



T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE OVER KANSERİ HASTALARINDA METFORMİN
VE STATİN KULLANIMININ TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif Talha ÖZDEMİR

Trabzon-2025

**İLERİ EVRE OVER KANSERİ HASTALARINDA METFORMİN
VE STATİN KULLANIMININ TEDAVİ YANITI VE PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Arif Talha ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR

Trabzon-2025

ÖNSÖZ

Bilimsel bakış açımı geliştirmemde ve araştırma sürecini doğru şekilde yürütmemde değerli tavsiyeleri, katkıları ve yönlendirmeleri için saygıdeğer tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Feyyaz Özdemir'e,

Tez sürecinde bana her adımda büyük destek olan, fikir alışverişinde rahatça bulunabildiğim, her anlamda yardımlarını esirgemeyen sevgili uzmanımız Uzm. Dr. Esra Aşık'a

Hayat yolculuğumda olduğu gibi tez sürecinde de anlayışı, sabrı ve desteğiyle daima yanımda olan, zorlandığım anlarda bana güç veren sevgili eşim Dr. Kübra Nur Özdemir'e

Bulunduğum noktaya gelmemde karşılıksız emekleri olan, hayatım boyunca verdiğim her kararı sorgusuz destekleyen, her daim gölgelerinde kendime yer edindiğim sevgili aileme,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen, yol gösteren değerli hocalarım ve uzmanlarıma, asistanlık sürecini birlikte geçirdiğim ve pek çok anıyı paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

En içten duygularla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Arif Talha Özdemir Trabzon, 2025

ÖZET

Amaç: İleri evre over kanseri hastalarında metformin ve statin kullanımının tedavi yanıtı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine etkilerini retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'ne Ocak 2015–Aralık 2024 arasında başvuran 309 ileri evre epitelyal over kanseri (FIGO evre III–IV) hastası incelendi. Hastane bilgi sisteminden metformin ve statin (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) kullanan hastalar belirlenerek demografik veriler, tanı zamanı, tedavi özellikleri, diyabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi öyküsü, metastaz durumu, laboratuvar parametreleri ve tedavi yanıtı değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde IBM SPSS 26.0 kullanıldı ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 12,3$ yıl (22–90) idi. %26,9'unda DM, %19,1'inde over kanseri tanısı öncesi, %7,8'inde over kanseri tanısı sonrası DM saptandı. Tanı öncesi DM varlığı hem genel sağkalım hem progresyonsuz sağkalım açısından olumsuzdu ($p<0,001$ ve $p=0,011$) ve progresyon riskini artıran bağımsız bir faktör olarak bulundu ($HR=1,672$; $p=0,006$). Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastaların tanı almayanlara göre genel sağkalımı kısaltmakla birlikte (38,6 / 39,6 ay, $p<0,001$) ölüm riskine anlamlı etkisi olmadı ($HR=1,11$; $p=0,486$). Tanı sonrası metformin kullanımı, genel sağkalımı anlamlı şekilde uzattı ve ölüm riskini %74 oranında azalttı ($HR=0,262$; $p<0,001$). Over kanseri tanısı sonrası metformin alan hastaların almayanlara göre progresyonsuz sağkalım anlamlı şekilde daha uzundu (47,3 ay / 38,6 ay, $p=0,002$). Metformin kullananlarda kullanmayanlara göre tam yanıt oranı iki kat daha yüksekti (%34,8 / %17,3; $p=0,001$), bu da ilacın kemoterapiye duyarlılığı artırabileceğini düşündürdü. Statin kullanımı da kullanmayanlara göre genel sağkalımı anlamlı biçimde uzattı (73,3 / 39,8 ay; $HR=0,324$; $p<0,001$). Ancak progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,250$). Tanı öncesi statin kullanımı ise sağkalım üzerinde belirgin fark oluşturmadı. Hastaların %60,5'inde hipertansiyon, %26,9'unda diyabetes mellitus ve %23,3'ünde kalp hastalığı mevcuttu ve ek hastalıkların dağılımı literatürle uyumlu bulundu. Hastaların %81,9'u tanı anında metastatikti. En sık metastaz yerleri sırasıyla lenf

nodları (%29,6), karaciğer (%10,7) ve akciğer (%9,4) olarak saptandı. Hastaların %55'inde peritoneal karsinomatozis, %47,7'sinde plevral efüzyon veya asit mevcuttu.

Sonuç: Diyabetes mellitus, ileri evre over kanserinde olumsuz prognostik faktör olarak öne çıkarken, metformin kullanımı, hastaların genel ve progresyonsuz sağkalımını anlamlı düzeyde uzattı ve kemoterapiye yanıt oranlarını iki katına çıkardı. Bu bulgu, metforminin yalnızca metabolik bir ajan değil, aynı zamanda potansiyel bir antitümör ve kemoterapi duyarlılığını artırıcı tedavi bileşeni olabileceğini gösterdi. Statin kullanımı da genel sağkalımı belirgin biçimde uzattı ancak progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuç olarak bu çalışma metformin ve statinlerin ileri evre over kanseri tedavisinde destekleyici ajanlar olarak klinik değere sahip olabileceğini, ancak bu etkinin kesinleştirilebilmesi için prospektif, çok merkezli ve randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: İleri Evre Over Kanseri, Metformin, Statin, Diyabet, Hiperlipidemi

SUMMARY

Objective: We aimed to retrospectively evaluate the effects of metformin and statin use on treatment response, progression-free survival (PFS), and overall survival (OS) in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer.

Materials and Methods: In this retrospective study, 309 patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer (FIGO stage III–IV) who were admitted to the Medical Oncology Clinic of Karadeniz Technical University Faculty of Medicine between January 2015 and December 2024 were analyzed. Patients who used metformin and statins (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) were identified through the hospital information system. Demographic characteristics, time of diagnosis, treatment details, history of diabetes mellitus (DM) and hyperlipidemia, metastatic status, laboratory parameters, and treatment response were evaluated. Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 26.0, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 60.4 ± 12.3 years (range 22–90). DM was present in 26.9% of patients, with 19.1% diagnosed before and 7.8% after the ovarian cancer diagnosis. The presence of pre-diagnosis DM was associated with poorer overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) ($p < 0.001$ and $p = 0.011$, respectively) and was identified as an independent risk factor for disease progression (HR = 1.672; $p = 0.006$). Patients with a diagnosis of hyperlipidemia prior to ovarian cancer showed a shorter overall survival compared with those without hyperlipidemia (38.6 / 39.6 months; $p < 0.001$), although the effect on mortality risk was not statistically significant (HR = 1.11; $p = 0.486$). Post-diagnosis metformin use significantly prolonged overall survival and reduced the risk of death by 74% (HR = 0.262; $p < 0.001$). Patients who received metformin after the diagnosis of ovarian cancer also demonstrated a significantly longer progression-free survival compared with non-users (47.3 / 38.6 months; $p = 0.002$). The complete response rate was twice as high in metformin users compared with non-users (34.8% / 17.3%; $p = 0.001$), suggesting that metformin may enhance chemotherapy sensitivity. Similarly, statin use after diagnosis was associated with a significantly longer overall survival compared

with non-use (73.3 / 39.8 months; HR = 0.324; $p < 0.001$), though its effect on progression-free survival was not statistically significant ($p = 0.250$). Statin use prior to diagnosis did not significantly affect survival outcomes. Among the patients, 60.5% had hypertension, 26.9% had diabetes mellitus, and 23.3% had heart disease; the distribution of comorbidities was consistent with previous literature. At diagnosis, 81.9% of the patients had metastatic disease. The most common sites of metastasis were lymph nodes (29.6%), liver (10.7%), and lungs (9.4%). Peritoneal carcinomatosis was observed in 55% of patients, and pleural effusion or ascites in 47.7%.

Conclusion: While diabetes mellitus emerged as an adverse prognostic factor in advanced-stage ovarian cancer, metformin use was significantly associated with improved overall and progression-free survival, as well as a twofold increase in chemotherapy response rates. This finding suggests that metformin may act not only as a metabolic agent but also as a potential antitumor and chemosensitizing therapeutic component. Similarly, statin use was associated with a marked improvement in overall survival, although its effect on progression-free survival did not reach statistical significance. In conclusion, this study highlights the potential clinical value of metformin and statins as adjunctive agents in the treatment of advanced ovarian cancer; however, prospective, multicenter, and randomized clinical trials are warranted to confirm these effects.

Keywords: Advanced-stage ovarian cancer, Metformin, Statin, Diabetes, Hyperlipidemia

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Over Kanseri.....	3
2.1.1. İnsidans	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Coğrafi Dağılım	5
2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.4. Anatomi ve Patoloji	7
2.1.4.1. Histolojik Alt Tipler ve Prognostik Önemi	7
2.1.5. Tarama Yöntemleri	11
2.1.5.1. Kanseri Antijeni 125 (CA-125)	11
2.1.6. Tanı	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı ve Değerlendirme.....	13
2.1.8. Over Kanseri Klinik Değerlendirilmesi	13
2.1.9. Fizik Muayene	15
2.1.10. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu Evreleme	15
2.1.11. Over Kanseri Tedavisi	17
2.2. Metformin ve Over Kanseri İlişkisi	18

2.3 Lipid Metabolizmasının Over Kanseriyle İlişkisi.....	20
2.4. Metformin ve Statinlerin Over Kanseri Tedavisinde Kemoterapi Duyarlılığını Artırıcı Moleküler Mekanizmaları.....	21
2.4.1. Metformin.....	21
2.4.2. Statinler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. İstatistiksel Yöntemler.....	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKÇA	72

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Histopatolojisine Göre Over Kanseri 7	7
Tablo 2. Epitelyal Over Tümörlerinin 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması 10	10
Tablo 3. FIGO 2014 Over Kanseri Evreleme Tablosu 16	16
Tablo 4. Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması..... 25	25
Tablo 5. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus Tanı Dağılımı 25	25
Tablo 6. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları 26	26
Tablo 7. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları..... 27	27
Tablo 8. Progresyon Durumu ile Diyabetes Mellitus Durumunun Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi..... 28	28
Tablo 9. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi 29	29
Tablo 10. Over Kanseri Hastalarında Hiperlipidemi Tanı Dağılımı..... 29	29
Tablo 11. Over Kanseri Hastalarında Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları 30	30
Tablo 12. Over Kanseri Hastalarında Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları..... 31	31
Tablo 13. Over Kanseri Hastalarında Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi 32	32
Tablo 14. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus ve Hiperlipidemi İlaç Tiplerinin Dağılımı ve Over Kanseri Tanısı Öncesi ve Sonrası Kullanım Durumları 33	33
Tablo 15. Hastaların Metformin Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları..... 34	34

Tablo 16. Hastaların Metformin Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları	35
Tablo 17. Progresyon Durumu ile Metformin Kullanım Durumunun Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi.....	36
Tablo 18. Over Kanserli Hastalarda Metformin Kullanımı Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi.....	36
Tablo 19. Hastaların Statin Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	37
Tablo 20. Hastaların Statin Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	38
Tablo 21. Over Kanserli Hastalarda Statin Kullanımı Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi.....	39
Tablo 22. Hastaların Metformin ve Statin Beraber Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	39
Tablo 23. Hastaların Metformin ve Statin Beraber Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları	40
Tablo 24. Eşlik Eden Komorbid Hastalıkların Dağılımı.....	41
Tablo 25. Hastaların Eşlik Eden Komorbid Hastalıkları ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	42
Tablo 26. Hastaların Eşlik Eden Komorbid Hastalıkları ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	43
Tablo 27. Histolojik Alt Tiplerin Dağılımı	43
Tablo 28. Histolojik Alt Tiplerin Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi	44
Tablo 29. Sitoredüktif Cerrahi Öyküsü Dağılımı.....	44
Tablo 30. Sitoredüktif Cerrahi Öyküsü Bulunan Hastaların Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi	45
Tablo 31. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Çeşitlerinin Dağılımı.....	45
Tablo 32. FİGO Evresi Dağılımı.....	46

Tablo 33. Hastaların FİGO Evreleri ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	46
Tablo 34. Hastaların FİGO Evreleri ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	47
Tablo 35. Hastaların Tanı Anı Metastaz ve Nüks Durumlarının Dağılımı	47
Tablo 36. Hastaların Metastaz Yerlerinin Dağılımı.....	48
Tablo 37. Hastaların Metastaz Yerleri ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	50
Tablo 38. Hastaların Metastaz Yerleri Özellikleri ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları.....	52
Tablo 39. Hastaların Metastaz Yerlerinin Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi.....	53
Tablo 40. Hastaların Metastaz Yerlerinin Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi.....	54
Tablo 41. Hastaların HBA1C, LDL ve BMİ Değer Aralığı Dağılımı	55
Tablo 42. CA-125 Değeri Ortalaması ve Aralığı Dağılımı.....	55
Tablo 43. Tedaviye Yanıt Dağılımları	56
Tablo 45. Hastaların Tedavi Yanıt Durumları ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları	56
Tablo 46. Hastaların Tedavi Yanıt Durumlarının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi	57
Tablo 47. Metformin Kullanımına Göre Tedavi Yanıt Durumu Özelliklerin İncelenmesi	58
Tablo 48. Statin Kullanımına Göre Tedavi Yanıtının İncelenmesi.....	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over Kanseri SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Tüm Irklarda Yaş Grubuna Göre Yeni Vaka Yüzdesi, 2018–2022	3
Şekil 2. Over Kanseri SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Vakaların Evrelere Göre Tanı Alma Yüzdesi	4
Şekil 3. Over Kanseri SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Evrelere Göre 5 Yıllık Göreceli Sağkalım, 2015-2021	4
Şekil 4. Epitelyal Over Kanserinde Histolojik Alt Tipler ve Görülme Sıklıkları	9
Şekil 5. Metformin Etki Mekanizması.....	19
Şekil 6. Pitavastatin ve Metforminin (A) Kanser Hücrelerini Kemoterapiye Duyarlı Hale Getirdiği ve CD8 ⁺ T Hücrelerinin (B) Etki Ettiği Mekanizmalar.	22
Şekil 7: Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Progresyon Süresi Eğrisi	26
Şekil 8. Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Genel Sağkalım Süresi Eğrisi	27
Şekil 9. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Progresyon Süreleri	30
Şekil 10. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri	31
Şekil 11: Metformin Kullanımının Over Kanserinde Ortanca Progresyon Süresine Etkisi	34
Şekil 12. Over Kanseri Hastalarında Metformin Kullanımı ile Ortalama Genel Sağkalım Süresi Eğrisi.....	35
Şekil 13: Statin Kullanımının Over Kanserinde Ortanca Progresyon Süresine Etkisi	37
Şekil 14. Over Kanseri Hastalarında Statin Kullanımı ile Ortanca Genel Sağkalım Süreleri	38

KISALTMALAR DİZİNİ

- AMP:** Adenozin Monofosfat
- AMPK:** Adenozin Monofosfat ile aktive olan protein kinaz
- BMI:** Vücut kitle indeksi
- BRCA:** Breast Cancer
- BT:** Bilgisayarlı Tomografi
- CA-125:** Kansere Antijeni 125
- CD4 / CD8:** Farklılaşma Kümesi 4 ve 8
- CEA:** Karsino Embriyonik Antijen
- COVID:** Koronavirüs hastalığı
- DNA:** Deoksiriboz Nükleik Asit
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü
- EOK:** Epitelyal Over Kanseri
- FIGO:** Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
- FSH:** Folikül Uyarıcı Hormonu
- GA:** Güven Aralığı
- GSK:** Genel Sağlık
- HBA1C:** Hemoglobin A1c
- HDL:** yüksek yoğunluklu lipoprotein
- HMG-CoA:** Hidroksimetilglutaril-Koenzim A
- HNPCC:** Herediter Non-Poliposis Kolorektal Kanseri
- HR:** Hazard Ratio
- HRT:** Hormon Replasman Tedavisi
- IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL: İnterlökkin

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein

LH: Luteinizan Hormon

MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

mTOR: Rapamisin memeli hedefi

NCI: Amerikan Kanser Derneği ile Ulusal Kanser Enstitüsü

OKS: Oral Kontraseptif İlaç

OO: Olasılık Oranı

PD1/ PDL1: Programlanmış Ölüm-1/ Programlı Ölüm Ligandı 1

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PGC1- α : PPAR -gamma koaktivatörü 1 alfa

PIH: Pelvik inflamatuvar hastalık

PIK3: Fosfoinozitid 3-kinaz

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PSK: Progresyonsuz sağkalım

RRSO: Risk azaltıcı salpingo-ooforektomi

SEER: Gözetim, Epidemiyoloji ve Sonuçlar

SS: Standart Sapma

STAT3: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü 3

TCR: T Hücresi Reseptörü

TH17: T Helper 17

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

XPB1: X Bağlayıcı Protein 1

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Amerikan Kanseri Derneği ve Ulusal Kanseri Enstitüsü (NCI) 'ne göre epitelyal over için yaşam boyu risk %1,1'dir (1) kanseri. Over kanseri vakalarının beş yıllık genel sağkalım oranı %51,6 olmakla beraber erken evrede tespit edildiğinde sağ kalım oranı %90'ın üzerine çıkmaktadır. Over kanseri vakalarının üçte birinden fazlası 65 yaş ve üzeri hastalarda görülmektedir (2). Over kanserinin yaklaşık %75'i seröz epitelyal karsinom histolojisinde ve hastaların çoğu genellikle FIGO evre IIIC (yani, maksimal çapı >2 cm olan lezyonlarla abdominal yayılım) olan ileri evre hastalıkla başvurmuştur (3). Sitoredüktif cerrahi ve kemoterapi, ileri evre hastalık vakalarının çoğunda gereklidir. Standart tedavi algoritması, sitoredüktif cerrahi sonrası adjuvan platin ve taksan bazlı sistemik tedavidir. Platin-taksan bazlı kemoterapi kullanımı, ileri evre epitelyal over kanserinin adjuvan tedavisi için altın standarttır. Over kanseri hastalarının çoğu başlangıçta bu tedaviye yanıt verse de ileri evre vakaların %80'inden fazlasında hastalık iki yıl içinde tekrarlar. Bu nedenle sağ kalımı iyileştirmek için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmuştur (4).

Over kanseri hastalarında kolesterol, glikoz ve insülin metabolik yollarında önemli farklılıklar meydana gelmektedir (5). İnsülin, insülin benzeri büyüme faktörü 1'i (IGF-I) aktive ederek ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteini azaltarak kanser hücrelerinin büyümesini uyarır (6). Tip 2 diyabetin neden olduğu hiperinsülinemi ve hiperglisemi, hücresel proliferasyon ve inflamasyonu artırarak tümör gelişimini destekleyen mekanizmalar arasında yer almaktadır. Bu nedenle diyabetes mellitus daha düşük kanser sağkalım oranları ve birçok malignitenin artmış insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Araştırmalar, diyabetin over kanseri prognozunu ve sağkalım süresini etkileyebileceğini göstermektedir (7).

Yağ hücreleri, çevrelerindeki over kanseri hücreleriyle doğrudan etkileşime girebilir. Bu etkileşim sonucunda yağ hücrelerinde depolanan lipidler, kanser hücrelerine aktarılır. Yağ hücrelerinden over kanseri hücrelerine gerçekleşen doğrudan lipid transferinin, yağ hücrelerinde lipolizi artırarak serbest yağ asitlerinin salınımına yol açar. Bu da yağ hücrelerinin kanser hücreleri için enerji kaynağı görevi gördüğünü

düşündürmektedir. Nieman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, yağ hücrelerinin tümör mikro çevresine serbest yağ asitleri sağlayarak tümör hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, kanser tedavisinde lipid metabolizmasının yeni terapötik hedefler olarak ele alınmasını desteklemektedir (5).

Metformin kanser hücrelerini hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkiler. Mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'in inhibisyonu yoluyla doğrudan etkilerken sistemik glikoz, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) seviyelerini düşürerek dokuları insüline karşı duyarlı hale getirir, hepatik glukoneogenezi azaltır ve dolaşımdaki insülin seviyelerini düşürerek dolaylı yoldan etkiler. Bu etkilerin çoğu klinik öncesi çalışmalarda belirgin antitümör yanıtlar ile ilişkilendirilmiştir. Romero ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, over kanseri tanısı almış tip 2 diyabetes mellitus hastaları arasında metformin kullananların beş yıllık progresyonsuz sağkalım oranları diyabeti olmayan hastalara kıyasla yaklaşık 2,2 kat daha fazla bulunmuştur (8).

Statinler (3-hidroksi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri), kardiyovasküler hastalıkları önleyen lipid düşürücü ilaçlar olarak yaygın olarak kullanılır (9). Ayrıca, yüksek LDL ve kolesterol seviyeleri over kanseri hastalarında daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkilidir (10). Helzlsouer ve ark. tarafından yapılan çalışmada yüksek serum kolesterol düzeyleri, over kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (11). Lavie ve ark. (12), Elmore ve ark. (13) ve Vogel ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmalarda da statin kullanan over kanseri hastalarının daha iyi genel sağkalıma sahip olduğu bulunmuştur.

Bu bulgular, metformin ve statinlerin standart kemoterapiyle kombinasyon halinde uygulanabilir tedavi seçenekleri olabileceğini ve over kanserinde genel sağkalımı artırma potansiyellerinin klinik çalışmalarla desteklendiğini göstermektedir (12). Metformin ve statinlerin jinekolojik kanserlerdeki kanser karşıtı etkilerine dair kanıtlar kısıtlı sayıda ve tartışmalıdır. Bizde, ileri evre over kanseri hastalarında metformin ve statin kullanımının tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

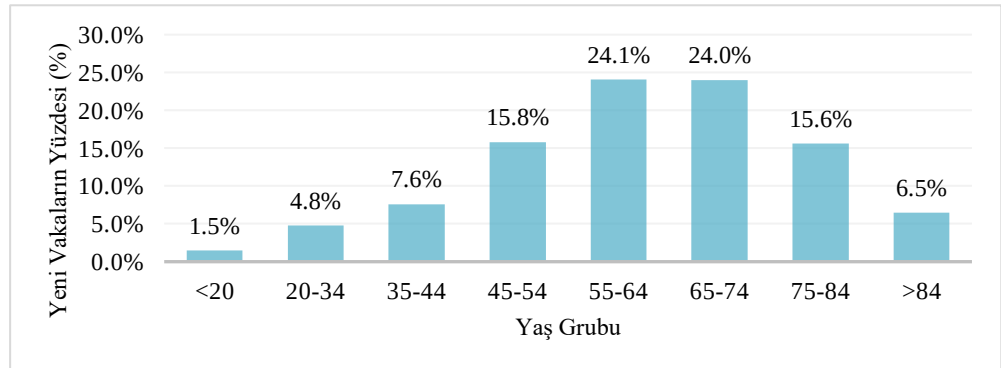
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Over Kanseri

2.1.1. İnsidans

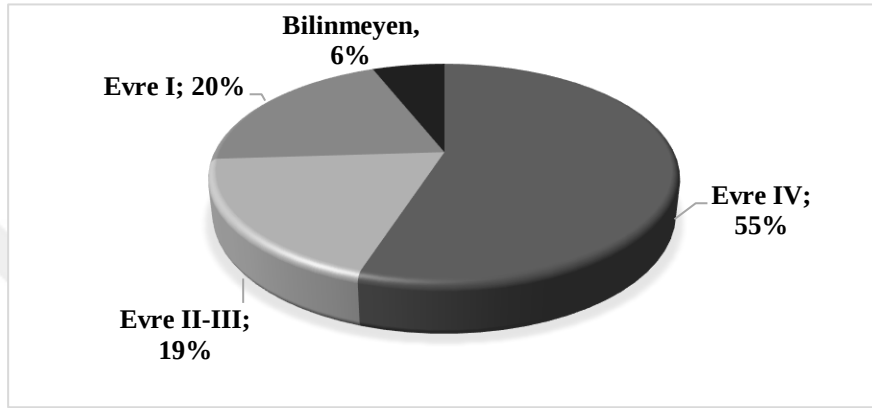
Dünya genelinde serviks ve endometriumdan sonra en sık olarak üçüncü sırada olan jinekolojik kanser over kanseridir. Jinekolojik kanserlere genel olarak bakıldığında en yüksek ölüm oranı over kanserlerindedir. Ailevi geçmişi olan ya da genetik yatkınlığı bilinen kadınlarda ise bu risk oranı daha da artmaktadır (1).

2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 325.000 yeni over kanseri vakası ve 207.000 over kanserine bağlı ölüm bildirilmiştir (15). 2025 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 20.890 yeni epitelyal over kanseri vakası ve 13.270 ölüm beklenmektedir. 2025'te epitelyal over kanseri tüm yeni kanser vakalarının %1'ini tüm kanser ölümlerinin %2,1'ini oluşturmaktadır. Yaşa göre düzeltilmiş insidans oranı 10.3/100.000 kadındır. En yüksek insidans 55-64 yaş aralığında görülmektedir ve tanı ortalanca yaşı 63 olarak saptanmıştır. Ölüm oranı yılda 100.000 kadında 5,9' dur. Bu oranlar yaşa göre ayarlanmıştır ve 2018-2022 vakalarına ve 2019-2023 ölümlerine dayanmaktadır. 2018-2021 verilerine göre, COVID nedeniyle 2020 yılı hariç, kadınların yaklaşık %1,1'ine yaşamları boyunca bir noktada over kanseri teşhisi konulacaktır. 2022 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nde over kanseri olan yaklaşık 243.572 kadın saptanmıştır (16).

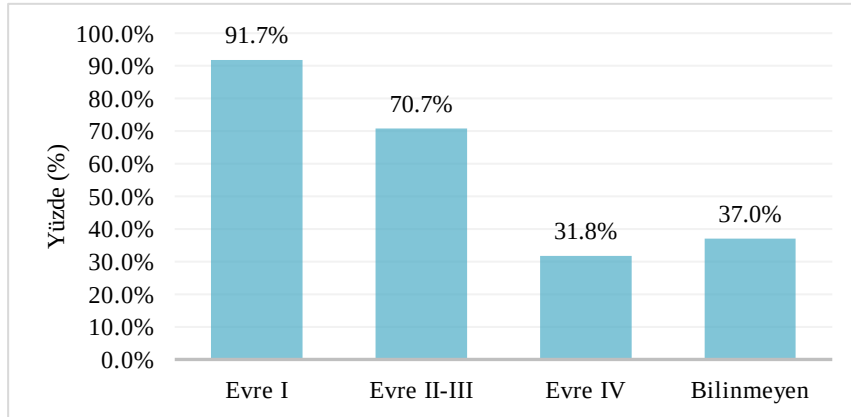


Şekil 1. Over Kanseri SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Tüm Irklarda Yaş Grubuna Göre Yeni Vaka Yüzdesi, 2018–2022 (17)

Beş yıllık sağkalım oranı %51,6 olan over kanseri vakalarının %20'si erken evrede (Evre I), %55'i metastatik evrede (Evre IV) tanı almaktadır. Erken evrelerde tespit edilen hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %91,7 iken metastatik evrede bu oran %31,8'e düşmektedir (16). Bu nedenle hastalığın erken teşhis edilmesi ve optimal tedavinin planlanması önemlidir. İleri evrede teşhis edilmesi mortalite üzerinde kötü sonuçlara yol açmaktadır.



Şekil 2. Over Kanser SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Vakaların Evrelere Göre Tanı Alma Yüzdesi (17)



Şekil 3. Over Kanser SEER Ulusal Kanser İstatistikleri: Evrelere Göre 5 Yıllık Göreceli Sağkalım, 2015-2021 (17)

2.1.2. Epidemiyoloji ve Coğrafi Dağılım

2022 yılında bildirilen toplam 324.603 yeni over kanseri olgunun %54,9'u Asya kıtasında görülmüştür. Avrupa (%21,4) ve Afrika (%7,9) ise diğer dikkat çeken kıtalardır (15).

Doğu Avrupa, Orta Asya (örneğin Rusya, Ukrayna, Kazakistan), Güney Afrika ve bazı Orta Amerika ülkelerinde over kanserine bağlı ölüm oranları 5.4–9.3/100.000 arasında olup en yüksek grupta yer almaktadır. Buna karşın, bazı Afrika ve Asya ülkelerinde (örneğin Japonya, Suudi Arabistan gibi) bu oranlar 0.8–2.9/100.000 düzeyinde olup göreceli olarak düşüktür (15).

Dikkat çekici bir bulgu ise, düşük insidansa sahip ülkelere, daha yüksek insidans oranlarına sahip bölgelere göç eden bireylerde, epitelyal over kanseri riskinin artmasıdır. Örneğin, Japonya gibi düşük riskli ülkelere göç eden kadınlarda, yaşam tarzı ve çevresel maruziyetlerle ilişkili olarak epitelyal over kanseri riskinin anlamlı ölçüde yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu gözlemler, epitelyal over kanseri insidansında gözlenen coğrafi varyasyonların, göçle birlikte değişebilen çevresel ve kültürel faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle beslenme alışkanlıkları ve kişisel yaşam tarzı gibi çevresel etkiler, kültürel geçiş sırasında farklılık gösterebileceği için potansiyel karsinogenik faktörler olarak değerlendirilmektedir (15).

Amerika Birleşik Devletleri'nde epitelyal over kanseri insidansı etnik gruplar arasında farklılık göstermektedir; en yüksek oranlar beyaz kadınlarda, en düşük oranlar ise Afrikalı Amerikalılar ve Asyalılar arasında bildirilmiştir. Latin kökenli bireylerde ise insidans oranları orta düzeydedir (15).

2.1.3. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Epitelyal over kanseri için tanımlanmış başlıca risk faktörleri arasında ileri yaş ve ailede over kanseri öyküsü bulunmaktadır. Birinci derece akrabalarında over kanseri öyküsü olanlarda over kanseri görülme riski genel popülasyona göre 3 ila 7 kat

daha fazladır ve genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Germline BRCA1 mutasyonu taşıyan bireylerde yaşam boyu epitelyal over kanseri riski %50'nin üzerindeyken, BRCA2 mutasyonu taşıyanlarda bu oran %12 ila %20 arasında değişmektedir. DNA onarımında görevli diğer genlerdeki (BRIP1, RAD51C, RAD51D) mutasyonlar da yaşam boyu riski sırasıyla %5,8, %5,2 ve %12 oranında artırmaktadır. Tüm epitelyal over kanseri vakalarının yaklaşık %2'si, genellikle endometrioid veya berrak hücreli histolojik alt tiplerle ilişkili olan hereditör non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC/Lynch sendromu) ile ilişkilendirilmektedir (6).

Buna karşılık, koruyucu faktörler arasında yüksek parite, oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı, laktasyon ve profilaktik salpingo-ooforektomi yer almaktadır. Histerektomi ve tüp ligasyonu gibi jinekolojik prosedürlerin, over kanserinde yaklaşık %30–40 oranında risk azalması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, muhtemelen overlere giden kan akışının azalması sonucu olduğu düşünülmektedir. BRCA1 ve BRCA2 gibi zararlı germline mutasyonlara sahip kadınlara, fertilité tamamlandıktan sonra risk azaltıcı salpingo-ooforektomi (RRSO) önerilmektedir. Ancak RRSO riski tamamen ortadan kaldırmaz; çünkü primer peritoneal karsinom gelişme riski yaklaşık %1,8–2,0 oranında devam etmektedir. Bunun dışında, BRIP1 mutasyonu taşıyanlar veya güçlü aile öyküsüne sahip, BRCA1/2 negatif ya da mutasyon durumu bilinmeyen kadınlar da RRSO'dan fayda görebilir (19).

İnfertilite ve nulliparite, özellikle doğum yapmamış kadınlar arasında over kanseri riskini artıran faktörler arasında sayılmaktadır. Bununla birlikte, çevresel etkenler de hastalığın etiyolojisinde rol oynayabilir. En yüksek insidans oranları, genellikle sanayileşmiş ülkelerde gözlemlenmektedir. Bu bulgu, endüstriyel üretim süreçlerinde kullanılan bazı fiziksel veya kimyasal ajanların potansiyel karsinojenik etkileri olabileceğini düşündürmektedir (19).

Öte yandan, vajinal yoldan alınan belirli çevresel karsinojenler veya beslenme ile ilişkili spesifik bir risk faktörü henüz tanımlanmamıştır. Ayrıca, viral ajanların epitelyal over kanseri gelişiminde rol oynadığına dair herhangi bir bilimsel kanıt bulunmamaktadır (19).

2.1.4. Anatomi ve Patoloji

Over kanserleri; epitelyal tümörler, seks kord-stromal tümörler ve malign germ hücreli tümörlerin yanı sıra, overin non-spesifik tümörleri ile over metastazlarına bağlı maligniteleri kapsamaktadır (19,20). Non-spesifik tümörler arasında yer alan lenfomalar ve sarkomlar, sırasıyla over lenfositlerinden ve fibroblastlardan köken almaktadır.

Epitelyal over kanserleri, over kanserleri içerisinde en sık rastlanan histolojik alt tip olup tüm over malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. En yaygın alt tipi olan yüksek dereceli seröz karsinomlar, çoğunlukla fallop tüpünün fimbrial ucundan gelişmekte ve vakaların yaklaşık %10–15'inde kalıtsal, %5–10'unda ise edinsel BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkilendirilmektedir (19).

Tablo 1. Histopatolojisine Göre Over Kanserleri

Tümör Tipi	Köken	Özellikler
Epitelyal Over Kanserleri	Overin yüzey epiteli veya türevleri	Over malignitelerinin yaklaşık %90'ını oluşturur.
Malign Germ Hücreli Tümörler	Primordial germ hücreleri veya oositler	Daha çok genç yaş grubunda görülür.
Seks Kord-Stromal Tümörler	Steroid hormon sentezi yapan stromal hücreler	Germ hücrelerini destekleyen hücrelerden kaynaklanır.

2.1.4.1. Histolojik Alt Tipler ve Prognostik Önemi

Özellikle epitelyal over kanserleri söz konusu olduğunda, histolojik derece, hastalığın seyrini belirlemede önemli bir bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), over tümörlerini belirli histopatolojik kriterlere göre sınıflandırmaktadır. Bu sınıflama sistemine ait detaylar Tablo 2 aracılığıyla sunulmaktadır.

Epitelyal over kanseri, görülme sıklığına göre aşağıdaki ana histolojik alt tiplerde sınıflandırılmaktadır:

- **Seröz kistadenokarsinom:** En sık görülen epitelyal over kanseri alt tipidir. Histolojik olarak psammoma cisimcikleri ile karakterizedir ve çoğu zaman CA-125 serum düzeylerinde artış ile birlikte seyreder. Seröz karsinomlar, yüksek dereceli veya düşük dereceli formlarda bulunabilir.
- **Endometrioid karsinom:** Endometriozisle sık ilişkilidir ve genellikle daha iyi diferansiye olan, orta dereceli tümörler arasında yer alır.
- **Undiferansiye karsinom:** Hücresel farklılaşmanın belirgin şekilde kaybolduğu, agresif seyirli ve kötü prognozlu bir alt tiptir.
- **Berrak hücreli karsinom:** Histolojik olarak hobnail hücreleri ve “kahve çekirdeği” şeklindeki nükleuslar ile karakterizedir. Endometriozisle ilişkilidir ve prognozu genellikle kötüdür.
- **Müsinöz kistadenokarsinom:** CA-125 ile tipik olarak ilişkili değildir. Bunun yerine serumda karsinoembriyonik antijen (CEA) düzeylerinin artışı ile saptanabilir. Diğer epitelyal over kanseri alt tiplerine göre daha nadir görülür.

Yüksek dereceli seröz karsinomlar, berrak hücreli karsinomlar ve undiferansiye tümörler, genellikle agresif klinik seyir gösterir ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

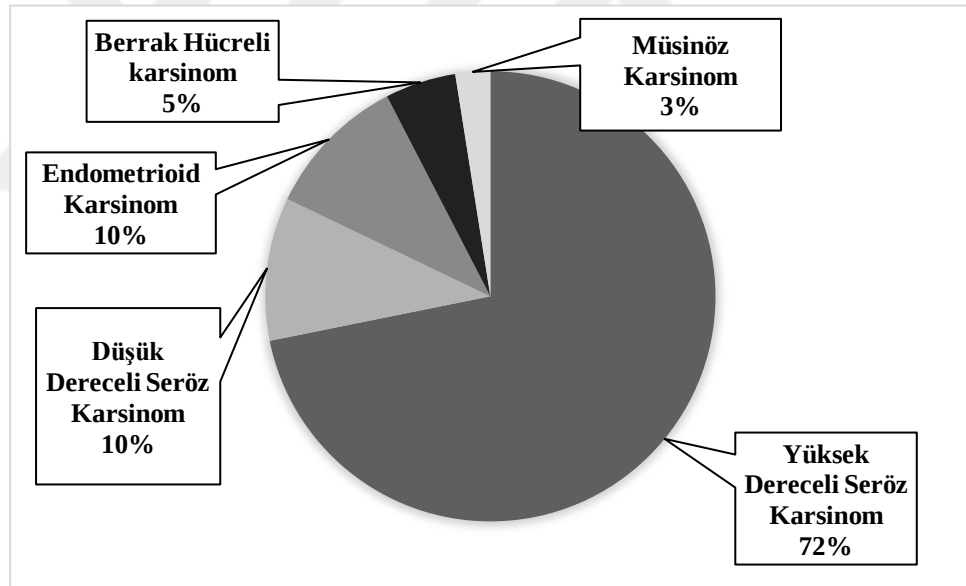
Over tümörlerinin histolojik sınıflandırmasında, seröz, müsinöz ve endometrioid tümör alt tiplerinin her birinin benign, borderline (düşük malign potansiyelli) ve malign formları bulunduğunu unutmamak önemlidir. Bu üç tümör grubu, over neoplazilerinin önemli bir bölümünü oluşturmakta ve klinik yönetimde farklı yaklaşımlar gerektirmektedir.

Benign tümörler, hücresel atipi ve invazyon göstermeyen, genellikle non-proliferatif veya minimal proliferatif özellikteki lezyonlardır.

En sık rastlanan benign örnekler arasında;

- Seröz kistadenom,
- Müsinöz kistadenom,
- Endometrioma yer almaktadır.

Buna karşın, bu tümörlerin her birinin düşük malign potansiyelli (borderline) karşılıkları da tanımlanmıştır. Bu lezyonlar, histolojik olarak proliferatif özellikler gösterir, ancak belirgin stromal invazyon içermez. Borderline tümörler, malign neoplazilere kıyasla daha yavaş seyirli olup, prognozları genellikle çok daha iyidir. Ancak nüks ve nadiren malign transformasyon riski taşıyabilirler. Bu nedenle, over tümörlerinin ayırıcı tanısında sadece malign formlar değil, benign ve borderline varyantların da dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir (21).



Şekil 4. Epitelyal Over Kanserinde Histolojik Alt Tipler ve Görülme Sıklıkları (21)

Tablo 2. Epitelyal Over Tümörlerinin 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Sınıflandırması (22)

Tümör Tipi	Alt Tip	Sınıflandırma
Seröz Tümörler	Benign tip	Kistadenom
	Borderline	Seröz borderline tümör
	Malign tip	Seröz düşük dereceli karsinom Seröz yüksek dereceli karsinom
Müsinöz Tümörler	Benign tip	Kistadenom
	Borderline	Müsinöz borderline tümör
	Malign tip	Müsinöz karsinom
Endometrioid Tümörler	Benign tip	Endometrioid kistadenom
	Borderline	Endometrioid borderline tümör
	Malign tip	Endometrioid karsinom
Berrak Hücreli Tümörler	Benign tip	Berrak hücreli kistadenom
	Borderline	Berrak hücreli borderline tümör
	Malign tip	Berrak hücreli karsinom
Seromüsinöz tümörler	Benign Tip	Seromüsinöz kistadenom Seromüsinöz adenofibrom
	Borderline	Seromüsinöz borderline tümör
Brenner Tümörleri	Benign tip	Brenner tümörü
	Borderline	Brenner borderline tümörü
	Malign tip	Malign brenner tümörü
Diğer Karsinomlar		Metastatik skuamöz hücreli karsinom Metastatik adenokarsinom Farklılaşmamış karsinom Yüzük hücreli adenokarsinom

2.1.5. Tarama Yöntemleri

Over kanserleri genellikle klinik olarak sessiz seyir göstermekte olup, tanı çoğunlukla hastalığın ileri evrelerinde konulmaktadır. Bu durum, over kanserlerine bağlı mortalite oranlarının yüksek olmasının başlıca nedenlerinden biridir. Her ne kadar erken tanı hastalığın prognozu açısından büyük önem taşısa da günümüzde over kanserine özgü ve etkinliği kanıtlanmış bir rutin tarama yöntemi bulunmamaktadır.

Erken evre over kanserleri çoğunlukla asemptomatik seyreder. Hastalık ilerledikçe pelvik ağrı, abdominal distansiyon veya dolgunluk hissi, palpabl abdominal kitle, sık idrara çıkma, konstipasyon gibi spesifik olmayan semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomların geç dönemde ortaya çıkması ve non-spesifik doğası nedeniyle hastaların yaklaşık %55'i tanı anında metastatik evrededir. İleri evre hastalar için 5 yıllık rölatif sağkalım oranı yaklaşık %31,8 iken, lokalize hastalık saptanan olgularda bu oran %91,7'e kadar çıkmaktadır (16). Yüksek risk altındaki kadınlara (örneğin ailesel meme ve over kanseri öyküsü olanlar veya BRCA1/BRCA2 gen mutasyonu taşıyıcıları) rutin pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 düzeylerinin takibi önerilmektedir. Buna karşın, genel popülasyonda uygulanan CA-125 temelli taramaların düşük özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (23). Bu veriler, günümüzde over kanserine yönelik etkin ve güvenilir bir tarama protokolünün henüz mevcut olmadığını ortaya koymaktadır (24).

2.1.5.1. Kanseri Antijeni 125 (CA-125)

Kanser antijeni 125 (CA-125), over kanseri hücrelerinin yüzeyinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (3). Tüm over kanseri vakalarının yaklaşık %75'inde ve özellikle seröz alt tipte yüksek düzeylerde bulunmaktadır. Müsinöz ve diğer epitelyal over karsinom alt tiplerinde ise belirgin bir yükseklik göstermez. Bununla birlikte, bu tümörlerin peritoneal metastaz yapması durumunda CA-125 düzeyleri anormal derecede yükselebilir; ancak bu artış, intraperitoneal tümör yükünü doğru biçimde yansıtmayabilir.

CA-125'in başlıca kısıtlılıklarından biri, erken evre over kanserinin tespitinde duyarlılığının yetersiz oluşudur. Ayrıca bu glikoprotein; endometriozis, adet döngüsü, pelvik inflamatuvar hastalıklar gibi bazı benign jinekolojik durumların yanı sıra, karaciğer hastalıkları ve peritonit gibi jinekolojik olmayan birçok benign hastalıkta da yüksek düzeyde saptanabilmektedir. Bu nedenlerle, CA-125 genel popülasyonda over kanseri için uygun ve güvenilir bir tarama aracı olarak önerilmemektedir; bu doğrultuda daha özgül ve duyarlı biyobelirteçlerin geliştirilmesine yönelik araştırmalar sürdürülmektedir (25).

2.1.6. Tanı

Epitelyal over kanserli hastaların büyük bir kısmı, başvuru anında FIGO evre III veya IV hastalık evresindedir. Bununla birlikte, bazı olgularda, asit, karsinomatozis, plevral efüzyon veya ileri evre hastalığa özgü diğer klinik ve radyolojik bulgular bulunmaksızın, yalnızca pelvik kitle ile başvuran kadınlarda erken evre over karsinomu tanısı konulabilmektedir.

Transvajinal ultrasonografi, adneksiyal kitlenin solid veya kistik, basit ya da kompleks olup olmadığını ayırt etmede güçlü bir tanı aracıdır. Ultrasonografi aynı zamanda kitlenin iki boyutlu ölçümünü sağlar ve kitlenin ipsilateral üretere bası yapacak boyutta olması durumunda hidronefroz veya hidrometre gibi komplikasyonlar da tespit edilebilir. Ayrıca, pelvik asit varlığı da transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilebilir (26).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ancak bu görüntüleme yöntemleri, özellikle hastanın klinik durumu acil cerrahi müdahale gerektiriyorsa, her zaman ilk basamakta gerekli olmayabilir. Bununla birlikte, orta veya yüksek malignite şüphesi olan olgularda, birçok klinisyen omental kitleler veya karsinomatozis bulgularını değerlendirmek amacıyla rutin olarak BT veya MRG görüntüleme talep etmektedir.

Ultrasonografi veya BT eşliğinde gerçekleştirilen parasentez, hastalarda mevcut distansiyonu hafifletebilirken; aspirasyon sıvısının sitolojik analizi malign asit

varlığının saptanmasında kullanılabilir. Ancak, over kanserlerinde yanlış negatif sitolojik sonuçlar alınabileceği göz önünde bulundurulmalı, bu durumun laboratuvar protokollerinde hücre bloklarının suboptimal hazırlanmasına bağlı olabileceği unutulmamalıdır.

2.1.7. Ayırıcı Tanı ve Değerlendirme

Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında, over dışındaki komşu yapılardan kaynaklanabilecek patolojiler de dikkate alınmalıdır. Fallop tüpüne ait hidrosalpinks ve paratubal kistler genellikle kistik yapıda izlenirken; ektopik gebelik ve tubal neoplazmalar daha çok solid özellik gösterir. Tubo-ovaryan apseler ise hem solid hem de kistik bileşenler içerebilir. Ayrıca, intrauterin gebelik, amniyotik sıvı dolu kese nedeniyle kistik kitleyi taklit edebilirken; pediküllü uterin myom solid kitle izlenimi verebilir.

Gastrointestinal ve üriner sistem kaynaklı bazı durumlar da adneksiyal kitle ile karışabilir. Genişlemiş sigmoid kolon, divertikülit veya kolorektal tümörler solid kitleleri taklit edebilirken; hidronefrotik mesane ve pelvik yerleşimli böbrekler kistik kitle gibi değerlendirilebilir (26).

Over kaynaklı en sık benign lezyonlar arasında fonksiyonel kistler (korpus luteum, foliküler ve teka lutein kistleri) yer almaktadır. Polikistik over sendromu, çok sayıda küçük folikül kisti ve teka interna hücre hiperplazisi ile karakterizedir. Benign miks kistik-solid over neoplazmaları arasında seröz ve müsinöz kistadenomlar ile dermoid kistler bulunur. Solid yapıda olan benign over tümörleri arasında ise Brenner tümörü, struma ovarii ve fibroma öne çıkar (26).

2.1.8. Over Kanserinin Klinik Değerlendirilmesi

Over kanserinin en sık görülen semptomları, azalan sıklık sırasına göre; abdominal distansiyon, karın ağrısı, dispeptik şikayetler, sık idrara çıkma ve kilo değişiklikleridir. Ne yazık ki bu semptomların varlığı çoğu zaman ileri evre hastalığın

göstergesidir. Klinik pratikte, özellikle 40–70 yaş arasındaki kadınlarda ısrarlı gastrointestinal şikayetlerin varlığı, hekimlerde yüksek bir şüphe oluşturmali ve erken tanı ile müdahale için fırsat sağlamalıdır.

Malign asite bağı abdominal distansiyonun yanı sıra, ileri evre over kanseri olan hastalar gastrointestinal sistemin basısına bağı belirgin rahatsızlıklar yaşayabilir. Bu durum, kısmi ince bağırsak obstrüksiyonu semptomlarına ve oral alımın azalmasına yol açarak istenmeyen kilo kaybı ile sonuçlanabilir. Hastalarda iştahsızlık sık görülür. Bazı olgularda, malign plevral efüzyona bağı dispne gelişebilirken, bazı hastalarda ise tanı, tromboembolik bir olayla eş zamanlı olarak konulabilir.

Cerrahi öncesinde hastanın beslenme durumu ve performans statüsü detaylı olarak değerlendirilmelidir. Preoperatif değerlendirmede; serum albümin düzeyleri, tam kan sayımı, geniş kapsamlı metabolik panel, koagülasyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, kan grubu ve antikor taraması, CA-125 düzeyi ve idrar kültürü gibi testler yapılmalıdır. Ayrıca, cerrahi öncesi tıbbi optimizasyon sürecinde multidisipliner yaklaşım gereklidir.

Yaygın karaciğer metastazları, porta hepatitis tutulumu, kemik metastazları, pulmoner kitleler ve diğer ekstra-abdominal yayılımlar, primer sitoredüksiyon için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Bu gibi hastalar, öncelikle neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilmeli; tedaviye radyolojik, biyokimyasal veya fiziksel yanıt alınması halinde interval sitoredüksiyon planlanmalıdır. Cerrahiye karar verildiğinde öncelikle malnütrisyon, anemi, koagülopati ve elektrolit bozuklukları düzeltilmeli, eşlik eden idrar yolu enfeksiyonları tedavi edilmelidir. Plevral efüzyonu bulunan hastalarda torasentez, trombozla başvuranlarda ise inferior vena kava filtresi yerleştirilmesi gerekebilir.

Klinik tablonun belirsiz olduğu durumlarda, perioperatif morbiditeyi azaltmak amacıyla, hastalığın cerrahi olarak rezeke edilebilirliğini değerlendirmek için PET-BT gibi ileri görüntüleme yöntemleri veya tanısal laparoskopi kullanılabilir (21).

2.1.9. Fizik Muayene

Kapsamlı bir fizik muayene, pelvik ve abdominal kitleleri aramak için yapılmalıdır. Servikal, supraklaviküler, aksiller ve inguinal bölgeler dahil olmak üzere lenf nodları palpe edilmelidir. Pelvik muayene, bimanuel muayeneye ek olarak perine, serviks ve vajinayı görsel olarak incelemelidir. İleri vakalarda, palpe edilebilen pelvik kitle, asit veya plevral efüzyonlara bağlı olarak azalmış solunum sesleri de bulunabilir. Nadiren, sert bir umblikal veya paraumblikal nodül (Sister Mary Joseph nodülü) metastaz nedeniyle palpe edilebilir. Seboreik keratoz bulgularında ani bir artışı ifade eden Lesar-Trélat belirtisi, aynı zamanda gizli kanserin varlığına işaret eden klinik bir ipucu da verir (21).

2.1.10. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu Evreleme (FIGO)

FIGO, 1 Ocak 2014 tarihinde epitelyal over kanseri için revize edilmiş bir cerrahi evreleme sistemi yayınlamıştır. Güvenilir erken semptomlar olmadığından ve genel popülasyon için doğrulanmış tarama testleri bulunmadığından, epitelyal over kanserli kadınların çoğu, genellikle FIGO evre IIIC (yani, maksimal çapı >2 cm olan lezyonlarla abdominal yayılım) olan ileri evre hastalıkla başvurmaktadır.

Tablo 3. FIGO 2014 Over Kanseri Evreleme Tablosu

FIGO EVRESİ	AÇIKLAMA
EVRE 1	Tümör over veya tubada sınırlı
1A	Tümör tek over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/periton yıkama sıvısı negatif
1B	Tümör her iki over veya tubada sınırlı, yüzeyde tümör yok, kapsül intakt, asit/peritoneal yıkama sıvısı negatif
1C	Tümör tek veya her iki over veya tubada sınırlı, fakat 1C1: Cerrahi sırasında kapsül rüptürü 1C2: Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over/tuba yüzeyinde tümör 1C3: Asit veya periton yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
EVRE 2	Tümör tek/her iki overde veya tek/her iki tubada ancak pelvik yayılım var (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser mevcut
2A	Uterus ve/veya over ve/veya tubalara yayılım
2B	Diğer pelvik intraperitoneal dokulara yayılım
EVRE 3	Tümör tek veya her iki over/tubada bunlara ek olarak pelvis dışı peritoneal sitolojik veya histolojik olarak kanıtlanmış yayılım mevcut ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında metastaz
3A	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu ve/veya pelvis dışı mikroskobik peritoneal yayılım
3A1	Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu 3A1(i) Metastaz ≤ 10 mm 3A1(ii) Metastaz > 10 mm
3B	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım ≤ 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
3C	Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım > 2 cm, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu (dalak ve karaciğer kapsülüne metastaz dahil)
EVRE 4	Peritoneal metastazlar dışındaki uzak metastaz
4A	Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon
4B	Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı veya abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

2.1.11. Over Kanseri Tedavisi

Over kanseri tedavisinde en sık uygulanan yöntemlerden biri, primer cerrahi tedaviyi takiben adjuvan kemoterapidir. Özellikle erken evrede tanı alan hastalarda genel yaklaşım, cerrahiye adjuvan kemoterapi ile desteklemektir. Bununla birlikte, ileri evre hastalarda ya da optimal sitoredüktif cerrahinin gerçekleştirilemeyeceği durumlarda, neoadjuvan kemoterapi (3-4 kür) sonrası cerrahi uygulanarak tümör yükünün azaltılması hedeflenir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, ileri evre over kanseri olgularında optimal cerrahinin sağlanmasının en önemli prognostik faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (27). Evre IA ve IB’de olan, sadece over ile sınırlı iyi diferansiye epitelyal over kanseri hastalarında cerrahi sonrası sağkalım oranı %90 civarındadır. Bu hastalarda cerrahi sonrası adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine anlamlı bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir. Ancak, evre IC ve II’de tanı almış hastalar ile evreden bağımsız olarak berrak hücreli histolojiye sahip olgular için adjuvan kemoterapi tedavi planında yer almalıdır.

Adjuvan kemoterapiye cerrahiden sonraki 4-6 hafta arasında başlanması önerilir. En az 3 kür olacak şekilde planlanmalı ve hastanın risk faktörleri ile tedaviye yanıtı göz önünde bulundurulmalıdır. Epitelyal over kanserinde genellikle standart rejim 6 kür karboplatin + paklitakseldir; bazı histolojik alt tipler için 3–6 kür arası öneriler yapılabilir (28,29).

Çoğu over kanseri hastası ileri evrede tanı almaktadır. Bu hastalarda mortalite oranları yüksektir. Bu nedenle ileri evre olgular için bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının benimsenmesi önem arz etmektedir. Prognostik açıdan en önemli belirleyicilerden biri, cerrahi sonrası rezidüel tümör varlığıdır. Tümör dokusunun tamamen çıkarılması R0, ≤ 1 cm rezidüel doku R1, >1 cm rezidüel doku R2 olarak tanımlanır. R2 düzeyinde rezidüel doku varlığında adjuvan kemoterapinin etkinliği azalır. Cerrahiyle kontrol altına alınamayacak tümörlerde ya da performans durumu zayıf, komorbid hastalığı olan bireylerde, öncelikle neoadjuvan kemoterapi uygulanması ve ardından cerrahi tedavi planlanması daha uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (30,31).

Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda genellikle 3-4 kür sonrası cerrahi tedavi yapılır. Over kanseri tedavisinde kullanılan temel kemoterapötik ajanlardan biri olan platin, 1976 yılında klinik kullanıma girmiştir. Bunu 1993'te paklitakselin tedaviye eklenmesi izlemiş ve sağkalım oranlarında anlamlı iyileşme sağlanmıştır (32).

İleri evre over kanserinde yüksek tümör yükü nedeniyle kemoterapiye karşı direnç gelişimi sık olup, genellikle 16 ay içinde hastalık nüks eder. Nüks sonrası tedavi planı, hastalığın platin duyarlılığına göre şekillendirilir. Platin bazlı tedavinin bitiminden nüks gelişimine kadar geçen süre “platinsiz aralık” olarak adlandırılır. Bu sürenin 6 aydan uzun olması, hastalığın platin duyarlı olduğunu; 6 aydan kısa olması platin dirençli hastalık; tedavi esnasında progresyon izlenmesi ise platin refrakter hastalık olarak tanımlanır. Bu sınıflama doğrultusunda tedaviye yön verilir (33).

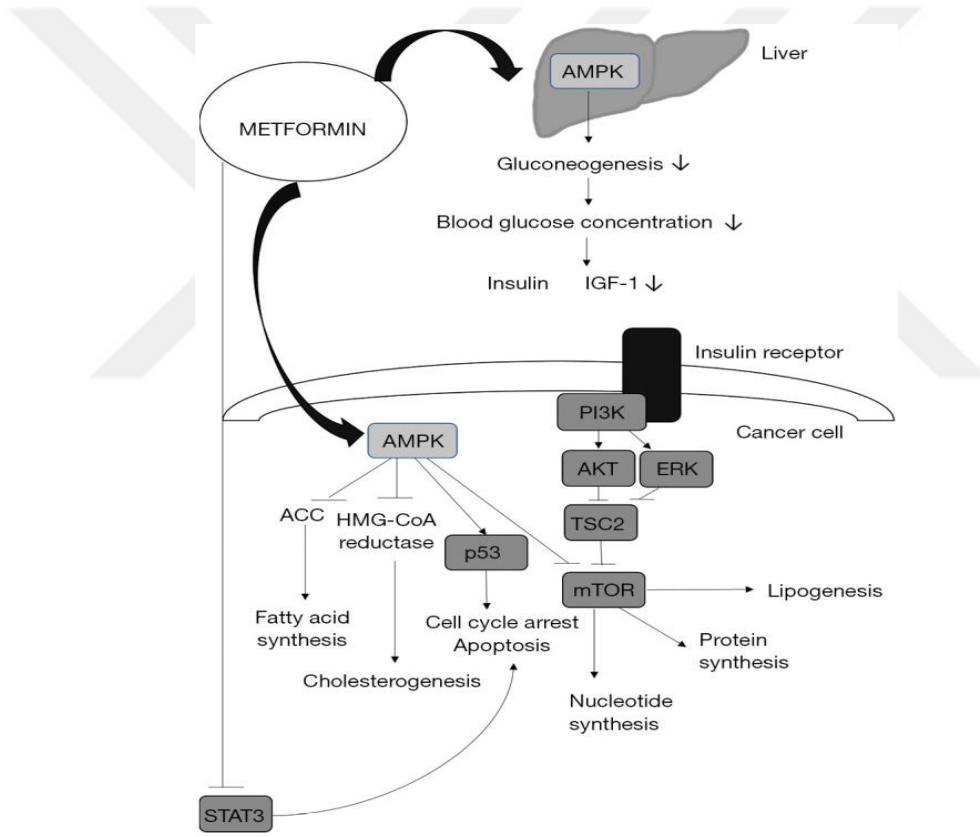
2.2. Metformin ve Over Kanser İlişkisi

Son yıllarda, metforminin çeşitli hücre sel sinyal yolları üzerindeki geniş kapsamlı etkileri, sınırlı yan etki profili ve düşük maliyeti nedeniyle endikasyon dışı kullanımı önemli ölçüde ilgi görmüştür. Metforminin antikanser etkileri, genel olarak iki başlık altında toplanabilir. Mitokondriyal solunum zinciri kompleksi 1'in inhibisyonu yoluyla doğrudan etkiler ve sistemik glikoz, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) seviyelerinin düşürülmesi yoluyla dolaylı etkiler. Bu etkilerin çoğu klinik öncesi çalışmalarda belirgin antitümör yanıtlar ile ilişkilendirilmiştir (34).

Özellikle over kanseri alanında yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar, metforminin antiproliferatif, pro-apoptotik ve anti-anjiyogenik etkilerini detaylı şekilde ortaya koymuştur. Klinik öncesi veriler, metforminin kemoterapiye duyarlılığı artırabileceğini ve tümör vaskülarizasyonunu baskılayarak anjiyogenezi inhibe edebileceğini göstermektedir. Mevcut veriler, metforminin over kanseri tedavisinde tamamlayıcı bir ajan olarak potansiyel taşıdığını gösterse de bu etkinin klinik geçerliliğini doğrulamak için daha fazla prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda, terapötik doz düzeylerinde etkinlik sağlayacak

farmakokinetik düzenlemeler ya da metformin analoglarının geliştirilmesi, bu ajanın klinik onkolojide daha geniş yer bulmasına olanak tanıyabilir (34).

Metformin, kanser hücrelerini hem doğrudan hem de dolaylı yoldan etkiler. Hücre içi enerji düzenleyicisi olan AMP ile aktive protein kinazı (AMPK) aktive ederek, memeli rapamisin hedefi (mTOR) yolunu baskılar. Ayrıca dokuların insüline duyarlılığını artırır, karaciğerde glukoz üretimini azaltır ve dolaşımdaki insülin seviyelerini düşürür. Bu da dolaylı olarak fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) sinyal yolunun baskılanmasına yol açar. Ek olarak, metformin hücre büyümesi ve apoptoz üzerinde etkileri olan ERK ve STAT3'ü de aktive eder (34).



Şekil 5. Metformin Etki Mekanizması (34)

2.3 Lipid Metabolizmasının Over Kanseriyle İlişkisi

Over karsinogenezine dair yakın dönemde ortaya atılan teoriler, lipid metabolizmasındaki bozuklukların ve bunun tetiklediği inflamatuvar süreçlerin bazı over kanserlerinin gelişimini destekleyebileceğini öne sürmektedir (35,36). Artmış lipid üretimi, inflamatuvar yanıtları da tetikleyebilmektedir (37,38) Literatürde, bu durumun over kanseri gelişimini etkileyen önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (39,40). İnflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin (örneğin TNF- α , IL-6) salınımının artması, tümörle ilişkili nekroz faktörlerinin metabolizmasında değişiklikler ve T-regülatör hücre aktivitesini artırarak Th17 yardımcı T hücrelerini baskılaması gibi çeşitli yollarla tümör progresyonunu destekleyebilir (41).

Lipid metabolizmasındaki düzensizlik ile inflamasyon arasındaki yakın ilişki, hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu doğrultuda, lipid metabolizmasını düzenleyebilen ilaçların, özellikle statinlerin, over kanseri riskini azaltabileceği öne sürülmektedir. (42).

Statinler, karaciğerde kolesterol biyosentezi için kritik olan mevalonat yolunu inhibe ederek çalışan hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleridir (43). Statinler, öncelikle serum kolesterol düzeylerini düşürmek için geliştirilmiş olsalar da inflamasyonu azaltma yetenekleri ve HMG-CoA bağımlı veya bağımsız mekanizmalar yoluyla lipid profillerini modifiye edebilmeleri nedeniyle onkolojik açıdan da ilgi çekici ajanlar hâline gelmişlerdir.

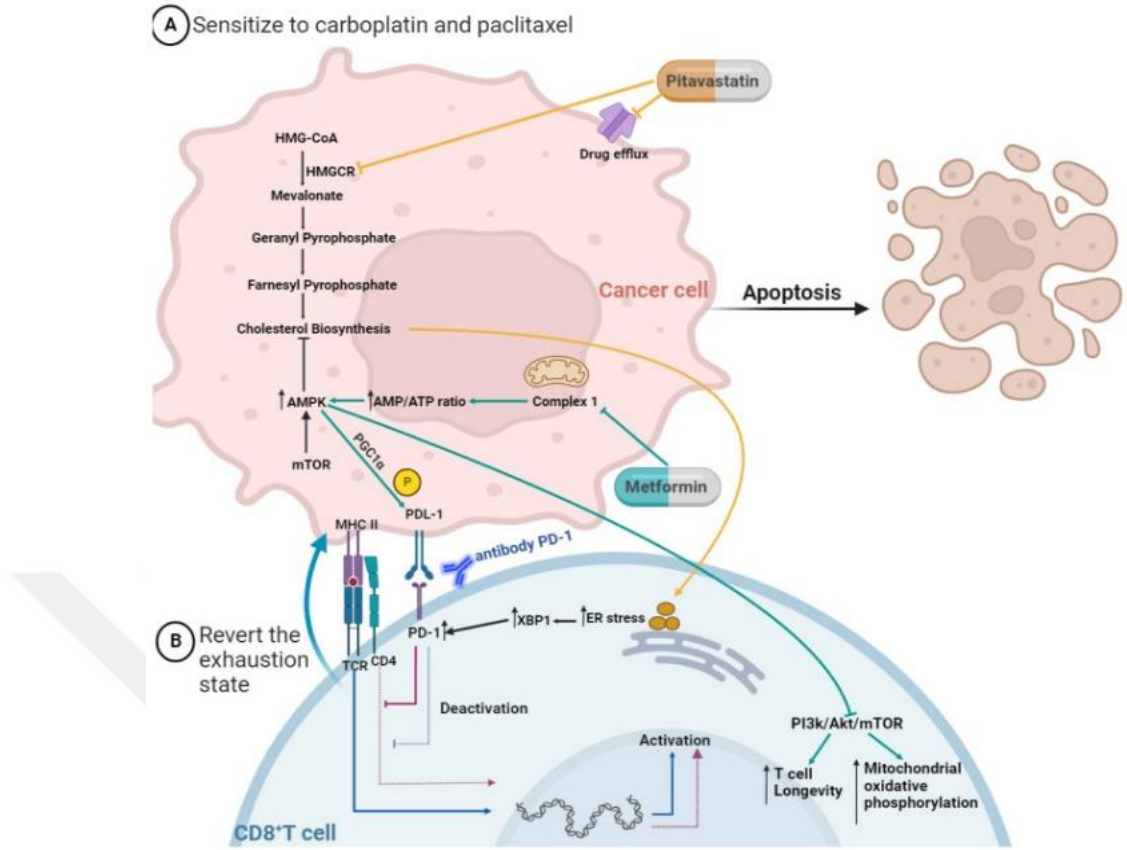
2.4. Metformin ve Statinlerin Over Kanseri Tedavisinde Kemoterapi Duyarlılığını Artırıcı Moleküler Mekanizmaları

2.4.1. Metformin

Mitokondriyal solunum zincirinin kompleks 1'i inhibe ederek adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu aktive eder. AMPK aktivasyonu, mTOR (memeli rapamisin hedefi) ve onun sinyal ileti yollarını baskılar. Bu durum T hücrelerinin uzun ömürlü olmasını ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon kapasitelerinin artmasını sağlar. Ayrıca AMPK, PPAR-gamma koaktivatörü 1 α (PGC1 α)'yı uyarır ve programlanmış hücre ölüm ligandı 1 (PD-L1) üzerinden tümör büyümesini baskılamada sinerjistik bir etki gösterir (44). CD8⁺ T hücreleri, MHC II aracılığıyla TCR/CD4 ile etkileşime girerek aktif hale gelir. Ancak PD-1 reseptörünün ekspresyonu bu hücrelerin inaktifleşmesine yol açar. Bu nedenle, PD-1'e karşı geliştirilen antikorlar PD-1/PD-L1 etkileşimini engelleyerek CD8⁺ T hücrelerinin aktif kalmasını sağlar. (44).

2.4.2. Statinler

Hidroksi metilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA) enzimini baskılar. Bu etki, kolesterol biyosentezi dahil olmak üzere birçok biyosentetik yolda baskılayıcı bir kaskad başlatır. HMG-CoA'nın inhibisyonu sonucu hücre içi kolesterol düzeyleri azalır. Bu durum, kanser hücrelerinin membran yapısını ve metabolik dayanıklılığını zayıflatarak onları kemoterapiye daha duyarlı hale getirir (44). CD8⁺ T hücreleri, yüksek düzeyde kolesterol alımı sonucunda X-box bağlayıcı protein 1 (XBP1) adlı transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu artırır. XBP1, bağışıklık yanıtını baskılayan PD-1 gibi inhibitör reseptörlerin artmasına yol açarak T hücrelerinin işlevlerini kaybetmesine ve inaktif hale gelmesine neden olur (44).



Şekil 6. Pitavastatin ve Metforminin (A) Kanseri Hücrelerini Kemoterapiye Duyarlı Hale Getirdiği ve CD8⁺ T Hücrelerinin (B) Etki Ettiği Mekanizmalar (44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2015-Aralık 2024 yılları arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıbbi Onkoloji polikliniklerinde değerlendirilen 309 hasta dahil edildi. Bu çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.03.2025 tarihli, 24237859-188 sayılı onayı alındı. Çalışma retrospektif dosya taramasıdır. Çalışmada, Ocak 2015-Aralık 2024 tarihleri arasında hastanemiz Tıbbi Onkoloji polikliniklerine başvurmuş olan ileri evre over kanseri hastalarında metformin ve statin kullanımının tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkileri analiz edildi. Hastanemiz bilgi-işlem sistemi üzerinden metformin ve statin (atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) ilaç kodu ve over malign neoplazmı tanı kodları taratılarak bu tedaviyi alan hasta listesi çıkarıldı. Hastaların tüm ilaç gruplarını kullanıp kullanmadığı, Sosyal Güvenlik Kurumu ilaç raporlarında en az bir kez rapor düzenlenmiş olması esas alınarak belirlendi. Ardından hastaların demografik verileri, tanı tarihleri, aldıkları tedaviler, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi tanısının olup olmadığı, metformin ve statin kullanıp kullanmadığı, metastaz durumu ve lokalizasyonu, laboratuvar parametreleri ve tedaviye yanıt durumları değerlendirildi.

Çalışmanın Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 Yaş ve üzeri hastalar
- İleri evre (FIGO III-IV) histolojik olarak doğrulanmış over kanseri tanısı alan hastalar
- Tip 2 Diyabetes mellitus ve hiperlipidemi tanısı olan ve olmayan hastalar

Çalışmanın Dışlama Kriterleri:

- 18 yaş altı olanlar
- Gebeler
- Tip 1 diyabetes mellitus tanısı olanlar
- FIGO evre I-II over kanseri tanısı alanlar
- Ek malignitesi olanlar
- Verilerine ulaşılamayan hastalar

3.1. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada gruplar diyabetes mellitus ve/veya hiperlipidemi tanısı bulunmayanlar ile bu tanıları over kanseri tanısından önce veya sonra alanlar olarak sınıflandırıldı; ayrıca over kanseri tanısından önce veya sonra metformin ve/veya statin kullanan hastalar ayrı gruplar halinde değerlendirildi. Çalışmada öncelikle gruplara göre $n > 50$ olduğu durumlarda verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi (45), $n < 50$ olduğu durumlarda ise Shapiro-Wilk testi (46) ile incelendi. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında beklenen gözlem değerlerinin tamamının 5'ten büyük olması durumunda Pearson ki-kare testi, beklenen gözlem değerlerinden herhangi birinin 5'ten küçük olması durumunda ise Fisher's exact testinden yararlanıldı. Oranlara ait çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. Gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız iki örnek t testi, normal dağılamayan verilerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Demografik ve klinik özellikler ile progresyon ve sağkalım süreleri arasındaki ilişki Kaplan-Meier analizi ile incelendi ve karşılaştırmalarda Log-Rank testi kullanıldı. Hastaların progresyon ve sağkalım süresine etki eden faktörleri belirlemek için Cox regresyon modeli kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama, standart sapma (Ortalama $\pm$ SS), ortanca, minimum ve maksimum (Ortanca (min.-maks.)) şeklinde, kategorik veriler için ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Tüm bulgularda anlamlılık düzeyi " $p < 0.05$ " olarak dikkate alındı. Tüm hesaplamalar ve analizler IBM SPSS 26 programı ile elde edildi (IBM Corp. Released 2019).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 309 hastaya ait demografik, klinik özellikler ve genel tanımlayıcı istatistik bulguları sunulmuştur.

Hastaların yaş ortalaması 60, minimum yaş 22 ve maksimum yaş ise 90 olarak tespit edildi.

Tablo 4. Hastaların Tanı Yaşı Ortalaması

	n / Ort. $\pm$ SS	% / Ortanca (min.-maks.)
Tanı Yaşı	60.42 $\pm$ 12.3	60 (22 - 90)

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, min.: Minimum, maks.: Maksimum

Çalışmamıza dahil edilen over kanserli hastaların %26,9'unda diyabetes mellitus tanısı olduğu gözlemlendi. Hastaların %19,1'inde diyabetes mellitus tanısı over kanseri tanısı öncesinde olduğu, hastaların %7,8'inde ise diyabetes mellitus tanısı over kanseri tanısı sonrasında olduğu tespit edildi.

Tablo 5. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus Tanı Dağılımı

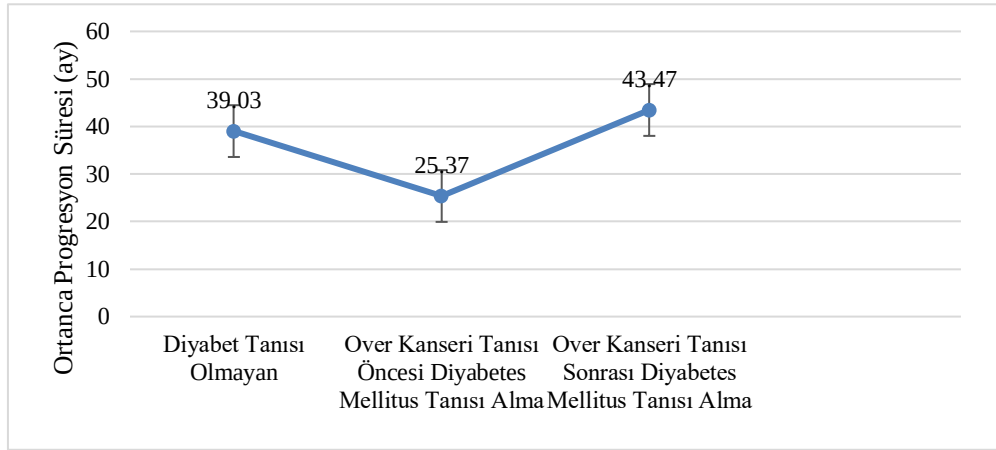
	n=309	%
Diyabetes Mellitus Tanısı		
Yok	226	73.1
Var	83	26.9
Diyabetes Mellitus		
Diyabet Tanısı Olmayan	226	73.1
Over Kanseri Tanısı Öncesi Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	59	19.1
Over Kanseri Tanısı Sonrası Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	24	7.8

Hastaların diyabetes mellitus durumlarına göre ortalanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.011$). Over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ortalanca progresyon süresi 25.3 ay, diyabetes mellitus tanısı almayan hastaların ortalanca progresyon süresi 39.0 ay iken over kanseri tanısı sonrası diyabetes mellitus tanısı alan hastaların 43.4 ay olarak elde edildi ($p=0.011$).

Tablo 6. Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Diyabetes Mellitus			
Diyabet Tanısı Olmayan	47.59 (41.18 - 54.01)	39.03 (29.98 - 48.08) ^a	0.011
Over Kanserli Tanısı Öncesi Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	31.24 (23.98 - 38.5)	25.37 (12.33 - 38.41) ^b	
Over Kanserli Tanısı Sonrası Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	51.26 (36.06 - 66.46)	43.47 (31.97 - 54.97) ^a	

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



Şekil 7: Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Progresyon Süresi Eğrisi

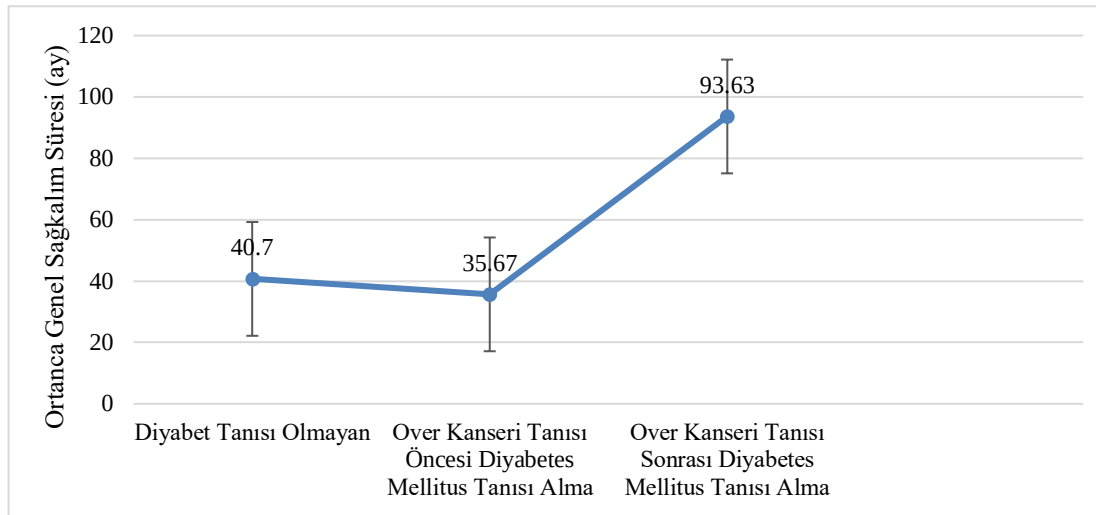
Hastaların diyabetes mellitus durumlarına göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Over kanseri tanısı

sonrası diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 93.6 ay iken, diyabetes mellitus tanısı almayan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 40.7 ay ve over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ise 35.6 ay olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tablo 7. Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Diyabetes Mellitus			
Diyabet Tanısı Olmayan	48.08 (43.03 - 53.12)	40.7 (35.86 - 45.54) ^a	
Over Kanser Tanısı Öncesi Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	37.65 (29.79 - 45.52)	35.67 (29.66 - 41.68) ^a	
Over Kanser Tanısı Sonrası Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	117.15 (84.1 - 150.19)	93.63 (72.83 - 114.43) ^b	<0.001

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



Şekil 8. Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Genel Sağkalım Süresi Eğrisi

Over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı olan hastaların diyabetes mellitus tanısı almayan hastalara göre progresyon olasılığı 1.6 kat daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (HR=1.672, p=0.006). Ancak over kanseri tanısı sonrası diyabetes mellitus tanısı alma durumunun progresyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.641).

Tablo 8. Progresyon Durumu ile Diyabetes Mellitus Durumunun Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Diyabetes Mellitus (Referans: Diyabetes Mellitus Tanısı Olmayan)				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	1.672 (1.162 - 2.407)	0.006	-	
Over Kanseri Tanısı Sonrası Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	0.887 (0.537 - 1.465)	0.641	-	

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Tablo 8’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 6.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Over kanseri tanısı sonrası diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ölüm riski, diyabetes mellitus tanısı almayanlara göre %72 daha az saptandı (HR=0.28, p<0.001). Bu durum, malignite sonrası diyabet tanısı konulan hastaların sağkalımının daha iyi olduğunu gösterdi. Ancak malignite öncesi diyabetes mellitus tanısı alma durumunun sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.055).

Tablo 9. Over Kanserli Hastalarda Diyabetes Mellitus Tanısının Görülme Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Diyabetes Mellitus (Referans: Diyabetes Mellitus Tanısı Olmayan)				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	1.382 (0.994 - 1.922)	0.055	-	
Over Kanseri Tanısı Sonrası Diyabetes Mellitus Tanısı Alma	0.28 (0.146 - 0.535)	<0.001	-	

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Çalışmamıza dahil edilen over kanseri hastalarının %33'ünde hiperlipidemi tanısı olduğu gözlemlendi. Hastaların %25,2'sinde hiperlipidemi tanısı over kanseri tanısı öncesinde olduğu, %7,8'inde hiperlipidemi tanısı over kanseri tanısı sonrasında aldığı tespit edildi.

Tablo 10. Over Kanseri Hastalarında Hiperlipidemi Tanı Dağılımı

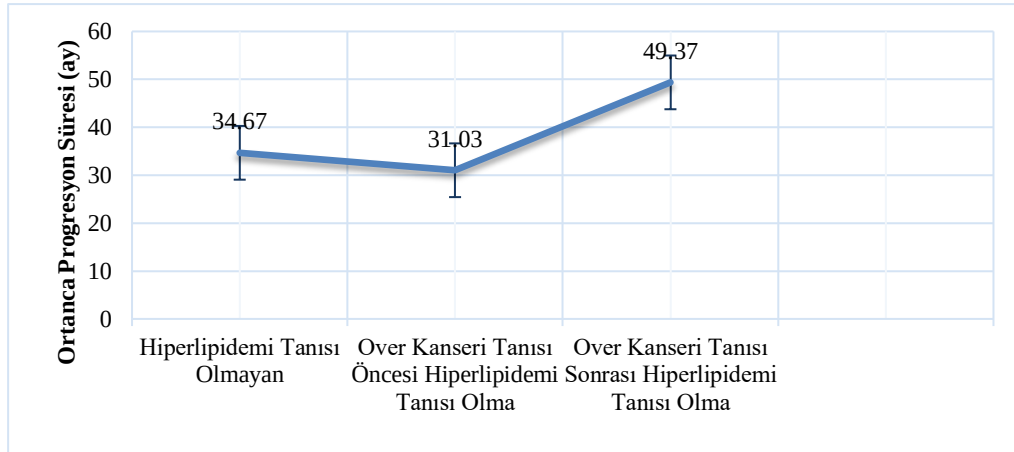
	n = 309	%
Hiperlipidemi Tanısı		
Yok	207	67
Var	102	33
Hiperlipidemi		
Hiperlipidemi Tanısı Almayan	207	67
Over Kanseri Tanısı Öncesi Hiperlipidemi Tanısı Alma	78	25.2
Over Kanseri Tanısı Sonrası Hiperlipidemi Tanısı Alma	24	7.8

Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alanların ortalama progresyon süresi 31 ay, hiperlipidemi tanısı almayanların 34.6 ay, over kanseri tanısı sonrası hiperlipidemi tanısı alanların ise 49.3 ay olarak numerik fark saptanmasına karşın hiperlipidemi durumlarına göre ortalama progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.248$).

Tablo 11. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Hiperlipidemi			
Hiperlipidemi Tanısı Almayan	44.21 (38.23 - 50.19)	34.67 (27.66 - 41.68)	0.248
Over Kanseri Tanısı Öncesi Hiperlipidemi Tanısı Alma	39.39 (30.14 - 48.63)	31.03 (16.73 - 45.33)	
Over Kanseri Tanısı Sonrası Hiperlipidemi Tanısı Alma	56.53 (41.31 - 71.75)	49.37 (45.27 - 53.47)	

*Log-rank testi, GA: güven aralığı



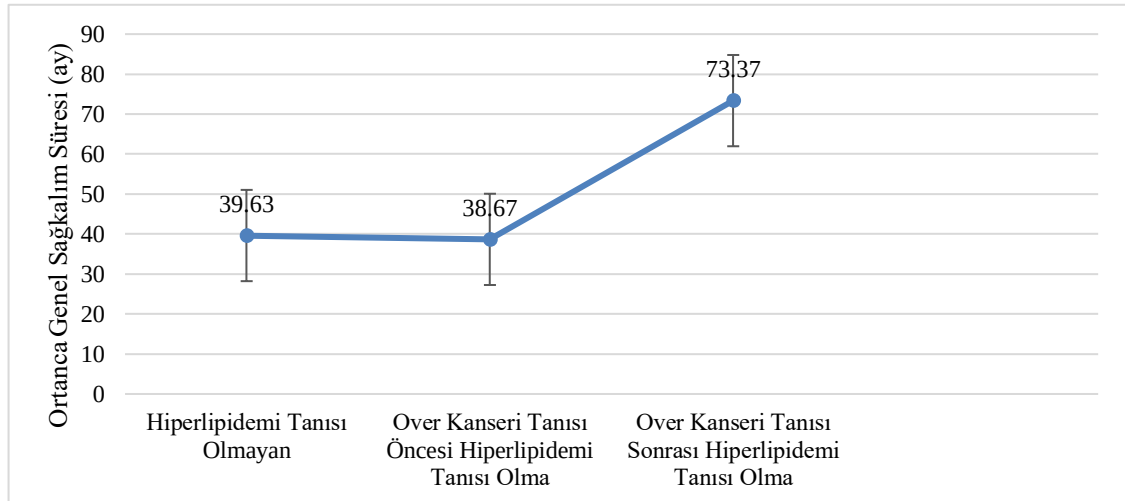
Şekil 9. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Progresyon Süreleri

Hastaların hiperlipidemi durumlarına göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Over kanseri tanısı sonrası hiperlipidemi tanısı alan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 73.3 ay iken, hiperlipidemi tanısı almayan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 39.6 ay ve over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastaların ise 38.6 ay olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tablo 12. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Hiperlipidemi			
Hiperlipidemi Tanısı Almayan	47.57 (42.5 - 52.64)	39.63 (34.88 - 44.39) ^a	
Over Kanserli Tanısı Öncesi Hiperlipidemi Tanısı Alma	42.64 (33.94 - 51.34)	38.67 (34.94 - 42.4) ^a	<0.001
Over Kanserli Tanısı Sonrası Hiperlipidemi Tanısı Alma	106.47 (74.27 - 138.67)	73.37 (50.37 - 96.37) ^b	

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



Şekil 10. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanına Göre Ortanca Genel Sağkalım Süreleri

Tablo 12’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 10.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Over kanseri tanısı sonrası hiperlipidemi tanısı alan hastaların ölüm riski, hiperlipidemi tanısı almayan hastalara göre %68 daha düşük saptandı (HR=0.32, p<0.001). Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı olan hastalarda ölüm riski, hiperlipidemi tanısı olmayanlara göre 1,1 kat daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR=1,11; %95 GA: 0,81–1,53; p=0,486).

Tablo 13. Over Kanserli Hastalarda Hiperlipidemi Tanısının Görülme Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Hiperlipidemi (Referans: Hiperlipidemi Tanısı Almayan)				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Hiperlipidemi Tanısı Alma	1.119 (0.815 - 1.537)	0.486	-	
Over Kanseri Tanısı Sonrası Hiperlipidemi Tanısı Alma	0.32 (0.172 - 0.595)	<0.001	-	

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların %22,3’ünün diyabet ilacı olarak metformini kullandığı görüldü. Hastaların %15,5’inin metformini ve %24,9’unun ise statini over kanseri tanısı öncesinde kullandığı, hastaların %6,8’inin metformini ve %7,8’inin ise statini over kanseri tanısı sonrasında kullandığı tespit edildi. Statin kullanan hastalarda %19,4 oranında atorvastatin ilacını kullandığı gözlemlendi. Rosuvastatin kullananlar %10,4, pitavastatin kullananlar ise %2,3 olarak bulundu.

Tablo 14. Over Kanseri Hastalarında Diyabetes Mellitus ve Hiperlipidemi İlaç Tiplerinin Dağılımı ve Over Kanseri Tanısı Öncesi ve Sonrası Kullanım Durumları

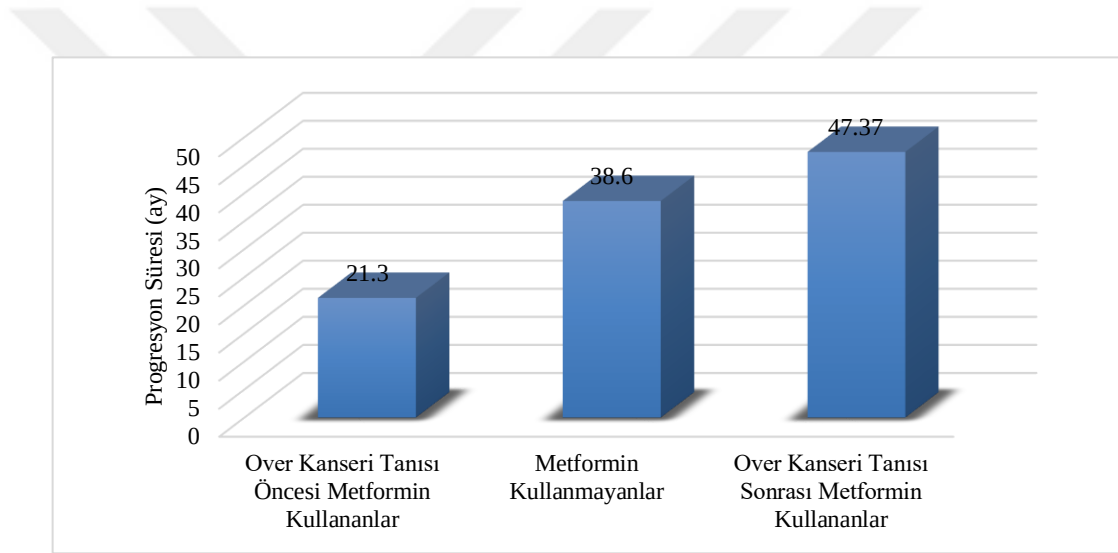
	n = 309	%
Diyabet İlaç Tipi		
Metformin Kullananlar	69	22.3
Diğer Oral Antidiyabetikleri Kullananlar	9	2.9
İnsülin Kullananlar	6	1.9
Diyabet İlacı Kullanmayanlar	225	72.8
Metformin Kullanımı		
Kullanımı Yok	240	77.7
Kullanımı Var	69	22.3
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullananlar	48	15.5
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullananlar	21	6.8
Statin Kullanımı		
Kullanımı Yok	208	67.3
Kullanımı Var	101	32.4
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullananlar	77	24.9
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullananlar	24	7.8
Statin İlaç Çeşidi		
Kullanımı Yok	206	66.7
Atorvastatin	60	19.4
Rosuvastatin	32	10.4
Fenofibrat	4	1.3
Pitavastatin	7	2.3

Hastaların metformin kullanımı durumlarına göre ortalama progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.002$). Over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı olan hastaların ortalama progresyon süresi 21.3 ay iken, metformin kullanımı olmayan hastaların ortalama progresyon süresi 38.6 ay ve over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı olan hastaların ise 47.37 ay olarak elde edildi ($p=0.002$).

Tablo 15. Hastaların Metformin Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Metformin Kullanımı			
Yok	38.6 (31.42 - 45.78)	38.6 (31.42 - 45.78) ^a	
Var	34,34 (21.3 - 47.37)	34,34 (21.3 - 47.37)	
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullananlar	21.3 (13.91 - 28.69)	21.3 (13.91 - 28.69) ^b	0.002
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullananlar	47.37 (36.13 - 58.61)	47.37 (36.13 - 58.61) ^a	

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



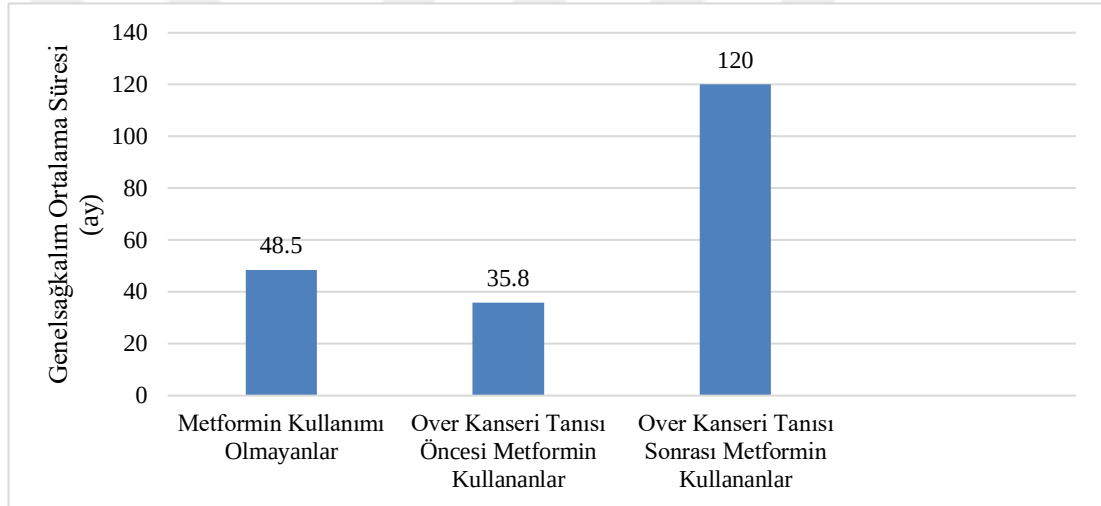
Şekil 11: Metformin Kullanımının Over Kanserde Ortanca Progresyon Süresine Etkisi

Hastaların metformin kullanımı durumlarına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Metformin kullanımı olmayan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 48.6 ay iken, over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı olan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 35.8 ay ile en düşük ve over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı olan hastaların ise 120 ay ile en yüksek genel sağkalım sürelerine sahip olduğu tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 16. Hastaların Metformin Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Metformin Kullanımı			
Yok	48.56 (43.66 - 53.46) ^a	40.83 (36.06 - 45.6)	
Var	77.93 (35.86 - 120.01)	46.7 (33.4 - 60)	
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullanım	35.86 (27.06 - 44.66) ^b	33.4 (22.49 - 44.31)	<0.001
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullanım	120.01 (83.45 - 156.58) ^c	-	

GA: güven aralığı, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



Şekil 12. Over Kanseri Hastalarında Metformin Kullanımı ile Ortalama Genel Sağkalım Süresi Eğrisi

Over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı olan hastaların kullanmayan hastalara göre hastalık progresyon olasılığı yaklaşık 1.9 kat daha fazla bulundu (HR=1.894, p=0.001). Ancak tanı sonrası metformin kullanma durumunun progresyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.623).

Tablo 17. Progresyon Durumu ile Metformin Kullanım Durumunun Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Metformin Kullanımı				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullanım	1.894 (1.288- 2.785)	0.001	1.393 (0.775- 2.503)	0.268
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullanım	0.876 (0.518- 1.484)	0.623	0.743 (0.35- 1.578)	0.439

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Tablo 17’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 15.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Over kanseri tanısı öncesi metformin kullanan hastaların ölüm riski, kullanmayanlara göre %50,1 daha yüksek bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (HR = 1.501, p = 0.024). Fakat multivariate analizde tanı öncesi metformin kullanımının ölüm riski üzerindeki etkisi anlamlı değildi (HR = 1.298, p = 0.432). Over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı, ölüm riskini %73,8 oranında azalttı (HR=0.262, p<0.001), bu da sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını gösterdi.

Tablo 18. Over Kanserli Hastalarda Metformin Kullanımı Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Metformin Kullanımı				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullanım	1.501 (1.054- 2.139)	0.024	1.298 (0.678- 2.485)	0.432
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullanım	0.262 (0.127- 0.538)	<0.001	0.134 (0.024- 0.755)	0.023

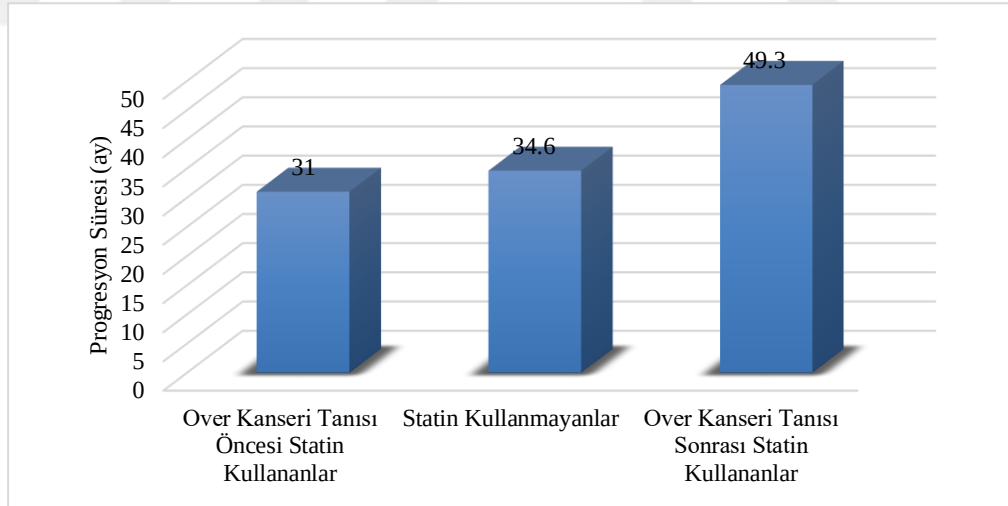
HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Over kanseri tanısı öncesi statin kullanımı olanların ortalanca progresyon süresi 31 ay, statin kullanımı olmayanların 34.6 ay, over kanseri tanısı sonrası statin kullananların ise 49.3 ay olarak numerik fark saptanmasına karşın statin kullanımı durumlarına göre ortalanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.250$).

Tablo 19. Hastaların Statin Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Statin Kullanımı			
Yok	44.12 (38.19 - 50.05)	34.67 (28.05 - 41.29)	
Var	48.15 (39.77 - 56.53)	40.20 (31.03 - 49.37)	
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullananlar	39.77 (30.22 - 49.33)	31.03 (18.81 - 43.25)	0.250
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullananlar	56.53 (41.31 - 71.75)	49.37 (45.27 - 53.47)	

*Log-rank testi, GA: güven aralığı



Şekil 13: Statin Kullanımının Over Kanserde Ortanca Progresyon Süresine Etkisi

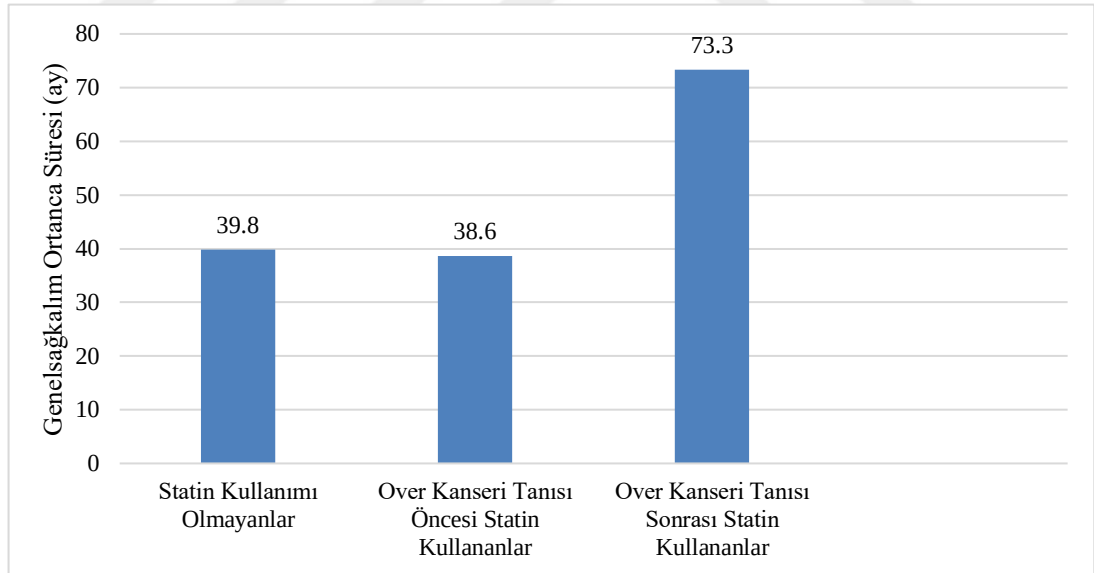
Hastaların statin kullanımı durumlarına göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı olan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 73.3 ay iken,

statin kullanımı olmayan hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 39.8 ay ve over kanseri tanısı öncesi statin kullanımı olan hastaların ise 38.6 ay olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tablo 20. Hastaların Statin Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Statin Kullanımı			
Yok	47.96 (42.85 - 53.06)	39.83 (35.01 - 44.65) ^a	
Var	73.85 (41.22 - 106.47)	56.2 (38.67 - 73.37)	
Over Kanser Tanısı Öncesi Kullananlar	41.22 (32.8 - 49.64)	38.67 (34.44 - 42.9) ^a	<0.001
Over Kanser Tanısı Sonrası Kullananlar	106.47 (74.27 - 138.67)	73.37 (50.37 - 96.37) ^b	

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.



Şekil 14. Over Kanser Hastalarında Statin Kullanımı ile Ortanca Genel Sağkalım Süreleri

Tablo 21’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 19.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı, kullanmayan hastalara göre ölüm riskini %67,6 oranında azalttı (HR=0.324, $p<0.001$), bu da sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını gösterdi. Ancak over kanseri tanısı öncesi statin kullanımının sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.296$).

Tablo 21. Over Kanserli Hastalarda Statin Kullanımı Zamanının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Statin Kullanımı				
Over Kanseri Tanısı Öncesi Kullananlar	1.185 (0.86 - 1.62)	0.296	1.326 (0.69 - 2.53)	0.392
Over Kanseri Tanısı Sonrası Kullananlar	0.324 (0.17 - 0.60)	<0.001	0.9 (0.33 - 2.42)	0.835

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların metformin ve statin beraber kullanımı durumuna göre ortalanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.196$).

Tablo 22. Hastaların Metformin ve Statin Beraber Kullanımı ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Metformin ve Statin Kullanımı			
Beraber Almayanlar	45.9 (40.23 - 51.57)	35 (27.15- 42.85)	0.196
Beraber Alanlar	38.06 (28.22- 47.89)	33.3 (15.47- 51.13)	

GA: güven aralığı

Hastaların metformin ve statin beraber kullanımı durumuna göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.154$). Progresyon ve genel sağkalım ile metformin ve statin beraber kullanımı durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı için cox regresyon analizi ile etki araştırması yapılamadı ($p=0.196$).

Tablo 23. Hastaların Metformin ve Statin Beraber Kullanımı ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Metformin ve Statin Kullanımı			
Beraber Almayanlar	48.36 (43.65 - 53.07)	40.7 (36.25 - 45.15)	0.154
Beraber Alanlar	68.33 (47.16 - 89.49)	39.1 (31.58 - 46.62)	

GA: güven aralığı

Hastaların %76,4'ünde komorbid hastalıkların eşlik ettiği görüldü. Hastaların %60'inde hipertansiyon, %23,3'ünde kalp hastalığı, %12'sinde astım/KOAH ve %37,5'inde ise diğer hastalıklar olduğu saptandı.

Tablo 24. Eşlik Eden Komorbid Hastalıkların Dağılımı

	n = 309	%
Komorbidite		
Yok	73	23.6
Var	236	76.4
Hipertansiyon		
Yok	122	39.5
Var	187	60.5
Kalp Hastalığı		
Yok	237	76.7
Var	72	23.3
Astım/KOAH		
Yok	272	88
Var	37	12
Diğer Hastalıklar		
Yok	193	62.5
Var	116	37.5

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hastaların komorbidite durumuna göre ortalama progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.858$). Hastaların hipertansiyon ($p=0.141$), kalp hastalığı ($p=0.201$) ve astım/KOAH ($p=0.859$) durumlarına göre ortalama progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 25. Hastaların Eşlik Eden Komorbid Hastalıkları ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Komorbidite			
Yok	44.03 (33.23 - 54.83)	33.67 (24.74 - 42.6)	0.858
Var	44.37 (39.04 - 49.71)	37.03 (31.08 - 42.98)	
Hipertansiyon			
Yok	40.3 (32.94 - 47.65)	30.07 (23.57 - 36.57)	0.141
Var	46.94 (40.66 - 53.22)	39.03 (30.77 - 47.29)	
Kalp Hastalığı			
Yok	42.77 (37.04 - 48.5)	34.67 (28.1 - 41.24)	0.201
Var	50.25 (40.17 - 60.33)	48.1 (30.86 - 65.34)	
Astım/KOAH			
Yok	44.72 (39.38 - 50.05)	35 (29.07 - 40.94)	0.859
Var	43.24 (30.81 - 55.67)	35.2 (21.38 - 49.02)	
Diğer Hastalıklar			
Yok	45.08 (40.27 - 49.89)	36.3 (30.98 - 41.62)	0.803
Var	42.73 (36.61 - 48.86)	33.0 (25.19 - 40.8)	

GA: güven aralığı, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların komorbidite durumuna göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.358$). Hastaların hipertansiyon hastalığı varlığına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.164$).

Hastaların kalp hastalığı varlığına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0.032$). Kalp hastalığı bulunmayan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 39.6 ay iken, kalp hastalığı bulunan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 45.8 ay olarak elde edildi ($p=0.032$).

Hastaların astım/KOAH hastalığı durumuna göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.704$). Diğer hastalıkların varlığı ortalama genel sağkalım süresi üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p=0.754$).

Tablo 26. Hastaların Eşlik Eden Komorbid Hastalıkları ile Genel Sağlık Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Komorbidite			
Yok	45.21 (37.14 - 53.29)	36.13 (26.27 - 45.99)	0.358
Var	55.12 (47.62 - 62.62)	41.37 (37.31 - 45.43)	
Hipertansiyon			
Yok	45.55 (39.61 - 51.49)	37.7 (33.3 - 42.1)	0.164
Var	57.59 (48.52 - 66.67)	42.67 (38.07 - 47.28)	
Kalp Hastalığı			
Yok	48.13 (42.4 - 53.86)	39.63 (34.92 - 44.34)	0.032
Var	64.53 (50.3 - 78.76)	45.8 (38.92 - 52.68)	
Astım/KOAH			
Yok	52.58 (46.2 - 58.95)	40.67 (36.58 - 44.76)	0.704
Var	52.22 (37.43 - 67.01)	43.1 (32.58 - 53.62)	
Diğer Hastalıklar			
Yok	53.87 (47.32 - 60.42)	40.8 (36.92 - 44.67)	0.754
Var	52.14 (43.47 - 60.81)	41.7 (36.35 - 47.05)	

GA: güven aralığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Hastaların histolojik alt tipleri incelendiğinde, %77,6 oranında seroz-papiller histolojik alt tipte olduğu gözlemlendi.

Tablo 27. Histolojik Alt Tiplerin Dağılımı

	n	%
Histolojik Alt Tipi		
Seroz-Papiller	229	77.6
Berrak Hücreli	4	1.4
Müsinöz	10	3.4
Endometrioid	15	5.1
Non-Seröz	37	12.5

Histolojik alt tipi non-seröz olan hastaların seröz-papiller alt tip olan hastalara göre progresyon olasılığı 2.4 kat daha fazladır (HR=2.458, $p<0.001$). Ancak berrak hücreli, müsinöz ve Endometrioid görülme durumlarının progresyon üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0.375$, $p=0.667$, $p=0.571$).

Tablo 28. Histolojik Alt Tiplerin Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Histolojik Alt Tipi (Referans: Seroz-Papiller)				
Berrak Hücreli	0.523 (0.125 - 2.191)	0.375	0.549 (0.066 - 4.552)	0.578
Müsinöz	0.817 (0.325 - 2.055)	0.667	1.242 (0.38 - 4.066)	0.720
Endometrioid	0.829 (0.434 - 1.584)	0.571	0.556 (0.207 - 1.492)	0.244
Non-Seröz	2.458 (1.603 - 3.77)	<0.001	1.889 (0.994 - 3.589)	0.052

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların %64,1'inin sitoredüktif cerrahi öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 29. Sitoredüktif Cerrahi Öyküsü Dağılımı

	n = 309	%
Sitoredüktif Cerrahi Öyküsü		
Yok	111	35.9
Var	198	64.1

Sitoredüktif cerrahi öyküsü bulunan hastaların, cerrahi öyküsü bulunmayan hastalara göre progresyon olasılığı %37,1 daha azdır (HR=0.629, p=0.003).

Tablo 30. Sitoredüktif Cerrahi Öyküsü Bulunan Hastaların Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cerrahi Öykü	0.629 (0.462 - 0.857)	0.003	0.793 (0.494 - 1.273)	0.336

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde, %88,3 oranında Paklitaksel + Karboplatin kemoterapisi verildiği gözlemlendi.

Tablo 31. Hastaların Aldıkları Kemoterapi Çeşitlerinin Dağılımı

	n = 309	%
Aldığı Tedavi		
Paklitaksel+Karboplatin	273	88.3
Paklitaksel+Karboplatin+Bevasizumab	9	2.9
Diğer	27	8.7

Hastaların %56'sının FİGO evresinin 3 olduğu tespit edildi.

Tablo 32. FİGO Evresi Dağılımı

	n = 309	%
FİGO Evresi		
Evre 3	172	56
Evre 4	135	44

FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

Hastaların FİGO evrelerine göre ortalanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.171).

Tablo 33. Hastaların FİGO Evreleri ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
FİGO Evresi			
Evre 3	46.9 (40.42 - 53.37)	37.03 (32.32 - 41.74)	0.171
Evre 4	41.37 (34.02 - 48.73)	30.7 (19.07 - 42.33)	

GA: güven aralığı, FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

Hastaların FİGO evrelerine göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.502).

Tablo 34. Hastaların FİGO Evreleri ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
FİGO Evresi			
Evre 3	52.55 (45.55 - 59.55)	42.07 (38.16 - 45.98)	
Evre 4	50.53 (41.03 - 60.03)	37.7 (31.68 - 43.72)	0.502

GA: güven aralığı, FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

Hastaların %81,9'unun tanı anında metastatik olduğu, %81,2 sinin De-Nova nüks olduğu ve %18,8'inde ise nüks geliştiği gözlemlendi.

Tablo 35. Hastaların Tanı Anı Metastaz ve Nüks Durumlarının Dağılımı

	n = 309	%
Tanı Anında Metastatik Olma		
Yok	56	18.1
Var	253	81.9
Nüks		
De-Nova Nüks	251	81.2
Nüks	58	18.8

Hastaların metastaz yerleri incelendiğinde; %29,6'sının lenf nodunda, %10,7'sinin karaciğerde, %9,4'ünün akciğerde, %6,2'sinin ince barsak-kolon bölgesinde, %2,6'sının dalakta, %2,3'ünün kemikte ve %1'inin beyinde geliştiği tespit edildi. Ayrıca hastaların %55'inde peritoneal karsinomatosis, %9,7'sinde asit, %9,7'sinde plevral efüzyon ve %47,7'sinde ise asit veya plevral efüzyon varlığı gözlemlendi. Bu bulgular, hastaların yarısından fazlasında peritoneal tutulumun söz konusu olduğunu ortaya koyarken, asit varlığının da yaklaşık %45 oranıyla oldukça yaygın olduğunu; buna karşılık plevral efüzyonun daha nadir görüldüğünü gösterdi.

Tablo 36. Hastaların Metastaz Yerlerinin Dağılımı

	n	%
Karaciğer Metastazı		
Yok	274	89.3
Var	33	10.7
Dalak Metastazı		
Yok	301	97.4
Var	8	2.6
Kemik Metastazı		
Yok	300	97.7
Var	7	2.3
Beyin Metastazı		
Yok	304	99
Var	3	1
Akciğer Metastazı		
Yok	278	90.6
Var	29	9.4
İnce Barsak ve Kolon Metastazı		
Yok	288	93.8
Var	19	6.2
Lenf Nodu Metastazı		
Yok	216	70.4
Var	91	29.6
Peritoneal Karsinomatozis		
Yok	138	45
Var	169	55
Asit		
Yok	170	55.4
Var	137	44.6
Plevral Efüzyon		
Yok	278	90.3
Var	30	9.7
Asit / Plevral Efüzyon Varlığı		
Yok	161	52.3
Var	147	47.7

Hastaların karaciğer metastaz durumuna göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Karaciğer metastazı bulunmayan hastaların ortanca progresyon süresi 38.6 ay iken, karaciğer metastazı bulunan hastaların ortanca progresyon süresi 12.6 ay olarak elde edildi ($p<0.001$). Hastaların akciğer ($p=0.604$), ince barsak-kolon ($p=0.931$) ve lenf nodu ($p=0.842$) metastaz durumlarına göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların peritoneal karsinomatozis durumuna göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.180$). Hastaların asit varlığı durumuna göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.001$). Asiti bulunmayan hastaların ortanca progresyon süresi 43.7 ay iken, asiti bulunan hastaların ortanca progresyon süresi 25.1 ay olarak elde edildi ($p=0.001$). Hastaların plevral efüzyon durumuna göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.355$). Hastaların asit veya plevral efüzyon varlığı durumuna göre ortanca progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.002$). Asit veya plevral efüzyon bulunmayan hastaların ortanca progresyon süresi 43.7 ay iken, asit veya plevral efüzyon bulunan hastaların ortanca progresyon süresi 25.1 ay olarak elde edildi ($p=0.002$).

Tablo 37. Hastaların Metastaz Yerleri ile Progresyon Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Karaciğer Metastazı			
Yok	46.87 (41.59 - 52.15)	38.63 (32.26 - 45)	<0.001
Var	23.39 (15.64 - 31.14)	12.6 (7.71 - 17.49)	
Akciğer Metastazı			
Yok	44.35 (39.35 - 49.35)	35.23 (29.7 - 40.76)	0.604
Var	42.27 (26.35 - 58.2)	33.13 (7.26 - 59)	
İnce Barsak ve Kolon Metastazı			
Yok	44.19 (39.2 - 49.18)	35.2 (29.8 - 40.6)	0.931
Var	43.24 (26.07 - 60.41)	33.3 (16.74 - 49.86)	
Lenf Nodu Metastazı			
Yok	43.76 (38.07 - 49.45)	35 (30.46 - 39.54)	0.842
Var	45.65 (36.78 - 54.52)	37.03 (15.4 - 58.66)	
Peritoneal Karsinomatozis			
Yok	46.55 (40.21 - 52.89)	43.77 (36.69 - 50.85)	0.180
Var	43.08 (35.59 - 50.58)	29.93 (22.2 - 37.66)	
Asit			
Yok	50.1 (43.59 - 56.61)	43.77 (36.48 - 51.06)	0.001
Var	34.99 (28.66 - 41.33)	25.17 (19.13 - 31.21)	
Plevral Efüzyon			
Yok	44.72 (39.66 - 49.78)	35.23 (28.11 - 42.35)	0.355
Var	38.07 (22.77 - 53.37)	24.4 (4.06 - 44.74)	
Asit/Plevral Efüzyon Varlığı			
Yok	49.97 (43.35 - 56.59)	43.77 (36.62 - 50.92)	0.002
Var	36.33 (29.94 - 42.72)	25.17 (18.73 - 31.61)	

GA: güven aralığı

Hastaların karaciğer metastaz durumuna göre ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.022$). Karaciğer metastazı bulunmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 42 ay iken, karaciğer metastazı bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 31.3 ay olarak elde edildi ($p=0.022$). Hastaların akciğer, ince-barsak-kolon ve lenf nodu metastazı durumlarına göre ortanca genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.272$, $p=0.180$ ve $p=0.549$).

Hastaların peritoneal karsinomatozis durumuna göre ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Peritoneal karsinomatozis bulunmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 47.8 ay iken, peritoneal karsinomatozis bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 35.8 ay olarak elde edildi ($p<0.001$). Hastaların asit durumuna göre ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Asiti bulunmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 50.1 ay iken, asiti bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 30.4 ay olarak elde edildi ($p<0.001$). Hastaların plevral efüzyon durumuna göre ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.001$). Plevral efüzyon bulunmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 42.6 ay iken, plevral efüzyon bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 26.5 ay olarak elde edildi ($p=0.001$).

Hastaların asit veya plevral efüzyon varlığı durumuna göre ortanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Asit veya plevral efüzyon bulunmayan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 51.1 ay iken, asit veya plevral efüzyon bulunan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 31.2 ay olarak elde edildi ($p<0.001$).

Tablo 38. Hastaların Metastaz Yerleri Özellikleri ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Karaciğer Metastazı			
Yok	55.07 (48.21 - 61.93)	42.03 (38.18 - 45.88)	0.022
Var	35.44 (25.08 - 45.8)	31.3 (20.85 - 41.75)	
Akciğer Metastazı			
Yok	54.23 (47.54 - 60.92)	41.27 (37.02 - 45.52)	0.272
Var	44.47 (27.76 - 61.18)	30.27 (0.2 - 60.34)	
İnce Barsak ve Kolon Metastazı			
Yok	50.37 (45.03 - 55.72)	40.53 (36.45 - 44.61)	0.180
Var	82.27 (43.89 - 120.64)	42.67 (31.7 - 53.64)	
Lenf Nodu Metastazı			
Yok	52.71 (45.2 - 60.22)	40.67 (36.84 - 44.5)	0.549
Var	52.88 (43.77 - 61.99)	39.17 (27.72 - 50.62)	
Peritoneal Karsinomatozis			
Yok	68.68 (56.92 - 80.44)	47.83 (38.27 - 57.39)	<0.001
Var	41.19 (36.16 - 46.22)	35.8 (30.31 - 41.29)	
Asit			
Yok	67.94 (57.75 - 78.12)	50.1 (42.56 - 57.64)	<0.001
Var	34.85 (30.19 - 39.5)	30.4 (24.32 - 36.48)	
Plevral Efüzyon			
Yok	55.65 (48.86 - 62.44)	42.67 (38.45 - 46.89)	0.001
Var	30.7 (20.47 - 40.93)	26.57 (15.77 - 37.37)	
Asit/Plevral Efüzyon Varlığı			
Yok	69.35 (58.73 - 79.96)	51.1 (42.32 - 59.88)	<0.001
Var	35.55 (30.98 - 40.12)	31.23 (26.29 - 36.17)	

GA: güven aralığı

Karaciğer metastazı bulunan hastaların, bulunmayan hastalara göre progresyon olasılığı yaklaşık 2.5 kat daha fazladır (HR=2.467, p<0.001). Multivariate analizde ise, diğer faktörler kontrol edildiğinde bile karaciğer metastazının progresyon riskini 2.5 kat artırdığı saptandı (HR=2.497, p=0.017). Bu da karaciğer metastazının bağımsız bir progresyon belirleyicisi olduğunu doğruladı.

Asiti bulunan hastaların, bulunmayan hastalara göre progresyon olasılığı %69,3 daha fazla olduğu bulundu (HR=1.693, p=0.001). Asit veya plevral efüzyon

bulunan hastaların, bulunmayan hastalara göre progresyon olasılığı %62,3 daha fazla olduğu bulundu (HR=1.623, p=0.002).

Tablo 39. Hastaların Metastaz Yerlerinin Progresyona Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Karaciğer Metastazı	2.467 (1.579 - 3.853)	<0.001	2.497 (1.177 - 5.298)	0.017
Asit	1.693 (1.245 - 2.302)	0.001	0.616 (0.235 - 1.616)	0.325
Asit/Plevral Efüzyon Varlığı	1.623 (1.198 - 2.198)	0.002	1.696 (0.641 - 4.489)	0.288

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Tablo 40’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 38.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Karaciğer metastazı bulunan hastalarda ölüm riski, metastazı olmayanlara göre 1.65 kat daha fazla bulundu (HR=1.658, p = 0.023).

Peritoneal karsinomatozis olan hastalarda ölüm riski, olmayanlara göre %78,2 daha yüksek saptandı (HR=1.782, p <0.001). Asit bulunan hastaların ölüm riski, asit bulunmayanlara göre yaklaşık 2.4 kat daha yüksek saptandı (HR=2.381, p <0.001). Plevral efüzyon bulunan hastaların ölüm riski, bulunmayanlara göre yaklaşık 2 kat daha yüksek bulundu (HR=2.055, p = 0.001). Asit veya plevral efüzyon bulunan hastaların ölüm riski, bu bulguları olmayanlara göre yaklaşık 2.4 kat daha yüksek saptandı (HR=2.399, p <0.001).

Tablo 40. Hastaların Metastaz Yerlerinin Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Karaciğer Metastazı	1.658 (1.072 - 2.564)	0.023	1.538 (0.708 - 3.344)	0.277
Peritoneal Karsinomatosis	1.782 (1.349 - 2.355)	<0.001	1.043 (0.618 - 1.76)	0.875
Asit	2.381 (1.801 - 3.147)	<0.001	1.048 (0.348 - 3.157)	0.934
Plevral Efüzyon	2.055 (1.349 - 3.13)	0.001	1.225 (0.525 - 2.86)	0.639
Asit/Plevral Efüzyon	2.399 (1.813 - 3.174)	<0.001	1.642 (0.51 - 5.288)	0.406

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların HBA1C değeri ortalaması 5.9 olarak elde edilmiş olup, %11'inin HBA1C değeri 7.5 ve üzerinde gözlemlendi. LDL değeri ortalaması 128 mg/dl olarak elde edilmiş olup hastaların %19,5'unun LDL değeri 160 ve üzerinde tespit edildi. Hastaların vücut kitle indeksi (BMİ) ortalaması 28.7 olarak elde edilmiş olup %76,9'unun vücut kitle indeksi (BMİ) 25 ve üzerinde gözlemlendi.

Tablo 41. Hastaların HBA1C, LDL ve BMİ Değer Aralığı Dağılımı

	n / Ort. ± SS	% / Ortanca (min.-maks.)
HBA1C	5.92 ± 1.39	5.6 (4- 13.9)
HBA1C Aralığı		
< 7.5	252	89
≥ 7.5	31	11
LDL (mg/dl)	128.27 ± 39.46	125.5 (10- 251)
LDL Aralığı		
<160	178	80.5
≥ 160	43	19.5
BMİ (kg/m2)	28.76 ± 5.98	28 (14- 63)
BMİ Aralığı		
<25	66	23.1
≥25	220	76.9

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, min.: Minimum, maks.: Maksimum, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, BMİ: Vücut kitle indeksi

Hastaların CA-125 değeri ortalaması 3601.6 U/ml olup, %81,3'ünün CA-125 değeri 36 ve üzerinde elde edildi.

Tablo 42. CA-125 Değeri Ortalaması ve Aralığı Dağılımı

	n / Ort. ± SS	% / Ortanca (min.-maks.)
CA-125 (U/ml)	3601.63 ± 35588.86	344 (3.6- 614750)
CA125 Aralığı		
Normal (<36)	57	18.7
Yüksek (≥36)	248	81.3

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, min.: Minimum, maks.: Maksimum, CA 125: Kanseri antijeni 125

Hastaların tedaviye yanıt durumları incelendiğinde ise, %21,2’inde tam yanıt, %44,1’inde parsiyel yanıt, %14,4’ünde stabil hastalık ve %20,3’ünde progresif hastalık olduğu tespit edildi.

Tablo 43. Tedaviye Yanıt Dağılımları

	n	%
Tedavi Yanıt Durumu		
Tam Yanıt	65	21.2
Parsiyel Yanıt	135	44.1
Stabil Hastalık	44	14.4
Progresif Hastalık	62	20.3

Hastaların tedavi yanıt durumlarına göre ortalanca genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Tam yanıt görülen hastalarda ortalanca genel sağkalım süresi 68.8 ay ile en yüksek sağkalım süresi görülürken; parsiyel yanıt görülen hastaların ortalanca genel sağkalım süresi 36.5 ay, stabil hastalık görülen hastalarda 52.4 ve progresif hastalık görülen hastalarda ise 33.4 ay ile en düşük genel sağkalım süresi olduğu gözlemlendi ($p<0.001$).

Tablo 45. Hastaların Tedavi Yanıt Durumları ile Genel Sağkalım Durumları Arasındaki İlişki İçin Kaplan-Meier Analizi Sonuçları

	Ortalama (%95 GA)	Ortanca (%95 GA)	p
Tedavi Yanıt Durumu			
Tam Yanıt	95.68 (74.35 - 117.01)	68.87 (29.1 - 108.64) ^c	<0.001
Parsiyel Yanıt	44.11 (38.79 - 49.43)	36.5 (31.67 - 41.34) ^a	
Stabil Hastalık	52.41 (39.04 - 65.78)	53.83 (31.84 - 75.82) ^a	
Progresif Hastalık	33.49 (26.74 - 40.24)	29.9 (22.39 - 37.41) ^b	

GA: güven aralığı, a-c: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Tablo 46’de hastaların sağkalım durumu ile ilişki olan (tablo 44.) faktörlerin etkisi univariate ve multivariate cox regresyon modelleri ile incelendi.

Stabil hastalığı olan bireylerin ölüm riski, tam yanıt gösteren hastalara göre 2.1 kat daha fazla bulundu (HR=2.123, p = 0.006). Tedaviye parsiyel yanıt veren hastaların ölüm riski, tam yanıt veren hastalara göre 2.7 kat daha fazla saptandı (HR=2.705, p <0.001). Hastalığı progresyon gösteren hastaların ölüm riski, tam yanıt gösteren hastalara göre yaklaşık 3.9 kat daha fazla saptandı (HR=3.896, p <0.001). Bu, en olumsuz prognoza işaret etmektedir (p <0.001). Multivariate analizde diğer faktörler kontrol edildiğinde progresif hastalığın ölüm riskini yaklaşık 4.2 kat artırdığı gösterildi ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu doğrulandı (HR 4.208, p = 0.001). Ek olarak multivariate analizde diğer faktörler kontrol edildiğinde parsiyel yanıt hastalığın ölüm riskini yaklaşık 2.5 kat artırdığı gösterildi ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu doğrulandı (HR 2.547, p = 0.006). Bu bulgular, tam yanıt veren hastaların en iyi sağkalıma sahip olduğunu; progresif hastalık olanların ise en kötü prognoza sahip olduğunu gösterdi. Bu sonuç, progresif hastalık tespitinin tedavi ve takip stratejilerinde kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Tablo 46. Hastaların Tedavi Yanıt Durumlarının Sağkalım Üzerine Etkisinin Univariate ve Multivariate Cox Regresyon Modelleri ile İncelenmesi

	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Tedavi Yanıt Durumu				
(Referans: Tam Yanıt)				
Parsiyel Yanıt	2.705 (1.788 - 4.092)	<0.001	2.547 (1.301 - 4.985)	0.006
Stabil Hastalık	2.123 (1.238 - 3.639)	0.006	1.947 (0.827 - 4.585)	0.127
Progresif Hastalık	3.896 (2.422 - 6.268)	<0.001	4.208 (1.858 - 9.53)	0.001

HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı

Hastaların metformin kullanımına göre tedaviye verdikleri yanıtların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.001$). Metformin kullanmayan hastalarda tam yanıt görülenlerin oranı %17,3 iken, kullanan hastalarda tam yanıt görülenlerin oranı %34,8 olarak tespit edildi ($p=0.001$). Metformin kullanmayan hastalarda parsiyel yanıt görülenlerin oranı %47,3, stabil hastalık görülenlerin oranı %16,8 iken, metformin kullanan hastalarda parsiyel yanıt görülenlerin oranı %33,3, stabil hastalık görülenlerin oranı %5,8 olarak elde edildi ($p=0.001$).

Tablo 47. Metformin Kullanımına Göre Tedavi Yanıt Durumu Özelliklerin İncelenmesi

	Metformin Kullanımı		p
	Yok (n=240)	Var (n=69)	
Tedavi Yanıt Durumu			
Tam Yanıt	41 (17.3) ^a	24 (34.8) ^b	0.001^x
Parsiyel Yanıt	112 (47.3) ^a	23 (33.3) ^b	
Stabil Hastalık	40 (16.9) ^a	4 (5.8) ^b	
Progresif Hastalık	44 (18.6) ^a	18 (26.1) ^a	

x: Pearson ki-kare testi, a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Hastaların statin kullanımına göre tedaviye verdikleri yanıtların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.467$). Fakat numerik bir fark olarak statin kullanmayan hastalarda tam yanıt görülenlerin oranı %19 iken, kullanan hastalarda tam yanıt görülenlerin oranı %25,7 olarak elde edildi.

Tablo 48. Statin Kullanımına Göre Tedavi Yanıtının İncelenmesi

	Statin Kullanımı		p
	Yok (n=208)	Var (n=101)	
Tedavi Yanıt Durumu			
Tam Yanıt	39 (19)	26 (25.7)	0.467 ^x
Parsiyel Yanıt	95 (46.3)	40 (39.6)	
Stabil Hastalık	31 (15.1)	13 (12.9)	
Progresif Hastalık	40 (19.5)	22 (21.8)	

x: Pearson ki-kare testi

5. TARTIŞMA

Over kanseri en mortal seyreden jinekolojik kanserlerden biridir. Çoğunlukla ileri evrede tanı konulması nedeniyle kötü prognoza sahiptir. Hastalığın prognozunu etkileyen birçok faktör tanımlanmış olsa da metabolik bozuklukların over kanseri üzerindeki etkisi son yıllarda giderek daha fazla araştırılmaktadır. Diyabetes mellitus, insülin direnci ve hiperinsülinemi ile karakterize kronik bir metabolik hastalıktır. Yapılan çalışmalarda, diyabetes mellitusta görülen hipergliseminin tümör nekroz faktörü- α , interlökin-1 β ve interlökin-6 gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açtığı; bunun da tümör hücreleri için elverişli bir mikroçevre oluşturarak hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir (47,48).

Diyabetes mellitus tedavisinde önemli bir yeri olan metformin, AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) aktive ederek memeli rapamisin hedefi (mTOR) inhibisyonuna yol açar ve tümör hücresi apoptozunu artırarak kanser karşıtı etkiler gösterir (44). Son birkaç yılda, çeşitli çalışmalar statin ilaçlarının da kanser karşıtı özelliklere sahip olabileceğini öne sürmüştür (49). Öncelikle kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil korunması için reçete edilen statinler, mevalonat yolunu aktive eden bir enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe eder (50). Over kanseri de dahil olmak üzere bazı tümörlerde HMG-CoA redüktaz gen ekspresyonunun anormal şekilde arttığı gösterilmiştir (51). Bu nedenle statinlerin antiproliferatif ve apoptotik etkilerinin bu tümörlerde daha belirgin olabileceği düşünülmektedir (52,53). Bizde, ileri evre over kanseri hastalarında metformin ve statin kullanımının tedavi yanıtı ve prognoz üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Akhavan ve ark.'larının 2018'de yaptığı over kanseri tanımlı diyabetes mellitusu olan hastaların ortalama genel sağkalım süreleri, diyabeti olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha kısa bulunmuştur. Diyabetes mellitusu olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 27,9 ay (%95 GA: 23,63–32,30) iken, diyabeti olmayan hastalarda 41,01 ay (%95 GA: 38,84–43,17) olarak hesaplanmıştır ($p < 0,001$) (54). Shah ve ark.'larının 2014' de yaptığı çalışmada ise over kanseri olan diyabetli hastaların ortalama genel sağkalım süresi 26,1 ay iken, diyabeti olmayan hastalarda bu

süre 42,2 ay olarak belirlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$) (55). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların diyabetes mellitus durumlarına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p<0.001$). Over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 35.6 ay (%95 GA: 29,66 – 41,68) iken, diyabetes mellitus tanısı almayan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 40.7 ay (%95 GA: 35,86 – 45,54) olarak elde edildi ($p<0.001$).

Akhavan ve ark.'larının 2018'de yaptığı çalışmada over kanseri tanısı olan diyabetes mellitus hastalarında progresyonsuz sağkalım anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur. Diyabetli hastalarda ortalama progresyonsuz sağkalım 14.10 ay (%95 GA: 11,76–16,44) iken, diyabeti olmayan hastalarda 28.83 ay (%95 GA: 26,13–31,54) olarak saptanmıştır ($p<0,001$) (54). Shah ve ark.'larının 2014' de yaptığı çalışmada ise over kanseri hastalarında diyabetes mellitusu olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım 10.3 ay olarak saptanırken, diyabeti olmayan grupta bu süre 16.3 ay bulunmuştur ($p=0,024$) (55). Bizim çalışmamızda ise hastaların diyabetes mellitus durumlarına göre ortalama progresyon süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.011$). Over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 25.3 ay (%95 GA:12.33-38.41) diyabetes mellitus tanısı almayan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi 39.0 ay (%95 GA: 29.98- 48.08) olarak elde edildi ($p=0.011$). Bu bulgular literatür ile benzer sonuçlanmıştır.

Akhavan ve ark.'larının 2018'de yaptığı çalışmada ek olarak over kanseri hastalarında diyabeti olan hastaların ölüm riski, diyabeti olmayanlara göre yaklaşık 4.8 kat daha yüksek bulunmuştur (HR= 4,76, %95 GA: 2,99–7,59; $p<0,001$) (54). Çalışmamızda over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların diyabeti olmayan hastalara göre ölüm riski yaklaşık 1.4 kat daha fazla olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (HR=1.38, %95 GA: 0.99- 1.92; $p=0.055$). Bu bulgu, diyabetes mellitus tanısını kanser tanısından önce alması durumunda, literatür ile benzer şekilde sağkalımın olumsuz etkilenme eğilimi gösterdiğini ancak istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmadığını ortaya koymaktadır.

Akhavan ve ark.'larının yaptığı çalışmada over kanseri hastalarında diyabetes mellitus tanısı alan hastaların diyabetes mellitus tanısı almayan hastalara göre progresyon olasılığı yaklaşık 5,7 kat daha fazladır (HR=5,69, %95 GA: 3,05–10,61; $p<0,001$) (54). Shah ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise over kanseri tanısı olup diyabetes mellitus tanısı alan hastaların diyabetes mellitus tanısı almayan hastalara göre progresyon olasılığı yaklaşık 1.4 kat daha fazladır (HR=1,44, %95 GA:1,05-1,98; $p=0,15$) (55). Çalışmamızda ise over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastaların diyabetes mellitus tanısı almayan hastalara göre progresyon olasılığı 1.6 kat daha fazladır (HR=1.672, GA=1.16- 2.40; $p=0.006$). Çalışmamızdaki sonuçlar, Shah ve arkadaşlarının bulgularıyla uyumlu olarak, diyabetes mellitusun over kanseri progresyon riskini artırdığını göstermektedir. Akhavan ve arkadaşlarının daha yüksek risk oranı ise, çalışma farklılıkları veya hasta popülasyonundaki çeşitlilikten kaynaklanabilir. Bu sonuçlar, diyabetes mellitus varlığının hem progresyonsuz sağkalımı hem de genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyen bir prognostik faktör olabileceğini göstermektedir.

Wang ve ark.'larının Ocak 2025'te 1.020 yeni tanı almış over kanseri hastasında yaptığı çalışmada, hiperlipidemisi olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım ve ortanca genel sağkalım süreleri hiperlipidemisi olmayanlara göre anlamlı şekilde daha kısa bulunmuştur. Ortanca progresyonsuz sağkalım, hiperlipidemi olanlarda 17 ay, olmayanlarda 57 ay; ortanca genel sağkalım ise hiperlipidemi olanlarda 40 ay, olmayanlarda 119 ay olarak saptanmıştır ($p <0,001$) (56). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında hiperlipidemi, bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 31 ay, hiperlipidemi tanısı almayanların ise 34.6 ay olarak hesaplandı fakat bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.248$). Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastaların ortanca genel sağkalım süresi 38.6 ay, hiperlipidemi tanısı almayan hastaların ise 39.6 ay olarak elde edildi ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Ancak, çalışmamızda ortanca progresyonsuz sağkalım süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaması, hiperlipidemi ve statin kullanımının prognoz üzerindeki etkilerinin daha karmaşık ve çok faktörlü olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, hiperlipidemi ve lipid metabolizmasının over kanseri biyolojisindeki rolünü daha iyi

anlamak için daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Wang ve ark.'larının Ocak 2025'te yaptığı over kanseri hastalarında hiperlipidemi ve statin kullanımının sağkalım üzerindeki etkisini incelediği çalışmada, ileri evre epitelyal over kanserli hastalarda (FIGO evre III-IV), ölüm riski tanı öncesi hiperlipidemisi olan hastalarda olmayanlara kıyasla yaklaşık 2,1 kat daha fazla bulunmuştur (HR = 2,11; %95 GA 1,70-2,63; $p < 0,001$) (56). Richards ve ark.'larının Ocak 2025'te yaptığı çalışmada over kanseri hastalarında hiperlipidemi tanısı olanlarda, olmayanlara kıyasla ölüm riski yaklaşık 1,1 kat daha fazla bulunmuştur (HR:1,16; %95 GA, 0,92-1,45; $p = 0.014$). Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (57). Bizim çalışmamızda da Richards ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemisi olan hastalarda olmayanlara kıyasla ölüm riski yaklaşık 1,1 kat daha fazla bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HR=1.11, %95 GA: 0.81–1.53; $p = 0.486$).

Romero ve ark.'larının 2013 yılında yaptığı çalışmada metformin kullanan diyabetik hastalarda ortalama genel sağ kalım oranı süresi 138 ay (%95 GA: 31,1-tahmin edilemez) iken diyabeti olmayan hastalarda 42 ay (%95 GA: 35,1-49,6) ve metformin kullanmayan diyabetik hastalarda ise 35 ay (%95 GA: 24,6-54,3) olarak saptanmıştır ($p = 0,03$) (8). Wang ve ark.'larının 2017'de yaptığı başka bir çalışmada ise over kanseri hastalarında metformin kullananların ortalama genel sağkalım süresi 52.1 ay iken, diyabeti olmayan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 34.2 ay olarak gözlemlendi ($p = 0.007$) (58). Ayrıca, Güney Kore'den elde edilen bir ulusal kohort çalışmasında, over kanseri hastalarının %22,5'ine diyabetes mellitus tanısı konulmuş ve uygun kohortun %11,7'si metformin kullanmıştır. Over kanseri hastaları arasında metformin kullananlar ile kullanmayanlar arasında tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında bir fark gözlenmemiştir. Ancak, hastaların metformin kullanım süresine göre analizi, uzun süreli kullanımının (≥ 720 gün) bağımsız bir prognostik faktör olarak genel sağkalımı olumlu etkilediği saptanmıştır (HR=0,193; %95 GA: 0,070–0,528; $p = 0,001$) (59). Çalışmamızda literatür ile benzer şekilde hastaların metformin kullanımı durumlarına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p < 0.001$). Over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı olan hastaların 120 ay (%95 GA: 83.4-156.5) ile en yüksek genel sağkalım

süresine, diyabeti olmayan hastaların ortalama genel sağkalım süresi 48.6 ay (%95 GA: 43.66- 53.46), over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı olan hastaların ise ortalama genel sağkalım süresi 35.8 ay (%95 GA: 27.06- 44.66) ile en düşük ve genel sağkalım süresine sahip olduğu bulundu ($p<0.001$). Bu bulgular literatür ile benzer sonuçlar göstermektedir.

Romero ve ark.'larının 2013 yılında yaptığı çalışmada 341 over kanseri hastasının 297'si diyabetes mellitus tanısı almayan, 28'i metformin almayan diyabetes mellitus hastaları ve 16'sı metformin kullanan diyabetik mellitus hastalarıydı. Metformin kullanan diyabetli hastalarda beş yıllık progresyonsuz sağ kalım süresi 72 ay (%95 GA: 13,3- tahmin edilemez) iken, diyabeti olmayan hastalarda bu süre 16 ay (%95 GA: 13,9-19,5) olarak saptanmıştır ($p= 0,03$) (8). Bizim çalışmamızda hastaların metformin kullanımı durumlarına göre ortanca progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.002$). Over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı olan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 47.3 ay (%95 GA: 36.13- 58.61) iken, diyabeti olmayan hastaların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 38.6 ay (%95 GA: 31.42- 45.78) olarak elde edildi ($p=0.002$). Bu sonuçlar, metforminin over kanseri hastalarında hastalık progresyonunu geciktirebileceğine dair literatürdeki bulguları desteklemektedir. Metformin kullanımının over kanseri hastalarında klinik olarak anlamlı bir fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Kaur ve ark.'larının 2024 yılında Kanada'da yaptığı, 4.951 over kanseri hastasını içeren çalışmada, metforminin over kanseri tanısı sonrası yeni kullanımının ölüm riskini %44 ($HR = 0,56$; %95 GA 0,35–0,88) oranında azalttığı bildirilmiştir (60). Ting-Ting Gong ve ark.'larının 2019 yılında yaptığı çalışmada over kanseri tanısı sonrası metformin alan diyabet hastalarında, diyabeti olmayan hastalara göre ölüm riskinin %49 oranında azaldığı bulunmuştur ($HR=0,51$, %95 GA=0,28-0,95, $p=0,149$) (61). Romero ve ark.'larının 2013 yılında yaptığı başka bir çalışmada over kanseri hastalarında metformin alan diyabet hastaları metformin almayan diyabet hastalarıyla karşılaştırıldığında, metformin grubunda ölüm riski %57 azaldığı bulunmuştur ($HR=0,43$; %95 GA: 0,16-1,19), ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı saptanmadığı görülmüştür (8). Guo ve ark.'larının 2022 yılında yaptığı meta-analiz verilerine göre, metformin kullanımının over kanseri hastalarında kullanmayanlara

göre ölüm riskinde %28'lik anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (HR=0,72; %95 GA: 0,55–0,93; p=0,01) (62). Bizim çalışmamızda ise over kanseri tanısı sonrası metformin alan diyabet hastalarında, diyabeti olmayan hastalara göre ölüm riskinin %73,8 oranında azaldığını bulduk (HR=0.262, %95 GA:0.12- 0.53; p<0.001) bu da sağkalımı anlamlı şekilde artırdığını gösterdi. Over kanseri tanısı öncesi metformin kullanan hastaların ölüm riski, diyabeti olmayan hastalara göre %50,1 daha yüksek bulundu. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı (HR = 1.501, p = 0.024). Fakat multivariate analizde tanı öncesi metformin kullanımının ölüm riski üzerindeki etkisi anlamlı değildi (HR = 1.298, p = 0.432). Bu veriler, over kanseri tanısı sonrası dönemde metformin kullanımının maligniteye bağlı sağkalımı anlamlı şekilde artırabileceğini düşündürdü. Multivariate analizde anlamlılığını koruması, bu etkinin diğer klinik ve demografik değişkenlerden bağımsız olduğunu gösterdi. Buna karşın, over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı, univariate analizde anlamlı olsa da, multivariate analizde bu etkisini kaybetti. Bu durum, over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımının sağkalım üzerindeki etkisinin, diğer etkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürdü. Bu bulguların literatür ile benzer olduğu görüldü. Hem meta-analiz hem de mevcut bulgularımız, metforminin over kanseri hastalarında sağkalımı iyileştirebilecek potansiyele sahip olduğunu ortaya koymakta ve bu ilacın onkolojik tedavi sürecindeki olası yeri konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda metformin kullanan over kanserli hastalarda (n=24) tedaviye tam yanıt verenlerinin oranı %34,8, kullanmayan grupta (n=41) ise %17,3 olarak saptanması ve bu iki grup arasındaki farkın p = 0,001 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunması, literatürdeki bazı güncel çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Zhu ve ark.'larının 2024 tarihli derlemesinde, metformin ile kombinasyon tedavisi uygulanan kanser hastalarında tam yanıt oranlarının anlamlı biçimde artırıldığı bildirilmiştir (63). Bu bağlamda, elde ettiğimiz sonuçlar, metformin kullanımının tümör duyarlılığını artırabileceği hipotezini destekleyici niteliktedir; ancak bu etkinin büyüklüğünü, klinik önemini ve hangi hasta alt gruplarında geçerli olduğunu netleştirmek için prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Elmore ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında 126 ileri evre (III-IV) epitelyal over kanserli hastada ortanca genel

sağkalım statin kullanıcılarında 62 ay, kullanmayanlarda 46 ay olarak saptanmıştır ($p=0,04$). Çok değişkenli analizde statin kullanımı bağımsız bir pozitif prognostik faktör olarak tanımlanmıştır (13). Buna karşın Nittiwatthanawit ve ark. tarafından gerçekleştirilen Mart 2025'deki daha geniş hasta serisini ($n=477$) içeren epitelyal over kanseri vakalarında statinin sağkalım sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmada, beş yıllık genel sağkalım oranları da karşılaştırıldığında, statin kullanan grupta %50,8, statin kullanmayan grupta ise %55,3 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p=0,590$) (64). Bizim çalışmamızda ise literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde hastaların statin kullanım durumlarına göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$). Over kanseri tanısı sonrası statin kullanan hastalarda ortalama genel sağkalım 73,3 ay iken, statin kullanmayanlarda 39,8 ay olarak bulundu ($p<0,001$).

Elmore ve ark. tarafından yapılan çalışmada, statin kullanmayanlarda ortalama progresyonsuz sağkalım 16 ay iken kullananlarda 24 ay olarak bulunmuş ($p=0,007$) (13). Nittiwatthanawit ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise beş yıllık progresyonsuz sağkalım oranları değerlendirildiğinde, statin kullanıcılarında %45,1, statin kullanmayanlarda ise %56,1 olarak bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmamıştır ($p=0,295$) (64). Buna karşın, bizim çalışmamızda over kanseri hastalarında statin kullanmayanlarda progresyonsuz sağkalım 34,6 ay iken tanı sonrası statin kullananlarda 49,3 ay olarak numerik fark bulundu ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,250$). Bu sonuçlar, Elmore ve arkadaşlarının statin kullanımını bağımsız pozitif prognostik faktör olarak tanımladığı çalışmayla uyumlu iken; daha geniş bir hasta grubunu içeren ve anlamlı fark saptamayan Nittiwatthanawit ve arkadaşlarının çalışmasından farklılık göstermektedir. Bulgularımız, statinlerin over kanseri prognozu üzerindeki potansiyel olumlu etkilerini desteklemekte ve bu ilişkinin daha büyük ve kontrollü çalışmalarla netleştirilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Couttenier ve ark.'larının 2017'de yaptığı 5.416 over kanseri hastasını içeren çalışmada over kanseri tanısı sonrası statin kullanan hastalarda ($n=1.255$) ölüm riskinde %19 azalma bildirilmiştir (aHR = 0,81, %95 GA 0,72-0,90, $p<0,001$) (65). Harding ve ark.'larının yaptığı 2019 yılındaki çalışmada over kanseri olan 2.195

kadından 489'u, tanıdan sonraki ilk yıl içinde statin kullanmıştır. Statin kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında kullananlarda ölüm riskinde %26 azalma bildirmiştir (HR=0,74; %95 GA 0,61–0,91) (66). Hanley ve ark.'larının yaptığı 2022 yılındaki Kanada ve Britanya Kolombiyası'ndaki popülasyona dayalı bir kohort çalışmasında over kanseri olan 4.207 hastada statinlerin tanı sonrası kullanımının kullanmayan hastalara göre ölüm riskini %24 azalttığı gösterilmiştir (HR=0,76, %95 GA:0,64-0,89) (67). Feng ve ark.'larının 2021 yılında yaptığı diğer bir çalışmada da over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı kullanmayan hastalara göre ölüm riskini %13 azalttığı gösterilmiştir (HR=0,87; %95 GA:0,81–0,94) (68). Nittiwatthanawit ve ark. tarafından yapılan çalışmada diğer yapılan çalışmalardan farklı olarak over kanseri hastalarında statin kullanmayanlarda kullananlara göre ölüm riskinde %16 azalma saptanmıştır (HR=0,84, 95% GA:0,56–1,27) fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (64). Bizim çalışmamızda ise over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı, kullanmayan hastalara göre ölüm riskini %67,6 oranında azalttığı bulundu (HR=0,324; %95 GA:0,14–0,60; $p<0,001$), ancak over kanseri tanısı öncesi statin kullanımının genel sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.296$). Tüm bu veriler, özellikle tanı sonrası başlanan statin tedavisinin over kanseri sağkalımı üzerine olumlu etkiler gösterebileceğini desteklemektedir; ancak progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkinin tutarsız olması ve farklı kohortlarda etki büyüklüklerinin değişkenlik göstermesi, sonuçların hasta grupları, statin türü, kullanım süresi ve eşlik eden tedavilere göre heterojenlik gösterebileceğini düşündürmektedir.

Over kanseri hastalarında en yüksek insidans 55-64 yaş aralığında görülmektedir ve tanı ortanca yaşı 63 olarak saptanmıştır. Yaşın ilerlemesi over kanserinin görülme oranını artırmaktadır (1). Çalışmamıza dahil edilen hastaların minimum yaşı 22, maksimum yaş ise 90 olup tanı anı yaş ortalaması 60.42 (± 12.3)'tir. Dinca ve ark.'larının ileri evre epitelyal over kanseri tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada ortalama yaş 62.4 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamız ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır (69).

Over kanseri birçok histolojik alt türleri olan heterojen bir kanser tipidir (70). En sık görülen alt tip epitelyal over kanseri olup histopatolojik, moleküler ve genetik özelliklere göre beş ana alt grupta sınıflanmaktadır. Bunlar görülme sıklığına göre

sırasıyla yüksek dereceli seröz karsinom (%72), düşük dereceli seröz karsinom (<%10), endometrioid karsinom (%10), berrak hücreli karsinom (%5), müsinöz karsinom (%3) olarak sıralanmaktadır (21). Çalışmamızda ise hastaların tanı anında patolojik özelliklerine bakıldığında ise 229 (%77,6) hasta ile seröz karsinom en fazla görülen tip iken azalan sırayla 15 (%5,1) hasta ile endometrioid karsinom, 6 (%3,8) hasta ile müsinöz karsinom, 4 (%1,4) hasta ile berrak hücreli karsinom olarak görüldü. Epitelyal over kanseri histolojik dağılımı literatür ile benzer bulunmuştur.

Over kanserli hastalarda literatürde yapılmış çalışmalarda birçok ek hastalık olabildiği izlenmiştir. Minlikeeva ve ark.'nın 2017 yılında yaptıkları çalışmada over kanseri hastalarında hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp hastalığı prevalansı sırasıyla %25,9, %8,3 ve %3,9 olarak bulunmuş (71). Çalışmamızda yer alan hastaların komorbiditelerine bakıldığında ise 187'sinde (%60,5) hipertansiyon, 83'ünde (%26,9) diyabetes mellitus, 72'sinde (%23,3) kalp hastalığı sırayla en sık görülen üç ek hastalık olarak karşımıza çıktı. Tüm dünyada en sık görülen 2. hastalık olarak bilinen hipertansiyonun hastalarımızda en sık görülen komorbidite olması literatürle uyumlu bulundu.

Artmış Ca-125 seviyesi over kanser tanısında önemli bir laboratuvar belirteçidir (72). Flavia Morales-Vásquez ve ark.'nın 2016 yılında yapmış olduğu bir çalışmada FIGO evrelerinde I ila IV arasında evreye sahip olan seröz karsinom vakalarının %99'unda anormal Ca-125 seviyesi (>35 U/ml) tespit edilmiştir. Bu çalışmada seröz karsinomlu hastaların evrelerine göre tanı anında ortalama Ca-125 düzeylerine bakılmıştır. Tanı anında evre III olan hastalarda ortalama Ca-125 değeri 1255 U/ml, evre IV olan hastalarda ortalama Ca-125 değeri 2005 U/ml olarak hesaplanmıştır (73). Ying Feng ve ark.'nın 2022 yılında yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise epitelyal over kanseri olan 98 hastanın tanı anında evrelerine göre ortalama Ca-125 değerlerine bakılmıştır. Buna göre tanı anında evre III-IV olan hastaların tanı anı ortalama Ca-125 değeri 847.40 U/ml olarak hesaplanmıştır (74). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde evre III-IV olan hastaların tanı anı ortalama Ca-125 değeri 3601.63 U/ml olarak hesaplandı. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda anormal Ca-125 seviyesi (>35 U/ml) olan 248 hasta (%81,3) tespit edildi.

Over kanseri, tümör dokusunun periton sıvısı, lenf sistemi ve/veya daha nadiren hematojen yayılım ile uzak organlara metastaz yapması yoluyla yayılım gösterir (75). Roze ve ark.'nın 2020 yılında yapmış olduğu bir çalışmada epitelyal over tanısı alan 172 hastanın 89'unda (%51,7) nüks gelişmiştir. Nüks eden 89 hastanın 62'sinde (%69,6) intraperitoneal nüks ortaya çıkmıştır. Hematojen hastalık yayılımı 13 (%14,6) hastada tespit edilmiş olup en sık karaciğer, akciğerler ve dalakta görülmüştür (76). Çalışmamızda hastaların metastaz yerleri incelendiğinde; 91'inin (%29,6) lenf nodunda, 33'ünün (%10,7) karaciğerde, 29'unun (%9,4) akciğerde, 19'unun (%6,2) ince barsak-kolon bölgesinde, 8'inin (%2,6) dalakta geliştiği tespit edildi. Ayrıca hastaların 169'unda (%55) peritoneal karsinomatozis, 137'sinde (%9,7) asit, 30'unda (%9,7)'sinde plevral efüzyon ve 147'sinde (%47,7) ise asit veya plevral efüzyon varlığı gözlemlendi. Çalışmamız literatür ile kıyaslandığında lenf nodu metastazı ve/veya peritoneal karsinomatozis nüks oranının yüksekliği, hematojen yolla solid organlara nüks oranının diğer nüks bölgelerine oranla düşük olması yönüyle literatür ile uyumludur.

Çalışmamızdaki tüm bu bulgular, metformin ve statinlerin yalnızca metabolik hastalıkların yönetiminde değil, aynı zamanda ileri evre over kanseri tedavisinde de potansiyel terapötik katkılar sunabileceğini düşündürmektedir. Ancak, mevcut verilerin retrospektif olması ve sonuçları etkileyebilecek başka faktörlerin bulunma ihtimali göz önünde bulundurulduğunda, bu ilaçların onkolojik sonuçlar üzerindeki etkilerini daha net bir şekilde ortaya koymak için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekte yapılacak bu tür araştırmalar, over kanseri yönetiminde daha kişiselleştirilmiş ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesinin önünü açabilir. Bu bağlamda, metformin ve statinlerin bu alandaki potansiyel etkileri, sadece tedavi yaklaşımlarını yeniden şekillendirmekle kalmayıp, ileri evre over kanserli hastaların yaşam süresi ve kalitesini artırma yönünde de anlamlı katkılar sağlayabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Over kanseri tanısı öncesi diyabetes mellitus tanısı alan hastalarda ortalama genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri, diyabeti olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha kısa bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,011$).
2. Diyabetes mellitus varlığı, over kanseri progresyon riskini artıran bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirildi ($HR=1,672$; $p=0,006$).
3. Literatür ile uyumlu olarak, diyabetes mellitus hem genel hem de progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkileyen bir faktör olarak öne çıktı.
4. Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastaların ortalama genel sağkalımı hiperlipidemi tanısı almayanlara göre anlamlı şekilde daha kısa bulundu (38,6 ay /39,6 ay, $p<0,001$) fakat tanı öncesi hiperlipidemi durumunun ölüm riski üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($HR=1,11$, $p=0,486$).
5. Over kanseri tanısı öncesi hiperlipidemi tanısı alan hastalarda ortalama progresyon süresi 31 ay, almayanlarda 34,6 ay olarak saptanmış olup, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,248$). Bu durum, hiperlipidemi varlığının prognoz üzerindeki etkisinin multifaktöriyel ve kompleks olduğunu düşündürdü.
6. Over kanseri tanısı sonrası metformin kullanımı, ortalama genel sağkalımı anlamlı şekilde arttırdı ve ölüm riskinde %73,8 oranında azalma gösterdi ($HR=0,262$; $p<0,001$). Cox regresyon analizinde metformin kullanımı, sağkalımı olumlu etkileyen bağımsız bir değişken olarak tespit edildi.
7. Over kanseri tanısı sonrası metformin alan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalımı da diyabeti olmayan hastalara göre anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0,002$).
8. Over kanseri tanısı öncesi metformin kullanımı, multivariate analizde sağkalım üzerinde anlamlı bir etki göstermedi, bu durum ilacın onkolojik faydasının tanı sonrası kullanım ile ilişkili olabileceğini düşündürdü.
9. Metformin kullanan over kanserli hastalarda kanser tedavisine tam yanıt verenlerin oranı metformin kullanmayanlara göre anlamlı şekilde artmış olup, bu bulgu ilacın tümör duyarlılığını artırma potansiyeli olabileceğini destekledi (%34,8 / %17,3, $p=0,001$).

10. Over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı kullanmayanlara göre genel sağkalımı anlamlı şekilde artırdı (73,3 ay / 39,8 ay, $p<0,001$) ve ölüm riskini %67,6 oranında azalttı (HR=0,324; $p<0,001$).
11. Over kanseri tanısı sonrası statin kullanımı olanların ortalama progresyon süresi 49.3 ay, statin kullanımı olmayanların 34.6 ay olarak numerik fark saptanmasına karşın progresyonsuz sağkalım açısından statin kullanımına bağlı anlamlı fark saptanmadı ($p=0,250$), literatürdeki heterojen bulgularla uyumlu olarak, etkilerin hasta grupları ve kullanım sürelerine bağlı olarak değişebileceği düşünüldü.
12. Over kanseri tanısı öncesi statin kullanımının genel sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
13. Over kanseri tanı yaşı ortalama 60,42 yıl olup, en sık 55–64 yaş aralığında görüldü.
14. Epitelyal over kanseri en yaygın histolojik tip olarak seröz karsinom şeklinde karşımıza çıktı (%77,6).
15. Hastaların %60,5’inde hipertansiyon, %26,9’unda diyabetes mellitus ve %23,3’ünde kalp hastalığı mevcut olup, ek hastalıkların dağılımı literatürle uyumlu bulundu.
16. Hastaların %76,9’unun VKİ $\geq$ 25 olarak izlendi ve Ca-125 seviyesi çoğunlukla (>35 U/ml) yüksek bulundu (%81,3).
17. Nüks ve metastazlar en sık lenf nodu ve peritoneal karsinomatozis yoluyla görüldü (%29,6 ve %55).
18. Solid organ metastazı (karaciğer, akciğer, dalak) daha az görülmekte olup literatürle uyumlu bulundu.
19. Metformin ve statinlerin yalnızca metabolik hastalık yönetiminde değil, aynı zamanda ileri evre over kanseri tedavisinde de sağkalım ve progresyon üzerindeki olumlu etkileri desteklendi.
20. Retrospektif veri ve heterojen hasta grupları göz önünde bulundurulduğunda, bu ilaçların onkolojik etkinliğini kesinleştirmek için prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
21. Metformin ve statinlerin, over kanseri yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerini geliştirmeye katkı sağlayabileceği ve hastaların yaşam süresi ile kalitesini artırma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

7. KAYNAKÇA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* Ocak 2021;71(1):7-33.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* Şubat 2017;14(1):9-32.
3. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* Kasım 1981;68(5):1331-7.
4. Monavarian M, Elhaw AT, Tang PW, Javed Z, Shonibare Z, Scalise CB, vd. Emerging perspectives on growth factor metabolic relationships in the ovarian cancer ascites environment. *Semin Cancer Biol.* Kasım 2022;86(Pt 2):709-19.
5. Nieman KM, Kenny HA, Penicka C V, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, vd. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 30 Ekim 2011;17(11):1498-503.
6. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* Aralık 2008;8(12):915-28.
7. Chowdhury TA. Diabetes and cancer. *QJM.* Aralık 2010;103(12):905-15.
8. Romero IL, McCormick A, McEwen KA, Park S, Karrison T, Yamada SD, vd. Relationship of type II diabetes and metformin use to ovarian cancer progression, survival, and chemosensitivity. *Obstetrics and gynecology.* Ocak 2012;119(1):61-7.
9. Matusiewicz L, Meissner J, Toporkiewicz M, Sikorski AF. The effect of statins on cancer cells--review. *Tumour Biol.* Temmuz 2015;36(7):4889-904.
10. Landman GWD, Kleefstra N, van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans ROB, Bilo HJG. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* Şubat 2010;33(2):322-6.
11. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP, Morris JS, Hoffman SC, Comstock GW. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 03 Ocak 1996;88(1):32-7.

12. Lavie O, Pinchev M, Rennert HS, Segev Y, Rennert G. The effect of statins on risk and survival of gynecological malignancies. *Gynecol Oncol.* Eylül 2013;130(3):615-9.
13. Elmore RG, Ioffe Y, Scoles DR, Karlan BY, Li AJ. Impact of statin therapy on survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Ekim 2008;111(1):102-5.
14. Vogel TJ, Goodman MT, Li AJ, Jeon CY. Statin treatment is associated with survival in a nationally representative population of elderly women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Ağustos 2017;146(2):340-5.
15. International Agency for Research on Cancer; World Health Organization. 2024 Nis.
16. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. 2023 Nis.
17. Bethesda M. SEER Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. . 2025.
18. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and gynecology.* Ekim 1996;88(4 Pt 1):554-9.
19. Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK, Boston B, Burger RA, Chen LM, vd. Epithelial ovarian cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* Ocak 2011;9(1):82-113.
20. Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med.* Eylül 1987;111(9):794-5.
21. Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, Lekkala MR. Epithelial Ovarian Cancer. 2025.
22. Laura Adhikari MD, Lewis A. Hassell MD. Ovary General WHO (2020) classification. 24 Şubat 2024;
23. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, vd. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol.* Eylül 2008;110(3):374-82.

24. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. Ekim 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85.
25. Temkin SM, Miller EA, Samimi G, Berg CD, Pinsky P, Minasian L. Outcomes from ovarian cancer screening in the PLCO trial: Histologic heterogeneity impacts detection, overdiagnosis and survival. *Eur J Cancer*. Aralık 2017;87:182-8.
26. DiSaia PJ, Creasman WT, Mannel RS. *Clinical Gynecologic Oncology*. 9th ed. New York: Else vier; 2017.
27. Brennan DJ, Moran BJ. Time to Evolve Terminology from “Debulking” to Cytoreductive Surgery (CRS) in Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. Ekim 2021;28(11):5805-7.
28. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, vd. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*. 12 Nisan 1990;322(15):1021-7.
29. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, vd. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Eylül 2006;102(3):432-9.
30. Timmermans M, van der Aa MA, Lalisang RI, Witteveen PO, Van de Vijver KK, Kruitwagen RF, vd. Interval between debulking surgery and adjuvant chemotherapy is associated with overall survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Eylül 2018;150(3):446-50.
31. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 23 Mart 2019;393(10177):1240-53.
32. Wiltshaw E, Kroner T. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) (NSC-119875) in advanced adenocarcinoma of the ovary. *Cancer Treat Rep*. Ocak 1976;60(1):55-60.

33. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, Alberts D, Avall-Lundqvist E, Brady M, vd. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Mayıs 2011;21(4):771-5.
34. Urpilainen E, Puistola U, Boussios S, Karihtala P. Metformin and ovarian cancer: the evidence. *Ann Transl Med*. Aralık 2020;8(24):1711.
35. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 01 Eylül 1999;91(17):1459-67.
36. Long J, Zhang CJ, Zhu N, Du K, Yin YF, Tan X, vd. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development. *Am J Cancer Res*. 2018;8(5):778-91.
37. Sciacovelli M, Gaude E, Hilvo M, Frezza C. The metabolic alterations of cancer cells. *Methods Enzymol*. 2014;542:1-23.
38. Neagu M, Constantin C, Popescu ID, Zipeto D, Tzanakakis G, Nikitovic D, vd. Inflammation and Metabolism in Cancer Cell-Mitochondria Key Player. *Front Oncol*. 2019;9:348.
39. Rasmussen CB, Kjaer SK, Albieri V, Bandera E V, Doherty JA, Høgdall E, vd. Pelvic Inflammatory Disease and the Risk of Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumors: A Pooled Analysis of 13 Case-Control Studies. *Am J Epidemiol*. 01 Ocak 2017;185(1):8-20.
40. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M, Kazazis C. Statins and cancer. *Anticancer Agents Med Chem*. Haziran 2014;14(5):706-12.
41. Niemi RJ, Braicu EI, Kulbe H, Koistinen KM, Sehouli J, Puistola U, vd. Ovarian tumours of different histologic type and clinical stage induce similar changes in lipid metabolism. *Br J Cancer*. Ekim 2018;119(7):847-54.
42. Shi J, Liu B, Wang H, Zhang T, Yang L. Association of metformin use with ovarian cancer incidence and prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. Ocak 2019;29(1):140-6.
43. Demierre MF, Higgins PDR, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer*. Aralık 2005;5(12):930-42.

44. Almeida-Nunes DL, Silvestre R, Dinis-Oliveira RJ, Ricardo S. Enhancing Immunotherapy in Ovarian Cancer: The Emerging Role of Metformin and Statins. *Int J Mol Sci.* 25 Aralık 2023;25(1):323.
45. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc.* Haziran 1967;62(318):399-402.
46. SHAPIRO SS, WILK MB. An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika.* 01 Aralık 1965;52(3-4):591-611.
47. Gupta S, Gambhir JK, Kalra O, Gautam A, Shukla K, Mehndiratta M, vd. Association of biomarkers of inflammation and oxidative stress with the risk of chronic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus in North Indian population. *J Diabetes Complications.* Kasım 2013;27(6):548-52.
48. Chang SC, Yang WCV. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit Rev Oncol Hematol.* Aralık 2016;108:146-53.
49. Majidi A, Na R, Jordan SJ, De Fazio A, Webb PM. Statin use and survival following a diagnosis of ovarian cancer: A prospective observational study. *Int J Cancer.* 20 Nisan 2021;148(7):1608-15.
50. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med.* Ocak 2008;14(1):37-44.
51. Göbel A, Breining D, Rauner M, Hofbauer LC, Rachner TD. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase mediates statin resistance in breast cancer cells. *Cell Death Dis.* 28 Ocak 2019;10(2):91.
52. Gazerro P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, vd. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev.* Ocak 2012;64(1):102-46.
53. Kato S, Smalley S, Sadarangani A, Chen-Lin K, Oliva B, Brañes J, vd. Lipophilic but not hydrophilic statins selectively induce cell death in gynaecological cancers expressing high levels of HMGCoA reductase. *J Cell Mol Med.* Mayıs 2010;14(5):1180-93.

54. Akhavan S, Ghahghaei-Nezamabadi A, Modaresgilani M, Mousavi AS, Sepidarkish M, Tehranian A, vd. Impact of diabetes mellitus on epithelial ovarian cancer survival. *BMC Cancer*. 12 Aralık 2018;18(1):1246.
55. Shah MM, Erickson BK, Matin T, McGwin G, Martin JY, Daily LB, vd. Diabetes mellitus and ovarian cancer: more complex than just increasing risk. *Gynecol Oncol*. Kasım 2014;135(2):273-7.
56. Wang S, Zhu J, Wu N, Wang N, Dang X, Zhao M, vd. Pre-treatment nutrition-related indicators and the prognosis of patients with newly diagnosed epithelial ovarian cancer: an ambispective cohort study. *Front Nutr*. 2025;12:1489934.
57. Richards AR, Johnson CE, Montalvo NR, Alberg AJ, Bandera E V, Bondy M, vd. Comorbid conditions and survival among Black women with ovarian cancer. *Cancer*. 01 Ocak 2025;131(1):e35694.
58. Wang SB, Lei KJ, Liu JP, Jia YM. Continuous use of metformin can improve survival in type 2 diabetic patients with ovarian cancer: A retrospective study. *Medicine*. Temmuz 2017;96(29):e7605.
59. Park JY, Lim MC, Baek MH, Park YH, Kim S. Impact of metformin on survival outcome in ovarian cancer: a nationwide population-based cohort study. *J Gynecol Oncol*. Temmuz 2021;32(4):e65.
60. Kaur P, Berchuck A, Chase A, Grout B, Deurloo CM, Pearce LC, vd. Metformin use and survival in people with ovarian cancer: A population-based cohort study from British Columbia, Canada. *Neoplasia*. Ekim 2024;56:101026.
61. Gong TT, Wu QJ, Lin B, Ruan SK, Kushima M, Takimoto M. Observational Studies on the Association Between Post-diagnostic Metformin Use and Survival in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2019;9:458.
62. Guo M, Shang X, Guo D. Metformin Use and Mortality in Women with Ovarian Cancer: An Updated Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:9592969.
63. Zhu L, Yang K, Ren Z, Yin D, Zhou Y. Metformin as anticancer agent and adjuvant in cancer combination therapy: Current progress and future prospect. *Transl Oncol*. Haziran 2024;44:101945.

64. Nittiwatthanawit P, Insin P, Insin P. Effect of Statin Use on Survival Outcomes in Patients Diagnosed with Epithelial Ovarian Cancer. *Oncol Res Treat*. 2025;48(7-8):414-25.
65. Couttenier A, Lacroix O, Vaes E, Cardwell CR, De Schutter H, Robert A. Statin use is associated with improved survival in ovarian cancer: A retrospective population-based study. *PLoS One*. 19 Aralık 2017;12(12):e0189233.
66. Harding BN, Delaney JA, Urban RR, Weiss NS. Use of Statin Medications Following Diagnosis in Relation to Survival among Women with Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Temmuz 2019;28(7):1127-33.
67. Hanley GE, Kaur P, Berchuck A, Chase A, Grout B, Deurloo CM, vd. Cardiovascular medications and survival in people with ovarian cancer: A population-based cohort study from British Columbia, Canada. *Gynecol Oncol*. Ağustos 2021;162(2):461-8.
68. Feng JL, Dixon-Suen SC, Jordan SJ, Webb PM. Statin use and survival among women with ovarian cancer: an Australian national data-linkage study. *Br J Cancer*. Ağustos 2021;125(5):766-71.
69. Dinca AL, Bîrla RD, Dinca VG, Marica C, Panaitescu E, Constantinoiu S. Prognostic Factors in Advanced Ovarian Cancer - A Clinical Trial. *Chirurgia (Bucur)*. 2020;115(1):50-62.
70. Hanby AM, walker C. Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Research. 31 Haziran 2004;6(3):133.
71. Minlikeeva AN, Freudenheim JL, Cannioto RA, Szender JB, Eng KH, Modugno F, vd. History of hypertension, heart disease, and diabetes and ovarian cancer patient survival: evidence from the ovarian cancer association consortium. *Cancer Causes & Control*. 14 Mayıs 2017;28(5):469-86.
72. Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull*. Kasım 2011;58(11):A4331.

73. Morales-Vásquez F, Pedernera E, Reynaga-Obregón J, López-Basave HN, Gómora MJ, Carlón E, vd. High levels of pretreatment CA125 are associated to improved survival in high grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res.* 07 Temmuz 2016;9(1):41.
74. Feng Y, Wang Z, Cui R, Xiao M, Gao H, Bai H, vd. Clinical analysis and artificial intelligence survival prediction of serous ovarian cancer based on preoperative circulating leukocytes. *J Ovarian Res.* 24 Mayıs 2022;15(1):64.
75. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, Reuss A, Meier W, Greggi S, vd. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *Journal of Clinical Oncology.* 20 Mayıs 2017;35(15_suppl):5501-5501.
76. Roze JF, Veldhuis WB, Hoogendam JP, Verheijen RHM, Scholten RJPM, Zweemer RP. Prognostic value of radiological recurrence patterns in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* Haziran 2020;157(3):606-12.