

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

**SERÖZ OVERYAN TÜMÖRLERDE SUBFATİN VE ASPROSİN
EKSPRESYONLARININ İMMÜNOHİSTOKİMYASAL VE
ELISA YÖNTEMİ İLE TARANMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Miyase MİRZAOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğ. Üyesi Şeyda YAVUZKIR**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Salih Burçin KAVAK

KHD Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Dr. Öğ. Üyesi Şeyda YAVUZKIR _____ **Danışman**

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hep hissettiğim EŞİME,

Tezimin fikir sahibi Prof. Dr. Süleyman AYDIN'a, tezimi hazırlamamda büyük katkıları olan Meltem YARDIM'a ve Sena ÖZCAN'a,

Eğitimim sırasında her zaman desteklerini gördüğüm öncelikle tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Şeyda YAVUZKIR'a, bilgi ve becerilerimi öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Burçin KAVAK'a, Doç. Dr. Alparslan AKYOL'a, Doç. Dr. Remzi ATILGAN'a, Doç. Dr. Şehmus PALA'ya, Doç. Dr. Ebru KAVAK'a, Dr. Öğr. Üyesi Melike ASLAN'a, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Gözüm arkada kalmasın diye ellerinden geleni yapan, varlıklarına şükrettiğim ANNEME ve BABAMA, her sıkıştığımda yardımına koşan kardeşlerim ALİ, MERVE ve FATİH'e,

Beni her konuda güçlendiren kızım AYŞE ve oğlum BURAK'a ve tabiki bütün bu güzellikleri bana veren ALLAH'a,

Sonsuz TEŞEKKÜR EDİYORUM...

ÖZET

Over kanserinde, seröz karsinomlar hızlı seyri nedeniyle, jinekolojik kanserler arasında en önemli mortalite nedenidir. Hâlihazırda net bir erken tanı yöntemi yoktur. Tanıda en fazla kullanılan metod; pelvik muayene, transvaginal USG ve serum CA-125 değerleridir. Kanser hücreleri enerjilerini aerobik glikolizis yoluyla elde etmektedirler (Warburg etkisi). Dolayısı ile kanser hücresinde glukoz sıkı bir denetim altındadır. Son yıllarda glukoz metabolizmasını sıkı denetim altında tutan subfatin ve asprosin adında iki yeni hormon keşfedilmiştir. Seröz overyan tümörlerde subfatin ve asprosinin kaderinin ne olduğu henüz araştırılmamıştır. Bu çalışmada, seröz overyan tümörlerde; benign, borderline, malign ve kontrol olmak üzere 4 gruba ayırarak subfatin ve asprosin ekspresyonlarının ne olduğunun gün yüzüne çıkarılması amaçlandı.

Bu çalışmaya 30 benign, 30 borderline, 30 malign ve 30 kontrol over dokusu olmak üzere toplam 120 doku dahil edildi. Dokuların subfatin ve asprosin immunreaktivitesi, immunohistokimyasal yöntem ile araştırılırken, bu dokuların subfatin ve asprosin miktarları ise Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay yöntemi ile tayin edildi.

Subfatin ve asprosin over dokularının epitel kısımlarında lokalize iken benign, borderline ve malign dokularda ise parankim alanlarında da immunreaktiviteye rastlandı. Over dokularının supernantlarında ise subfatin ve asprosin miktarları kontrol ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermekteydi.

Over kanserlerinde epitel dokusu hemen hemen tamamen kaybolduğu için subfatin ve asprosinin azaldığı ön görülmektedir. Ayrıca ek olarak bu iki molekülün glukozu kısıtlayarak hücre bölünmesinin ahengine aracılık ettiği de düşünülmektedir. Over kanserlerinde azalan subfatin ve asprosinin, benign, borderline ve malign ayırımında umut vaad eden iki biyobelirteç adayı olabileceği de öngörülmektedir.

Anahtar kelime: Asprosin, Metrnl, Subfatin, Meteorin-Like protein, seröz over kanseri.

ABSTRACT
INVESTIGATION OF SUBFATIN AND ASPROSIN EXPRESSIONS
BY IMMUNOHISTOCHEMICAL AND ELISA METHOD IN SEROUS
OVARIAN TUMORS

In ovarian cancer, serous carcinomas are the most important cause of mortality among gynecological cancers due to their rapid course. There is currently no clear method of early diagnosis. The most used method in diagnosis; pelvic examination, transvaginal USG and serum CA-125 values. Cancer cells obtain their energy through aerobic glycolysis (Warburg effect). Therefore, glucose is under strict control in the cancer cell. In recent years, two new hormones called subfatin and asprosin have been discovered, keeping strict control of glucose metabolism. The fate of subfatin and asprosin in serous ovarian tumors has not been investigated yet. In this study, serous ovarian tumors; it was divided into 4 groups as benign, borderline, malignant and control. In these groups, it was aimed to reveal what subfatin and asprosin expressions are.

A total of 120 tissues, including 30 benign, 30 borderline, 30 malignant and 30 control ovarian tissues, were included in this study. While subfatin and asprosin immunoreactivity of tissues were investigated by immunohistochemical method, subfatin and asprosin amounts of these tissues were determined by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay method.

While subfatin and asprosin were localized in the epithelial parts of the ovarian tissues, immunoreactivity was found in the parenchyma areas of benign, borderline and malignant tissues. In the supernants of ovarian tissues, subfatin and asprosin levels showed a statistically significant decrease compared to control.

Since epithelial tissue is almost completely lost in ovarian cancers, subfatin and asprosin are predicted to decrease. In addition, these two molecules are thought to mediate the harmony of cell division by restricting glucose. It is also envisaged that decreased subfatin and asprosin in ovarian cancers may be two promising biomarker candidates for benign, borderline and malignant differentiation.

Keyword: Asprosin, Metrn1, Subfatin, Meteorin-Like peptide, serous ovarian cancer.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi	1
1.2. Over Kanseri Risk Faktörleri	2
1.3. Koruyucu Faktörler	5
1.4. Over Kanseri Patogenezi	6
1.5. Seröz Over Kanseri Patogenezi	6
1.6. Over Kanserde Klinik Ve Tarama	8
1.7. Over Kanserde Tanı	9
1.8. Over Kanseri Histolojik Tipleri	11
1.9. Borderline Seröz Tümörler	11
1.10. Seröz Adenokarsinom	12
1.11. Yayılım	12
1.12. İmmünoloji	13
1.13. Metabolik Yolaklar İle İlişkisi	14
1.14. Epitelyal Over Kanserde Prognostik Faktörler	15
1.15. Epitelyal Over Kanserde Evreleme	16
1.16. Epitelyal Over Kanserde Tedavi	17
1.17. Asprosin (ASP)	18
1.18. Subfatin (Metrnl Protein)	22
2. GEREÇ ve YÖNTEM	25
2.1. Araştırma Populasyonu	25
2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	25
2.2.1. Doku Homojenizasyonu	25

2.2.2. Asprosin ve Meteorin-like Protein Düzeylerinin Ölçümü	25
2.3. İmmünohistokimya	26
2.4. İstatistiksel Analiz	27
3. BULGULAR	28
3.1. Demografik Bulgular	28
3.2. Patolojik Bulgular	30
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	46
6. ÖZGEÇMİŞ	62



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması	11
Tablo 2. 2014 WHO Evrelemesi	17
Tablo 3. Gruplar arası yaş dağılımı	28
Tablo 4. Gruplar arası postmenapozal hasta oranları	29
Tablo 5. Gruplar arası lateralite dağılımı	30
Tablo 6. Asprosin ve Subfatin düzeyleri ortalaması ve grupların çoklu karşılaştırılması	35
Tablo 7. İkili karşılaştırma Asprosin	36
Tablo 8. İkili karşılaştırma Subfatin	38
Tablo 9. ASP ve METRNL histoskor	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Asprosinin insülin ve glukoz salımı üzerine etkisi	20
Şekil 2.	Asprosinin CNS ve periferik dokular üzerinde çoklu etkileri	21
Şekil 3.	Subfatin Termoregülasyon	23
Şekil 4.	Postmenapozal hasta oranları	29
Şekil 5.	Lateralite	30
Şekil 6.	Çalıştırılmayı bekleyen homojenize edilmiş doku supernatantları	31
Şekil 7.	Asprosin düzeyleri eğrisi	32
Şekil 8.	Asprosinin gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri	33
Şekil 9.	Subfatin düzeyleri eğrisi	34
Şekil 10.	Subfatin gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri	35
Şekil 11.	Grupların karşılaştırılması-Asprosin	36
Şekil 12.	Grupların karşılaştırılması-Subfatin	37
Şekil 13.	Asprosin immünreaktivitesi karşılaştırması	39
Şekil 14.	Subfatin immünreaktivitesi karşılatırılması	40

KISALTMALAR LİSTESİ

ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynaecologists
ASP	: Asprosin
Ark.	: Arkadaşları
BRCA 1/2	: Breast Cancer Susceptibility Gene 1/2
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BSO	: Bilateral Salpingo-ooforektomi
BAT	: Kahverengi yağ dokusu
BBA	: Büyük büyütme alanı
CA-125	: Kanser Antijen- 125
CD 4/8	: Cluster of Differentiation 4/8
CIN	: Servikal İntraepitelyal Neoplazi
cAMP-PKA	: Cyclic AMP-protein kinase A
CNS (MSS)	: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)
CREB	: cAMP duyarlı eleman binding
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
ER	: Östrojen reseptörü
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
FBN1	: Fibrillin 1
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GABA	: Gama-Aminobütrik asit
GPCR	: G proteinine bağlı reseptör
HE4	: Human Epydidimis Factor 4
HPV	: Human Papilloma Virus
IL	: Interleukine
IP	: Intraperitoneal
IR	: Insulin-Resistant
IV	: Intravenous
Ki-67	: Antigen KI-67
LGSC	: Düşük dereceli seröz karsinom
Max	: Maksimum

METRNL	: Meteorin-Like Protein (subfatin)
MHC	: Majör Histocompatibility Complex
Min	: Minimum
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MCM	: Kardiyomiyositler
MDA	: Malondialdehit
NK	: Natural Killer
Ort	: Ortalama
OLFR734	: Olfactory receptor
OXPHOS	: Oksidatif Fosforilasyonun
PAX8	: Paired box 8
p	: P Değeri, Probability, Olasılık, İstatistiksel Anlamlılık Değeri
PCR	: Polymerase chain reaction
PET	: Positron Emission Tomography
PGC-1α	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator - 1 alpha
PPAR-γ	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
p53	: Tümör Protein 53
POMC	: Pro-opiomelanocortin
PR	: Progesteron Reseptörü
PCOS	: Polikistik over
PKCδ	: Protein kinase C delta
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SERCA2	: Sarco/endoplasmic reticulum Ca ²⁺
SS	: Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
STIC	: Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma
USO	: Unilateral Salpingo-ooforektomi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
TLR4	: Toll like reseptör 4'e
VATS	: Video Assisted Thoracoscopic Surgery
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

WHO-DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

WAT : Beyaz yağ dokusu



1. GİRİŞ

1.1. Over Kanseri Epidemiyolojisi

Kanser, her iki cinste ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve önümüzdeki süreçte kalp hastalıklarını geçerek birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir (1). Over kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınlarda kansere bağlı ölümlerde beşinci sırada bulunmaktadır. Kadınlarda ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanser olmasına rağmen jinekolojik kanserlere bağlı ölümün de ilk nedenidir (1). Gelişmekte olan ülkelerde de toplumun yaşlanması ile birlikte kanser insidansını arttıran sigara kullanımının artması, kötü beslenme, fiziksel inaktivite, düşük parite ve ilk doğumun geç yaşta olması gibi etkenlerle kanserler daha sık görülmektedir (2). Dünya çapında her yıl 238.719 kadın over kanserine yakalanmaktadır ve 151.917 kadın aynı yıl içerisinde bu hastalıktan yaşamını kaybetmektedir (2). Over kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı cerrahi teknikler ve sitotoksik ajanlardaki gelişmelere rağmen fazla değişmemiştir. 1975-1977 yılları arasında %36, 1987-1989 yılları arasında %38 iken 2004-2010 yılları arasında ancak %45'e yükselmiştir (1). İnvaziv epitelyal over kanseri görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır. 20 yaş altında over kanseri insidansı yüzbinde 1,4 iken, 70 yaş üzerinde yüzbinde 56,4'e yükselmektedir. 50 yaşından sonra over kanseri görülme sıklığı artar ve ortalama görülme yaşı 63'tür (3). Geç tanı; başarılı primer tedaviden sonra yaklaşık % 80 nüks oranından (4) ve 5 yıllık sağkalımın % 45'ten % 25'e düşmesinden özellikle sorumludur (5).

Over kanserinin en yaygın ve habis formu ileri evrede ortaya çıkan ve doğası gereği agresif bir malignite olan yüksek dereceli seröz karsinomdur, bu nedenle over kanseri ölümlerinin çoğunu oluşturur (6). Seröz over kanserinde, over tümöründeki hücrelerin overdeki hücrelere fenotipik benzerliği çok azdır veya hiç yoktur (7). Örnek olarak; fallop tüpü fimbriasının veya over kortikal inklüzyon kistlerinin, farklılaşmamış hücrelerden, yüksek dereceli seröz karsinomun farklılaşmasına kaynak olduğu düşünülmektedir. Buna paralel olarak, distal fallop tüp epiteline Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STIC) oluşumu sıklıkla yüksek dereceli seröz over karsinomu için bir göstergedir (6,7). Bu arada, yüksek dereceli seröz karsinoma fenotipik benzerlik gösteren, ancak moleküler yollarda farklılıklar

gösteren düşük dereceli seröz karsinom, endosalpinoz veya papiller tubal hiperplaziden kaynaklanır ve öncü lezyon olarak seröz bir sınır tümörü vardır (7). Çeşitli over kanseri alt tipleri arasında kökeni, morfolojisi, moleküler ve immünohistokimyasal işaretlerdeki yüksek heterojenlik, over kanserlerinin evrimini ve biyolojisini anlamada büyük zorluk oluşturur ve aynı zamanda tedavinin ana başarısızlık nedenlerinden biridir (7, 8).

Taranan makalelerden çıkarılan sonuca göre tüm over kanserlerinin % 90'ının epitelyal kökenli olduğunu ve geri kalan over kanserlerinin epitelyal olmayan kökene sahip olduğunu göstermektedir (9-11). Epitelyal over kanserlerinin sadece % 3'ü müsinözdür (12). Seröz % 70, endometrioid % 10, berrak hücre % 10 ve belirsiz alt tipler % 5 oranında görülmektedir (12-14). Son çalışmalara göre seröz karsinomlar yüksek dereceli ve düşük dereceli olarak iki ayrı alt tipe ayrılmıştır (15,16). Epitelyal kanserlerle karşılaştırıldığında epitelyal olmayan kanserler daha az invazivdir (17).

1.2. Over Kanser Risk Faktörleri

- Yaş
- Erken Menarş, Geç Menopoz
- Nulliparite
- İnfertilite
- Endometriozis
- Aile Öyküsü ve Genetik Faktörler
- Talk Pudrası Kullanımı

Nüfus artışı, gebeliğin azalması ve laktasyon süresi ve tüp ligasyonu dünya çapında kanser insidansında artış eğilimi göstermiştir (18-20). Over kanseri kadınlar arasında en sık görülen yedinci kanserdir (18) ve koruyucu faktörlerin yokluğunda, over kanseri riski yaşam boyu yaklaşık % 2,7'dir (20). Globocan'a göre, 2018 yılında 295,414 over kanseri vakası, kadınlarda tüm kanser vakalarının % 3,4'ünü oluşturmaktadır (18). Epitelyal over kanseri insidansı, farklı yaş ve ırk gruplarında değişiklik göstermektedir (21).

Over kanseri gelişiminde iki temel hipotez öne sürülmüştür; Kesintisiz ovulasyon teorisine göre her bir ovulasyon over epiteline minör travmalara sebep olmaktadır ve bunun malign transformasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. Her bir

ovulasyonla bozulan epitel bütünlüğünün yol açtığı inflamasyon ve bu süreçte meydana gelen oksidatif stresin doku tamiri sırasında mutasyonlara sebep olabileceği düşünülmektedir. Bu hipoteze kanıt olarak oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve emzirme gibi ovulasyonun baskılandığı durumları yaşayan kadınlarda over kanseri insidansının daha düşük oluşu gösterilmektedir (22). Gonadotropin maruziyeti teorisinde ise devamlı gonadotropin maruziyetinin karsinojenik olabileceği öne sürülmektedir. Bu hipotez de deneysel olarak indüklenen over tümörlerinde gonadotropin reseptörleri bulunmasıyla desteklenmektedir (23). Yapılan çalışmalarda belirlenen risk faktörleri ise aşağıda açıklanmıştır.

Over kanseri insidansı yaşla beraber artmaktadır. 20 yaş altında over kanseri insidansı yüzbinde 1,4 iken, 70 yaş üzerinde yüzbinde 47,6 ile 56,4 arasında değişmektedir. 50 yaşından sonra over kanseri görülme sıklığı artar ve ortalama görülme yaşı 63'tür (3). Epitelyal over kanserleri özellikle yaş ilerledikçe artmaktadır ve bir çalışmaya göre 50 yaşından küçük kadınlarda risk her yıl % 2, 50 yaşından büyük kadınlarda % 11 artmaktadır (24). Epitelyal yumurtalık kanseri esas olarak menopoza sonrası bir hastalık olarak kabul edilir (25). 65 yaş üstü kadınlarda bu kanserin insidansının artması daha belirgindir (26). Önceki çalışmalara göre, ortalama tanı yaşı 50-79 yıldır (27,28).

Yaş, risk faktörüdür ancak bağımsız bir prognostik faktör değildir (29,30). Yaşlı hastalar genç hastaların aksine daha az agresif bir şekilde tedavi edildikleri için de hayatta kalma oranları daha düşüktür (31).

Tekrarlayan ovulasyonun over kanseri yaptığını öne süren hipoteze göre hem erken menarş hem de geç menopoza kadının hayat boyu toplam ovulasyon sayısını arttırdığından, her iki durumda da over kanseri görülme sıklığının artması beklenir. Yapılan bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş ve 52 yaşından sonra menopoza olmasının over kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (32, 33).

Nullipar kadınlarda epitelyal over kanseri riski yaklaşık 2 kat artmıştır (34). Yapılan çalışmalarda artan gebelik sayısı ile epitelyal over kanserine yakalanma riskinin daha da düştüğü gösterilmiştir (35-37). Bu bulgular kesintisiz ovulasyonun over kanserine yol açtığı hipotezini desteklemektedir.

İnfertilite epitelyal over kanseri gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda infertilite tedavisi için yapılan ovulasyon indüksiyonu

tedavilerinin over kanseri riskini arttırmadığı ancak infertilitenin tek başına bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (38-40).

Endometriozis epitelyal over kanserlerinin bazı alt tiplerinde risk faktörü olarak bulunmuştur. Toplam on üç vaka kontrol çalışmasının incelendiği bir meta-analizde endometriozis öyküsü olan kadınlarda berrak hücreli epitelyal over kanseri görülme riskinin üç kat, endometrioid epitelyal over kanseri görülme riskinin iki kat arttığı saptanmıştır (41). Berrak hücreli over kanserleri tüm over kanserlerinin yaklaşık %10 kadarını oluşturmaktadır. Endometrioid over kanserleri de yine tüm over kanserlerinin %10'u kadarını oluşturmaktadır (42). Yapılan çalışmalarda endometriozis ile ilişkili over kanserlerinin daha genç yaşta görüldüğü ve daha iyi prognozlu olduğu saptanmıştır (43, 44).

Epitelyal over kanserlerinin önemli bir kısmı sporadik olarak görülürken yaklaşık % 14 kadarı kalıtsaldır (45). Birçok gen tanımlanmış olmakla beraber primer olarak BRCA1 ve BRCA2 rol oynarken BRIP1, RAD51C, RAD51D ve mismatch tamir genleri de (Lynch sendromu) over kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (46, 47). BRCA mutasyonları over kanseri riskini ciddi oranda arttırmaktadır. BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar DNA onarım mekanizmasında bozukluğa sebebiyet vererek hücreleri daha yüksek malign potansiyelli değişim riskine sokan genetik instabiliteye yol açar. Yaşam boyu risk BRCA1 mutasyonu olanlarda %35-46, BRCA2 mutasyonu olanlarda %13-23 arasında bulunmuştur (48). Bu nedenle Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) kişisel riski % 20-25'in üzerinde olan ya da genetik yatkınlık nedeniyle % 10-15 risk taşıyan kişilere genetik risk değerlendirmesi yapılmasının önermektedir. Kalıtsal over kanserlerinin görülme yaşı sporadik kanserlere göre 10 yıl daha erkendir (49). Lynch sendromunda birçok diğer kanserle beraber over kanseri riski de artmıştır. Özellikle kolorektal kanserler görülürken endometrium kanseri de bu sendromda görülen ikinci en sık kanserdir. Over kanseri sıklığı da artış göstermektedir ve yaşam boyu risk genel popülasyonda % 1,4 iken Lynch sendromu olanlarda yaklaşık % 3-14 arasındadır (50, 51).

Talk pudrası ve epitelyal over kanseri ilişkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. 16 gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde genital talk pudrası kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde epitelyal over kanseri riskini arttırdığı saptanmıştır.

Aynı meta-analizin alt grup çalışmalarında ise risk artışı toplum bazlı çalışmalarda saptanırken hastane bazlı çalışmalarda saptanmamıştır (52).

1.3. Koruyucu Faktörler

- Oral Kontraseptif Kullanımı
- Multiparite
- Salpingo-ooforektomi
- Tüp Ligasyonu
- Emzirme

Yapılan çalışmalar oral kontraseptif kullanımının over kanseri riskini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu çalışmalar oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça riskin daha da azaldığını ve koruyucu etkinin ilaç bırakıldıktan sonra uzun süre devam ettiğini göstermektedir (53, 54).

Multiparite, artan gebelik sayısı ile epitelyal over kanserine yakalanma riskinin düştüğü gösterilmiştir (35-37). Bu sonuçlar da devamlı ovulasyonun over kanseri gelişiminde rol oynadığını desteklemektedir.

Over kanseri açısından yüksek risk taşıyan kişilerde profilaktik olarak bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) yapılmaktadır. Normal popülasyonda da benign nedenli yapılan BSO'nun over kanserine yakalanma riskini azalttığı gösterilmiştir. Tek taraflı ooforektominin de over kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda yüksek dereceli seröz karsinomların fallop tüplerinden kaynaklanabileceği gösterildiğinden, ooforektomi yapılan hastalara salpinjektomi de yapılması önerilmektedir (55, 56).

Yapılan çalışmalarda sterilizasyon amaçlı tüp ligasyonu yapılan kadınlarda over kanseri sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Riski azaltan mekanizma tam olarak bilinmese de over kanserine sebep olan hücrelerin tüp epitelinden döküldüğü, endometrioid over kanserine sebep olan hücrelerin retrograd yolla endometrial kaviteden geldiği yönündeki bulgular göz önüne alındığında, tüp ligasyonunun bu yolu engellediği düşünülmektedir (56).

Emziren kadınlarda over kanseri görülme riskinin azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (57). Altı çalışmayı içeren bir meta-analizde toplamda 12

aydan fazla emziren kadınların hiç emzirmeyenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az over kanseri riski taşıdıkları gösterilmiştir (58).

1.4. Over Kanseri Patogenezi

Epitelyal over kanseri terimi overleri tutan ve oradan tüp ve peritona yayılan maligniteleri ifade etmektedir. Uzun süre epitelyal over kanserlerinin daha az diferansiye olmuş over yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu oluştuğu düşünülmüştür. Son dönemde yapılan çalışmalar göstermektedir ki epitelyal over kanserlerinin tüp ve over olmak üzere muhtemel iki kaynağı vardır (59). Günümüzde over kanserine hala ileri evrelerde tanı konulabilmektedir. Tanı konulan aşamada tümörün ileri derecede yaygınlaşmış olması kür şansını çok azaltmaktadır. Son 20 yıllık süreçte cerrahi teknikler ve adjuvan kemoterapideki gelişmelere rağmen over kanserinde yaşam süresi istenilen düzeyde arttırılamamıştır. Maalesef hastalığı erken evrede ya da preinvaziv dönemde yakalayacak bir tarama testi de yoktur. Malign bir tümörün biyolojik davranışını anlamak için köken aldığı dokuyu bilmek gerekmektedir. Böyle bir bilgiye sahip olmak tanı, tedavi ve hatta korunma için bize yol gösterici olacaktır. Örneğin serviks kanserinin transformasyon zonunda Human Papilloma Virüsü (HPV) ile ilişkili olarak ortaya çıkan servikal intraepitelyal neoplazilerden (CIN) geliştiğinin anlaşılmasıyla bu lezyonlar önce kansere dönüşmeden cerrahlar tarafından eksize edilerek tedavi edilmiş, yakın zamanda ise HPV aşısı ile bu prekürsör lezyonların bile oluşmasından önce serviks kanseri önlenabilir hale gelmiştir. Epitelyal over kanserlerinin köken aldığı doku ise henüz net olarak gösterilememiştir. Epidemiyolojik çalışmalar ışığında over kanserlerinin over yüzey epitelinin malign transformasyonu sonucu geliştiği düşünülmüştür (60). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise en sık görülen over kanseri olan yüksek dereceli seröz kanserlerin kaynağı olarak fallop tüpü dikkat çekmektedir.

1.5. Seröz Over Kanseri Patogenezi

Embriyonik dönemde overler, blastoderm katmanları ve yolk kesesinden köken alan primordial germ hücrelerinden oluşmaktadır. Üst vajen, serviks, uterus ve fallop tüpleri ise müller kanalından gelişmektedir. Müller kanalı defektlerinde bu kanaldan gelişen yapılarda anormallikler izlenirken overler normal olmaktadır. Granüloza hücreli tümör, disgerminom gibi gerçek over tümörleri overin

stromasından ya da germ hücrelerinden köken almaktadır. Bu tümörler çoğunlukla overde sınırlı kalmakta ve peritoneal kaviteye yayılmamaktadır.

Epitelyal over kanserlerinin de overi kaplayan yüzey epiteli köken aldığı ileri sürülmektedir. Bu yüzey epiteli çöломik epitel kökenlidir ve müllerian kanal kaynaklı değildir (60). Oysaki tipik epitelyal over kanserleri morfolojik ve gen ekspresyonları bakımından bakıldığında müllerian dokularla uyumludur. Moleküler analizler epitelyal over kanserlerinin fallop tüpü dokularıyla, endometrioid over kanserlerinin endometrium epiteliyle uyumlu yapıda olduğunu göstermektedir (61). Fallop tüpü epiteliyle benzerlik gösteren epitelyal over kanseri, seröz epitelyal over kanseri olarak sınıflanmaktadır. Seröz over kanserleriyle tüp epiteli arasındaki ilişki ise son yıllarda tanımlanmıştır. BRCA mutasyonu nedeniyle opere edilen daha geniş bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada da % 10-15 hastada Seröz Tubal İntraepitelyal Karsinom (STIC) saptanmıştır (62). 2003 yılında Piek ve arkadaşları bu gözlemler ışığında yeni bir hipotez öne sürmüşlerdir. Bu hipotezde hereditör over kanserlerinin aslında fallop tüpünden köken aldığını, deskuamasyon ve dökülme sonucunda bu kanserli hücrelerin overe ekildiğini öne sürmüşlerdir (63). Sonraki çalışmalarda sporadik over kanserli hastaların %50-60 kadarında STIC saptanmıştır.

Przybycin ve arkadaşları ayrıca müsinöz, endometrioid ve karsinosarkomatöz over kanserli hastalarda STIC saptanmadığını göstererek STIC lezyonlarının seröz kanserlere özgü olduğunu göstermişlerdir (62). Kuhn ve arkadaşları daha sonra STIC lezyonları ve metastatik lezyonlarda p53 mutasyonlarını göstererek bunların ortak bir klonal orjinden geldiğini gösteren kanıtlar ortaya koymuşlardır (64). Günümüzde tuba-ovaryan karsinogenezin basamakları net olarak gösterilememiştir.

Ayrıca tuba epitelinin neden neoplastik transformasyona yatkın olduğu da net değildir (65). Flesken-Nikitin ve arkadaşlarının yakın zamanda gösterdikleri tuba ve over epiteli arasındaki transisyonel alandaki kök hücreler bu konuya bir açıklama getirebilir (66). Diferansiye olmuş olan hücrelerde malign transformasyon nadiren görülürken, bu alandaki kök hücreler malign transformasyon için uygun adaylar olabilir.

1.6. Over Kanserinde Klinik Ve Tarama

Epitelyal over kanserlerinin en sık karşılaşılan tipi yüksek dereceli seröz karsinomlardır. Over kanseri diğer jinekolojik kanserlere göre daha az görülürken, özellikle seröz karsinomlar hızlı seyirleri nedeniyle önem kazanırlar. Over kanseri mortalite oranlarına bakıldığında daima ilk 5 sıradadır (1). Kabul edilen bir erken tanı yönteminin olmaması da mortalite artırıcı önemli nedenlerdendir. Tanıda en çok kullanılan metod pelvik muayene, transvaginal USG ve serum CA-125 değerleridir. Transvaginal USG en yüksek sensitiviteye sahiptir (2).

Hastalığın erken evrelerinde belirgin bir semptomu yoktur. Yakın zamana kadar, over kanserinin asemptomatik bir hastalık olduğu belirtilmiştir (67). Spesifik bir semptomu ve uygun bir tarama programının olmaması nedeniyle genellikle ileri evrede tanı almaktadır.

Pelvisteki yayılıma bağlı pelvik ağrı, idrara sıkışma, kabızlık; karsinomatoz yaygınsa distansiyon, şişkinlik, asite bağlı abdomen çevresinde artma; plevral effüzyon oluşmuşsa solunum güçlüğü; tümörün torsiyon, rüptür veya nekrozuna bağlı akut pelvik ağrı gibi nonspesifik semptomlar görülebilmektedir (68).

Günümüzde over kanseri taraması için pelvik muayene, CA-125 düzeyi ve transvajinal ultrason (TVUSG) kullanılmaktadır. Bunlar yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Yine de genetik olarak over kanserine predispoze faktör olduğu bilinen grupta tarama için kullanılmaktadırlar. CA-125 düzeyi overe sınırlı tümörü olan hastaların %50 sinde normal sınırlarda bulunmaktadır (69). Ayrıca CA-125 benign over tümörlerinde, endometrioziste, pelvik enfeksiyonlarda ve hatta tamamen sağlıklı kadınlarda bile yüksek bulunabilmektedir. Bu durum testin spesifitesini oldukça düşürmektedir. Yine de yüksek riskli grupta CA-125, TVUSG ve pelvik muayene ile yıllık kontrol önerilmektedir (70). 2009 yılında yayınlanan, İngiltere'de over kanseri tarama programı üzerine yapılan bir çalışmada (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) 200.000 postmenopozal kadın kontrol, CA-125 ve TVUSG (multimodel tarama), veya yalnızca TVUSG ile tarama yapılacak şekilde randomize edilmiştir ve yıllık olarak taramalar gerçekleştirilmiştir. Multimodel tarama programında yer alan 50.078 kadından 972 (%2)'si, TVUSG grubundaki 48.230 kadından ise 845 (%1.8)'i tarama sonucunda

cerrahiye yönlendirilmiştir. Tanı ve evre dağılımı açısından bu iki grup arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir (71).

1.7. Over Kanserinde Tanı

Over kanseri belirgin belirti ve bulguları olmadığı için “sessiz katil” olarak nitelendirilmektedir. Tanı genellikle uzun süredir olan şişkinlik, kabızlık, sık idrar hissi, distansiyon gibi spesifik olmayan semptomlar nedeniyle yapılan araştırmalar sonucunda konulur. Tümör intraperitoneal olarak yayılmışsa bulantı, kusma ve nadiren parsiyel bağırsak obstrüksiyonu şikayetleri başvuru anında olabilir. Bir çok kadın over kanserinde ortaya çıkan bu şikayetleri menapoz, stres, beslenme düzeninde değişiklik gibi nedenlere bağladığı için genellikle tanı gecikmektedir ve hastaların büyük bir kısmı ileri evrelerde tanı almaktadır.

Tanı açısından vajinal muayene bize önemli bilgiler verir. Vajinal muayenede pelvik solid, nodüler ve fikse adneksiyel kitle palpe edilmesi malignite açısından önemli bulgulardır. Karın muayenesinde asit saptanabilir. Pelvik kitleye eşlik eden asit varlığı aksi ispat edilene kadar over kanseri düşündürmelidir. p53’ün yüksek dereceli seröz karsinomların % 95’inden fazlasında saptanması ve bu tümörlerde ortaya çıkan ilk mutasyonlardan biri olması, immünohistokimyasal olarak iyi bir belirteç olmasını sağlamıştır.

PAX8, Ki-67, bcl2, Her2, c-kit, ER, PR, e-kaderin, PAX2 gibi birçok proteinin seröz over tümörleri ile ilgisinin bulunduğu dair çalışmalar mevcuttur. Östrojen, büyümeyi uyarıcı ve apoptozu önleyici etkileriyle jinekolojik sistemi döşeyen hücrelerde proliferatif etki yapar. Östrojen reseptörü (ER) ile % 90 vakada kuvvetli nükleer boyanma görülür. Yüksek ER pozitifliğine karşın yüksek dereceli seröz kanserlerin antiöstrojenik tedavilere yanıtı kötüdür. Bunun nedeni bu tümörlerde östrojen regüle eden proteinlerin de etkilenmiş olmasıdır. Progesteronun jinekolojik sistemde tümör süpresör etkileri mevcuttur. ER immünohistokimyası ile sağkalımda anlamlı bir fark bulunmazken, progesteron reseptörü (PR) pozitif tümörlerde sağkalımın anlamlı olarak arttığı görülmüştür. BRCA1 geni; transkripsiyon, hücre siklus kontrolü ve DNA tamirinde görevli BRCA1 proteinini kodlar. Yüksek dereceli seröz kanserlerin % 10’unda bu gende mutasyon vardır. BRCA1 mutasyonlu hastalarda hayat boyu over kanserine yakalanma riski ise %50 civarındadır (5-9).

Tam kan sayımında over kanserli hastaların bir kısmında trombositoz saptanmıştır (72). Malign hücrelerden salgılanan sitokinlerin trombositozu neden olduğu gösterilmiştir. Tümörden salgılanan vazopressin benzeri hormon nedeniyle hiponatremi de saptanabilir. CA-125 epitelyal over kanserli hastaların birçoğunda yüksek bulunur (69). Ancak birçok benign hastalıkta da yükselebilmesi nedeniyle tanıda çok değerli bir test olmamasına rağmen over kanserli hastaların takibinde kullanılmaktadır. Son dönemde tanımlanmış bir başka marker olan insan epididimal proteini (HE4) de over kanserli hastalarda çalışılmıştır ve yüksek HE4 düzeyinin over kanseri lehine olduğu belirlenmiştir (73).

Transvaginal ultrasonografinin sensitivitesi oldukça yüksektir. Özellikle renkli akım doppler ile kombine edilirse sensitivitesi % 80-100'lere ulaşmaktadır. Spesifitesi % 83-95 arasında olup, ilaveten renkli akım doppler yapılması ile % 100'e çıkabilmektedir (74-77). Ancak tecrübeli uygulayıcıya ihtiyaç vardır (78). Transvaginal renkli doppler ultrason görüntüleme yöntemi malign tümörlerin karakteristiği olan düşük rezistanslı intratümöral kan damarlarını saptayabilmektedir (79). Malign over tümörlerinin büyümesi ve yayılımında yeni kan damarlarının formasyonu önemli yer tutmaktadır ve vaskülaritedeki artışın görülmesi malign tümörlerin taranması ve tanısında önem taşımaktadır (80). Genellikle malign kitleler TVUSG'da multilobüle, kalın septalı, hiperekojen, papiller projeksiyonlar ve neovaskülarizasyon gösteren kitleler olarak saptanırlar. Kitle pelvisin dışına çıkmışsa kullanışlılığı daha az olur ve daha ileri görüntüleme gerekebilir. BT, MR ve PET BT bu amaçla kullanılabilir. BT karın içi yayılımı göstermede etkin olsa da 1 cm den küçük tümörleri göstermede çok etkin değildir. MR yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve multiplanar görüntüleme tekniği nedeniyle genellikle operasyon öncesi ultrasonografiye yardım amaçlı kullanılır. PET/BT primer hastalığın tespitinde duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte, nüksü saptamada % 97 duyarlılıkla ultrasonografi ve BT'ye üstündür (81).

Pelvik kitle ile beraber asit varlığı cerrahi ya da histolojik olarak aksi kanıtlanana kadar over kanseri olarak kabul edilir. Bu durumda parasentez yapılmasına gerek yoktur. Üstelik bu işlem trokar giriş bölgesinde metastaza yol açabilir. Ancak pelvik kitle olmaksızın asit varlığında tanısal amaçlı parasentez yapılabilir.

1.8. Over Kanseri Histolojik Tipleri

Over kanserleri histolojik özelliklerine göre Dünya Sağlık Örgütü tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (82). Over kanseri kaynaklandığı dokuya göre epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal ve metastatik tümörler olmak üzere 4 ana grupta incelenir. Olguların yaklaşık % 90'ını çöломik epitelden kaynaklanan epitelyal kanserler oluşturur. Epitelyal over kanserleri de farklı alt tiplerden oluşmaktadır. Bu alt tipleri içerisinde de en sık görülen seröz over adenokarsinomlarıdır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

I. Epitelyal Over Tümörleri
a. Seröz Adenokarsinom
b. Müsinöz Adenokarsinom
c. Endometrioid Adenokarsinom
d. Berrak Hücreli Karsinom (Mezonefroid)
e. Malign Brenner Tümörü (Transizyonel hücreli)
f. Mikst Karsinom
g. Undiferansiye Karsinom
II. Germ Hücreli Over Tümörleri
a. Disgerminom
b. Yolk Sac (Endodermal Sinüs) Tümörü
c. Teratom(immatür, matür solid, matür kistik)
d. Poliembriyoma
e. Monodermal Teratomlar(struma ovarii, karsinoid tümör, nöroektodermal tümör, melanositik tümör)
f. Embriyonal Karsinom
g. Ovaryan Koryokarsinom
h. Mikst Germ Hücreli Tümörler
III. Seks Kord Stromal Tümörler
a. Granüloza – Stromal Hücreli Tümörler; Granüloza Hücreli Tümör, Tekoma, Fibroma
b. Androblastom: Sertoli – Leyding Hücreli Tümörler
IV. Metastatik Tümörler

1.9. Borderline Seröz Tümörler

İlk olarak 1929 yılında tanımlanan overin seröz borderline tümörleri günümüzde tüm over malignitelerinin yaklaşık % 15'ini oluşturmaktadır (83). Low malign potansiyelli over tümörü olarak da isimlendirilirler. Tümör sıklıkla asemptomatiktir; fakat nadiren abdominal şişme veya kistik tümörün torsiyonu ya da rüptürü esnasında ağrı olabilir. Seröz borderline tümörlü genç kadınlarda yüksek oranda infertilite görülür (84). Büyük multiloküle kistik tümörlerdir. Kistin iç yüzü papiller yapılar içerir. % 40–70 olguda dış yüze doğru ekzofitik olarak büyümüş

papiller yapılar görülür. Solid büyüme adenofibromatöz borderline tümörlerde bulunur ve seyrekir. Nekroz ve kanama alanı içermezler. Seröz borderline tümörlerin evrelendirilmesinde karsinomlar için olan TNM/FIGO sistemi kullanılır (84). Seröz borderline tümörlerde epitel proliferasyonu, proliferatif spektrumun alt ucunda (fokal proliferatif aktivite gösteren seröz kistadenom) yer alırken, mikropapiller seröz karsinom spektrumun yüksek gradeli ucunda bulunabilir. Seröz borderline tümörler tipik ve mikropapiller tip olarak ayrılır. Tipik olan form, seröz borderline tümörlerin % 90'ını oluşturur. Papillalar fibrovasküler ve ödemli görünümündedir. Sıralanması artmış kolumnar hücreler ile döşelidir. Nükleer atipi hafif olup mitoz 10 büyük büyütme alanında (BBA) 4'ü geçmez, bizar ve dev hücre görülmez. Psammom cisimcikleri ve stromal lenfositik infiltrasyon görülebilir; fakat stromal invazyon yoktur (84-86).

1.10. Seröz Adenokarsinom

Overin invaziv epitelyal tümörlerinden iyi differansiye tümörler tuba epiteline benzer görünümde hücre gruplarından oluşurken, az differansiye tümörlerde ise şiddetli nükleer atipi içeren anaplastik epitelyal hücreler dikkati çeker. Makroskopik olarak mikroskobik boyutlardan, 20 cm ya da daha fazla boyutlara dek ulaşabilir. İyi diferansiye karsinomlar çoğunlukla kistik multilokulerdir, yumuşak, kolay parçalanabilen papillalar kavimleri doldurabilir. Eksternal yüzey düzgündür, bazen yüzey papillaları içerir. Daha az differansiye tümörler solid nekrotik ve hemorajik alanlar gösterebilir. Orta derece differansiye seröz karsinomlarda papillalar daha sık ve incedir. İnce mikropapiller yapıların birleşmesi sonucu tipik olarak dantele benzer görünüm ortaya çıkar. Aradaki yarıklar ince, uniform ve radial dizilim gösterir. Az diferansiye seröz karsinomlar küçük üniform hücreler ya da bazen iğsi hücrelerden oluşan solid patern gösterir. Kitlelerin kenarında hücreler palizad oluşturmazlar nadiren mikropapiller yapılar bulunur. Bizar dev hücrelerin bulunması önemli bir ayırıcı tanı kriteridir (84-87).

1.11. Yayılım

Over kanserlerinde metastaz, hematojen, lenfatik veya transçölemik yollarla ortaya çıkabilir ve transçölemik en yaygın olanıdır (88). Hücreler peritoneal sıvının sirkülasyonu ile hareket etmektedir. Parakolik bölgelere, intestinal mezentere ve

diyaframa ulaşmaktadır. Bu nedenle metastazlar daha çok, douglasta, parakolik bölgelerde, karaciğer kapsülünde, sağ hemidiyaframda, omentumda, ince barsak mezenteri ve serozasında olmaktadır. Bu metastazlar, barsak obstruksiyonuna yol açacak kadar çoğalabilmektedir. Hematolojik metastaz genellikle dört adım gerektirir: (1) lokal tümör hücresi istilası; (2) damar sistemine intravazasyon; (3) damar sisteminden ekstrasvazasyon; (4) ve ikincil bir yerde kolonizasyon (16). Bu özel metastaz formu tanı sırasında over kanserinde daha az görülür ve over kanserinin hematojen yayılma becerisine ilişkin şüphelere yol açar (89). Bununla birlikte, son çalışmalar, overde kanser hücrelerinin ErbB3-Nöroegulin 1 sinyal yoluna yönelerek hematojen ve omental metastaz yapabildiğini göstermiştir. Over kanserinde gözlenen yüksek ErbB3 seviyesi ve omentumdaki nörogulin 1 seviyeleri, bu yolağın metastazda önemli katkısı olduğunu göstermiştir (89-91). Özellikle, Coffman ve ark. over tümör hücrelerinin vasküler sisteme metastaz yapma kapasitesini göstermek için over tümör hücrelerinin intravenöz enjeksiyonunu, murin subkutan tümör modelini ve insan subkutan tümör modelini kullanmıştır (89). Son olarak, hematolojik metastaz ayrıca asitin temelinde yatan lenfatik metastaz ile de ilişkili görülmüştür (88). Lenfatik yayılım özellikle ileri evrelerde pelvik ve paraaortik alanlara yayılım şeklinde izlenmektedir (92). Lenfatikler yoluyla diafram üstüne, özellikle de supraklaviküler lenf nodlarına metastazlar da olabilmektedir. Hematojen yol ile karaciğer ve akciğer gibi organ parankimlerine yayılım % 2-3 gibi oldukça nadirdir. Diyafram üstünde hastalığı olanlarda genelde sağ plevral efüzyon mevcuttur. Parankimal akciğer metastazı %7.1 oranında görülmektedir ve ortalama sağkalım 9 ay ile sınırlıdır. Santral sinir sistemi metastazlarında ise ortalama sağkalım 1.3 aydır (93).

1.12. İmmünoloji

Kanser yayılımında immün supresyon ya da daha doğru bir ifadeyle immün sistemdeki kansere bağlı değişimler önemli rol oynamaktadır. İmmün sistem temelde kendine ait olan ve yabancı olan antijenleri tanıyarak işlev görmektedir. CD4+ ve CD8+ T lenfositler antijenleri tanıyarak bu işlevi yerine getirirken natural killer (NK) hücreler antijene ihtiyaç duymadan MHC 1 (major histocompatibility complex) ekspresyonunun az olması ya da olmaması üzerine sitotoksik etki göstermektedir. Bağışıklık sisteminin neoplastik progresyon üzerindeki etkisinin teorisi “Kanser

İmmüno-düzenleme” olarak adlandırılmaktadır ve üç fazda ilerlemektedir (94). Eleme aşamasında spesifik tümörle ilişkili antijenlere karşı sitokinler aracılığıyla, adaptif ve innate immün sistemle verilen cevap sonucu kanser hücreleri yok edilir (95,96). Denge aşaması; adaptif bağışıklık sistemi aracılı yıkım ile nadir bulunan malign klonların varlığı arasında denge olan aşamadır. İmmünolojik kaçış ise malign klonların immün sistemden kaçma yeteneği kazandığı aşamayı ifade eder. İmmünolojik kaçışla ilgili olarak birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Spesifik antijenlerin veya antijenik yolakların kaybedilmesi veya değiştirilmesi bunlardan bazılarıdır. Tümör hücreleri, tümör antijenlerinin T hücreleri tarafından tanınması için hücre yüzeyine taşınmasında gereken MHC 1’i veya hücre içi yolaklarını kaybedebilirler (97-99). Tümörler kendi mikroçevrelerindeki sitokin düzeylerini manipüle ederek sitotoksik aktiviteyi baskılayacak şekilde bir mikro çevre oluşturabilirler (100-102). Bu şekilde tümör antijenlerini tanıyacak olan CD4+ ve CD8+ T lenfosit fonksiyonunu baskılayabilirler. Tümörler, periferik T hücresi tükenmesini teşvik eden PD-1 ve PD ligandı (PD-L1) gibi bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin ekspresyonunu hızlandırabilirler (103). Başlangıçta hücre bölünmesi ve büyümesinin hızlandırıcısı olarak görülen birçok kanserojen hücre sinyal yolağı şimdi immünolojik kaçış araçları olarak gösterilmektedir (104,105). İmmünolojik kaçış mekanizmalarını anlamak, bağışıklık tabanlı tedaviler için kanser türleri genelinde geçerli olabilecek mekanizmaların ortaya çıkarılmasında yol gösterici olabilir. Epitelyal over kanserlerinde peritoneal sıvıda IL-2 ve IL-12’nin kontrol ve benign gruba göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, IL-6, IL-10 ve VEGF’ün ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (106).

1.13. Metabolik Yolaklar İle İlişkisi

Over kanserinin mikroçevresindeki tükenmiş oksijen ve glikoz, son zamanlarda kanser ilerlemesi ve kemorezistansında önemli bir rol oynadığı kabul edilen hücresel metabolik plastisite potansiyelini sınırlar. Tarihsel olarak kanser hücresi metabolizması, up-regüle glikoliz yoluyla artan enerji talebi için bir telafi tanımlayan Warburg etkisi (Aerobik glikolizis) ile anlaşılmıştır (107,108). Bununla birlikte, Warburg etkisi hücre bölünmesi ve proliferasyonu için gerekli bir metabolik kayma olsa da (109), son kanıtlar mitokondri ve Oksidatif Fosforilasyonun (OXPHOS)

biyoenerjetik, biyosentez ve proliferatif ve hareketsiz kanser hücrelerinde sinyalleşme için gerekli olduğunu göstermektedir (110-113).

Over kanseri hastalarının çoğu, karın boşluğunda metastaz yaptıktan sonra teşhis edilir (114). Bu aşamada, ortalama over tümörü bir limon büyüklüğündedir (115). Bu büyüklükteki bir tümör düzensiz vaskülarize olur ve zayıf perfüze, hipoksik bölgelere neden olur (116). Oluşan hipoksi ile tümöral hücreler asit sıvısına dökülür ve hipoksik ortamın metastaz üzerinde arttırıcı etkisi vardır. Şişkinlik, iştah azalması ve rahatsızlığa neden olur ve hastalığın belirleyici semptomlarından biridir. Sonuç olarak, yumurtalık kanseri, dolaşım sistemini metastaz için kullanan kanserlere kıyasla, eşsiz bir biyokimyasal mikroçevre içinde varlığını sürdürmekte ve yayılmaktadır (115,117). Malign asit hipoksiktir (kandan ~% 50 daha az çözünür oksijen (118)) ve tükenmiş seviyelerde glikoz içerdiği bildirilmiştir (119).

1.14. Epitelyal Over Kanserinde Prognostik Faktörler

Tedavi sonrası hastaların sağkalım sürelerini etkileyen faktörler prognostik faktörler olarak adlandırılır. Epitelyal over kanserinde sağkalım süresini etkileyen faktörler patolojik, biyolojik ve klinik faktörlerdir. Bunlar içerisinde en önemlisi evredir.

Tümörün morfolojisi ve histopatolojik özellikleri sağ kalım üzerine etkilidir. 506 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 epitelyal over kanserinde histolojik tipin prognozu etkilemediği belirtilmiştir (120). Aynı ekibin farklı bir çalışmasında evre 3 hastalarda berrak hücreli ve müsinöz histolojinin diğer histolojik tiplere göre daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (120, 121). Hücre farklılaşma derecesi histolojik grade olarak değerlendirilir ve prognoz açısından önemlidir (122). İyi diferansiye grade 1 olgularda prognoz daha iyi iken, diferansiasyon derecesi azaldıkça prognoz kötüleşir. Biyolojik faktörler arasında üzerinde en çok durulan DNA ploidi olmuştur. Yapılan çalışmalarda erken evre kanserlerin daha çok diploid, ileri evrelerde ise anöploid olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diploid tümörlerde ortalama sağkalım daha uzun bulunmuştur (123).

Evreleme cerrahi olarak yapılmaktadır. FIGO verilerine göre evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %86 iken, evre 4'te bu %19'a kadar düşmektedir (124). Genç hastaların prognozu daha iyi olmaktadır. Genç hastalarda görülen over kanserleri daha

erken evrede olmaya ve daha iyi diferansiye olmaya meyillidir. Hasta performansı daha iyi olduğundan agresif kemoterapiye daha iyi yanıt vermektedir. Bu nedenlerle genç hastalarda ortalama sağkalım daha uzundur (125-127). Primer sitoredüktif cerrahi sonrası kalan tümör hacmi sağ kalım açısından önem taşımaktadır. Tüm metastatik tümör odaklarını çıkarmak mümkün değilse amaç mümkün olduğunca tümör yükünü azaltmak olmalıdır. Gözle görülür tümör kalmaması maksimal, 1 cm'den küçük tümör odaklarının kalması optimal, 1 cm'den büyük odakların kalması suboptimal sitoredüksiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Ancak çalışmalarda 0,1 ile 1 cm arasında rezidü tümörü olanlarla, 1 cm'den büyük rezidü tümörü olanlar arasında sağkalım açısından az bir fark olması, optimal debulking tanımını tümör kalmaması olarak tanımlayan otörlerin sayısını arttırmaktadır (128).

1.15. Epitelyal Over Kanserinde Evreleme

Over kanserli hastalarda sağ kalım üzerinde en önemli etken hastalığın evresidir. Cerrahi olarak yapılan evrelemenin tam olması için asit/karın yıkantı sıvısı örnekleme, total histerektomi, bilateral salpingooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve şüpheli lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme hastalara verilecek tedavinin planlanmasında etkili olacaktır.

Over kanserinde evreleme FIGO evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Over kanserinin histolojik, moleküler karakteristiği konusunda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen yeni bilgiler ışığında 1988 yılına ait olan evreleme sistemi, 2013 yılında revize edilmiş ve yeni evreleme sisteminin 1 Ocak 2014 tarihinden itibaren geçerli olacağı duyurulmuştur. Yeni evreleme sisteminin klinisyenlere tedaviyi daha fazla bireyselleştirme fırsatı vereceği ön görülmüştür (Tablo 2) (129).

Tablo 2. 2014 WHO Evrelemesi

Evre I: Tümör overe sınırlı
a. Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
b. Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/karın yıkantı sıvısı negatif
c. Tümör tek veya her iki overde sınırlı, fakat
1. Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
2. Cerrahi öncesi kapsül rüptürü veya over yüzeyinde tümör
3. Asit veya yıkama sıvısında malign hücre pozitifliği
Evre II: Pelvik yayılım (pelvik girimin altı) ya da primer peritoneal kanser
a. Uterus ve/veya tubalara yayılım
b. Diğer pelvik dokuların tutulumu
Evre III: Pelvis dışı yayılım; peritoneal implant, retroperitondaki lenf nodlarının tutulumu
a. Pelvis dışı mikroskobik yayılım veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
1. Yalnızca retroperitoneal lenf nodu tutulumu
i. Metastaz $\leq 10\text{mm}$
ii. Metastaz $> 10\text{mm}$
2. Mikroskobik pelvis dışı yayılım, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu
b. Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $\leq 2\text{cm}$, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
c. Makroskobik pelvis dışı peritoneal yayılım $> 2\text{cm}$, $\pm$ retroperitoneal lenf nodu tutulumu. Dalak ve karaciğer kapsülüne yayılım dahil.
Evre IV: Peritoneal metastaz dışı uzak yayılım
a. Pozitif plevral efüzyon
b. Dalak ve/veya karaciğer parankim metastazı, abdomen dışı organlara yayılım (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

1.16. Epitelyal Over Kanserinde Tedavi

Epitelyal over kanseri tedavisinin temelini primer sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapi oluşturmaktadır. Sitoredüksiyonun over kanseri tedavisindeki yeri ilk olarak 1934 yılında Meigs tarafından ortaya konulmuş ve ardından sitoredüksiyonun yaşam süresi üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (130,131). Optimal sitoredüksiyon ile amaçlanan temelde kemoterapinin etkinliğini arttırmaktır. Tümör yükü azaltılarak tümörün yol açtığı asit ve rahatsızlığı gidermek; zayıf perfüze olan anoksik alanlardaki tümörü ortadan kaldırarak kemoterapi

duyarlılığını arttırmak; sitoredüksiyon sonrası geride kalan az tümör dokusunda daha az genetik mutasyon olması ve kemoterapi direnci gelişme riskinin azalması; tümör yükünün azalmasıyla daha az dozda kemoterapiye ihtiyaç duyulacak olması sitoredüksiyonla elde edilen faydalar olarak sıralanmaktadır (132). Optimal sitoredüksiyonda amaç yukarıda belirtilen hedeflere ulaşmak için görülür tüm tümör ve metastatik odakları çıkarmaktır. Bunu sağlamak için standart evreleme cerrahisinde yer alan sitoloji alınması, ekstrasfalyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonuna ek olarak metastaz içeren tüm odaklar çıkarılmalıdır. Metastaz izlenmesi halinde total omentektomi, splenektomi, barsak rezeksiyonu, diyafragma stripping ve VATS (Video Assisted Thoracoscopic Surgery) da optimal primer sitoredüksiyon kapsamına girmektedir. Optimal sitoredüksiyonun yapılabilirliği, işlemin yapıldığı merkezin ve cerrahın tecrübesiyle doğrudan ilişkilidir. Aynı merkezde zaman ve tecrübe ile optimal sitoredüksiyon başarı oranları değişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda ileri evre over kanserinde optimal sitoredüksiyona ulaşılma oranı %43 ile %90 oranında değişmektedir (133,134). Over kanseri tanısını yeni almış olan hastalarda esas amaç; tedavi ile sağkalımı uzatmak, hatta çok küçük bir hasta grubunda başarılabirse de kür sağlanmasıdır. Bu amaca yönelik olarak temel tedavi cerrahi evreleme ve platin bazlı kemoterapidir. Erken evre olan hastalarda bu kolayca sağlanabilirse de, bazı ileri evre hastalarda ve performansı kötü olan hastalarda neoadjuvan kemoterapi alternatif tedavi şekli olarak görülmektedir.

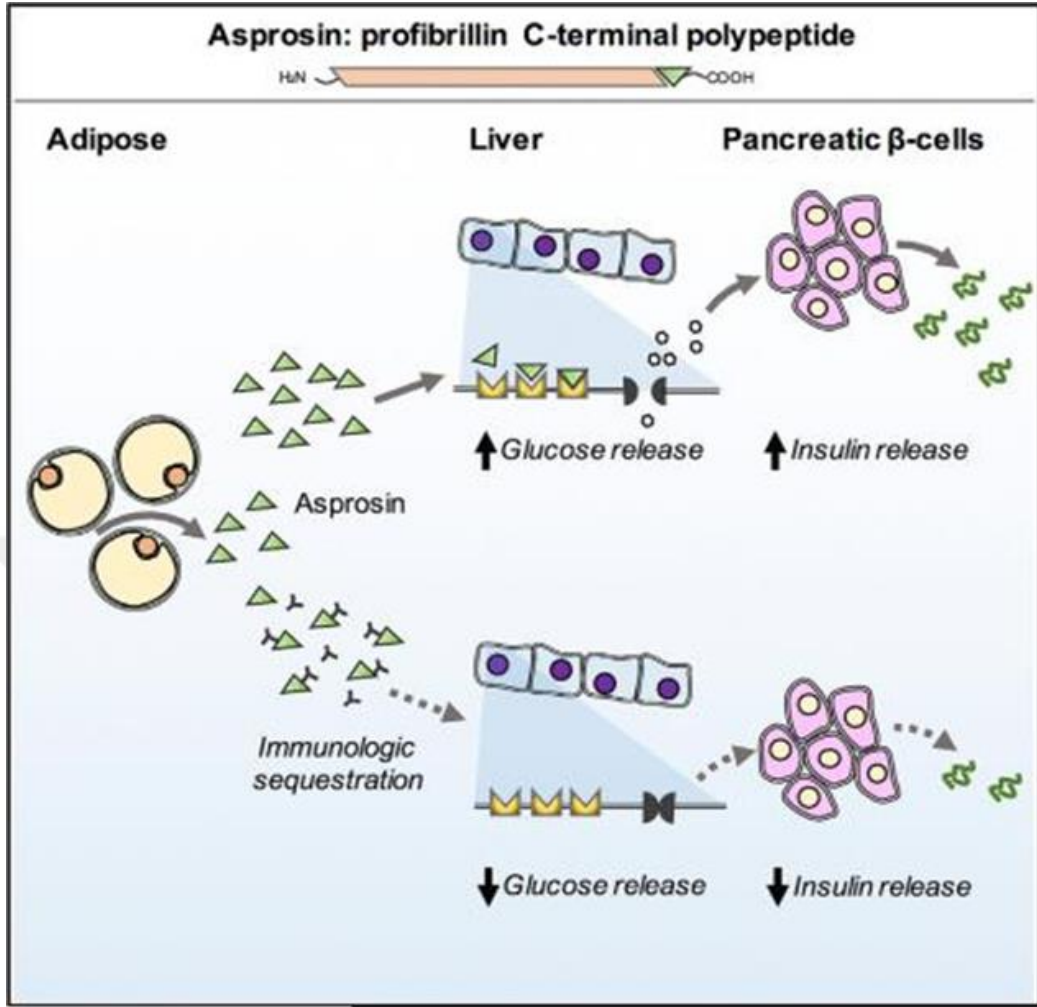
1.17. Asprosin (ASP)

(Asprosin) ASP kan glukoz seviyelerini düzenleyen yeni bir hormondur. ASP beyaz adipoz tarafından salgılanır, nanomolar seviyelerde dolaşır ve dolaşımında hızlı glukoz salınımına yol açan G protein-cAMP-PKA yolunu aktive eder. Hormon ile ilgili yeni çalışmalar, ASP'in beyinde, iştahı ve vücut ağırlığını kontrol etmek için hipotalamusta açlık merkezini harekete geçirdiğini ortaya koymuştur. Glukojenik bir hormondur (135).

2016 yılında nadir rastlanan genetik bir hastalık olan erken yaşlanma olarak bilinen yenidoğan progeria sendromu ile yetişkinliğe kadar hayatta kalan az sayıdaki insandan biri olan 21 yaşındaki Abby Solomon üzerinde yapılan çalışmalarla; aynı

yaştaki bir kadının aldığı kaloringin yaklaşık yarısını aldığı ve yarısı kadar enerji harcadığı, ayrıca hayatta kalabilmek için sürekli bir şeyler yemesi gerektiği görülmüştür. Solomon'un durumu için bir neden bulmaya çalışan araştırmacılar, "asprosin" olarak adlandırılan, progeria sendromuna sahip insanlar arasında eksik olan bu hormonun sadece insülin direnci olan insanlar arasında aşırı olduğunu göstermişlerdir (136).

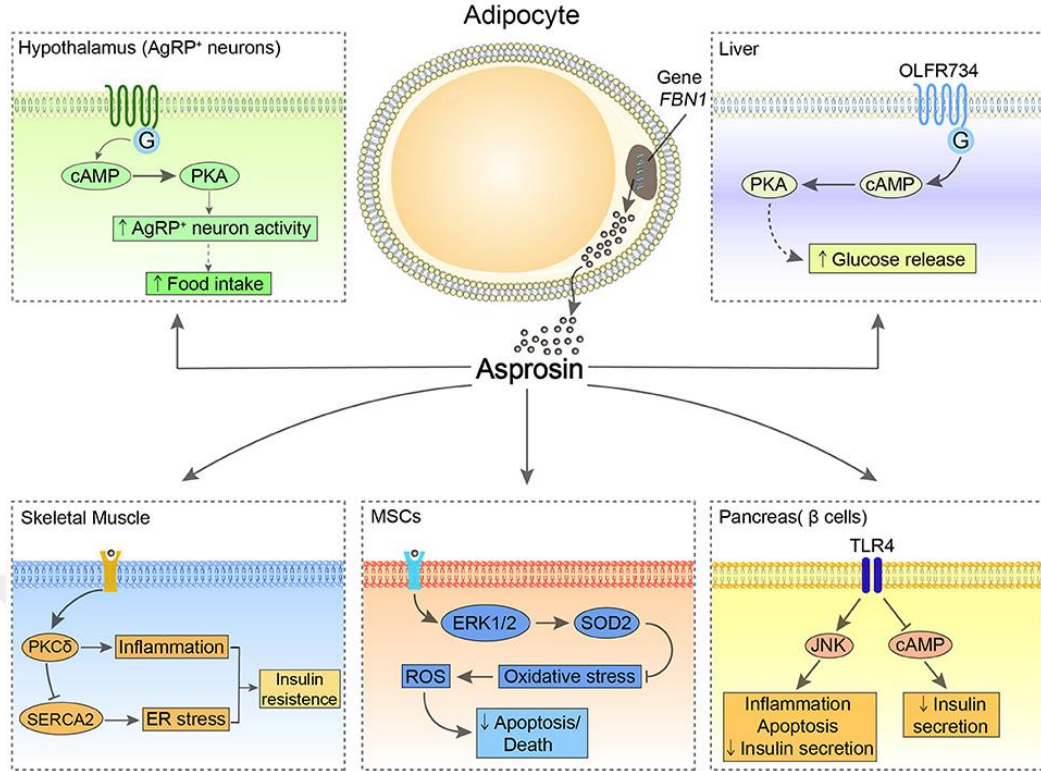
Yeni bir glukojenik adipokin olan ASP, Fibrillin 1 (FBN1) geninin iki eksonu (ekson 65 ve ekson 66) tarafından kodlanır ve perhiz sırasında esas olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir ve salınır. FBN1; 235 kb uzunluğunda ve toplam 66 ekson ile, 15q21.1 kromozomunda bulunur (137). Bu eksonlar 2871 amino asit uzunluğunda bir proproteini kodlar. Daha sonra, transproteine C terminalinde matür fibrillin-1 ve 140-amino asit uzunluğunda asprosin üreten aktive edilmiş proteaz furin enzimi ile bağlanır (138,139). Beyaz yağ dokusu ana bir ASP kaynağıdır; bununla birlikte, FBN1 mRNA'nın akciğer, kalp dahil olmak üzere çeşitli organlarda yüksek oranda eksprese edildiği göz önüne alındığında, ASP'in sadece beyaz adipositlerden türetilmiş olup olmadığı net değildir (140). ASP'in, beyaz yağ dokudan sentezlenerek insülin ve glukoz salınımı üzerine etkileri şematize edilmiştir (Şekil 1) (141).



Şekil 1. Asprosinin insülin ve glukoz salımı üzerine etkisi

Ek olarak, β -hücreleri ayrıca hiperlipidemik koşullar altında ASP salgılayabilir (142). Sentezinden sonra ASP kana salınır ve açlık koşulları altında plazma konsantrasyonunda artış gösterir. Periferik hedef dokular üzerinde etkili olmasının yanı sıra, ASP kan-beyin bariyerini de geçebilir ve central nervous system (CNS / MSS) üzerinde bir etkiye sahip olabilir (140,143).

ASP'in iştah, glikoz metabolizması, IR, hücre apoptozu vb. üzerinde önemli etkileri vardır (şekil 2) (140,142-146).



Şekil 2. Asprosinin CNS ve periferik dokular üzerinde çoklu etkileri

ASP'in merkezi reseptörleri esas olarak hipotalamik arcuat nucleus içinde bulunur ve iştahı artırır. Beslenme merkezi olarak hipotalamus, anoreksijenik (iştahsızlık) pro-opiomelanocortin (POMC) ve oreksijenik (iştah açıcı) agouti ile ilişkili peptit (AgRP) olarak iki tip nöron grubuyla iştahı düzenler (147). ASP, AgRP nöronlarının aktivitesini artırır ve zar potansiyellerini değiştirir, bu da AgRP nöronlarının bir G protein-cAMP-PKA yolu tarafından aktivitesini artırır. Aynı zamanda, bu sinyalleşme POMC nöronlarının aktivitesini GABA'ya bağlı bir şekilde inhibe eder, böylece gıda alımını uyarır ve enerji homeostazını düzenler (143).

ASP'in karaciğer üzerindeki biyolojik etkisi, G proteinine bağlı reseptör (GPCR) üzerinde adenilat siklaz-PKA-cAMP duyarlı eleman binding (CREB) yolunu aktive eder ve glikoz salınır (140). Son zamanlarda, koku alma reseptörü 734'ün (OLFR734), bu etkiye aracılık etmek için ASP reseptörlerinden biri olduğu belirlenmiştir (148). ASP fare iskelet kası hücrelerinde eksprese edilen bilinmeyen reseptörlere bağlanarak, protein kinaz C delta / sarcoendoplasmic reticulum Ca²⁺ (PKCδ / SERCA2) aracılı endoplazmik retikulum (ER) stres / enflamasyon yollarını aktive eder ve insülin duyarlılığını bozar. İlginç bir şekilde ASP, reaktif oksijen

türleri (ROS) üretimini ve pro-enflamatuar sitokinleri arttırmak için Toll like reseptör 4'e (TLR4) TLR4 / JNK aracılı yoldan bağlanabilir ve böylece β hücrelerinin iltihaplanmasını ve apoptozunu teşvik eder (142). Bununla birlikte, yaygın olarak insülin direnci (İR) için bir risk faktörü olarak bilinen ROS üretimi, iskelet kasındaki ASP'den etkilenmez (145). Tersine, ASP kalpte koruyucu bir rol oynayabilir. Aktif ERK1 / 2-SOD2 yolu yoluyla apoptozu inhibe ederek miyokard enfarktüsünde mezenkimal stromal hücrelerin hayatta kalmasını geliştirir. ASP, glikoza bağlı apoptotik fare kardiyomiyositlerinde (MCM'ler) malondialdehit (MDA) ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu önemli ölçüde inhibe eder ve buna göre bu hücreleri kurtarır (146).

1.18. Subfatin (METRNL Protein)

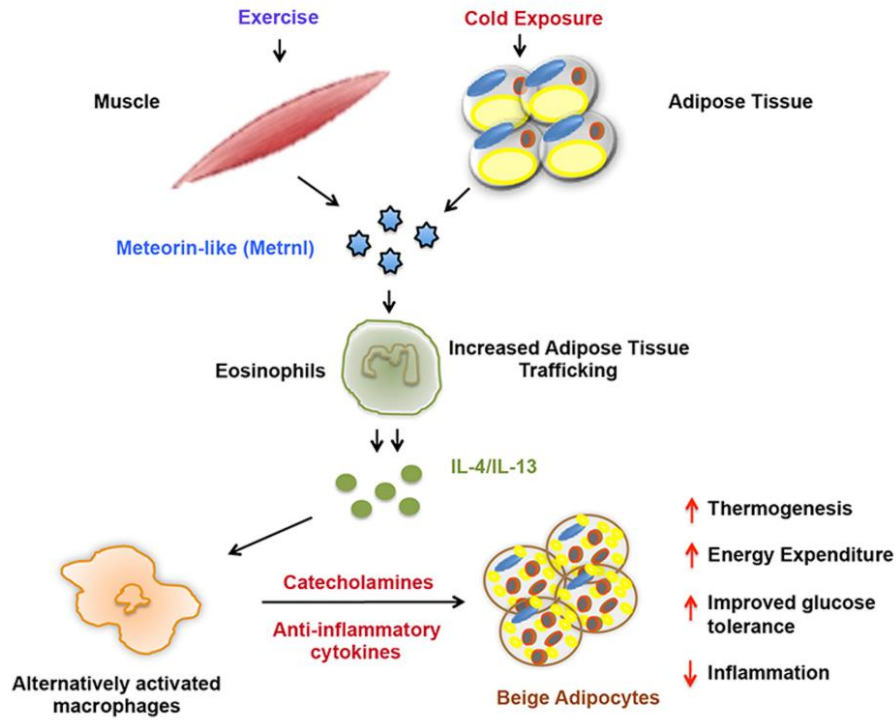
METRNL tarafından kodlanan gen ürününün ilk olarak 2004 yılında Nishino ve arkadaşları tarafından tanımlandığı ve glial hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde ve aksonal genişlemenin indüklenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu proteinin ilk adı meteorin, gliyal hücreleri meteorlara benzeyen uzun bir kuyruğu olan hücrelere dönüştürme işlevinin canlı bir açıklamasıdır (149). Homolog protein olarak METRNL proteini, o zamanlar veri tabanlarında meteorin benzeri olarak açıklanmıştır çünkü ne ifadesi ne de işlevleri rapor edilmemiştir (150-154). Bu peptit, farklı dokulardaki işlevine bağlı olarak adipokin (subfatin), sitokin (interlökin 39) ve nörotrofik faktör (cometin) olarak da adlandırılan küçük (~28 kDa) bir proteindir.

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile incelendiğinde, METRNL'in en yüksek ekspresyon seviyesi, hem kemirgenlerin hem de insanların subkutan beyaz adipoz dokusundadır. METRNL ekspresyonu ayrıca karaciğer, dalak, kas, kalp, timus, ön beyin, orta beyin, arka beyin, omental adipoz doku, subkutanöz adipoz doku, perivasküler adipoz doku ve interskapular adipoz dokudan gerçekleşir (150).

İnsanlarda iki ana yağ dokusu türü vardır: enerjiyi depolayan beyaz yağ dokusu (WAT) ve enerjiyi dağıtan kahverengi yağ dokusu (BAT) (155-157). WAT ve BAT fonksiyonel, morfolojik ve moleküler düzeylerde farklılık gösterir (157-159). Bununla birlikte, termojenik uyarılar üzerine WAT, kahverengi benzeri

adipositler (bej adipositler olarak da adlandırılır) üretme kapasitesine sahiptir ve bu işleme “esmerleşme” veya “bej” adı verilir (159,160).

Son zamanlarda Rao ve ark. (161) beyaz yağ dokusunun esmerleşmesinde METRNL’nin rolü olduğunu gösterdiler. Rao ve arkadaşlarının iskelet kasında PGC-1 α 4’e bağlı miyokin olarak tanımladığı METRNL, egzersizden sonra PGC-1 α 4 ekspresyonunu da artıran fizyolojik bir uyarıcı olan kasta indüklenabilir. Yazarlar, PGC-1 α 4’ün kaslara özgü ekspresyonunun, soğuk ortamlarda vücut sıcaklığını savunma yeteneği ile ilişkili bir süreç olan subkutan ve epididimal beyaz yağ dokusunun esmerleşmesini teşvik ettiğini göstermiştir (şekil 3) (159,162-164). Bu sonuçlar, METRNL’in, beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesi ile ilişkili genlerin ekspresyonunu arttırmak için kas-yağ karışımlarına aracılık ettiğini göstermektedir (161).



Şekil 3. Subfatin Termoregülasyon

Egzersiz birçok organ sistemine yarar sağlar, obezite ve diyabet gibi metabolik bozukluklara karşı koruma sağlar. METRNL egzersizden sonra kasta ve soğuk maruziyette yağ dokusunda indüklenen bir dolaşım faktörü olarak

tanımlanmıştır. Dolaşımdaki METRNL seviyelerinin arttırılması; enerji tüketimini uyarır, glukoz toleransını, bej yağ termogenezi ve antienflamatuar sitokinlerle ilişkili genlerin ekspresyonunu geliştirir. METRNL, IL-4 ekspresyonunda eozinofile bağlı bir artışı uyarır ve yağdaki termojenik ve antienflamatuar gen programlarının artan ekspresyonu için gerekli olan adipoz doku makrofajlarının alternatif aktivasyonunu destekler (şekil 3). Önemli olarak, METRNL etkilerinin in vivo engellenmesi, kronik soğuk maruziyetine bağlı alternatif makrofaj aktivasyonunu ve termojenik gen tepkilerini önemli ölçüde azaltır. Bu nedenle METRNL, enerji homeostazı ve doku iltihabının düzenlenmesine konakçı adaptif yanıtları bağlar, metabolik ve enflamatuar hastalıklar için terapötik potansiyele sahiptir (161).

Tümör belirteçleri tanı, tedavi etkinliğinin tahmini, prognoz ve nüks takibi gibi pek çok alanda kullanılmıştır. ASP ve METRNL etki mekanizması tam olarak açıklanamayan ve daha çok araştırma gerektiren iki proteindir. Biz de çalışmamızda seröz overyan tümörleri; benign (seröz overyan kistadenom), borderline seröz kistadenokarsinom, malign (seröz kistadenokarsinom) olarak 3 gruba ayırdık ve kontrol grubu olarakta normal over dokularını seçtik. Toplam 4 grupta ASP ve METRNL düzeylerini inceledik.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Araştırma Populasyonu

Fırat üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD'da seröz over kanseri tanısıyla, 2013-2019 yılları arasında primer operasyonları merkezimizde yapılan hastalar değerlendirmeye dahil edildi. Kontrol grubu 'normal over sitolojisi' olarak raporlanmış örneklerden elde edildi. Seröz overyan tümör bulunan hastaların arşivlerdeki dokuları çıkarılarak; seröz kistadenom olanları benign, düşük dereceli seröz kistadenokarsinom olanları borderline, high grade seröz kistadenokarsinom olanları da malign gruba dahil edildi ve kitlelerin %70'inin bilateral olduğu tespit edildi. Bu vakalara ait kesitler Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivlerinden çıkarılarak tekrar tanısal açıdan değerlendirildi. Yaş, lateralite, menapozal durumu uyumlu hastaların over dokuları taranarak benign seröz kistadenom (n: 30), borderline seröz over kanseri (n: 30), malign seröz over kanseri (n: 30), ve kontrol (n: 30) over doku serileri çalışma kapsamına alındı. (Etik kurul Toplantı sayısı: 05, Karar no: 10, Tarih: 23.03.2019)

2.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

2.2.1. Doku homojenizasyonu

Her bir gruptan "benign, borderline, malign, kontrol" 100 mg patolojik doku tartılarak daha önce numaralandırılan eppendorf tüplerin içerisine konuldu. Daha sonra eppendorf tüplerin içerisine 100 µl 0.5 mm çaplı zirkonyum oksit boncuk (beads)'larından konulup 1 mL'ye tamamlanacak şekilde 0,1 M phosphate buffer saline (PBS) solüsyonu ilave edildi. Mikrosantrifüj tüplerinin ağzıları sıkıca kapatılıp, hazırlanan bu örnekler Bullet Blender homojenizatör (BBY24M-CE Next Advance, ABD) cihazının içerisine yerleştirildi. Cihazın hızı 10, süresi 3 dakika olarak ayarlanıp çalıştırıldı. Elde edilen homojenat +4°C'de 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen süpernatant başka eppendorf tüplere aktarıldı. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) çalışmalarında kullanılmak üzere -80 °C'de çalışma anına kadar muhafaza edildi.

2.2.2. Asprosin ve Meteorin-like Protein Düzeylerinin ölçümü

Asprosin düzeyleri, Human Asprosin ELISA kiti (Bioassay Technology Laboratory. Katalog no: E4095Hu Shanghai, ÇİN), Meteorin-like Protein düzeyleri,

Human Meteorin-like Protein düzeyleri (Bioassay Technology Laboratory. Katalog no: E3941Hu Shanghai, ÇİN) ELISA kiti kullanılarak, üretici firma kit prosedürlerine uygun olarak ELISA yöntemi ile over doku süpernatantlarında çalışıldı. Absorbanslar ChroMate Microplate Reader P4300 (Awareness Technology Instruments, ABD) ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, ABD) kullanıldı. Sonuçlar verilirken, sulandırma oranı göz önüne alınarak ve dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplandı ve ng/mg protein olarak belirtildi. Asprosin için kitin ölçüm aralığı 0,5 - 100 ng/mL, minimum ölçülebilir düzeyi 0,23 ng/mL idi. Meteorin-like Protein için kit ölçüm aralığı 0,05 - 15 ng/mL, minimum ölçülebilir düzeyi 0,023 ng/mL idi. Kitlerin Intra assay CV değeri <%8 iken, inter assay CV değeri <%10 idi. Over doku süpernatantlarında Asprosin ve Meteorin-like Protein ölçümlerinin doğruluğunu göstermek için biyokimyasal assay geçerlik deneyleri (lineerite, recovery, specifity, sensitivity, intra ve inter assay deneyleri) Aydın tarafından tarif edildiği gibi yapıldı (165). Doku süpernatantlarında, ASP ve METRNL seviyesinin aynı duyarlılıkla ölçüldüğü tespit edildi.

2.3. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH: 6’da mikrodalga fırında (750W) 10 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, ABD) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block, TA-125-HP, Lab Vision Corporation, ABD). PBS ile 3x5 dakika yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA–125-UB, Lab Vision Corporation, ABD) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilue edilen Asprosin primary antibody (Human Anti-Asprosin/Fibrillin-1 Monoklonal Antibody, Code: A00229-10-100, Aviscera Bioscience, Inc., Santa Clara, ABD) ve Meteorin-like protein primary antibody (Human Meteorin-Like/METRNL Antibody, Code: MAB78672, R&D Systems, Minneapolis, MN, ABD) ile 60 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe

edildi. Dokular, primer antikör uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikör (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, ABD) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikör uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı. Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, ABD) solusyonu damlatılıp, ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, ABD) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <%25, 0.4: %26-50, 0.6: %51-75, 0.9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) çarpılarak semikantitatif bir değer elde edilmiştir (166).

2.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Sürekli ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. İki'den fazla grubun sürekli ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı (167).

3. BULGULAR

3.1. Demografik Bulgular

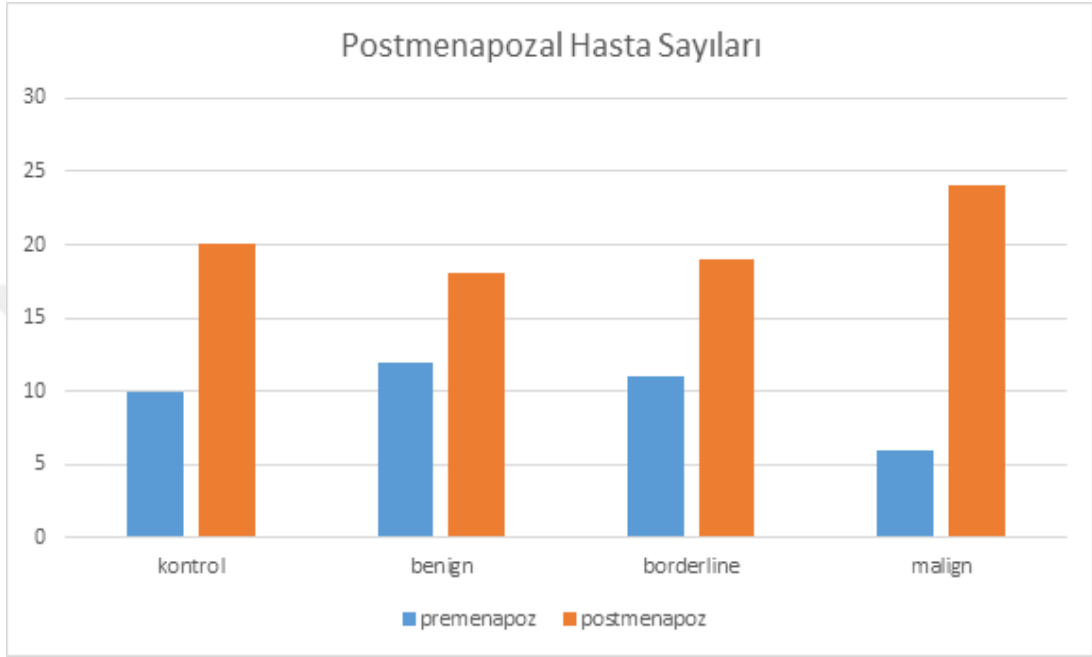
Çalışma popülasyonunda bulunan 4 grubun her biri toplam 30 hastadan oluşmaktaydı. Kontrol grubunda çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 28-71 yıl aralığında olup, ortalama yaş $47,8 \pm 9,7$ olarak bulundu. Benign grupta çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 19-73 yıl aralığında olup, ortalama yaş $45,2 \pm 12,7$ olarak bulundu. Borderline grupta çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 31-78 yıl aralığında olup, ortalama yaş $50,5 \pm 14,3$ olarak bulundu. Malign grupta çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 38-76 yıl aralığında olup, ortalama yaş $58,2 \pm 10,3$ olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bir fark izlenmemiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplar arası yaş dağılımı

	Kontrol (n=30) ort±ss	Benign (n=30) ort±ss	Borderline (n=30) ort±ss	Malign (n=30) ort±ss	p value
Age (years)	44,7 ± 11,5	45,2 ± 12,7	50,5 ± 14,3	58,2 ± 10,3	>0,01

Kontrol grubundaki hastalar over dışı endikasyonla histerektomi ile birlikte bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) veya unilateral salpingo-ooforektomi (USO) yapılmış, ya da over kisti endikasyonu ile unilateral salpingo-ooforektomi (USO) yapılmış ve ‘normal over sitolojisi’ olarak raporlanmış örneklerden elde edildi. Seröz overyan tümör bulunan hastaların arşivlerdeki dokuları çıkarılarak; seröz kistadenom olanları benign, düşük dereceli seröz kistadenokarsinom olanları borderline, high grade seröz kistadenokarsinom olanları da malign gruba dahil edildi ve kitlelerin %70 inin bilateral olduğu tespit edildi. 2 yıllık arşivlerin taranması ile hedef hasta sayısına kontrol, benign ve malign gruplarda ulaşılabilirken, borderline tanısı almış hastalarda hedef sayıya ulaşmak için 2013 yılına kadar arşiv taraması gerektiği görüldü. Seröz overyan tümörlerde tanı almış, tedavi görmüş hastaların çoğunun, yüksek dereceye ulaşmadan tanı almamış olduğu bir kez daha izlendi. Hastalar yaşları itibarıyla premenapozal ve postmenapozal olarak sınıflandırıldıklarında kontrol, benign ve

borderline grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$), malign grubundaki hastaların postmenopozal ağırlıklı olduğu tespit edilmiştir (şekil 4). Hastaların yaşları arasında anlamlı fark görülmemekle birlikte ($p >0,05$), büyük çoğunluğu postmenopozal dönemde operasyon geçirmiş ve çalışmaya dahil olmuştur (Tablo 4).

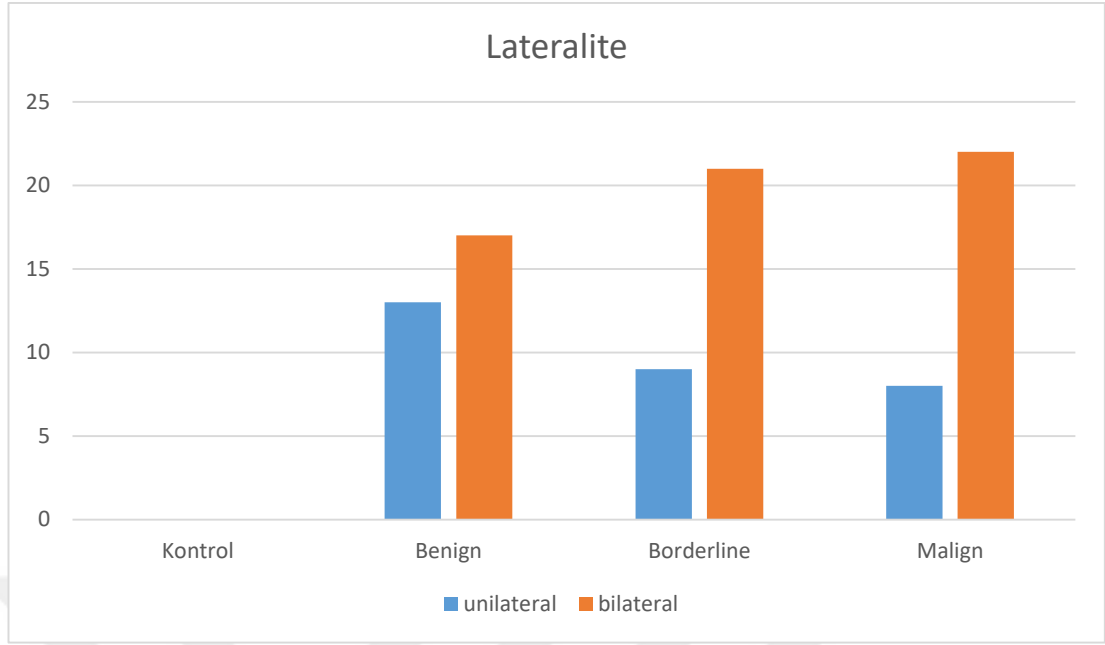


Şekil 4. Postmenapozal hasta oranları

Tablo 4. Gruplar arası postmenapozal hasta oranları

	Kontrol	Benign	Borderline	Malign	P değeri
Premenapoz	10 (%30,3)	12 (%40)	11 (%20)	6 (%20)	>0,05
Postmenapoz	20 (%69,7)	18 (%60)	19 (%64)	24 (%80)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların overyan kitleleri bilateral olma eğiliminde olup (Şekil 5), kontrol grubundaki populasyon normal overyan sitoloji olarak seçildiği için bilateral veya unilateral tutulum söz konusu değildir. Çoğunlukla bilateral olduğu gözlenirse de borderline ve malign grupta bilateral olma eğilimi benign gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazladır ($p<0,05$) (Tablo 5).



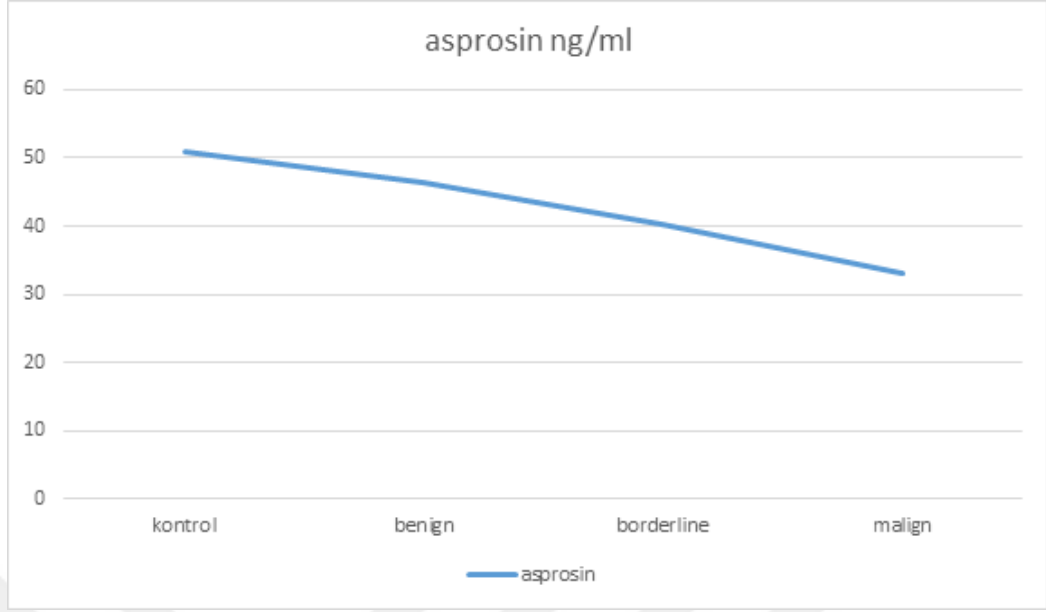
Şekil 5. Lateralite

Tablo 5. Gruplar arası lateralite dağılımı

	Kontrol	Benign	Borderline	Malign	P değeri
Unilateral	-	13 (%43,3)	9 (%30)	8 (%26,6)	<0,05
Bilateral	-	17 (%56,7)	21 (%70)	22 (%80)	

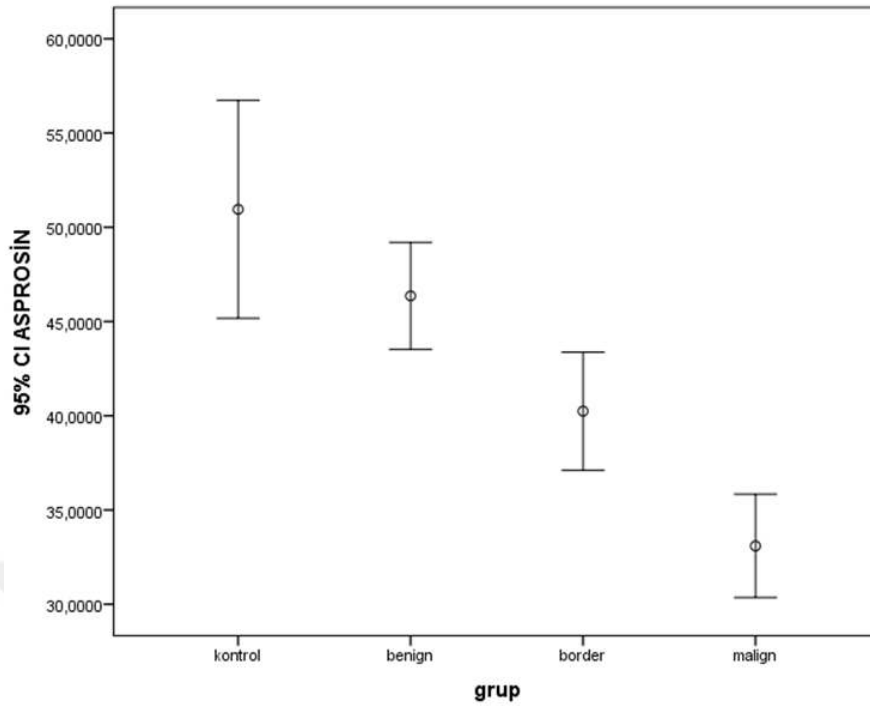
3.2. Patolojik Bulgular

ASP ve METRNL ekspresyonları; doku süpernatantlarından sulandırılarak hazırlanan örneklerin (Şekil 6) Human Asprosin ELISA kiti ve Human Meteorin-like Protein düzeyleri ELISA kiti ile okutulmasından elde edildi. ‘Human Asprosin ELISA kiti’ ve ‘Human Meteorin-like Protein düzeyleri ELISA kiti’ ile çalıştırılan dokulardan elde edilen verilere göre, diferansiasyon bozuldukça ASP ve METRNL ekspresyonlarının azaldığı görüldü.



Şekil 7. Asprosin düzeyleri eğrisi

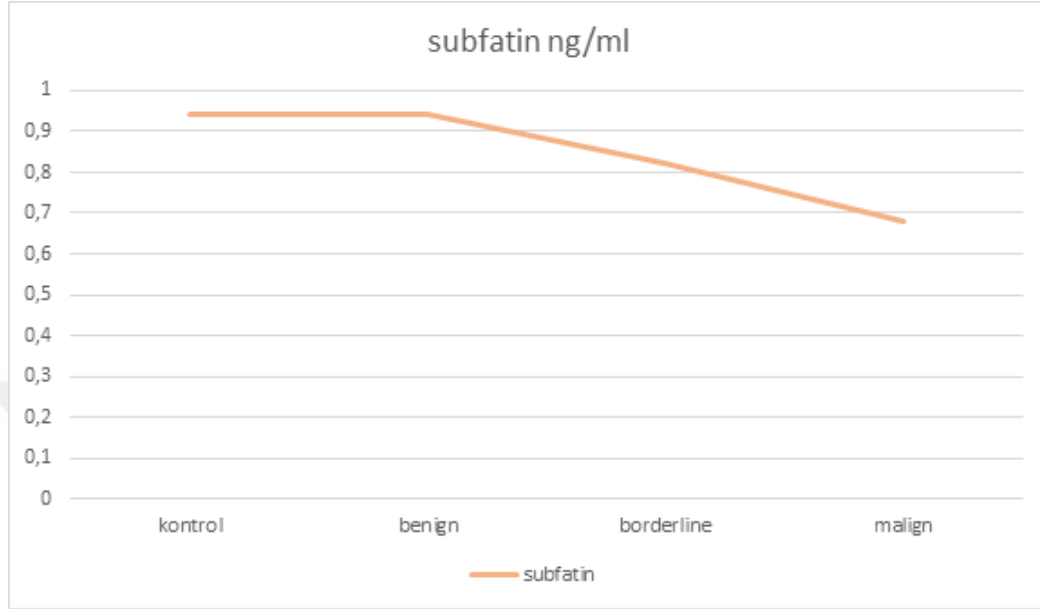
ASP protein düzeyleri ölçümleri incelendiğinde kontrol gruptan malign gruba doğru dikkati çeken azalma eğilimi, minimum ve maksimum değerler incelendiğinde de benzer şekilde izlenmektedir. Kontrol grubunun maksimum ve minimum ASP ekspresyon değerleri sırasıyla 90,5 ng/ml-30,61 ng/ml, benign grubun maksimum ve minimum ASP ekspresyon değerleri sırasıyla 63,1 ng/ml-36,15 ng/ml, borderline grubun maksimum ve minimum ASP ekspresyon değerleri sırasıyla 54,29 ng/ml-22,79 ng/ml, malign grubun maksimum ve minimum ASP ekspresyon değerleri sırasıyla 46,92 ng/ml-20,84 ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların merkezi eğilim ölçülerinin benign, borderline ve malign grupta kontrol grubuna göre daha güvenli olduğu bulunmuştur. Gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri, ortalamalar ve standart sapma değerleri ile oluşturulan grafikte (Şekil 8) ASP ekspresyonlarının malignite arttıkça azalmasının anlamlı olduğunu göstermektedir.



Şekil 8. Asprosinin gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri

Kontrol grubunda çalışmaya seçilen 30 örneğin ‘Human Meteorin-like Protein ELISA kiti’ ile okutulan sonuçları incelendiğinde, hata veren 2 örnek çalışmadan çıkartıldı ve kalan 28 doku çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda subfatin (METRNL) düzeylerinin ortalaması $0,94 \pm 0,21$ ng/ml olarak belirlendi. Benign grupta çalışmaya dahil edilen 30 örnekten ‘Human Meteorin-like Protein ELISA kiti’ ile hata veren olmadı ve 30 örnek çalışmaya dahil edildi. METRNL düzeylerinin ortalaması $0,949 \pm 0,26$ ng/ml olarak belirlendi. Bordeline grubunda çalışmaya seçilen 30 örnekten Human Meteorin-like Protein ELISA kiti ile hata veren olmadı ve 30 örnek çalışmaya dahil edildi. METRNL düzeylerinin ortalaması $0,82 \pm 0,26$ ng/ml olarak belirlendi. Malign grupta çalışmaya dahil edilen 30 örnekten Human Meteorin-like Protein ELISA kiti ile hata veren 3 örnek çıkarılarak 27 örnek çalışmaya dahil edildi. METRNL düzeylerinin ortalaması $0,68 \pm 0,4$ ng/ml olarak belirlendi. Toplam 115 örnek Human Meteorin-like Protein ELISA kiti ile boyandı ve METRNL düzeyi tüm dokularda ortalama $0,85 \pm 0,32$ olarak belirlendi. Kontrol ve benign grup arasında METRNL düzeyi için istatistiksel olarak anlamlı

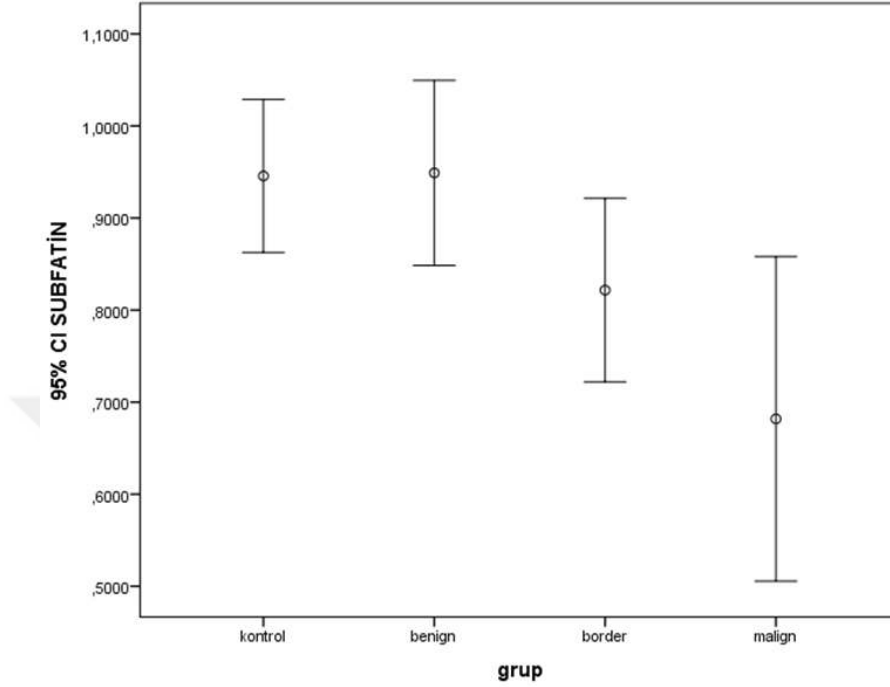
fark bulunamadı ($p=0,42$) ($p>0,05$). Benign gruptan malign gruba doğru azalan bir eğri görüldü (Şekil 9), istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p=0,004$) ($p<0,01$).



Şekil 9. Subfatin düzeyleri eğrisi

Subfatin ekspresyonlarında da kontrol gruptan malign gruba doğru dikkati çeken azalma eğilimi, minimum ve maksimum değerler incelendiğinde, benzer şekilde izlenmektedir. Kontrol grubunun maksimum ve minimum subfatin ekspresyon değerleri sırasıyla 1,24 ng/ml-0,52 ng/ml, benign grubun maksimum ve minimum subfatin ekspresyon değerleri sırasıyla 1,41 ng/ml-0,35 ng/ml, borderline grubun maksimum ve minimum subfatin ekspresyon değerleri sırasıyla 1,15 ng/ml-0,32 ng/ml olarak bulunmuştur. Ancak malign grubun maksimum ve minimum subfatin ekspresyon değerlerinin sırasıyla 1,7 ng/ml-0,07 ng/ml olduğu görülmüştür. Malign grubun verileri daha detaylı incelendiğinde, 3 vakanın ekspresyonlarının sırasıyla 1,7-1,58-1,5 olduğu ve merkezi eğilimden uzak sonuçlar verdiği fark edilmiştir. Bu gruptaki diğer 23 vakanın maksimum değerinin 1,15 ng/ml olduğu görülmüştür. Bütün veriler çalışmaya dahil edilmiştir. Grupların merkezi eğilim ölçüleri kontrol, benign ve borderline grupta malign grubuna göre daha güvenli olduğu bulunmuştur. Gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri, ortalamalar ve standart

sapma değerleri ile oluşturulan grafikte (Şekil 10) subfatin ekspresyonlarının malignite arttıkça azalmasının anlamlı olduğunu göstermektedir.



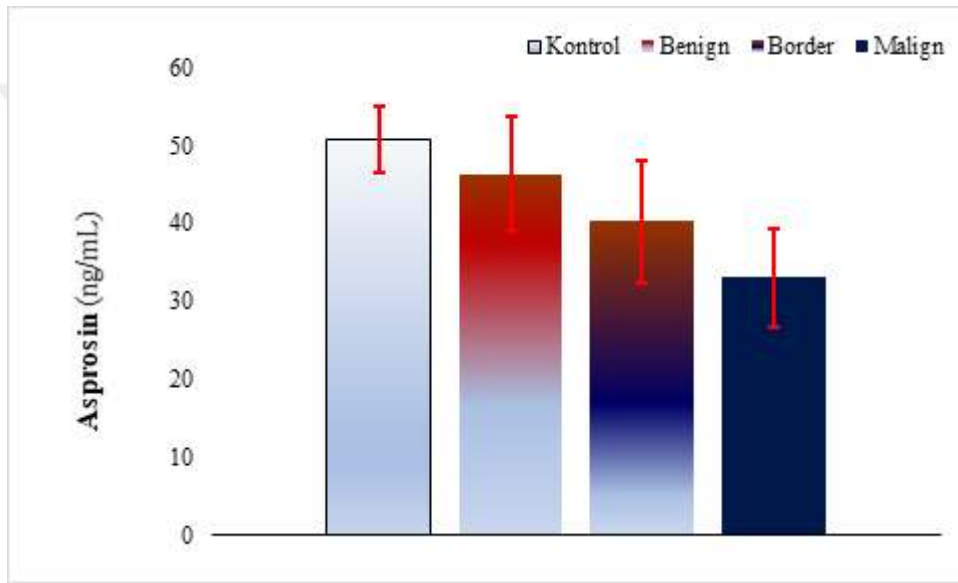
Şekil 10. Subfatin gruplar arası merkezi eğilim ölçüleri

Asprosin ve Subfatin (METRNL) ekspresyonları çoklu karşılaştırma testi ile incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak fark; asprosin için $p < 0,001$, METRNL için $p = 0,004$ olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6).

Tablo 6. Asprosin ve Subfatin düzeyleri ortalaması ve grupların çoklu karşılaştırılması

	Kontrol	Benign	Borderline	Malign	<i>P</i>
	ort±ss ng/ml	ort±ss ng/ml	ort±ss ng/ml	ort±ss ng/ml	Değeri
Asprosin	50,949 ± 14,603	46,357 ± 7,470	40,241±8,090	33,093±6,794	<0,001
N vaka	27	29	28	26	
Subfatin	0,945 ± 0,214	0,949 ± 0,269	0,821±0,266	0,681±0,445	0,004
N vaka	28	30	30	27	

Grupların karşılaştırılması ile elde edilen grafikte (Şekil 11) de görüldüğü gibi ASP ekspresyonlarının kontrol grubu ile benign grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,296$) ($p>0,05$). Kontrol grubu ile borderline grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Kontrol grubu ile malign grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Benign grup ile borderline grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,089$) ($p>0,05$). Benign grup ile malign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Borderline ve malign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,040$) ($p<0,05$) (Tablo 7).



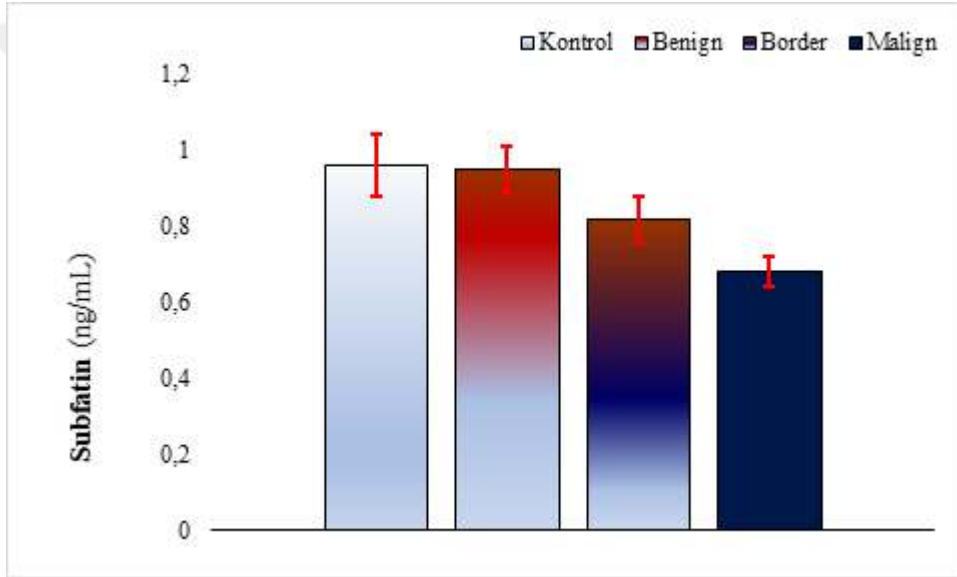
Şekil 11. Grupların karşılaştırılması-Asprosin

a: Borderline ile kontrol karşılaştırıldığında ($p < 0.01$). b: Borderline ile benign karşılaştırıldığında ($p > 0.05$). c: Malign ile kontrol karşılaştırıldığında ($p < 0.001$). d: Malign ile benign karşılaştırıldığında ($p < 0.001$). e: Malign ile borderline karşılaştırıldığında ($p < 0.05$).

Tablo 7. İkili karşılaştırma Asprosin

<i>P</i>	Kontrol	Bengin	Borderline	Malign
Kontrol	--	0,296	<0,001	<0,001
Bengin	0,296	--	0,089	<0,001
Borderline	<0,001	0,089	--	0,040
Malign	<0,001	<0,001	0,040	--

Grupların karşılaştırılması ile elde edilen grafikte (Şekil 12) de görüldüğü gibi Subfatin ekspresyonlarının kontrol grubu ile benign grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=1,00$) ($p>0,05$). Kontrol grubu ile borderline grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,424$) ($p>0,05$). Kontrol grubu ile malign grup arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,011$) ($p<0,05$). Benign grup ile borderline grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,384$) ($p>0,05$). Benign grup ile malign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$) ($p<0,01$). Borderline ve malign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,325$) ($p>0,05$) (Tablo 8).



Şekil 12. Grupların karşılaştırılması-Subfatin

a: Border ile kontrol karşılaştırıldığında ($p>0,05$). b: Border ile benign karşılaştırıldığında ($p>0,05$). c: Malign ile kontrol karşılaştırıldığında ($p < 0,01$). d: Malign ile benign karşılaştırıldığında ($p<0,01$). e: Malign ile border karşılaştırıldığında ($p>0,05$).

Tablo 8. İkili karşılaştırma Subfatin

<i>P</i>	Kontrol	Bengin	Borderline	Malign
Kontrol	--	1,00	0,424	<0,001
Bengin	1,00	--	0,384	0,008
Borderline	0,424	0,384	--	0,325
Malign	<0,001	0,008	0,325	--

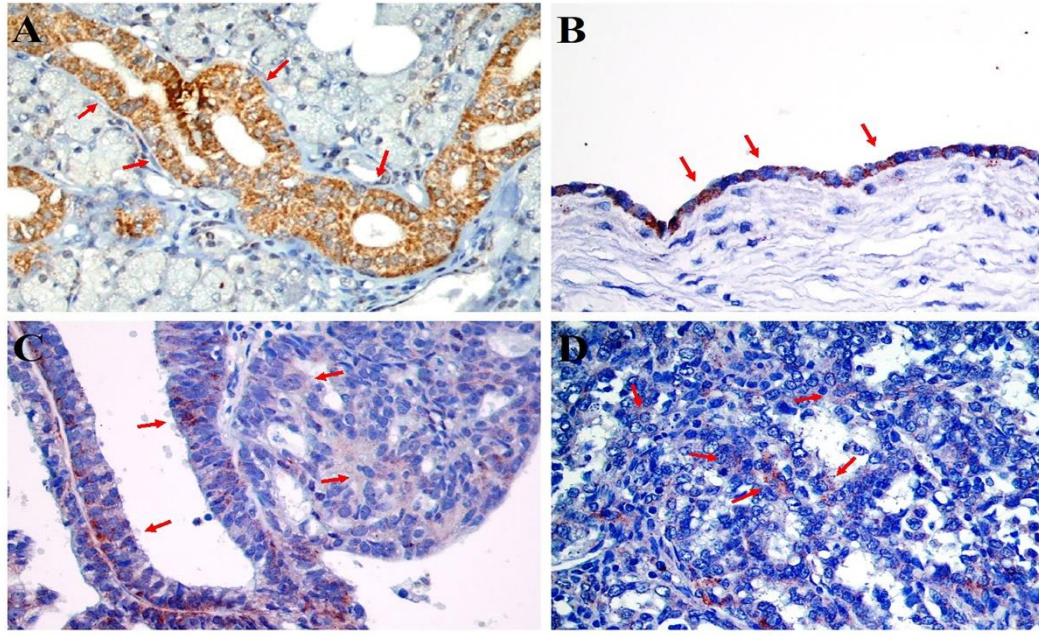
ASP ve METRNL immünohistokimyasında tümör hücreleri boyanma kuvvetine göre 0'dan 3'e kadar dört kategoride değerlendirilmiş (yüksek sayı, daha kuvvetli boyanmayı yansıtacak şekilde 0: yok, 0,5: çok az 1: az, 2: orta 3: şiddetli), yaygınlığı ise yüzde olarak hesaplanarak yaygınlık skoru oluşturulmuştur. Hücrelerin %25'inden azında boyanma görülürse 0,1, tümör hücrelerinin %25-50'si arasında boyanma görülürse 0,4, tümör hücrelerinin %51-75'i arasında boyanma görülürse 0,6, %76-100 arası 0,9 yaygınlık skoru verilmiştir.

Bu yaygınlık skoru, sonrasında boyanma kuvveti ile çarpılarak semikantitatif bir değer elde edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. ASP ve METRNL immünreaksiyon histoskoru

GRUP	ASP ORT (MİN-MAX)	METRNL ORT (MİN-MAX)
KONTROL	2,34 (1,8 - 2,7)	2,22 (1,2 - 2,7)
BENİGN	1,78 (1,2 - 2,7)	2,04 (1,2 - 2,7)
BORDERLINE	0,49 (0,2 - 0,9)	0,48 (0,05 - 0,9)
MALİGN	0,13 (0,05 - 0,2)	0,41 (0,05 - 0,9)

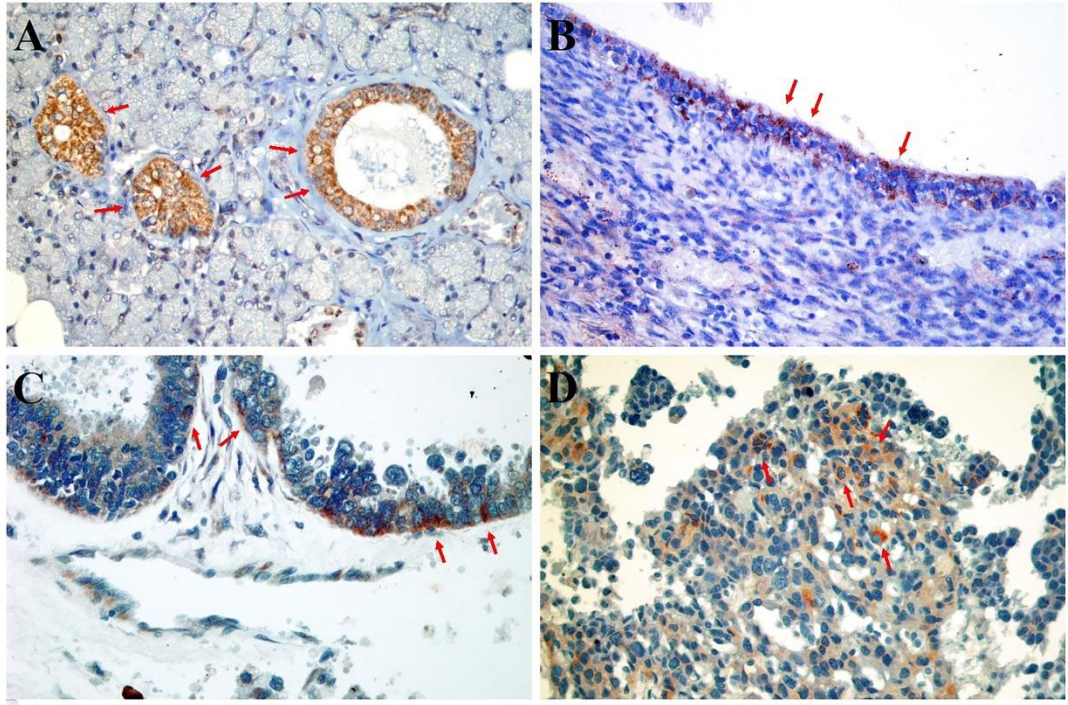
Asprosinin seröz overyan tümörlerde, immünohistokimyasal olarak incelenmesiyle elde edilen veriler (Şekil 13)'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 13. Seröz overyan tümörlerde asprosin doku dağılımlarının immünohistokimyasal olarak karşılaştırması;
A.Kontrol B. Seroz kistadenom C. Borderline Seroz kistadenokarsinom D. Seroz kistadenokarsinom BBA: 400x

ASP kontrol over dokularının epitel kısımlarında lokalize iken borderline ve malign dokularda ise parankim alanlarında da immunreaktiviteye rastlandı. Kontrol grubunda ASP'in immünreaktivitesi diğer gruplardan belirgin fazladır, malign grupta ise ASP immünreaktivitesi diğer gruplara kıyasla belirgin azdır. Benign grup ve borderline gruptaki immünreaktivite de belirgin bir şekilde malign gruptaki immünreaktiviteden fazladır. Ancak benign grup ve borderline grupta kendi aralarında immünohistokimyasal açıdan anlamlı bir fark tespit edilememiştir. İmmünohistokimyasal analizdeki veriler ELISA yöntemi ile tespit edilen verilerle uyumludur.

Subfatinin seröz overyan tümörlerde, immünohistokimyasal olarak incelenmesiyle elde edilen veriler (Şekil 14)'te karşılaştırmalı olarak verilmiştir.



Şekil 14. Seröz overyan tümörlerde subfatin doku dağılımlarının immünohistokimyasal olarak karşılaştırması;
A.Kontrol B. Seroz kistadenom C. Borderline Seroz kistadenokarsinom D. Seroz kistadenokarsinom

METRNL kontrol over dokularının epitel kısımlarında lokalize iken borderline ve malign dokularda ise parankim alanlarında da immunreaktiviteye rastlandı. Kontrol grubunda subfatinin immünreaktivitesi ASP'deki gibi tüm gruplara kıyasla belirgin fazladır. Sırasıyla benign gruptaki immünreaktivite borderline gruptan fazladır. Malign gruptaki immünreaktivitenin kontrol ve benign gruptan daha az olduğu tespit edilmiş, ancak borderline grup ile anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. ELISA verileriyle sağlaması düşünüldüğünde subfatin kontrol ve benign grup malign gruba kıyasla anlamlı yüksek bulunmuş, kendi aralarındaki fark anlamsız bulunmuş, borderline ve malign grup arasındaki fark yine anlamsız bulunmuştur. İmmünohistokimyasal veriler ile ELISA verilerinin büyük oranda birbirini desteklediği görülmüştür.

4. TARTIŞMA

Toplumun yaşlanması, sigara kullanımının artması, kötü beslenme, fiziksel inaktivite, düşük parite, ilk doğumun geç yaşta olması ve infertilite gibi etkenlerle overyan kanserler daha sık görülmektedir (2). Koruyucu faktörlerin yokluğunda over kanseri riski, yaşam boyu % 2,7 dir (20). Over kanseri, batı dünyasındaki jinekolojik malignitede önde gelen ölüm nedenlerindendir.

Tanıda ve taramada en çok kullanılan metod; pelvik muayene, transvaginal USG (TVUSG) ve serum CA-125 değerleridir (2). Bu yöntem sensitivite ve spesifiteye sahip değildir (69). Ayrıca CA-125 benign over tümörlerinde, endometrioiste, pelvik enfeksiyonlarda ve hatta tamamen sağlıklı kadınlarda bile yüksek bulunabilmektedir. Bu durum testin spesifitesini oldukça düşürmektedir. Yine de yüksek riskli grupta; TVUSG, CA-125 ve pelvik muayene ile yıllık kontrol önerilmektedir (70).

Tarama testleri ucuz, emniyetli ve basit olmalıdır. Spesifitesi diğer önemli bir kriterdir. Eğer bir yöntemin spesifitesi %98'den az ise, tanı konan bir kansere karşılık 50 yalancı pozitif sonuç elde edilir. Dokuz yalancı pozitif sonuca karşılık 1 kanser saptamak için spesifite en az %99.6 olmalıdır (81).

BRCA1 ve BRCA2 geni, PAX8, Ki-67, bcl2, Her2, c-kit, ER, PR, e-kaderin, PAX2 gibi birçok proteinin, seröz over tümörleri ile ilgisinin bulunduğu dair çalışmalar mevcuttur. Ancak pratikte bu testlerle kitle taramasının mümkün olmadığı görülmektedir (81).

Efektif bir tarama yöntemi olmayan bu hastalık, spesifik belirti ve bulguları olmadığı için, ileri evrede tanı almakta ve “sessiz katil” olarak nitelendirilmektedir. İleri evrede kitle etkisiyle ortaya çıkan; uzun süreli şişkinlik, kabızlık, sık idrar hissi ve distansiyon gibi spesifik olmayan semptomlar nedeniyle hastaya görüntüleme yöntemleri önerilir. Yapılan görüntüleme yöntemlerinde tespit edilen asit varlığı tanı koydurur. Pelvik kitle ve asit varlığı, aksi ispatlanana kadar over kanseri lehine kabul edilir.

Over kanserinde tedavinin temeli; primer sitoredüksiyon ve platin bazlı kemoterapiden oluşmaktadır. İleri evrelerde tanı alması primer sitoredüksiyonu imkansız kılmakta ve neoadjuvan kemoterapi sonrası sitoredüksiyon uygulaması

gündeme gelmektedir (132). Evre 1 over kanserinin 5 yıllık sağkalımı % 86 iken, evre 4'te bu oran % 19'a kadar düşmektedir (124).

Tanıda gecikmenin uygulama ve yaşam süresine olumsuz etkisi ortadadır. Modern bilim ve teknolojinin bu kanseri yayılmadan önce teşhis edebilecek ucuz ve spesifik testleri geliştirmesi gerekmektedir.

Tümör belirteçleri tanı ve tedavi başarısının tahmini, prognoz ve nüks takibi gibi pek çok alanda kullanılmıştır. ASP (Asprosin) ve METRNL (Subfatin) etki mekanizması tam olarak açıklanamayan ve daha fazla araştırma gerektiren iki proteindir. Glukoz metabolizması, insülin direnci, apoptoz ve inflamasyonla ilişkili olduğu bilinen bu iki proteinin bir biyobelirteç olabileceği düşünülerek çalışmamızda seröz overyan tümörlerde ekspresyonları araştırılmıştır.

Çalışmamızda, seröz overyan tümörler; benign (seröz overyan kistadenom), borderline seröz kistadenokarsinom, malign (seröz kistadenokarsinom) olarak 3 gruba ayrılmış ve kontrol grubu olarak, normal over dokuları seçilmiştir. Toplam 4 grupta ASP ve METRNL düzeyleri incelenmiştir. Elde edilen verilere göre her iki proteinin de malign transformasyon ilerledikçe azaldığı belirlenmiştir. Her iki protein için de kontrol (normal sitoloji) grubu ve benign (seröz kistadenom) grup arasındaki fark anlamlı değil iken ($p > 0,05$), malign grupta (seröz kistadenokarsinom) her iki proteinin ekspresyonları anlamlı düzeyde azalmış olarak tesbit edilmiştir ($p < 0,01$). Borderline seröz kistadenokarsinom grubunda ise ASP düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde ($p < 0,01$) düşük izlenirken, malign seröz kistadenokarsinom grubundan ise anlamlı düzeyde ($p < 0,05$) yüksek olduğu izlenmiştir. Subfatin (METRNL) düzeyleri bakımından borderline seröz kistadenokarsinom ile diğer gruplar arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p > 0,05$).

Romere ve ark. (135) tarafından 2016 yılında tanımlanan ASP, glikoz seviyelerini düzenleyen glukojenik bir hormondur. Beyaz adipoz doku tarafından salgılanır, dolaşımında hızlı glukoz salınımına yol açan G protein-cAMP-PKA yolunu aktive eder. Duerrschmid ve ark. (143) yaptıkları çalışmada ASP'in, merkezi sinir sistemi (MSS)'nde G protein-cAMP-PKA yolu ile oreksijenik AgRP nöronlarını aktive ettiğini ve gıda alımını uyardığını göstermişlerdir.

ASP 140-amino-asit uzunluğunda bir proteindir, Fibrillin 1 (FBN1) tarafından kodlanan profibrillinin C-terminal ucundan üretilir ve perhiz sırasında esas

olarak beyaz adipoz doku tarafından sentezlenir (141). Ancak, FBN1'in akciğer ve kalp gibi diğer organlarda da bulunması, ASP'in beyaz adipositler dışında da üretilbildiğini düşündürmüştür (140).

Cierna ve ark. (168) FBN1'in testisin germ hücreli in situ neoplazilerinde arttığını, germ hücreli malign tümörlerde ise azaldığını ortaya koymuşlardır. Yeterince büyümüş kitle ve farklılaşmış dokuda FBN1'in anlamını yitirdiğini ve ekspresyonunun azaldığını göstermişlerdir.

Çalışmamızda; ASP düzeyi seröz overyan kistadenom ve normal over dokularında anlamlı oranda yüksek ($p < 0,01$), diferansiasyonu bozulmuş seröz overyan kistadenokarsinomda ise anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p < 0,01$). ASP, FBN1 geni tarafından üretilir ve her ikisi de malign tümöral dokularda azalmıştır. Bu açıdan Cierna ve ark. (168)'nın çalışması, bizim çalışmamızı desteklemektedir. Yapılan çalışmada karsinogenezde FBN1 azaldığı için, ASP miktarının da azalmış olması beklenir ve bizim çalışmamızla uyumludur.

G protein-cAMP-PKA yolu ile hızlı glukoz salınımına yol açan ASP, Lee ve ark. (142)'nin çalışmasına göre; pankreasta rektif oksijen türleri (ROS) üretimini ve pro-enflamatuar sitokinleri arttırarak β hücrelerinin apoptozunu teşvik eder. Böylece insülin direncini arttırır.

Kocaman ve Artaş (169) ASP düzeyini malign mezotelyomada çalışmışlar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır. İnsülin direnci, IGF-1 artışıyla hücre proliferasyonunu, anjiyogenezisi ve karsinogenezisi arttırır (170). Bu sebeple artan ASP düzeyi karsinogenezisi uyarır şeklinde raporlamışlardır. Ancak bu sonuçlar bizim çalışmamızla çelişmektedir. Gerek seröz kistadenokarsinomda ASP'in azalması, gerekse testisin malign tümöral dokularında FBN1'in azalması birbirini desteklemektedir. ASP'in kanser hücrelerinin bölünmesinde glukoz ihtiyacının karşılanmasında hız kısıtlayıcı bir rolünün olup olmadığı araştırılmalıdır. Dokuların ASP düzeyinin, doku süpernatantlarında ELISA yöntemiyle de tayin edilmiş ve immünohistokimyasal yöntemin desteklenmiş olması, sonuçlarımızı güvenilir yapmaktadır.

Malign mezotelyomadaki artışın, dokuya özgü farklı bir mekanizmayla da olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Kocaman ve Artaş (169)'ın çalışmalarına adenokarsinomların dahil edilmemiş olması da kısıtlayıcı bir faktördür. ASP'in farklı

doku türlerinde farklı immünreaksiyon verdiği kabul edilirse, ayırıcı tanıda kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği de düşünülebilir.

İnsanlarda iki ana yağ dokusu türü vardır: enerjiyi depolayan beyaz yağ dokusu (WAT) ve enerjiyi dağıtan kahverengi yağ dokusu (BAT). Son zamanlarda Rao ve ark. (161) beyaz yağ dokusunun esmerleşmesinde METRNL'in rolü olduğunu göstermişlerdir (155-157). METRNL yağ kitlesinin bir indikatörüdür.

Rao ve ark. (161)'nın çalışmalarına göre; METRNL kahverengi yağ dokusunda termogenez ile ilişkili genlerin ekspresyonunu indükleyerek enerji tüketimini artırır (161). PGC-1 α 'e bağlı miyokin olarak tanımlanan, egzersizden sonra kana salınan, kas hipertrofisini uyaran, soğuk maruziyette yağ dokusunda indüklenen bir dolaşım faktörüdür. Kexin ve ark. (171)'nin çalışmasına göre METRNL'in, vücut kitle indeksi artan hastalarda miktarı artmıştır.

Kanser hastalarının büyük çoğunluğu ise kaşeksiden muzdariptir. Kaşeksi tedaviye yanıtı olumsuz etkilemektedir. Termojenik aktivitenin, kanser kaşeksisine, enerji tüketimine ve sonuçta kilo kaybına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (172,173). Çalışmamızda Subfatin (METRNL) miktarı seröz overyan kistadenokarsinomda, benign (seröz kistadenom) ve kontrol (normal sitoloji) grubuna göre anlamlı düzeyde azalmış olarak bulunmuştur ($p < 0,01$).

Rao ve ark. (161) çalışmalarında in vivo METRNL'in azaltılmasıyla soğuk maruziyete cevabın azaldığını göstermişlerdir. Subfatin (METRNL) miktarı azalınca PGC-1 α 'e bağlanması azalır ve kas hipertrofisi önlenir. Azalmış METRNL düşük vücut kitle indeksi ile doğrudan ilişkilidir. Çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların BMI'ne ulaşamamıştır. Yine de kanser hastalarının kaşektik olması bilgisi referansıyla, seröz overyan kistadenokarsinomda azalan METRNL'in, kanser hastalarındaki kaşeksi tablosundan sorumlu olabileceği düşünülebilir. Kaşeksi tablosunun METRNL ile iyileştirilmesi gündeme gelebilir ve bu durum tedaviye yanıtı destekleyecektir.

Başka bir çalışmada Li ve ark. (174) adipositlerdeki Subfatin'in (METRNL) Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) yoluyla insülin duyarlılığını artırdığını, adiposit farklılaşmasını düzenlediğini ve insülin direncini azalttığını bildirmiştir. John ve ark. (170) çalışmalarında insülin direncindeki ve IGF-1'deki artışın hücre proliferasyonu, anjiyogenezis ve karsinogenezi uyardığını

belirtmişlerdir. Çalışmamızda seröz overyan kistadenokarsinomda azalan Subfatin (METRNL)'in, insülin direnci ve IGF1'i artırarak, hücre proliferasyonunu ve karsinogenezi uyarmış olabileceği de düşünülmektedir.

ASP ve METRNL genel olarak vücut kitle indeksi, obezite, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkilendirilip çalışmalar bu yönde yapılmıştır. Over kanserinde ASP ve METRNL ile ilgili daha önce yapılmış çalışma yoktur. Bu çalışma ASP ve METRNL ekspresyonlarının kontrol (normal over sitolojisi) grubuna ve benign (seröz kistadenom) grubuna kıyasla seröz overyan kistadenokarsinomlarda azaldığının ilk raporudur.

Gerek ASP gerekse METRNL glukoz metabolizmasını düzenlerken insülin metabolizmasının düzenlenmesine de aracılık etmektedir. Bu yüzden de gelecekte insülin düzeyleriyle birlikte over kanserlerinde araştırılmasında fayda bulunmaktadır.

Her iki molekül de dolaşıma salındığından, doku süpernatantlarında ve immünohistokimyasal yöntemle taranmasından ziyade, serum dahil diğer biyolojik sıvılarda çalışılmasında fayda olduğu da öngörülmektedir.

Ayrıca ASP, FBN1'den köken aldığından ASP çalışılacağı zaman FBN1'inde çalışılmasında fayda olduğu düşünülmektedir.

ASP ve METRNL, peptid yapılı iki moleküldür ve ribozomlarda sentezlenmektedir. Ribozomlarda sentezlenirken mRNA'dan gelen bilgi alınır ancak tüm mRNA bilgisi peptid ya da protein olmayacağından gelecekte mRNA çalışmalarının yapılmasının da bu konuya ışık tutacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, METRNL ve ASP malign transformasyonun metabolik kontrolüne aracılık eder. Bu çalışma, METRNL ve ASP'in seröz overyan tümörlerin fizyopatolojisinde önemli roller oynadığını düşündürmektedir. Gelecekte over kanseri şüphesinde değerlendirilecek bir parametre olarak kullanılabileceği öngörülmektedir. Belki tedavi amaçlı kullanımı da gündeme gelecektir. Farklı dokularda farklı reaksiyonlar vermeleri de ASP ve METRNL'e ayırıcı tanıda önem kazandıracaktır.

Kısıtlayıcı bir faktör olarak küçük örneklem ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle, büyük ölçekli prospektif çalışmalar gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(1): 5- 29.
2. Buckshee K, Temsu 1, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61: 51-57.
3. Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.
4. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev* 2001; 22(2): 255-288.
5. Lupia M, Cavallaro U. Ovarian cancers tem cells: Still an elusive entity? *Mol Cancer* 2017; 16: 64.
6. Kim, S, Kim, B, Song, Y.S. Ascites modulates cancer cell behavior, contributing to tumor heterogeneity in ovarian cancer. *Cancer Sci* 2016; 107: 1173–1178.
7. Karnezis AN, Cho KR, Gilks CB, Pearce CL, Huntsman, DG. The disparate originsof ovarian cancers: Pathogenesis and prevention strategies. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 65–74.
8. Kossai M, Leary, A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiol. J Immunopathol Mol Cell Biol* 2018; 85: 41–49.
9. Bell DA.Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Modern Pathol* 2005; 18(2): 19.
10. Andrews L, Mutch DG. Hereditary ovarian cancer and risk reduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 31–48.
11. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14(1): 9-12.

12. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinico pathological features. *Virchows Archiv* 2012; 460(3): 237–249.
13. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2005; 14(1): 98–107.
14. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology* 2011; 43(5): 420–432.
15. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16(5): 267.
16. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC, 2014.
17. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(3): 433–435.
18. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394–424.
19. Isherwood A, Bamford J, Dupuy AV. Ovarian cancer in select EU countries: incidence, treatable populations and sales by key drug class. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2018; 66: 286.
20. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol* 2015; 138(3): 741–749.
21. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(4): 284–296.
22. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11(3-4): 301–321.
23. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res* 1977; 37(8): 2578–2582.

24. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171(1): 45-53.
25. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecol Oncol* 2013; 129(1): 258–264.
26. Mohammadian M, Ghafari M, Khosravi B. Variations in the incidence and mortality of ovarian cancer and their relationship with the human development index in European Countries in 2012. *Biomed Res Ther* 2017; 4(08): 1541–1557.
27. Chan J, Urban R, Cheung M, Osann K, Shin Y J, Husain A, et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006; 95(10): 1314.
28. Zheng G, Yu H, Kanerva A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One* 2018; 13(10): e0205000.
29. Chan JK, Loizzi V, Lin YG. IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 156–161.
30. Chan JK, Loizzi V, Magistris A. Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(24): 8538–8543.
31. Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71(2): 524–529.
32. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105(9): 1436-1442.
33. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10(1-2): 67-81.
34. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003; 104(2): 228-232.

35. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11(2): 111-117.
36. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2001; 84(5): 714-721.
37. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006; 103(1): 207-211.
38. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155(3): 217-224.
39. Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103(4): 785-94.
40. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol* 2004; 103(6): 1194-1203.
41. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 385-394.
42. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012; 460(3): 237-249.
43. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjanen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol* 2001; 83(1): 100-108.
44. Steed H, Chapman W, Laframboise S. Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26(8): 709-715.

45. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 8-10.
46. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015; 33(26): 2901-2907.
47. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012; 124(2): 347-353.
48. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1329-1333.
49. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. populationbased case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60(3): 496-504.
50. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 400-408.
51. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75(2): 141-149.
52. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11, 933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res* 2003; 23: 1955-1960.
53. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23, 257 women with ovarian cancer a. and 87,303 controls. *Lancet* 2008;371(9609): 303-314.
54. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109(3): 597-607.

55. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007; 5(1): 35-44.
56. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril* 2014; 102(1): 192-198.
57. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009; 4: 17-30.
58. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017): 475-490.
59. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(5): 296-306.
60. Dietl J, Marzusch K. Ovarian surface epithelium and human ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35(3): 129-135.
61. Marquez RT, Baggerly KA, Patterson AP, Liu J, Broaddus R, Frumovitz M, et al. Patterns of gene expression in different histotypes of epithelial ovarian cancer correlate with those in normal fallopian tube, endometrium, and colon. *Clin Cancer Res* 2005; 11(2): 144-148.
62. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih Ie M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010; 34(10): 1407-1416.
63. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 491.
64. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, et al. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma-evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012; 226(3): 421-426.
65. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(2): 241-246.

66. Flesken Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013; 495(7440): 241-245.
67. Barbara MD, Symptoms Associated With Ovarian Cancer. *Clin Obstetric Gynecol* 2012; 55: 36-42.
68. Droegemuller W. Screening for Ovarian Carcinoma: Hopefull and wishfull thanking. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1095.
69. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995; 21(3): 215-245.
70. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(3): 183-203.
71. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the, UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 327-340.
72. Naina HV, Harris S. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1840.
73. Zheng LE, Qu JY, He F. The diagnosis and pathological value of combined detection of HE4 and CA125 for patients with ovarian cancer. *Open Med (Wars)* 2016; 11(1): 125-132.
74. Sassone AM, Timor Tritseh IE, Artner A, Weatholf C, Worren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70.
75. Van Nagel JR, De Priest PD, Puis LE. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 1991; 68: 458.
76. Kowal M, Kana T, Maeda O, Oguchi H, Tomada Y. Transvaginal Doppler Ultrasound with Color Flow imaging in the Diagnosis of Ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 163.

77. Kurjak A, Predanic M, Kubesic Urek S, Jukic S. Transvaginal Color and Pulsed Doppler Assessment of Adnexial Tumor Vascularity. *Gynecol Oncol* 1993; 50; 3.
78. Kurjak A, Preddanie M. New Scoring System for Prediction of Ovarian Malignancy Based of Transvaginal Color Doppler Sonography. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 631.
79. Kowai M, Kana T, Kikkawa F, Maeda O, Oguchi H, Tomada Y, Transvaginal doppler Ultrasound with Color Flow Imaging in the Diagnosis of Ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 163.
80. Dock W, Grobenweger F, Metz V. Tumor Vascularisation: assesmentwith duplex sonography. *Tadiology* 1991; 181: 242.
81. Westhoft C, Randall MC. Ovarian cancer Screening, Potential Effect on Mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 502.
82. Arnold G, Coran N, Krummel TM, Shamberger RC, Laberge JM, Caldamone AA. Ovarian Tumors. *Pediatric Surgery (Seventh Edition)* 2012: 529-548.
83. Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, Tortolero-Luna G, Miller BE, Bast RC et al. Prognostic significance of p53 expression in advanced-stage ovarian serous borderline tumors. *Clin Cancer Res* 1999; 5(12): 4053-4058.
84. Tavassoli FA, Devilee P. WHO Histological Classification of Tumours of the ovary. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital organs*. Lyon, 2003: 113-145.
85. Calay Z, İlvan Ş, İplikçi A, Tuzlalı S, Yavuz E. Over Tümörleri. *Türk Patoloji Derneği Meslek İçi Eğitim Kursları*, 2002/2.
86. Scully ER, Clement PB, Young HR; Ovarian surface epithelial-stromal tumors, Chapter 54, in Sternberg's *Diagnostic Surgical Pathology*, ed Stacey E. Mills, 4 th ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2543-2578.
87. Gerald MB. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology* Clement, Young. W.B Saunders company 2000 Chapter 13 surface epithelialstromal tumor: 2000: 289-313.
88. Tan DS, Agarwal R, Kaye, SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 925–934.

89. Coffman LG, Burgos-Ojeda D, Wu R, Cho K, Bai S, Buckanovich RJ. New models of hematogenous ovarian cancer metastasis demonstrate preferential spread to the ovary. *Transl Res J Lab Clin Med* 2016; 175: 92–102.
90. Lengyel, E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1053–1064.
91. Pradeep S, Kim SW, Wu SY, Nishimura M, Chaluvally-Raghavan P, Miyake T, et al. Hematogenous metastasis of ovarian cancer: Rethinking mode of spread. *Cancer Cell* 2014; 26: 77–91.
92. Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1983; 16(1): 95-100.
93. Dauplat J, Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Rose TP, Sagae S. Distant metastases in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 60(7): 1561-1566.
94. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011; 331(6024): 1565-1570.
95. Tran E, Turcotte S, Gros A, Robbins PF, Lu YC, Dudley ME, et al. Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344(6184): 641-645.
96. Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, et al. Cancer exome analysis reveals a T-cell-dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012; 482(7385): 400-404.
97. Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, Talib WH, Stagg J, Elkord E, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies. *Semin Cancer Biol* 2015; 35: 185-198.
98. Johnsen AK, Templeton DJ, Sy M, Harding CV. Deficiency of transporter for antigen presentation (TAP) in tumor cells allows evasion of immune surveillance and increases tumorigenesis. *J Immunol* 1999; 163(8): 4224-4231.
99. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, Getz G, Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 2015; 160(12): 48-61.

100. Reichel J, Chadburn A, Rubinstein PG, Giulino-Roth L, Tam W, Liu Y, et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and ReedSternberg cells. *Blood* 2015; 125(7): 1061-1072.
101. Amend SR, Pienta KJ. Ecology meets cancer biology: the cancer swamp promotes the lethal cancer phenotype. *Oncotarget* 2015; 6(12): 9669-9678.
102. Guo F, Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenic communication networks. *Oncogene* 2016; 35(7): 816-826.
103. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515(7528): 568-571.
104. Balachandran VP, Cavnar MJ, Zeng S, Bamboat ZM, Ocuin LM, Obaid H, et al. Imatinib potentiates antitumor T cell responses in gastrointestinal stromal tumor through the inhibition of Ido. *Nat Med* 2011; 17(9): 1094-1100.
105. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature* 2015; 523(7559): 231-235.
106. Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, Autelitano DJ, Allen D, Grant P, Rice GE. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(7): 1079-1088.
107. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956; 123: 309–314.
108. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956; 124: 269–270.
109. DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B. The biology of cancer: Metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell Metab* 2008; 7: 11–20.
110. Weinberg SE, Chandel NS. Targeting mitochondria metabolism for cancer therapy. *Nat Chem Biol* 2015; 11: 9–15.
112. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: A cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell* 2012; 21: 297–308.
113. Valent P, Bonnet D, De Maria R, Lapidot T, Copland M, Melo JV. et al. Cancer stem cell definitions and terminology: The devil is in the details. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 767–775.

114. Naora, H, Montell, D.J. Ovarian cancer metastasis: Integrating insights from disparate model organisms. *Nat. Rev Cancer* 2005; 5: 355–366.
115. Horvath LE, Werner T, Boucher K, Jones K. The relationship between tumor size and stage in early versus advanced ovarian cancer. *Med Hypotheses* 2013; 80: 684–687.
116. Hirschhaeuser F, Menne H, Dittfeld C, West J, Mueller-Klieser W, Kunz-Schughart LA. Multicellular tumor spheroids: An underestimated tool is catching up again. *J Biotechnol* 2010; 148: 3–15.
117. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177: 1053–1064.
118. Kim KS, Sengupta S, Berk M, Kwak YG, Escobar PF. Hypoxia enhances lysophosphatidic acid responsiveness in ovarian cancer cells. *Cancer Res* 2006; 66: 7983–7990.
119. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988; 8: 1104–1109.
120. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2008; 112(10): 2202-2210.
121. Winter WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(24): 3621-3627.
122. Baak JP, Chan KK, Stolk JG, Kenemans P. Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors of the common epithelial type. *Pathol Res Pract* 1987; 182(6): 755-774.
123. Kimmig R, Wimberger P, Hillemanns P, Kapsner T, Caspari C, Hepp H. Multivariate analysis of the prognostic significance of DNA-ploidy and S-phase fraction in ovarian cancer determined by flow cytometry following detection of cytokeratinlabeled tumor cells. *Gynecol Oncol* 2002; 84(1): 21-31.
124. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95: 161-192.

125. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006; 100(1): 33-37.
126. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 33-39.
127. Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer* 2016; 66: 114-124.
128. Schorge JO, Clark RM, Lee SI, Penson RT. Primary debulking surgery for advanced ovarian cancer: are you a believer or a dissenter? *Gynecol Oncol* 2014; 135(3): 595-605.
129. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1): 1-5.
130. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(4): 413-420.
131. Neijt JP, ten Bokkel Huinink WW, van der Burg ME, van Oosterom AT, Willemse PH, Heintz AP, et al. Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 v CP) in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987; 5(8): 1157-1168.
132. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer* 2005; 92(6): 1026-1032.
133. Lim MC, Park SY. Standardization of cytoreductive surgery is a precondition for clinical trials of ovarian cancer including cytoreductive surgery and/or neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012; 125(2): 510.
134. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, Richard SD, Rodriguez N, Bookman MA, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: , an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 937-943.

135. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a Fasting-Induced Glucogenic Protein Hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.
136. Grens K. Newly Discovered Hormone Explains Disease, *The Scientist*, 2016, <https://www.the-scientist.com/the-nutshell/newly-discovered-hormone-explains-disease-33697>.
137. Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: the disease-causing gene for marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016; 591: 279–291.
138. Lonnqvist L, Reinhardt D, Sakai L, Peltonen L. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2039–2044.
139. Milewicz DM, Grossfield J, Cao SN, Kielty C, Covitz W, Jewett T. A mutation in FBN1 disrupts profibrillin processing and results in isolated skeletal features of the marfan syndrome. *J Clin Invest* 1995; 95: 2373–2378.
140. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Xia F, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165: 566–579.
141. Chase R, Clemens D, Juan B, Petra C, Mahim J, Fan X, Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone, *Cell* 2016; 165(3): 566–579.
142. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 486: 96–104.
143. Duerrschmid C, He Y, Wang C, Li C, Bournat JC, Romere C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone. *Nat Med* 2017; 23: 1444–1453.
144. Zhang Z, Tan Y, Zhu L, Zhang B, Feng P, Gao E, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway. *Life Sci* 2019; 231: 116554.
145. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC delta-activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20888–20899.
146. Feng J, Yang Y, Yang Y, Pei H. The protective role of Asprosin against diabetes in cardiomyocytes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2.

147. Sohn JW. Network of hypothalamic neurons that control appetite. *BMB Rep* 2015; 48: 229–233.
148. Li E, Shan H, Chen L, Long A, Zhang Y, Liu Y, et al. OLF734 Mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin. *Cell Metabol* 2019; 30: 319–328.
149. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J* 2004; 23: 1998–2008.
150. Li ZY, Zheng SL, Wang P, Xu TY, Guan YF, Zhang YJ, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther* 2014; 20: 344–354.
151. Jorgensen JR, Fransson A, Fjord-Larsen L, Thompson LH, Houchins JP, Andrade N, et al. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo., *Exp Neurol* 2012; 233: 172–181.
152. Jorgensen JR, Thompson L, Fjord-Larsen L, Krabbe C, Torp M, Kalkkinen N, et al. Characterization of Meteorin-an evolutionary conserved neurotrophic factor. *J Mol Neurosci* 2009; 39: 104–116.
153. Mitra N, Sinha S, Ramya TN, Surolia A. N-linked oligosaccharides as outfitters for glycoprotein folding, form and function. *Trends Biochem Sci* 2006; 31: 156–163.
154. Kim YY, Moon JS, Kwon MC, Shin J, Im SK, Kim HA, et al. Meteorin regulates mesendoderm development by enhancing nodal expression. *PLoS One* 2014; 9: e88811.
155. Zeve D, Tang W, Graff J. Fighting fat with fat: the expanding field of adipose stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 472–481.
156. Cristancho AG, Lazar MA. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 722–734.
157. Cao L, Choi EY, Liu X, Martin A, Wang C, Xu X, et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* 2011; 14: 324–338.
158. Cinti S. The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: 569–574.

159. Fenzl A, Kiefer FW. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2014; 19: 25–37.
160. Porter C, Chondronikola M, Sidossis LS. The therapeutic potential of brown adipocytes in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6: 156.
161. Rao RR, Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157: 1279–1291.
162. Bai Z, Wuren T, Liu S, Han S, Chen L, McClain D, et al. Intermittent cold exposure results in visceral adipose tissue “browning” in the plateau pika (*Ochotona curzoniae*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2015; 184: 171–178.
163. Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 24–36.
164. Lee SD, Tontonoz P. Eosinophils in fat: pink is the new brown. *Cell* 2014; 157: 1249–1250.
165. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015;72: 4-15.
166. Carter JH, Douglass LE, Deddens JA, Colligan BM, Bhatt TR, Pemberton JO, et al. Pak-1 expression increases with progression of colorectal carcinomas to metastasis. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 3448–3456.
167. SPSS referansı : IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
168. Z. Cierna, M. Mego, I. Jurisica, K. Machalekova, M. Chovanec, V. Miskovska, et al. Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ *BMC Cancer* 2016; 16, 597.
169. N. Kocaman, G. Artaş, Can novel adipokines, asprosin and meteorinlike, be biomarkers for malignant mesothelioma?, *Biotechnic & Histochemistry* 2020; 95:3: 171-175.
170. S. John W., Paul H., PhD The Insulin-Like Growth Factor System in Cancer *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012; 41(2): 335–350.

171. Kexin W, Li F, Wang C, Yang D, Cao Z, Cui Y, et al. Serum Levels of Meteorin-Like (Metrl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance Med Sci Monit. 2019; 25: 2337–2343.
172. Kir S, White JP, Kleiner S, Kazak L, Cohen P, Baracos WE, et al. Tumour-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. Nature. 2014;513:100–104.
173. Brooks SL, Neville AM, Rothwell NJ, Stock MJ, Wilson S. Sympathetic activation of brown-adipose-tissue thermogenesis in cachexia. Biosci Rep. 1981;1:509–517.
174. Li ZY, Song J, Zheng SL, Fan MB, Guan YF, Qu Y, et al. Miao Adipocyte metrl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling Diabetes 2015; 64(12): 4011-4022.

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokulu Konya'da, Orta ve Lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2008 yılında F.Ü. Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimime başladım. 2014 yılında mezun oldum. Aynı yıl Elazığ Merkez TSM'de göreve başladım. 2016 yılında F.Ü. Tıp Fakültesi KHD Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen devam etmekteyim. Evli iki çocuk annesiyim.

