



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

GEBELİKTE SERUM HE4 DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilgi USLU

Antalya, 2015



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

GEBELİKTE SERUM HE4 DÜZEY DEĞİŞİKLİKLERİNİN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilgi USLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Tayup ŞİMŞEK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof.Dr. Tayup Şimşek'e, Prof.Dr. İ.İnanç Mendilcioğlu'na, Prof.Dr. Mehmet Şimşek'e, Prof.Dr. Münire Erman Akar'a, Prof.Dr. Selahattin Kumru'ya, Doç.Dr. Abdullah Boztosun'a, Doç.Dr. Nasuh Utku Doğan'a, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Sakıncı'ya, Yrd.Doç.Dr. Murat Özekinci'ye, Yrd.Doç.Dr. Metin Kaba'ya teşekkürlerimi sunarım.

Değerli hocam Prof.Dr. Tayup Şimşek'e tez çalışmam sırasında yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Yine bu çalışma sırasında yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Sebahat Özdem'e teşekkür ederim.

Eğitimim sürecinde çok şey öğrendiğim, örnek aldığım jinekolojik onkolog sayın Uz.Dr. Tayfun Toptaş' a minnettarlığı bildirmeyi bir borç bilirim.

Her konuda yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Selen Doğan'a ve Uzm.Dr. Nilüfer Yüksel'e, ayrıca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve desteklerinden dolayı kadın doğum ekibinde yer alan hemşire, ebe, sekreter ve ameliyathanede uzun süre birlikte çalıştığımız ameliyathane hemşire ve personellerine ve tüm anestezi ekibine de teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana her konuda destek olan, sürekli yol gösteren annem, babam ve sevgili ablam Duygu'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	ii
Tablolar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gebelikte Adneksiyel Kitleler	3
2.1.1. Fonksiyonel over kistleri	4
2.1.2. Benign neoplastik overyan kitleler	8
2.1.3. Paraovaryan kitleler	10
2.1.4. Malignite	11
2.1.5. Gebelikte adneksiyel kitlelere bağlı komplikasyonlar	13
2.2. Gebelikte Görülen Adneksiyel Kitlelerin Tanısı	15
2.3. Tümör Markırları	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	38
7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP	Alfafetoprotein
CEA	Karsinoembriyogenik antijen
DHEA	Dehidroepiandrostenodion
E2	Estrodiol
LDH	Laktat dehidrogenaz
hCG	İnsan koryonik gonodotropini
HE4	Human epididimal protein4
hPL	İnsan plasental laktojeni
MoM	Multiples of median
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NPD	Negatif prediktif değer
OHSS	Overyan Hiperstimulasyon Sendromu
PI	Pulsatilite indeksi
PLAP	Plasental alkalin fosfat
PPD	Pozitif prediktif değer
RI	Rezistans indeksi
S/D	Sistol/diastol oranı
SS1	Gebeliğe özgü glikoprotein1
SSA	Serum lipide bağlı sialik asit
SCCA	Skvamöz hücreli kanser antijenleri
T	Testesteron
TPA	Doku polipeptit antijeni
UGF	Urin gonodotropin fragmanı
USG	Ultrasonografi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerin histopatolojik dağılımı	4
2.2. Gebelikte görülen over tümörleri	11
2.3. Tümör belirteçlerinin kullanılabileceği yerler	18
2.4. Tümör belirteçleri	19
2.5. Over kanserinde tümör belirteçleri	20
2.6. Ca125 seviyelerini yükseltebilen durumlar	23
4.1. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri	29
4.2. Kontrol grubunda ve gebeliğin her 3 trimesterinde serum CA125 konsantrasyonları	29
4.3. Gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde serum CA125 konsantrasyonları	30
4.4. Kontrol grubunda ve gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterinde serum HE4 konsantrasyonları	30
4.5. Gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde serum HE4 konsantrasyonları	31
4.6. Serum HE4 düzeylerinin trimesterlere göre 75., 95. ve 99. persentil değerleri	31
4.7. Yaş ile kontrol grubu ve gebe grubunda CA125, HE4 korelasyon değerleri	32
4.8. Kontrol, gebe ve genel grupta parite, CA125-HE4 korelasyon değerleri	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Gebelik sırasında tespit edilmiş corpus luteum kisti ve etrafında renkli doppler USG’de ring of fire (ateş halkası) görünümü	5
2.2. Transvajinal USG’de adneksiyel alanda anekoik basit folikül kisti görünümü	5
2.3. Vajinal USG’de corpus hemorajikum görünümü	6
2.4. Transvajinal USG’de teka lutein kisti görünümü	7
2.5. Ovülasyon hiperstimulasyon sendromunda USG görünümü	7
2.6. USG’de endometriomaya ait karakteristik homojen ekojenitede buzlu cam görünümü (A), Heterojen ekojeniteli ve kalsifiye alanlar içeren matürkistik teratom görünümü (B)	9
2.7. Gebelik sırasında tespit edilmiş, USG’de içerisinde papiller projeksiyonların izlendiği endometrioid ovaryan adenokarsinom görünümü	16

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde gebelerin daha erken gebelik haftalarında muayeneye gelmelerinin artması ve obstetrik ultrasonografinin (USG) rutin gebelik takibin bir parçası haline gelmesiyle birlikte, özellikle asemptomatik gebelerde saptanan adneksiyel kitle oranlarında artış olmuştur (1,2).

Gebelikte tespit edilen kitlelerin büyük bir kısmı gebeliğe bağlı overyan kistler (korpus luteum veya teka lutein) olup, çoğunluğu 8-10. haftalarda gerçekleşen luteo-plasental fonksiyon devrini takiben, ikinci trimester ortalarında regrese olmaktadır. Gebelik sırasında malignite insidansı en son çalışmalarda %0-4,6 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir (3-6).

Gebelik sırasında tespit edilen asemptomatik adneksiyel kitlelere yaklaşım klinik senaryo ve gebelik yaşına bağlı olarak her hastada bireyselleştirilmelidir. Cerrahiye bağlı maternal-fetal riskler, kitle ile ilişkili ve malignite olasılığı ile ilgili riskler göz önüne alınarak bir denge kurulmalıdır.

Yüksek spontan regresyon oranı göz önüne alındığında, ultrason ve diğer yardımcı testler, asemptomatik adneksiyel kitlelerin takip ya da cerrahi olarak çıkarılması konusunda hekimlere yardımcı olmaktadır. Doğru bir değerlendirme hem malignite olasılığını, hem de muhtemel benign kitlelerde rüptür, torsiyon ve doğum yolu obstrüksiyonu olasılığını değerlendirmede yol göstericidir. Son yıllarda özellikle ultrasonografide pek çok heyecan verici teknik gelişme olmuştur. Ancak gerek morfolojik değerlendirme yapan konvansiyonel USG ve gerekse fonksiyonel değerlendirme yapan doppler ultrasonografi verilerinde önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, ultrasonografi ile adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında beklenen düzeye gelinememiştir.

Normal popülasyonda olduğu gibi, gebelik sırasında da adneksiyel kitlelerin ilk değerlendirmesinde tümör belirteçlerinin kullanımı sınırlı bir role sahiptir. Bu durumda en çok çalışılan tümör markırı CA-125 olup, epitelyal over kanseri olan kadınların çoğunda yükselmektedir. Myom ve endometriyoz dahil olmak üzere doğurganlık döneminde sık görülen benign jinekolojik durumlarda CA125 seviyesinin yükselmesi kullanımı kısıtlamaktadır. Ayrıca gebelik sırasında da özellikle ilk trimesterde CA-125 değerleri artmakta, bu da gebelikte adneksiyel kitle teşhisinde

kullanımını sınırlamaktadır (7). Germ hücreli tümörler üreme çağındaki kadınlar arasında epitelyal tümörlere göre daha sık görülmektedir. Ne yazık ki, germ hücreli tümörlerde tipik olarak yükselen tümör belirteçleri AFP, LDH ve hCG aynı zamanda gebelik sırasında değişmekte olup, klinik yararları sınırlıdır (7).

Yakın zamanlarda human epididimal protein4 (HE4) over kanserlerinde tümör belirteci olarak kullanılmaya başlanmıştır. HE4 proteini di-sülfid core protein ailesindendir ve kromozom 20q12-13.1 üstündeki bir gende kodlanmıştır (8,9,10). Öncelikle sperm matürasyonunda rol oynayan bir proteaz inhibitörü olduğu düşünülmüştür. HE4'ün pulmoner, endometriyal, meme adenokarsinomu ve daha az sıklıkla gastrointestinal, renal ve transizyonel hücreli karsinomlarda da ekspresyonunun arttığı gözlenmekle birlikte, epitelyal overyan kanserlerde daha fazla salgılandığı gösterilmiştir (9,10,11). Yapılan geçmiş çalışmalarda HE4 proteininin tanı sensitivitesinin CA125 ile benzer olduğu, fakat jinekolojik kanserlerde benign jinekolojik hastalıklara göre tanı spesifitesinin arttığı, endometrioma gibi benign durumların ayrımında kullanılabileceği bildirilmiştir (10,12,13).

HE4'ün over kanseri için yeni gelecek vaad eden ve CA125'in yerini alma potansiyeline sahip bir biyomarker olduğunu düşünüldüğünde serum HE4 konsantrasyonunu etkileyebilecek biyolojik ve yaşam şekli faktörlerini araştırmamız gerekmektedir. Bu çalışmada amaç sağlıklı gebelerde normal HE4 seviye aralığını tespit etmek ve HE4 düzeylerinin gebelikten etkilenip etkilenmediğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gebelikte Adneksiyel Kitleler

Ultrasonografinin 1900'lı yıllardan itibaren antenatal tanı ve takipte rutin hale gelmesiyle birlikte özellikle ilk trimester olmak üzere gebelikte tanı alan adneksiyel kitle sayısı artmıştır (1,2). Çoğunlukla kitleler obstetrik endikasyonlar için yapılan rutin prenatal ultrason sırasında tesadüfen saptanmakta olup, bu durum tespit edilen kitlenin nasıl takip edileceği sorusunu gündeme getirmiştir. İnsidans, tanı konulan gebelik haftasına göre değişmektedir. 2001-2009 yıllarında yapılan bir çalışmada ortalama gebelik haftası 17-18 hafta olan 24.000 gebede rutin obstetrik USG sırasında adneksiyel kitle insidansı %4.9 belirtilmiştir (14). 14 haftadan önce USG yapılan 3000 gebenin olduğu bir başka çalışmada ise insidans %6.1 bulunmuştur (15). Bir diğer çalışmada ise 8-10. haftalar arasında adneksiyel kitle insidansını %5,3 ve 12-14. haftalar arasında ise %1.5 olarak bildirilmiştir (16).

Gebeliğin erken haftalarında USG'de keşfedilen küçük adneksiyal kitlelerin çoğu kendiliğinden gerilemektedir. Bu kitlelerin çoğu benign karakterli korpus luteum kistleri ya da fizyolojik kistlerdir. Kitlelerin rezorbsiyonu boyutuna bağlı olup, <5 cm kitleler %71-89 oranında kendiliğinde resorbe olmaktadır. (15,17,18). Gebelikte adneksiyal kitle tespit edilen 422 gebe kadında yapılan bir çalışmada, cerrahi ile çıkarılmayan kompleks yapıda ve > 5 cm kitlelerde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde rezorbe olma oranı %69 olarak tespit edilmiştir (19). Gebe olmayan premenopozal kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada ise < 8 cm adneksiyal kitlelerde bekleme ile spontan rezorbe olma oranı %61'dir (95/155) (19).

Adneksiyal kitle gerileme olasılığı kitlenin histolojisine de bağlıdır. Yetmişyedi olguluk çalışmada USG'de dermoid kist tanısı konulan 9 olgunun ve borderline tümör tanısı konulan 5 olgunun takipte tamamının, basit kist tanısı konulmuş 37 vakanın ise 10'unun (%27) gebeliğin sonuna kadar persiste ettiği belirtilmiştir (3).

Tablo 2.1. Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerin histopatolojik dağılımı (20).

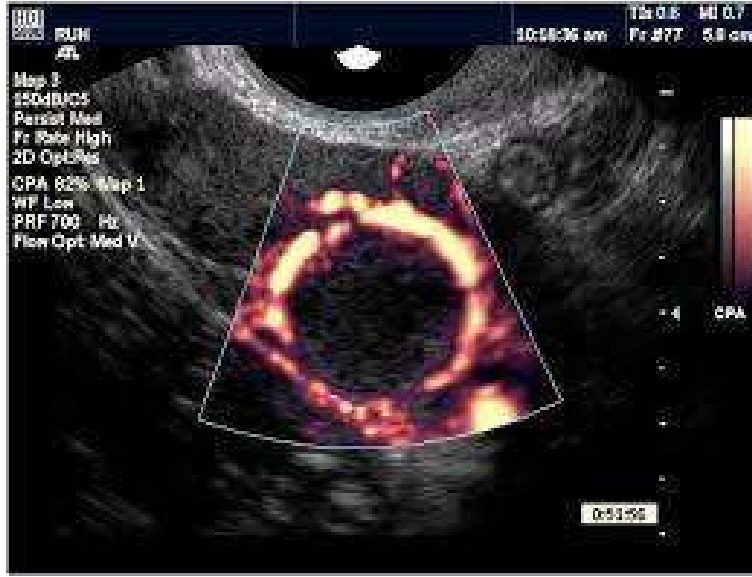
Adneksiyel Kitleler		
Benign 95-99%	Malign 1-5%	Borderline1-2%
Corpus luteum	Germ hücreli	Seroz borderline
Fonksiyonel kistler	Epitelyal tümörler	Müsinöz borderline
Mature teratom	Sex-cord stromal	
Endometrioma		
Seroz-kistadenom		
Müsinöz kistadenom		
Paraovaryan kistler		
Leimyom		

2000-2009 yılları arasında retrospektif 2150 gebenin dosyasının tarandığı bir çalışmada, 27 gebede adneksiyel kitle tespit edilip, bu vakaların patoloji sonuçlarına bakıldığında ise 6 (%22) dermoid kist, 4 (%14) serozkistadenom, 4 (%14) musinöz kistdenom, 3 (%11) endometrioma, 3 (%11) morgagni kisti, 3 (%11) folikül kisti, 2 (%7) siderofajik cyst, 1 (%3) fibroma, 1 (%3) tecoma olduğu rapor edilmiştir (21).

2.1.1. Fonksiyonel over kistleri

Korpus luteum

Gebelikte en sık karşılaşılan adneksiyel kistik yapılar korpus luteum kistleridir. Aseptomatik, USG’de genellikle anekoik görünümde 2-3 cm’lik basit ya da kompleks kistik yapılardır. Nadiren 5-10 cm’ye kadar büyürler. Çoğunlukla 16-18 haftada regrese olurlar. Doppler USG’de çoğu zaman periferik bir halka ile çevrilmiş bir görünüm (ring of fire/ ateş halkası) şeklinde görüntü verirler (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Gebelik sırasında tespit edilmiş corpus luteum kisti ve etrafında renkli doppler USG’de ring of fire (ateş halkası) görünümü (22).

Folikül kistleri

Hormonal değişikliklerin etkisi ile overlerde tespit edilen basit fonksiyonel kistlerdir. Matür bir kist 2 cm’den küçüktür. Spontan regresyon uğramamış bir folikül kisti ise 2.5 cm’den büyüktür (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Transvajinal USG’de adneksiyel alanda anekoik basit folikül kisti görünümü (22).

Hemorajik kist

Genellikle anekoik görünümde kistlerdir. Akut hemoraji varlığında ekojen olabilirler. Spesifik paternleri kan ürünlerine bağlı retiküler paterndir (Şekil 2.3). Daha sonra pıhtının retraksiyonu ile kistik solid alanlar meydana gelebilir. Korpus hemorajikum kistine vaginal yoldan prob ile veya abdominal yoldan elle uygulanacak manüplasyonlarla gerçekleştirilecek provokatif ultrasonografide kist içeriğini oluşturan materyalin sallandığı, titrediği ve yer değiştirdiği gözlemlenebilir.



Şekil 2.3. Vajinal USG’de corpus hemorajikum görünümü (22).

Teka lutein kisti

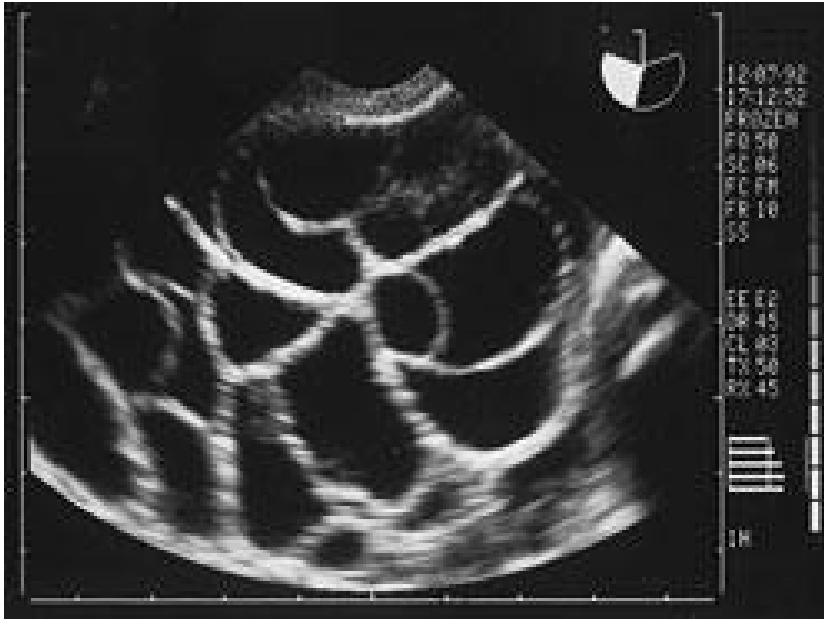
Molar gebelik, fetal hidrops, çoğul gebelik gibi hCG seviyelerinin yüksek olduğu hastalarda aşırı korpus luteum yanıtını temsil eder. Genellikle multipl, ince duvar yapısında olup, bazen masif, bilateral kistler olarak da karşımıza çıkabilirler (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. USG’de teka lutein kisti görünümü (23).

Overyan Hiperstimulasyon Sendromu (OHSS)

Ovülasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir. Overler ileri derecede büyük, ödematöz, multikistik görünümündedirler (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Ovülasyon hiperstimulasyon sendromunda USG görünümü (22).

Gebelik luteoması

Boyutu mikroskopik görünümünden 20 cm'ye kadar ulaşabilen değişkenlikte solid nodüller görünümde yapılardır. Heterojen solid görünümleri ve belirgin vaskülarite artışı ile malignitelerle karışabilirler (23). Vakaların 1/3'ü bilateralidir. Gebeliğin son yarısında maternal hirsutismus veya fetomaternal virilizme neden olabilirler.

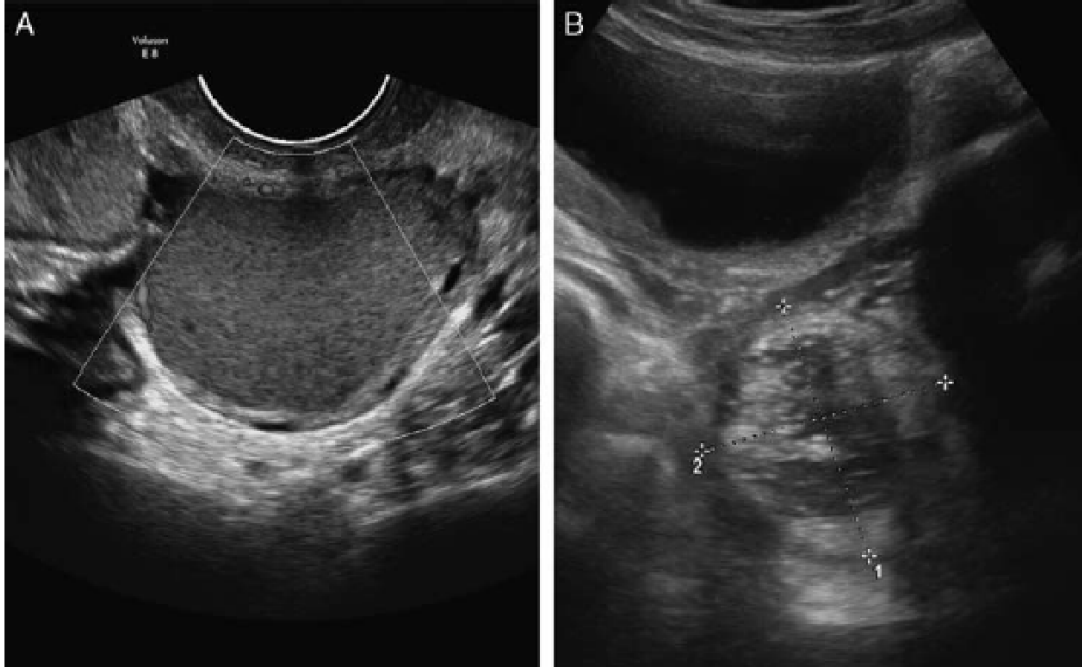
2.1.2. Benign neoplastik overyan kitleler

Dermoid kist (Matür kistik teratom)

Benign ya da matür kistik teratom, genel isimlendirme olarak dermoid kist olarak adlandırılır ve 3 germ hücre tabakasından matür elemanlar içermektedir. Kadınlarda her yaş grubunda rastlanabilirse de, reproduktif dönemde genel olarak en sık görülen tümörlerdendir (24). Genellikle asemptomatik ve tek taraflı yerleşmekle birlikte, bilateral olma olasılıkları %10-17'dir (25). Komplike bir hal aldıklarında komşu dokulara bası, torsiyon, rüptür ve doğum obstrüksiyona neden olabilirler. Torsiyon %3.5-4 oranında en sık komplikasyondur (26). Dermoid kistlerin her üç germ tabakasından da doku içermesi (sebase sıvı, kıl, diş, kemik vb) radyolojik tanı veya cerrahi sırasında kendine has özellikler göstermesine neden olmakta ve tanı konulmasını kolaylaştırmaktadır (Şekil 2.6 B) (27). Tümör spontan rüptüre olup ve içerdiği sebase materyal peritona yayılıp, granüloamatöz peritonite sebep olabilmektedir. Ayrıca bu yayılım over malignitesini taklit edebilmektedir (28,29). Matür teratomların tek bir germ yaprağından doku içeren struma ovarii veya karsinoid tümör gibi monodermal tipleri de görülebilmektedir (28). Dermoid kistlerle ilgili bir diğer nadir ama önemli durumda %1.8 sıklıkta görülen malign transformasyondur (30). Malign transformasyon daha çok abdominal ağrısı olan postmenopozal hastalarda izlenmekte ve preoperatif tanısı çoğu zaman zor konulmaktadır (31).

Gebelikte 16. haftadan sonra en sık görülen kistik adneksiyel kitlenin dermoid kist olduğu daha önce yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (30). Yapılan bir çalışmada gebelikte görülen adneksiyel kitlelerde dermoid kist oranını %37-50 olarak bildirirken, bir diğer çalışmada %40 olarak bildirilmiştir (32,33). Dermoid kistlerin %10-13 sıklıkla bilateralite göstermesinin bu hastaların daha erken semptomatik hale

gelmesinde ve prenatal USG’de daha kolay tanı konulabilmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.



Resim 2.6. USG’de endometriomaya ait karakteristik homojen ekojenitede buzlu cam görünümü (A), Heterojen ekojeniteli ve kalsifiye alanlar içeren matürkistik teratom görünümü (B) (34).

Endometriomalar

Erken gebelik döneminde overyan kistlerin %4-5’i ovaryan endometriomalardır (15). Endometriomaların USG’de görünümü düşük ekojeniteli uniloküler kistlerden (buzlu cam görünümü) solid görünümlü kitlelere kadar değişkendir (35,36,37) (Şekil 2.6). Gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler endometriomalarda desidualizasyona neden olarak sonografik olarak değişikliklere neden olmaktadır. Desidualizasyon yüksek progesteron seviyelerine bağlı olarak endometriumda glandüler epitelyal sekresyonunun, stromal vaskülaritesinin ve glikojen depolanmasının arttığı değişikliklerle giden bir durumdur. Bu değişiklikler implantasyonu ve erken gebelik döneminde gelişmeyi sağlar. Desidualize endometriomalarda malign tümörlerdekine benzer şekilde kan akımının artmasıyla lümen içerisine papiller projeksiyonlar izlenebilir (38,39,40).

Seröz ve müsinöz kistadenomlar

Genel popülasyonda benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluştururlar. Seröz tip müsinöz tipten daha yaygındır. USG'de tipik olarak fonksiyonel kistin büyümüş hali olarak görülebilirler. İnce septasyonlar ve papiller projeksiyonlar görülebilir. %20 oranında bilateral izlenebildikleri için karşı overinde değerlendirilmesi gerekir (41).

Müsinöz kistadenomlar çeşitli vizkozitede sıvı içeriği olan multiloküler kistlerdir (42). Seröz tümörler uniloküler olma eğilimindeyken, müsinöz kistadenomlar tipik olarak çok sayıda ince septum içerirler.

Fibrom, kistadenofibrom ve brenner tümörler

Gebelikte karşılaşılan diğer benign tümörler arasında fibromlar, kistadenofibromlar ve brenner tümörler sayılabilir. Fibromlar sex kord-stromal tümörler kategorisindedirler. USG'de hipoekoik, solid bazen de kistik komponentler içerirler. Uterin fibroidlerden ayırmak zor olabilir (43).

2.1.3. Paraovaryan kitleler

Gebelik sırasında karşılaşılabilecek paraovaryan kitleler her zaman benign etyolojiye sahiptirler. Bu kitlelerin ovaryan kitlelerden ayrımı önemlidir. Gebelik sırasında karşılaşılabilecek paraovaryan kitleler; paratubal kistler, hidrosalpinks, peritoneal kistler ve pedinküllü myomlardır.

Paratubal kistler fallop tüpü ile over arasında tipik olarak 1-2 cm ince duvarlı anekoik kistlerdir, klinik önemi yoktur. Hidrosalpinks fallot tüpünün dilatasyonudur.

Leimyomlar

Uterin leiomyomlar (fibroidler veya myomlar) myometrium düz kas hücrelerinden kaynaklanan benign monoklonal tümörlerdir. Çok fazla miktarda ekstraselüler matriks (kollojen, proteoglikan, fibronektin) ile birlikte komprese olmuş kas fibrilleri ve areolar dokudan oluşup, ince psödokapsül ile çevrelenmişlerdir.

Myomlar gebe kadınların yaklaşık olarak %10'unda izlenmektedir. Yapılan çalışmalarda myomların varlığının; ilk trimester kanamaları, ablasyo plasenta, makat

pozisyon, disfonksiyonel doğum ve sezeryan oranlarının artması gibi spesifik gebelik risklerini artırdığını göstermektedir (44,45). Bu riskler myomların çapı ve plasentanın pozisyonu ile doğrudan ilişkilidir. En yüksek risk plasentanın myomun üzerine implante olması durumunda görülür. Bu komplikasyonlar ile myomlar arasındaki ilişkinin derecesi; ırk, yaş ya da nasıl ve ne derecede tanı konulduğunun oluşturduğu etki nedeniyle net olarak bilinmemektedir. Gebelikte komplikasyonlarının engellenmesi açısından myomektomi uygulanması daha önceden myom sebebiyle obstetrik komplikasyon gelişmiş olduğu bilinen kadınlar dışında endike değildir (46).

2.1.4. Malignite

Over kanseri kadın genital sistem kanserlerinin %20-25'ini oluşturur ve en çok ölüme neden olan kadın genital kanseridir. Endometrium ve serviks kanserinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır. Ayrıca genel kanserler arasında da ölüme neden olma açısından dördüncü sıradadır. Hastalık ileri evrelere ulaşmadan belirti vermemektedir. Hastalar genellikle karın ağrısı, karında şişlik şikayeti ile hekime başvururlar.

Son çalışmalarda gebelik sırasında malignite insidansında %0-4,6 arasında değişen oranlarda belirtilmiştir (3,4,5,6). Gebelikte teşhis edilen germ hücreli, seks kord stromal, borderline ve invaziv epitelyal tümörler genellikle erken evrede teşhis edilmektedir.

Tablo 2.2. Gebelikte görülen over tümörleri (49).

Histolojik bulgu	n	%
Seröz kistadenom	4	17,4
Borderline seröz	6	26,2
Müsinöz kistadenom	3	13
Borderline müsinöz tümör	2	8,7
Disgerminom	4	17,4
Granüloza hücreli tümör	2	13
Diferansiye olmamış	1	4,3

Yapılan birçok çalışmada gebelikte malignansi şüphesi olan ovaryan kitlelerin %80'inin borderline yapıda ve erken evre tümörlerden oluştuğu, bu tür tümörlerin de

gebelik sırasında yayılımının çok zayıf olduğu, bu nedenle cerrahi girişimin gebelik bitimine kadar ertelenebileceği belirtilmiştir (48,49).

Gebelik sırasında cerrahi (L/S ya da L/T) planlanıyorsa rüptüründen kaçınılıp, mümkünse cerrahi evreleme yapılması önerilmektedir. İkinci ve üçüncü trimesterde platinum ve taksan bazlı tedavi ile standart kemoterapi uygulaması, minimal fetal etki ile fayda sağlamakla birlikte, tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavinin en başta gelen yan etkisi prematürite ve erken doğum olup, bu durum hem cerrahi, hem de anestezi ile ilişkili olabilmektedir (51,52). Birinci trimesterde anestezi verilmesi konjenital malformasyon riskinde artma ile ilişkili bulunmamıştır. Abortus oranında artmaya yönelik bazı raporlar ve potansiyel etkiler nedeniyle cerrahinin mümkünse 2. trimestere ertelenmesi önerilmektedir.

Birinci trimesterde cerrahi yöntemin şeklinden bağımsız olarak anestezi öncesi ve sonrası fetus sağlığının doppler veya USG ile takip edilmesi, 24. gebelik haftasından sonraki cerrahilerde ise obstetrisyen gözetimi ve sürekli fetal monitörizasyon ile fetal sağlık değerlendirilmesi gerekmektedir (52). Fetal sağlık açısından güven vermeyen bir durum olduğunda acil sezeryan olabileceği hakkında aile bilgilendirilmeli, onamı alınmalıdır.

Abdominal cerrahi gerekliliğinde laparoskopi tercih edilen yaklaşımdır. Cerrah gebelikteki fizyolojik değişiklikler ve gebe uterusun boyutuna göre en güvenli girişi belirlemelidir (53). Kemoterapinin etkisi gebelik evresine ve uygulanan spesifik ajana bağlı olup konsepsiyonun 10. gününe kadar olan süreçte verilen kemoterapi ya hep ya hiç prensibine dayanmaktadır. Bu periyoddan 8. haftaya (organogenez) kadar olan süreçte kemoterapi teratojeniteye ve major konjenital anomalilere neden olabilmektedir. Bu periyottan sonra kemoterapinin yan etkisi ile ilgili yapılan çalışmalarda gebelik haftası ile ters orantılı bir şekilde fetal yan etki birinci trimesterde %16, ikinci trimesterde %8, üçüncü trimesterde %6 şeklinde düşmektedir (54). Bu açıdan gebelikte kemoterapi mümkünse gebelik sürecinin sonlarına ertelenmelidir.

Kemoterapinin etkisi verilen ajana da bağlıdır. Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid gibi) ve antimetabolitler (mtx gibi) özellikle ilk trimester malformasyonlarda en büyük yan etkiye sahip olan ilaçlardır (55,56). Platinyum bazlı (karboplatin), taksanlar (paklitaksel) ve antibiyotik ajanlar (doksorubicin) risk oranı en düşük ilaçlardır

(54,56,57). Gebelikte kemoterapi planlanan tüm hastalar onkolog, neonatoloji uzmanı ve kadın doğum uzmanı rehberliğinde tedaviye başlamalıdır.

Pek çok çalışmada gebelikte 20 rad üzerindeki maruziyetler teratojenite ve gebelik kaybı ile ilişkili bulunduğu için (55,58) güncel kılavuzlarda gebelikte radyasyon tedavisinin mümkünse postpartum periyoda ertelenmesi gerektiğini belirtmektedir (58).

Gebelik sırasında tespit edilmiş over malignitesi olan gebeliklerde neonatal sonuçlar esas olarak doğumun gerçekleştiği gebelik haftasına bağlıdır. Rutin gebelik takibinde olduğu gibi bu gebelerde antenatal testler ve aralıklı gelişimsel ultrason ile takip edilmeli, doğum öncesi perinatoloji uzman konsültasyonu ve kadın doğum anestezi ekibine konsulte edilmelidir.

2.1.5. Gebelikte adneksiyel kitlelere bağlı komplikasyonlar

Gebelikte adneksiyel kitlelere bağlı komplikasyonlar genel olarak gebe olmayan popülasyonla benzer olup, 3 grupta kategorize edilebilir. Benign ve malign kitlelerde torsiyon, rüptür gibi acil müdahale edilmesi gereken durumlar, doğum yolu obstrüksiyonları ve malignite durumudur. Anne sağlığının risk altında olduğu acil klinik durumlarda ameliyat geciktirilmemeli ve kadınlar gebe değilmiş gibi yönetilmelidir.

Torsiyon

Over torsiyonu, adneksin kendi vasküler eksenine veya pedikülü etrafında tam ya da kısmi rotasyonudur (59). Her ne kadar gerçek insidansı belirsiz ve %0.2-15 arasında değişmekteyse de, gebelik sırasında torsiyon riski artmış görünmektedir (15,19,60,61,62). Bu durumun büyüyen gebe uterusuna bağlı olarak adnekslerin pelvis dışına yer değiştirmesine sekonder olduğu düşünülmektedir.

Büyük kitlesi olan kadınlarda torsiyon daha sık gözükmemektedir. Yüzyetmişdört kadınla yapılan küçük bir çalışmada 6-8 cm büyüklüğündeki kitlelerde torsiyon riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (62). On santimetre üzeri cm kitlelerde ise torsiyon riskinin azalmaktadır. Over torsiyonu birinci trimester ve erken ikinci trimesterde daha sık görülmektedir (63). Gebelikte over torsiyonu vakalarının %60'ının 10-17. haftalar arasında geliştiğini tespit edilmiştir (62).

Genel olarak torsiyon semptomları normal popülasyonla benzerdir (sürekli ya da aralıklı keskin ağrı, bulantı ve kusma). Gebelikteki diğer medikal komplikasyonlar gibi bu belirtileri de normal gebelik semptomlarından ayırt etmek zor olabilir. Retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasında torsiyonu olan gebe kadınların fizik muayene sırasında, gebe olmayan kadınlar kadar periton iritasyon bulguları sergilemediği belirtilmiştir (64). Gebelik sırasında over torsiyonu değerlendirilmesinde tanısal testlerin kullanımı sınırlıdır. Gebe ve gebe olmayan kadınlarda doppler velosimetri yüksek yalancı negatiflik oranına sahiptir (64). Tanı genellikle ultrasonografik bulgular yerine klinik şüphe ve muayene ile konulur.

Gebelikte torsiyon tedavisi, gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi konservatif ya da radikal olabilmektedir. Konservatif tedavi olarak overin detorsiyonu uygulanabilir. Teorik olarak iskemik adneksin detorsiyonu akabinde tromboemboliden korkulur. Ancak detorsiyon sonrasında literatürde bildirilen tromboemboli riski %0,2'dir ve adneksiyel torsiyon sonrası oluşan tromboemboli riskinden fazla değildir (65). Ooforektomi veya salpingooforektomi iskemik adneksin detorsiyonu sonrası nekrotik görünümde olan veya canlı görüntüsüne dönmeyen adneksa uygulanabilecek daha radikal tedavilerdir (65). Şüpheli olgularda alınan frozen örneğinin sonucuna göre malign durumlarda evreleme cerrahisi de uygulanmalıdır.

Kist rüptürü

Genel olarak kist rüptürü riski oldukça nadirdir, bildirilen oranlar %1'in altındadır (4,60). Ancak küçük seriler gebelikte acil jinekolojik cerrahinin nadir bir endikasyon olmadığını göstermektedir. Gebelerde adnekslere bağlı acil cerrahilerin 5 yıllık gözden geçirilmesiyle ilgi yapılan küçük bir çalışmada, 7 olgudan 3'ünün rüptüre adneksiyel kistlerden oluştuğu bildirilmiştir (61).

Doğum yolu obstrüksiyonları

Nadiren, alt uterin segment komşuluğunda aşağı yerleşimli geniş adneksiyel kitleler, myom obstrüksiyonunda olduğu gibi, doğum sırasında distosiye neden olabilir (66,67). Yapılan bir çalışmada doğum eyleminin ilerlemediği büyük adneksiyel kitlelerde sezeryan doğum oranlarını %25 olarak bildirmiştir (14).

2.2. Gebelikte Görülen Adneksiyel Kitlelerin Tanısı

Asemptomatik adneksiyel kitlelerin yüksek spontan regresyon oranı da göz önüne alındığında, ultrason ve diğer yardımcı testler hem malignite olasılığını, hem de muhtemel benign kitlelerde rüptür, torsiyon ve doğum yolu obstrüksiyonu olasılığını değerlendirmede, kitlenin cerrahi olarak çıkarılıp çıkarılmayacağına karar vermede yardımcı olmaktadır. Yoğun çalışmalara rağmen, kesin tanıya götüren tek bir parametre henüz saptanamamıştır.

Ultrason (USG)

Ultrason adneksiyel kitleleri değerlendirmede tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemidir. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografinin kitlenin benign malign ayrımındaki duyarlılığının %96.8, özgüllüğünün %77, negatif belirleyicilik değerinin ise %99.6 gibi yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir (68). Adneksiyel kitlesi olan 125 kadında yapılan bir çalışmada, ultrason dermoidlerin %95'ini, endometriomaların %80'ini, basit kistlerin %71'ini ve malignitelerin %0.8 doğru tespit edilmiştir (60). Başka bir çalışmada da 13 yıllık süre içinde gebelik sırasında patolojisinde malignite tespit edilen kadınların hepsinde USG'de 5 cm üzerindeki adneksiyel kitle olduğu ve maligniteden şüphelenildiği belirtilmiştir (5).

Maligniteden şüphelenilmesi gereken kitlelerde kalınlaşmış veya anormal duvar yapısı, kalın septa, solid yapı, papiller projeksiyon ve artmış boyut izlenmektedir (5) (Resim 2.7). Normal popülasyonda malign over tümörleri tahmininde çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Sassone ve ark'ı, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında geleneksel “gray scale” transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemini geliştirmişlerdir. Lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapısı ve septanın özelliklerine bakılmış ve sensitivitesi %100, spesivitesi %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur (69). Daha sonra geliştirilen modifiye morfolojik skorlama sistemin de ise tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendirilmiş ve sensitiviteyi %89, PPD ise %46 bulunmuştur (70). Morfolojik skorlama sistemine septa kalınlığı, diffüz ekojenite ve tümör dışı serbest sıvı kriterlerini ekleyerek sensitiviteyi %98, spesifiteyi %80, PPD %40, NPD %99 ve doğru tanı koyma oranı %82 olarak saptanmıştır (71).

Bu çalışmada renkli doppler USG'nin eklenmesinin yeni geliştirilen morfolojik skorlama sisteminin tanısal doğruluğunu arttırmadığı gözlenmiştir.

Klanksin ve ark. literatürü taradıklarında De Priest ve ark'nın geliştirdiği modifiye morfolojik skorlama sisteminde 5'in altındaki skorlarda negatif prediktif değer %100 ve sensitivitesi en yüksek (%89.1) sistem olarak tespit etmişlerdir (72). Bu çalışmada malign tümörlerin en tutarlı sonografik özelliğinin anormal duvar yapısı olduğu belirtilmiştir.



Şekil 2.7. Gebelik sırasında tespit edilmiş, USG'de içerisinde papiller projeksiyonların izlendiği endometrioid ovaryan adenokarsinom görünümü (34).

Gebelikte USG öncesi döneme göre daha fazla oranda adneksiyel kitle saptanması ve yüksek rezolüsyonlu USG ile benign-malign kitle ayrımı konusundaki deneyimin artması, gebelikte persiste eden her adneksiyel kitlenin opere edilmesi gerektiği yönündeki protokolün sorgulamasına yol açmıştır. USG ile gebelikte adneksiyel kitle tanısı konulmuş ve opere edilmiş 130 hastanın incelendiği bir çalışmada 1 olguda USG'de solid tümör tanısı konulmuş ve histopatolojisinde korpus luteum kisti saptanmış, basit kistik kitle tanısı alan 8 olgunun da 2'sinde leiomyoma,

6'sında matur kistik teratom izlenmiştir (4). Çalışmada ortaya konulan tanı hatalarında incelemeyi yapan ultrasonografistin deneyiminin önemi vurgulanmıştır.

Ultrason maligniteye ilişkin özellikleri tespit etmede oldukça hassas olmasına rağmen yalancı pozitiflik oranı %68-93'dür (60,72). Gebelik sırasında cerrahi yönetime uygun ya da takip planlanan hastaları belirlemede daha fazla görüntüleme çalışmaları ve tümör belirteçlerine ihtiyaç vardır.

Renkli Doppler USG

Teknolojideki ilerlemelerle ultrasonla kan akımının gösterilmesi ve akımın ölçülmesi yöntemiyle doppler ultrasonografik inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Malignitelerde artan neovaskülarizasyon sonucunda oluşan damarlarda kas tabakasının bulunmaması ya da tunica media tabakasının oluşumundaki defektlere bağlı olarak damar direncinin azaldığı görülmüştür. Dalga akım şekillerinin ölçümünde birçok farklı indeks kullanılabilir. Günümüzde sıklıkla RI (Rezistans indeksi), PI (Pulsatilité indeksi), sistol/diastol oranı (S/D) kullanılmaktadır. Sonuçta malignitelerde arteriyel diastolik kan akım hızı belirgin olarak artmakta ve doppler indeks değerleri azalmaktadır (73,74).

Wheeler ve Fleischer kompleks adneksiyel kitleli 34 ikinci trimester gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında, benin malign ayrımında doppler akım incelemesinin pozitif prediktif değeri %42, yanlış pozitiflik oranı %48 olarak belirlenmiş ve morfolojik olarak şüpheli alanda doppler PI değerini 1'in altında saptanmasının malignansi lehine yorumlanabileceği, ancak düşük pulsatilité indeksi ve düşük impedansın gebelikte yalancı pozitiflik oranını artırdığı bildirmişlerdir (75).

MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrason bulgularının belirsiz olduğu durumlarda ya da doku planlarının ve organlarla ilişkisinin daha geniş değerlendirilmesinin önemli olduğu obstetrik ve cerrahi planlama sırasında kullanılabilir. Kontrastsız MR güvenli bir şekilde kullanılmakta olup, gebelik sırasında anne ve fetus için zararlı gözükmemektedir. Daha büyük bir tarama alanı içermesi, gelişmiş doku planı ve kompozisyonlarının tanımı avantajlıdır. Özellikle desidualize olmuş, papiller projeksiyonları ve anormal USG bulguları olan endometriomaları malignitelerden ayırmada yararlı olduğu gösterilmiştir (76). MR

over kaynaklı adneksal kitleleri pedinküllü uterin myomlar gibi ekstraoveryan dokulardan ayırmada da yardımcıdır (16). MR; apandisit, inflamatuvar barsak hastalığı, bağırsak obstrüksiyonları ve divertikülit gibi diğer karın içi süreçlerin tanısında da yardımcı olmaktadır. Ancak gebelikte MRG ile görüntülemeye sadece ultrasonografik incelemenin yetersiz olduğu şüpheli durumlarda başvurulmalıdır.

2.3. Tümör Markırları

Tümör markırları tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeyde üretilen ve dolaşıma tespit edilebilir düzeylerde salınan biyolojik maddelerdir. Bütün diagnostik testler gibi klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olmaktadır. Risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanının kesinleştirilmesi, prognoz belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında kullanılırlar.

Tablo 2.3. Tümör belirteçlerinin kullanılabileceği yerler (77).

Tümör Belirteçlerinin Kullanılabileceği Yerler
Genel popülasyonda ya da kansere yakalanma riski yüksek gruplarda tarama
Hastalığın benign-malign ayırımında ön tanıya destek amaçlı
Tümörün histolojik tipinin belirlenmesi
Yeni tanı konulan hastada cerrahi öncesi ve sonrası hastalığın yayılım derecesinin tespiti
Tedavi gören hastada monitorizasyonu

İdeal bir tümör markırı tümöre spesifik olmalıdır. Minimum false pozitif ve false negatif değerlere sahip olmalı, hastalığın yaygınlığını ve tedaviye cevabı gösterebilir olmalıdır. Günümüzde bu kriterleri karşılayabilen çok az markır mevcuttur. Bu aşamada en kısıtlayıcı durum tümör markırlarının spesifitelerinin eksikliğidir ki; tümör markırlarının önemli bir kısmı tümöre spesifik olmaktan çok tümörle ilişkilidir.

Tablo 2.4. Tümör belirteçleri (78).

Tümör belirteçleri	
Onkofetal antijenler	Karsinoembriyjenik antijen (CEA) Alfa-fetoprotein (AFP)
Ektopik üretilen hormonlar	İnsan koryonik gonodotropini (hCG) İnsan plasental laktojeni (hPL) Sex steroidleri (E2,P,T) Urinler gonodotropin fragmanı (UGF)
Enzim ve izoenzimler	Laktat dehidrogenaz, Nöron spesifik enolaz Plasental alkalin fosfat (PLAP)
Proteinler	Serum lipide bağlı sialik asit (SSA) Gebeliğe özgü glikoprotein1 (SS1) Plasental proteinler (PP1,5,10,11)
Hücre metabolizma ürünleri	
Tümörle ilişkili antijenler	Skuamöz hücreli kanser antijenleri (SCCA) Kanser antijeni 125 (CA-125) NB-70K, CA15-3, CA19-9, TAG-72 Doku polipeptit antijeni (TPA)
Proteomikler	

Çoğu tümör markırı birçok kanser çeşidinde, benign ve fizyolojik koşullarda ve fetal dolaşımında yükselebilmektedir. Bu durum tümör markırlarının kullanımını birkaç istisnai durum haricinde tedaviye cevabın belirlenmesi ve hastalığın takibi ile sınırlamaktadır.

Tümör marker sonuçlarının yanlış rapor edilmesi veya yanlış çalışılması, diğer pek çok laboratuvar testine göre hastalarda daha çok anksiyeteye neden olmaktadır. Bu nedenle tümör markerları sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları, marker yarı ömürleri ve markırın arttığı ve azaldığı fizyopatolojik durumlar iyi bilinmelidir. Eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılmalıdır. Akreditasyonun yapılıp, sürekli kendini kontrol eden ve yenileyen laboratuvarlarla çalışılması gerekmektedir.

Over kanserlerinin önemli bir çoğunluğunu epitelyal over kanserleri oluşturur. Bu konuda çok sayıda tümör markeri tarama, prognoz, tedaviye yanıt ve rekürrensi belirlemede kullanılmak üzere araştırılmıştır. Ancak erken tanı için henüz altın standart bir tarama testi bulunmamaktadır (79).

Tablo 2.5. Over kanserinde tümör belirteçleri (80).

Over Kanserinde Tümör Belirteçleri	
Tümör histolojisi	Tümör belirteci
Epitelyal over kanseri	CA 125, CEA, Ca 19 9, HE4
Endodermal sinus tümörü	AFP
Embriyonel hücreli kanser	hCG, AFP
Koryokarsinom	hCG
Disgerminom	LDH-1, LDH-2
Granulosa hücreli tümör	İnhibin, AMH

Normal popülasyonda olduğu gibi, gebelik sırasında da adneksiyal kitlelerin ilk değerlendirmesinde tümör belirteçlerinin kullanımı sınırlı bir role sahiptir. Gebelikte normal popülasyona göre bazı tümör markırlarının düzeyi değiştiği için sonuçlar daha dikkatli değerlendirilmelidir. Alfafetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropin (hCG), laktat dehidrogenaz (LDH), estradiol (E2), testosteron (T) ve dehidroepiandrostenodion (DHEA) gibi markırların birçoğu normal fetal gelişim, anormal plasantasyon veya fetal anomali ile birlikte artacak ve gebelikte adneksiyel kitle tanısında güçlüğe neden olacaktır. Örneğin artmış AFP genellikle endodermal sinüs tümörü, miks germ hücreli tümörlerde görülmektedir. Germ hücreli tümörlerde görülen değerler genellikle 1000 ng/ml ile 10.000 ng/ml arasında ya da >9 multiples of median (MoM)'dır (81,82). Nöral tüp defekti ile komplike gebeliklerde ise 500'lü değerlerde veya 2-2,5 MoM arasındadır. Gebelikte bu denli yüksek AFP değerleri bulunduğu germ hücreli tümör olasılığı göz önünde bulundurulmalı ve ultrasonografi ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

CA125

Gebe olmayan kadınlarda olduğu gibi gebelerde de adneksiyel kitle durumunda en çok çalışılan tümör belirteci CA-125 olup, epitelyal over kanseri olan kadınların çoğunda yükselmektedir.

İlk olarak Bast ve ark tarafından, 1981'de fare immunglobulin monoklonal antikorları (OC- 125) kullanılarak yapılan çalışmalarda bu antikora ait antijen olan CA-125 saptanmıştır (91). CA125 monoklonal antikor OC 125 tarafından tanınan A bölgesi ve monoklonal antikor M11 tarafından tanınan B bölgesi olmak üzere iki majör etki alanından oluşmaktadır (83). CA 125 antijeni molekül ağırlığı yaklaşık 200.000 kD olan müsin benzeri bir glikoproteindir. CA 125'i kodlayan MUC16 geni 2001 yılında klonlanmış ve CA 125 antikor düzeyinden çıkıp moleküler düzeyde incelenmeye başlanmıştır (84,85). Canney ve arkadaşları yarı ömrünü 4.5 gün olarak bulmuşlardır (92). CA125 fetal gelişim döneminde amniyotik ve çölemik epitel tarafından salgılır. İlk çalışmalarda yetişkinlerde çölemik epitelyum kaynaklı endometrium, endoserviks ve fallop tüplerinde de izlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda mezotel kaynaklı plevra, periton ve perikardial hücrelerinde de gösterilmiştir (86). Böbrek, akciğer, mide, safra kesesi, pankreas ve kolonda (87,88,89) hatta yeni çalışmalarla normal erişkin overinde (90) bulunması, CA 125'in organa özgün olmayıp insan dokularında geniş bir yayılımı sahip olduğunu göstermektedir.

Epitelyal over kanseri olan hastaların yaklaşık olarak %85'inde CA 125 düzeyi 35 IU/ml üzerindedir (91,92). Evre 1 hastalık olguların %50'sinde 35 U/ml üzerinde yükselmeler saptanırken, ileri evre olgularda daha yüksek CA125 seviyeleri ile karşılaşma olasılığı %90'dır (87). Müsinöz, clear cell ve borderline tümörlerde ise seröz tümörlere oranla CA125 seviyelerinde daha düşük oranda yükselmeler görülür (93). 1983 yılında 60 over ca vakasında yapılan bir çalışmada serum CA125 değerinin histolojik önemi araştırılmış; seröz adenokarsinomların %83'ünde pozitif CA125 bulunurken; müsinöz adenokarsinom, brenner tümörü, germ hücreli tümör ve lenfomalarda bulunmadığı; clear cell ve endometrioid kanserlerde ise düşük oranda saptandığı bildirilmiştir (86).

CA125'in over kanseri tarama programlarında kullanılabilirliğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Uygulanabilirliği olan bir tarama programının değerli kabul edilebilmesi için literatürde kabul edilen minimum pozitif prediktif değer %10 kabul edilmiş ve bu değere ulaşılması için Ca125'in %99.6 spesivite, %80 sensitivite göstermesi gerekmektedir (94). 1993 yılında 22.000 olgunun dahil edildiği Jacobs ve ark çalışmasında CA 125 üst sınırı 30 IU/ml alınarak sensitivite %58, spesivite %98.5 ve pozitif prediktif değer %2 olarak bulunmuştur. Bu durum da asıl amacın kanseri

erken evrede yakalamak olduğu over kanserinde 35 IU/ml eşik değerinin yetersiz olduğunu düşündürmüştür (87,95,96).

Overyan malignite tanısı konulan olgularda preoperatif serum CA 125 değeri tümör evresi, volümü ve histopatolojik sınıflandırması ile ilişkilidir. İnvaziv epitelyal over kanserli 687 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada preoperatif CA125 seviyesinin bağımsız bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir (97). Ancak daha güncel çalışmalarda ise erken evreli hastalarda preoperatif CA125 değeri değerli bir parametre olduğu belirtilmektedir (98). 2006 yılında yapılan bir çalışmada preoperatif serum CA125 değeri <65 u/ml olanların hayatta kalım sürelerinin yüksek olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (99).

Postoperatif CA125 seviyelerinin anlamlı bir prognostik faktör olduğu kabul edilmektedir. Preoperatif, postoperatif birinci ay CA125 düzeyi alınarak hesaplanan CA125 prognostik skorlama sisteminde yüksek değerler kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (125). Postoperatif dönemde cerrahi sitoredüksiyon ve asit drenajı CA125 seviyesini azaltırken, peritoneal hasar ve cerrahi işlem artırdığı akılda tutulmalı ve bu nedenle ölçümler operasyondan en az 4 hafta sonra yapılmalıdır.

Kemoterapi alan ileri evre over kanserlerinde de serum CA125 yarılanma süresi hem sürvi, hem de tam remisyon için tek başına bir pronostik faktördür. En sık kullanılan yarılanma süresi 20 gündür. Van der Bur ve ark.'nın çalışmasında kemoterapi sırasında CA125 yarılanma süresi 20 gün üzerinde olan hastaların, 20 günden az olan hastalara oranla 3.2 kat artmış progresyon oranına sahip olduğunu belirtmiştir (154). Sürvi de önemli bir başka prognostik faktörde 3. kemoterapi öncesi CA125 seviyeleri ve CA125'in katlanarak gerileyen eğrisidir. İlk kür kemoterapiden sonra %30 azalma, üçüncü kürden sonra da negatifleşme ideal kemoterapi yanıtı olarak kabul edilmektedir (101).

Tanı sırasında serum CA125 seviyeleri yüksek olan vakalarda başlangıç kemoterapisini izleyen seri Ca125 ölçümleri rekürren hastalığı erken tanıda faydalı olabilir. Teşhiste CA125 seviyeleri yüksekliği olan ve başlangıç tedavisiyle klinik ve radyografik cevap alınarak serum CA125 seviyeleri normale dönen 39 hastalık bir çalışmada, CA125 seviyelerindeki %100'lük bir artışın nüks tahmininde anlamlı olduğu gösterilmiştir (101). Ancak second look laparotomi uygulanan çalışmalarda, CA125'in <35 U /ml olduğu durumlar aktif hastalığı ekarte ettirememiştir (103). Bu yüzden tedaviye yanıtta CA125 tek kriter olarak kullanılmamalıdır.

Serum Ca125 düzeyi endometrium, pankreas, meme, kolon ve akciğer kanserleri gibi malignitelerde de yüksek seviyede tespit edilebilir (87,104). Yapılan bir çalışmada evre 3-4 endometrium kanserli olguların %78'inde, tuba uterina kanserli olguların ise %100'ünde CA 125 düzeyleri yüksek bulunmuştur (105).

Sağlıklı kişilerin %99'unda serum CA125 düzeyi 35 U/ml'den, %99.7'sinde ise 65 U/ml'den azdır. Popülasyon taramalarında benign hastalıkların %6'sında pozitiflik (>35 U/ml) bulunmaktadır. Bu benign durumlar arasında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği bulunmaktadır.

Tablo 2.6. Ca125 seviyelerini yükseltebilen durumlar.

Ca125 Seviyelerini Yükseltebilen Durumlar	
Jinekolojik nedenler	Jinekolojik olmayan nedenler
Malignite dışı nedenler	
Akut PID	Akut bronşit
Adenomyozis	Akut pankreatit
Benign ovaryan neoplazmlar	Kronik karaciğer hastalığı
Endometriozis (%54)*	Siroz (%70)*
Fonksiyonel over kisti	Kolit
Meigs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Menstruasyon	Dişabet (kontROLSÜZ)
Ovaryen hiperstümlasyon	Divertikülit
Açıklanamayan infertilite	Mezotelyoma
Myom uteri (%4*)	Malignite dışı assit
Gebeliğin ilk 12 haftası (%16*)	Perikardit (%70*)
	Poliarteritis nodosa (PAN), SLE
	Pnömoni
	Postoperatif dönem
	Renal hastalık
Malign durumlar	
Endometrium kanseri	Akciğer, kolorektal, meme, pankreas, karaciğer
Over kanseri	kanserleri Plevra ve periton metastazları

*Parantez içerisinde CA125'in >35 U/ml üzerinde saptanma yüzdeleri belirtilmiştir

CA125 periton iritasyonunun olduğu salpenjit, rüptüre ektopik gebelik, laparotomi gibi durumlarda da dolaşımda yúkselebilmektedir (106,107). Pauler ve ark (110) sigara içenlerde serum CA 125 düzeyinin düştüğünü söylerken Green ve Tuxen'in çalışmaları (109,110) bir fark izlenmemiştir. Pauler ve ark.'da çalışmasında kafein alımının da serum CA125 seviyelerini düşürdüğu belirtmiştir. CA125 bu gibi durumlarda nadiren 100-200 U/mL değerinin üstüne çıkabilmektedir.

CA 125 yaşla da değişiklik göstermektedir. Postmenopozal kadınlar ve histerektomili olgularda daha düşük CA125 düzeyi beklenmektedir, bu nedenle bu olgularda 20-26 U/ml eşik düzeyleri önerilmektedir (111). Serum CA 125 seviyelerinde menstrüasyonla da dalgalanmalar izlenmektedir.

Gebelikte özellikle ilk trimesterde serum CA125 düzeyi yükselmektedir (7-251 u/MI) (112). Gebelik sırasında tespit edilen adneksiyel kitlelerde serum Ca125 düzeyleri gebelik sırasında artığı dikkate alınarak değerlendirilmelidir.

HE 4 (Human epididymis protein)

HE4 (human epididimis) proteini, 4 disülfid çekirdek içeren bir whey asit proteinidir. HE4'ün insan vücudunda tam olarak görevi bilinmemekle birlikte, ilk olarak distal epididim epitelinden salgılanan bir protein olarak tanımlanmış, proteinaz inhibitörlerine önemli yapısal benzerliği nedeniyle sperm olgunlaşmasında bir işlevi olduğu ileri sürülmüştür (9,113,114). Özellikle solunum yolu ve her iki cinsiyette over haricindeki üreme sistemi epiteli olmak üzere pek çok normal doku HE4 sentezlemektedir (10,115).

HE4'ün özellikle jinekolojik ve pulmoner kökenli birçok kanserde artığı kanıtlanmıştır (10,11,116,117). Serum düzeylerinin yaygın over kanserinde önemli derecede artığı ve benign jinekolojik tümörler ve over kanseri ayırımında önemli bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği bilinmektedir (10,118,119,120). ABD Gıda İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2008 yılında serum HE4 EIA analizinin over kanseri teşhisinde yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (122).

HE4 ile ilgili yapılan bir çalışmada özellikle erken evre overyan kanser tanısında tek belirteç olarak en yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve CA125 / HE4 kombinasyonun tek başına CA 125 ya da tek başına HE4'e göre artmış sensitiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (13). Başka bir çalışmada da over kanserinde serum HE4

yüksekliğinin CA125 ile aynı sensitiviteye sahip ancak malign-benign ayırımında daha yüksek spesiviteye sahip olduğunu belirtmiştir (9).

HE4'ün histolojik belirleyiciliği ile ilgili yapılan bir çalışmada HE4 proteininin seröz over kanserlerinde %93, endometrioid tipte %100 berrak hücreli tipte %50 oranında arttığı, müsinöz tipte ise artmadığı gösterilmiştir (11).

Serum HE4 seviyesi endometrium kanserli kadınlarda da evreden bağımsız olarak sağlıklı postmenopozal kadınlara göre yüksek bulunmuştur (13,123,124,125). Çalışmalarda endometrium kanserinin tüm aşamaları için HE4 sensitivitesi %45, spesifite %95, CA125 ile kombine edildiğinde ise sensitivite %50.1 olarak belirlenmiş (11), eşik değer değeri 70 pmol/L alındığında ise %59.4 sensitivite ve %100 spesifitede bulunmuştur (126). Ancak endometrium kanserinde HE4'ün potansiyel bir tümör belirteci olarak kabul edilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir.

Serum HE4 düzeyi primer akciğer adenokarsinomu olan hastalarda sağlıklı kişilerde ve benign akciğer tümörü olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek seviyede tespit edilmiştir (121,127-132). HE4 için eşik değerini 97.6 kabul edildiği bir çalışmada %95.9 sensitivite, %64.3 spesifite tespit edilmiş, ancak HE4'ün diğer tümör belirteçlerinden (CEA, TPA, Cyfra 21-1 ve CA125) üstünlüğü gösterilememiştir (130,132). Serum HE4'ün CEA ve CA125 ile kombine edilmesi durumunda sensitivite %91.8 ve spesifite %92.8 bulunmuştur (130). Akciğer adenokarsinomu olan hastalarda HE4 tanısal değeri umut vericidir.

Nispeten düşük sayıda doku ve serum analizlerinin kullanıldığı birkaç küçük çalışmada gastrointestinal kanal, idrar yolları, mesane ve meme kanserinde HE4'ün upregülasyonu gösterilmiştir. İkiyüzyirmiiki serum örneğini içeren bir çalışmada HE4 serum düzeyleri transizyonel hücreli karsinom olan hastalarda sağlıklı kontrol grubu ve benign üriner hastalığı olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (133). Bir çalışmada pankreas kanserinde serum HE4 düzeyinin arttığını tespit edilmiş ve medyan düzeyi 213 pmol/L saptamış (134), ancak pankreas kanseri dahil gastrointestinal kanalın çeşitli kanserlerinde HE4 düzeylerini araştıran üç diğer çalışmada sağlıklı hastalarda bulunan seviyelere kıyaslandığında anlamlı olmayan bir yükselme bulunmuştur (121,128,135). Diğer kanserlerde HE4 doku ve serum seviyelerini arttığını kabul etmek önemli olmakla birlikte bu kanserlerde HE4'ün klinik kullanımıyla ilgili önerilerde bulunmak şu an için zordur.

Serum HE4 düzeyi için belirlenmiş optimal bir cut-off değeri ve değerlendirmeye almak için doğru parametrelerle ilgili fikir birliği yoktur. Yaş, mentsruel durum, gebelik, sigara içme alışkanlıkları, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ile ilgili farkındalık test sonucunun doğru yorumlanması bu açıdan önemlidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda belirgin artmış serum HE4 konsantrasyonu artmış serum kreatinin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (121,129,134,136). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada GFR'deki düşüş oranına bağlı olarak serum HE4 konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.0001$) arttığını gösterilmiştir (121). Yine aynı çalışmada karaciğer hastalıklarının da serum HE4 düzeylerinde küçük bir artışa yol açtığı belirtilmiştir ($p = 0.001$).

HE4 konsantrasyonu sigara içenlerde %20-30 oranında artmakta, artan BMI ile azalmaktadır (134,136,137). Sirkadyan ritm, mevsimsel değişiklikler, kan alımı öncesi alkol alımı, açlık tokluk durumu, fiziksel aktivite veya hormon kullanımı serum HE4 konsantrasyonunu etkilememektedir (136). Sık kullanılan kemoterapi ilaçları ile de herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

FDA'nın yaptığı çalışmada, premenopozal ya da postmenopozal ayırt etmeksizin tüm kadınlardaki EIA Kit (Fujirebio Diagnostics Inc, Malvern, PA) ile ölçülen HE4 seviyelerinin 95. persantili 150 pmol/L olarak bildirilmiştir. Serum HE4 düzeyi ile ilgili yapılan bir çalışmada temel belirleyicinin yaş olduğu belirtilmiş, erkek ve kadınlar için ayrı ayrı yaşa göre sınır referans serum HE4 düzeyleri; 18 yaşında alt sınır kadınlar için 43.4 pmol/l erkekler için 51.3 pmol/L iken, 82 yaşında en yüksek sınır sırasıyla erkekler ve kadınlar için 78.4 pmol/L için 69.7 pmol/L'dir (136).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili bilgilendirmenin ardından tüm gönüllülerden çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam formu alındı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı gebe polikliniğine başvuran, 19-38 yaş arası herhangi bir şikayeti ve hastalığı olmayan tek fetuslu 46 sağlıklı gebe ve 18-38 yaş arası 40 herhangi bir sağlık problemi olmayan kadın arasında yapıldı. Ondört haftaya kadar olan gebeler I. trimestir, 28. haftaya kadar gebeler II. trimestir, 28. haftadan sonraki gebeler III. trimestir olarak kabul edildi. Gebelerde herhangi bir problem olup olmadığı gebelik yaşı, obstetrik muayene ve ultrasonografi ile araştırıldı. Kontrol grubunda serum CA125 değerini yükseltebilecek jinekolojik ve nonjinekolojik hastalıklar dışlandı. İlk trimester kan örnekleri alınan 46 gebenin ikinci trimester 38 tanesi, üçüncü trimester 33 tanesinden kan örneği alındı. Bu durumda her üç trimester kan örneği tamamlanabilen gebe sayısı 31 idi. Gebelerden ve kontrol grubundan 10 ml venöz kan alınarak serumları ayrıldı. Serumlar CA125, HE4 düzeyleri saptanana kadar Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda -80°C'de derin dondurucuda saklandı. HE4 düzeyi için serum örneklerinde Elektrokemilüminesans İmmünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Cobas 8000 Immunoassay (e602) analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kite ait intra-assay CV: %16 (kontrol değeri: 142.00 pmol/L), inter-assay CV: %4.3 (kontrol değeri: 142.00 pmol/L), minimum ölçüm yapılabilen HE4 düzeyi: 15.00 pmol/L, ölçüm aralığı 15.00-1500.00 ng/mL ve toplam izin verilebilir hata <%20 idi. Serum CA125 düzeyi için serum örneklerinde Elektrokemilüminesans İmmünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak, Roche Cobas 8000 Immunoassay (e 602) analizöründe ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). CA125 kiti ikinci versiyon kit olup, kite ait intra-assay CV: %19 (kontrol değeri: 35.20 U/L), minimum ölçüm yapılabilen CA125 düzeyi: 2.00 U/L, ölçüm aralığı 0.60-5000.00 U/L ve toplam izin verilebilir hata %30 idi.

İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maximum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyduğu durumda Student T testi kullanılmıştır. Üç grubun parametrik olmayan karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Her grup için zamana göre değişimlerin analizinde, ölçümlerin normal dağılıma uymadığı durumda Fredman testi, ölçümler arasındaki farklar anlamlı çıktığında ikili karşılaştırmada Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi yapılmıştır. $p < 0,05$ 'in değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Vaka ve kontrol gruplarının demografik özelliklerine ait veriler Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Vaka ve kontrol grubu yaşları arasında istatistiksel fark gözlenmezken, parite ve gruplar arasında farklılıklar gözlenmiştir.

Tablo 4.1. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri.

		Kontrol grubu (n=40)	Vaka grubu (n=46)	p
Yaş	Median	31	30	0,77
	(min-max)	(18 -38)	(19-38)	
Parite	Median	0	2	<0,001
	(min-max)	(0-2)	(0-7)	

Kontrol grubuyla kıyaslandığında CA125 düzeylerinde gebeliğin birinci trimesterinde anlamlı bir artışı olduğu saptanmıştır (p=0,002. CA125 düzeyleri 2. ve 3. trimesterde kontrol grubuyla benzerdi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol grubunda ve gebeliğin her 3 trimesterinde serum CA125 konsantrasyonları (U/ml).

	Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu			p
		1. Trimester (n=45)	2. Trimester (n=38)	3. Trimester (n=33)	
Median	19.08	30.45	19.89	20,82	0,002
Minimum	5.91	8.70	6,71	4,54	
Maximum	88.43	88,78	67,48	80,59	

¹ Kontrol grubuyla kıyaslandığında 1. trimester gebelerde CA125 düzeyleri daha yüksek (p=0,002)

Her üç trimester değerlerine bakılabilen 31 gebenin 1 tanesinin 1. trimester serum CA125 düzeyi 359,9 olup, istatistiksel olarak çalışmanın güvenilirliğini bozacağı düşünülerek CA125 değerlendirilmesinde çalışmadan çıkarılmış, geriye kalan 30 gebe de CA125 düzeylerine bakıldığında CA125 1. trimesterde 2. ve 3. trimestere göre yüksek tespit edilmiştir (p=0,001) (p=0,002) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde serum CA125 konsantrasyonları (U/ml).

	Vaka Grubu (n=30)		
	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Median	30.76	20.57	20.89
Minimum	9.82	7.81	4.54
Maximum	88.78	40.36	80,59

¹ 1. ve 2. trimester ve 1. ve 3. trimester kıyaslandığında 1.trimester CA125 değerleri daha yüksek (p=0,001) (p=0,002)

² 2. ve 3. trimester CA125 değerleri arasında anlamlı fark yok (p=0,90)

Kontrol grubuyla kıyaslandığında serum HE4 düzeylerinde gebeliğin 1. ve 2. trimesterlerinde anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır. 3. trimester için ise kontrol grubuyla bir fark izlenmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kontrol grubunda ve gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterinde serum HE4 konsantrasyonları (pM).

	Kontrol Grubu (n=40)	Vaka Grubu		
		1.Trimester (n=46)	2.Trimester (n=38)	3.Trimester (n=33)
Median	46,02	38,24	40,16	45,29
Minimum	32,25	26,50	26,35	30,75
Maximum	70,48	73,41	81,36	70,82

¹Kontrol grubuyla kıyaslandığında 1. ve 2. trimesterde HE4 düzeylerinde anlamlı bir artış mevcut, sırasıyla (p<0,001) (p=0,015).

²Kontrol grubuyla 3. trimester serum HE4 düzeyleri arasında anlamlı fark yok (p=0,554)

Her üç trimester değerlerine bakılabilen 31 gebenin serum HE4 düzeylerine bakıldığında HE4'ün 1. ve 2. trimesterde, 3. trimestere göre anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Gebeliğin 1., 2. ve 3. trimesterlerinde serum HE4 konsantrasyonları (pmol/l).

	Vaka Grubu (n=31)		
	1.Trimester	2.Trimester	3.Trimester
Median	37,97	39,34	45,29
Minimum	26,50	28,77	30,75
Maximum	73,41	81,36	70,82

¹ 1. ve 3. trimester ve 2. ve 3. trimester kıyaslandığında 1. trimester HE4 değerleri 1. ve 2. trimesterde 3. trimestere göre düşük, sırasıyla ($p<0,001$) ($p=0,004$).

² 1. ve 2. trimester HE4 değerleri arasında anlamlı fark yok ($p=0,126$)

Her üç trimester için normalin üst sınırını 95 persentil kabul edilmiş, 1 trimester için 95. persentil 61,62 pM, 2. trimester için 70,39 pM ve 3. trimester için 67,55 pM olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Serum HE4 düzeylerinin trimesterlere göre 75., 95. ve 99. persentil değerleri.

	Valid (N)	Percentile (75)	Percentile (95)	Percentile (99)
1. trimester	46	42,81	61,62	73,41
2. trimester	38	49,46	70,39	81,36
3. trimester	33	42,08	67,55	70,82

Yaş ile kontrol grubu ve 1. trimester gebe grubunda serum CA125 ve HE4 değerleri için ayrı ayrı korelasyon yapılmış, korelasyon saptanmamıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Yaş ile kontrol grubu ve gebe grubunda CA125, HE4 korelasyon değerleri.

		CA125		HE4	
		Kontrol	Gebe	Kontrol	Gebe
Yaş	R	-0.1	0.107	0.143	0.123
	P	0.41	0.484	0.377	0.415

Parite ile grupların serum CA125 ve HE4 değerlerinin korelasyonu yapılmış; parite ile 1. trimester gebe grubu ve kontrol grubu birlikte alındığında bu genel grupta parite ile CA125 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır. Genel grupta serum HE4 düzeyleri ile parite arasında orta düzeyde negatif yönde korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Kontrol, gebe ve genel grupta parite, CA125-HE4 korelasyon değerleri.

		CA125			HE4		
		Kontrol (n=40)	Gebe (n=45)	Genel (n=85)	Kontrol (n=40)	Gebe (n=46)	Genel (n=86)
Parite	r	0.079	0.055	0.253	0.082	0.202	-0.454
	p	0.629	0.720	0.019	0.616	0.178	0.001

5. TARTIŞMA

Adneksiyel kitlelerde malign-benign ayrımının yapılabilmesi günümüzde hala çözülememiş bir sorun halindedir. Mevcut tanı yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle tanı çoğu zaman operasyon sonucu histopatolojik olarak konulabilmektedir. Bu durum yetersiz tedavi ve cerrahiye ya da gereksiz uygulamalarla hastaya zarar verebilmektedir.

Pratikte adneksiyel kitle ayrımında en çok kullan tümör markırı CA125'dir. Bast ve ark.'nın çalışmasında over kanseri olduğu kesinleşen vakaların %82'sinde serum seviyelerinin 35 U/ml'nin üzerinde olduğunu bildirilmiştir (91). CA125 ilk başlarda çölemik epitelyum kaynaklı endometrium, endoserviks ve falop tüplerinde ve mezotel kaynaklı plevra periton ve perikardial hücrelerde gösterilmiştir (85). Ancak daha sonra böbrek akciğer mide safra kesesi pankreas ve kolonda (87,88,89), hatta en yeni çalışmalarda normal erişkin overinde de (90) bulunması CA125'in overe özgün olmayıp, insan dokularında geniş bir yayılıma sahip olduğunu göstermiştir. Birçok malignitenin yanı sıra popülasyon taramalarında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myoma uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği gibi benign hastalıkların %6'sında serum değerinin (>35 U/ml) üzerinde bulunduğu bildirilmiştir. CA125 periton iritasyonunun olduğu salpenjit, rüptüre ektopik gebelik, laparotomi gibi durumlarda, sigara kullanımıyla da yükselebilmektedir (106,107).

CA 125 yaşla ve menstruasyonla da değişiklik göstermektedir (111). Gebelikte özellikle ilk trimesterde serum CA 125 düzeyinin yükseldiği artık bilinmektedir (7-251 u/ml) (111).

Literatürde CA125 ile birlikte birçok tümör belirteci benign-malign adneksiyel kitlelerin ayrımında araştırılmış ve hala araştırılmaya devam etmektedir. ABD Gıda İlaç İdaresi (FDA) tarafından 2008 yılında serum HE4 EIA analizinin over kanseri teşhisinde yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (122). Moore ve ark.'nın çalışmasında (12) HE4'ün hem tek başına hem de CA125 ile kombine değerlendirildiğinde en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulunmuştur.

HE4 protein yapıda bir molekül olup, yapılan çalışmalarda epitelyal over kanserinde fazla salgılandığı gösterilmiştir. HE4 esas olarak reproduktif sistemden ve

üst hava yollarından salgılanmaktadır (120,141). HE4 ile ilgili çalışmalarda CA125 gibi benign jinekolojik olaylardan etkilenmemektedir (9). Benign jinekolojik durumlar ve fizyolojik durumlarda yükselme göstermemesi serum HE4 düzeylerinin overyan malignitlerde iyi bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir (9). Bu amaçla çalışmamızda fizyolojik durumlardan gebeliğin, serum CA125 düzeyinin aksine, HE4 molekülünde yükselmeye neden olmadığını düşünüp, gebelikte adeksiyel kitle tespit edilmesi durumunda serum HE4'ün teşhiste belirleyiciliği konusunda literatüre katkıda bulunmaya çalıştık.

Çalışmamızda vaka grubundaki gebelerin 1., 2. ve 3. trimester CA125 değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında CA125 düzeyi literatürdeki ile benzer şekilde 1. trimester değeri istatistiksel olarak 2. ve 3. trimesterdekinden yüksek bulundu (1.-2. trimester $p>0,001$, 1.-3. trimester $p=0,002$, 2-3. trimester $p=0,905$). CA125 seviyesindeki artış gebeliğin özellikle ilk trimesterinde meydana gelmekte ve bunun muhtemel sebebi erken fetal gelişim üzerindeki etkinliğidir (12). Fetal idrarda ve kordon kanında CA 125 içeriğinin fazla olması amniyon sıvısında bu antijenin en önemli kaynağının koryon olduğunu düşündürmektedir (142). Desidua ve geç luteal fazda endometriumda da fazla miktarda CA 125 bulunmaktadır. Bu durum maternal endometriumdan da CA 125 salındığını düşündürmektedir. Jacob ve ark. (145) CA 125 düzeyini birinci trimester için 71.7 ± 7.1 U/ml, ikinci trimesterde 19.1 ± 7.0 U/ml olarak, 24-36 haftalar arasında 21 ± 8.1 U/ml, 37-40. haftalarda ise 28.1 ± 14.1 U/ml olarak saptanmış, CA 125'in 1. trimester yükseldiği, 2. ve 3. trimester azaldığı belirtilmiştir. Literatürde CA125'in gebeliğin ilk trimesterinde yükselip daha sonra düştüğünü belirten yayınların yanında (116,144), ikinci ve üçüncü trimester de yüksek kaldığını bildiren yayınlar da mevcuttur (111,146).

Çalışmamızda her üç trimesterde serum HE4 düzeyi bulunan 31 hastamız trimestere göre değerlerini incelediğimizde 1. ve 2. trimester medyan serum HE4 düzeylerini 3. trimestere göre düşük tespit edilmiştir (sırasıyla median değerler 37,9, 39,3 ve 45,2) (1-3 trimester $p<0,001$, 2-3 trimester $p=0,004$). Birinci ve ikinci trimester medyan HE4 değerleri arasında fark izlenmedi ($P=0,126$). Moore ve ark.'nın (12) 67 gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında medyan HE4 seviyeleri karşılaştırılmasına baktığımızda ise, trimesterlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış, ikinci ve üçüncü trimesterdaki medyan HE4 seviyesi farkı istatistiksel anlamlılığa yakın bulunmuş (30.0 ve 35.0 pmol/L; $P= .059$), fakat bu

farkın üçüncü trimester grubunda çok sayıda yüksek serum HE4 seviyesi bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu çalışmada birinci ve ikinci ile birinci ve üçüncü trimester grupları arasında HE4 seviyeleri dağılımı bakımından anlamlı bir fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0.0990$ ve 0.1826).

Çalışmamızda 1. ve 2. trimester medyan serum HE4 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda 1. ve 2. trimesterde değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük tespit edilmiştir. (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,15$). Üçüncü trimester medyan serum HE4 düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmasında ise istatistiksel bir fark izlenmemiştir (medyan HE4 düzeyleri sırasıyla, 45,29-46,02 $p=0,554$). Moore ve ark.'nın çalışmasında (12) trimesterler arasında medyan HE4 konsantrasyonları açısından anlamlı bir fark görülmezken, bizim çalışmamızdakine benzer şekilde gebeliğinin herhangi bir evresindeki gebeler tüm premenopozal kadınlar ile karşılaştırıldığında, medyan HE4 seviyelerinin hamile kadınlarda anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür (30.5 vs 46.6 pmol/L; $P= .001$) ve serum örnek dağılımlarının da benzer şekilde anlamlı ölçüde farklı olduğu saptanmıştır ($p<0001$). Öte yandan Park ve ark. çalışmasında (148) ise sağlıklılarla karşılaştırıldığında hamilelerde HE4 değerlerinin az miktarda fakat istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği belirtilmiştir. Serum HE4 seviyesinin gebelikte düşük olmasının sebebi belki de gebeliğe bağlı renal klirenste meydana gelen artıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda belirgin artmış serum HE4 konsantrasyonu artmış serum kreatinin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (129,134,136,149). Boldstad ve arkadaşları (136) serum HE4 konsantrasyonunun serum kreatin konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir. Nagy ve arkadaşları (130) da kronik böbrek yetmezliğinde GFR'deki düşüş oranına bağlı olarak serum HE4 konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.0001$) arttığını bildirmiştir. Hatta normal GFR değerleri içinde bile HE4 konsantrasyonunu böbrek fonksiyonundan etkilenebilmektedir.

Çalışmamızda serum HE4 95'inci persantil değeri birinci trimester için 61,62 pmol/L ve ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla 70,39 ve 67.555 pmol/L'dir. FDA tarafında üretilen HE4 EIA kitinde (Fujirebio Diagnostics Inc) tüm kadınlar için normal serum HE4 seviyesinin üst sınırı 150 pmol/L olarak belirtilmiştir. Bolstad ve arkadaşları (136) ise yaşın serum HE4 düzeyinin temel belirleyicisi olduğu belirtmiş, erkek ve kadınlar için ayrı ayrı yaşa göre sınır referans serum HE4 düzeylerini belirlemişlerdir. Buna göre 18 yaşında alt sınır kadınlar için 43.4 pmol/l erkekler için

51.3 pmol/L, 82 yaşında en yüksek sınır sırasıyla erkekler ve kadınlar için 78.4 pmol/L için 69.7 pmol/L olarak belirlenmiştir. Moore ve arkadaşları (12) ise 95'inci persantil değerlerine göre hesaplanan normal HE4 seviyeleri üst sınırlarını premenopozal ve postmenopozal kadınlar için ayrı ayrı hesaplamış premenopozal kadınlar için 89.1 pmol/L, postmenopozal kadınlar için 89.1 pmol/L, tüm kadınlar için 114.8 pmol/L olarak bulmuşlardır. Gebelerde ise birinci, ikinci, üçüncü ve tüm trimesterlar için sırasıyla 49.6 pmol/L, 35.1 pmol/L, 50.2 pmol/L ve 49.7 pmol/L olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda gebe ve kontrol grubu arasında median yaş ortalamalarına baktığımızda istatistiksel olarak fark yoktu (sırasıyla 30,0 ve 31,0). Kontrol grubu ve gebelerde CA125 ve HE 4 değerleri için yaşla korelasyona baktığımızda iki grupta da korelasyon izlenmedi. Ancak yaş aralığı iki grup içinde dar olup (gebe grubu min-max =19-38, kontrol grubu min-max= 19-38), literatürde HE4 için belirtilen kritik yaş değerlerinden uzaktı. Ferraro ve ark çalışmalarında (27) 20 yaş baseline alındığında HE4 konsantrasyonunun 30 yaşında %2, 40 yaşında %9, 50 yaşında %20, 60 yaşında %37, 70 yaşında %63 ve 80 yaşında %101 kadar arttığını göstermiştir. Park ve ark. (137) 2182 sağlıklı kadında (%75 <39 yaş) yaş ile birlikte hafif bir HE4 konsantrasyon artışı olduğunu bildirmiştir. Lowe ve ark. (139) ise over kanseri açısından yüksek riske sahip post-menapozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında yaşın etkisini göstermiştir (P= 0.0001). Ayrıca yine bu çalışmada menarş yaşının HE4 konsantrasyonu için önemli (P= 0.03) bir prediktör olduğu belirtilmiştir. Boldstad ve ark. (136) ise yalnızca 55 yaş üstü kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir HE4 artışı olduğunu yaş ve serum HE4 konsantrasyonu arasında hafif ancak istatistiksel olarak anlamlı fakat non-lineer bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Hallamaa ve ark (140) tarafından nispeten genç kadınlarda yaptıkları daha küçük bir çalışmada ise yaş ile bir korelasyon görülmemiştir. Bu da yalnızca 55 yaş üstü kişilerde önemli bir HE4 konsantrasyonu yükselmesi görüldüğü tezini indirekt olarak desteklemiştir.

Moore ve ark. çalışmasında (12) serum HE4 seviyelerinde yaş ile birlikte önemli değişiklikler meydana geldiği belirtilmiş ve bu değişim özellikle 60 yaşında bariz hale geldiği vurgulanmıştır. Bu çalışmada 40 yaşından büyük premenopozal kadınlar ve 60 yaşından küçük postmenopozal kadınları karşılaştırdığında iki grup arasında medyan serum HE4 seviyesi bakımından istatistiksel bir farkın olmadığı görülmüştür. Bu

sonuç menopozal durumun medyan serum HE4 seviyelerinin artışında etkili olmadığı, bunun aksine yaşı bu konuda kritik faktör olduğu tezini desteklemektedir. Escudero ve ark. da post-menopozal kadınlarda, pre-menopozal kadınlara göre anlamlı bir artış olduğunu gösterememiştir (121). Postmenopozal popülasyondakilerin dekatlara ayrılmasıyla yapılan çalışmalarda, HE4'ün yaş ile birlikte artışı istatistiksel olarak anlamlı gözükmemektedir. Genel olarak premenopozal kadınlarda HE4 konsantrasyonları post-menopozal kadınlara göre oldukça düşük izlenmektedir fakat bu karşılaştırma 60 yaş ve altında yapılırsa bu farklılık istatistiksel olarak anlamını yitirmektedir. Menopozal durumun direkt olarak HE4 konsantrasyonunu etkileyebileceği konusu hala net değildir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında parite açısından anlamlı fark mevcuttur (gebe grubunda median parite =2, kontrol grubunda=0, p=0,001). Serum HE4 ve CA 125 düzeylerinin parite ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla kontrol grubu, 1. trimester 46 gebe ve her iki grup birleştirilerek parite ile serum CA125 ve HE4 korelasyon incelemesinde genel grupta parite ile serum CA125 değerleri arasında pozitif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit ettik, HE4 için ise yine genel grupta negatif yönlü orta düzeyde korelasyon tespit ettik. Subgruplarda parite ile ilişki yoktu. Literatürde parite durumu ile serum CA125 düzeylerinin arttığı, azaldığı, değişmediği şeklinde çok çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (137,138,139). Lowe ve ark. çalışmalarında serum HE4 düzeyi ile parite arasında ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir (139).

Çalışmalarda HE4 konsantrasyonunun sigara içenlerde %20-30 oranında arttığı belirtilmektedir (136,137,138). Çalışmamızda da kontrol grubumuzdan beş, gebelerden bir kişi (gebeliğin her üç trimesterinde) sigara kullanıcısıydı.

Çalışmamızın zayıf yanları arasında gruplardaki olgu sayılarının azlığı, parite sayısının anlamlı şekilde kontrol grubunda yüksek olması, her iki grupta sigara kullanıcısı varlığı sayılabilir. Ayrıca kontrol grubu ve vaka grubunun farklı kadınlardan oluşması yerine gebelik öncesi HE4 düzeyleri bakılan kadınlarda gebeliğin her üç trimesterinde değerler belirlenerek, kontrol grubunu aynı kadınlardan oluşturulması ve değerlerin kendi içinde karşılaştırılması gebelikte serum HE4 düzey değişikliğini belirlemek için daha anlamlı olacaktır.

6. SONUÇLAR

Bu bulgular serum HE4 düzeylerine bakılmasının gebelerde adneksiyel kitle ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir. Sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. ÖZET

Gebelikte Serum HE4 Düzey Değişikliklerinin Belirlenmesi

Amaç: Bu çalışmada sağlıklı gebelerde her üç trimesterde serum HE4 düzeyleri ölçülerek gebelerde normal HE4 düzey aralığını tespit etmek ve HE4 düzeylerinin gebelikten etkilenip etkilenmediğini belirlemek amaçlanmıştır. Ayrıca serum CA125 değerleri de tespit edilip sonuçlar karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Polikliniğimize başvuran ilk trimesterdeki sağlıklı gebeler (n=46) ve gebe olmayan (n=40) gönüllü 18-38 yaşındaki sağlıklı kadınlar çalışmaya dahil edildi. Gebelerde birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde, kontrol grubunda ise başvuru anında serum örnekleri alınarak serum HE4 ve CA125 düzeylerine bakıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular: HE4 düzeyleri kontrol grubuna göre bir ve ikinci trimesterde anlamlı düzeyde düşük, üçüncü trimester ise benzerdi. Serum CA125 düzeyleri birinci trimesterde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı bir şekilde yüksek ikinci ve üçüncü trimesterde benzerdi.

Sonuçlar: Sonuçlar serum HE4 düzeyi gebelikle artmayan bir tümör belirteci olup, gebelerde adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında faydalı olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçların daha geniş ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Anahtar kelimeler: HE4, tümör belirteçleri, gebelik, adneksiyel kitle.

8. ABSTRACT

Determination of Serum HE4 Level Changes During Pregnancy

Aim: In this study, it is aimed to identify the HE4 levels normally range in pregnant women by measuring the HE4 levels at all trimesters and also to identify whether HE4 levels are affected by pregnancy or not. Besides, serum CA125 levels also detected and the results were compared.

Methods: Healthy pregnant women (n=46) at first trimester who applied our outpatient clinic and non-pregnant healthy voluntary women (n=40) whose ages range from 18 to 38 years were included in the study. Serum HE4 and CA125 levels were checked at first, second, and third trimester in pregnant group and at the admission in control group. Descriptive statistics were presented with frequency, percentage, average (mean), standard deviation (SD), median (med), minimum (min), maximum (max) values. Fisher's Exact test or Pearson's chi-square test was used to analyze the relationship between categorical variables.

Findings: HE4 levels in pregnancy group were significantly lower at first and second trimester, but same at third. Serum CA125 levels in pregnancy group were significantly higher than control group at first trimester, but same at second and third.

Results: Our results show that serum HE4 is a tumor marker which does not increase in pregnancy and it can be useful in differential diagnosis of adnexal masses in pregnancy. This results should be supported by more extensive and comprehensive studies.

Key words: HE4, tumor markers, pregnancy, adnexal mass.

9. KAYNAKLAR

1. Leiserowitz G. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 463-70.
2. Glanc P, Salem S, Farine D. Adnexal masses in pregnant patient: a diagnostic and management challenge. *Ultrasound Q* 2008; 24: 225-40.
3. Zanetta G, Mariani E, Lissoni A. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 578-83.
4. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 19-24.
5. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol* 2005; 105 (5 pt 1): 1098-103.
6. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1236-40.
7. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 151-78.
8. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002; 21: 2768-73.
9. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 3695-700.
10. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006; 19: 847-53.
11. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 2162-9.
12. Moore RG, Mc Meekin DS, Brown AK, Disilvestro P, Miller MC, Allard WJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40-6.
13. Moore GR, Brown AK, Miller MC. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008; 108-2: 402-8.
14. Goh WA, Rincon M, Bohrer J. Persistent ovarian masses and pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1090-3.
15. Condous G, Khalid A, Okaro E. Should we be examining the ovaries in pregnancy? Prevalence and natural history of adnexal pathology detected at first-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 62-6.
16. Glanc P, Brofman N, Salem S. The prevalence of incidental simple ovarian cysts $\geq$ 3 cm detected by transvaginal sonography in early pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 502-6.
17. Hogston P, Lilford RJ. Ultrasound study of ovarian cysts in pregnancy: prevalence and significance. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 625-8.

18. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 585–9.
19. Alca'zar JL, Olartecoechea B, Guerriero S. Expectant management of adnexal masses in selected premenopausal women: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 582–8.
20. Amant F, Deckers S, Van Calsteren K, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, et al. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting *European Journal of Cancer* Dec 2010; 46(18): 3158-68.
21. Dursun P, Yanık FF, Cabuk E, Zeyneloglu HB, Bildacı B, Kuscı E, Ayhan A. Adnexial mass in during pregnancy: *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2011; 8(2): 113-117
22. Chizen D, Pierson R. Transvajinal ultrasonography and female infertility (figür 7,10,27). *Glob libr. woman's med* (ISSN: 1756-2228) 2010; DOI 10.3848/ GLOWM. 10326
23. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009; 52(4): 570-85.
24. Lee JM, Kim JW, Song JY, Lee JK, Lee NW, Kim SH, Lee KW. Adenocarcinoma arising in mature cystic teratoma: a case report. *J Gynecol Oncol* 2008; 19(3): 199-201.
25. Ulbright TM. Germ cell tumors of the gonads: a selective review emphasizing problems in differential diagnosis, newly appreciated, and controversial issues. *Mod Pathol* 2005; 18(12): 61-79.
26. Comerci JT Jr, Licciardi F, Bergh PA. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 22-8.
27. Ferraro MM, Mezzopane R, Bulfoni A, Grijuela B, Carminiti R, Ferrazzi E, Pardi G. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts: A comparison between laparoscopic and vaginal removal *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109 (1): 88-91.
28. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *RadioGraphics* 2001; 21: 475–90.
29. Maiti S, Fatima Z, Anjum ZK, Hopkins RE. Ruptured ovarian cystic teratoma in pregnancy with diffuse peritoneal reaction mimicking advanced ovarian malignancy: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 203.
30. Ayhan A, Bukulmez O, Genc C. Mature cystic teratomas of the ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(2): 153-7.
31. Chadha S, Schaberg A. Malignant transformation in benign cystic teratomas: Dermoids of the ovary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 29: 329-38.
32. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006; 49: 492–505.
33. Turkcuoglu I, Meydanlı MM, Ustun YE, Ustun Y, Kafkaslı A. Evaluation of histopathological features and pregnancy outcomes of pregnancy associated adnexal masses. *J Obstet Gynecol* 2009; 29(2): 107-10.
34. Naqvı M, Kaimal A. Adnexal Masses in Pregnancy *Clinical Obstetrics And Gynecology* 2015; Vol 58, 1, 93–101 (figür 2,3).
35. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, Vergote I, Bourne TH. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 11-6.

36. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 730-40.
37. Asch E, Levine D. Variations in appearance of endometriomas. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 993-1002.
38. Alcázar JL, Mercé LT, Laparte C, Jurado M, López-García G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. *Am J Obstet gynecol* 2003; 188: 685-92.
39. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 929-35.
40. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of Us. *Radiology* 1999; 210: 739-45.
41. Yacobozzi M, Nguyen D, Rakita D. Adnexal masses in pregnancy. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33(1): 55-64.
42. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, Sugimura K. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics* 2006; 26(5): 1431-48.
43. Brown DL, Dudiak KM, Laing FC. Adnexal masses: US characterization and reporting. *Radiology* 2010; 254(2): 342-54.
44. Coronado, GD, Marshall, LM, Schwartz, SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 764.
45. Rice JP, Kay HH, Mahony BS. The clinical significance of uterine leiomyomas in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1212.
46. Lefebvre G, Vilos G, Allaire C. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 396.
47. Dgani R, Schwartz Z, Atar E, Zosme A, Lancet A. Ovarian cancer during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1989; 33:326-9.
48. Zanetta G, Perego P, Rangoni G, Negri L, Pellegrino A. Paraovarian cystadenocarcinoma of low malignancy potential in a pregnant woman. A successful delayed treatment. *Ital J Gynecol Obstet* 1996; 2: 77-9.
49. Rodriguez M, Nguyen HN, Averette HE, Steren AJ, Penalver MA, Harrison T. National survey of ovarian carcinoma: Part II. Epithelial ovarian malignancies in women less than or equal to 25 years of age. *Cancer* 1994; 73: 1245-50.
50. Mazze RI, Kallen B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 835-40.
51. Cohen-Kerem R, Railton C, Oren D, Lishner M, Koren G. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg* 2005; 190: 467-73.
52. Kendrik JM, Neiger R. Intraoperative fetal monitoring during non-obstetrical surgery. *J Perinatol* 2000; 20: 276-7.
53. Yumi H. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy: this statement was reviewed and approved by the Board of Governors of the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc* 2008; 22: 849-61.

54. Selig BP, Furr JR, Huey RW. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 626-50.
55. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279-87.
56. Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 221-8.
57. Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol* 2004; 5: 283-91.
58. Weisz B, Meirow D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Rev Anticancer Ther* 2004; 4: 889-902.
59. Huchon C, Fauconnier A. Adnexal torsion: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150(1): 8-12.
60. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *JUM* 1997; 16: 447-52.
61. Johnson TR, Woodruff JD. Surgical emergencies of the uterine adnexae during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1986; 24: 331-5.
62. Yen CF, Lin SL, Murk W. Risk analysis of torsion and malignancy for adnexal masses during pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 91: 1895-902.
63. Koo YJ, Kim TJ, Lee JE. Risk of torsion and malignancy by adnexal mass size in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90:358-361
64. Hasson J, Tsafir Z, Azem F. Comparison of adnexal torsion between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 536.e1-6.
65. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(2): 97-102.
66. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1029-34.
67. Al-Fozan H, Tulandi T. Safety and risks of laparoscopy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 375-9.
68. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A. Transvaginal ultrasonographic characterization of masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 181-5.
69. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren W. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70-6.
70. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multiinstitutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 174-8.
71. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003; 91(1): 46-50.
72. DePriest PD, Shenson D, Fried A. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11.

73. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993; 160: 1225-8.
74. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993; 306: 1025-9.
75. Wheeler TC, Fleischer AC. Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 425-8.
76. Barbieri M, Somigliana E, Oneda S. Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity. *Hum Reprod* 2009; 24: 1818–24.
77. Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi ,jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri,2008,869-877
78. Schwatz PE. The role of tumor markers in the preoperative diagnosis of ovarian cysts. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1993; 36: 384-94.
79. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, Farias-Eisener R. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we early do better than serum CA125? *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(3): 215-23.
80. Nagell JV Jr, Gershenson D. Ovarian cancer etiology, screening and surgery. In: *TeLinde's Operative Gynecology* LWW 2003; 1487-523.
81. Frederiksen MC, Casanova L, Schink JC. An elevated maternal serum alpha-fetoprotein leading to the diagnosis of an immature teratoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 35: 343.
82. Nawa A, Obata N, Kikkawa F. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1182.
83. Nustad K, Bast RC Jr, Brien TJ. Specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop. *International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. Tumour Biol* 1996;17(4); 196-219.
84. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 antigen: identification as a new mucin, MUC 16. *J Biol Chem* 2001; 276: 27371–5.
85. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol* 2001; 22: 348–66.
86. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognised by the monoclonal antibody OC125. *Int Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-85.
87. Jacobs J, Bast RC. The CA 125 tumor-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 5: 1-12.
88. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21: 215–43.
89. Tuxen MK. Tumor marker CA125 in ovarian cancer. *J Tumor Markers Oncol* 2001; 16: 49–68.
90. Nouwen EJ, Hendrix PG, Dauwe S. Tumor markers in the human ovary and its neoplasms. *Am J Pathol* 1987; 126: 230–42.

91. Bast RC Jr, Klug TL, St John E. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309(15): 8887.
92. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer* 1984; 50(6): 765-9.
93. Tamakoshi K, Kikkawa F, Shibata K. Clinical value of CA125, CA19-9, CEA, CA72-4, and TPA in borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 1996; 62(1): 67-72.
94. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjoval K. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer Supplement* 1995; 76: 2004-10.
95. Soper JT, Hunter VJ, Tanner M, Creasman WT, Bast RC. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 249-54.
96. Bast RC, Siegal FP, Runowicz C. Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 115-20.
97. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992; 79(6): 1002-10.
98. Hogdall CK, Norgaard-Pedersen B, Mogensen O. The prognostic value of preoperative serum tetranectin, CA-125 and a combined index in women with primary ovarian cancer. *Anticancer Res* 2002; 22(3): 1765-8.
99. Petri AL, Hogdall E, Christensen IJ. Preoperative CA125 as a prognostic factor in stage I epithelial ovarian cancer. *APMIS* 2006; 114(5): 359-63.
100. Rosen A, Sevelde P, Klein M. A CA125 score as a prognostic index in patients with ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 1990; 247(3): 125-9.
101. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 48-59.
102. Santillan A, Garg R, Zahurak ML. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005; 23(36): 9338-43.
103. Gallion HH, Hunter JE, van Nagell JR. The prognostic implications of low serum CA 125 levels prior to the second look operation for stage III and IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46(1): 29-32.
104. Vergote IB, Bormer OP, Abeler VM. Evaluation of serum CA 125 levels in the monitoring of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(1): 88-92.
105. Niloff JM, Klug TL, Schaetzel. Elevation of CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol*.
106. Bishop P. What do we know about the origin of CA 125? *Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 93-8.
107. DiSaia PJ, Creasman WT. Epithelial ovarian cancer. *Clinic Gynecologic Oncology*. Fourth edition, Missouri, Cosby 1993; 11: 333-425.
108. Pauler DK, Menon U, McIntosh M. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 489-93.
109. Green PJ, Ballas SK, Westkaemper P. CA 19-9 and CA125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 337-41.

110. Tuxen MK, Soletormos G, Petersen PH. Assessment of biological variation and analytical imprecision of CA125, CEA and TPA in relation to monitoring of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 12–22.
111. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(I Pt 1): 107-14.
112. American college of obstetricians and gynecologist. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexial masses. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1): 201-14.
113. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J* 2002; 368: 233-42.
114. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991; 45: 350-7.
115. Bingle L, Cross SS, High AS, Wallace WA, Rassl D, Yuan G, et al. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res* 2006; 7: 61.
116. Georgakopoulos P, Mehmood S, Akalin A, Shroyer KR. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31: 517-23.
117. O'Neal RL, Nam KT, Lafleur BJ, Barlow B, Nozaki K, Lee HJ, et al. Human epididymis protein 4 is up-regulated in gastric and pancreatic adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2013; 44: 734-42.
118. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002; 21: 2768-73.
119. Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, et al. Systematic variation in gene expression patterns in human cancer cell lines. *Nat Genet* 2000; 24: 227-35.
120. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 167-74.
121. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 2011; 57: 1534-44.
122. FDA [homepage on the internet]. U.S. Food and Drug Administration. [updated 2014 August 11; cited 2014 August 12]. Available from: <http://fda.gov>
123. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H.. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100: 1315-9.
124. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer* 2011; 104: 1418-25.
125. Antonsen SL, Hogdall E, Christensen IJ, Lydolph M, Tabor A, Loft JA. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92: 1313-22.

126. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumour Biol* 2013; 34: 571-6.
127. Yamashita S, Tokuishi K, Hashimoto T, Moroga T, Kamei M, Ono K. Prognostic significance of HE4 expression in pulmonary adenocarcinoma. *Tumour Biol* 2011; 32: 265-71.
128. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, Fujii Y, Uehara R, Okamoto N. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol* 2012; 33: 1141-9.
129. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 2181-8.
130. Nagy B, Bhattoa HP, Steiber Z, Csoban M, Szilasi M, Mehes G. Serum human epididymis protein 4 (HE4) as a tumor marker in men with lung cancer. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(11): 1639-48.
131. Ucar EY, Ozkaya AL, Araz O, Akgun M, Meral M, Kaynar H. Serum and bronchial aspiration fluid HE-4 levels in lung cancer. *Tumour Biol* 2014; 35(9): 8795-9.
132. Liu W, Yang J, Chi PD, Zheng X, Dai SQ, Chen H. Evaluating the clinical significance of serum HE4 levels in lung cancer and pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 1346-53.
133. Xi Z, LinLin M, Ye T. Human epididymis protein 4 is a biomarker for transitional cell carcinoma in the urinary system. *J Clin Lab Anal* 2009; 23: 357-61.
134. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and nongynecologic diseases. *Clin Biochem* 2011; 44: 884-8.
135. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol* 2010; 31: 113-9.
136. Bolstad N, Oijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol* 2012; 33: 141-8.
137. Urban N, Thorpe JD, Bergan LA. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1630-4.
138. Urban N, Thorpe J, Karlan BY. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA-125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 2087-94.
139. Lowe KA, Shah C, Wallace E. Effect of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy post-menopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2480-7.
140. Hallamaa M, Suvitie P, Huhtinen K. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women.
141. Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 20: 607-23.
142. Guadagni F, Marth C, Zeimet A G, Ferroni P, Spila A, Abbolito R, et al. Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA125 serum markers In patients with gynecology diseases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1183-1.

143. Qlrk GJ, Brunson GL, Long CA, Bannon GA, Sanders MM, O'Brien TL. CA125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 644-9.
144. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984; 64(5): 703-7.
145. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG. The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95(11): 1190-4.
146. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T. Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160(3): 563-6.
147. Park Y, Kim Y, Lee EY, Lee JH, Kim HS. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostics performances for ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2012 Mar 1;130(5):1136-44
148. Kenemans P, Bon GG, Kessler AC, Verstraeten AA, van Kamp GJ. Multicenter technical and clinical evaluation of a fully automated enzyme immunoassay for CA 125. *Clin Chem* 1992; 38(8 Pt 1): 1466-71.
149. Dehaghani AS, Ghiam AF, Hosseini M, Mansouri S, Ghaderi A. Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy postmenopausal women. *Pathol Oncol Res* 2007; 13(4): 360-4.