kanseri açısından "yüksek risk" altında olduğu kabul edilen kadınların önemli bir çoğunluğunda BRCA-1 ve BRCA-2 de bir defekt taşıyıcılığı vardır. Ancak bu genlerdeki bazı mutasyonlar,bugünkü modern moleküler tarama teknikleri ile de olsa gözden kaçırılmaktadır.

Profilaksi yöntemleri içinde "Profilaktik Ooferektomi":

Ooferektomi, tubal ligasyon,oral kontraseptif kullanımı kaynaklı bilgilerimize göre, over kanserinin primer olarak engellenmesi (P.O.), realistik bir hedefdir. Tarama (screening); bu konuda,profilaktik cerrahiye (preventive surgery) etkin bir alternatif değildir. Erken evre over kanserlerinin taranmasında daha iyi görüntüleme teknikleri ve daha duyarlı serolojik belirteçlere ulaşmak için araştırmalar süregelmektedir. Ancak taramanın temelini oluşturan görüş,erken evre over kanserlerinin "kürabl" olduğu varsa yımına dayandırılmaktadır. Genel popülas yonda evre ile survival arasında güçlü bir birliktelik olduğu iyi bilinmektedir; fakat "mutasyon taşıyıcıları" için de aynı doğruluğun geçerliliğine ilişkin bilgilerimiz

TABLO 25 Doğal ve Cerrahi Menopoz:

Steroid:	Doğurganlık Döneminde:	Doğal Menopoz:	Cerrahi Menopoz:
Estrone(pg/ml)	58 +/- 16	48 +/- 5	48 +/- 6
Estradiol(pg/ml)	40 +/- 3	20 +/- 1	18 +/- 4
Testosteron(ng/dl)	44 +/- 2	30 +/- 4	12 +/- 2
DHT(ng/dl)	30 +/- 4	10 +/- 2	5 den az
Androstendione (ng/dl)	166 +/- 10	99 +/- 13	64 +/- 9
DHEA(ng/dl)	542 +/- 21	197 +/- 43	126 +/- 36

sınırlıdır. Bütün bu nedenler ile son zamanlardaki genel inanış, taramanın (screening); preventif cerrahiye (preventive surgery) etkin bir alternatif oluşturmadığı yönün dedir. "Yüksek risk aile öykülü" veya hut genetik test sonucu BRCA-1 veya BRCA-2 mutasyonu saptanmış olguların çoğunda, primer preventif tedbir olarak P.O. tercih edilmelidir(17,45).

Ooferektomi yaşı ve cerrahi yaklaşım tipi, halen tartışmaya açık konulardır. BRCA-1 mutasyonlu olgularda over kanseri 30 yaşında bile görülebildiğinden ve BRCA-1 mutasyon taşıyıcılarında ooferektomi, meme kanserine karşı da koruyucu etki sağlayabildiğinden; yeni görüşlere göre 35 yaşından sonra P.O. makul bir yaklaşım olur. Bu tutum, BRCA-2 mutasyon taşıyıcıları için de aynılık göstermez; BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında ooferektominin meme kanserine karşı

koruyucu etki sağlayabildiğine ilişkin bilgilerimiz oldukça sınırlıdır ve over kanseri başlangıç yaşı da daha ileridir. Nitekim BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında over kanserlerinin büyük çoğunluğu,50 yaşından sonra görülmektedir. Bu yüzden bazı araştırmacılara göre, BRCA-2 mutasyon taşıyıcılarında P.O. geciktirilip 45-50 yaşlar arasında gerçekleştirilebilir(1,45).

Ovaryal ablasyonun; radyasyon,medikal kastrasyon gibi cerrahi olmayan formları cerrahi kadar etkin değildir.

Profilaktik amaçla yapılacak ooferektominin yanısıra "histerektomi" de yapılması endike değildir; çünkü BRCA mutasyonlarında "endometrial kanserde artış" riski dokümanete edilmemiştir.Ancak hormon replasman tedavisini kolaylaştırması amacı ile tercih edilebilir(45).

"Cerrahi Profilaksi"; over kanserinden korunmanın temelini oluşturur. Bununla birlikte, akut menopozal semptomların karşılanması için, beraberinde HRT yönünden gerekli desteğin sağlanması da zorunlu ve önemlidir."BRCA mutasyon taşıyıcılarında" hormon replasman tedavisinin meme kanserini arttırma riski, hasta bazında ayrıca irdelenmelidir(45).

SONUÇ:

İnsan genomunun eksplorasyonu - giderek anlaşılır hale gelmesi; halk sağlığı yaklaşımlarını da önemli ölçüde etkilemeye başlamıştır. Bilimsel gelişmeler, kanserlerin de içinde yer aldığı bir grup erişkin başlangıçlı hastalığa yatkınlığı belirlemede yardımcı olmaktadır(107).

Herediter meme ve over kanser sendromu; duyarlı çeşitli genlerdeki (Ör: P.53, ATM, PTEN, MSH 2, MLH 1, PMS 1, PMS 2, MSH 3, MSH 6, BRCA-1, BRCA II..) genetik değişiklikleri içerir. BRCA-1 ve BRCA II deki germline mutasyonların; meme - over kanser sendromu etyolojisinde majör rol oynadığı kanaati hakimdir. Genetik bilgilerimizdeki gelişmeler konuyu daha iyi anlamamıza imkan sağlamaktadır(108).

"Yüksek riskli" olgularda P.O. nin,meme

kanseri riskini azaltıcı etkisi daha iyi bilinmekle birlikte; over kanseri insidans ya da mortalitesini azalttığını gösteren, güvenilir-prospektif araştırma sonuçlarına halen de sahip değiliz(109). Ancak eldeki bilgiler ışığında, Amerika Birleşik Devletlerindeki "Gilda Radner Familial Ovarian Kanser Merkezi"; "Yüksek risk aile öykülü" (iki tane birinci derece veya bir tane birinci derece ve ikinci derece epitelyal over kanserli akraba varlığı.) olgularda; bu hastalık nedenli mortalityeyi azaltma stratejileri içinde, profilaktik ooferektomiye 1981 yılından beri savunulmaktadır (1,2,17,21,22,28,45,110,111). Son zamanlarda NIH (National Institutes of Health) ve "Society of Gynecologic Oncology" de, yüksek riskli ailelerde, doğurganlık tamamlandığında ya da en geç 35-40 yaşında profilaktik ooferektomiye önerilmektedir(1,2,17,21,22,28,45,112).

P.O., over kanseri gelişimine karşı % 100 koruma sağlayabilecek tek yöntemdir; ancak ooferektomiye rağmen, olguların az bir kısmında "intraabdominal karsinomatosis" olasılığı nedeniyle benzer kanser riskinin varolabileceği akılda tutulmalıdır. Böylelikle iyi tanımlanmış "yüksek risk-aile öykülü" olgularda P.O.nin etkinliği, kısmen de olsa limitlenmektedir(1,2,17,21,22,28,45).

Doğru seçilmiş olgularda P.O. ile risk önemli derecede azalmakla beraber; profilaktik cerrahi (P.O.), kansere "genetik predispozisyon" gösteren olgular için, "eksiği olmayan-mutlak korunma yolu" da değildir. Bu nedenle, profilaktik cerrahi öncesinde ilgili kişiye operasyonun yarar-zararlarını detaylı olarak açıklamanın yanısıra, genetik danışmanlık hizmetlerinin de eksiksiz verilmesi gerekmektedir (1,2,17,21,22,28,45,113). Tıp Pratiğinin sadece "bilim" değil aynı zamanda "sanat" olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Bowman M.Is screening and/or prophylactic oophorectomy for ovarian cancer of value in high risk women?.Hum Reprod 1997;12(2):203-4.
2. Fong Y.Fat al.Prophylactic oophorectomy:a continuing controversy.Obstetrical And

- Gynecological Survey 1998;vol 53:493-499.
3. Piver M.S.at al.Prophylactic oophorectomy:a century-long dilemma.Hum Reprod 1997;12(2):205-6.
4. Akashi M.at al.Li-fraumeni syndrome and the role of the p53 tumor suppressor gene in cancer susceptibility. Clinical Obstetrics And Gynecology 1998;vol 41:172-199.
5. Knudson A.G.Cancer genetics.Am J Med Genet 2002;111(1):96-102.
6. Raffle L.Genetic counseling and genetic testing for cancer risk assessment.Clinical Obstetrics And Gynecology 1998;vol 41:141-156.
7. Balmain A.at al.The genetics and genomics of cancer.Nat Genet 2003;33 Suppl: 238-44.
8. Pharoah P.D.at al.The genetics of ovarian cancer.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16(4):449-68.
9. Michael D.at al.The p53 and Mdm2 families in cancer.Curr Opin Genet Dev 2002;12(1):53-9.
10. Wenham R.M.at al.Molecular aspects of ovarian cancer.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16(4):483-97.
11. Liede A.at al.Evaluation of the needs of male carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 who have undergone genetic counseling.Am J Hum Genet 2000;67(6):1494-504.
12. Goldgar D.E.Population aspects of cancer genetics.Biochimie 2002;84(1):19-25.
13. Varley J.M.Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome.Hum Mutat 2003;21(3):313-20.
14. Collinet Pat al.Gene therapy and ovarian cancer:update of clinical trials.J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)2000;29(6):532-7.
15. Trimbath J.D.at al.Review article:genetic testing and counselling for hereditary colorectal cancer.Aliment Pharmacol Ther 2002;16(11):1843-57.
16. Sandles L.G.Familial endometrial adenocarcinoma.Clinical Obstetrics And Gynecology 1998;vol 41:167-171.
17. Reedy M.at al.Contribution of BRCA1 and BRCA2 to familial ovarian cancer:a gynecologic oncology group study.Gynecologic Oncology 2002;(85):255-259.
18. Peltomaki P.Role of DNA mismatch repair

- defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1174-9.
19. Moynahan M.E. The cancer connection: BRCA1 and BRCA2 tumor suppression in mice and humans. *Oncogene* 2002;21(58): 8994-9007.
 20. Berchuck A. et al. Familial breast ovarian cancer syndromes: BRCA1 and BRCA2. *Clinical obstetrics and gynecology* 1998;vol 41:157-166.
 21. Berchuck A. et al. Managing hereditary ovarian cancer risk. *American Cancer Society* 1999;vol 86:2517-2524.
 22. Eisen A. et al. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *Journal Of Clinical Oncology* 2000;vol 18:1980-1995.
 23. Lynch H.T. et al. Hereditary cancer: family history, diagnosis, molecular genetics, ecogenetics, and management strategies. *Biochimie* 2002;84(1):3-17.
 24. Armes J.E. et al. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002;34(4):309-14.
 25. Barakat R.R. et al. Absence of premalignant histologic, molecular, or cell biologic alterations in prophylactic oophorectomy specimens from BRCA1 heterozygotes. *Cancer* 2000;vol 89:383-390.
 26. Chen L.M. et al. Early detection and risk reduction for familial gynecologic cancers. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 1998;vol 41:200-214.
 27. Tobias H.D. et al. Founder BRCA1 and 2 mutations among a consecutive series of Ashkenazi Jewish ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000;78(2):148-51.
 28. Piver M.S. et al. Role of prophylactic surgery for women with genetic predisposition to cancer. *Clinical Obstetrics And Gynecology* 1998;vol 41:215-224.
 29. Hopper J.L. Non-BRCA mutations may play role in breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:448-457
 30. Rauscher M. New breast cancer gene identified. *Reuters Health Information*. 2003 Apr.
 31. Yaegashi N. et al. Incidence of ovarian cancer in women with prior hysterectomy in Japan. *Gynecologic Oncology* 1998;68:244-246.
 32. Goldberg J.M. et al. Age at onset of ovarian cancer in women with a strong family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66(1):3-9.
 33. Casey M.J. et al. Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecologic Oncology* 2000; 78:278-287.
 34. Lu K.H. et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2728-32.
 35. Colgan T.J. et al. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1283-9.
 36. Stratton J.F. Comparison of prophylactic oophorectomy specimens from carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 gene mutation. *United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research (ukccr) familial ovarian cancer study group. J Natl Cancer Inst* 1999;91(7):626-8.
 37. Berchuck A. et al. Genetic susceptibility testing and prophylactic oophorectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82(2):159-64.
 38. Walker G.R. et al. Family history of cancer, oral contraceptive use, and ovarian cancer risk. *Am J Obstet Gynecol* 2002;vol 186:8-14.
 39. Chang J. et al. Clinical management of women with genomic BRCA1 and BRCA2 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2001;69(2):101-13.
 40. Verhoog L.C. et al. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *The Lancet* 2000;vol 355:2015-2020.
 41. Chappuis P.O. et al. Risk assessment & genetic testing. *Cancer Treat Res* 2002; 107:29-59.
 42. Volm T. Familial ovarian cancer. *Curr Womens Health Rep* 2002;2(1):34-8.
 43. Irving M. et al. 18. Genetics of breast cancer. *Int J Clin Pract* 2002;56(9):677-82.
 44. Scheuer L. et al. Outcome of preventive

- surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1260-8.
45. Narod S.A. et al. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2002;14:19-26.
46. Matloff E.T. et al. What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing, prophylactic surgery, and insurance discrimination. *Journal Of Clinical Oncology* 2000;vol 18:2484-2492.
47. Fry A. et al. Deciding about prophylactic oophorectomy: what is important to women at increased risk of ovarian cancer?. *Prev Med* 2001;33(6):578-85.
48. Meiser B. et al. Attitudes toward prophylactic oophorectomy and screening utilization in women at increased risk of developing hereditary breast/ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 1999;75:122-129.
49. Hurley K.E. et al. Anxiety/uncertainty reduction as a motivation for interest in prophylactic oophorectomy in women with a family history of ovarian cancer. *J Womens Health Genet Based Med* 2001;10(2):189-99.
50. Hallowell N. "You don't want to lose your ovaries because you think I might become a man". Women's perceptions of prophylactic surgery as a cancer risk management option. *Psychooncology* 1998;7(3):263-75.
51. Meiser B. et al. Attitudes toward prophylactic oophorectomy and screening utilization in women at increased risk of developing hereditary breast/ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999;75(1):122-9.
52. Kauff N.D. et al. Insurance reimbursement for risk-reducing mastectomy and oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Genet Med* 2001;3(6):422-5.
53. Miller S.M. et al. Decision making about prophylactic oophorectomy among at-risk women: psychological influences and implications. *Gynecol Oncol* 1999;75(3):406-12.
54. Kuerer H.M. et al. Current national health insurance coverage policies for breast and ovarian cancer prophylactic surgery. *Ann Surg Oncol* 2000;7(5):325-32.
55. Fry A. et al. Prophylactic oophorectomy versus screening: psychosocial outcomes in women at increased risk of ovarian cancer. *Psychooncology* 2001;10(3):231-41.
56. Lerman C. et al. Prophylactic surgery decisions and surveillance practices one year following BRCA1/2 testing. *Prev Med* 2000;31(1):75-80.
57. Hallowell N. A qualitative study of the information needs of high-risk women undergoing prophylactic oophorectomy. *Psychooncology* 2000;9(6):486-95.
58. Meiser B. et al. Psychological impact of prophylactic oophorectomy in women at increased risk for ovarian cancer. *Psychooncology* 2000;9(6):496-503.
59. Yang Q. et al. BRCA1 in non-inherited breast carcinomas (Review). *Oncol Rep* 2002;9(6):1329-33.
60. Elit L. Familial ovarian cancer. *Can Fam Physician* 2001;47:778-84.
61. Lynch H.T. et al. Hereditary breast-ovarian cancer at the bedside: role of the medical oncologist. *J Clin Oncol* 2003;21(4):740-53.
62. Evans D.G. et al. Risk assessment and management of high risk familial breast cancer. *J Med Genet* 2002;39(12):865-71.
63. Schwartz P.E. Nongenetic screening of ovarian malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(4):637-51.
64. Tambor E.S. et al. Should women at increased risk for breast and ovarian cancer be randomized to prophylactic surgery? An ethical and empirical. *J Women Health Genet Based Med* 2000;9(3):223-33.
65. Hensley M.L. et al. Screening for ovarian cancer: what we know, what we need to know. *Oncology (Huntingt)* 2000;14(11):1601-7.
66. Seltzer V. et al. Screening, Treatment, and follow-up. *Jama* 1995;273:491-497.
67. Bilimoria M.M. Prophylactic surgery in hereditary cancer syndromes: an ounce of prevention may be the only cure. *J Surg Oncol* 2002;79(3):131-3.
68. Eerola H. et al. Hereditary breast cancer and handling of patients at risk. *Scand J Surg* 2002;91(3):280-7.
69. Coukos G. et al. Prophylactic oophorecto-

- my.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2002;16(4):597-609.
70. Deligdisch L.at al.Ovarian dysplasia in prophylactic oophorectomy specimens. *Cancer* 1999;vol 86:1544-1550.
71. Frank T.S.at al.Hereditary susceptibility to breast cancer:significance of age of onset in family history and contribution of BRCA1 and BRCA2.*Dis Markers* 1999;15(1-3):89-92.
72. Gotlieb W.H.at al.Prophylactic oophorectomy:clinical considerations.*Semin Surg Oncol* 2000;19(1):20-7.
73. Eisinger F.at al.Physicians'attitudes towards mammography and prophylactic surgery for hereditary breast/ovarian cancer risk and subsequently published guidelines.*Eur J Hum Genet* 2000;8(3):204-8.
74. Grann V.R.at al.Effect of prevention strategies on survival and quality adjusted survival of women with BRCA1/2 mutations:an updated decision analysis. *Journal Of Clinical Oncology* 2002;vol 20:2520-2529.
75. Roosmalen M.S.V.at al.Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers:a more prominent role for oophorectomy.*Journal Of Clinical Oncology* 2002;vol 20:2092-2100.
76. Pell I.at al.Development and preliminary evaluation of a clinical guidance programme for the decision about prophylactic oophorectomy in women undergoing a hysterectomy.*Qual Saf Health Care* 2002;11(1):32-38.
77. Cormio G.at al.Primary peritoneal carcinoma:a report of twelve cases and a review of the literature.*Gynecol Obstet Invest* 2000;50(3):203-6.
78. Eltabbakh G.H.at al.Extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Oncology (huntingt)*1998;12(6):813-9.
79. Lynch H.T.at al.Familial peritoneal ovarian carcinomatosis:a new clinical entity?.*Med Hypotheses* 1986;21(2):171-7.
80. Rozario D.at al.Is incidental prophylactic oophorectomy an acceptable means to reduce the incidence of ovarian cancer?.*Am J Surg* 1997;173(6):495-8.
81. Di Saia.Prophylactic Oophorectomy.*Clin. Gyn.Onc* 2002;p.283-300
82. Averette H.E.at al.The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 1994;55:38-41.
83. Gross C.P.at al.Factors affecting prophylactic oophorectomy in postmenopausal women.*Obstetrics&Gynecology* 1999;vol 94:962-968.
84. Conway C.at al.Simple cyst in the postmenopausal patient:detection and management.*J Ultrasound Med* 1998;17(6):369-72.
85. Holub Z.at al.Does hysterectomy without salpingo-oophorectomy influence the reoperation rate for adnexal pathology?A retrospective study.*Clin Exp Obstet Gynecol* 2000;27(2):109-12.
86. Jacobs I.at al.Prevention of ovarian cancer:a survey of the practice of prophylactic oophorectomy by fellows and members of the Royal College of obstetricians and gynaecologists.*Br J Obstet Gynaecol* 1989;96(5):510-5.
87. Reynier C.J.at al.Variation in prophylactic surgery decisions.*The Lancet* 2000;vol 356.
88. Fignon A.at al.Bilateral ovarian removal during hysterectomy:what is done and what should be done.*European Journal Of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology* 1998;76:201-205.
89. Benchimol M.at al.Removal or conservation of ovaries during hysterectomy for benign lesions.*J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*2001;30(5):476-83.
90. Andersen M.R.at al.Worry about ovarian cancer risk and use of ovarian cancer screening by women at risk for ovarian cancer.*Gynecol Oncol* 2002;85(1):3-8.
91. Shoham Z.Should prophylactic oophorectomy be performed on post-menopausal women undergoing laparotomy or laparoscopy for non-gynaecological indications?.*Hum Reprod* 1997;12(2):201-2.
92. Jordan V.C.The past,present,and future of selective estrogen receptor modulation.*Ann N Y Acad Sci* 2001;949:72-9.
93. Zalel Y.at al.Is it necessary to perform a prophylactic oophorectomy during hysterectomy?.*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73(1):67-70.
94. Morice P.at al.Laparoscopic prophylactic oophorectomy in women with inherited risk

of ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20(3):202-4.

95. Dawood M.Y. Laparoscopic surgery of the fallopian tubes and ovaries. *Semin Laparosc Surg* 1999;6(2):58-67.

96. Muller C.Y. Adequacy of oophorectomy at the time of gynecologic surgery. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(1):23-9.

97. Nezhat C.H. et al. Ovarian remnant syndrome after laparoscopic oophorectomy. *Fertil Steril* 2000;74(5):1024-8.

98. Reich H. Issues surrounding surgical menopause. *The Journal of Reproductive Medicine* 2001;vol 46:297-306.

99. Bachmann G. Physiologic aspects of natural and surgical menopause. *J Reprod Med* 2001;46:307-315.

100. Khastgir G. et al. Patients' outlook, experience, and satisfaction with hysterectomy, bilateral oophorectomy, and subsequent continuation of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1427-33

101. Chlebowski R.T. Breast cancer risk reduction: strategies for women at increased risk. *Annu Rev Med* 2002;53:519-40.

102. Sowers M. et al. Testosterone concentrations in women aged 25-50 years: associations with lifestyle, body composition, and ovarian status. *Am J Epidemiol* 2001;153(3):256-64.

103. Taylor M. Psychological consequences of surgical menopause. *J Reprod Med* 2001;46(3 suppl):317-24.

104. Dunn B.K. et al. Conclusions: Considerations regarding SERMs. *Ann N Y Acad Sci* 2001;949:362-65.

105. Shifren J.L. Androgen deficiency in the oophorectomized woman. *Fertil Steril* 2002;77 suppl 4:60-2.

106. Lewis C.E. et al. Overview of women's decision making regarding elective hysterectomy, oophorectomy, and hormone replacement therapy. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9 Suppl 2:5-14.

107. Miesfeldt S. et al. Informed consent for BRCA1 and BRCA2 testing: what clinicians should know about the process and content. *J Am Med Womens Assoc* 2000;55(5):275-9.

108. Kuschel B. et al. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at

high risk for breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(3):139-50.

109. Rebbeck T.R. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000;18(21 Suppl):100-3.

110. Cody H.S. Current surgical management of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14(1):45-52.

111. Piver M.S. Prophylactic oophorectomy: reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist* 1996;1(5):326-330.

112. Rebbeck T.R. et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(17):1475-9.

113. Swisher E.M. et al. Prophylactic oophorectomy and ovarian cancer surveillance. *The J Reprod Med* 2001;46:87-94.

ADNEKSİYAL KİTLELERDE LAPAROSKOPIK CERRAHİ

Doç.Dr. Yücel Karaman, Dr.Erdal Budak, Dr. Arzu Çağdaş

Kadir Has Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D. Metropolitan Florance Nightingale Hastanesi,
İSTANBUL

Adneksiyal kitleler jinekolojide en sık rastlanan ve cerrahi endikasyon konulan patolojilerdir. Jinekolojide laparoskopik operasyonların en sık yapıldığı patolojiler de adneksiyal kitlelerdir (1). Adneksiyel kitlelerin büyük çoğunluğu benign kitleler olup, günümüzde 1. seçenek cerrahi tedavi olarak laparoskopik yaklaşım tercih edilmektedir (2,3).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde jinekolojik muayene, ultrasonografi, tümör markerleri kullanılmaktadır (4-10). Bazı olgularda MR, BTkompütürize tomografi, BT IVP, kolon grafileri ek bilgiler verebilir. Bu tetkikler, özellikle endometriyuma veya malign olgularda adneksiyal kitlenin ureter, barsak ve mesane ile ilişkisi konusunda tamamlayıcı bilgiler vermektedir.

Gerekli değerlendirilmelerden sonra adneksiyal kitlenin benign, şüpheli veya malign olduğuna karar verilmektedir. Adneksiyal kitlenin tedavi yöntemine (medikal, cerrahi veya tedavisiz takip) ve cerrahi tedavi gerekecek olgularda ise laparotomi veya laparoskopik yaklaşıma karar vermede bu değerlendirmeler son derece önemlidir.

Pelvik ultrasonografi: Transvajinal ultrasonografi ile adneksiyal kitlenin büyüklüğü, konturları, ve internal ekojenitesi incelenmektedir. Internal ekojenitenin non-ekojen (örneğin fonksiyonel folikül kisti), az ekojen (kan veya proteinöz sıvı), ekojen (solid kitle), kompleks (solid, kistik alanlar) olduğu veya septasyon (ince, kalın septa) gösterip göstermediği araştırılmaktadır. Adneksiyal kitlenin hangi pelvik organdan kaynaklandığı ve diğer pelvik yapılarla ilişkisi anlaşılmaya çalışılmalıdır. Ultrasonografide adneksiyal kitlenin kalın dış duvarının olması, kalın septa ve intraseptal nodüllerite içermesi, duvarın iç çeperinde papiller projeksiyon

gibi düzensizlikler göstermesi, solid komponentlerin bulunması veya sınırlarının belirsiz olması malignite açısından önemlidir (4, 7-10). Adneksiyal kitleye asitin eşlik ettiği durumlarda malignite, torsiyon, rüptür, hiperstimülasyon sendromu ve Meigs sendromu düşünülmelidir.

Tümör markerleri: Adneksiyal kitlelerde tümör markerleri olarak CA 125, aFP, HCG-b düşünülen patoloji türlerine göre istenebilir (4).

CA 125: Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tümör markeri CA 125'tir (4,5,6). CA 125 monoklonal antikorlar tarafından gösterilebilen ilk tümör markeridir. Menstrüasyon ve erken gebelik gibi fizyolojik durumlar da CA 125'i yükseltebileceği gibi endometriozis, adenomyozis, pelvik enfeksiyon ve myomlar gibi selim jinekolojik hastalıklar da yükselten nedenler arasındadır (4). Sağlıklı insanların %1'inde CA 125'in 35 U/ml üzerinde olduğu gösterilmiştir. Over kanseri olan hastalarda ise %80'inde CA 125 seviyesinin 35 U/ml üzerinde olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber CA 125 düzeyinin düşük olması maligniteyi ekarte ettirmemektedir. CA 125'i yükselten hastalıklar arasında endometrium Ca ve servix adenokarsinomu gibi diğer jinekolojik kanserler dışında pankreas, mide, kolon ve rektum gibi gastrointestinal sistem kanserleri ve oto-immün hastalıklar bulunmaktadır. Hastanın premenopozal veya postmenopozal dönemde bulunması CA 125 seviyesini yorumlarken son derece önemlidir.

Premenopozal dönemde selim jinekolojik hastalıkların görülme sıklığı nispeten fazla olduğundan CA 125 düzeylerindeki hafif ve orta derecede yükselmelerin bu hastalıklara bağlı olma ihtimali yüksektir. Bu dönemde daha yüksek CA 125 düzeyleri maligniteyi düşündürmektedir. Postmenopozal dönemde

ise CA 125'teki hafif yüksekliklerde %50-60, CA 125 > 65 U/ml olduğunda ise %98'lere ulaşan oranlarda malignite görüldüğü Malkasian ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (11).

Fizik muayene, ultrasonografi bulguları ve CA 125 birlikte değerlendirildiğinde daha kesin bilgi vermektedir (4,6) .

Adneksiyal kitlelerde en sık operasyon endikasyonları şunlardır:

1. Kist uzun süre persiste ediyorsa
2. Kist çok büyükse
3. İleri derecede semptomlar (Ağrı, kanama)
4. İnfertilite
5. Kist rüptürü, torsiyon veya abse gelişimi.

Adneksiyal kitlelerde cerrahi düşünül düğünde laparoskopik cerrahi veya klasik laparotomi yapılabilir. Olgunun özelliği, hastanın yaşı ve çocuk isteği, laparoskopiyeye kontraendikasyon oluşturacak bir medikal veya cerrahi neden bulunup bulunmadığı göz önünde tutularak hastaya mümkünse ilk seçenek cerrahi tedavi olarak laparoskopik yaklaşım tercih edilmelidir(1,2,3). Adneksiyal kitle endikasyonu ile en sık yapılan operasyonlar şunlardır: Kistektomi, ooforektomi, salpingo-ooforektomi, salpinjektomi, salpingostomi, myomektomi, histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi veya endikasyona uygun diğer operasyonlar yapılmaktadır. Bu operasyonların tamamı laparoskopik yaklaşım ile başarılı bir şekilde yapılabilir.

Pre-operatif değerlendirmede ileri evre kanser şüphesi varsa veya büyük solid kitle varlığında laparoskopik cerrahi kontrendikedir. Şüpheli solid adneksiyal kitlelerde morselasyon sakıncalı olduğundan laparotomi yapılmalıdır.

Laparoskopik cerrahi eğitiminin yeterli düzeyde verilmemesi ve deneyimli cerrah sayısının fazla olmaması bu tekniğin yaygınlaşmasını yavaşlatmaktadır. Ancak yeni yetişen kadın hastalıkları ve doğum

uzmanlarının bu konuda istekli olmaları, laparoskopik cerrahi yapan hekim sayısının giderek artması, laparotomi tekniği ve endikasyonlarının genişlemesi, kontrendikasyonlarının azalması ve hastaların giderek daha bilinçli davranmaları laparoskopik cerrahinin yaygınlaşmasına ve gelişmesine yardımcı olmaktadır.

Laparoskopik cerrahinin klasik operasyonlara göre pek çok avantajları vardır (2,3,4). Bu avantajlar şu şekilde sıralanabilir: Laparotomiye gerek kalmaması, küçük insizyon ve minimal yara izi, daha iyi bir görüntüleme, minimal manipülasyon gibi mikrocerrahi prensiplerinin kullanılması, daha az kan kaybı, daha az post-operatif adhezyon , daha az post-operatif ağrı ve analjezik ihtiyacı, daha az komplikasyon oranları, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha kısa işe dönme süresi. Bütün bu parametreler laparoskopik yaklaşımın hasta yararı ve ülke ekonomisi açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Laparoskopinin birtakım dezavantajları da mevcuttur. Cerrahi deneyim ve beceri eksikliği nedeni ile operasyonun istenilen düzeyde gerçekleşmemesi, rezeke edilen tümörün vücut dışına alınmasında zorluk, tümör veya lenf nodlarının elle palpasyonunun yapılamaması ve kanser olgularında kist rüptürü olduğu takdirde prognozun olumsuz seyretmesi dezavantajları arasındadır.

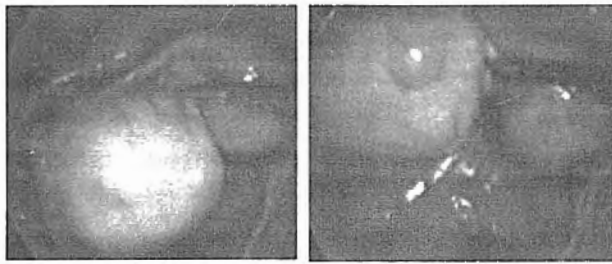
Pre-operatif değerlendirme sonrasında adneksiyal kitleleri 3 kategoride incelemekte yarar vardır:

1. Benign adneksiyal kitleler
2. Şüpheli adneksiyal kitleler
3. Erken evre adneksiyal malignite ve ileri evre adneksiyal malignite

1. Benign adneksiyal kitleler: Laparoskopik kistektomi jinekolojide en sık yapılan operasyonlar arasındadır (1). Hastalar genellikle genç ve reproduktif çağda olduklarından minimal invaziv cerrahi prensipleri uygulanarak over dokusu ve tubo-overyan anatomi en iyi şekilde korunmalıdır. Over

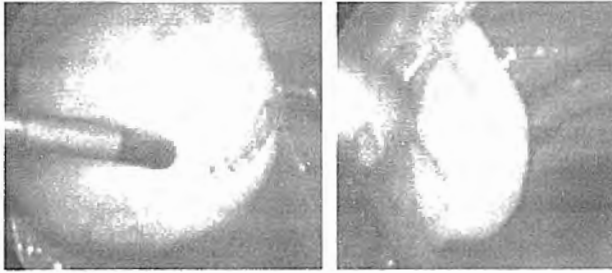
insizyonu yapmak için lig. ovarii proprium bir grasper veya tuba pensi ile tutulduktan sonra(Şekil 1a) kendi eksenini etrafında dışa doğru çevrilir bu şekilde overin fossa ovarica'ya bakan arka yüzü yukarı çevrilir (Şekil 1b). Over bu şekilde tespit edildikten sonra monopolar koter veya lazer ile over arka yüzüne insizyon yapılır (Şekil 1c).

Kist kapsülü ile over dokusu künt veya hidro diseksiyon yardımı ile dekole edilir. Bu aşamadan sonra traksiyon ve anti-traksiyon ile kist over dokusundan rüptüre edilmeden Şekil 1: Overden kistektomi: İnsizyonun over arka yüzüne yapılması



Şekil 1a

Şekil 1b



Şekil 1c

Şekil 1d

sabırlı bir şekilde ayrılır. Kist ve over dokusundan diseke edilirken, over dokusu mümkün olduğunca çıkartılmadan geride bırakılmalıdır. Kist bir plastik torba(endobag) içine konulduktan sonra vücut dışına alınır. Eğer kistin boyutları bunu mümkün kılmıyor ise kist içeriği torba içerisinde aspire edildikten sonra dışarı çıkartılır. Kist içeriği pelvise döküldüğü takdirde pelvis birkaç kez yıkanmalıdır. Kistektomi sonrası over dokusunda çok iyi hemostaz yapılmalıdır. Hemostaz için bipolar koter kullanılır. Küçük kapiller kanamalarda CO2 lazer de kullanılabilirken daha büyük kanamalarda CO2 lazer başarısız olmaktadır. Hemostaz yapılırken, kanamalı bölge irrigate edilerek net bir şekilde görüldükten sonra

çevresindeki over dokusuna termal zarar vermeden sadece kanama alanı veya ilgili damar koterize edilir. Bu işlemten sonra kistektomi alanı tekrar irrigate edilerek kanamanın devam edip etmediği kontrol edilir, aynı zamanda bu yüzeydeki nekrotik materyal, pıhtı ve kan yıkım ürünleri uzaklaştırılır. Kistin tamamının çıkartıldığı ve kanamanın

	Premenopozal	Postmenopozal	Toplam
Mecke-1992		-	11/773 % 1.4
Canis-1994	7/92 %1.8	7/92 %7.6	19/757 %2.5
Nezhat-1992	4/1011 %0.4	-	
Karaman 2002 (yayına hazırlanıyor)	4/827 %0.5	6/161 %3.7	10/988 %1
Toplam	31/3474 %0.9	13/253 %5.2	23/1745 %1.7

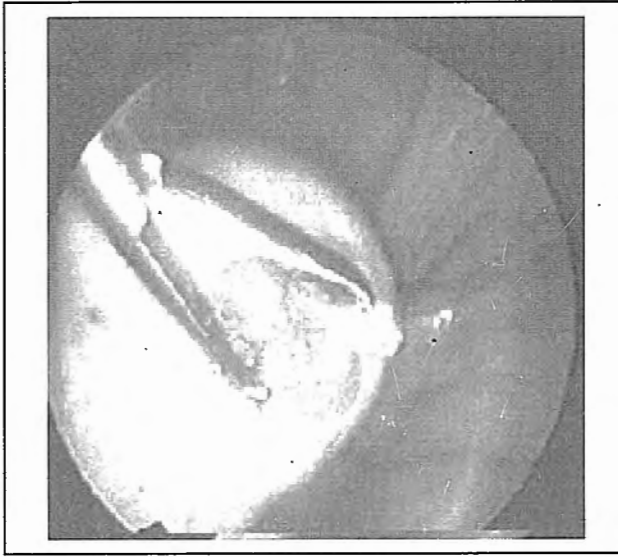
olmadığından emin olunmalıdır. Kendi pratiğimizde insizyon kenarları dikiş konulmadan yaklaştırıldıktan sonra over normal anatomik pozisyonuna getirilerek bırakılır (Şekil 1d). Bu şekilde over yüzeyindeki insizyon hattı fossa ovaricaya komşuluk ettiğinden, olası post-operatif adhezyon formasyonu hastanın fertilitate potansiyelini olumsuz etkilemeyecektir. Bütün operasyonlarda olduğu gibi işleme son vermeden pelviste birkaç kez aspirasyon irrigasyon işlemi tekrarlanmalıdır. Bütün bunlara dikkat edildiği takdirde post-op adhezyon oluşumu minimal düzeyde olmaktadır.

Pre-operatif değerlendirme sonucu benign olduğu düşünülen adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahi sırasında malignite saptanma sıklığı premenopozal kadınlarda %0.9, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise %5.2'dir (Tablo 1) (12,13,14). Şüpheli alanlardan biopsi alınmalıdır (Şekil 2). Eğer kanser tanısı intra-operatif olarak konursa 3 yol izlenebilir: laparoskopiyeye son verilebilir (ileri cerrahi için hasta uygun şartlarda

operasyona alınabilir), laparotomiye konversiyon yapılabilir veya cerrahın yeterli deneyim ve becerisi varsa operasyona laparoskopik olarak devam edilebilir.

Genç hastalarda en sık görülen benign adneksiyal adneksiyal kitleler arasında yer alan endometrioma ve dermoid kistlere kısaca değinmek istiyoruz:

Şekil 2: Laparoskopi sırasında malignite açısından şüpheli alanlar görülmektedir. Bu alanlardan biopsi alınmalıdır. Over yüzeyindeki şüpheli alandan biopsi alınması



Endometrioma: Endometriomaların etyopatogenezinde değişik teoriler bildirilmektedir. Bir hipoteze göre büyük endometriomalar, fonksiyonel over kistlerin içerisinde endometriotik odakların sekonder olarak gelişimi sonucu oluşmaktadır (15). Başka bir hipoteze göre ise endometriomaların hemorajik kistlerin içerisindeki epitelin metaplazisi sonucu gelişebileceği ileri sürülmüştür (16,17). Ancak günümüzde en çok kabul gören hipoteze göre, over yüzeyinde yer alan aktif endometriosis odaklarından dökülen ve biriken menstürel sıvıların over korteksinin progresif invazyonu sonucu psödokist oluşturmasıyla meydana geldiği düşünülmektedir (18). Bu hipotezler ışığında endometriomanın tedavisinde çeşitli tedavi opsiyonları bildirilmiştir. Günümüzde medikal tedavilerden ziyade cerrahi olarak endometriomanın cerrahi tedavisi tercih edilmektedir. Cerrahi tedavide laparoskopik

cerrahi tercih edilmektedir (15-19). Endometrioma eşliğinde batin içerisinde yaygın yapışıklıkların olabileceği ve anatominin distorsiyone uğramış olabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda ortaya çıkan barsak ve ureter yaralanmaları laparoskopik cerrahinin en sık görülen komplikasyonlarını teşkil etmektedir.

Endometriomada laparoskopik yaklaşımlar:

a. Drenaj veya aspirasyon: Bu girişim sonrası tekrarlama oranı yüksek olduğundan özellikle büyük endometriomalarda önerilmemektedir (16,17, 19). Yüksek nüks oranları bildirilmiştir.

b. Fenestrasyon ve kist duvarı iç yüzeyinin tahrip edilmesi (koagülasyon veya vaporezasyon): Lazer veya elektrocerrahi ile yapılabilir. Donnez ve arkadaşları büyük endometriomalarda laparoskopik drenaj sonrası 3 ay süreyle GnRH-a kullandıktan sonra kist küçüldüğünü (47.3 ± 4.2 vs. 21.7 ± 3.8), sonrasında yapılan second-look laparoskopi ile kist duvarının iç yüzeyi lazer ile vaporeze ederek hastalarında başarılı sonuçlar bildirmişlerdir (16,17)

c. Eksizyon(Kistektomi): En etkili tedavi şekli kistin çıkartılmasıdır. Kistektomi sonrası nüks oranları aspirasyon veya fenestrasyona göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (19).

Saleh ve Tulandi, endometrioma cerrahisinde iki laparoskopik yaklaşımı nüks oranları açısından araştırmışlardır (eksizyon vs. fenestrasyon). Onsekiz ve 42. ayda tekrarlama sıklığı eksizyon yapılan grupta (n=161) %6.1 ve %23.6, fenestrasyon yapılan grupta(n= 70) ise %21.9 ve %57.8 olarak saptanmıştır. Yazarların görüşüne göre her olguda laparoskopik kistektomi uygulanmalıdır.

Kendi kliniğimizde laparoskopik kistektomi yapmaktayız. 8-10 cm üzerindeki endometriomalarda operasyonu kolaylaştırmak ve over dokusunu maksimum oranda korumak amacıyla 3'lü tedavi uygulamaktayız: Pre-op 2-3 ay süreyle depo GnRH

analoğu enjeksiyonları yapmaktayız. İlk enjeksiyondan 1 ay sonra ultrason kontrolünde transvaginal endometrioma ponksiyonu yapılarak kist birkaç kez irriga ve aspire etmekteyiz.

Daha sonra laparoskopik olarak kistektomi yapmaktayız. Bu yaklaşımlar endometriomanın yaklaşık %50 oranında küçülmesini sağlayarak kistektomiye kolaylaştırmakta ve daha fazla over dokusunun korunmasını sağlamaktadır.

Dermoid kist: En sık görülen benign germ hücreli neoplazmdir. Dermoid kistler genellikle reproduktif çağda görülmektedir. Matür kistik teratomların %85'i 16-55 yaş arasında görülmekte olup tüm over neoplazmlarının %5-%25'ini oluşturmaktadır (4). Genellikle uniloküler, %8-%15'i oranında bilateral olarak bulunmaktadır. Malign transformasyon sıklığı %1-2.8 dir. Malign

Tablo 2: 1990-2000 arasında laparoskopik olarak opere edilen adneksiyal kitlelerin dağılımı görülmektedir (n=988). (Karaman ve ark.)

Patoloji	N	%
Seröz over kisti	283	% 28.6
Endometrioma	268	% 27.1
Hidrosalpenks	132	% 13
Dermoid kist	90	% 9.1
Paraovarian kist	70	% 7
Fonksiyonel kist (rüptür, torsiyon)	52	% 5.2
Musinöz over kisti	38	% 3.8
Overde fibrom + Brenner Tm	17	% 1.7
Tubo- overyan abse	16	% 1.6
Myom	10	% 1.0
Benign Granulosa hücreli Tm	1	% 0.1
Apendikte mukosel	1	% 0.1
Over Ca	10	% 1
Toplam	988	

transformasyon genellikle Rokitansky protuberansında başlamaktadır (4). Vücut

sıcaklığında kist içersindeki mayii sıvı haldedir. Dermoid kist olan hastaların büyük bir kısmı reproduktif çağda bulunduğundan yukarıda belirtilmiş olan prensipler uygulanarak over dokusunu korumak ve post-op adhezyon formasyonunu azaltmak için

Tablo 3: Adneksiyal kitlenin çapına göre malignite saptanma insidansı

	<5 cm	5-10 cm	>10cm	Toplam
Premenopozal	2/479 %0.4	1/302 %0.3	1/46 %2.2	4/827 %0.5
Postmenopozal	0/83 %0	3/54 %5.6	3/24 %7.2	6/161 %3.7
Toplam	2/562 %0.3	4/356 %1.1	4/70 %5.7	10/988 %1

mikro-cerrahi tekniklerine uyulmalıdır. Kimyasal veya granülomatöz peritonit riskini azaltmak için kist içeriği etrafa dökülmeden dikkatlice ponksiyone edilmelidir. Kist patlarsa veya içeriği etrafa dokülürse batın ve pelvis defalarca yıkanmalıdır. Nezhat ve arkadaşları dermoid kist rüptürü sonrası %0.2 oranında kimyasal peritonit geliştiğini bildirmişlerdir (20).

2. Şüpheli adneksiyal kitleler

Pek çok merkezde adneksiyal kitlelerde malignite şüphesinin olması laparoskopi için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Kendi deneyimimiz ve bu konuda yapılmış yayınlar bu görüşü desteklememektedir. Eğer aşağıdaki şartlar sağlanabiliyorsa şüpheli olduğu düşünülen olgularda laparoskopik yaklaşım uygulanabilir: Solid komponenti çıkartmak için büyük bir insizyona gerek duyulmayacaksa, klinik ve radyolojik olarak metastatik bir yayılım saptanmadıysa, laparoskopik cerrahın cerrahi evreleme konusunda yeterli deneyimi varsa, ve frozen section yapma olanağı varsa şüphe adneksiyal kitlelerde laparoskopik yaklaşım yapılabilir.

1990 ile 2000 tarihleri arasında 988 olgumuza benign adneksiyal kitle öntanısıyla laparoskopik cerrahi uygulandı (Tablo 2). Bu serimizde %1(10/988) oranında maligniteye rastlanmıştır. Hastanın pre-menopoz veya

post-menopozda oluşu, kist çapının 5 cm altında, 5-10 cm arasında veya 10 cm üzerinde olmasının malignite riskini belirlemede önemli olduğu görülmüştür (Tablo 3). Pre-menopozal dönemdeki kadında kist çapı 10 cm altında olduğunda sıklık %0.3-0.4 iken, 10 cm üzerinde olduğunda ise %2.2 olarak saptanmıştır. Post-menopozal dönemdeki kadında ise kist çapı 5 cm altında olan 83 olguda maligniteye rastlanmazken, 5-10 cm arasında malignite sıklığı %5.6, 10 cm üzerinde olduğunda %7.2 olarak saptanmıştır. Bu bulgular laparoskopik cerrahiye karar vermede kist çapının belirleyici olmaması gerektiğini düşündürmektedir. Preoperatif değerlendirmede malignite şüphesi taşımayan adneksiyal kistlerde kistin çapı laparoskopik cerrahi için kontrendikasyon oluşturmamalıdır.

Bildirilen serilerde şüpheli adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahi yapıldığı takdirde prognozun değişmediğini bildirmiştir (21-24). Şüpheli adneksiyal kitle için yapılan laparoskopik cerrahi'de malignite insidansı çeşitli yayınlarda %6-14 arasında bildirilmiştir. Canis ve arkadaşları, şüpheli ultrason bulguları nedeniyle onpere edilen hastalarda malignite insidansını %6 (15/230) olarak bulmuşlardır(22). Dottino ve arkadaşları, şüpheli adneksiyal kitle nedeniyle onkolojiye refere edilen hastalarda malignite insidansının %7 (11/160) olarak bildirmişlerdir (23). Childers ve arkadaşları ise şüpheli ultrasonografi bulguları ve yüksek CA 125 düzeyleri olan olgularda malignite insidansını %14 (19/138) olarak bildirmişlerdir (24). Bu üç yayındaki tüm vakalar dikkate alındığında malignite insidansı %8.5'tir(45/ 528). Bu sonuçlardan şüpheli adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahi yapıldığı takdirde yaklaşık % 90 oranında benign bir patoloji ile karşılaşıldığı anlaşılmaktadır.

Laparoskopik cerrahide adneksiyal kitleye aşağıdaki bulgular eşlik ediyorsa malignite akla gelmelidir (21-24):

- Asit
- Tümör kapsülünün rüptüre olması

- Over veya kist yüzeyinde tümör bulunması
- Yoğun adhezyon
- Malignite veya metastaz düşündürülen bulgular.

Laparoskopik cerrahi esnasında şüpheli bir alan tespit edildiği takdirde biyopsi alınmalıdır. Malignite saptanursa üç yol izlenebilir: 1. Cerrahin, cerrahi evreleme ve ileri düzey laparoskopik cerrahi deneyimi ve becerisi varsa operasyona laparoskopik olarak devam etmek, 2. Laparoskopi sonlandırılarak laparotomiye geçmek, 3. Operasyona son vererek jinekolojik onkolog bulunan bir merkezde cerrahi evreleme ve radikal cerrahi için operasyonu ileriki bir tarihe ertelemek. Eğer operasyona laparoskopik olarak devam edilecek ise cerrahi evreleme eksiksiz olarak yapılmalı, normalde laparotomide yapılması öngörülen tüm cerrahi işlemler yapılmalıdır. İntraoperatif olarak malignite atlandığı durumlarda hastaya kısa süre içinde cerrahi evreleme amacıyla laparoskopi veya laparotomi yapılmalıdır.

3. Adneksiyal malignitede laparoskopik cerrahi:

Malign adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahi 3 nedenle yapılmaktadır: tanısal, terapötik veya second-look laparoskopi (25-38). Malign adneksiyal kitlelerde laparoskopik cerrahinin yeri halen tartışmalıdır. Son yıllarda terapötik amaçlı olarak erken evre over kanserlerinde veya kemoterapi sonrası second-look amacıyla laparoskopi giderek daha sık uygulanmaktadır (29-32). Günümüzde over kanserlerinin cerrahi tedavisinde laparoskopik cerrahi dünyada belli sayıdaki merkezde laparotomiye alternatif olarak uygulanmaktadır. Özellikle son 10-15 yıl içerisinde jinekolojik kanserlerde laparoskopik cerrahi kullanımı giderek artmıştır. Laparoskopik cerrahide kullanılan enstrümanların geliştirilmesi ve jinekolojik onkologların bu konuda deneyim kazanmaları sonucu para-aortik lenfadenektomi gibi operasyonlar başarılı bir şekilde yapılabilmektedir (33-39).

Malign adneksiyal kitlelerin laparoskopik tedavisindeki en büyük çekinceler şunlardır:

- a. Yetersiz cerrahi evreleme ve sub-optimal cerrahi yapılacağı
- b. Malignitenin atlanabileceği
- c. Malign hücrelerin laparoskopik operasyon sırasında pelvis ve batin içerisine yayılabileceği
- d. Laparoskopik olarak yapılan kanser cerrahisi esnasında ciddi komplikasyonların yaşanabileceği bildirilmektedir.

Jinekolojik onkolojide yoğun olarak laparoskopik cerrahi uygulayan merkezlerde radikal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi başarılı bir şekilde yapılmaktadır. Laparoskopik olarak yapılan lenfa denektomi laparotomi ile yapılanla aynı olmalı, çıkartılan lenf nodu sayısı yeterli olmalıdır. Over kanseri ile ilgili yapılan kadavra ve klinik çalışmalarda çıkartılan pelvik ve paraaortik lenf nodu sayıları laparotomi ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar vermiştir(35-38). Bu merkezlerce bildirilen yayınlarda laparoskopik cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, bu konuda yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Önümüzdeki 5-10 yıl içerisinde hastaliksız süre, nüks ve sürvi oranlarını bildiren çalışmalar yayımlandıkça bu konu netlik kazanacaktır.

Intra-operatif kanser hücrelerinin yayılımını önlemek için her türlü tedbir alınmalıdır. Kistik adneksiyal kitlelerin rüptüre edilmeden çıkartılmasına özen gösterilmelidir. Gerektiğinde kist içeriğinin plastik torba içinde çevreye dökülmeden aspire edildikten sonra batin dışına çıkartılması uygundur. Kist içeriği çevreye döküldüğü takdirde pelvis ve batin hipotonik solüsyonla çok iyi bir şekilde yıkanmalıdır. Hipotonik solüsyon çevreye yayılan malign hücrelerin uzaklaştırılmasını sağlarken aynı zamanda malign hücrelerin şişerek parçalanmasına (lizis) yol açmaktadır. Intra-operatif kist rüptürü veya kist sıvısının batına yayılması malign hücrelerin batin içine yayılmasına yol açtığı ve prognozu olumsuz etkilediği

düşünülmektedir. Evre 1A -1B over kanserlerinde kist rüptürü sonucunda peritoneal yayılım evre 1C. kansere neden olabileceği iddia edilmiştir. Yapılan çalışmalarda intra-operatif kist rüptürünün prognozu olumsuz yönde etkilediğini bildiren çalışmaların yanında, herhangi bir fark olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (39-40). Genel olarak pre-operatif dönemde oluşmuş malign kist rüptürlerinin prognozu olumsuz etkilediği bilinmesine rağmen intra-operatif kist rüptürleri konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (41). Diğer bir konu ise trokar giriş yerlerinde tümör implantasyonunun oluşmasıdır. Trokar-site metastazı adı verilen bu durumun görülme sıklığı, parasentez veya laparotomi sonrası insizyon hattında tümör implantasyon sıklığı olan %1 civarındadır (42-44).

Sonuç

İyi bir pre-operatif değerlendirme, uygun hasta seçimi ve cerrahi kurallara uyulduğu takdirde adneksiyal kitlelerin laparoskopik olarak tedavisi güvenilir bir yaklaşımdır. Hem premenopozal, hem de postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitlelerin büyük bir çoğunluğu benign olduğundan, benign karakterdeki adneksiyal kitlelerde operasyon gerektiğinde laparoskopik yaklaşım ilk seçenek tedavi alternatifi olmalıdır. Şüpheli adneksiyal kitlelerde frozen section imkanı ve cerrahın cerrahi evreleme konusunda yeterli deneyimi varsa yine laparoskopik yaklaşım yapılabilir. Şüpheli adneksiyal kitlelerde malignite sıklığı % 10 dolayındadır. Malign adneksiyal kitle tanısı pre-operatif veya şüpheli adneksiyal kitlelerde intra-operatif olarak konulduğunda günümüzde birinci seçenek tedavi laparotomi olmakla beraber, bazı özelleşmiş merkezlerde laparoskopik cerrahi tanı, tedavi ve tedavinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yaklaşımının uzun dönem sonuçları henüz tam olarak bilinmemektedir. Laparoskopik yaklaşımla mevcut malignitenin atlanabilmesi ya da kanser hücrelerinin yayılabileceği konusunda tartışmalar mevcuttur. Ayrıca yapılan

cerrahinin yetersiz kalabileceği ve bunun da prognozu olumsuz yönde etkileyebileceği konusunda endişeler vardır. Sonuç olarak kontrollü, prospektif randomize çalışmaların sonuçları bildirildikçe bu konudaki belirsizlikler giderilecektir. Bir yeni tedavi modalitesinin, konvansiyonel tedavi yöntemlerine alternatif olabilmesi için en az bu tedaviler kadar başarılı olduğu gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1) Peterson HB, Hulka JF, Phillips JM. American Association of Gynecologic Laparoscopists: 1988 membership survey on operative laparoscopy. *J Reprod Med* 35; 587-9, 1990.
- 2) Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, Bengino B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 167; 790-6, 1992.
- 3) Mage G, Canis M, Manhes H, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal cystic masses. *J Gynecol Surg* 6; 71-9: 1990.
- 4) DiSaia PJ, Creasman WT. The adnexal mass and early ovarian cancer. In: *Clinical gynecologic oncology*. DiSaia PJ, Creasman WT, editors. 3rd ed. St. Louis: Mosby, 292-324, 1989.
- 5) Di-Xia C, Schwartz PE, Xinguo L, Zhan Y. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 72; 23-7, 1988.
- 6) Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 72; 659-64, 1988.
- 7) Moyle JW, Rochester D, Sider L, Shrock K, Krause P. Sonography of ovarian tumors: predictability of tumor type. *AJR* 141; 985-91, 1983.
- 8) Herrmann UJ Jr, Locher GW, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 69; 777-81, 1987.
- 9) Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 78; 70-6, 1991.
- 10) Kurjak A, Schulman H, Sosic A, Zalud I, Shalan H. Transvaginal ultrasound, color flow, and Doppler wave form of the postmenopausal adnexal mass. *Obstet Gynecol* 80; 917-21, 1992.
- 11) Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC, Stanhope CR, Mortel R, Berek JS, Bast RC Jr, Ritts RE. Preoperative evaluation of serum CA 125 Levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses : discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*. 159; 341- 46, 1998.
- 12) Mecke H, Lehmann-Willenbrock E, Ibrahim M, Semm K. Pelviscopic treatment of ovarian cysts in premenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 34; 36-42, 1992.
- 13) Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Mannes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masse: a 12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 83; 707-712, 1994.
- 14) Nezhat F, Nezhat C, Welander CE, Bengino B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 167; 790-6, 1992.
- 15) Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril*. 61; 1034-8, 1994.
- 16) Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 37; 771-6, 1992.
- 17) Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 62; 63-6, 1994.
- 18) Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian

endometriomas. *Hum Reprod* 11; 641-6, 1996.

19) Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril*. 72; 322-4, 1999.

20) Nezhat CR, Kalyoncu S, Nezhat CH, Johnson E, Berlanda N, Nezhat F. Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts: ten years' experience. *JLS* 3; 179-84, 1999.

21) Nezhat F, Nezhat C., Welander C.E. and Benigno B. Four ovarian cancers diagnosed during laparoscopic management of 1011 women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 167; 790-6, 1992.

22) Canis M, Mage G, Pouly JL, Wattiez A, Mannes H, Bruhat MA. Laparoscopic diagnosis of adnexal cystic masse: a 12-year experience with long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 83; 707-12, 1994.

23) Dottino P, Levine D, Ripley D, Cohen CJ. Laparoscopic management of adnexal masses in premenopausal and postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 93; 223-8, 1999.

24) Childers JM, Nasser A, Surwit EA. Laparoscopic management of suspicious adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 175; 1451-7, 1996.

25) Childers JM, Lang J, Surwit EA, Hatch KD. Laparoscopic surgical staging of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 59; 25-33, 1995.

26) Canis M, Botchorishvili R, Wattiez A, Pouly JL, Mage G, Manhes H, Bruhat MA. Cancer and laparoscopy, experimental studies: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 91; 1-9, 2000.

27) Chu K, Chen F, Chang S. Laparoscopic surgical procedures for early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 58; 301-6, 1995.

28) Kadar N. Laparoscopic management of gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9; 247-55, 1997.

29) Parker W. Management of adnexal masses by operative laparoscopy. Selection criteria. *J Repeod Med* 37; 603-6. 1992.

30) Berek JS, Griffiths CT, Leventhal JM. Laparoscopy for second-look evaluation in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 58; 192-8,

1981.

31) Piver MS, Lele SB, Barlow JJ, Gamarra M. Second-look laparoscopy prior to proposed second-look laparotomy. *Obstet Gynecol* 55; 571-3, 1980.

32) Abu-Rustum NR, Barakat RR, Siegel PL, Venkatraman E, Curtin JP, Hoskins WJ. Second-look operation for epithelial ovarian cancer: Laparoscopy or laparotomy? *Obstet Gynecol* 88; 549-53, 1996.

33) Possover M, Krause N, Plaul K, Kuhne-Heid R, Schneider A. Laparoscopic para-aortic and pelvic lymphadenectomy: experience with 150 patients and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 71; 19-28, 1998.

34) Childers M. Laparoscopic para-aortic lymph node sampling. *Operative Techniques Gynecol Surg* 2; 163-70, 1997.

35) Fowler JM, Carter JR, Carlson JW, Maslonkowski R, Byers LJ, Carson LF, Twiggs LB. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 47; 38-43, 1992.

36) Childers JM, Hatch KD, Tran AN, Surwit EA. Laparoscopic para-aortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol* 82; 741-7, 1993.

37) Querleu D, LeBlanc E. Laparoscopic infrarenal paraaortic lymph node dissection for restaging of carcinoma of the ovary or fallopian tube. *Cancer* 73; 1467-71, 1994.

38) Dottino PR, Tobias DH, Beddoe A, Golden AL, Cohen CJ. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 73; 383-388, 1999.

39) Sevelde P, Dittrich C, Salzer H. Prognostic value of the rupture of the capsule in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 35; 321-2, 1989.

40) Dembo AJ, Balogh JM. Advances in radiotherapy in the gynecologic malignancies. *Semin Surg Oncol*. 6; 323-7, 1990.

41) Sjoval K, Nilsson B, Einhorn N. Different types of rupture of the tumor capsule and impact on survival in early ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 4; 333-6, 1994.

42) Wang PH, Yen MS, Yuan CC, Chao KC,

Ng HT, Lee WL, Chao HT. Port site metastasis after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: possible mechanisms and prevention. *Gynecol Oncol* 66; 151-5, 1997.

43) Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 26; :571-2, 1983.

44) Kruitwagen RF, Swinkels BM, Keyser KG, Doesburg WH, Schijf CP. Incidence and effect on survival of abdominal wall metastases at trocar or puncture sites following laparoscopy or paracentesis in women with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 60; 233-7, 1996.

EPİTELİYAL OVER KANSERİ

Prof.Dr.Ali Ayhan, Dr.Ahmet Başaran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

Jinekolojik Onkoloji Ünitesi, Ankara

Epidemioloji ve Risk Faktörleri

İnsidans

İleri evre jinekolojik kanserler içinde en sık görüleni over kanseridir, çoğu asemptomatik olduğu için ancak ileri evrede yakalanabilirler, bu vakaların 2/3'ünü oluşturur. Over kanseri en yüksek vaka-fatalite (ölüm) oranına sahip jinekolojik kanserdir, yani "jinekolojik kanserlerden ölümün en sık sebebi over kanseridir". Hastaların 5 yıllık sağ kalımı %50'nin altındadır ve eldeki tedavilerle ne yapılırsa yapılsın şu anda bunun üzerini elde etmek imkansızdır.¹

Bütün kanser bölgeleri karşılaştırıldığında 30-54 yaşları arasında her ırk/etnik grup için kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek kanser insidans oranları olduğu görülür. Bunun sebeplerinden biri de meme ve genital sistem kanserlerinin bu yaş grubunda daha sık görülmesidir. 2001 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerinde çıkarımla elde edilen 2002 tahmini verilerine göre over kanseri 23,400 yeni vaka ve 13,900 ölüme sebep olacaktır. (Bkz tablo 1) Kadınlarda ölüm sebepleri arasında over kanseri beşinci sırada yer alır. Batı dünyasında jinekolojik malignitelere ölümün en sık sebebi over kanseridir, tüm diğer genital kanserler birleştirildiğinde dahi over kanserinden ölen kadınlar daha fazladır. Birleşik devletlerde yaşayan kadınlar göz önüne alındığında tüm bölgeler arasında 5.sırada yer alır, genital kanserler arasında ikinci en sık görüleni over kanseridir.² SEER verilerinde yaşa göre düzeltilmiş insidans oranlarına bakıldığında en yüksek over kanseri insidansı Amerika yerlilerinde (American Indian Women) görülür, sonra sırasıyla beyazlar, Vietnamlılar, Hispanikler, ve Hawaii'li kadınlar gelir. En düşük insidans ise Koreli ve Çinli kadınlarda görülür. Over kanseri insidansı 70 ve üzeri yaşlarda en yük-

sektir. Over kanseri 40 yaşından önce nadirdir, sonrasında hızla yükselir ve 65-75 yaşları arasında insidansı tepe yapar. 2 Over kanserlerinin %1'inden azı 20 yaşından önce görülür ve bunların 2/3'ü germ hücreli tümörlerdir.³ Fakat 55 yaşından sonraki kadınlarda artış yavaştır. Bu yavaş artış oranı postmenopozal overin endojen ve eksojen karsinojenlere daha az duyarlı olduğunu düşündürür. Bu davranışın olası açıklamaları:

- Histerektomi (bu grup risk altında değildir fakat toplumun çok az bir kısmını oluşturur ve farkı açıklamaz)
- Kişisel nitelikler ve çevresel faktörlere maruziyet
- Premenopozal ve postmenopozal over kanserleri farklı özelliktedir.
- Postmenopozal over epiteli daha az hassas olabilir

Tablo 1: 2002 Birleşik devletler tahmini verileri

	Tahmini vakalar	Tahmini ölümler
Toplam değerler	81,400	26,200
Cervix (uterus)	13,000	4,100
Endometrium (uterus)	39,300	6,600
Over	23,400	13,900
Vulva	3,800	800
Vajen ve diğer genital organlar	2,000	800

(Cancer Facts & Figures – 2001, American Cancer Society (ACS), Atlanta, Georgia, 2001)

Genel olarak over kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık olarak görülür.⁴ Over kanseri insidansı değişik uluslar arasında farklılık göstermesine rağmen kuzey Amerika ve kuzey Avrupa'da daha yüksek oranlarda görülür.⁵ Over kanseri insidansı Avrupa, Amerika ve İsrail'de en yüksek iken, Japonya ve gelişmekte olan ülkelerde en düşük oranlar izlenir. Son 3 dekatta over kanseri insidansı yüksek risk bölgelerinde stabil seyretmiştir, fakat düşük riskli ülkelerde ise bir yükselme trendi izlenmektedir.² Daha önceki dönemlerde yüksek sosyoekonomik düzeyi olanlar-

da over kanseri daha sık görülmesine rağmen son dekadlarda bu etki ortadan kalkmış gibi görünmektedir.⁶

Tablo 2: Jeografik bölgelere göre over kanseri tahmini insidansları

Bölge	Vaka sayısı/100,000/yıl
North America	16
Central America	4
South America	6
Northern Africa	3
Southern Africa	4
Western Africa	3
Northern Europe	19
Southern Europe	11
Western Europe	18
Eastern Europe	14
Former Soviet Union	10
Southern Asia	3
Eastern Asia (China)	5
Eastern Asia (Japan)	6
Australia/New Zealand	1

(World Cancer Research fund 1997)

Tedavideki yeni gelişmelere rağmen beş yıllık ortalama sağ kalım halen düşüktür (%39). Over tümörlerinin %70'ten fazlası bölgesel ve uzak yayılım meydana geldiğinde tanı konulabilir, bu yüzden sağ kalım oranları stabil kalmıştır. Over kanseri mortalitesi ırk ve etnik gruplara göre farklılık gösterir, yaşa göre düzeltilmiş mortalite hızı beyaz kadınlarda en yüksektir, sonrasında Hawii'li kadınlar ve zenci kadınlar gelir.²

Tablo 3: Over kanseri riskini etkileyen faktörler

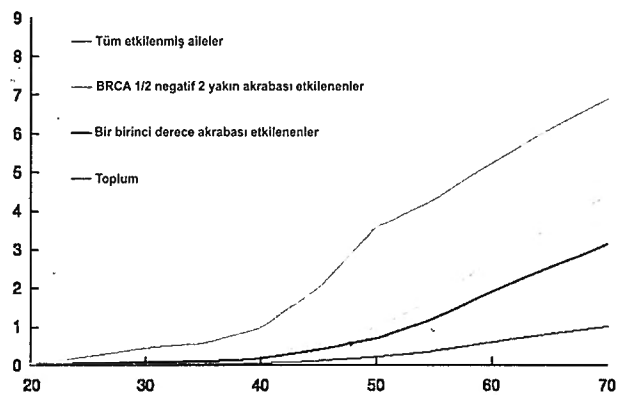
Artıran faktörler	Koruyucu faktörler
Yaş	Laktasyon
Aile hikayesi	Multiparite
BRCA1-2 mutasyonu	Oral kontraseptif kullanımı
Lynch sendromu	Histektomi
İnfertilite	Tüp ligasyonu
Nulliparite	Fenretinid ¹⁰
Geç menopoz	Kombine oral kontraseptifler ¹¹
Erken menarş	
Enfeksiyöz faktörler (en sık suçlanan viral ajan kabakulak virüsüdür)	NSAİD'ler (parasetamol ve asetaminofen) ¹²
Kan grubu A olanlarda daha sık görülür	
Servikal polip, safra kesesi hastalığı ⁷	
Uzun boy ⁸	
Düşük alfa-L-fukozidaz ⁹	
Asbestos ve talk	

Risk faktörleri

Aile hikayesi

Over kanserlerinin büyük bir kısmı sporadiktir. Vakaların %10 kadarında herediter bir faktör olduğu düşünülür ve over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü aile hikayesidir.¹³ Yaklaşık olarak over kanseri hastalarının %7'sinde aile hikayesi pozitifdir ve bunların yaklaşık %3-9 kadarı yakın geleceğinde bir herediter kanser sendromu belirti verecektir. Aile kanser sendromlarıyla direk genetik bağlantısı olan kadınlarda ha yatları boyunca over kanseri gelişme riski %50'ye kadar ulaşır.¹⁴ Fakat pozitif aile hikayesi olan kadınların büyük bir kısmında bu sendromların hiçbiri görülmez. Over kanseri riski etkilenen birinci ve ikinci derece akrabaların sayısına (hem maternal hem de paternal) ve bunların tanı anındaki yaşına bağlıdır. 3 Bir veya iki etkilenmiş akrabası olanlarda yaşam boyu over kanseri riski %1.6'dan (bazal değer) %5-7'ye yükselir.¹⁴ Over kanseri aile hikayesi riski 3.6 kat artırır. 9 Ailede meme kanseri hikayesi olanlarda da risk artar, fakat bu durum endometrial kanser için geçerli değildir.¹⁵ Risk faktörlerine göre kümülatif risk aşağıdaki resim de verilmiştir.

Figure 1: Over kanseri yaşa göre kümülatif riskleri¹⁶



Herediter over kanserine yatkınlık bulunan en az iki ayrı grup vardır, ve aile ağacı incelemelerinde kalıtımın değişken penetranslı otozomal dominant olduğu görül müştür:

- BRCA-1 (17q) ve BRCA-2 (13q) mutasyonları (bu grup site-specific over kanseri ve meme-over kanseri sendromlarını içerir)
- Herediter non-polipozis kolorektal kanser

(HNPCC) sendromu (Lynch II sendromu) Herediter over kanseri farklı olarak da sınıflandırılabilir: 1) Meme-over kanser sendromları 2) Kolorektal ve endometrium kanseriyle beraber olan over kanserleri 3) Site-specific over kanseri. Klinik tabanlı çalışmalarda germ hücresi BRCA-1 mutasyonu over kanseri hastalarında %4.6 oranında görülür.^{17 18} Fakat seçilmemiş over kanseri hastalarında %8-10 civarında mutasyon oranları da bildirilmiştir. Herediter over kanserinin büyük bir kısmı BRCA mutasyonlarına bağlı olarak gelişir.³ BRCA-1 mutasyonu taşıyıcısı olanlarda ortalama tanı yaşı 47 iken mutasyon taşıyıcısı olmayanlarda ortalama tanı yaşı 57'dir.¹⁷ Bir veya iki birinci derece akrabasında over kanseri olan bir kadının meme kanseri olma ihtimali yaklaşık olarak %13 ile %33 arasındadır. Eğer bir birinci derece akrabası over kanseri (meme kanseri tanısı 30'lu yaşlarda konmuş ise) olan bir kadının 79 yaşına kadar meme kanseri tanısı alma ihtimali %40 civarındadır. Bu hastanın akrabasındaki meme kanseri tanı yaşı ilerledikçe risk azalır.¹⁹ Ailesinde 3 veya daha fazla over kanseri olanlarda tanı daha erken yaşta konulur, bu duruma **anticipation** denir.²⁰

Asbestos ve talk

Epidemiolojik çalışmalar kadın asbestos işçilerinde ve erkek işçilerin evlerinde yaşayanlarda epitelial over kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Asbestos'un Chrysotile ve Crocidolite alt tipleri çevresel ve mesleki maruziyet ile ilişkilidir. Asbestos genellikle ferruginöz cisimler oluşturur, non-asbestos ferruginöz cisimler ise genellikle talk üzerinde oluşur. Heller ve arkadaşları over dokusunda asbestos liflerinin yoğunluğunu elektron mikroskopisiyle araştırmışlardır. Asbestos işçilerinin eşlerinde belirgin asbestos lif yoğunluğu %69 oranında saptanırken, böyle bir hikayesi olmayanlarda %35 olarak bulunmuştur.²¹ Asbestos primer gonadal mesotelioma ile de asosiyedir. Tunika vaginalis ve overlerin primer mesotelioması, mesotelioma ölümlerinin %0.09 ile %0.03'ünü oluşturur.²²

Periton sekonder müllerian epitelin benign

veya malign değişiminin olduğu bir matriks ortamıdır. Endometriosis, endosalpingiosis (tubal tip epitel ile döşeli), ve endoservikozis benign peritoneal neoplazilerdir, karşılık gelen malign benzeri endometrioid, seröz ve müsinöz karsinomlardır. Bunlar genellikle overde görülür. Talk veya belkide asbestos maruziyeti bu değişikliklere yol açabilir. Talk maruziyeti infant döneminde pudralama ile gerçekleşir ve sekonder müllerian sistemin benign veya malign değişimlerinde majör başlatıcı faktör olabilir.²³ Fakat bu ilişkiyi ispatlamak çok zordur, çünkü açık bir doz-yanıt ilişkisi yoktur.^{24, 25}

Diyet

Over kanseri ve diyet risk faktörleri arasındaki ilişki şüphelidir, fakat bazı çalışmalar diyetteki yağ, laktoz ve kolesterol içeriği ile artmış, yeşil-sarı sebze alımı ile azalmış risk bildirmektedir. (bkz tablo 4) Kushi ve arkadaşlarına göre laktoz ve kolesterol riski orta derecede artırmaktadır. Ayrıca aşırı yumurta tüketimi de over kanseri riskini artırır. Diyette yeşil lifli sebze alımı azalmış over kanseri ile yakından ilişkilidir.²⁶ Over kanseri olan kadınların daha sık olarak et, salam, tere yağı ve benzeri yüksek yağ içeriği olan besinleri tükettiği bildirilmiştir. Aksine balık, yeşil sebze, havuç, kepekli ekmek tüketimi over kanseri hastalarında daha nadirdir.^{27, 28} Rölatif olarak fazla alkol alımı (günde 40g ve daha fazla alındığında) epitelial over kanseri riskinde hafif bir artışa yol açabilir (Kadınlarda alkol alımı daha çok şarap şeklinde gerçekleşir).²⁹ Diğer bazı çalışmalarda ise alkol, sigara, kahve, çay tüketimi, diyetdeki total protein, vitamin C arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır. La Vecchia et al'e göre kahve içen kadınlarla hiç içmeyen kadınlar karşılaştırıldığında, kahve içenlerde riskin arttığı görülmüştür. Byers ve arkadaşlarının çalışma sında ise 30-49 yaş arasında lif içeriği ve vitamin A içeriği düşük diyetle beslenen kadınlarda over kanseri riskinde artış saptanmıştır. Regresyon analizleri A vitamininin 30-49 yaş arasında bağımsız olarak koruyucu olduğunu göstermiştir.³⁰ Başka bir çalışmada ise karotenoid

ler en yüksek koruyucu etkiyi gösterirken retinal- diyetteki total A vitamini over kanseri riski ile ilişkisiz olarak bulunmuştur.³¹ Bu bilgiler ışığında anti-oksidan vitamin (vitamin A, vitamin C, vitamin E, beta-carotene) kullanımı over kanseri riskinde azalmaya yol açabilir fakat bu durum ispatlanamamıştır.³² Galaktoz ve metabolizmasının bozukluklarında over kanseri riskinde değişikliklere yol açabilir.³³

Tablo 4: Diyet risk faktörleri

Riski artıran faktörler	Riski azaltan faktörler
Hayvan katnaklı yağ	Yeşil sebzeler, meyve alımı
Et, salam, yumurta, tereyağı...	Vitamin A
Alkol	Karotenoidler
Kahve, Çay	(lutein/zeaxanthin, alpha-carotene, beta-carotene)
Sigara	Vitamin C
Laktose, glukoz	İspanak, havuç, yağsız süt,
Kolesterol	karaciğer
Yüksek protein içeriği	Balık
	Kepekli ekmek tüketimi

İnfertilite ilaçları

Fathalla hipotezine göre over kanseri riski total ovülasyon süresiyle beraber artar. Gençlerde ovülasyonun devam ettiği yılların artmasıyla beraber invaziv epitelial over kanseri riski de artar. 55 yaş altındaki kadınlarda 35 veya daha fazla ovülasyon yılı var ise over kanseri riski 25 ve daha az ovülasyon yılı olanlara göre 3 kat daha fazladır. Bu durum nulliparlarda ve ilaç kullanmamış infertil kadınlarda artmış malignite riskini açıklayabilir.³⁴ Düşük parite ve infertilite iyi bilinen over kanseri risk faktörlerindedir ve ovülasyon indüksiyonunun etkisinden ayırmak son derece güçtür. Fakat yapılan yeni çalışmalar infertilitenin bağımsız bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.³⁵ ³⁶ İnfertilite bir çok jinekolojik kanser için risk faktörü olarak öne sürülmüştür. İnfertil kadınlar arasında anovülasyon ve PCOS (polikistik over sendromu) olanlarda kanser riski artar. Antropometrik ölçümler, endojen hormon ve büyüme faktörü düzeyleri gibi klinik ve laboratuvar verileri infertiliteye bağımlı tümör oluşumu ve ilerlemesini açıklayabilir.³⁷ Over kanseri riski PCOS'li kadınlarda 2.5 kat daha artar (Schildkraut et

al). Bu ilişki hiç oral kontraseptif kullanmamış olanlarda daha güçlüdür. PCOS'li hastalarda artmış riskin sebebi anormal hormonal çevredir (gonadotropin hipoteziyle uyumlu yönü), fakat bu kadınlarda anovülasyon görülür (incessant ovulation hypothesis ile uyumlu değildir). PCOS artmış LH/FSH oranı, artmış androjen üretimi ve estrojen salınımının anormallikleri ile karakterizedir. Şişman PCOS hastalarında androjenin periferde estrojenlere dönüşümünden dolayı endometrium kanseri riski artar. Fakat over kanseri riski obez olamayan PCOS hastalarında artar ki bu durum gonadotropin hipoteziyle uyumludur.³⁸

Yakın zamanda infertilite tedavisi ile ilişkili olarak bildirilen over kanseri vakaları fertilitte ilaçlarının over kanseri gelişiminde olası bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Şu anda literatürde epidemiolojik ve vaka raporlarından elde edilen bilgilere göre ilaçların direk bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Daha önce de belirtildiği gibi infertilite hastalarında over kanserine zaten bir eğilim söz konusudur ve fertilitte ilaçlarının rolü aydınlık kazanmamıştır.³⁹ 40 yaş altındaki infertil kadınlarda over kanseri prevalansı planlanmış mikrocerrahi sırasında yaklaşık olarak 95 hastada bir olarak bulunmuştur. Bu prevalans 40 altındaki diğer kadınlardan daha yüksektir.⁴⁰ Modan et al 1964-1974 arasında tedavi gören 2496 infertil kadında yaptığı kohort çalışmasında 143 kanser vakası saptamıştır, 1991 yılında beklenen normal ise 116.1 ile karşılaştırılmıştır. Bölgeye göre spesifik analiz yapıldığında beklenen 7.2 over kanserine karşın 12 vaka, beklenen 4.3 endometrium kanserine karşın 21 vaka, beklenen 46.6 meme kanserine vakasına karşın 59 vaka karşılık gelmiştir. Normal estrojen üretimine karşın yetersiz progesteron üretimi olan hastalarda endometrium kanseri belirgin olarak fazla görülmüştür. Hasta grupları arasında over kanseri açısından fark görülmemiştir, endometrium kanseri açısından fark olmasına rağmen bu fark anlamlı değildir. Fertilitte ilaçları ile tedavi over kanseri riskini

artırmıyor gibi görünse de rolü tamamen ekarte edilemez.⁴¹ İnfertilite nullipar kadın larda kanser riskini artırsada multipar kadınlarda geçici fertilitate problemleri riski artırmaz. Fertilitate ilaçlarının bağımsız etkisini araştırmak ve belirlemek kolay değildir ve halen çözülememiş bir problemdir.^{42, 43, 34}

HRT ve over kanseri

Menopoz için yapılan hormon replasman tedavisi (HRT) ve over kanseri arasındaki ilişki birçok çalışmada belirtilmiştir fakat halen tartışmalı bir konudur ve HRT'nin faydalı etkileri göz ardı edilmemelidir. (kemik kaybında ve osteoporoz kırıklarda %40-50 azalma, kolon kanseri riskinde azalma; fakat WHI (womens' health initiative) gibi yapılan çalışmalarda HRT'nin ve koroner arter hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir; HRT ayrıca pulmoner emboli ve meme kanseri riskini de artırır [Grodstein et al, NEJM]). HRT pituitar gonadotropinlerin sekresyonunu azaltarak overi bu hormonların etkisinde teorik olarak korur ve over kanseri oluşumunu engelleyebilir (gonadotropin hipotezi). Fakat over kanseri hücreleri aynı zamanda seks hormonları içinde reseptörler içerir, bunlar tümör gelişimi ve progresyonuna sebep olabilir. Epidemiyolojik çalışmaların verileri tutarlıdır. Hafif bir over kanseri riskinde artış birçok çalışmada bildirilmiştir. Rodriguez ve ark.nın çalışmasında estrojen kullanımı hikayesi ile rölatif risk 1.15 iken 11 yıldan uzun süreli kullanımda risk 1.71 olur; yanıt-süre ilişkisi vardır. Önceki çalışmalarda HRT ile endometrioid tümörler daha yakından ilişkili olarak bulunmuştur, ama sonraki çalışmaların hepsi bunu doğrulamamıştır. Fakat Pudrie ve Whittemore ve ark.nın çalışmaları risk sırasıyla 0.9 (hastane tabanlı) ve 1.1 (toplum tabanlı) bulunmuştur. Eldeki verilere göre şüpheli de olsa hafif bir ilişki olabileceği unutulmamalıdır. HRT kullanımı mında epitelyal over kanseri riskindeki artış daha çok 5-10 yıl ve üzeri kullanımda geçerli gibi görünmektedir. Süre-yanıt ilişkisi estrojenlerin burada "promoter" olarak görev yaptığını gösterir.^{44, 45}

Histerektomize olmayan kadınlarda tek başına estrojen (HRT) endometrium kanseri

riskini 9 kat artırır, bu etki beraberinde progesteron kullanılarak azaltılır. Ayrıca 5 yıl ve üzeri kullanımda HRT meme kanseri riskinde %40-50 oranında artışa yol açar.^{44, 45}

Etiyoloji ve Patogenez

Fathalla'nın sürekli ovülasyon teorisi (incessant ovulation theory)

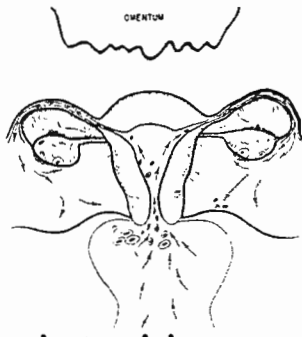
1971'in temmuz ayında Fathalla ovülasyon sırasında over yüzey epitelinin etkilenmesi ve over tümörü gelişimi arasında ilişki olabileceğini öne sürmüştür. İnsanlardan farklı olarak diğer memelilerde over kanseri çok nadirdir (bu memelilerde ovülasyon sadece döllenme döneminde görülür). Sık yumurta üretimi olan evcil kümes hayvanlarında overin adenokarsinomu tüm vücutta görülen en sık epitelyal tümördür. Ovülasyon over yüzey epiteline sürekli travmalara yol açar. Sonuç olarak memelilerde over yüzey epiteli proliferasyona uğrayarak kripter ve papillalar oluşturur, bu değişikliklerin en belirgin olduğu dönem ovülasyondan hemen sonradır. Ovülasyon yokluğu, puberte öncesinde ve gonadal disgenetik hastalarda epitelyal over neoplazileri çok nadir olarak görülür.⁴⁶ Her ovülasyonla meydana gelen repetitif travma over kanseri ile sonuçlanabilecek spontan mutasyonlara yol açabilir. Sonuç olarak ovülasyon siklus sayısı arttıkça over kanseri riski artar. Fathalla'nın ovülasyon teorisini destekleyen faktörler arasında düşük parite, geç menopoz, erken menarş ile over kanserinin riski artması; gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalması yer alır.³ Ovülasyonu suprese eden faktörler over kanseri riskini azaltır, fakat sürekli devam eden ovülasyon riski artırır. Over yüzey epitelinin over içinde kalmasının kistadenomların ve kistadenokarsinomların gelişiminde bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Yüzeyden ayrı inklüzyon kistlerinin oluşması (coelomic epithelial inclusion cyst) sonrasında proliferasyon, diferansiyasyon, ve metaplazi gibi olaylar sonucunda malign dönüşüm meydana gelebilir.⁴⁷ Over yüzey epiteli mezoteliumun bir parçasıdır, karsinogenez sırasında fallop tüpü, endoserviks, endometrium, gebelik sırasındaki

endometrial bezler ve urotelioma benzer özellikleri kazanır. Epitelin şekli ve karakteristik özellikleri E-cadherin (hücreler arası adhezyon molekülü) ekspresyonu ile koreledir.⁴⁸ Overde diğer patolojilerle ilişkili olarak düz kas metaplazisi gibi değişik metaplazi tipleri de görülebilir.⁴⁹ Daha önce de belirtildiği gibi endometriosis, endosalpigiosis (tubal tip epitel varlığı), endoservikosis (kolumnar müköz epitel varlığı) benign değişiklikler olmasına rağmen malign lezyonlara zemin hazırlayabilirler.²³ Endosalpigiosis, endoservikozis ve endometriosis değişik bölgelerde birlikte görülebilirler. Bu lezyonların kombinasyonu veya kendilerinin mesane ve üretra gibi beklenilmeyen yerlerde olmasına "müllerianosis" denir, lenf nodlarında dahi görülebilir.^{50, 51, 52} Batt ve bazı diğer yazarlar müllerianosis'in endometriosisin farklı bir formu olduğunu düşünmektedirler.⁵³

Pelvik kontaminasyon teorisi

Epidemiolojik çalışmalara göre asbestos ve talk (en çok çalışılmış olanlar) gibi over kanseri ile ilişkili birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu çevresel faktörler overlere asendan bir yolla ulaşırlar (vajen-serviks-uterus-fallop tüpleri). Asbestos varlığı kadın asbest işçilerinde ve erkek işçilerin eşlerinde gösterilmiştir.²¹ Bunlar over yüzey epitelinde ve diğer mezotelde histopatolojik değişikliklere yol açabilir. Asbestos ve talk maruziyeti sonucu over kanseri riskinin artması, tüp ligasyonu ve histerektomi ile riskin azalması bu hipotezi destekler.³ (Bkz şekil 1)

Şekil 1: Pelvik kontaminasyonda asendan yol 54

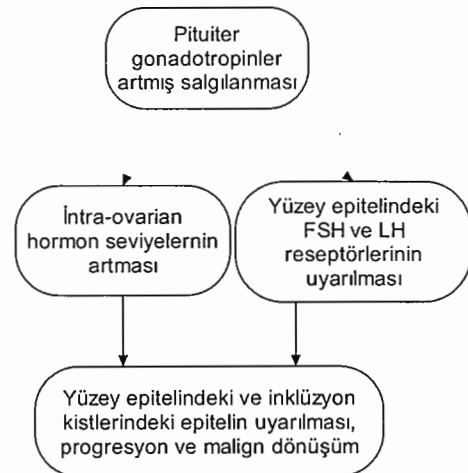


Gonadotropin teorisi

Fathalla'nın sürekli, ovülasyon teorisi hipovülasyon veya anovülasyon görülen infertilite hastalarındaki over kanseri riski artışını

açıklayamaz. Bu hipoteze göre aşırı artmış gonadotropin seviyeleri intra-ovarian hormon seviyelerinde artışa yol açar, sonrasında proliferasyon ve malign dönüşüm meydana gelir. Yüzey epitelinin entrapmanı ve inklüzyon kisti oluşumundan sonra gelişen proliferasyon-metaplazi-progresyon estrojen ve estrojen prekürsörlerine bağlı olabilir. Feedback inhibisyonun bozulduğu ve gonadotropin seviyelerinin arttığı durumlarda over stroması uyarılır ve sonucunda epitelin üzerinde etki yaratan steroid üretimi meydana gelir. Fakat ilginç olarak Helzlsouer ve ark.nın çalışmasında artmış kanser riski düşük gonadotropin düzeyleri, veya yüksek androjen (androstenedion, DHEA) seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur; bu teoriye aykırıdır.⁵⁵ Normal over yüzey epiteli FSH ve LH reseptörlerini eksprese eder ve bunlar epitelin proliferasyonu ve büyümesini regüle edebilir; bu reseptörlerin uyarılması epitelial over kanseri gelişiminde ve progresyonunda rol alabilir.⁵⁶ (Bkz şekil 2)

Şekil 2: Gonadotropin hipotezi



Over kanserinde profilaksi

Over kanseri halen jinekolojik kanserlerden ölümün en sık sebebidir. Etkisi olabilecek tarama metodları ise ultrason, fizik muayene ve CA-125 ölçümü ile sınırlıdır. Bu yüzden over kanserinin gelişiminden önce önlenmesi önem kazanır. Günümüzde pratikte bu amaçla kullanılacak etkili iki yöntem vardır: 1) Profilaktik ooforektomi 2) Oral kontraseptif kullanımı. Ayrıca günümüzde kanserlerin önlenmesi için aşular da geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Profilaktik ooforektomi

Profilaktik ooforektominin rolü halen tartışmalı bir konudur. Fakat yüksek riskli hastalardaki değeri göz ardı edilemez. Ama yüzde yüz bir koruma sağlamak profilaktik ooforektomi ile mümkün değildir, çünkü peritoneal yüzeyleylerden seröz adenokarsinom gelişimi bu hastalarda görülebilir. Profilaksi için salpingo-ooforektomi tercih edilmelidir, çünkü remnantlarda da kanser gelişme riski vardır. Profilaktik ooforektomi üç kategoride yapılabilir:

-Profilaksi amaçlı

-Jinekolojik cerrahi sırasında (başka bir amaçla yapılan)

- andomino-pelvik diğer cerrahiler sırasında Profilaksi amaçlı

Hastada over kanseri risk faktörleri vardır. Over kanserinin yaş dışında en güçlü risk faktörü aile hikayesidir. Aile hikayesi varlığı hastalığın riskini 3.6 kat artırır. 9 Birinci derece bir akrabasında over kanseri olan bir kadında rölatif risk 4.31'dir, ikinci derece akrabası etkilenen kadında risk 2.12'dir, üçüncü derece akrabası etkilenmiş bir kadında ise risk 1.48'dir.⁵⁷ Birleşik Devletler'de ve batı Avrupa'da BRCA-1 mutasyonu taşıyıcılığı 1/800, BRCA-2 ise 1/1600 civarındadır. 58 BRCA1 veya BRCA2 mutasyonu olan meme kanseri hastalarında over kanseri 10 kat daha fazladır. Hereditör over kanserinde ortalama yaş 52'dir (HNPCC sendromunda 45'tir). Bu hastalarda ooforektomi 40 yaşına kadar ertelenebilir. Bu süre zarfında da hasta ailesini tamamlamış olur. 59 NIH (National institutes of health) bu hastalarda ooforektomiyi çocuk sahibi olma tamamlandıktan sonra veya 35 yaşında yapılmasını önermektedir.¹⁶

Meme kanseri hastalarında bazı ooforektomi endikasyonları vardır:

-Semptom olmayan yüksek riskli hastalarda ooforektomi

-Metastatik meme kanseri nedeniyle tedavi amaçlı ooforektomi

- Adneksial veya pelvik kitle olan hastalarda ooforektomi (bu hastalarda yeni bir tubal veya over kaynaklı tümör olma olasılığı

metastatik meme kanserinden 3 kat daha fazladır).⁶⁰

Tablo 5: Hayat boyu over kanseri gelişme riski

Risk faktörü	Hayat boyu risk
Aile hikayesi yoksa	%1,7
Ovarian kanserli 1. derece akraba	3,5-7%
Ovarian kanserli iki 1. derece akraba	15%
Meme kanserli iki 1. derece akraba	3,5-7%
Kendise meme kanseri	3,5%
BRCA germ-line mutasyon taşıyıcısı	16-27%
Hereditör nonpoliposis kolorektal kanser	3,5-5%

Bu bilgiler ışığında belirgin risk faktörü olan bir hastada profilaktik ooforektomi yapılabilir, fakat peritoneal karsinomatoz ve seröz yüzeyleylerin karsinomu riski tamamen ortadan kalkmaz, bu durum özellikle gen mutasyonu taşıyıcısı hastalar için geçerlidir. Bu nedenle bu hastalara kemoprevensiyon da yapılmalıdır.¹⁶ Gen mutasyonu taşıyan hastalara profilaktik ooforektomi önerilmelidir. Yüksek risk altındaki kadınlar ise genetik danışma almalıdır. Struewing ve ark.nın çalışmasında profilaktik ooforektomi sonrasında 44 hastanın 2'sinde karsinomatoz görülmüştür.⁶¹

Jinekolojik cerrahi sırasında

Jinekolojik cerrahi sırasında ooforektomi yaş, aile hikayesi, cerrahi sırasındaki patolojiye bazı risk faktörlerine göre karar verilir. Endometrial karsinom ve serviks adenokarsinomu gibi malign patolojik olaylar için cerrahi sırasında ooforektomi endike olabilir. Fakat serviksin evre I adenokarsinomunda Angel ve ark. over metatstazı bildirmemiştir, ve bu yüzden evre I serviks karsinomunda ooforektomi sorgulanmalıdır.⁶² Tabata ve ark.nın çalışmasında ise evre Ib'den evre III'e

kadar olan seriks karsinomu hastalarında over metatstazi bildirmemişlerdir. Bu açıdan bakıldığında genç epidermoid serviks kanseri hastalarında over fonksiyonları korunabilir.⁶³ Evre I endometriyum kanseri hastalarında %6 oranında over metatstazi görülür, bu yüzden BSO ameliyatın bir parçası olmalıdır. Over kanseri hastalarının %8.4'ünde daha önce geçirilmiş bir pelvik cerrahi hikayesi vardır ve vakaların %5'inde profilaktik ooforektomi ile önlenir.⁵⁹ Daha öncede belirtildiği gibi histerektomize hastalarda over kanseri riski azalır. Fakat benign sebeplerle histerektomi olan hastalara ooforektomi yapılması ileride gelişebilecek over kanseri öneleyebilir ve histerektomiye eklenecek bir ooforektomi cerrahi morbiditeyi artırmaz.⁶⁴ Bu amaçla profilaktik ooforektomiye karar verirken yaş bir faktör olarak kullanılabilir.

Abdominopelvik cerrahi sırasında

Kolorektal kanser durumunda ooforektomi iyi düşünülmelidir ve herediter non-poli pozis kolorektal kanser hastalarında endikedir.⁵⁹ Bu hastalarda ikinci en sık görülen kanser endometrial adenokarsinomdur. Bu yüzden hastalara kolorektal kanser cerrahisi sırasında ooforektomi ile beraber total abdominal histerektomi yapılabilir, özellikle hasta ailesini tamamlamışsa veya postmenopozal ise.)⁶⁵

Oral Kontraseptifler

En iyi bilinen kemoprevensiyon yöntemidir, oral kontraseptif kullanımı ve over kanseri arasında ters orantı vardır. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalara göre oral kontraseptif kullananlarda total tahmini koruma yaklaşık olarak %40 civarındadır, hastalarda kullanma süresi arttıkça koruma yüzdesi de artar . 5 yıl ve daha fazla kullananlarda koruma %50'den daha fazladır.⁶⁶ Kısa süreli (bir yıl ve daha az) kullanımda oral kontraseptifler over kanseri riskini azaltmaz.⁶⁷ Hem yüksek doz hem de düşük doz oral kontraseptifler over kanserine karşı koruma sağlar, fakat yeni düşük doz preparatların sağladığı koruma daha az olabilir.⁶⁸ Oral kontraseptif kullanımı ile risk azalması yüksek pariteği kadınlar içinde geçerlidir, fakat nullipar kadınlarda korunma

daha belirgindir. Müsinöz tümörler dışında oral kontraseptif kullanımı epitelial over kanserinin diğer tüm histolojik alt tiplerinin görülme riskini azaltır.⁶⁸ Ness ve ark.nın çalışmasına göre tüm kontraseptif yöntemler over kanseri riskini azaltır. Fakat bu çalışmaya göre nulligravid kadınların hiçbiri bu kontraseptif yöntemleri kullanmamaktadır.⁶⁹ Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi ilacı kullanmayı bıraktıktan sonra da devam eder.⁷⁰ Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisinden herediter over kanser sendromlarında da yararlanılabilir. BRCA-1 ve BRCA-2 geni taşıyıcılarında 6 ay veya üzerinde oral kontraseptif kullanımı over kanseri riskinde %60 azalma ile beraberdir.⁷¹

Tüp ligasyonu ve histerektomi

Tablo 6: Over kanseri riski ve kontraseptif yöntemler

Kontraseptif yöntem	Odds oranı
Kontraseptif amaçlı oral kontraseptif kullanımı	0,6
RIA	0,8
Bariyer yöntemleri	0,8
Tüp ligasyonu	0,5
Vasektomi	0,8

Daha önce de belirtildiği gibi tüp ligasyonu ve histerektomi over kanseri riskini azaltır. Hankinson ve ark.nın prospektif bir çalışmada tüp ligasyonu riski belirgin bir şekilde azaltırken, histerektominin riski düşük derecede azalttığı görülmüştür.⁷² Green ve ark. tüp ligasyonu ile %39, histerektomi ile %36 oranında risk azalması bildirmiştir, ve bu risk düşüklüğü cerrahiden sonra 25 yıl daha da devam etmiştir. Riskteki azalma sterilizasyon yöntemi ve epitelial over kanseri alt tipi arasında ilişki yoktur.⁷³ Korunma zamanla azalmaktadır.⁷⁴ Tüp ligasyonu ayrıca BRCA-1 mutasyonu taşıyıcısı olan kadınlarda da over kanseri riskini azaltmaktadır, bu amaçla hastalar ailesini tamamladığında kullanılabilir.⁷⁵

Genetik

Çeşitli bölgelerde gelişen hem herediter hem de sporadik over kanserinin genetik kompo-

nenti vardır. Over kanser gelişiminde sıklıkla onkogenler, tümör supresor genleri ve DNA tamir genleri vurgulanmıştır. Kesin mekanizmaları açıklığa kavuşmamış olsa da aşağıdaki bilgiler over kanserinin moleküler patolojisine bir ışık tutabilir. Ploidy anormallikleri, kromozom anormallikleri (daha çok 1, 3, 11 ve 7'nin anormallikleri) ve heterozigosite kaybı dışında spesifik gen anormallikleri de görülür.⁷⁶

Tablo 7: Epitelial over kanserlerindeki genetik değişiklikler⁷⁷

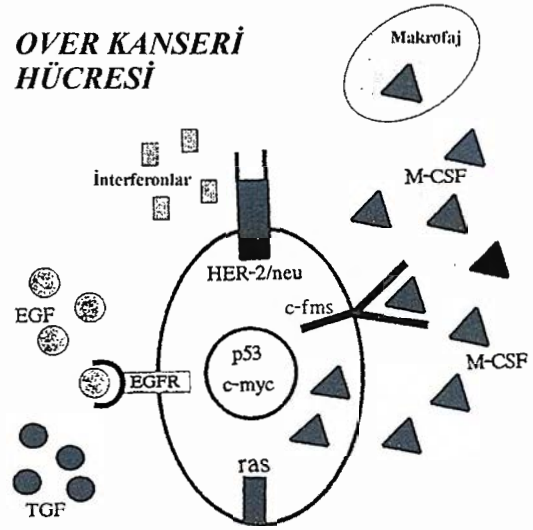
Genetik değişiklikler	Yaklaşık yüzdeleri (%)
Hereditör olanlar	
BRCA-1	5
BRCA-2	3
MSH2/MLH1	1
Sporadik olanlar	
HER-2/neu	20
K-ras	5
AKT-2	10
PIK3CA	10-20
c-myc	20-30
p53	60
p16	15

Epitelial over kanseri birçok genetik mutasyon sonrasında meydana gelen kontrolsüz hücre proliferasyonu sonucu meydana gelir. Günümüze kadar over kanserine tek başına yol açan spesifik bir gen bulunamamıştır. Over kanserinin gelişimi ve progresyonu birçok faktöre bağlıdır, bunlar aşağıdaki şekilde kısaca özetlenmiştir.⁷⁶ Over kanseri gelişiminde birçok gen vurgulanmış ise de (BRCA genleri, MMR genleri, PTEN geni, Her-2/neu geni, K-ras geni, p53 geni, bcl-2 ailesi genler, myc geni gibi) burada daha çok BRCA ve MMR yani DNA tamir genleri üzerinde durulacaktır.

Tablo 8: Hereditör over kanserinde vurgulanan genler (bkz şekil)

Gen	Over kanseri tipi	70 yaşına kadar over kanseri riski
BRCA1	Serous ovarian carcinoma	20-50
BRCA2	Serous ovarian carcinoma	10-30
MMR genes	All types ovarian carcinoma	<10
STK11 (Peutz-Jeghers syndrome)	Granulosa cell tumor	<2
PTEN (Cowden disease)	Ovarian carcinoma	<2
PTC (Gorlin syndrome)	Ovarian fibrosarcoma	<1
EXT1, EXT2, EXT3 (Ollier's disease)	Granulosa cell tumor	<1

Şekil 3: Over kanseri patogenezi⁷⁶

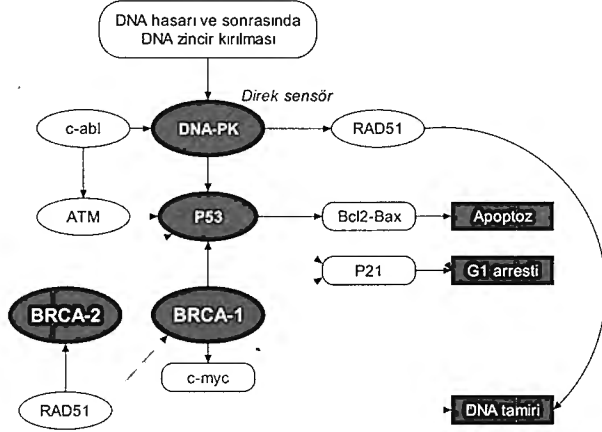


BRCA-1 (Breast Cancer)

BRCA-1 geni 17q12-21 kromozomunda yer alır, ilk defa 1990 yılında Marie Claire King ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. BRCA-1 geni mutasyonları hereditör meme kanserlerinin %45, hereditör over kanserlerinin %80 kadarından sorumludur.⁷⁸ BRCA-1 en fazla testis ve timus dokusunda ekspres olur (esas olarak hızlı proliferasyon dokularında), meme ve overdeki ekspresyonu daha düşük düzeylerde gerçekleşir. BRCA-1 geni ürünü olan protein transkripsiyon faktörlerine benzer olarak "zinc finger" motifleri içerir, ayrıca sekretuar proteinler gibi de "granin" motifi içerir. BRCA-1 geninin 250'den fazla mutasyonu tanımlanmıştır.¹⁶ BRCA-1 geni dominant kalıtım gösteren, penetransı %95 olan bir tümör supresor genidir.⁷⁹ Gen mutasyonu taşıyanlarda 70 yaş itibarıyla meme kanseri riski %55-75, over kanseri riski ise %16-26 kadardır.⁸⁰ BRCA gen ürünün tam fonksiyonu bilinmese de DNA hasarına yanıtta görev aldığı sanılmaktadır.⁸¹ Genin nükleotid dizisinde proteinlerin primer sırası bulunmuş olsa da homolog proteinler rapor edilmemiştir ve bu bilgi protein fonksiyonu hakkında fazla bir bilgi sağlamamıştır. İlginç olarak BRCA-1 proteini RING-finger bölgesi içerir, bu protein-protein veya protein-DNA etkileşiminde görev aldığı gösterir. Ayrıca BRCA-1 ve BRCA-2 BRCT (Breast cancer Cter) bölgesi içerir, bu bölge p53 proteiniyle ve DNA tamirinde görev alan pro-

teinlerle etkileşen diğer proteinlerde de bulunur. Kolokalizasyon deneyleri sonucu BRCA-1 ve BRCA-2'nin DNA tamirinde görev aldığı sanılmaktadır.^{82 83}

Şekil 4: BRCA'nın DNA hasarındaki fonksiyonu



Tablo 9: Hereditör over kanserinin karakteristik özellikleri [BMJ 1999;318:786-789 (20 March)]

Over kansinömlarının %5-10 kadarı BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları gibi hereditör faktörlere bağlıdır.

BRCA-1 geni mutasyonu taşıyıcılarında over kanseri gelişme riski BRCA-2 ekson11 dışındaki mutasyonu taşıyıcılarından yüksektir.

Ortalama görülme yaşı hereditör over kanseri vakalarında sporadic over kanseri vakalarından 5 yıl daha öncedir.

En sık histolojik tip olarak seröz adenokarsinom görülür (müsinöz adenokarsinomlar familial kanserlerde nadir görülür)

Bu hastalarda da oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi vardır, yüksek riskli hastalara profilaktik ooforektomi yapılabilir.

Hereditör ve sporadic over kanserlerinde prognoz benzer gibi görünmektedir.

BRCA-2

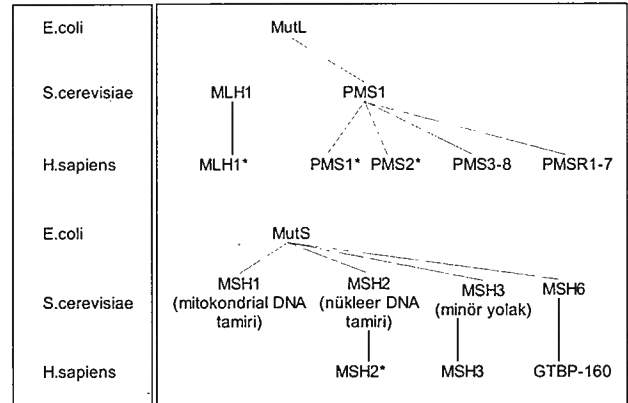
BRCA-2 geni 13.kromozomun uzun kolunda yer alır. Mutasyonu meme kanseri ailelerinde vurgulanmış olsada erkeklerdeki meme kanserinde önemli role sahiptir. BRCA-1 gibi dominant kalıtım göstermesine rağmen penetransı daha düşüktür.⁷⁹ Yakın zamanda bir BRCA-3 bölgesi de tanımlanmıştır fakat geni izole edilmemiştir.^{82 83}

DNA MMR (mismatch repair) genleri

Hereditör kolorektal kanserlerinin iki esas formu vardır (kolorektal kanserlerin %5'ini oluşturur): Familial adenomatöz polipozis ve hereditör nonpolipozis kolorektal kanser

(HNPCC). HNPCC ilk olarak 1913 yılında Warthin'de "family G"de tanımlanmıştır. HNPCC lokusları mikrosatellit (short tandem repeat) belirleyicileri kullanılarak belirlenmiştir. İnsan MMR sisteminin bakteri ve mantar MMR sistemine benzer şekilde çalıştığı sanılmaktadır. Tamir DNA zincirine spesifik olarak gerçekleşir. Hatalı bölgeye iki ayrı protein bağlanır, MSH2 ve G/T binding protein (GTBP). Bu sistem 5-metilsitozin rezidülerinin deaminasyonu sonucu meydana gelen hatalı baz çiftlerine replike olmayan DNA üzerinde tamir eder. Sistemin aynı zamanda diğer DNA lezyon tiplerinde de önemli olduğu düşünülmektedir (alkilleyici ajanlarında yaptığı hasar gibi). Ayrıca MMR sistemi homolog olmayan DNA serilerinin rekombinasyon yapmasını engeller. Diğer MMR genlerinde bulunmuş olmakla birlikte fonksiyonları açıklığa kavuşmamıştır.⁸⁴

Şekil 5: MMR genleri (bakteri, mantar, insan),*İnsan kanserlerinde mikrosatellit instabilite ile asosiyeler olanlar



Mikrosatellitlerin (short tandem repeat sequences) instabilitesi DNA tamirinde veya replikasyonunda bir hata olduğunu gösterir. Bu duruma ayrıca replikasyon hatası (RER) fenomeni de denir. Homolog kromozomlar arasında ve farklı insanlar arasında mikrosatellitlerin uzunluğu değişiklik (polimorfizm) gösterir, fakat aynı insandaki farklı hücreler arasında böyle bir fark görülmez. HNPCC olanlarda ve bazı sporadik tümörlerde aynı insandan alınan farklı hücrelerde mikrosatellit uzunlukları da farklıdır, bu oluşum sırasında eklerin veya kayıpların olduğunu gösterir. İnsan genomunda 100000 kadar mikrosatellit vardır ve bu bölgeler HNPCC

olan hastaların tümörlerinde instabildir. Bunların dışında nadir vakalarda DNA tamirinde görev alan DNA polimeraz sigma gibi enzim defektleri ve GTBP geni mutasyonları da mikrosatellit instabilitesine yol açabilir fakat HNPCC sendromu genlerinden değildirler. DNA tamiri defekti ve mikrosatellit instabilitesi sonucunda APC, ras, DCC ve p53 gibi genlerde mutasyonlar birikmeye başlar ve kolonik epitelde proliferasyon artar. Polipten karsinoma doğru yavaş bir progresyon görülür. Küçük tekrar eden dizileri olan genler DNA tamirindeki defektlere daha duyarlıdır. Buna uygun olarak mikrosatellit instabilitesi olan kolon kanserlerinde TGF-beta RII (transforming growth factor beta reseptör II) geni sık olarak inaktivasyona uğrar. TGF-beta RII mutasyonu HNPCC sendromunun karakteristik mutasyonlarından, mikrosatellit instabilitesi gösteren kolorektal kanserlerin %90'unda bulunur. RII genindeki mutasyona bağlı olarak yüzey reseptörleri kaybolur ve TGF-beta aracılı büyüme kontrolünden hücre kurtulmuş olur. Benzer şekilde hedef olan diğer bir gen de beta2-mikrogloblin genidir.⁸⁴

HNPCC sendromu dört gendeki defekt sonucu meydana gelir. Vakaların %90'unda MSH2 ve MSH1 mutasyonları görülür. Mutasyonlar sonucunda meydana gelen genomik instabilite ile asosiy olarak kolorektal, endometriyum ve over karsinomları görülür.⁷⁹ MMR genleri tümör supresör genleri gibi iki kopyasında etkilenmeden sendrom ortaya çıkmaz ve hücreler heterozigos olduklarında normal fonksiyon göstermeye devam ederler. MMR genleri ayrıca hücre siklusu kontrolünde de görev alır. Bu genler G2/M geçişinde kontrol noktası olarak fonksiyon yaparlar, bu noktada hücre çoğalmasını durdurabilirler.⁶⁵ Mikrosatellit instabilitesi gösteren kolorektal kanserlerde HNPCC sendromundakilere benzer mutasyonlar gösterirler. Ayrıca Muir-Torre sendromu (deri ve sebace bez tümörleriyle karakterize) ve Turcot sendromu (primer beyin tümörleri ve multipl kolonik adenomlarla karakterize) da MMR genlerindeki defektler sonucu meydana gelir.⁸⁴

Lynch sendromu (HNPCC)

HNPCC aşikar kolonik polipozis yokluğunda proksimal yerleşimli ve erken yaşta görülen kolorektal kanserlerle karakterizedir. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu splenik fleksuranın proksimalinde yer alır. Kolonik tümörlere ek olarak ekstra kolonik birçok tümör bu hastalarda artmış sıklıkla görülür. Bunlar arasında endometriyum (kolorektal tümörlerden sonra ikinci en sık görülen tümör), mide, ince barsak, hepatobilier traktus, ureter ve mesane tümörleri yer alır. HNPCC sendromu nadir değildir, tahmini sıklığı %1-5 arasındadır. Bu hastalarda hayat boyu kolorektal kanser gelişme riski %80 civarındadır, yine aynı hasta grubunda kümülatif over kanseri gelişme riski %12 civarındadır.¹⁶ Hastalarda tanı anındaki ortalama yaş 44'tür. Sendromun tanısı için az diferansiye kolorektal kanser, sendroma özgü diğer tümörler görülmeli ve aile hikayesi de olmalıdır.

Şekil 5: MMR genleri (bakteri, mantar, insan),*İnsan kanserlerinde mikrosatellit instabilite ile asosiy olanlar

-
- En az üç aile üyesinde kolorektal karsinom görülmelidir, bunlardan ikisi de birinci derece akraba olmalıdır.
 - En az iki jenerasyonda görülmelidir.
 - Tanı anında kişilerden en az biri 50 yaş altında olmalıdır.
-

Bu kriterler modifiye edilerek sonradan iki kriter daha eklenmiştir:

- Kolorektal kanserler yerine endometriyum veya ince barsak karsinomları kullanılabilir
- Ailesel polipozis sendromları ekarte edilmelidir

Fakat bu kriterlerle mutasyon saptanması oranı %70'in üzerinde değildir. [BMJ 2000 ;321:943-946 (14 October)] Bu kriterler sağlandıktan sonra genetik testler yapılır. Bu hastaların klinik değerlendirilmesi ve tedavisi çok önemlidir. Bu hastaların takibinde kolonoskopi, endoskopi, endometrial biyopsi, ultrason, CA-125 ölçümü, idrar sitolojisi kullanılabilir. Bu hastalarda kanser gelişimini önlemek için profilaktik subtotal kolektomi bir tedavi alternatifidir. Kolorektal

karsinomla gelen hastalarda cerrahi sırasında profilaktik total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılabilir.⁶⁵

Tarama

Hastalığın özelliklerinden dolayı, over kanserinde tarama ve erken teşhis büyük önem taşır (jinekolojik tümörler içine en sık ölüm sebebi olması, genellikle ileri evre olması prognozu kötüleştirir, erken semptom vermemesi sayılabilir). En sık kullanılan tarama yöntemleri arasında pelvik muayene, ultrason ve CA-125 ölçümü yer alır. Birçok geniş çalışmada kullanılmış olmasına rağmen toplum taraması halen tartışmalıdır ve sınırlı değere sahiptir. Diğer bir önemli nokta ise ailesel over kanseri açısından risk altındaki kadınlarda hastalığın erken tanısına olanak verebilmesidir. Bu yöntemlerin efektif sayılabilmesi için hastalık evre I'de yakalanmalıdır.

Sağlıklı gönüllüler bimanuel yöntemle muayene edildiğinde %12.9 oranında bulky fibroid uterus, %1.5 oranında anormal adneksial bulgular saptanabilir. Benign adneksial anormallığın pozitif prediktif değeri %22'dir.⁸⁵ Fakat küçük lezyonlar pelvik muayenede saptanmaz (5cm'den küçük pelvik tümörler).⁸⁶ Pelvik muayene adneksial anormallikleri yakalasa da bu daha çok ileri evrelerde gerçekleşir. Fakat yıllık pelvik muayene çok önemlidir.

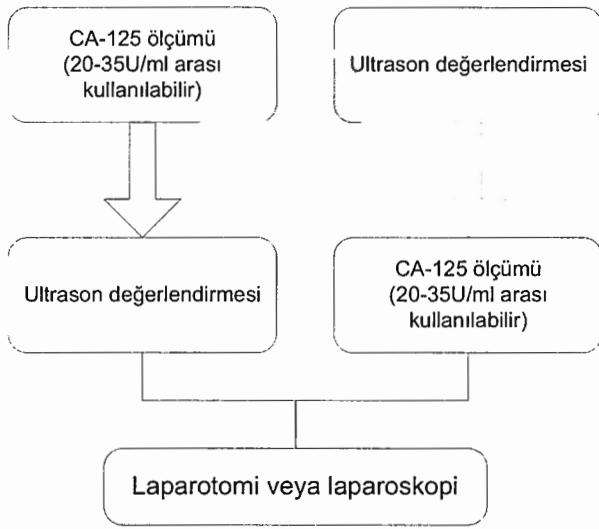
Pelvik tümörlerin tanısında ve benign-malign patoloji ayrımında en sık kullanılan yöntem USG'dir. Transvajinal USG tarama için uygun yöntem olarak görünmektedir. Maligniteyi predikte etmede pelvik muayene ve USG'nin değeri benzerdir, fakat transvajinal USG en yüksek sensitiviteye ve doppler USG ise en yüksek spesifisiteye sahiptir.⁸⁷ USG'de dikkat edilen karakteristik özellikler arasında over hacmi (premenopozal kadınlarda >20cm³, postmenopozal kadınlarda > 10cm³), yüzey özellikleri, tümör sınırları (papiller veya kompleks projeksiyonlar),⁸⁸ Jr//Gallion, H. H. //Pavlik, E. J. //DePriest, P. D. internal yapı, septa varlığı, solid nodül varlığı, asit varlığı, omentum tutulumu,⁸⁹ kist duvarı ve septaların kalınlığı, lez-

yon büyüklüğü ve multilokularite⁹⁰ yer alır. Başlangıçta tarama için ilk olarak over hacmi kullanılsa da anormal morfolojinin daha önemli olduğu görülmüştür.⁹¹ Gray-scale ult rasonda en önemli bulgu kistik kitle duvarın daki papiller projeksiyonların varlığıdır.⁹⁰ Karlan ve ark. prospektif çalışmasında ise 11283 kadın değerlendirilmiş, vakaların 486'sına cerrahi eksplorasyon yapılmış ve 19 over kanseri vakasına tanı konulmuştur. Tanı konulan 19 over kan serinin 13 tanesi evre I'de (5/13 invaziv tümör, 7/13 borderline over tümörü, 1/13 granuloza hücreli tümör) yakalanmıştır. Bir tane erken evre over karsinomu yakalabilmek için tahmini olarak 2000 USG yapılmalıdır.⁹² Asemptomatik postmenopozal bir ka dında yüksek CA-125 değeri ile beraber ultrasonografi ile anormal morfoloji saptanıyorsa, hastanın over kanseri riski tamamen normal olan kontrollere oranla 327 kat artar.⁹¹

CA-125 glikoproteini çöломik epitel ve deri velerinden salgır.⁹³ Postoperatif hasta taki binde kullanılan CA-125 aynı zamanda tarama amaçlı olarak da kullanılabilir. Pelvik kitle ile doktora gelen hastalarda serum CA-125 değerleri benign ve malign olayları ayırmada kullanılabilir. Malignite olmayan hastalarda CA-125 düzeyleri genellikle stabil seyrederken veya azalırken, malignite olanlarda yükselme olduğu görülür.⁹¹ Birçok çalışmada bu amaçla kullanıldığında sensitivitesi %75, spesifisitesi %90'a yakın bulunmuştur. Daha iyi değerler postmenopozal hastalar için geçerlidir (premenopozal hastalarda yalancı pozitiflik oranı yüksektir ve pozitif prediktif değeri düşüktür). Premenopozal hastalarda CA-125 düzeyleri endometriosis, myoma uteri gibi benign durumlarda da yükselebildiği için taramanın değeri kısıtlıdır. Bunun sebebi genç hastalarda benign patolojilerin daha sık görülmesidir.⁹⁴ Sınır değer olarak genellikle 30 veya 35 U/ml alınır. CA-125 epitelial over kanserlerinin birçoğunda artmasına rağmen, preklinik hastalığı yakalamada yetersizdir. Invaziv evre I epitelial over kanseri olan hastaların %23-40'ında CA-125 artar, fakat

sonraki evrelerde %88 oranında pozitiflik vardır. ⁹⁵ 96 Jr//Knapp, R. C. //Einhorn, N. //Kenemans, P. //Mortel, R. //Ohmi, K. //Bast, R. C. = Jr//Ritts, R. E. = Jr//Malkasian, G. Einhorn ve ark. 5550 sağlıklı kadınla yaptıkları çalışmada 175 kadında CA-125 düzeyini yüksek olarak bulmuşlardır. Bu tüm hastaların sadece 6'sında over kanseri saptamışlardır, ve over kanseri olan 3 hastada CA-125 değeri normal olarak ölçülmüştür. ⁹⁷ Jr//Zurawski, V. R. = Jr (Yapılmış dört çalışmanın toplamına göre) 23 tane over I over kanseri yakalamak için 126510 kişide CA-125 ölçülmelidir. ⁹⁷ Jr//Zurawski, V. R. = Jr ⁹⁸ ⁹⁹ ¹⁰⁰ Jr//Orjaseter, H. //Andersen, A. //Jellum, E.

Şekil 6: Tarama için kombine yaklaşım



Diğer kullanıma girebilecek tümör belirleyici ise lysophosphatidic asittir. Lysophosphatidic asit (LPA) over kanseri hastalarının asit mayi lerinde bulunur ve over kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Xu ve ark. çalışmalarında LPA'nın serum düzeylerini over kanseri olan hastalarda ve diğer gruplarda karşılaştırmışlardır. Erken evre over kanserlerinde de yüksek olarak saptanabilmektedir. Over kanseri için önemli bir tümör belirleyici ve tarama aracı olabilir fakat daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. [Xu, Y. //Shen, Z. //Wiper, D. W. //Wu, M. //Morton, R. E. //Elson, P. //Kennedy, A. W. //Belinson, J. //Markman, M. //Casey, G.]

Hastalarda tanı, değerlendirme ve patoloji

Over kanseri olan hastalarda genellikle bazı semptomlar görülür. Fakat spesifik semptomları genellikle evre ilerledikçe ortaya çıkar. Hastalarda en sık görülen semptomlar dol-

gunluk hissi, karında basınç hissi(genellikle sürekli, aralıklarla gelmez) ve gaz gerginliği hissidir ve vakaların %71'inde bildirilmiştir. Hastalarda görülen diğer semptomlar ise abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, olağan dışı kabızlık ve diare, olağan dışı iştahsızlık, sık idrara çıkma, idrarda yanma hissi ve urgency, olağan dışı halsizliktir.¹⁰¹

Hastalığın evresi ilerledikçe asit, abdominal distansiyon ve rahatsızlık hissi artar. İntra-abdominal basınç artışından veya abdominal sıvının plevral kaviteye transüde olmasından dolayı respiratuar semptomlar ve nefes darlığı artar. Anormal uterin veya vajinal kanama nadir bir semptom veya bulgu olabilir. Abdominal muayenede palpe edilebilen irregüler kontürleri olan kitle, yer değiştiren matite (asit varlığını göstermesi açısından önemli) bulunur, ve çok yüksek ihtimalle malignite varlığını gösterir. **Kadınlarda malign asitin en sık sebebi over kanseridir.** Preoperatif bilgisayarlı tomografi hastaya yaklaşımı değiştireceği düşünülüyorsa yapılmalıdır. Barsakla ilişkili semptomlar veya barsak obstrüksiyonu varsa baryumlu grafiler yapılmalıdır. Hastalarda CA-125 ve CEA yanında 40 yaş altındaki hastalarda germ hücreli over tümörlerini ekarter etmek için AFP, beta-hCG ve LDH tümör belirleyici olarak istenmelidir.

Over kanseri olan hastalarda preoperatif değerlendirme posteroanterior akciğer grafisi, EKG, kan sayımı, kan biyokimyası ve ürinalizi içermelidir. Preoperatif CA-125 değeri kişinin hastalığı boyunca bir belirleyici olacağı için önemlidir. Over kanseri olan hastalarda meme kanseri riski artmış olduğu için hastalara preoperatif mamografi önerilmelidir, ayrıca nadir olarak over tümörü meme kaynaklı bir metastaz da olabilir. Eğer hasta alt veya üst GIS ile ilişkili şikayetleri mevcut ise GIS kaynaklı primer veya metastatik bir tümör hemen akla gelmelidir. Bu durumda baryum enema, kolonoskopi ve endoskopi kullanılabilir. Vakaların bir çoğunda persistan adneksial kitle preoperatif olarak görüntülenmiştir (USG, BT, MRG). Bu

yöntemlerle kitlenin boyutu, lokasyonu, ve içeriği (kistik veya solid) değerlendirilir. Ameliyat öncesi reproduktif dönemdeki hastaların fertilitate isteği olup olmadığı mutlaka belirlenmelidir. Ameliyat öncesinde hastada GIS ilişkili bir patoloji düşünülmesi de preoperatif barsak temizliği yapılması faydalıdır. Bu temizliğe evde 2 günlük clear diet beraberinde magnezyum sitrat ile başlanabilir. Hastanede ise enema ile devam edilir, bu işlem beraberinde barsak bakteri yükünü azaltmak için oral eritromisin veya neomisin de verilebilir. Diğer bir yöntem de PEG (polietilen glikol) gibi pürгатiflerin barsak içeriği temiz gelen kadar kullanılmasıdır, 3-4 litre PEG'e ameliyat öncesi akşamda başlanır, hasta her 10-15 dakikada bir bardak gayta içeriği gelmeye dek içer. Hasta işlem sırasında belirgin sıvı-elektrolit kaybı olabileceği için PEG bitiminde kan biyokimyasının kontrol edilmesinde fayda vardır. Her hastaya barsak temizliği gerekmesi de birçok hastaya gereklidir. Çünkü her hastada barsak cerrahisi yapılma olasılığı vardır.¹⁰² Ayrıca hastalarda post-operatif DVT ve PTE'yi önlemek için subkütan heparin profilaksi amaçlı verilmelidir.¹⁰³

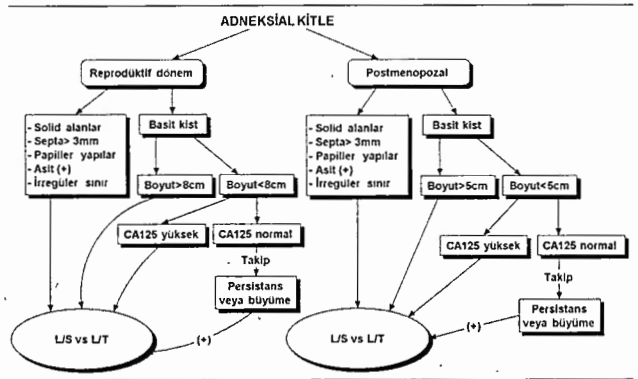
Adneksial kitlelere yaklaşım

Pelvik kitlelerin çıkarılması standard cerrahi yaklaşım laparotomidir. Amaç kitleyi tam olarak çıkarmak ve over kanseri bulunması durumunda uygun evrelemeyi yapmaktır. Fakat birçok adneksial kitlenin benign olduğu unutulmamalıdır. Adneksial kitlesi olan premenopozal kadınlarda %7-13 oranında malignite görülürken, postmenopozal kadınlarda oran %8-45 arasında değişebilir. Bu yüzden adneksial kitleler laparoskopik olarak değerlendirilebilir ve tedavi edilebilir. Laparoskopik yaklaşımın riski tümör dökülmesidir (tumor spill). Evre a veya b olan bir tümör rüptür sonucunda c'ye çevrilebilir (diğer bir riskte trokar giriş yeri metastazıdır). Fakat çalışmalar intraoperatif rüptürün relaps ve prognozda etkisi olmadığını telkin etmektedir. Fakat tek başına laparoskopik kist aspirasyonu tedavi olarak benimsenmemelidir. Çünkü aspiras-

yonla alınan örnek sitolojiyle benign olarak değerlendirildiğinde bunların aslında %10-66'sının malign olabileceği unutulmamalıdır. Bu durum hastanın prognozunu kötü yönde etkileyebilir. Ayrıca birçok over kisti fonksiyonel epitel içerir ve çıkarılmadığı takdirde rekürrense yol açar. Standart yaklaşım bu yüzden kistektomi, uygun vakalarda ise ooforektomi olmalıdır. Laparoskopi ile diğer bir risk ise malign transformasyon riskidir. Geride kalan dokuda her zaman malign dönüşüm riski olabilir.¹⁰⁴

Adneksial kitle ile gelen hastanın preoperatif değerlendirilmesi çok önemlidir (laparotomi vs laparoskopi seçimi). Seçim konusunda hastanın menopozal durumu, klinik muayene, ultrason bulguları yardımcı olabilir, postmenopozal hastalarda tümör belirleyicilerine mutlaka bakılmalıdır.

Şekil 7: Adneksial kitlelere yaklaşım



Ultrason

Genellikle transvajinal yöntem tercih edilir. Malignite ve benign tümör ayırımında kullanılan kitleye özgü bazı özellikler vardır. Kitlenin büyüklüğü bunlardan bir tanesidir ve değerlendirmeye hastanın yaşı da dahil edilmelidir (bkz tablo). Bazı yazarlar 5cm'den küçük basit kistleri düşük kanser riskinden dolayı medikal tedavi önermektedirler. Bu kistlerin %53'ü takipte küçülürken, %28'i stabil kalırken, kistlerin %11'i büyür. Premenopozal kadınlarda 7cm'den küçük basit kistlerin büyük çoğunluğu 8 hafta içinde spontan olarak kaybolur, hatta bunlarda oral kontraseptiflerle süpresyona dahi ihtiyaç yoktur.

Tablo 11: Pelvik kitlenin büyüklüğü

Postmenopozal hastada risk		Tüm yaşlar dahil olduğunda risk	
- Kitle<5cm	%3	- Kitle<5cm	%2
- Kitle 5-10cm	%11	- Kitle 5-10cm	%11
- Kitle>10cm	%63	- Kitle>10cm	%71

Malignansi ultrasonda görülen papilla sayısı ile da ilişkilidir, beş ve daha fazla papiller yapı içeren adneksial kitlelerin büyük çoğunluğu maligndir. Diğer malignite lehine olan bulgular ise irregüler sınırlı olması, solid alanlar, kalın septalar (>3mm), asit varlığıdır. Ayrımda ayrıca TvUSG doppler de kullanılmaya başlanmıştır. Malign tümörlerde düşük impedansı olan ince duvarlı damar oluşumları ve arteriovenöz şantlar görülür, bu yüzden diastolik kan akımı yüksek olarak bulunur. Fakat yeri halen tartışmalıdır.

Overkanserinde tümör belirleyicileri

Gestasyonel trofoblastik neoplazi ve germ hücreli tümörlerin aksine epithelial over tümörlerinde spesifik bir belirleyici yoktur. Fakat monoklonal antikor bağımlı ölçüm sistemlerinin geliştirilmesiyle epithelial over tümörleri üzerinde yeni epitoplara bulunmuştur. Bunların bazıları hastaların değerlendirilmesinde kullanılır.

CA-125

1981 yılında Bast ve ark. tarafından gösterilmiştir. Over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılır. Ayrıca benign ve malign adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde ve tarama amaçlı olarak da kullanılır. CA-125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir (220-1000kd), ağırlığının %25'ini karbonhidratlar oluşturur. Antijeni tanımda OC-125 monoklonal antikorunu kullanılır (ilk murin monoklonal antikorudur). CA-125 çözümlü epitel ve müllerian duktus derivativlerinde bulunur. Düşük seviyelerde normal over epitelinin yanında pankreas, kolon, safra kesesi, mide, akciğer ve böbrek epitelinde de bulunur. OC-125 antikorunu CA-125 molekülü üzerinde birden fazla bulunan benzer epitoplara bağlanabilir, bu yüzden klinikte kullanılan testler arasında %15 varyasyon görülür (farklı sonuçlar elde

edilebilir). Epitelial over kanseri olan hastaların büyük bir kısmında yüksek olarak bulunur fakat hastalık genellikle over dışındadır (evre II, III ve IV hastalıkta). Fakat evre I hastaların sadece yarısında CA-125 değeri 35 U/ml üzerindedir. Ayrıca non-müsinöz over tümörlerinin %75 veya daha fazlasında CA-125 düzeyi yüksek bulunurken, müsinöz epitelial over kanseri olan hastalarda CA-125 yüksekliğine daha az rastlanır. Unutulmaması gereken diğer bir noktada CA-125 seviyesinin birçok durumda artabileceğidir. Gebelik sırasında CA-125 değerleri gebelik haftasına göre değişkenlik gösterir. En yüksek değerlere 6-7. haftalarda ulaşılır ve tepe değerler 40 U/ml civarındadır. Anembriyolik gebeliklerde ortalama CA-125 değeri normal gebeliklere oranla daha yüksektir.¹⁰⁵ CA-125'in kullanıldığı yerler vardır.

Tablo 12: CA-125 düzeyinin arttığı durumlar

- Epitelial over kanseri
- Endometrium kanseri
- Gastrointestinal malignansiler
- Meme kanseri
- Gebelik
- Uterin leiomyomlar
- Pelvik inflamatuvar hastalık
- Menstrual siklusun luteal fazı
- Endometriosis
- Adenomyosis
- Dermoid kist
- Karaciğer yetmezliği

Bunlardan birisi over kanseri olan hastaların takibidir. Hastalarda tedavi öncesi CA-125 değerlerinin önemi tartışmalıdır. Birçok yazar yüksek değerlerin tumor yükünün fazlalığı ve kötü prognozla beraber olduğunu belirtmesine rağmen bu sonuç diğer çalışmalarda doğrulanamamıştır. Fakat tedavi başlangıcında CA-125 değerlerinde meydana gelen değişikliklerin prognostik önemi vardır. Kemoterapinin başlarında CA-125 değerleri normale dönüyor veya azalıyorsa, hastalarda sağ kalım ve yanıt oranları belirgin olarak daha iyidir. İkinci-üçüncü kür platin tabanlı kemoterapiden sonra CA-125 değeri 100 U/ml üzerinde kalıyorsa bazı

yazarlar tedavinin bırakılmasını bazıları da taksol içeren bir kemoterapi protokolüne geçilmesini önermektedirler. Ayrıca SLL (Second Look Laparotomy) öncesinde CA-125>35 U/ml hastalığın varlığını gösterir (pozitif prediktif değeri %92). Eğer 35 U/ml altında ise vakaların sadece yarısında tam yanıt olduğunu gösterir (negative prediktif değeri %55). Bu yüzden hastalarda CA-125 normal olsa dahi hastalara SLL yapılmalıdır.⁹⁴

Diğer tümör belirleyicileri

Over kanseri olan hastaların %5 kadarında CEA yüksek olarak bulunur. CEA müsinöz karsinomların yaklaşık %70 kadarında yüksek iken seröz karsinomu olan hastaların %35 kadarında yüksek olarak bulunur. Yüksek CEA değerleri sigara içenlerde, malign kolon, meme, over, pancreas, serviks, rektum tümörü olanlarda, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer hastalığı, pulmoner hastalıklarda ve gebelik gibi malign olmayan durumlarda da görülür. CEA over kanseri olan hastaların takibinde sınırlı değere sahiptir. Sadece müsinöz tümörü olan seçilmiş hastalarda kullanılabilir.⁹⁴

Ca19-9 epitelial over kanseri olan hastaların %17-50 kadarında yüksek olarak bulunur. Bu oran müsinöz tümörlerde %80'lere ulaşırken, nonmüsinöz tümörlerde %25'e düşer. CA-19-9 değeri gebelik ve sigara kullanımından etkilenebilir. Hastalığın takibinde CEA gibi kullanılır.⁹⁴

CA-15-3 tüm over kanseri vakalarının %50-78 kadarında artmış olarak bulunur. Evre I ve II hastalıkta %20 oranında yüksek iken ileri evre hastalıkta %80 oranında yüksek bulunur. Müsinöz tümörlere oranla non-müsinöz tümörlerde daha yüksek oranda değerleri artmıştır (%70-90 kadarında). Pelvik kitlelerin benign-malign ayrımında sensitivitesi CA-125'e göre daha düşük olmasına rağmen spesifitesi daha yüksektir. Bu yüzden pelvik kitle ile gelen hastalarda CA-125'le beraber kullanılabilir. CA-125 ve CA-15-3 beraber kullanıldığında over kanserini yakalamada sensitivitesi %90'lara ulaşır.⁹⁴

Epitelial Over Kanserinde Patoloji

Epitelial over tümörlerinin over yüzey epitelinin stromaya yaptığı invazyonlardan köken aldığı düşünülmektedir. Embriyolojik olarak bu epitel çöломik epitelden gelişir ve mezotelium ile süreklidir.

Yüzey epiteli metaplaziye uğrayabilir, mülleri an kökenli veya farklı epitel örneklerine dönüşebilir. Bu diferansiyasyon sonucunda normal müllerian dokuları taklit eden seröz tümörler (fallop tüpü), endoservikal tip müsinöz tümörler (endoserviks), endometrioid tümörler (endometrium) meydana gelir. Nadir olarak epitel non-müllerian metaplaziye uğrar ve intestinal tip müsinöz tümörler (barsak epiteli), brenner tümörü ve transizyonel hücreli karsinomlar (transizyonel epitel), şeffaf hücreli tümör (şeffaf epitel) gelişimi görülür. Çöломik epitel dışında epitelial over tümörleri endometriosis odaklarından da köken alabilir.

Nadir olarak epitelial over tümörleri teratomlardan da köken alabilir, bu durumda en sık görülen epitelial over tümörü skuamöz karsinomdur ve vakaların %75 kadarını oluşturur, sonrasında %7 oranında adenokarsinom görülür. Bütün epitelial over tümörleri benign, borderline (LMP-low malignant potential) ve malign (karsinom) olarak sınıflandırılırlar. Over tümörleri farklı oranlarda bilateral olarak görülebilirler. Epitelial over tümörlerinin sınıflandırılması ek bölümünde verilmiştir.¹⁰⁶

Tablo 13: Epitelial over tümörlerinde bilateralite oranları ¹⁰⁶

Histoloji	Borderline tümörler %	Karsinomlar %
Seröz	25-35	65-75
Müsinöz	5-8	5-20
Endometrioid	2	15-30
Şeffaf hücreli	6	10
Transizyonel hücreli	<1	50

Borderline over tümörleri

Karsinomlardan ayıran en önemli özelliği invazyon olmamasıdır. Benign adenomlardan ise gösterdikleri atipi ile ayrılırlar. İnvaziv over kanserlerine göre 15 yıl daha önce, 40 yaşlarda görülürler. Borderline tümörler, epitelial over tümörlerinin %10-15 kadarını oluşturur. En sık olarak seröz alt tip görülür. Hastaların neredeyse %50 kadarında CA-125 düzeyleri normal olarak bulunabilir.¹⁰⁷

Seröz LMP tümörler kompleks dallanan papiller yapılar oluştururlar, papillalar genellikle üç katlı epitel ile döşelidir (stratifikasyon görülür). Atipi ve mitozlar nadir olarak görülür. Borderline seröz tümörler bera berinde %17-37 vakada over dışında tümör implantları görülür. Bunlar hastalığın multifokalitesi veya over kaynaklı lezyondan implantasyon sonucu meydana gelebilir. Histolojik olarak implantlar invaziv (%11-55) veya non-invaziv (%45-89) olabilirler. En önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Evre I hastalarda rekürrens %6-14, mortalite ise %0.7'dir. Evre III-IV hastalarda rekürrens %23-40, mortalite ise %6-22 arasındadır. İleri evre borderline seröz tümörü olan hastalarda %20 oranında asosiyel invaziv seröz karsinom görülebilir. Ayrıca implantları invaziv olan hastalarda mortalite daha yüksektir (evreden bağımsız bir prognostik faktördür). Mikro invazyon gösteren borderline tümörler <3mm invazyon ve stromal reaksiyon görülmeyen tümörler olarak tanımlanır. Mikroinvazyon alanları genellikle papillalarda görülür. Borderline seröz tümörler gebelerde görüldüğünde farklı olarak eozinofilik veya müsinöz metaplazi, belirgin epitelial proliferasyon ve vaskularite, nükleer atipi, buzlu-cam şeklinde nükleus, subnükleolar vakuoller, stromal luteinizasyon, ödem, hemoraji ve nekroz görülebilir. Borderline seröz over tümörlerinin yaklaşık %21'inde lenf nodu tutulumu da görülebilir.¹⁰⁶ Borderline seröz over tümörlerinde sağ kalım %99.5 hatta daha fazladır, fakat invaziv peritoneal implantı olan hastalarda sağ kalım %66'ya kadar düşebilmektedir (bu çalışmada hastalar ortalama 7.4 yıl takip edilmişlerdir).

Bu hasta grubunda tedaviye sekonder ölüm tümöre bağlı ölümlerden 3 kat daha fazladır. İntraoperatif frozen kesi yöntemiyle tanı konulan borderline seröz tümörlerin %20'si parafin bloklarda tekrar incelendiğinde bunların karsinom olduğu saptanır. İntraoperatif olarak frozen ile peritoneal implantları olmayan borderline seröz tümör saptan dığında tümör 10cm'den büyük değilse ve bilateral değilse evreleme yapılmaz.¹⁰⁸

Müsinöz borderline tümörleri adenomlardan ayıran en önemli özelliği sitolojik atipi ve hücresel stratifikasyon göstermeleridir. Bunlar iki grupta incelenebilir: 1) Endoservikal tip (müllerian) 2) İntestinal tip.

Endoservikal tipte karakteristik papiller yapı (seröz tümörlerde olduğu gibi) görülür. Papillaların uçlarında hücreler 20 kata varan tabakalar yapabilirler. Hücrelerin sitoplazması belirgin olarak eozinofiliktir ve intrasitoplazmik müsin damlacıkları görülür. Bu tümörlerle beraber genellikle PMNL ve eozinofillerden oluşan inflamasyon görülür. Endoservikal tipin %40 kadarı bilateraldir ve vakaların %30 kadarında beraberinde endometriosis vardır. Lezyonların %76'sı evre birdir.¹⁰⁶

İntestinal tipte ise müsinöz epitel içinde barsakta olduğu gibi goblet hücreleri görülür. 2-3 katlı epitel ile döşelidir, hafif nükleer atipi görülür. Vakaların %6'sı bilateraldir. İnvazyon ve intrakistik papiller projeksiyonlar görülmez. Vakaların büyük çoğunluğu evre birdir, fakat hastalarda psödomiksoma peritonei görülebilir.¹⁰⁶

Müsinöz borderline tümörleri olan hastalarda, erken evrelerde sağ kalım yaklaşık %100 iken, ileri evrelerde bu oran %40-50'lere düşer. İleri evre olan hastaların %80 kadarında psödomiksoma peritonei tablosu görülür, bu grup hastalarda primerin daha çok appendiks kökenli olduğu düşünülmektedir. Unutulmaması gereken eğer bilateral hastalık var, tümör çapı 10cm'den küçük ve psödomiksoma peritonei tablosu varsa gastroyintestinal kaynaklı bir tümör buluna bileceğidir.¹⁰⁸

Karsinomlar

Seröz psammokarsinom (dikkat çekmesi için burada), nadir bir tümördür belirgin kalsifikasyonlarla (psammoma cisimleri) karakterizedir. Epitelial hücrelerde hafif atipi görülür. Karsinomdan çok LMP'ler gibi davranır.

Tablo 14: Over tümörlerinin yüzdeleri

Histoloji	Yüzde (%)
Epitelial	%50-70
Germ hücreli	%15-20
Gonadal stromal	%5-10
Sınıflandırılmayanlar	%5-10
Metastatik	%5-10

Seröz karsinom, en sık görülen over malignitesidir, over karsinomlarının %60-80'ini oluşturur. Seröz karsinomların %85-90'nı evre III-IV hastalıkla gelir ve vakaların %50-70 kadarı bilateraldir. Makroskopik incelemede papiller projeksiyonlar görülür, beraberinde endometriosis görülmez. Histolojik önemli bir özelliği psammoma cisimlerinin görülmesidir (vakaların %30 kadarında). Seröz karsinomlar agresif lezyonlardır, 5-yıllık sağ kalım %10 civarındadır.¹⁰⁶

Peritonun seröz neoplazi, vakalarının çoğu yüksek gradeli agresif tümörlerdir ve evre III'ü geçmiştir. Genellikle overler normal boyutundadır, az bir kısmında over korteksinde minimal yüzeysel invazyon görülebilir (derin invazyon vs durumunda over karsinomu olarak adlandırılırlar).¹⁰⁶

Müsinöz karsinom, tanı için destrüktif stromal inazyon veya belirgin nükleer atipi, stratifikasyon 3 hücre tabakasından fazla, veya yaygın kribriform paternden biri olmalıdır. Stromal invazyonu olan karsinomların çoğu evre III ve IV'te tanı alır. Overin müsinöz karsinomlarını metastazlardan ayırmak zordur. Kolon, appendiks, pankreas, safra kesesi

ve ekstrahepatik safra yollarının karsinomları overin primer müsinöz karsinomlarını taklit edebilir. Bunları ayırmada güvenilir histolojik bir özellik yoktur.¹⁰⁶

Tablo 15: Over kanseri alttıpleri¹⁰⁹

Histolojik tip	Yüzde
Seröz	%41
Endometrioid	%13
Müsinöz	%12
Şeffaf hücreli	%5
Diferansiye olmayan tümörler	%3

Over ve appendiksin müsinöz neoplazileri birinden diğerine metastaz kanıtı olmadan birlikte görülebilirler. Vakaların %48 kadarında lezyonlar histolojik olarak benzerdir. Geri kalan vakalarda ise her iki lezyon farklıdır ve genellikle appendiksteki lezyon daha yüksek gradelidir. En sık olarak benign over lezyonuyla birlikte appendikste borderline tümör veya overde borderline tümörle birlikte appendikste karsinom görülür.¹⁰⁶

Endometrioid karsinom, saf veya diğer tiplerle mikst olabilir. Saf endometrioid karsinomların %84'ü evre I ve II'dir. Mikst karsinomlar ise genellikle ileri evredir (%91). Endometrioid tip over karsinomlarının %20'sinde asosiye endometrium karsinomu da bulunur ("field-effect"). Bu vakaların birçoğu birbirinden bağımsız primer tümörlerden meydana gelir. Nadir olarak olarak endometrium adenokarsinomu derin invazyon ve lenfovasküler boşluk tutulumu gösterir, bu durumda over lezyonları metastaz olarak kabul edilmelidir. Over karsinomları genellikle endometriuma metastaz yapmazlar.¹⁰⁶

Şeffaf hücreli karsinom, mezonefroid karsinom olarak da adlandırılır. Endometrium, serviks, ve vajendeki şeffaf hücreli karsinoma benzerler. Görülen vakalar en sık olarak endometriosis odaklarından köken alırlar.

Küçük hücreli karsinom dışında hiperkal semiyile en sık beraber olan over tümörüdür. Tipik şeffaf hücreli karsinomun çeşitli histolojik tipleri vardır, bunlar arasında solid, tubuloalveolar, papiller ve mikrokistik pattern yer alır. Ayrıca "hobnail", şeffaf, oksifilik, ve "flat" hücreler gibi çeşitli hücreleri de içerirler. Eğer tümör belirgin olarak papiller ise seröz karsinomlardan ayırmak güçtür. Şeffaf hücreli karsinomların %75'i evre I dedir, bu yüzden prognozu seröz ve diferansiye olmayan karsinomlardan iyidir.¹⁰⁶

Overin transizyonel hücreli karsinomları nadir olarak görülür. %1'i saf geri kalan %99'u mikst tiptedir. Vakaların %82'si evre III veya IV iken yakalanır. 5 yıllık sağ kalım aynı evredeki seröz ve diferansiye olmayan karsinomlardan daha iyidir. Tanı anında metastazların belirgin olarak transizyonel hücreli ise 5 yıllık sağ kalım daha iyidir. Hücre nükleusları "coffee bean" şeklinde görülebilir, ve Reinke kristalleri bu tümörde de görülebilir.¹⁰⁶

Metastatik over kanseri

Primer ve metastatik over kanseri arasında ayrıca tanı yapabilmek hayati öneme sahiptir ve patologlar için çok zordur. Primer over tümörünü taklit edebilecek birçok metastatik tümör vardır. Krukenberger ilk defa 1896 yılında olağan dışı bilateral olan 6 over tümörünü bildirmiştir, bunların sonradan mide karsinomu oldukları anlaşılmıştır. Orijinal olarak mide karsinomlarının over metastazları **Krukenberg tümörü** olarak adlandırılmıştır, fakat günümüzde diğer karsinomlar içinde kullanılmaktadır (**signet-ring** veya taşlı-yüzük hücrelerin görüldüğü tümörler için). Literatürde %3-37 oranında metastatik over tümörleri bildirilmektedir. Metastatik over tümörleri daha erken yaşta görülür. Operasyon sırasında primerin yakalanamama olasılığının en yüksek olduğu durum mide karsinomlarıdır. En sık olarak occult adenokarsinomlar görülür (yani primer daha ortaya çıkmamıştır). Primer en sık olarak gastrointestinal sistem kaynaklıdır, ve genellikle kolonda yerleşir. Tek başına

organlar göz önüne alındığında en sık olarak meme primer tümörün kaynağıdır. Primer tümör göz önüne alındığında mide karsinomu en kötü prognozla beraberdir.

Meme karsinomları nadir olarak papiller konfigürasyon oluşturarak seröz karsinomları taklit edebilir. Özellikle kolon, appendiks, pankreas, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi karsinomları gibi gast rointestinal adenokarsinomlar müsinöz over karsinomlarını taklit edebilir. Kolon, ekstrahepatik safra yolları ve safra kesesi karsinomu metastazları endometrioid karsinomları taklit edebilir.¹¹⁰ Hastada karsinom hikayesi mevcut ise yeni tümörle eski tümörün patolojisi ile mutlaka karşılaştırılmalıdır. Metastaz olasılığını düşündüren karakteristik özellikler:

(*Kruken berg tümörünün özellikleri*):

- Bilateralite*
- Makroskobik olarak multinodüler hastalık*
- Baskın olarak over yüzeyinin tutulması*
- Yaygın vasküler veya lenfatik invazyon*
- Uniform histolojik pattern*
- Endometrioid tümörlerde yaygın kribriform pattern, taç oluşumu, ve santral nekroz görülmesi metastaz lehinedir*
- Primer over karsinomunu düşündüren özellikler:*
- Çeşitli histolojik tiplerin olması*
- Benign veya LMP alanlarının olması*
- Endometrioid lezyonlarda skuamöz metaplazi veya seks-kord benzeri pattern bulunması.*¹⁰⁶

Psödomiksoma peritonei

Bol miktarda müsinöz materyalin peritoneal kavite içini doldurmasına verilen isimdir. Bu durum over veya appendiks kökenli müsinöz neoplazilerin yayılımı veya peritoneal hücrelerin müsinöz hücrelere metaplastik yanıt vermesi sonucu gelişebilir. En sık asosiyeye olan tümör, müsinöz borderline over tümörlerinin intestinal varyantıdır. Histolojik olarak büyük müsin havuzları görülür. Etkili bir tedavisi yoktur. Fibröz adhezyonlar sonucu barsak obstrüksiyonu nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksektir.

Epitelial over kanserinde tedavi

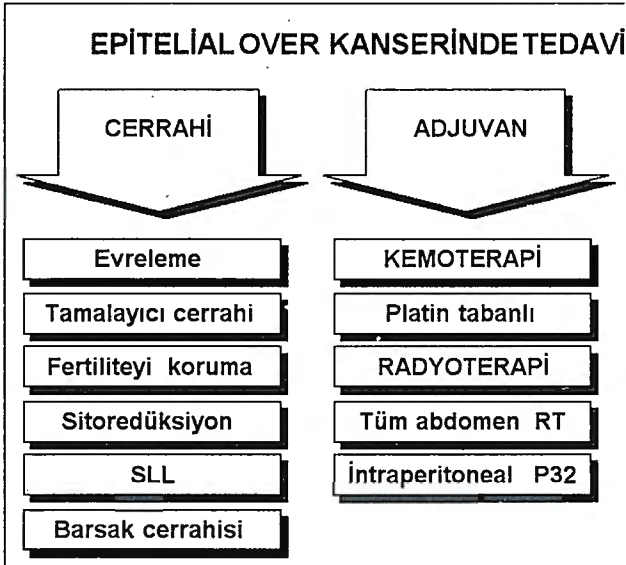
Epitelial over kanserinde yeri kesinleşmiş uç tür tedavi modalitesi yanında yeni yak

laşım da mevcuttur. Asıl olarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Bunun yanında terminal dönem ve performans durumu iyi olmayan hastalarda destekleyici tedavi de unutulmamalıdır. Cerrahi tedavinin amaçları arasında kesin tanının konulması, tümör yaygınlığının saptanması, ve prognozun belirlenmesi yer alır.

Tablo 16: Epitelial over kanseri olan hastalarda tedaviyi yönlendiren faktörler

- Yaş, performans durumu
- Tümör yaygınlığı
- Fertilité arzusu
- Histolojik subtip
- Grade
- Diğer faktörler

Şekil 8: Over kanserinde tedavi modaliteleri

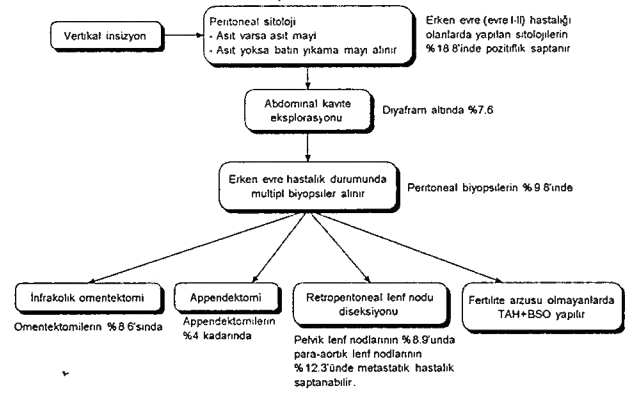


Evreleme

Overler, oval şekilli, 2-4cm çapında, peritoneal kıvrımlar ligamentum latuma, infindi bulopelvik lagamentlerle pelvik yan duvarlara bağlı organdır. Lenfatik drenajı utero-ovarian ve round ligament trunkusları ile olur. Over kanseri cerrahi olarak evrelenir. Tedavi öncesi hastalığın histolojik olarak konfirme edilmesi önemlidir. Laparotomi, overdeki kitlenin rezeksiyonu ve histerektomi evreleme cerahisinin bazalini oluşturur. Omentum, mezenter, karaciğer, diyafram gibi tüm şüpheli bölgelerden biyopsi alınmalı, operasyona pelvik-paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir. Cerrahi sonrası patolojik evreleme yapılır. Plevral effüzyon durumun-

da aspirasyonla örnek alınmalıdır. Evreleme cerrahisi sırasında vertikal median insizyon kullanılır. Asit-peritoneal yıkama mayisinden sitoloji için örnek alınarak gönderilmelidir. Omentum sık yayılım yeri olduğu için tutulum olmasa dahi çıkarılmalıdır (infrakolik omentektomi). Palpasyon ve inspeksiyonla şüpheli bölge saptanmayan hastalarda rasgele biyopsiler alınmalıdır; bunlar mesanenin peritoneal yansımasından, posterior cul-de-sac'tan, sağ ve sol parakolik boşluklardan, subdiyafragmatik yüzeylerden ve pelvik yan duvarlardan alınmalıdır. Cerrahi tedavinin temel amacı geride makroskopik hastalık bırakılmamasıdır. Standard prosedür kısaca: TAH+BSO+infrakolik omentektomi (yaygın tümör olduğunda total omentektomi yapılır)+bilateral pelvik-paraaortik lenf adenektomi+tümöral debulking'dir.^{102 111 3rd//Ngan, H. Y. //Pecorelli, S.}

Şekil 9: Cerrahi evreleme prosedürü



Yayılım yolları

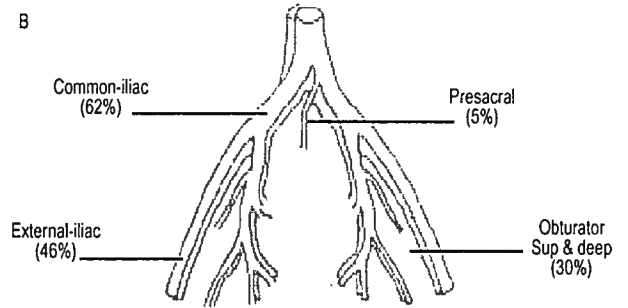
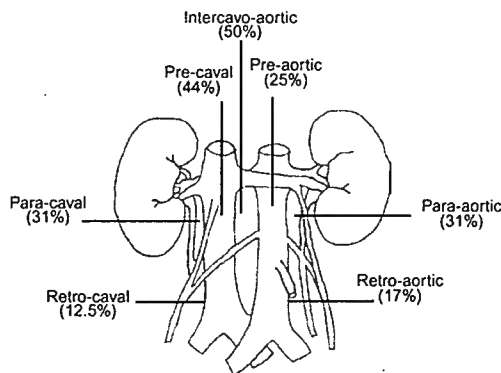
Over kanseri overlerin dışına yayıldığında, bunu genellikle malign hücrelerin peritoneal kaviteye eksfoliasyonu veya lenfatik yayılım ile gerçekleştirir. Over kanseri yayılım yolları arasında 1) Lenfatik (lenf nodları dağılımı için aşağıdaki şekle bakınız) 2) Direk invazyon 3) Hematojen 4) Eksfoliasyon yer alır. Retroperitoneal lenf nodu tutulumu aşikar peritoneal tutulum olmadan gerçekleşebilir. Overlerin major lenfatik drenajı sefalik yönde aortik nodlara infindibulopelvik ligamentler aracılığıyla olur. Bu yol aracılığıyla nadir olarak supraklaviküler lenf nodu tutulumu da meydana gelebilir (Virchow nodu denir ve bu sol taraftadır, bunun nedeni ise

Tablo 17 : Over karsinomu FIGO evrelemesi ^{111,3 rd/Ngan,H.Y/Pecorelli,S.}

FIGO evresi	
Evre I	Overlere sınırlı tümör
IA	Bir overe sınırlı tümör. Kapsül sağlamdır, over yüzeyinde tümör bulunmaz, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yoktur
IB	Her iki overe sınırlı tümör. Kapsül sağlamdır, over yüzeyinde tümör bulunmaz, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yoktur
IC	Aşağıdakilerden biriyle beraber bir ve her iki overe sınırlı hastalık. - Kapsül rüptürü - Over yüzeyinde tümör bulunması - Asit veya peritoneal yıkamada malign hücre olması
Evre II	Tümör bir veya her iki overle birlikte pelvik yayılım gösterir
IIA	Uterus ve/veya tüplere yayılım veya implantlar, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yoktur
IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım, asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yoktur
IIC	Asit veya peritoneal yıkamada malign hücreyle beraber pelvik yayılım
Evre III	Bir veya her iki over tutulumuyla beraber, pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
IIIA	Pelvis dışında mikroskopik peritoneal metastaz
IIIB	Pelvis dışında 2cm veya daha küçük peritoneal metastaz
IIIC	Pelvis dışında 2cm'den daha büyük peritoneal metastaz ve/veya bölgesel lenf nodu metastazı
Evre IV	Uzak metastaz (peritoneal metastazlar dışındakiler)

torasik duktusun sol juguler venöz açığına dökülmesidir). Diğer bir over lenfatik drenajı ise ligamentum latum aracılığıyla iliak lenf nodlarına olur. Uterin cornu ve tubal lenfatikler ise round ligament aracılığıyla inguinal lenf nodlarına ulaşır. Over kapsülü içinde bilinmeyen bir büyüme evresinden

Şekil 10: Over kanseri hastalarında para-aortik (A) ve pelvik (B) lenf nodu metastazlarının dağılımı ¹¹²



sonra tümör kapsülü aşar, ve direk yayılım veya eksfoliasyonla komşu organ tutulumları meydana gelmeye başlar. Eksfoliyeye olan malign hücreler peritoneal kavite içinde peritoneal sıvı dolaşımına uygun olarak yayılırlar. Parietal ve viseral peritonea implante olan tümör hücreleri nodüller halinde büyümeye başlar. Eksfoliasyon sonucu sık tutulan bölgeler arasında intestinal

seroza, omentum, parakolik boşluklar, genellikle sağda olmak üzere subdiyafragmatik bölge yer alır. Eksfoliasyon sonucu milier karsinomatoz meydana gelebilir, bu ileri evre hastalığın karakteristik özelliğidir. Parenkimal organlara ve kemiğe ileri evre hastalıkta nadir olarak metastaz görülür.¹⁰³

Sitoredüktif cerrahi

Over kanseri tedavisi primer olarak cerrahidir ve amaç mümkün olan tüm tümör dokusunun çıkarılmasıdır. Sitoredüktif cerrahi kendi içinde 3 gruba ayrılabilir: 1) primer sitoredüksiyon 2) sekonder sitoredüksiyon 3) interval debulking veya sitoredüksiyon. Bir defa cerrahiye karar verildiğinde bu konu hasta ve ailesi ile prosedür, olası komplikasyonlar, ve prognoz hakkında konuşulmalıdır. Olası barsak rezeksiyonundan dolayı hastalarda barsak temizliği önemlidir. Barsak rezeksiyonu hem sitoredüksiyon amaçlı hem de intestinal obstrüksiyon gelişen hastalarda yapılabilir.

İntestinal rezeksiyon riskinin yüksek olduğu hastalar:

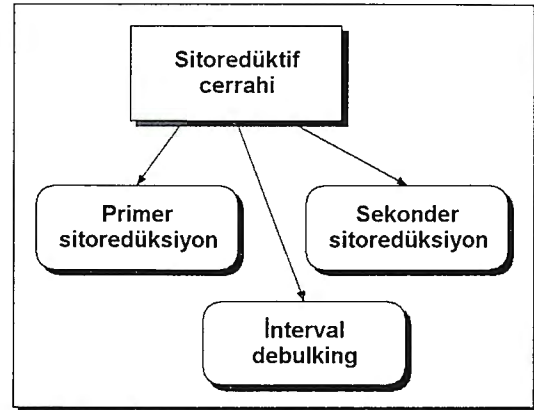
- Fikse pelvik kitle
- Aşık kolon tutulumu
- Baryum enemada anormallik saptanması.

Metastatik over kanseri olan hastalarda cerrahi tedavinin amacı tümör miktarını mümkün olan en küçük boyuta indirmektir. Optimal debulking durumunda rezidüel hastalığın boyutu 1.5-2cm'nin altındadır (yeni yayınlarda artık 1cm olarak kabul edilmektedir), suboptimal debulking'de ise rezidüel hastalık 2cm'nin üzerindedir.¹¹³

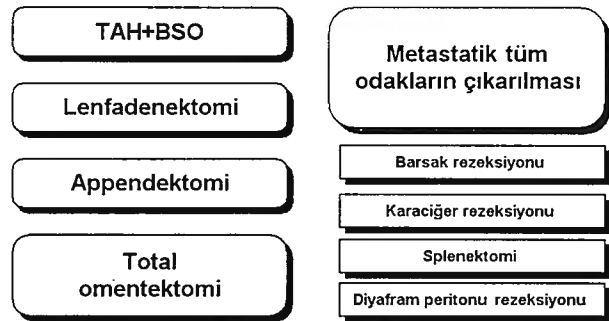
Over kanserinde en önemli prognostik faktör postoperatif rezidüel hastalığın boyutudur. Rezidüel hastalığın boyutu postoperatif tedaviye yanıttada belirleyici bir rolü vardır. Eğer rezidüel hastalığın çapı 15mm'den büyük ise ortalama sağ kalım 6 ay, 5-10mm arasında ise 18 ay, 5mm altında ise 40 ortalama sağ kalım beklenir. [Munnell, Griffiths, Hoskins (GOG), Hacker,

Berek] Operatif mortalite %2 civarındadır, ortalama kan kaybı 500-1500ml arasındadır. Sık görülen postoperatif komplikasyonlar arasın

Şekil 11: Sitoredüktif cerrahi



Sitoredüksiyon



da enfeksiyon, kanama (re-eksplorasyon gerekebilir), uzamış ileus (48 saatten fazla), kardiopulmoner problemler yer alır. Sitoredüktif cerrahinin etkinliğini belirleyen diğer bir faktör de cerrahın kabiliyeti ve agresifliğidir.¹⁰²

Tablo 18: Sitoredüktif cerrahinin yararlı etkileri¹¹⁴

- Kemoterapinin etkinliğinin artması (büyüme fraksiyonu arttığı için)
- Kemoresistan şüşaların gelişimini azaltır
- Hastalığın olağan seyrini durdurur
- Gastrointestinal fonksiyonları yeniden sağlar
- Kemotörüpötik ilaçlar tarafından ulaşılamayan nekrotik bölgelerin çıkarılmasını sağlar
- Nütrisyonel durumun ve performans statusunun düzelmesini sağlar

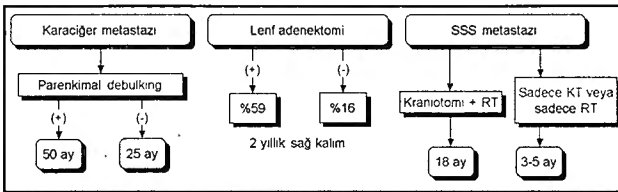
Etkili bir sitoredüksiyonu belirleyen faktörler vardır; bunlar arasında cerrahın tecrübesi, retroperitoneal tümör varlığı, üst abdominal tümör varlığı ve fikse pelvik kitle varlığıdır. İleri evre hastalığı olanların %77.4 oranında optimal sitoredüksiyon yapılabilir (HÜTF verileri). Evre IV olan hastalarda da sitoredüksiyonun yeri vardır. Örneğin parenkimal karaciğer metastazı olan hastalarda parenkimal debulking yapıldığında sağ kalım 50 ay iken yapılmayanlarda ortalama sağ kalım 25 ay civarındadır. [Vristow 1999] Yine ileri evre hastalığı olanlarda lenfatik debulking yapıl

dığında 2 yıllık sağ kalım %59 iken yapılmayanlarda bu oran %16'dır. [Serbelli et al]

Diğer bir grupta kranial metastazı olan hastalardır, bu grup hastaların çok az bir kısmında, %3.3'ünde görülür. [Geisler, J. P. //Geisler, H. E. 1995 Gynecol Oncol]

Bu hastalara kraniotomi uygulandığında sağ kalım 18 ay civarında iken uygulanmayanlarda sağ kalım 4-5 ay civarındadır. Bu verilerden dolayı hastalarda yapabilecek optimal sitoredüksiyon hayati önem taşımaktadır. [Pothuri, B. 2002 Gynecol Oncol]

Şekil 12: İleri evre hastalarda debulking

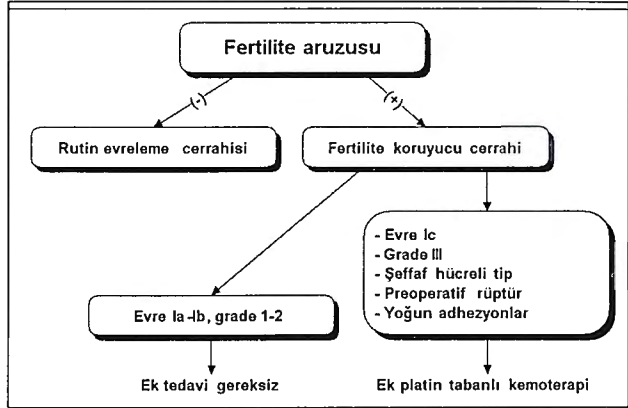


Erken evre hastalıkta cerrahi tedavi

Erken evre hastalığın cerrahisinde ilk basamak genel anestezi sonrası yapılacak bimanuel maüyenedir, adneksial kitlenin varlığını konfirme etmek için kullanılır. Vertikal orta hat kesiden sonra evreleme cerrahisi yapılır. Pelvis dışında hastalık saptandığı takdirde batın yıkaması ve peritoneal biyopsiler gereksizdir, çünkü hastalık ileri evredir. Erken evre hastalık mevcut ise peritoneal yıkama yapılmalıdır.

Evre I hastaların %10-36 kadarında pozitif sitoloji saptanır (tüm hastaların %64'ünde pozitif sitoloji bulunur). Bilateral tümör olasılığından dolayı bilateral ooforektomi yapılmalıdır. Küçük metastazların kaçırılması için dikkatli inspeksiyon ve palpasyon yapılmalıdır (küçük metastazların sık olduğu yerler: cul-de-sac, parakolik boşluklar, sağ üst kadran). Evre I sanılan hastalarda %5 oranında omentum metastazı olabileceği için tüm hastalara infrakolik omentektomi yapılmalıdır. Erken evre hastalıkta appendektomiyle vakaların %4'ünde occult metastaz saptana bilir. Tümör unilateral ise sadece tümör tarafına pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılabilir. Erken evre hastalıkta yapılan evreleme cerrahisidir.

Şekil 13: Erken evre ve genç hastalarda cerrahi tedaviye yaklaşım



Evre Ia hastalarda fertilité koruyucu cerrahi yapılabilir. Bu durumda uterus ve kontralateral over korunur. Hasta ailesini tamamladık tan sonra cerrahi tamamlanır. Erken evre over kanserinde (evre I ve II) occult metastaz oranları: diyafram %7.6, omentum %7.1, peritoneal biyopsi %9.8, peritoneal sitoloji %18.8, pelvik lenf nodu %8.9, paraaortik lenf nodu %12.3, total mikroskopik lenf nodu tutulumu %21.5.

Tablo 19: Erken evre over kanserinde prognostik değişkenler

- Grade 3
- Şeffaf hücreli subtip
- Sub-stage 1c
- Preoperatif rüptür
- Flow sitometride anöploidi saptanması
- Yoğun adhezların bulunması

Erken evre over kanseri hastaları düşük ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılır. Evre Ia ve Ib olan ve grade I olan hastalar rekürrens açısından düşük riskli olarak vasıflandırılırlar. Bu hastalara definitif primer cerrahi tedavi uygulandıktan sonra ek tedavi uygulanmadan takip edilirler. Bazı yazarlar evre I ve IIa iyi diferansiyel over kanserini de düşük riskli olarak kabul ederler. Bu hastalarda evreleme cerrahisi tam olarak uygulandığı takdirde prognoz çok iyidir ve ek tedavi gerekmez. Eğer tümör Ic ve grade III ise veya grade'den bağımsız olarak evre II hastalara adjuvan tedavi verilmelidir (yüksek riskli grubu oluşturur). Bu hastalarda optimal tedavi platin tabanlıdır. ¹¹⁵ Tümörün histolojisi de önemlidir, eğer şeffaf hücreli tümör gibi kötü histolojiye sahipse

(unfavourable histology) rekürrens riski artar. Yüksek riskli evre I hastalarda %24 oranında rekürrens görülür ve bir defa rekürrens olduktan sonra geri dönüş yoktur. Grade III tümörlerde rekürrens riski ise %40 civarındadır.¹⁰³

Sekonder operasyonlar

SLL (Second look laparotomy)

SLL klinik olarak remisyonda olan hastalarda peritoneal kaviteyi eksplere etmek için yapılır. SLL, bilinen tanı yöntemleriyle (bilgisayarlı tomografi, ultrason, magnetik rezonans görüntüleme, CA-125 ölçümü, fizik muayene) hastalık gösterilemeyen, hastalık semptomu olmayan ve primer cerrahiyle beraber adjuvan kemoterapisini almış olan hastalara yapılır.¹¹⁶ Geçmişte occult hastalığı gösterecek uygun yöntemler olmadığı için SLL çok daha sık kullanılırdı. PET (positron emission tomography) gibi görüntüleme yöntemleri klinik kullanıma girmesine rağmen günümüz için tersi tamamen doğru değildir. SLL hem tanı hem de tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir. Bu prosedürün yeri tartışma konusu olmaya devam etmektedir. SLL sağ kalıma katkıda bulunmadığı halde prognozu değerlendirme ve eksperimental araştırmalar için çok değerlidir (tedavinin başarısını değerlendirir mede altın standarttır).^{117 118} SLL sırasında ne kadar çok biyopsi alınırsa pozitif sonuç alınma ihtimali de o kadar artar.^{119 118}

SLL'nin sonuçları:

- Negatif SLL (tam patolojik remisyon): Bu gruptaki hastaların %50 kadarında hastalık rekürrens gösterir. Bu sonuç yöntemin başarısızlığını gösterir, bu yüzden fazla sayıda biyopsi alınmalıdır. Ayrıca bu yüzden negatif sonuç tam tedavi anlamına gelmez. Negatif SLL olasılığını artıran faktörler arasında evre I hastalık ve primer cerrahi sırasında tam sitoredüksiyon yapılabilmesi yer alır, en önemli faktör ise primer cerrahi sonrası rezidüel hastalığın boyutudur. Diğer önemli faktörler: yaş, grade, asit varlığı, primer cerrahide lezyonun miktarı ve büyüklüğü.

- Makroskobik pozitif SLL
- Mikroskobik pozitif SLL (ileri evre over kanseri olan hastaların 1/5'inde görülür)

Hem mikroskobik hem de makroskobik pozitif SLL sonucu olan hastalar konsolidasyon tedavisine adaydırlar. SLL için laparotomi yerine laparoskopi de kullanılabilir. Laparoskopinin avantajı sağladığı büyütme ve aydınlatmadır. Sıklıkla primer cerrahide meydana gelen yapışıklıklar laparoskopiyi engeller. Laparoskopik SLL'nin en sık komplikasyonu ise barsak hasarıdır.

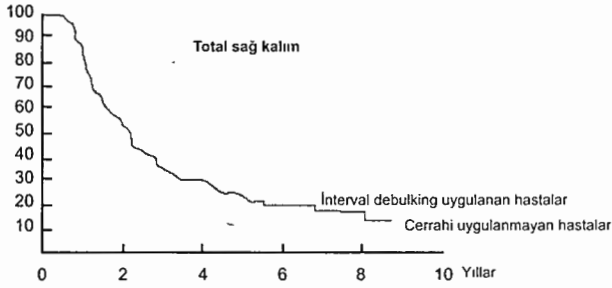
SLL öncesinde CA-125'i normal olan hastalarda %40 oranında mikroskobik veya makroskobik hastalık saptanabilir. Fakat artmış CA-125 durumunda hemen her zaman hastalık vardır ve bu hastalarda yapılan cerrahi işlem SLL değildir. CA-125'ten daha sensitif olduğu düşünülen iki görüntüleme yöntemi vardır: 1) FDG (fluorodeoxy glucose) PET 2) Kontrastlı MRG.^{120 121}

Tedavi SLL sırasındaki hastalığın durumuna göre planlanır. Mikroskobik veya makroskobik kısmı yanıt olan hastalar SLL sırasında yapılabilecek sekonder sitoredüksiyon ve debulking'den fayda görebilir. Fakat stabil veya progresif hastalık olanlarda sekonder sitoredüksiyonun faydası olduğu gösterilememiştir.¹¹⁹

İnterval debulking ve neoadjuvan kemoterapi
İnterval debulking 1987 yılında Neijit ve ark. tarafından ortaya atılmıştır, fakat grup yaptıkları randomize prospektif çalışmada sağ kalım farkı gösterememişlerdir. (Bkz şekil 9) İnterval debulking uygulanan hastalarda optimal cerrahi yapılabilmemiş (rezidüel hastalık <1cm) ise sağ kalım belirgin olarak daha iyidir. İnterval debulking yapılanlarda 5-yıllık sağ kalım %12 iken, yapılmayanlarda %6 civarındadır.¹²²

Neoadjuvan kemoterapi herhangi bir cerrahi işlem öncesinde sitotoksik kemoterapi uygulanması olarak da tanımlanabilir. (Bkz şekil 10) İleri evre hastalığı olan ve genel durumu cerrahi tedaviyi kaldıramayacak olan hastalarda uygulanır. Bu neoadjuvan kemoterapi önce

Şekil 14: Interval debulking uygulanan hastalarda total sağ kalım, van den Burg MEL et al International journal of Gynecological cancer 1997

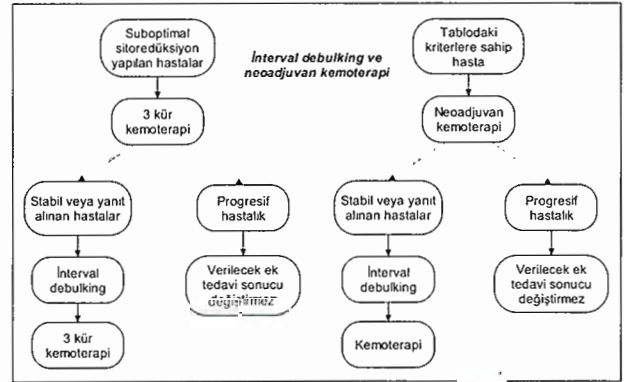


sinde görüntüleme yöntemleriyle ileri evre hastalık dokümanate edilmeli, sitolojik veya histolojik tanı konulmalıdır. Sitolojik tanı genellikle asit veya plevral sıvıdan alınan örneklerle konur. Yale üniversitesi neoadjuvan kemoterapi protokollerine genel durumu cerrahi kaldıracabilecek fakat optimal sitoredüksiyon sağlanamayacak hastaları da dahil etmiştir. Neoadjuvan kemoterapi olan fakat cerrahi tedavi uygulanamayan hastalarda ortalama sağ kalım 8 ay iken, cerrahi tedavi uygulanabilenlerde 2.6 yıldır. Hastaların %85 kadarında kemoterapiye objektif yanıt alınmasına rağmen, sadece %4 kadarında tam patolojik yanıt elde edilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi amaçlı olarak platin tabanlı kombine tedavi önerilmektedir, fakat tolere edemeyecek hastalarda tek ajan platin tedavisi de uygulanabilir. ¹²²

Bu yaklaşımlar primer tedavi tercihi olabilir fakat sadece evre III ve IV over kanseri hastaları için geçerlidir. Over kanserinde en önem-

li prognostik faktör primer cerrahi sonrasındaki rezidüel hastalık hacmi olmasına rağmen, bazı hastalarda rezidüel hastalığın hacmi sağ kalım ile korelasyon göstermez. ¹¹⁴ Aşağıdaki tablodaki kriterleri karşılayan hastalar bu gruptadır ve primer cerrahi bu hastalarda nihai sonucu değiştirmeyebilir. Bu hastalara 2-4 siklus olarak önce kemoterapi verilebilir. Kemoterapi sonrası yanıt olan hastalar ve stabil hastalık olanlara interval debulking yapılır. Bu hastalarda interval debulking ile daha optimal redüksiyon sağlanabilir. ¹²³ Interval debulking seçilmiş hasta grubunda primer cerrahi tedavinin alternatifidir. ¹²⁴ (Tablo 20:)

Şekil 15: Neoadjuvan kemoterapi ve interval debulking



İnkomplet cerrahi sonrası debulking'in tamamlanması

Optimal sitoredüksiyon her zaman mümkün olmayabilir (rezidüel hastalık < 2cm; son günlerde 1cm ve 0.5cm altını kabul edenler de vardır). Her merkez malign jinekolojik

Tablo 20: Neoadjuvan tedavi ve interval debulking endikasyonları ¹²⁴

Kesin endikasyonlar	Rölatif endikasyonlar (total metastatik tümör yükü > 100g ve aşağıdakilerden ikisi varsa)
Evre IV hastalık (plevral sıvı dışında)	Sayılamayacak derecede peritoneal metastaz varlığı (>100)
Rezeksiyonu mümkün olmayan bölgelerde 1g'dan büyük metastazlar olması (porta hepatis'te büyüme, superior mesenterik arter gibi)	Tahmini tümör yükü > 1000g (intra ve retroperitoneal)
	Büyük metastatik peritoneal plakların varlığı (>10g)
	Aşırı volümlü asit (>5liter)
	WHO performans status II veya III

tümörlerin tedavisinde yeterli tecrübeye sahip değildir. İlk operasyonun yeterliliği çok önemlidir. çünkü bu sonra uygulanacak olan kemoterapinin başarısını da etkiler. Bu yüzden hastalar jinekolojik onkoloji alanında tecrübeli merkezlerde değerlendirilmelidir (açılıp biyopsi yapıp kapatılan hastaların sayısı az değildir).

Rekürren hastalık için sekonder sitoredüksiyon
Hastaların primer sitoredüksiyondan fayda görmesi, sekonder sitoredüksiyondan fayda görebileceğini düşündürmüştür. Sekonder sitoredüksiyon, rekürrens durumunda, standard tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, pozitif SLL sonucu olanlarda ve ilk cerrahi sırasında optimal redüksiyon yapılamayanlarda uygulanabilir. Operasyon sırasında optimal redüksiyonun yapıp yapılamayacağı ve bunun için hangi girişimlerin gerektiği önemlidir. optimal sitoredüksiyon için splenektomi, kolektomi ve hepatik rezeksiyon gerekebilir. Tümör kitlesi büyük damarları sarıyor, porta hepatisi tutuyorsa veya

Tablo 21: Sekonder sitoredüksiyon yapılan hastalarda kötü prognozu gösteren faktörler ¹²⁶

-
- Pirimer cerrahi sonrasındaki rezidüel hastalığın boyutu
 - Hastalısız yaşamın 1 yıldan kısa olması
 - Rekürrens sırasındaki tümör boyutu
 - Asit varlığı
 - Sekonder sitoredüksiyon sonrasındaki rezidüel hastalık
 - Mezenterik hastalığın varlığı
 - Performans statusunun kötü olması
-

kemiğe fikse ise optimal redüksiyon çok nadir olarak yapılabilir. Ayrıca tümör plaklar halinde büyüyor veya yoğun desmoplastik reaksiyon gösteriyorsa rezeksiyon güçtür. Eğer rezeksiyonu mümkün olmayan hastalık saptanırsa paliatif girişimler ağırlık kazanmalıdır. Optimal redüksiyon sınırı 2cm'dir, ve bu sağlanamayacaksa operasyondan sakınılmalıdır. Negatif SLL sonrası geçen zaman da önemlidir, eğer 6 aydan kısa ise primer tedaviye yanıt olmadığını gösterir ve bu hastaların prognozu kötüdür. Rekürrens

sonrası kemoterapi öncesinde tüm hastalar eksplore edildiğinde eğer rezidüel hastalık 2cm'nin altına indirilebiliyorsa ortalama sağ kalım 18 aydır, aksi takdirde 13.3'aydır. ¹²⁵ Bu hastalarda kötü prognozla asosiyeye bazı faktörler vardır. ¹²⁶

Kemoterapi

Daha önce erken evre hastalıkta belirtilen durumlar dışında hemen hastaların hepsine adjuvan kemoterapi verilir. Hastaların çoğunda kemoterapiye yanıt alınması kür için bir potansiyel olduğunu gösterir, ama ilaç rezistan klonların ortaya çıkmasından dolayı hastaların %75'inden fazlası hastalıkları nedeniyle ölecektir. Hastaların küçük bir grubunda kemoterapiye primer rezistans görülür, bunlarda prognoz daha kötüdür. Epitelial over kanserinde birçok sitotoksik ajanın etkinliği vardır. Bunlar arasında platin bileşikler (sisplatin, karboplatin), klasik alkilleyici ajanlar (ifosfamid, siklofosfamid, melfelan, tiotepa, klorambusil), antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, mitoksantron), heksametilmelamin, 5-fluorourasil, etoposid, metotreksat, mitomisin-C yer alır. Tamoksifen ve medroksiprogesteron asetat da düşük seviyede aktivite gösterir. Taksol de yeni bir ajan olarak kullanıma girmiştir. ¹²⁷ 3rd Over kanserinde kemoterapi yıllara göre değişiklik göstermiştir. 1950'lerde klorambusil ve melfelan gibi alkilleyici ajanlar revaçta iken, 1970'lerde geliştirilen platinler bunların yerini almıştır. 1980'ler platinlerin tek başına mı yoksa kombine olarak mı kullanılacağı tartışmaları ile geçtikten sonra 1990'larda paklitaksel kullanıma girmiştir. ¹²⁸

Over kanserinde standard tedavi platin tabanlıdır. Platin içermeyen tedavilere yanıt %40 iken, platin tabanlı tedavilerde yanıt %60-80 civarındadır. Ayrıca diğer tedavilere yanıt alınmayan hastalarda platin tabanlı tedaviye %30-40 oranında yanıt alınabilir. Karboplatin ve sisplatin arasında bir fark yoktur (equivalan dozlarda kullanıldığında sisplatin 25mg/m²/hafta=karboplatin 100mg/m²/hafta). Myelosupresyon nedeniyle karbo-

platin dozu azaltılması gerekebilir, bu durumda etkinliği azaltılabilir. Önemli olan nokta kombine tedavide toksisite nedeniyle ilaç dozu azaltılacaksa önce non-platin ajanların dozu azaltılmalıdır. Sıklıkla karboplatin, sisplatin'den daha iyi tolere edilir (daha az nefrotoksik, nörotoksik, ve emetogenik).¹²⁷ 3rd Karboplatin 1980'lerde kullanıma girmiştir, standart dozlarda duyma, sinir sistemi ve böbrek üzerinde (böbrekten atılan bir ilaçtır, GRF'a bağımlı olarak ekresyona uğrar) yan etkilere yol açmaz. Yapılan çalışmalarda sisplatin ve karboplatin karşılaştırılmış ve aralarında etkinlik açısından bir fark olmadığı görülmüştür.¹

Önceleri kombinasyon tedavi olarak platin beraberinde siklofosfamid kullanılırdı. Platin ile en sık kombine edilen ajandı ve ilk basamak kemoterapi olarak uygulanırdı. Platin/taksol ile platin/siklofosfamid tedavisi karşılaştırıldığında, taksol grubunda klinik yanıt %59 iken siklofosfamid grubunda %48, tam klinik remisyona taksol grubunda %41 iken siklofosfamid grubunda %27 olduğu görülmüştür. Benzer sonuçlar GOG çalışma larında da elde edilmiştir. Taksol kullanılan hastalarda total sağ kalımın da belirgin olarak uzun olması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak artık taksol/platin tedavisi uygulanmaktadır.^{129 130 131 132}

Taksol®'ün (paklitaksel) ilk olarak platin rezistan over kanserinde aktivitesi olduğu saptanmıştır (porsuk ağacının kabuğundan elde edilir, taxus brevifolia). Mikrotübül fonksiyonları üzerinde etki gösterir, polimerize mikrotübülleri stabilize eder. Bu hastalarda yanıt oranı %20-40 civarındadır.¹³³ Taksol'ün majör toksisiteleri nötrojeni, hipersensitivite reaksiyonu, kardiak artimi ve periferik nöropatidir. Taksol ve platin arasında çapraz rezistans olmadığı için bu kombinasyon ilk basamak tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Paklitaksel'in semisentetik derivativesi olan dosetaksel yeni bir ilaçtır, yapılan faz II çalışmalarda rezistan over kanseri olgu

larında %28 yanıt oranı elde edilmiştir. İlk ajan olarak karşılaştırıldığında dosetaksel ile daha az nörotoksisite görülürken myelosupresyonun daha az oranda görüldüğü bulunmuştur. Yanıt oranları arasında fark bulunmamıştır.¹²⁸

Hastalara verilen kemoterapinin dozu da yanıt ve hastalığın sonucu üzerinde etkilidir. Fakat doz artırılması yan etki riskini de artırır. Bu amaçla doz-yanıt ilişkisi uygun ilaçlar seçilmelidir. Hastalara yüksek doz kemoterapi verildiğinde otolog kemik iliği transplantasyonu veya periferik kök hücre transfüzyonlarıyla yardımcı olunması gerekebilir.¹³⁴ Kemik iliği supresyonunu engellemek için hastalara G-CSF desteği yapılmalıdır. Bu amaçla alkilleyici ajanlar, sisplatin ve taksol kullanılmıştır.^{135 136 Jr//Bicher, A. //Kohn, E. C. //Christian, M. C. //Davis, P. A. //Adamo, D. O. //Reed, E. //Sarosy, G. A. 127 3rd}

İkinci basamak kemoterapi **(Salvage therapy)**

Bu gruptaki hastalar bazı gruplara ayrılabilirler:

- Primer platin rezistansı olan hastalar: Platinlerle tedaviden sonra progresyon veya kısmi yanıt görülen hastalar veya tedavi sırasında progresyon görülen hastalar.
- Sekonder platin rezistansı olan hastalar: Platin tabanlı tedavi yanıt veren fakat tekrar platin tabanlı tedavi verildiğinde progresyon görülen veya hastalığı stabil seyredenler.
- Potansiyel platin sensitivitesi olan hastalar: Platin tabanlı tedaviye en azından kısmi yanıt veren hastalardır. Bunlara tekrar platin tedavisi uygulandığında %29-43 oranında yanıt alınabilir. Tam klinik remisyona alınmış hastalarda hastalıksız sağ kalım süresi ikinci basamak platinlerin başarılı olup olmayacağı gösteren iyi bir parametredir. Primer veya sekonder platin rezistansı durumunda veya tedaviden sonra 6- aydan daha kısa süre geçmiş ise platinlerle başarı şansı azdır.
- Platin sensitivitesi bilinmeyen hastalar: Platin tabanlı tedavi alan fakat ölçülebilir hastalığı bulunmayan hastalardır.

Platin rezistansı durumunda (primer veya sekonder rezistans veya tedaviden sonraki ilk

6 ay içinde rekürrens) ilk tercih ajan taksol®dür (paklitaksel). Bu hastalarda %20-40 oranında yanıt alınabilir.¹³³ İkinci basamak tedavide taksol 135mg/m² dozunda her 3 haftada bir uygulanır. Refrakter vakalarda yüksek doz (175mg/m² veya 250mg/m²) taksol de bir alternatif olabilir, bu durumda nötropeniyi engellemek için G-CSF'le beraber verilir fakat dozu sınırlayan diğer etkiler ön plana çıkar, nörotoksisite ve mukozit. Diğer bir yaklaşımda haftalık taksol uygulamasıdır. İlaç hücre siklusuna çok spesifik olduğu için hücrelerin ilaca maruziyeti bu şekilde artırılmış olur. Paklitakselin mikrotübüller üzerindeki etkisi yanında antiangiogenik etkileri de vardır. Sürekli haftalık kullanımda bu etkiden de yararlanılarak makroskobik tümörlerin gelişiminin önlenilebileceği düşünülmüştür. GOG'nin çalışmasında haftalık taksol 21 günlük tedavi kadar etkin bulunması yanında myelosupresyon, tırnak değişiklikleri, yorgunluk, nörotoksisite, ve alopesi daha az oranda görülmüştür.¹²⁸

Tablo 22: Rekürren over kanserinde etkinliği bildirilen tedaviler¹³⁷

Antrasiklinler	Epirubisin, liposomal doksorubisin
Topoizomeraz inhibitörleri	Etoposid, topotekan
Antimetabolitler	Gemsitabin
Vinka alkaloidleri	Vinorelbin
Platin analogları	Oksaliplatin

Rezistans durumunda kullanılan diğer ilaçlar arasında ifosfamid, heksametilmelamin, taxotere (docetaksel), etoposid (vepesid), altretamin, topotekan (hycamtin®), tamoksifen ve gemsitabin (gemzar®) yer alır. Platin rezistansı olan hastalara gemsitabin tek başına verildiğinde %19-22 oranında parsiyel yanıt alınabilir, fakat bu yanıt prognozu kötü olan hastalarda dahi alınabilir (FIGO evre IV, tedavisiz interval 6 ay veya daha kısa, "bulky" hastalık, az diferansiye tümör). Gemsitabin de taksol gibi platinlerle çapraz rezistans göstermez. Gemsitabin ayrıca daha önce birçok tedavi uygulanmış hastalarda da aktivite gösterebilir. Bu özelliklerinden dolayı taksol/platin tedavisi yanında gemsitabini de kombine eden tedaviler ilk basamak olarak denenmektedir, yanıt hasta-

ların hepsinde alınmış ve tam klinik remisyon da hastaların %60'ında elde edilmiştir. Rekürren hastalarda aynı üçlü tedavi verildiğinde %100'e yakın yanıtlar bildirilmiştir. Gemsitabin ve platin kombinasyonu da ilk basamak tedavi olarak denenmektedir ve yanıt oranı yaklaşık %48 civarındadır. Gemsitabinin esas toksik etkileri lökositopeni (%27) ve trombositopenidir (%14). Diğer yan etkileri geçici flu-benzeri sendrom (%28), tedaviye bağlı periferik ödem (%22), hematüri (%53 grade I), proteinüri (%79 grade I-II), hepatotoksisitedir (%59 grade I-II).^{138 139 140 141 142 143 144 145 146}

Topotekan bir topoizomeraz-I inhibitörüdür, myelosupresyon doz sınırlayıcı etkisidir. Rekürren over kanseri hastalarında 1.5mg/m²/gün dozunda 30 dakikada infüzyonla 5 gün süreyle 21 günde bir uygulanır.¹⁴⁷ Bu endikasyonda en çok çalışılmış ajandır ve FDA onayı almıştır. Alınan yanıtlar hasta grubuna göre değişiklik gösterir. Platin tedavisi sırasında relaps olan hastalarda %5.9 (%5-11), tedaviden sonraki ilk 6 ay içerisinde relaps olan hastalarda %17.8 (%14-18), ve 6 aydan daha uzun süreli progresyonsuz interval olan hastalarda %26.7 (%19-33) oranında yanıt alınabilir.¹⁴⁸ GOG çalışmasında 24 saatlik infüzyonla 8.5mg/m² 21 günde bir topotekani platin sensitif hastalarda denemiştir, fakat 5 günlük tedaviye göre yanıtlar 3-5 kat daha düşük bulunmuştur.¹⁴⁹ Topotekan 1.5mg/m² uygulandığında yan etkilerden dolayı çoğu zaman doz azaltılması gerekir, bu yüzden düşük dozlar ile (1mg/m²) de çalışmalar yapılmıştır, Rodriquez ve ark.nın platin rezistan hastalarda yaptığı çalışmasında %22 total yanıt oranı bildirilmiştir.¹⁵⁰ Faz III çalışmalarda rekürren over kanseri hastalarında paklitaksel ve doksorubisine eş değer olarak bulunmuştur. 2.3mg/m²/gün 5 gün süreyle oral topotekan standart tedavi ile de karşılaştırılmıştır.

Gore ve ark.nın 266 rekürren over kanseri hastasında yaptığı çalışmada oral tedavi %13, iv tedavide %20 yanıt elde edilmiştir fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulun-

mamıştır. Oral tedavide nötropeni daha az olmasına rağmen GİS yan etkileri daha fazla bulunmuştur. Oral topotekan hastalar tarafından iyi tolere edilir ve bu kullanımın etkinliği konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.¹⁵¹

Diğer bir tedavi de etoposiddir (VP-16, vepesid®). Tam antineoplastik etki mekanizması bilinmese de topoizomeraz II inhibitörüdür. Rezistan vakalarda tek başına verildiğinde %21-26 oranında yanıt alınabilir, GOG'nin çalışmasında oral etoposidle %30 oranında yanıt elde edilmiştir. Oral etoposid 50-mg/m² 20 gün süreyle 28 günde bir veya 50-100mg/m² dozunda ilk 10-14 günde 21 günde bir uygulanır.

Bu tedavi birçok tedavinin uygulandığı yaşlı hastalarda iyi tolere edilir ve %16 hastada parsiyel yanıt elde edilebilir. Paklitaksel, gemsitabin gibi etoposid de platinlerle çapraz rezistans göstermez. Etoposid/platin kombinasyonu ilk basamak tedavi olarak değerlendirilmektedir, hastaların %65 yanıt verirken %43'ün klinik tam yanıt elde edilmiştir. Patolojik tam yanıt ise hastaların %22'sinde görülmüştür. Etoposid rekürren vakalarda platinler, siklofosfamid, ifosfamid, doksorubisin, paklitaksel ile kombine olarak da uygulanabilir.^{152 153 154 155 156 157}

Intraperitoneal kemoterapi

Bu yol ilgi çeken bir yöntemdir, çünkü hastalık doğal seyresinin uzun bir bölümünde abdominal kavite sınırlı kalmaktadır ve bu yolla yüksek dozlar verilebilir. Bu yöntemle vezikan etkisi az olan ve peritoneal kavite klerensi az olan ilaçlar denenmiştir (sisplatin, topotekan, paklitaksel). Bu ajanların da tümör nodüllerine penetrasyonu bir iki milimetre ile sınırlıdır, bu yüzden bu tarz bir tedaviden yarar görebilecek hastalar genellikle tümör yükü az olan hastalardır (tümör nodülleri <1cm gibi). Alberts ve ark. bu amaçla daha önceden kemoterapi almamış evre III over kanseri hastalarında intraperitoneal ile intrvanöz sisplatin karşılaştırmıştır (hastalara debulking yapılmış ve

rezidü tümör 2cm altında elde edilebilmiştir). Hastalara iv siklofosfamid 600mg/m² yanında iv veya intraperitoneal sisplatin vermişlerdir (her iki yolda da sisplatin 100mg/m² dozunda uygulanmıştır). 546 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada intraperitoneal grupta 49 ay ortalama sağ kalım elde edilmiştir (diğer grupta 41 ay) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca intraperitoneal sisplatin uygulanan hastalarda tinnitus, işitme kaybı, nöromusküler toksik etkiler daha az oranda görülmüştür.¹⁵⁸ GOG'nin çalışmasında optimal sitoredüksiyon yapılan (rezidü tümör <1cm) evre III hastada paklitaksel iv 135mg/m² yanında sisplatin iv 75mg/m² ile paklitaksel 135mg/m² iv birinci gün + intraperitoneal 100mg/m² sisplatin + 8.gün 60mg/m² paklitakseli karşılaştırmıştır. Intraperitoneal sisplatin uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım 24.3 ay iken diğer grupta 19.3 ay olarak bulunmuştur. Fakat bu çalışmada hem hematolojik hem de non-hematolojik yan etkiler intraperitoneal tedavi uygulanan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür. Intraperitoneal tedavi daha ileri çalışmalarla araştırılması gereken bir yöntemdir.¹²⁸

Kemoterapi asosiye toksisitenin önelenmesi

Over kanseri nadir olarak erken evrelerde yakalandığı için hastalık tekrar etmeye meyillidir. Over kanseri bir dizi remisyonlar ve ardından gelen rekürrensler ile karakterizedir. Bu yüzden hastaların takibi, paliatif tedavinin yeri önemlidir. Hastaların takibinde fizik-pelvik muayene, gerekli olduğu durumlarda CA-125, görüntüleme yöntemleri, ve cerrahi kullanılabilir. İlk 2 yıl hastalarda 2-4 aylık aralarla, sonraki 3 yıl 6 aylık aralarla takiplere çağrılır. Rekürren hastalarda genelde prognoz kötüdür fakat kemoterapi bu hastalarda genellikle semptomların paliasyonu ve hayat kalitesinin devam ettirilebilmesi için de kullanılır. Fakat kemoterapi bir ajan seçilirken akut, kümülatif ve uzun dönem toksisiteleri göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavinin uygulandığı dönem de bulantı-kusmayı ve allerjik reaksiyonları

önlemek için antihistaminikler, steroid ve 5-hidroksitriptamin-3 reseptör inhibitörleri gibi ilaçlar kullanılabilir. Örneğin sisplatin gibi kendi özgü toksisiteyi olan ilaçlar verilirken hasta yakın gözetim altında tutulmalıdır (ayrıca nefrotoksitesi için de yoğun hidrasyon-diürez gereklidir). Ayrıca tedavi sonrasında meydana gelen nötropeni, anemi gibi komplikasyonları önlemek için rekombinant eritropoietin, G-CSF (Neupogen®) kullanılabilir.

Dekrazoksan (Cardioxane®) ilk olarak antikanser ilaç olarak geliştirilmiştir. Dekrazoksan demir şelatörünün bir metaboliti olarak hücre içine girdikten sonra değişen bir ön-ilaçtır (hücre içinde dihidroprimidin aminohidrolaz tarafından hidrolize uğrar). Antrasiklin/demir kompleksi tarafından oluşturulan serbest oksijen radikalleri mitokondri ve endoplasmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonuna yol açar, bu antrasiklin asosiyel kardiyotoksitenin başlıca sebebidir. Kalpte oksijen radikallerini yakalayan tiol seviyeleri daha düşük olduğu için antrasiklinlerin etkilerine daha duyarlıdır.

Tablo 23: Kemoterapi asosiyel toksisiteler [Dunton, C.J. 2002;7 11-19]

Kemoterapötik ajan	Hematolojik	Non-hematolojik	Kümülatif
Sisplatin	- Granülositopeni %48 - Anemi %11 - Trombositopeni %4	- Bulantı/kusma %33 - Nörolojik %11 - Renal %4 - Kardiyovasküler %2	- Nefrotoksosite - Nörotoksosite - Yüksek tonda iştme kaybı
Karboplatin	- Trombositopeni %16 - Lökopeni %10 - Anemi %1	- Bulantı/kusma %9 - Alopesi %4 - Renal %1 - Nörolojik %1 - Hepatik %0.7 - Kardiyovasküler %0.2	- Trombositopeni
Paklitaksel	- Granülositopeni %96 - Anemi %6 - Trombositopeni %3	- Bulantı/kusma %10 - Ateş %3 - Kardiyovasküler %2 - Nörolojik %1	- Periferik nörotoksosite
Etoposid	- Nötropeni %45 - Lökopeni %41 - Anemi %13 - Trombositopeni %9	- Bulantı/kusma %15 - Ateş %2 - Nörolojik %2 - Hepatik %1 - Pulmoner %1 - Kilo kaybı %1 - Yorgunluk %1 - Pnömoni %1	- Kemoterapiye sekonder lösemi gelişimi
Liposomal doksorubisin	- Nötropeni %12 - Lökopeni %10 - Anemi %5 - Trombositopeni %1	- Palmar-plantar disestezi %23 - Stomatit %8 - Alopesi %1	- Palmar-plantar disestezi - Mukozit - Kardiyotoksosite (dokсорubisin'e göre daha olarak izlenir)
Gemsitabin	- Lökopeni %22 - Trombositopeni %12	- Bulantı/kusma %12 - Flu benzeri semptomlar %4 - Periferik ödem %2 - Letarji %2 - Non-kardiyojenik pulmoner ödem (nadir)	- Kardiyak ve pulmoner toksisite - Trombotik mikroangiopati
Topotekan	- Nötropeni %77 - Lökopeni %50 - Trombositopeni %34 - Anemi %28	- Alopesi %6 - Stomatit %0.4	- Alopesi

Dekrazoksan etkisini ferric ve ferröz demiri tamamen bağlayarak ve antrasiklin/demir komplekslerinden demiri ayırarak gösterir. Etkinliği için dekrazoksan/doksorubisin oranı 10:1 olarak önerilmektedir. İlacın kullanımını beraberinde nötropeni artışı da getirir. Bunun iki açıklaması vardır 1) Demir şelasyonu sonucu DNA sentezinin bozulması ve myeloid serinin etkilenmesi 2) DNA topozomeraz II inhibisyonu. Dekrazoksan'ın ilk olarak meme kanseri hastalarında gösterilmiştir, antrasiklinler (epirubisin, dokсорubisin, daunorubisin gibi) tarafından indüklenen kardiyotoksitenin önlenmesinde kullanılır. [Weis, G. Loyevsky, M. Gordeuk, V.R. Gen Pharmac 1999]

Amifostin (Ethyol®) inorganik tiyofosfat yapısında sitoprotektif bir ajandır. Sitotoksik ilaçlara maruz kalan dokularda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerini ve bu ilaçların rekatif metabolitlerine bağlanır. Radioprotektif bir ajan olarak geliştirilmiştir. Hücre membranının alkalen fosfatazları tarafından SH grubu içeren aktif bir metabolite metabolize edilen bir ön ilaçtır. Tümör dokusunda normal dokulara göre alkalen fosfataz düzeyi nispeten daha düşük olma sıندان dolayı normal dokularda amifostin aktif metabolitine daha çok metabolize edilir.

Hücre içinde meydana gelen metabolit (WR-1065) DNA ve RNA alternatifi bir hedef oluşturur. Platin türevleri ve siklofosfamidden hemen önce enjekte edilirse bu ilaçların toksisiteyi özellikle nötropeni etkilerini önemli ölçüde azaltır. Yapısındaki iki amin grubunun fonksiyonu aracılığıyla başta kalsiyum olmak üzere elementleri şelate edebilmekte ve bazen hipokalsemiye yol açabilmektedir. Ayrıca radioprotektif etkisi ve diğer alkilleyici ajanlara karşı da koruyucudur. [Santini, V Exp Opin Pharmacother 2001]

Mesna (Uromitexan®) ya da sodyum merkapto 2-etan sülfonat yapısındaki -SH grup

larıyla disülfür bağlarını koparır, ayrıca taşıdığı sülfonat grubuyla da iyonik özellik kazanır ve deterjan etki oluşturur. Siklofosfamid ve ifosfamidin idrardan yüksek konsantrasyonda atılan metaboliti olan acrolein'in antidotu olarak idrar yollarına olan toksisitesininin (hemorajik sistit) önlenmesinde kullanılmaktadır. Mesna'nın yapı sındaki -SH grupları acrolein ile etkileşerek toksik olmayan bir madde oluştururlar. Mesna hem oral hem de i.v. olarak uyulana bilir. Mesna dolaşıma girdikten sonra oto-oksidadasyon sonucu dimesna oluşur ve böbreklerden atılır. Renal tübüler epitelde glutation redüktaz aracılığıyla dimesnanın %30-50'si tekrar mesnaya redükte olur. Açığa çıkan -SH grupları sayesinde mesna acrolein ve diğer toksik oxazaphosphorin metabolitlerini bağlar. Hızı glomerüler atılımı sayesinde vücuttan hemen atılır ve ifosfamid toksisitesini lokal olarak engeller, bu yüzden ifosfamidin sistemik sitotoksik etkisini azaltmaz. Fakat mesnanın yarı ömrü ifosfamide göre daha kısa olduğu için tekrarlanması gerekmektedir. [Sui, L.L. Moore, M.J. Support Care Cancer 1998]

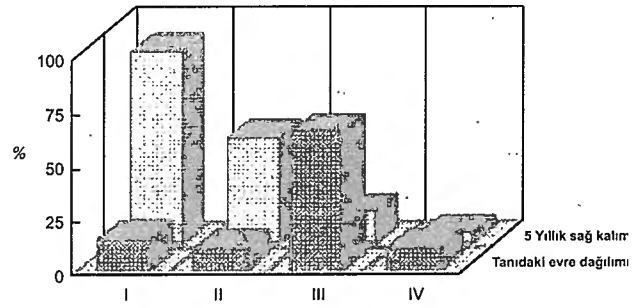
Prognoz

Diğer tüm kaserlerde olduğu over kanserinde de bazı prognostik faktörler vardır. Evre bunlardan biridir. FIGO evre 5-yıllık sağ kalım ile ters orantılıdır. FIGO evre bir defa belirlendikten sonra bir daha değiştirilmez. Tüm evreler göz önüne alındığında ortalama 5-yıllık sağ kalım %37 civarındadır.¹⁵⁹ Evre I kendi içinde değerlendirildiğinde Ia'da %92, Ib'de %85, ve Ic'de %82 5-yıllık sağ kalım beklenir.³ Tümörün grade'di de diğer önemli bir prognostik faktördür (bkz tablo). Tümör evresi ayrıca SLL sonucuyla da yakından ilişkilidir. Negatif SLL sonrası rekürrens evreye ve grade göre değişiklik gösterir, grade I hastalarda %22, grade II hastalarda %39, grade III hastalarda %56'dır.¹⁶⁰

Tablo 24: Evrelere göre 5-yıllık sağ kalım^{161,3}

Evre	Balli et al	Berek et al	Brun et al
Evre I	%72	%93	%76
Evre II	%53	%70	%42
Evre III	%17	%37	%21
Evre IV	%11	%25	%6

Figure 2: Over kanserinde evre ve sağ kalım arasındaki ilişki [Menon, U. //Jacobs, I.]



Tümör histolojisi genellikle prognostik olarak önemli değildir. Fakat histoloji şeffah hücreli veya küçük hücreli tümör ise kötü prognozla asosiyedir. Ayrıca diğer histolojik tiplerle karşılaştırıldığında seröz tümör histolojisi bulunan hastalarda mortalite 1.7 kat daha fazladır. Hastalığın dağılımına bağlı olarak optimal sitoredüksiyon yapılabilen hastalarda mortalite 2.3 kat daha azdır.^{162,3}

Tablo 25: Grade'in 5-yıllık sağ kalıma etkisi³

Evre	Grade I	Grade II	Grade III
Erken evre (I-II)	%87	%70	%64
İleri evre (III-IV)	%38	%25	%19

Hasta özellikleri de prognostik olarak önemlidir. GOG'nin çalışması yaş ve performans statusunun önemli olduğunu göstermiştir. Karnofsky indeksi 70'in altındaki hastalarda sağ kalım daha uzundur. Bütün evreler göz önüne alındığında 45 yaş altındaki hastalarda 5-yıllık sağ kalım belirgin olarak daha uzundur. 3 Fakat bu durumun başka bir açıklaması daha vardır, genç hastalarda iyi diferansiyel tümörlerin görülür.¹⁶³ 45 yaş altında evre I %54 oranında görülürken, 55 yaş üzerinde %24 oranında görülür.¹¹⁷

Tablo 26: Evre'nin SLL üzerine ilişkisi¹⁶⁴

SLL bulguları	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Rezidüel hastalık yok	%100	%80	%50	%28.6
Mikroskobik rezidüel hastalık	-	%20	%13.3	%14.3
Makroskobik rezidüel hastalık	-	-	%36.7	%57.1

Sitoredüksiyon sonrası rezidüel hastalığın hacmi ileri evre over kanseri hastalarında en önemli prognostik faktördür. GOG'nin çalışmasında rezidü Ic altında ise ortalama sağ kalım 37 ay, 1-2 cm arasında ise 31 ay, ve eğer rezidü 2cm üzerinde ise ortalama sağ kalım 21 aya kadar düştüğü görülmüştür.

Evre I hastalarda en önemli prognostik faktör tümörün grade'dir, sonrasında sırasıyla yoğun adhezyonların varlığı ve asit varlığı gelir. Grade I ve asit-yoğun adhezyon yoksa hastalarda 5-yıllık hastaliksız sağ kalım %98 civarındadır. Erken evre hastalarda şeffaf hücreli tümör histolojisi de kötü prognozu gösterir. ¹⁶⁵ Erken evre hastalarda lenf nodu metastazı oranı %4-25 arasındadır. Bu verilere göre erken evre over kanseri diğer jinekolojik tümörlerden daha sık olarak lenf nodu metastazı yapmaktadır. Erken evre hastaların 2/3'ünde lenf nodu metastazı hem pelvik hem de para-aortik olarak meydana gelir. Tek taraflı hastalığı olanlarda metastazların %73.3'ü ipsilateral olarak görülür. fakat unutulmaması gereken hastaların %15.5'in kontralateral izole lenf nodu metastazı olabileceğidir. Erken tümörlerde lenf nodu metastazı en yüksek olan histolojik tip seröz adenokarsinomdur (%28.2), fakat şeffaf hücreli tipte de lenf nodu metastazı oranı yüksektir (%14.5). ¹⁶⁶

İleri evre hastalarda ise en önemli prognostik faktör rezidüel hastalığın miktarıdır. ^{167 168} İleri evre hastalıkta lenf nodu metastazı %55-75 arasında değişir. İleri evre hastalarda grade ile metastaz arasında ilişki yoktur. Cerrahi sonrası rezidü tümör 2cm ve üzerinde ise hastaların %70'inde lenf nodu metastazı saptanır, rezidüel hastalığı olmayanlarda ise %30 oranında lenf nodu metastazı saptanır. Bu açıdan bakıldığında peritoneal kavite içindeki hastalığın yaygınlığı lenf nodu metastazı oranını belirler görünmektedir. ¹⁶⁶

Tablo 27: Erken evre hastalarda grade'e göre lenf nodu metastazları ¹⁶⁶

	Grade I	Grade II	Grade III
Di re et al	%10.8	%9.3	%27.3
Petru et al	%5.8	%25	%45.4
Baiocchi et al	%3.9	%7.7	%38.5
Total	%6.1	%9.7	%36.1

Diğer önemli bir prognostik faktör de tümörün progesteron reseptör (PR) durumudur. PR pozitif hastalarda sağ kalım belirlenirken daha iyidir. ¹⁶⁹ Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 malignansi dokusunda

benign tümörler ve normal overden daha yüksek düzeylerde bulunur. PAI-1 ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiş olsa da yüksek seviyeleri kötü prognozla beraberdir. ¹⁷⁰

KAYNAKLAR

- 1) Harries M, Gore M. Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis. *Lancet Oncol* 2002;3:529-36.
- 2) Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23:200-7.
- 3) Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
- 4) Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1099-105; discussion 1105-7.
- 5) Daly M, Oubram GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255-64.
- 6) Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Fasoli M. The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;43:9-23.
- 7) Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-3.
- 8) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Phillips DI, Sultan HY. Weight gain in infancy and cancer of the ovary. *Lancet* 1995;345:1087-8.
- 9) Amos CI, Struwing JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:566-72.
- 10) Torrisi R, Decensi A. Fenretinide and cancer prevention. *Curr Oncol Rep* 2000;2:263-70.
- 11) Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ, Swede H. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:903-6.
- 12) Cramer DW, Harlow BL, Titus-Ernstoff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER. Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998;351:104-7.
- 13) Berchuck A, Schildkraut JM, Marks JR, Futreal PA. Managing hereditary ovarian can-

cer risk. *Cancer* 1999;86:2517-24.

14) Nguyen HN, Averette HE, Janicek M. Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer* 1994;74:545-55.

15) Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Restelli C, Franceschi S. Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk: an Italian case-control study. *Am J Epidemiol* 1992;135:35-40.

16) Pharoah PD, Ponder BA. The genetics of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:449-68.

17) Smith SA, Richards WE, Caito K, Hanjani P, Markman M, DeGeest K et al. BRCA1 germline mutations and polymorphisms in a clinic-based series of ovarian cancer cases: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83:586-92.

18) Gallion HH, Smith SA. Hereditary ovarian carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1994;10:249-54.

19) Claus EB, Risch N, Thompson WD. The calculation of breast cancer risk for women with a first degree family history of ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:115-20.

20) Goldberg JM, Piver MS, Jishi MF, Blumenson L. Age at onset of ovarian cancer in women with a strong family history of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;66:3-9.

21) Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med* 1996;29:435-9.

22) Attanoos RL, Gibbs AR. Primary malignant gonadal mesotheliomas and asbestos. *Histopathology* 2000;37:150-9.

23) Lauchlan SC. Metaplasias and neoplasias of Mullerian epithelium. *Histopathology* 1984;8:543-57.

24) Chang S, Risch HA. Perineal talc exposure and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 1997;79:2396-401.

25) Cramer DW, Liberman RF, Titus-Ernstoff L, Welch WR, Greenberg ER, Baron JA et al. Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1999;81:351-6.

26) Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR,

Anderson KE, Zheng W, Lazovich D et al. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149:21-31.

27) La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Parazzini F, Gentile A, Cecchetti G et al. Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79:663-9.

28) Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2001;93:911-5.

29) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, Gentile A, Fasoli M. Alcohol and epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1992;45:1025-30.

30) Byers T, Marshall J, Graham S, Mettlin C, Swanson M. A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:681-6.

31) Bertone ER, Hankinson SE, Newcomb PA, Rosner B, Willett WC, Stampfer MJ et al. A population-based case-control study of carotenoid and vitamin A intake and ovarian cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:83-90.

32) Fairfield KM, Hankinson SE, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids: a prospective analysis. *Cancer* 2001;92:2318-26.

33) Cramer DW, Greenberg ER, Titus-Ernstoff L, Liberman RF, Welch WR, Li E et al. A case-control study of galactose consumption and metabolism in relation to ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:95-101.

34) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992;136:1184-203.

35) Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996;66:499-507.

36) Burmeister L, Healy DL. Ovarian cancer in infertility patients. *Ann Med* 1998;30:525-8.

- 37) Meiorow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996;2:63-75.
- 38) Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554-9.
- 39) Artini PG, Fasciani A, Cela V, Battaglia C, de Micheroux AA, D'Ambrogio G et al. Fertility drugs and ovarian cancer. *Gynecol Endocrinol* 1997;11:59-68.
- 40) Lais CW, Williams TJ, Gaffey TA. Prevalence of ovarian cancer found at the time of infertility microsurgery. *Fertil Steril* 1988;49:551-3.
- 41) Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein T, Menczer J, Rabinovici J et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147:1038-42.
- 42) Riman T, Persson I, Nilsson S. Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49:695-707.
- 43) Risch HA, Jain M, Marrett LD, Howe GR. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1409-15.
- 44) Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92:472-9.
- 45) Negri E, Tzonou A, Beral V, Laggiou P, Trichopoulos D, Parazzini F et al. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999;80:848-51.
- 46) Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163.
- 47) Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1983;71:717-21.
- 48) Maines-Bandiera SL, Auersperg N. Increased E-cadherin expression in ovarian surface epithelium: an early step in metaplasia and dysplasia? *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:250-5.
- 49) Doss BJ, Wanek SM, Jacques SM, Qureshi F, Ramirez NC, Lawrence WD. Ovarian leiomyomas: clinicopathologic features in fifteen cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:63-8.
- 50) Sinkre P, Hoang MP, Albores-Saavedra J. Mullerianosis of inguinal lymph nodes: report of a case. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:60-4.
- 51) Young RH. Pseudoneoplastic lesions of the urinary bladder and urethra: a selective review with emphasis on recent information. *Semin Diagn Pathol* 1997;14:133-46.
- 52) Young RH, Clement PB. Endocervicosis involving the uterine cervix: a report of four cases of a benign process that may be confused with deeply invasive endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:322-8.
- 53) Batt RE, Smith RA, Buck GM, Severino MF, Naples JD. Mullerianosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:413-26.
- 54) Parmley TH, Woodruff JD. The ovarian mesothelioma. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:234-41.
- 55) Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995;274:1926-30.
- 56) Parrott JA, Doraiswamy V, Kim G, Mosher R, Skinner MK. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2001;172:213-22.
- 57) Kerber RA, Slattery ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah Population Database. *Arch Intern Med* 1995;155:905-12.
- 58) Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
- 59) Gotlieb WH, Baruch GB, Friedman E. Prophylactic oophorectomy: clinical considerations. *Semin Surg Oncol* 2000;19:20-7.
- 60) Rubin SC, Jones WB, Curtin JP, Barakat RR, Hakes TB, Hoskins WJ. Second-look laparotomy in stage I ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet*

Gynecol 1993;82:139-42.

61) Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;33-5.

62) Angel C, DuBeshter B, Lin JY. Clinical presentation and management of stage I cervical adenocarcinoma: a 25 year experience. *Gynecol Oncol* 1992;44:71-8.

63) Tabata M, Ichinoe K, Sakuragi N, Shiina Y, Yamaguchi T, Mabuchi Y. Incidence of ovarian metastasis in patients with cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1987;28:255-61.

64) Gross CP, Nicholson W, Powe NR. Factors affecting prophylactic oophorectomy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;94:962-8.

65) Lynch HT, Smyrk TC. Hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999;26:478-84.

66) La Vecchia C, Franceschi S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:297-304.

67) Gross TP, Schlesselman JJ, Stadel BV, Yu W, Lee NC. The risk of epithelial ovarian cancer in short-term users of oral contraceptives. *Am J Epidemiol* 1992;136:46-53.

68) Rosenblatt KA, Thomas DB, Noonan EA. High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Eur J Cancer* 1992;28A:1872-6.

69) Ness RB, Grisso JA, Vergona R, Klapper J, Morgan M, Wheeler JE. Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 2001;12:307-12.

Notes: CORPORATE NAME: Study of Health and Reproduction (SHARE) Study Group.

70) Rosenberg L, Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, Helmrich SP, Miettinen OS et al. Epithelial ovarian cancer and combination oral contraceptives. *JAMA* 1982;247:3210-2.

71) Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Ovarian Cancer Clinical*

Study Group. N Engl J Med 1998;339:424-8.

72) Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B et al. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993;270:2813-8.

73) Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russell P, Quinn M et al. Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer* 1997;71:948-51.

74) Loft A, Lidegaard O, Tabor A. Incidence of ovarian cancer after hysterectomy: a nationwide controlled follow up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1296-301.

75) Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001;357:1467-70.

76) Baker VV. Molecular biology and genetics of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:25-40.

77) Wenham RM, Lancaster JM, Berchuck A. Molecular aspects of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:483-97.

78) Boyd J. BRCA: the breast, ovarian, and other cancer genes. *Gynecol Oncol* 2001;80:337-40.

79) Boyd J, Rubin SC. Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol Oncol* 1997;64:196-206.

80) Mann GB, Borgen PI. Breast cancer genes and the surgeon. *J Surg Oncol* 1998;67:267-74.

81) Venkitaraman AR. Breast cancer genes and DNA repair. *Science* 1999;286:1100-2.

82) Gauthier-Villars M, Gad S, Caux V, Pages S, Blandy C, Stoppa-Lyonnet D. Genetic testing for breast cancer predisposition. *Surg Clin North Am* 1999;79:1171-87, xxi.

83) Radford DM, Zehnbauser BA. Inherited breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996;76:205-20.

84) Peltomaki P, de la Chapelle A. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Adv Cancer Res* 1997;71:93-119.

85) Grover SR, Quinn MA. Is there any value in bimanual pelvic examination as a screening test. *Med J Aust* 1995;162:408-10.

- 86) Popp LW, Gaetje R, Stoyanov M. Accuracy of bimanual palpation versus vaginasonography in determination of the measurements of pelvic tumors. *Arch Gynecol Obstet* 1993;252:197-202.
- 87) Buckshee K, Temsu I, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;61:51-7.
- 88) DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65:408-14.
- 89) Achiron R, Schejter E, Malinger G, Zakut H. Observations on the ultrasound diagnosis of ovarian neoplasms. *Arch Gynecol Obstet* 1987;241:183-90.
- 90) Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989;35:139-44.
- 91) Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:469-82.
- 92) Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S28-33.
- 93) O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gee M. More than 15 years of CA 125: what is known about the antigen, its structure and its function. *Int J Biol Markers* 1998;13:188-95.
- 94) Hempling RE. Tumor markers in epithelial ovarian cancer. Clinical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:41-61.
- 95) Patsner B. Preoperative serum CA-125 levels in early stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990;11:319-21.
- 96) Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N, Kenemans P, Mortel R, Ohmi K et al. An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;30:7-14.
- 97) Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC Jr et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;80:14-8.
- 98) Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996;313:1355-8.
- 99) Jacobs I, Stabile I, Bridges J, Kemsley P, Reynolds C, Grudzinskas J et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988;1:268-71.
- 100) Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 1988;42:677-80.
- 101) Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001;98:212-7.
- 102) Gershenson DM. Primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:121-40.
- 103) Benjamin I, Rubin SC. Management of early-stage epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:107-19.
- 104) Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Wattiez A, Mage G, Pouly JL et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Semin Surg Oncol* 2000;19:28-35.
- 105) Jacobs IJ, Fay TN, Yovich J, Stabile I, Frost C, Turner J et al. Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies. *Hum Reprod* 1990;5:116-22.
- 106) Tornos C, Silva EG. Pathology of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:63-77.
- 107) Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:513-27.
- 108) Seidman JD, Ronnett BM, Kurman RJ. Pathology of borderline (low malignant potential) ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:499-512.
- 109) Levi F, Franceschi S, La Vecchia C,

Ruzicka J, Gloor E, Randimbison L. Epidemiologic pathology of ovarian cancer from the Vaud Cancer Registry, Switzerland. *Ann Oncol* 1993;4:289-94.

110) Ayhan A, Tuncer ZS, Bukulmez O. Malignant tumors metastatic to the ovaries. *J Surg Oncol* 1995;60:268-76.

111) Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-62.

112) Panici PB, Angioli R. Role of lymphadenectomy in ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:529-51.

113) Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983;61:413-20.

114) Dauplat J, Le Bouedec G, Pomel C, Scherer C. Cytoreductive surgery for advanced stages of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;19:42-8.

115) Mackintosh J, Buckley CH, Tindall VR, Lind MJ, Anderson H, Crowther D. The role of postoperative alkylating agent therapy in early-stage epithelial ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:353-7.

116) Muderspach L, Muggia FM, Conti PS. Second-look laparotomy for stage III epithelial ovarian cancer: rationale and current issues. *Cancer Treat Rev* 1996;21:499-511.

117) Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71:606-14.

118) Copeland LJ, Vaccarello L, Lewandowski GS. Second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:155-66.

119) Sijmons EA, Heintz AP. Second-look and second surgery: second chance or second best? *Semin Surg Oncol* 2000;19:54-61.

120) Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG et al. Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examina-

tion--a longitudinal study. *Radiology* 1999;211:519-28.

121) Yuan CC, Liu RS, Wang PH, Ng HT, Yeh SH. Whole-body PET with (fluorine-18)-2-deoxyglucose for detecting recurrent ovarian carcinoma. Initial report. *J Reprod Med* 1999;44:775-8.

122) Schwartz PE. Neoadjuvant chemotherapy for the management of ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:585-96.

123) Jacob JH, Gershenson DM, Morris M, Copeland LJ, Burke TW, Wharton JT. Neoadjuvant chemotherapy and interval debulking for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991;42:146-50.

124) Vergote I, de Wever I, Tjalma W, Van Gramberen M, Decloedt J, Van Dam P. Interval debulking surgery: an alternative for primary surgical debulking? *Semin Surg Oncol* 2000;19:49-53.

125) Burke TW, Morris M. Secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:167-78.

126) Chen LM, Karlan BY. Recurrent ovarian carcinoma: is there a place for surgery? *Semin Surg Oncol* 2000;19:62-8.

127) Hurwitz HI, McGuire WP 3rd. Primary chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:141-54.

128) Harries M, Gore M. Part II: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment of recurrent disease. *Lancet Oncol* 2002;3:537-45.

129) Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.

130) Thigpen JT. Chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of randomized trials. *Semin Oncol* 2000;27:11-6.

131) Sandercock J, Parmar MK, Torri V. First-line chemotherapy for advanced ovarian cancer: paclitaxel, cisplatin and the evidence. *Br J Cancer* 1998;78:1471-8.

132) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al.

- Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol* 1996;23:40-7.
- 133) Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E, Temperley G, Rondinon M, Blajman C et al. Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol* 1997;24:S15-53-S15-56.
- 134) Ozols RF, Gore M, Trope C, Grenman S. Intraperitoneal treatment and dose-intense therapy in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:59-64.
- 135) Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, Link C, Christian M, Steinberg SM et al. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:18-24.
- 136) Link CJ Jr, Bicher A, Kohn EC, Christian MC, Davis PA, Adamo DO et al. Flexible granulocyte colony-stimulating factor dosing in ovarian cancer patients who receive dose-intense taxol therapy. *Blood* 1994;83:1188-92.
- 137) Moss C, Kaye S. Ovarian cancer. progress and continuing controversies in management. *Eur J Cancer* 2002;38:1701.
- 138) Lund B, Hansen OP, Theilade K, Hansen M, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine) in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1530-3.
- 139) Lund B, Neijt JP. Gemcitabine in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Semin Oncol* 1996;23:72-6.
- 140) Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D, Michael M, Walcher V, Francis PA et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996;63:89-93.
- 141) Friedlander M, Millward MJ, Bell D, Bugat R, Harnett P, Moreno JA et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998;9:1343-5.
- 142) Hansen SW, Tuxen MK, Sessa C. Gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 1:51-3.
- 143) von Minckwitz G, Bauknecht T, Visseren-Grul CM, Neijt JP. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999;10:853-5.
- 144) Hansen SW. Gemcitabine in the treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11 Suppl 1:39-41.
- 145) Orlando M, Mandachain M. Gemcitabine in ovarian cancer. *Semin Oncol* 2001;28:62-9.
- 146) Underhill CR, Parnis FX, Highley MS, Ahern J, Harper PG, Hansen H et al. Multicenter phase II study of gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001;12:647-52.
- 147) Saltz L, Janik JE. Topotecan and the treatment of recurrent ovarian cancer: is there a role for granulocyte colony-stimulating factor? *Semin Oncol* 1997;24:S5-26-S5-30.
- 148) Herzog TJ. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 2002;7 Suppl 5:3-10.
- 149) Markman M, Blessing JA, Alvarez RD, Hanjani P, Waggoner S, Hall K. Phase II evaluation of 24-h continuous infusion topotecan in recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2000;77:112-5.
- 150) Rodriguez M, Rose PG. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:257-62.
- 151) Gore M, Oza A, Rustin G, Malfetano J, Calvert H, Clarke-Pearson D et al. A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002;38:57-63.
- 152) Hoskins PJ, McMurtrie E, Swenerton KD. A phase II trial of intravenous etoposide (VP-16-213) in epithelial ovarian cancer resistant to cisplatin or carboplatin: clinical and serological evidence of activity. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:35-40.
- 153) Hoskins PJ, Swenerton KD. Oral etoposide is active against platinum-resistant epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*

1994;12:60-3.

154) de Wit R, van der Burg ME, van den Gaast A, Logmans A, Stoter G, Verweij J. Phase II study of prolonged oral etoposide in patients with ovarian cancer refractory to or relapsing within 12 months after platinum-containing chemotherapy. *Ann Oncol* 1994;5:656-7.

155) Edelman DZ, Peretz T, Barak V, Anteby SO. Carboplatin and etoposide as first-line chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:443-48.

156) Ozols RF. Oral etoposide for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Drugs* 1999;58 Suppl 3:43-9.

157) van der Burg ME, de Wit R, van Putten WL, Logmans A, Kruit WH, Stoter G et al. Weekly cisplatin and daily oral etoposide is highly effective in platinum pretreated ovarian cancer. *Br J Cancer* 2002;86:19-25.

158) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.

159) Bjorge T, Engeland A, Sundfor K, Trope CG. Prognosis of 2,800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975-94 and treated at the Norwegian Radium Hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:777-81.

160) Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M et al. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1991;42:137-41.

161) Balli S, Fey MF, Hanggi W, Zwahlen D, Berclaz G, Dreher E et al. Ovarian cancer. an institutional review of patterns of care, health insurance and prognosis. *Eur J Cancer* 2000;36:2061-8.

162) Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7.

163) Rakar S, Kovacic J, Cavic M, Lukanovic A, Mozina A. Prognostic factors in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1990;11:171-3.

164) Ayhan A, Yarali H, Develioglu O, Uren A, Ozyilmaz F. Prognosticators of second-look laparotomy findings in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 1991;46:222-5.

165) O'Brien ME, Schofield JB, Tan S, Fryatt I, Fisher C, Wiltshaw E. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. *Gynecol Oncol* 1993;49:250-4.

166) Di Re F, Baiocchi G. Value of lymph node assessment in ovarian cancer: Status of the art at the end of the second millennium. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:435-42.

167) Shimizu Y, Hasumi K. [An overview of new prognostic factors for ovarian cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992;19:40-7.

168) Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K. Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990;75:263-73.

169) Slotman BJ, Nauta JJ, Rao BR. Survival of patients with ovarian cancer. Apart from stage and grade, tumor progesterone receptor content is a prognostic indicator. *Cancer* 1990;66:740-4.

170) Chambers SK, Ivins CM, Carcangiu ML. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 1998;79:449-54.

GEBELİKDE ADNEKSİYAL KİTLELERİN YÖNETİMİ

Doç.Dr.Selçuk Özden, Dr.Gazi Yıldırım

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hast. ve Doğum Kliniği, İstanbul

Gebelik sırasında over tümörleri sık görülmemekle birlikte, klinik yönetimleri sorun yaratır. Over tümörleri, travay uzaması, distosi, ovaryen torsiyon, tümör içine hemoraji, kist rüptürü veya infeksiyonu ve hatta malign değişim gibi birçok komplikasyona neden olabilir. Kohler'in yaptığı geniş metaanalizde gebeliklerin 1/600 kadarı adneksiyal kitle ile komplike olmaktadır (1). ACOG' a (American College of Obstetricians and Gynecologist) göre 1000 gebe kadından yaklaşık 1'inde adneksiyal kitleye yönelik cerrahi girişim yapılmaktadır. Gebelik sırasında karşımıza çıkan adneksiyal kitlelerin çoğu ya matür teratomlar ya da kistadenomlardır. Gebelik sırasında teşhis edilen adneksiyal neoplazilerin yaklaşık yüzde 5'i malign iken gebe olmayan kadınlarda bu oran yüzde 15-20 arasındadır (2). Bunun nedeni tahminen gebe kadınların daha genç olması ve corpus luteum kistlerinin daha fazla oranda görülmesidir.

Gebelik sırasında cerrahi olarak çıkarılan adneksiyal kitlelerin çoğu ya matür teratom yada kistadenomlardır. Beisher ve ark. (3) Melborn daki Kadın Hastanesinde 153.890 doğumda 164 over tümörü saptamışlar ve insidansı 1/1000 olarak bildirmişlerdir. Bu seride 56 müsinöz veya seröz kistadenom (%34), 45 matür teratom (%27), 29 luteal kist (%18), ve 34 diğer hücre tiplerini içeren tümörler saptanmıştır.

White ve ark. (4) ise 35.461 canlı doğum olgusunda 37 olgunun (1/958) over tümörü nedeniyle cerrahi girişim gerektirdiğini bildirmiştir.

Struyk ve ark.larının over tümörü ile komplike olmuş 90 gebeliği inceledikleri çalışmalarında %36 ile disgerminom ilk sırada iken seröz kistadenom %25, müsinöz kistadenom %12, malign tümör ise %4 olarak tespit etmişlerdir (5). 18 hafta sonrası opere olan hastaların hiçbirinde fonksiyonel kistlere rastlanılmamış ve %37 asemptomatik iken vakaların %26'sında şiddetli ağrıya, %17'sinde ise torsiyona rastlanılmıştır. Gebelikteki çoğu kist, folikül kisti veya korpus luteum kistidir ve genellikle 3-5 cm den daha küçüktür. Fonksiyonel kistler nadiren 11 cm çapa kadar büyüyebilir. Fonksiyonel kistler genellikle spontan geriler ve gebeliğin 14 haftasından sonra kaybolur. Kistin tespit ediliş anındaki çapı ile regrese olması arasında ters bir ilişki vardır. 6 cm ve daha küçük kistlerin sadece %6'sı persiste ederken, 6 cm den büyük kistlerde bu oran %39 dur. Kistlerin çapı ile komplikasyon görülme oranları arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Adneksiyal kitlelerden iki tanesi gebeliğe spesifiktir ve dikkatle değerlendirilmelidir. Operatör bu kitlelerin tanımalı ve yersiz oofektomi yapmamalıdır.

Gebeliğin luteoması mikroskopik boyutlardan 20 cm e kadar çapta olabilir. Gebelik luteoması olguların 1/3 ünde bilateraldir. Olguların %25 inde testosteron veya diğer androjenlerin yüksekliği de görülebilir. Annede gebeliğin ikinci yarısından itibaren hirsutizm ve virilizm gelişebilir. Eğer lezyon gros olarak tanınamazsa biopsi yapılabilir. Bunlar doğum sonrası kendiliğinden düzeldikleri için ekstra bir müdahale gerektirmezler.

Teka-lutein kistleri hCG'nin yükseldiği molar gebelik, çoğul gebelikler ve hidrops fetalis gibi durumlarda yükselir. Bu kistler genellikle multiple, ince duvarlı ve bilateraldirler ve solid nodul ihtiva eden gebelik luteomasından ayrılırlar. Bu da doğum sonrası geriler ve akut bir komplikasyon çıkmadıkça müdahale edilmemelidir.

Malign over neoplazileri Kuzey Amerikalı kadınlarda kansere bağlı en yaygın dördüncü ölüm nedenini ve üreme yolu kanserlerine bağlı ölümlerin önde gelen nedenini teşkil etmektedir.

Over kanseri nadir olmakla birlikte, gebelikte teşhis edilen en sık 2. jinekolojik kanserdir. Gebelik sırasındaki insidansları ortalama olarak yaklaşık 10.000-25.000 doğumda 1 olarak bildirilmiştir. Tüm over kanserlerinin %2-5 kadarı gebelikte görülür(6, 7).

Genç gebede over tümörü olarak sık olarak disgerminom, embriyonal karsinom, immatür teratom ve endodermal sinus tümörü gibi germ hücreli tümörlere rastlanır. Ne şanstır ki gebelikteki germ hücreli tümörler çoğunlukla benigndir. Dermoid kist gebelikte en sık görülen neoplastik kisttir (8). Erken gebelikte tespit edildiklerinde gebeliğin ikinci yarısının başlarında cerrahi operasyon tedavi olarak önerilir.

Gebelikte. saptanan adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında retroverte gebe uterus, saplı uterin leiomyom, rektosigmoid karsinomu, pelvik böbrek, kongenital uterin anomali (Rudimenter uterin horn gibi) düşünülmelidir.

TANI

Esasen klinik-jinekolojik muayene ile tanı konulur. Ultrasonografi adneksiyal kitlelerin tanısında temel görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografi yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanmadan önce çoğu pelvik kitle erken gebelik sırasında rutin prenatal muayenede saptanmaktaydı. İleri gebelik haftalarında, adneksiyal tümör genellikle büyümekte olan rahim tarafından kapatıldığından tanı daha güçtür. Birçok merkezde gebelik sırasında ultrason uygulanmakta olmasına bağlı olarak adneksiyal kitlelerin saptanmasında artış görülmüştür. Palpe edilebilir bir adneksiyel kitlesi

olan kadınlarda ultrason kesinlikle endikedir ve fonksiyonel kistik kitlelerin katı veya çok-bölmeli kitlelerden ayırt edilmesinde faydalıdır. Agarwal ve ekibi adneksiyal kitle ile komplike olmuş gebeliklerin yönetimini açıkladığı serisinde ultrasonografinin faydalı olduğunu fakat malign vakaları diğerlerinden ayıramadığını bildirmiştir (9).

Ayırıcı tanıya gitmek ve sınırları kesinleştirmek için radyasyon içermeyen bir yöntem olan magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemi de gerektiğinde tercih edilebilir. pelvik magnetik rezonans görüntüleme adneksiyal kitlelerin overyan veya uterin kaynaklı olduğunu belirtmede oldukça başarılıdır (10). MR leiomyomları saptamada ultrasona göre daha başarılıdır. Buller ve ark. ları MRI incelemesinin disgerminomların tanımlanmasında oldukça başarılı olduğunu bildirmişlerdir (11).

Kist aspirasyonu over tümörlerinin histolojik ve sitolojik korelasyon uygunsuzluğu ve potansiyel tümör ekimi gibi nedenlerden dolayı tanı ve tedavi amaçlı önerilmemektedir (12).

KLİNİK YÖNETİM

Adneksial kitleler, torsiyon, rüptür, enfeksiyon ve hemoraji ile komplike olabilirler. Gebelik çoğu over malignitesinin prognozunu değiştirmemekle birlikte torsiyon ve rüptür benzeri komplikasyonlar abortusa veya erken doğumun başlamasına yol açabilirler. Over kanseri olan gebe kadınların çoğu asemptomatiktir.

Gebelik sırasında adneksial kitlelerin yönetimi hastanın semptomlarına, gebelik haftasına, ve kitlenin büyüklük ve karakteristیکlerine göre belirlenir. Küçük ovarian kistler (<6 cm) genellikle fonksiyoneldir ve konservatif olarak yönetilir. Eğer kitle unilaterale, unilokuler, mobil ve 6 cm den küçükse izlem önerilir (Şekil I). Caspi ve ark. ları 6 cm den daha küçük kitlelerde anestezi ve cerrahi girişimin fetus üzerindeki potansiyel olumsuz etkilerinden dolayı beklemeyi ve akut bir komplikasyon çıkmadıkça cerrahi doğum sonrasına ertelemeyi önermişlerdir (13). Torsiyon, rüptür veya hemoraji acil cerrahi girişim gerektirir. Eğer kitle 6 cm den büyükse, solid, bilateral ise veya ikinci trimesterde persiste ederse geleneksel yaklaşım laparotomi yapılmasıdır (14).

Şekil I. Gebelikte ovaryen kitlelere yaklaşım

10 cm'den küçük Basit, Unilateral Assit yok.	5 cm'den büyük Kompleks, Papiller ve/veya Bilateral
18 haftaya kadar izlem	Ultrason ile izlem
Persiste ediyor, veya büyüyor.	18. haftada persiste ediyor, veya %30-40 oranında büyüyor
Cerrahi	Cerrahi

(Richard Boulay, Podczaski. Ovarian cancer complicating pregnancy. (Eds):Sorosky JI In: Cancer complicating Prgnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 385-400'dan alınmıştır.)

Genel olarak, ilk trimesterde cerrahi gerektiren yegane adneksial kitle, acil cerrahi girişime neden olan korpus luteum torsiyonudur.

Elektif cerrahi, spontan abortus riskini azaltmak için ikinci trimestere kadar ertelenir. Genellikle 18 hafta civarında opere edilen gebeliklerde fetal bir problem oldukça seyrek görülür. Bu nedenle 18 hafta cerrahi için en uygun hafta olarak görülmektedir. Eğer kist maligniteyi düşündürülen ipuçları içeriyorsa operasyon erkene alınabilir. Operasyon sırasında uterusun minimal manipulasyonu ile ("hands off the uterus") uterin iritabilitenin önüne geçilebilir.

Cerrahi girişim sırasında neoplazi saptanınca, diğer adneks de değerlendirilmelidir. Olguların çoğunda adneksial kitle benignedir ve primer tedavi olarak basit kistektomi tercih edilmelidir. Neoplazi çıkarılınca operasyon odasında iken açılmalı ve eğer malignite yönünde kuşku söz konusu ise frozen kesit yapılmalı ve sonuca göre hareket edilmelidir (15).

Şüpheli veya kanıtlanmış malignitelere yönelik cerrahi girişim, teşhis amaçlı evrelendirme veya tedavi amaçlı olarak endike olabilmektedir. Batın-dışı prosedürler, üreme yollarına müdahalenin söz konusu olmadığı intraperitoneal operasyonlarda da olduğu gibi hem anne hem de fetus açısından genellikle çok iyi tolere edilmektedir. Fakat endikasyon olması halinde, plasantal progesteron üretimi yeterli düzeye ulaşmış olduğundan gebeliğin yaklaşık 18'inci haftasından itibaren overlerin güvenli bir şekilde alınması mümkündür. Bu andan önce yapılacak ooferektomi düşüğe neden olabilmekle birlikte bu durumun progesteron uygulamasıyla önlenmesi de sıklıkla mümkün olmaktadır.

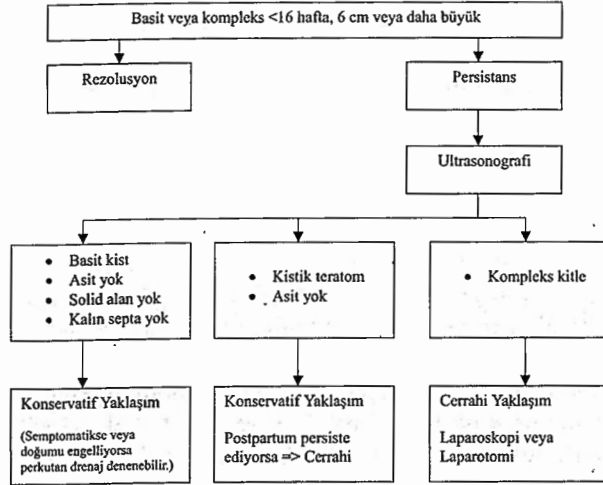
Diagnostik ve evrelendirme operasyonları, düşük riskinin asgari düzeye indirilmesi için klasik olarak ikinci trimestere ertelenmekle birlikte bu muhtemelen gerekli değildir. Annenin sağlığının tehlike altında olması halinde terapötik girişim gebelik yaşına bakılmaksızın uygulanmalıdır.

Over kanserinin laparotomi sırasında saptanması halinde tedavi gebe olmayan kadınlara benzer şekildedir ve gebelik haftasının yanı sıra tümörün evresine, histolojik tipine ve derecesine göre değişmektedir (Şekil II). Frozen section maligniteyi teyit ettikten sonra komple cerrahi evrelendirme ve tüm periton ve viseral yüzeylerin dikkatli bir incelemesi gerçekleştirilmektedir. Görünürde tek bir overle sınırlı malign over tümörlerinde komple cerrahi evrelendirme yapılması gerekmektedir (16). Düşük malign potansiyele sahip tümörlerde de benzer uygulama önerilmektedir (17). Yapılan işlemlere, sitolojik inceleme için peritonun yıkanması, diyafram alt yüzeyinden ve pelvisten ve pariyetal peritondan çok sayıda biyopsi alınması, diğer overin wedge (kama şeklinde) reseksiyonu, kısmi omentektomi ve pelvik ve aortik lenf düğümlerinin eksizyonel biyopsileri de

dahildir. Çoğu ilerlemiş evrede histerektomi ve bilateral adnektomi endike olmakla birlikte bazı durumlarda tümörün alınması ve fetusun olgunlaşmasının beklenmesi de tercih edilebilir (Tablo I). Bazı durumlarda akciğerlerin olgunlaşması beklenilirken kemoterapi uygulanabilmektedir. Annedeki CA-125 serum seviyesi, gebelik sırasında terapiye yanıtın takip edilmesine imkan vermeyecek kadar değişkendir (18).

Gebelikteki adneksiyal kitlelere laparoskopik yolla

Şekil II. Gebelikte tespit edilen adneksiyal kitlelere algoritmik yaklaşım



(Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1236'dan alınmıştır.)

yaklaşım da oldukça günceldir. Oniki yıllık dönemde adneksiyal kitleli olan 48 gebenin 17'sine ilk trimesterde, 27'sine ikinci ve 4'üne de üçüncü trimesterde laparoskopi uygulanmıştır. İki vakada yoğun adezyonlar ve durdurulamayan kanama nedeniyle açık tekniğe geçilmesine karşın 46 hastaya optimal laparoskopik müdahale yapılmıştır. Sadece bir gebelikte postoperatif 4. günde fetal kayıp izlenmiş ve hospitalizasyon süresi 3.8 gün olarak bildirilmiştir (19). Fakat gebelikteki adneksiyal kitlelere yaklaşım deneyimli ekip gerektirir. Laparoskopi etkili ve güvenli bir modalite-dir, hastanede kalış süresini ve maternal-fetal komplikasyon morbiditeyi düşürür.

Malign germ hücreli neoplazmlar çoğunlukla unilaterale salpingo-ooferektomi ile tedavi edilirler. Çünkü çoğu Evre Ia'dır ve bu evrede geniş cerrahinin prognoza olumlu ek katkısı yoktur. Disgerminom ve düşük gradeli immatür teratom dışındaki yüksek maligniteye sahip bu tümör grubunda adjuvan kemoterapi tedaviye önemli katkı sağlar. Kombine kemoterapi hem devam eden gebeliği, hem de gelecekteki doğurganlık şansının devamını sağlar. Tanı gebeliğin ilk veya ikinci trimesterinde konulduysa, adjuvan kemoterapiye başlamadan önce hasta gebeliğinin viabiliteye kadar devam edip etmeyeceğine karar vermelidir. Çünkü bu tümörlerin karakteristiği hızlı büyümeleridir ve eğer tedavi ertelenirse birkaç ay içinde nüks ederler ve bu gecikme hastaya zarar verir.

Malone ve ark. ları 25 haftada tespit ettikleri endodermal sinüs tümörü olan gebeye 32. haftaya kadar vinblastin, bleomisin ve sisplatin verip sağlıklı bir bebek doğurtmuşlardır (20).

Tablo I. Gebelikte görülen over kanserinin tedavisi

18. Gebe olmayan hastadaki gibi tedavi et!
19. Ekploratris laparotomi uygula,
20. Sitolojik inceleme için pelvis ve abdomenden sıvı al,
21. Tümör düşük gradeli, unilateral ve kapsüllü ise;
 - a. Unilateral salpingo-ooferektomi,
 - b. Karşı overden biopsi al, eğer negatifse tedavi yeterlidir.
 - c. Gebeliğin termine ulaşmasına izin verilir.
22. Tümör over dışına yayılmışsa;
 - a. Sitoloji için aspirasyon,
 - b. Total histerektomi,
 - c. Bilateral salpingo-ooferektomi,
 - d. Appendektomi,
 - e. Omentektomi,
 - f. Lenf nodu örnekleme,
 - g. Endike ise kemoterapi,

(Barber HRK. Ovarian cancer complicating pregnancy. in: Ovarian carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. New York, Mason, 1982:167'den alınmıştır.)

Radyasyon Terapisi:

Diyagnostik radyolojik işlemlerden farklı olarak terapötik radyasyon fetusun önemli miktarda iyonizan radyasyona maruz kalmasına yol açabilir. Radyasyon maruziyet miktarı doza, tedavi edilen dokuya ve alan büyüklüğüne bağlıdır. Diyagnostik radyasyonun potansiyel advers etkileri arasında hücre ölümü, karsinogenez ve gelecek nesiller üzerinde genetik etkiler sayılabilir. Yüksek dozlu radyasyonun karakteristik olumsuz fetal etkileri mikrosefali ve zeka geriliğidir. Örnek olarak atom bombası patlamasına maruz gebe kadınlardan doğan çocuklarda, 10-50 rad maruziyetle yüzde 2.4 oranında zeka geriliği insidansı görülmektedir ve maruziyetin 50-100 rad olması halinde bu oran neredeyse yüzde 18'e yükselmektedir. En kritik zaman olarak gebeliğin 8-15'inci haftaları olarak görünmektedir.

Ulusal Radyasyona Karşı Koruma ve Ölçüm Konseyi embriyonun 5 rad' dan daha düşük düzeyde radyasyona maruz kalmasının majör malformasyonlar yönünden ihmal edilebilir risk teşkil ettiği sonucuna varmıştır. Buna ek olarak radyasyon etkileri için eşik değerinin 15-20 rad olabileceği bildirilmiştir (21). En duyarlı dönem organogenez dönemi olmakla birlikte, geç maruziyet de fetus gelişiminde kısıtlama ve beyin hasarına neden olabileceğinden terapötik radyasyon maruziyeti için kabul edilebilecek güvenli bir gebelik yaşı söz konusu değildir. Diagnostik radyolojik işlemlerde maruziyet oranı çok düşüktür ve elde edilecek bilgiler doğrudan tedaviyi etkileyecekse geciktirilmemelidir.

Terapötik radyasyon gerekliliği, düşük, teratogenez ve fetal sekeller gibi konuları gündeme getirmektedir. Amaçlardan biri düşük indüksiyonu olmadığı sürece, yüksek fetal ölüm ve hasar riski nedeniyle batına yönelik terapötik radyasyon kontrendikedir. Örneğin

baş ve boyun gibi belirli vakalarda, batın korunarak supradiyafragmatik bölgelere radyasyon terapisi nispeten güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir; fakat örneğin meme kanseri benzeri diğer vakalarda fetusa önemli düzeyde dağılmış dozlar gelebilmektedir. Araştırmacılar rahim xiphoid'e ulaşmışsa meme kanserine yönelik radyoterapi sırasında 100 rad'a ulaşan fetal dozlar hesaplamışlardır (22).

Kemoterapi

Kemoterapi artık sadece paliyatif (hafifletici) terapi olarak değil, aynı zamanda potansiyel iyileştirici terapi olarak da, örneğin hemopoetik ve lenfatik sistemler, over kanseri ve meme kanseri gibi bir dizi malignite için önerilmektedir. Kemoterapötik ajanlar sıklıkla üreme yaşındaki kadınlara optimal terapi verebilmek amacıyla cerrahi veya radyasyon ile birlikte kombine terapi olarak önerilmektedir. Bu ajanlarla yapılacak bu tür bir terapi artmış iyileşme oranları veya en azından remisyonla bağlantılı olmakla birlikte, gelecek nesillerde potansiyel malformasyonlar, gelişme geriliği ve malignite riski nedeniyle kemoterapinin gebelerde kullanımı konusunda bir isteksizlik söz konusudur. Olumsuz fetal etki riski öncelikle kemoterapi anındaki gebelik yaşına bağlıdır. Antineoplastik ilaçların çoğu, özellikle - en yüksek duyarlılığın söz konusu olduğu - gebeliğin 5-10'uncu haftaları arasında, yani organogenez sırasında uygulandıklarında fetus için potansiyel olarak zararlı olarak kabul edilmelidir. Birinci trimesterden sonra verilen antineoplastik ilaçların çoğu, uzun vadeli etkileri ayrıntılı bir şekilde araştırılmamış olmakla birlikte belirgin bir sekele neden olmamaktadır. Alkilizan ajanların üreme toksikolojisi üzerinde yaptığı incelemede Gilland, bu ajanların gerektiği takdirde birinci trimesterden sonra kullanılabilceği sonucuna varmıştır (23).

Zemlickis ve arkadaşları, dokuz kadına birinci trimesterde kemoterapi verildiğinde dört spontan düşük ve beş fetusun ikisinde majör malformasyonlar olduğunu bildirmişlerdir (24). Gebeliğin daha geç evresinde tedavi edilen sekiz kadının çocukları kontrollere göre daha düşük doğum ağırlığı tespit edilmiş, fakat malformasyon görülmemiştir. Diğer araştırmacılar, kombinasyon kemoterapisine maruz kalan 24 adet birinci trimester gebelikte altı (% 25) fetal malformasyon vakası tespit ederken, tekli ajan terapisine maruz kalan fetuslarda bu oran 139'da 24 (% 17) olarak bulunmuştur. Bu kadınlardan çoğuna folat antagonistleri verilmiş ve bazılarında eşzamanlı radyasyon uygulanmıştır. Bu kadınları dışarıda bırakıldığında, tekli ajan terapisiyle malformasyon insidansı sadece %6'dır. Bunun aksine ikinci ve üçüncü trimesterlerde teratogenez riskinde bir artışa yönelik bir bulgu tespit edilmemiş ve 131 vakadan sadece ikisinde fetal malformasyonlar görülmüştür. Yaptıkları incelemeye dayanarak Briggs ve arkadaşları birinci trimester maruziyeti için majör malformasyon oranını yüzde 10 olarak tahmin etmektedir (25). Kemoterapötik ajan-

ların anne sütünde salgılanma oranı kesin olarak bilinmediğinden emzirme tavsiye edilmemektedir. Sağlık personelinin kemoterapötik ajanlara maruz kalmasıyla ilgili kaygılar da mevcuttur. Araştırmacılar birinci trimester sırasında maruz kalan hemşirelerde fetus kaybı riskinin iki katına çıktığını bildirmişler ve antineoplastik ilaçların karıştırılması ve uygulanması sırasında dikkatli olunmasını tavsiye etmişlerdir (26). Günümüzde Mesleki Güvenlik ve Sağlık Birliği'nin önerileri uyarınca tüm antineoplastik ilaçların, lami ner akış kapaklarına sahip biyolojik güvenlik dolaplarında karıştırılması öngörülmektedir.

Gebelik sırasında kanser tedavisi gören kadınların evlatları üzerindeki gecikmeli etkiler de analiz edilmiştir. Gebelik sırasında tedavi gören 146 kadının 286 gebeliğinde iki çocukta malignite geliştiği bildirilmiştir (27). Yine benzer bir şekilde, rahim içinde antineoplastik ilaçlara maruz kalan ve 3-19 yıl sonra değerlendirilen 43 çocukta herhangi bir sekele rastlanmamıştır (28).

ETKİLENEN HASTALARIN TÜMÖR BELİRTEÇLERİYLE İZLENMESİ

Gebelikte de tümör belirteçlerinin yükseldiği bilinmesine rağmen, gene de bunlar takip amaçlı kullanılabilirler. Birçok araştırmacı CA 125'in normal gebelikte yükseldiğini bildirmiştir (15). Serum CA-125 gebeliğin ilk trimesterinde oldukça yüksektir. Birinci trimesterin sonuna doğru düşer ve 35 U/mL seviyesini doğuma kadar korur. Term doğumdan bir saat sonra geçici olarak yükselse de sonra hızla seviyesi düşer. Fakat annedeki CA-125 serum seviyesi, gebelik sırasında terapiye yanıtın takip edilmesine imkan vermeyecek kadar değişken olduğundan takip için çok yeterli bir marker sayılmamaktadır (18).

Serum alfa-fetoprotein (AFP), özellikle embriyonal karsinom ve endodermal sinüs tümörü gibi germ hücreli tümörlerin takibinde faydalıdır. AFP aynı zamanda fetal gelişimin de önemli bir proteindir. Başlangıçta yolk sakdan salgılanırken sonraları fetal karaciğer ve gastrointestinal traktüs tarafından sentezlenir. Rutin olarak 16-18 haftalardaki tarama programlarında bakılan AFP seviyesindeki aşırı yükselmeler germ hücreli tümörleri de akla getirmelidir. Literatürde böyle şüpheli tespit edilmiş üç asemptomatik malign germ hücreli tümör vakası bildirilmiştir (29). Laktik dehidrogenaz (LDH) seviyesi preeklampsi ve eklampsi dışında gebelikte yükselmez. LDH, gonadal veya ekstragonadal disgerminomaların takibinde yararlı bir marker olarak kullanılmaktadır. LDH'nin 5 izoenzimi vardır. LDH izoenzim I ve II tipleri disgerminomda yüksek bulunur (11).

PROGNOZ

Barber'e göre gebelik sırasında saptanan over kanserlerinin üçte ikisi yüzey epitelinden kaynaklanan tümörlerden oluşur (30). Geri kalanları germ-hücreli tümörleri ve nadir durumlarda stromal-hücre tümör-

leridir. Gebeliğin bu maligniteler üzerinde olumsuz bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Gebelikte birlikte yaklaşık 70 invazif epitel hücre tümörü vakası bildirilmiştir. Epiteliyal tümörler, hem gebe olan hem de olmayan kadınlarda en sık görülen over maligniteleridir. Gebe popülasyonun nispeten genç yaşı nedeniyle daha az ilerlemiş tümör oranı daha yüksektir. Dolayısıyla düşük malign potansiyele sahip ve evre IA olan tümörler gebe olmayan kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. Bazı durumlarda sınır (borderline) tümörler gebelikte önce teşhis edilmekte ve konzeratif olarak tedavi edilmektedir.

Karlen ve arkadaşları gebelik sırasında 27 disgerminoma vakasını incelemiştir. Kadınların yaklaşık yarısında önemli obstetrik komplikasyonlar tespit etmişler ve açık evre IA vakalarında yüzde 30 oranında rekürans bildirmişlerdir (31). Buller ve arkadaşları (11), disgerminoma olan üç kadında gebeliğin ilerlemesine izin vermek için konservatif cerrahi tedaviyi tarif etmişlerdir. Reküransların izlenmesi için MRI ve tümör markerleriyle takip yapılmasını önermişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Kohler MF: The adnexal mass in pregnancy. *Postgrad Obstet Gynecol* 1994;14:1-7.
2. Eastman NJ, Hellman LM: Ovarian tumors in pregnancy. in Eastman NJ, Hellman KM (eds): *Williams Obstetrics*, 13th ed. New York, Appleton-Century Crofts, 1966.
3. Beisher NA, Buttery BW, Fortune DW, et al. Growth and malignancy of ovarian tumours in pregnancy. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1971;11:208-11.
4. White KC. Ovarian tumors in pregnancy: A private hospital ten year survey. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 544.
5. Struyk APHB, Treffers PE: Ovarian tumors in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:421-26.
6. Novak ER, Lambrose CD, Woodruff JD. Ovarian tumors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975;46:401. Parcel DL, Leverich EB, Kemmerly JR. Hyperreactio luteinalis: postpartum persistence. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:642-54.
7. Lutz MH et al: Genital malignancy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:536-41.
8. Karlen JR, Sternberg LB, Abbott JN: Dysgerminoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:330-34.
9. Agarwal N, Kriplani A, Bhatla N, Gupta A. Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267:148-52
10. Scout LM, McCarthy SM. Application of magnetic resonance imaging to gynecology. *Top Mag Reson Imaging* 1990;2:37-49
11. Buller RE, Darrow V, Manetta A, et al. Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:887-93.
12. Hermans RH, Fischer DC, Van der Putten HW, Van de Putte G, Einzmann T, Vos MC, Kieback DG. Adnexal masses during pregnancy. *Onkologie* 2003;26:167-72
13. Caspi B, Levi R, Appelman Z, Rabinerson D, Goldman G, Hagay Z. Conservative management of ovarian cystic teratoma during pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:503-05.
14. Richard Boulay, Podczaski. Ovarian cancer complicating pregnancy. (Eds): Sorosky JI In: *Cancer complicating*

15. Jacobs I, Bast RC. :The CA 125 tumor associated antigen: A review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-7.
16. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1236-41
17. El-Yahia AR: Ovarian tumours in pregnancy. *Aust N Z Obstet Gynaecol* 1991.;31:327-32.
18. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K. Mechanism and clinical significance of elevated serum CA 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:563-69
19. Mathevet P, Nessah K, Dargent D, Mellier G. Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:217-22.
20. Malone JM: Endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986;68(Suppl):865-66.
21. Little JB: Cellular, molecular and carcinogenic effects of radiation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:337-42.
22. Stovall M et al: Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No.36. *Med Phys* 1995;22:63-69
23. Gilland J, Weinstein L: The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:6-12.
24. Zemlickis D et al: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med* 1992;152:573-79.
25. Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ: Instructions for use of the reference guide. in Briggs GG, Freeman RK, Yafee SJ (eds): *A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*, 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
26. Kolowski RD: Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88:589-96.
27. Stillman RJ, Schuff I, Schienfeld J: Reproductive and gonadal functions in the female after therapy for childhood malignancy. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37:385-91
28. Blatt J: Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980;69:828-35.
29. Frederiksen MC, Casanova L, Schink JC: The elevated maternal serum α -fetoprotein leading to the diagnosis of immature teratoma. *Int J Gynecol Obstet* 1991;35:343-44
30. Barber HRK. Ovarian cancer complicating pregnancy. in: *Ovarian carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment*. New York, Mason, 1982:167.
31. Karlen JR, Akbari A, Cook WA. Dysgerminoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:330-38.