

**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE CA125 VE HE4 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR GÜRKAN KIRAN**

**DR MEHMET FETHİ GÜÇER**  
**UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ/2012**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

**Arş. Gör. Dr. Mehmet Fethi GÜÇER** tarafından hazırlanan “**Gebelikte CA125 ve HE4 Düzeylerinin Karşılaştırılması**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

**Prof. Dr. Gürkan KIRAN**  
**Danışman**

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **21/12/2012** tarihinde kabul edilmiştir.

<b>Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:</b>			<b>İmza:</b>
Başkan	Prof. Dr. Gürkan KIRAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Ayhan COŞKUN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	
Üye	Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN	Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : ... / ..... / 2012

**Prof. Dr. Durmuş DEVECİ**  
**Dekan**

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Prof. Dr. Gürkan KIRAN'a, Doç. Dr. Hakan KIRAN'a Doç. Dr. Ayhan COŞKUN'a ve Doç. Dr. Deniz Cemgil ARIKAN'a teşekkür ederim.

Yine bu çalışmam sırasında emeklerini ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Gürkan KIRAN, Prof. Dr. Metin KILINÇ ve Doç. Dr. Hasan EKERBİÇER'e teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bana destek olan ve materyal toplamamda yardım eden asistan arkadaşlarım Dr.Ender ZENCİR, Dr.Ayfer İLHAN, Dr. Salih SERİN ve Dr. Fazıl AVCI'ya teşekkür ederim. Kadın Doğum ekibinde yer alan hemşire, ameliyathane personeli ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu günleri görmemde en büyük emeği bulunan, bana tecrübe ve öğütleri ile sürekli yol gösteren babam ve anneme teşekkür ederim. Eğitimim süresince bana her konuda destek olan ve sabrını esirgemeyen sevgili eşim Aysel'e teşekkür ederim.

**Dr. M. Fethi GÜÇER**

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY.....</b>	<b>I</b>
<b>ÖNSÖZ.....</b>	<b>II</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>III</b>
<b>TABLolar DİZİNİ.....</b>	<b>V</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ.....</b>	<b>VI</b>
<b>KISALTMA LİSTESİ.....</b>	<b>VII</b>
<b>ÖZET, ANAHTAR KELİMELER.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT, KEYWORDS.....</b>	<b>IX</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Gebelikte Adneksiyel Kitleler.....	3
2.1.1. Fonksiyonel Over Kistleri.....	4
2.1.2. Benign Neoplastik Ovaryan Kitleler.....	6
2.1.3. Paraovaryan Kitleler.....	8
2.1.4. Malignensi.....	10
2.2. Gebelikte Görülen Adneksiyel Kitlelerin Tanısı.....	12
2.3. Tümör Belirteçleri.....	14
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>18</b>
3.1. Olgu Seçimi Ve Kan Örneklerinin Toplanması.....	18
3.2. Örneklerin Çalışılması.....	18
3.3. Değerlendirme.....	18
3.4. İstatistik.....	19
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>20</b>

<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>22</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>22</b>

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerde ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken durumlar.....	3
Tablo 2: Gebelikte görülen persiste adneksiyel kitlelerin histolojik dağılımı.....	4
Tablo 3: Görüntüleme metodlarının sensitivite ve spesifisitesi.....	12
Tablo 4: Sonografik kriterlere göre ovaryan malignensi riski.....	13
Tablo 5: Malignensi ile ilişkili sonografik karakteristikler .....	13
Tablo 6: Over kanserinde tümör belirteçleri. ....	15
Tablo 7: Kontrol ve çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri. ....	19
Tablo 8: Kontrol grubunda ve gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde serum CA125 konsantrasyonları (U/ml) .....	19
Tablo 9: Kontrol grubunda ve gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde serum HE4 konsantrasyonları (pM) .....	20

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Renkli Doppler ultrasonografide etrafında ateş çemberi olan bir korpus luteum kisti görüntüsü.....	5
Resim 2: Multiloküle anekoik teka lutein kistlerinin görüntüsü (C). Ovulasyon indüksiyonu sonrası oluşan hiperstimüle over görüntüsü (D).....	6
Resim 3: Heterojen sebase içeriği tipik Rokitansky nodülü ile dermoid kist görüntüsü (A). Küçük mural nodülü ya da papiller çıkıntısı olan bir anekoik kist görüntüsü (seröz kistadenom) (B). İnce septasyonları ve düşük ekolu sıvı içeriği olan musinöz kistadenom görüntüsü(C). Düşük homojen ekolu tipik bir endometriyoma görüntüsü (D).....	7
Resim 4: Solid akustik gölgelenmesi olan fibrom görüntüsü .....	8
Resim 5: Paraovaryan kist görüntüsü .....	9
Resim 6: Hidrosalpinks görüntüsü.....	9
Resim 7: Over torsiyonu görüntüsü.....	10
Resim 8: Solid komponentleri ve septasyonları olan adneksiyel kitle (kistadenokarsinom) görüntüsü.....	11

## KISALTMA LİSTESİ

USG:	Ultrasonografi
CA125:	Kanser antijen 125
HE4:	Human Epididimal Protein 4
MRI:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
hCG:	Human Koryonik Gonadotropin
ACOG:	The American College of Obstetricians and Gynecologists
CEA:	Karsinoembriyojenik antijen
AFP:	Alfa feto protein
LDH:	Laktat dehidrojenaz
HELLP:	Hemoliz, Artmış karaciğer enzimleri, Düşük platelet
CA 19-9:	Kanser antijen 19-9
WFDC2:	Wap four-disülfid core domain 2
FDA:	Food Drug Administration



## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada gebeliğin ilk 2 trimesterinde maternal serum CA125 ve HE4 düzeyleri ölçülerek, HE4'ün düzeyinin gebelikten etkilenip etkilenmediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Polikliniğimize başvuran ilk trimesterdeki gebeler (n= 26) ve gebe olmayan (n= 27) sağlıklı gönüllü 18-39 yaşındaki kadınlar (kontrol grubu) çalışmaya alındı. Gebelerden birinci ve ikinci trimesterde, kontrol grubundan ise başvuru anında serum örnekleri alınarak CA125 ve HE4 düzeyleri bakıldı. Gruplar arasında tümör belirteç düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks test kullanıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubuyla kıyaslandığında CA125 düzeylerinde gebeliğin ilk trimesterinde anlamlı bir artış olduğu saptandı. Ancak bu düzey artışının 2. trimesterde de devam ettiği gözlemlendi. HE4 düzeyleri kontrol grubuna göre ilk ve 2. trimesterde artmakla birlikte, bu artış anlamlı düzeyde değildi. Her iki belirtecin ikinci ve üçüncü trimester değerleri birbirine benzer bulundu.

**Sonuçlar:** Sonuç olarak HE4 düzeyi gebelikten etkilenmeyen bir belirteç olup gebelerdeki adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında kullanım potansiyeli taşımaktadır. Bu sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** CA125, HE4, Tümör belirteçleri, Gebelik

## **ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study was to find out whether HE4 levels were influenced during pregnancy by measuring maternal serum CA125 and HE4 levels in the first and second trimesters.

**Material and Methods:** Twenty-six pregnant women admitted to our outpatient clinic and 27 age matched healthy controls ranged between 18-39 years old were included in the study. Serum samples were collected in the first and second trimester from the patients in the study group and on admission from those in control group and CA125 and HE4 levels were measured. Tumor marker concentrations between groups were compared by use of the Wilcoxon Signed Ranks test.

**Results:** There was statistically significant increase in CA125 levels in the first trimester of pregnancy when compared to the control group. Furthermore, this increase was sustained during the second trimester. Although there was an increase in HE4 levels during first and second trimester, this was not statistically significant. Serum levels of both markers were comparable in second trimester compared to first trimester.

**Results:** As a result, HE4 levels were not affected by pregnancy and these results show that it has a potential to be useful in the differential diagnosis of adnexal masses during pregnancy. These results need to be supported by large studies.

**Key Words:** CA125, HE4, tumor markers, pregnancy

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik sırasında adneksiyel kitlelerin görülme sıklığı 81 ile 8000 gebelikte bir olarak bildirilmektedir. Kitelerin önemli bir kısmı ilk trimester tarama ultrasonografi incelemesi sırasında tesadüfen saptanır. Önemli bir kısmı benign sebeplere bağlı olmakla birlikte, kitlelerin %1-8'i maligniteye bağlı olarak görülmektedir. Özellikle kitlenin malign bir over tümörüne bağlı olduğu durumlar, olası histerektomi endikasyonu nedeniyle tanı konulan gebelik haftasına bağlı olarak hem o sıradaki gebeliğin sonlanması, hem de sonraki gebelik planlarının ortadan kalkması anlamına gelir (1,2).

Obstetrik ultrasonografi (USG)'nin rutin gebelik takibinin bir parçası haline gelmesiyle birlikte, gebelikte saptanan adneksiyel kitle oranlarında artış olmuştur. USG öncesi dönemde ortalama her 500-600 gebelikten birinde adneksiyel kitle saptanırken, günümüzde bu oran ortalama yüz gebelikte bire kadar yükselmiştir (1, 3-7).

Gebeliğe eşlik eden kitlelerin büyük kısmı ikinci trimester ortalarında regrese olmakta, bir kısmı ise persiste etmektedir. İkinci trimestere kadar regresyon göstermeyen kitlelerin torsiyon, ruptür yanı sıra, geç dönemde distosiye sebep olma riskleri mevcuttur. Persiste eden kitlelerin %22-54'ünü basit kistler, %20-30'unu matür kistik teratomlar oluşturmaktadır. Gebelikte persiste eden adneksiyel kitlelerden over kanseri gelişme oranı %5.9 olarak bildirilmiştir (1, 8-10).

Hill ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 13 ve 42. haftalar arasındaki 7996 gebe kadını ultrasonografik olarak değerlendirmişler ve over kisti oranını 2. ve 3. trimester için %4.1 olarak bulmuşlardır. Over kistlerinin gestasyonel yaş ilerledikçe görülme sıklığının azaldığını ve kompleks kistlerden en sık benign kistik teratomun görüldüğünü vurgulamışlardır (11).

Asemptomatik adneksiyel kitlelerin gebelikteki yönetimi tartışmalıdır. Şüpheli kitlelerde klasik yaklaşım 16-20. gebelik haftalarında cerrahi eksplorasyon yapılmasıdır. Öte yandan, cerrahi girişimi takiben spontan abortus, erken membran rüptürü, preterm eylem gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Bu olgularda gözlem ve cerrahi karşılaştıran prospektif çalışma bulunmamaktadır. Ancak 6 cm'den büyük, semptomatik, persistan ve kompleks sonografik bulgular içeren adneksiyel kitleler önemli kabul edilip cerrahi gerektirirler (12-14). Kitlelerin benign malign ayrımında sonografik değerlendirme önemli role sahip olmakla birlikte, konusunda uzman ultrasonografistlerin değerlendirmesine rağmen malignite durumunun öngörülemediği

adneksiyel kitlelerde ayırıcı tanıda tümör belirteçleri önemlidir (15).

Kanser vakalarında tümör belirteçleri hastalığın tanısında, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve tedavi sonrası takibinde kullanılmaktadır. Bu belirteçler içerisinde CA125, adneksiyel kitlesi olan hastalarda en yaygın kullanılanıdır. Ancak birçok jinekolojik ve non-jinekolojik durumda ve gebelikte düzeyinin artıyor olması kullanımını sınırlandırmaktadır (16-18). Son zamanlarda yeni bir belirtecin; human epididymis protein 4 (HE4)'ün epitelyal over kanserinin erken tanısında kullanılabileceği yönünde giderek artan sayıda çalışma literatürde yer almaktadır (19). Çeşitli çalışmalarda hastalığın tanısında CA125'le birlikte veya tek başına kullanımının yararlı olabileceği ortaya konulmuştur (20-24).

CA125 düzeyinin özellikle gebeliğin ilk trimesterinde yükselmesi, adneksiyel kitlesi olan gebelerin yönetiminde sorun oluşturmakta; adneksiyel kitlelerin tanısında düzeyi gebelikten etkilenmeyen bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada gebeliğin ilk 2 trimesterinde maternal serum CA125 ve HE4 düzeyleri ölçülerek, HE4'ün düzeyinin gebelikten etkilenip etkilenmediğinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Gebelikte Adneksiyel Kitleler

Teknolojik gelişmelere bağlı olarak obstetrik ultrasonografi (USG)'nin rutin gebelik takibinin bir parçası haline gelmesiyle birlikte, tespit edilen adneksiyel kitle oranında artış olmuştur. USG ile önceden palpe edilemeyen adneksiyel kitleler saptanıp ölçülebilmektedir. Günümüzde bu oran ortalama yüz gebelikte bire kadar yükselmiştir. Gebelikte adneksiyel kitle insidansı değişik raporlarda 1/81 ile 1/8000 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1,2).

Bu kitleler çoğunlukla over kaynaklıdır. Bunlar içinde en başta fonksiyonel over kistleri (folikül kisti, korpus luteum kisti, teka lutein kisti) gelirken, bunu benign kistik teratomlar, seröz kistadenomlar, paraovaryen kistler, müsinöz kistadenomlar, endometriyomalar ve malign tümörler takip eder (25,26).

Tablo 1: Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerde ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken durumlar (27).

<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Korpus luteum	Germ hücreli tümörler (disgerminom)
Basit kist	Kistadenokarsinom (seröz/müsinöz)
Hemorajik kist	Borderline tümörler
Benign matur kistik teratom	Sex-kord stromal tümörler
Endometriyoma	Metastatik tümörler
Myoma	
Luteoma	
Hiperstimule over	
Teka lutein kisti	
Ektopik gebelik	
Kistadenom	
Paraovaryan/paratubal kist	

Gebelikte görülen adneksiyel kitlelerin çoğu 1. trimesterde görülen fonksiyonel folikül kistleri veya korpus luteum kistleri olup, bunların çoğu 2. trimesterde spontan kaybolurlar. Spontan regresyon oranları %72-96 arasındadır (27). Dolayısıyla gebelikte adneksiyel kitle denildiğinde, 5cm veya üzerindeki 2. trimester ve sonrası devam eden kitleler anlaşılmaktadır. Bu tanıma uygun adneksiyel kitle 600 gebelikte 1 görülür (28).

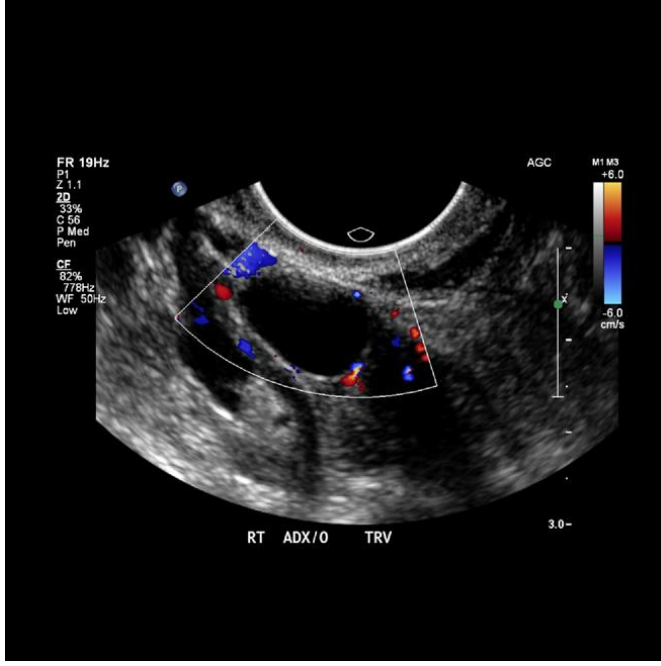
Tablo 2. Gebelik sırasında görülen persiste adneksiyel kitlelerin histolojik dağılımı.

<b>Histoloji</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Dermoid kist	109	55.6
Seröz, müsinöz kistadenom	47	23.9
Endometriyoma	18	9.1
Fibroid	16	8.1
Malign	6	3.0

### **2.1.1 Fonksiyonel over kistleri:**

Gebelikte en sık oluşan kistik kitleler korpus luteum kistleridir. Tipik olarak over içinde yerleşik 2-3cm.lik anekojen kitleler olarak görünürler ve 5-10cm.ye kadar büyüyebilirler. Korpus luteum kistlerinin çoğu asemptomatik olup, primer olarak sonografi ile teşhis edilirler ve 16-18 haftadan önce regresyon gösterirler (29).

Korpus luteum kistleri ultrasonografide basit veya kompleks kist olarak görülebilirler. Karakteristik olarak Doppler ultrasonografide periferik bir halka tespit edilir. Bu halka ateş çemberi (ring of fire) olarak da ifade edilir. Korpus luteum kistlerinin duvar kalınlığı folliküler kistlerin duvar kalınlığından daha fazladır. Korpus luteum kistlerinin MRI görüntüsü de çeşitlilik gösterir (30).



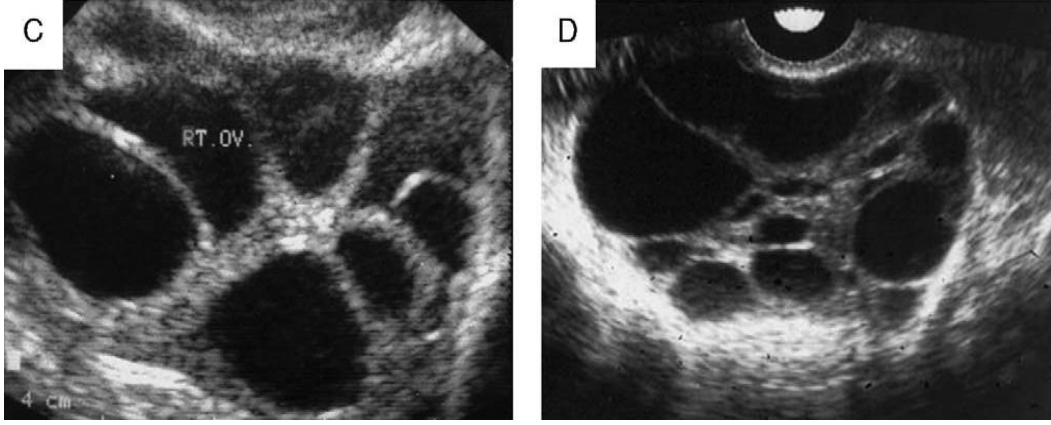
Resim 1. Renkli Doppler ultrasonografide etrafında ateş çemberi görüntüsü olan bir korpus luteum kisti görülmektedir (30).

Folikül kisti hormonal değişikliklerden etkilenen basit bir fonksiyonel kisttir ve matür bir folikül 2cm.den küçüktür. Foliküler kist ise spontan regrese olmamış bir folikülden oluşur ve 2.5cm.den büyüktür.

Hemorajik kistler genellikle anekoik kitlelerdir. Akut hemorajide ekojen olabilirler. Spesifik sonografik görüntüleri kan ürünlerine bağlı retiküler patern içerir. Sonrasında, oluşan pıhtının retraksiyonu ile kistik ve solid alanlar meydana gelir (30).

Teka-lutein kistleri hCG seviyeleri yüksek olan hastalarda aşırı korpus luteum yanıtını temsil eder. Nadiren çok büyüme gösterebilir ve gebelikte multiloküler pelvi-abdominal kistik kitlelere yol açabilirler. Bu kitleler tipik olarak uniform, 2-3cm anekoik alanlar içerir. Teka-lutein kistleri sıklıkla gestasyonel trofoblastik hastalıkta ve bazı izoimmünize gebeliklerde görülür (29).

Ovaryan hiperstimulasyon sendromu, yardımcı üreme tekniklerinde ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişir. Overler ileri derecede büyür, ödematöz ve multikistik görünüme sahip olur. Luteomalar gebeliğe spesifik ovaryan kitlelerdir. Heterojen solid görünümleri ve belirgin vaskülariteleri ile malignensi ile karışabilirler (27).



Resim 2. Multiloküle anekoik teka lutein kistlerine ait ultrasonografik görüntü (sol). İkinci resimde ovulasyon indüksiyonu sonrası oluşan hiperstimüle over görülmektedir (sağ) (27).

### 2.1.2 Benign Neoplastik Ovaryan Kitleler:

Bu kitleler gebelikle ilişkili olmayıp, gebelikte tesadüfen saptanan kitlelerdir. Bunlara en yaygın örnekler matür kistik teratomlar (dermoid kist), kistadenomlar ve endometriyomalardır.

Gebelikte en sık saptanan kompleks kitle dermoid kisttir. Dermoid kistlerin %10'u ilk kez gebelik sırasında teşhis edilir ve reproduktif yaş grubunda en çok görülen tümördür (29). En sık invaziv skuamöz karsinom olmak üzere yaklaşık %2 oranında malign transformasyon gösterirler (30).

Ovaryan teratomlar germ hücreli ovaryan neoplazi ailesinin üyesidirler. Teratomlar tek bir germ hücresinden oluşurlar ve bu nedenle üç germ tabakasından herhangi birini içerebilirler. Çoğunlukla kıl, yağ, kemik ve diş gibi rastgele doku birikimleri içerir (31).

Dermoidler sıklıkla Rokitansky tüberkülü olarak bilinen hiperekoik bir plak içerirler, bilateral olabilirler ve büyüklüklerine bağlı olarak torsiyon riski taşırlar. Bu kitlelerde malign dejenerasyon oldukça nadir görülür. Heterojen görünümeleri nedeniyle malignite ile karıştırılabilirler (27).

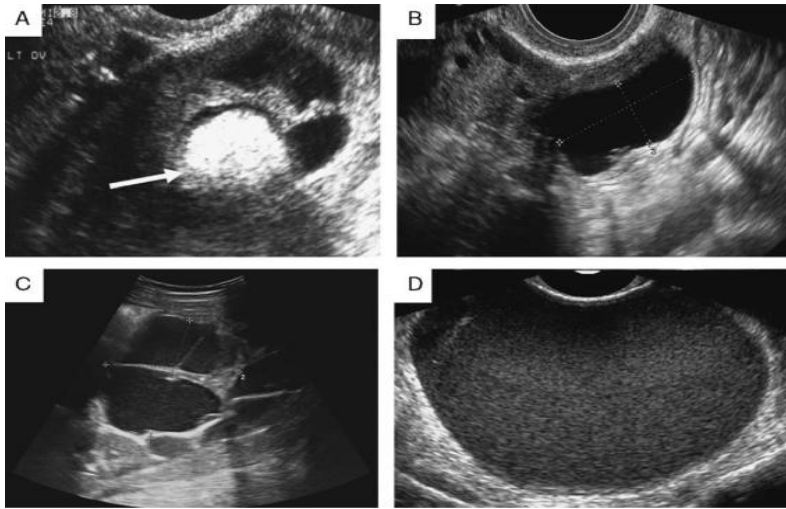
Kistadenomlar genel popülasyonda benign ovaryan neoplazmların % 40-50'sini oluştururlar. Seröz tip müsinöz tipten daha yaygındır. Ultrasonografide seröz kistadenomlar tipik bir fonksiyonel kistin büyümüş hali olarak görülebilirler. İnce



septasyonlar ve papiller projeksiyonlar izlenebilir. Yüzde 20 oranında bilateral görüldüklerinden karşı taraf over mutlaka değerlendirilmelidir (30). Müsinöz kistadenomlar çeşitli viskozitede sıvı içeriği olan multiloküler kistlerdir (32).

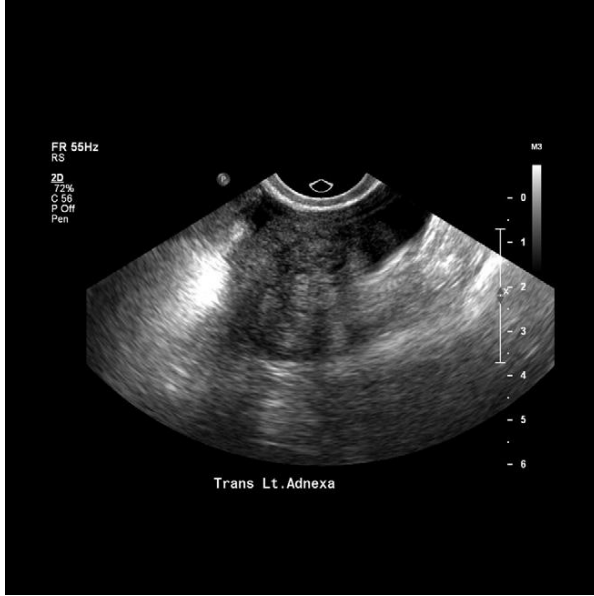
Genelde epitelyal over tümörleri gebelikte en çok büyüme gösteren kistik tümörlerdir. Seröz veya müsinöz kistadenomlar değişik miktarda septasyonlar içerebilirler. Müsinöz kistadenomlarda tipik olarak çok sayıda ince septumlar bulunur, oysa seröz tümörler uniloküler olma eğilimindedirler (29).

Endometriyomaların prevalansları %3-10 civarındadır. Endometriyomalar genellikle diffüz düşük ekolu görünümüyle kolay tanınan kitlelerdir. Ancak endometriyomaların görünümüleri kistikten solide kadar varyasyonlar gösterebilir ve hatta hemorajik kiste benzeyebilir (27, 30). MRI'da pelvik adhezyonlara bağlı fibröz bandlar izlenebilir. Endometriyomanın diğer hemorajik lezyonlardan ayırıcı tanısında MRI'nın sensitivitesi %68, spesifitesi ise %83'tür (33). Endometriyomalar gebelikte desidualize olabilirler; papiller projeksiyonlar, internal ekojenik debris ve damarlanma artışı ile daha heterojen bir görünüme sahip olarak malignite ile karışabilirler (27).



Resim 3. Sol üstteki resimde heterojen sebaze içeriği tipik Rokitansky nodülü ile dermoid kist görülmektedir (A). Sağ üstte seröz kistadenoma ait küçük mural nodülü ya da papiller çıkıntısı olan bir anekoik kist görülmektedir.(B). Müsinöz kistadenom, ince septasyonları ve düşük ekolu sıvı içeriği olan kitle şeklinde görülmekte (C). Alttaki sağda düşük homojen ekolu tipik bir endometriyoma görülmekte (D) (27).

Gebelikte karşılaşılan diğer benign ovaryan neoplazmlar arasında fibromlar, kistadenofibromlar ve Brenner tümörleri sayılabilir. Fibromlar seks kord-stromal tümörler kategorisindedirler. Sonografide hipoekoik, solid ve bazen de kistik komponentler içerirler. Yaklaşık %18-52 sinde akustik gölgelenme izlenir. Bu tümörleri uterin fibroidden ayırmak güç olabilir (34).



Resim 4. Fibrom tanısı almış bir hastaya ait solid akustik gölgelenme veren adneksiyel kitle görüntüsü (30).

### 2.1.3 Paraovaryan Kitleler:

Paratubal kist, hidrosalpinks, pedinküllü myom ve peritoneal kist gebelikte karşılaşılabilecek nonovaryan kitlelerdir.

Paraovaryan lezyonlar hemen her zaman benign etyolojiye sahiptirler. Bu nedenle paraovaryan lezyonların ovaryan lezyonlardan ayrımı önemlidir.

Paraovaryan kistler tipik olarak Fallop tüpü ile over arasında mezoovaryumda yerleşmiş 1-2 cm çapında, ince duvarlı anekoik kisterdir ve klinik önemleri bulunmamaktadır.



Resim 5. Overden ayrı yapı olarak görülen paraovaryan kist görüntüsü (30).

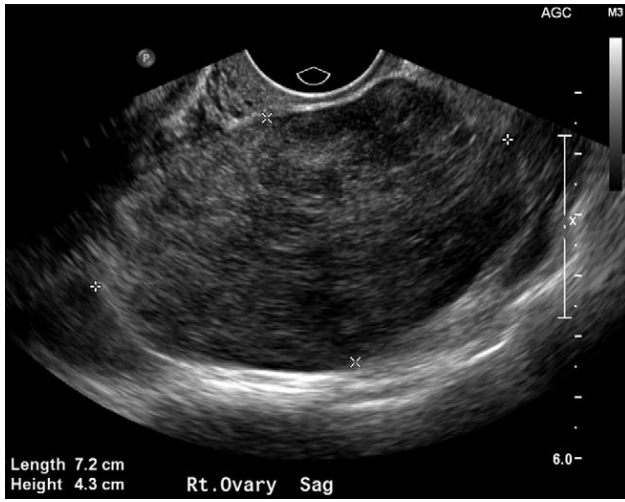
Hidrosalpinks Fallop tüpünün dilatasyonudur. En yaygın nedenleri arasında salpenjit ve pelvik endometriyozis bulunmaktadır. Tübüler, anekoik kistik yapıda bir görünüme sahiptir. Ultrasonografideki spesifik bulgusu bel işaretidir. Kronik hidrosalpinksin spesifik bulgusu ise boncuk dizisi işaretidir (35).



Resim 6. Hidrosalpinks olan bir hastaya ait ultrasonografi görüntüsü (30).

Leiomyomlar gebelikte ensık rastlanan solid adneksiyel kitlelerdir. Pedinküllü olduklarında ovaryan kitlelerle karıştırılabilirler. Dejenerasyon, hemoraji ve torsiyon nedeniyle akut ağrı yapabilirler. Sonografide posterior akustik gölgelenme yapan hipoekoik solid kitle görünümündedirler (36).

Akut over torsiyonu adneksiyel kitle oluşturan diğler bir durumdur. Gebelerde gebe olmayanlara göre ovaryan torsiyon riskinde %1'lik bir risk artışı vardır. Akut torsiyonda over büyümüştür ve ultrasonografide buzlu cam görüntüsü vardır. Folliküllerin büyük bir kısmı periferal yerleşimli görünmektedir. Renkli Doppler sonografide vasküler pedikülde kıvrılmış damarların görüntüsü olan girdap işareti en spesifik bulgudur. Ancak sensitivitesi düşüktür.



Resim 7. Over torsiyonu olan bir hastada yapılan ultrasonografide artmış over boyutları ve buzlu cam görüntüsü mevcut (30).

#### 2.1.4 Malignensi:

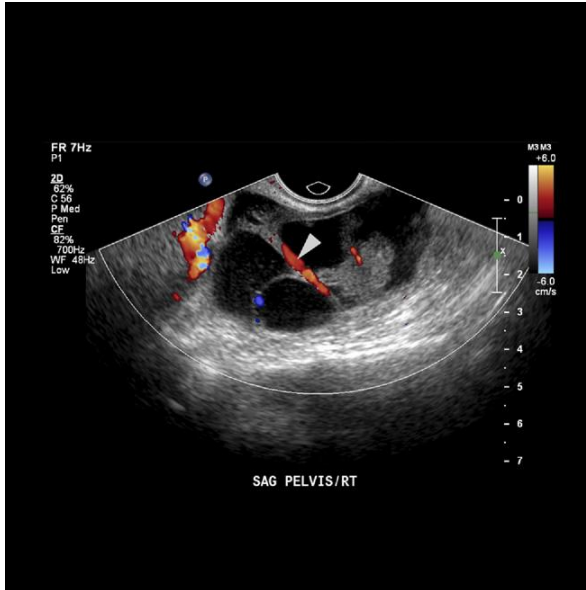
Bir adneksiyel kitledeki malignite ihtimali ciddi bir endişe kaynağı olsa da gebelikte tespit edilen kitlelerin birçoğu benigndir. Gebelikte saptanan ovaryan malignensi insidansı için literatürde farklı oranlar bildirilmektedir. Ancak yapılan çok sayıda çalışmanın verilerine göre yaklaşık %2-3 arasındadır (25, 37-42).

Leiserowitz ve ark. 9375 gebelikte ilişkili adneksiyel kitlenin alındığı retrospektif çalışmada malign veya borderline tümör oranını %2.2, bu vakalarda ölüm oranını ise ortalama 2.4 yıllık takipte %4.7 olarak rapor etmişlerdir. Malignite insidansını 23800 doğumda 1 olarak rapor etmişlerdir (42).

ACOG verilerine göre ise persistan adneksiyel kitlesi olan gebelerde malignensi insidansı %3.6-6.8 arasında olup, tüm malignensiler germ hücreli, stromal veya düşük malignite potansiyelli epitelyal tümörlerdir (43). Gebelikte saptanan tüm ovaryan kanserler genellikle erken evre ve düşük grade' li olarak saptanırlar (27, 44, 45).

Disgerminomlar germ hücreli tümör ailesindedir. Düşük malign potansiyelli epitelyal tümörlerden sonra gebelikte en sık görülen invaziv malign neoplazmlardır. Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olup iyi prognoza sahiplerdir. Sonografide solid kitle görünümündedirler. Ancak nekroz varlığında anekoik komponentler içerebilirler (30).

Seröz ve müsinöz kistadenomlar, benign kistadenomlarda bulunmayan malign karakterde özellikler taşıyan multiloküler kistik kitlelerdir. Bu değişiklikler kalın septasyonlar, 3mm.den büyük papiller projeksiyonlar ve irregüler duvar yapısıdır (30).



Resim 8. Kistadenokanser tanısı almış bir hastanın ultrasonografi tetkikinde solid komponentleri ve septasyonları olan adneksiyel kitle görünümü (30).

Granuloza hücreli tümörler seks kord-stromal tümörlerdendir ve gebelikte nadir görülürler. Tipik olarak evre 1' de tanı alırlar ve cerrahi ile kür sağlanır. Solid veya solid komponentleri olan multiloküler kitlelerdir. MRI' da intratümoral hemoraji saptanabilir (30).

## 2.2 Gebelikte Görülen Adneksiyel Kitlelerin Tanısı

Ultrasonografinin rutin kullanıma girmesinden önce gebelikte adneksiyel kitle tanısı genellikle sezaryen sırasında, nadiren adneksiyel kitlenin torsiyon, rüptür veya kanama gibi bir komplikasyonla kendini göstermesi ile konulmaktaydı. Günümüzde olguların büyük bir çoğunluğu gebelik muayenelerinde rutin ultrasonografi tetkikinde teşhis edilmektedir.

Adneksiyel kitleleri değerlendirmede en yaygın kullanılan modalite ultrasonografidir. Yüksek frekanslı gri-skala transvajinal ultrasonografi adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüklü görüntü elde edilmesine olanak sağlamaktadır. Yaygın kullanımı, iyi hasta uyumu ve maliyet-etkin oluşu avantajlarıdır. Rutin kullanımda ultrasonogafiye alternatif olabilecek daha üstün bir görüntüleme metodu bulunmamaktadır (43). Gebelikteki persiste adneksiyel kitlelerdeki malignite riskini belirlemede ultrasonografi önemli role sahiptir (46, 47). Aşağıdaki tabloda bazı görüntüleme metodlarının sensitivite ve spesifitesi görülmektedir (48).

Tablo 3. Görüntüleme metodlarının sensitivite ve spesifitesi (48).

Yöntem	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Gri-skala transvajinal ultrasonografi	82-91	68-81
Doppler ultrasonografi	86	91
Bilgisayarlı tomografi	90	75
Magnetik rezonans	91	88
Pozitron emisyon tomografi	67	79
CA125 düzeyi ölçülmesi	78	78

Benign ve malign ovaryan tümörlerin ayrımı veya malignite riskini belirlemek için, tümör büyüklüğü, morfoloji ve renkli Doppler bulguları gibi değişik parametrelerin kullanıldığı çeşitli algoritmalar bulunmaktadır. Bu algoritmalar benign ovaryan kitlelerde yüksek spesifiteye sahipken, benign-malign ayrımında düşük spesifiteye sahip bulunmaktadır (49).

Lerner ve ark. tarafından malignite riskini belirlemek için tümör büyüklüğü

ve morfolojisinin kullanıldığı bir skarlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skarlama sisteminde pozitif prediktif değeri %29.4; negatif prediktif değeri %99.6 bulunmuştur (50).

Tablo 4. Sonografik kriterlere göre ovaryan malignensi riski (50).

<b>Over Ca riski</b>	<b>Sonografik kriter</b>
Düşük	Kistik, uniloküler, 5 cm den küçük kitle
Orta	Kistik, multiloküler, kompleks, ince septasyonlar içeren kitle
Yüksek	Solid, nodüler, kalın septasyonlar içeren, 5 cm den büyük kitle

Schwartz ve ark. artmış malignensi riski ile ilişkili olabilecek sonografik karakteristikleri aşağıdaki tabloda belirtmişlerdir (27).

Tablo 5. Malignensi ile ilişkili sonografik karakteristikler (27).

Kitlenin 7 cm'den büyük olması
Solid komponentler veya heterojen kompleks görünüm
Papiller yapılar olması
İnternal septasyonlar olması (özellikle kalın veya vasküler)
Bilateral olması
Düzensiz sınırlarının olması
Artmış vaskülarite, düşük dirençli kan akımı
Asit varlığı

Zanetta ve ark. ultrasonografide saptanan kistik lezyonları basit kist, endometriyozis veya korpus luteum benzeri, dermoid benzeri, kompleks, benign, borderline benzeri veya şüpheli olarak tanımlamışlardır (51).

Malignensi için patognomik tek bir bulgu bulunmamaktadır. Aslında sonografide kompleks olarak nitelenen kitleler hala benigndir. Bu nedenle adneksiyel kitlelerin kompleks olarak nitelendirilmesi sıklıkla eksik veya yanıltıcı olabilir (52). En iyi diagnostik modalite deneyimli bir sonografist tarafından paternlerin

değerlendirilmesidir (53).

Preoperatif ultrasonografi, düşük malign potansiyelli tümörlerin benign neoplazmlardan ayrımında faydalı değildir (25).

Benign malign ayrımında kullanılan diğer bir yöntem renkli Dopplerdir. Ancak kan akım paternlerindeki benzerlik nedeniyle yalancı pozitiflik oranı %50 olup, bu tetkikin ultrasonografik morfolojik indekse üstünlüğü bulunmamaktadır (54).

Ultrasonografi tanı için güvenli bir metod olsa da, görüntüleme metodlarından en yüksek pozitif prediktif değere sahip olan MRI'dır (55). MRI üç boyutlu görüntü sağlamakta ve gebelik nedeniyle pelvis dışına çıkan overlerin daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır.

### **2.3 Tümör Belirteçleri:**

Serum tümör belirteçleri primer olarak tedavinin takibinde kullanılmaktadır. Ancak overyan kitlelerin benign malign ayrımında da kullanılmaktadır.

İdeal bir tümör belirteci kolay ölçülebilir olmalı ve sadece malign hastalarda pozitif sonuç vermelidir. Kantitatif değerleri hastalığın evresi ile ve tedaviye yanıtla korele olmalıdır. Over kanserinde bu kriterlere uyan bir tümör belirteci bulunamamıştır (56).

Over kanserinin erken tanısı için altın standart tarama testi henüz bulunmamaktadır (57). Ancak birçok tümör belirteci over kanserinin çeşitli tiplerinde kullanılmaktadır. Aşağıdaki tabloda bunlardan bazıları görülmektedir.



Tablo 6. Over kanserinde tümör belirteçleri.

<b>Tümör histolojisi</b>	<b>Tümör belirteci</b>
Epitelyal over kanseri	CA125
Müsinöz kistadenokarsinom	CEA
Endodermal sinüs tümörü	AFP
Embriyonel hücreli karsinom	hCG, AFP
Koryokarsinom	hCG
Disgerminom	LDH
Granüloza hücreli tümör	İnhibin

CA125, monoklonal antikor OC 125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinanttır. Yoğun çalışmalara rağmen bu molekülü kodlayan tek gen klonlanamamıştır. CA125 fetal amniyotik, çöломik epitelden (perikardium, plevra, peritonun mezotel hücreleri) ve Müllerian (tubal, endometriyal, endoservikal) epitelden salınır. CA125 hücre içinde sentezlenir, lüminal yüzeye akümüle olur ve aktif olarak lümene sekrete edilir (58).

CA125 ovarian kanserde bir tümör belirteci olarak 1983 yılında önerilmiş ve o tarihlerde hastalığın rutin yönetiminde altın standart olarak görülmüştür. Ancak sensitivitesi ve spesifitesinin düşük olması kullanımını sınırlamıştır (16,17). Epitelyumyal over kanserli hastaların %80-90'ında yükselmektedir ancak evre 1 hastaların sadece %47'sinde tanı anında yüksek bulunmaktadır. Bu durum CA125'in bir tarama testi olarak kullanılmasını sınırlandırmaktadır (59). Menstrüasyon, uterin fibroid ve özellikle gebelik gibi birçok benign jinekolojik durumda yükseldiği için premenopozal kadınlardaki adneksiyel kitlelerde kullanımı sınırlıdır (18). Ayrıca endometriyozis, leiomyom, konjestif kalp yetmezliği ve siroz gibi birçok hastalıkta yükselir. Premenopozal reproduktif fonksiyonlarda da yükselir (60,61). Parite de serum CA125 seviyelerini etkilemektedir (62,63).

Gebelikte özellikle ilk trimesterde CA125 yüksekliği bilinmektedir (64). CA125' in gebeliğin ilk trimesterinde 1250 U/ml ye kadar çıkabileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır (65). CA125 düzeyi ilk trimesterde pik yapar (7-251

units/mL) ve sonrasında düşer. Bu nedenle gebelikteki düşük seviyeli artışlar malignensi ile ilişkilendirilemez (43).

Ultrasonografik değerlendirmeye rağmen adneksiyel kitlenin tipinin belirlenemediği durumlarda, gebelikte arttığı dikkate alınarak ayırıcı tanıda CA125 kullanılabilir. Gebelerde farklı bir kesme değeri belirlenmelidir (15). Ayrıca normal tümör belirteci seviyelerinin malignite ihtimalini dışlamaya yetmediği bilinmelidir (64).

AFP nöral tüp defektleri ve trizomi 21 taramasında kullanılmaktadır. Aslında endodermal sinüs tümörü ile ilişkili olarak yükselmektedir.

Laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri gebelikle ilişkili gibi görünmemekte olup, yüksek seviyeleri disgerminomda görülmektedir (64). LDH'nin şiddetli preeklampsi ve HELLP (hemoliz, yükselmiş karaciğer fonksiyon testleri, düşük platelet) sendromu vakalarında yükseldiği bilinmektedir (66).

Ayrıca gebelerde en sık görülen over malignensileri arasında yer alan germ hücreli over tümörlerinde dahi hem beta-hCG'nin hem de AFP'nin tümör belirteci olarak kullanımı sınırlıdır (49).

Over kanserinin tanısında CA125'in kullanımının yetersiz olması araştırmacıları yeni tümör belirteçleri bulmaya yöneltmektedir. Kanser hücrelerinden salınımı diğer hücrelerden farklı olan bazı proteinler üzerinde çalışılmıştır. CA19-9, lizofosfotidikasit, leptin, prolaktin, osteopontin, insülin like growth faktör 2 gibi çeşitli tümör belirteçleri üzerinde çalışılmış, ancak bunların klinik olarak faydası gösterilememiştir (67).

Geleneksel yollarla kullanışlı bir tümör belirteci bulmak ve pazarlamak zor bir iştir. Genomik ve proteomik teknolojilerindeki gelişmeler over kanserinde kullanılabilir yeni tümör belirteçlerinin bulunmasını sağlamıştır. Bunlardan bazıları klinik doğrulama aşamasındadır (68).

Epitelyal over kanserinde tek veya kombine olarak diagnostik potansiyeli olan yeni birçok tümör belirteci bulunmuştur. Bunlardan biri human epididimal protein 4 (HE4)' tür (19).

HE4 ilk olarak distal epididimden izole edilmiş bir transkripttir (69). WFDC2 (WAP four-disulfide core domain 2) olarak bilinen bu gen 13-kDa ağırlığında bir proteini kodlar. Matür 25-kDa ağırlığındaki glikozile formu tek bir

peptid ve sekiz sistein kalıntısı olan dört disülfid çekirdekli iki whey asidik proteinden oluşur (70). WFDC2 geni 20. kromozom üzerinde bulunmaktadır. Kodladığı protein pulmoner epitel hücrelerinden eksprese edilmiştir (69-72).

HE4'ün erkek üreme sistemindeki antiproteinaz aktivitesinden dolayı sperm maturasyonunda önemli bir fonksiyonu vardır (69). HE4'ün aynı zamanda antiinflamatuvar ve antimikrobial aktivitesiyle doğal immünitede de rolü bulunmaktadır (72). Schummer ve ark. HE4 geninin over kanserinde overeksprese olduğunu göstermişlerdir (73).

Drapkin ve ark. HE4'ün seröz over kanserinde %93, endometrioid over kanserinde %100 ve clear cell karsinomda %50 pozitif olduğunu ancak müsinöz tümörlerde %0 pozitif olduğunu belirtmişlerdir (74).

Hellstrom ve ark. ovarian kanserde ilk kez serum HE4 düzeyini ölçmüşler ve nonmalign hastalıklarda CA125 ten daha az sıklıkta yükseldiğini ve daha kullanışlı bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (75).

HE4 ovarian kanserde yükselip benign jinekolojik durumlarda yükselmez. Evre 1 over kanserinde yüksek sensitiviteye sahiptir. HE4, CA125' in aksine premenopozal hastalardaki benign-malign ayrımında da kullanılabilir (20).

Huntinen ve ark. serum HE4 konsantrasyonlarının endometriyal ve ovarian kanserde belirgin olarak arttığını ancak endometriyoma ve diğer endometriyozis tiplerinde artmadığını belirtmişlerdir (21).

Moore ve ark. HE4 CA125 kombinasyonunun epitelyal over kanserinde en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir (22).

2009 yılında FDA CA125' le benzer endikasyonlarda over kanseri tanısı almış kadınların monitorizasyonunda HE4'ün kullanımını onaylamıştır.

Moore ve ark. tarafından HE4, yalnız başına kullanıldığında özellikle erken evre ovarian kanser tanısında en yüksek sensitiviteye sahip tümör belirteci olarak bulunmuştur. CA125 ile kombine edildiğinde ise tanı değerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (20).

## 1. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Olgu Seçimi ve Kan Örneklerinin Toplanması

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

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ilk trimesterdeki 18-39 yaş arasındaki 30 gönüllü gebe ve kontrol grubu olarak aynı yaş aralığındaki 30 sağlıklı gönüllü kadın çalışmaya alındı. Çalışmaya kabul edilmeme kriterleri, kadının sistemik bir hastalığının olması, CA125 düzeyini yükseltebilecek jinekolojik veya nonjinekolojik herhangi bir hastalığının bulunması, çoğul gebelik varlığı olarak belirlendi. Vaka grubundaki gebelerden 2'si ilk trimester sonrası düşük yaptığı ve 2'si de takiplere gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinden üçü hemolizli olduğu için bu kadınlar çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak vaka grubunda 26 gebe; kontrol grubunda 27 gebe olmayan kadına ait örnekler değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılan gebelerden ilk ve ikinci trimesterde, kontrol grubundan ise başvuru anında venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmesinden sonra hazırlanan serum örnekleri -80°C'de saklandı.

### 3.2 Örneklerin Çalışılması

Eksi 80 derecelik derin dondurucuda saklanan serum örnekleri aynı gün oda ısısında çözündürüldükten sonra CA125 ve HE4 düzeyleri sırasıyla Kemiluminesan ve ELISA yöntemleriyle ticari kit kullanılarak İmmulite 2000 (Siemens, ABD) ve ELISA okuyucusunda (Thermo Scientific, multiscan FC, ABD) ölçüldü.

HE4 ELISA ölçümünde 2HS ve 3D8 monoklonal antikorlar yardımıyla 2 basamaklı katı faz immünoassay yöntemi kullanılmıştır (Fujirebio Diagnostics, Inc., Sweden). CA125 ölçümünde Siemens İmmulite 2000 kemiluminesan kiti kullanılmıştır.

### 3.3 Değerlendirme

Her iki çalışmada hesaplama, değişik konsantrasyonlardaki standartların çift olarak çalışılmasıyla elde edilen standart eğri baz alınarak, bilinmeyen örneklerin ve

kontrollerin hesap edilmesi esasına göre konsantrasyonların belirlenmesi şeklinde yapılmıştır.

### 3.4 İstatistik

Sürekli ölçüm değerleri için tanımlayıcı istatistikler olarak ortanca-min-max kullanıldı. Tüm gruplardaki değerler kendi aralarında Wilcoxon Signed Ranks testi ile karşılaştırıldı. Üzerinde durulan değişkenlerin iki grup arasında farklılıklarının değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Analizler SPSS 15 paket programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $p= 0.05$  kullanıldı.

## 2. BULGULAR

Vaka ve kontrol grubundaki olguların demografik özelliklerine ait veriler Tablo 7'de özetlendi. Vaka grubu ile kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel fark gözlenmezken, paritede gruplar arasında farklılık gözlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri.

		Kontrol grubu (n = 27)	Vaka grubu (n = 26)	p
Yaş	Median	28.0	26.5	0.873
	(min- maks)	(18.0- 37.0)	(18.0- 39.0)	
Parite	Median	1.0	1.5	0.011
	(min- maks)	(0.0- 4.0)	(0.0- 5.0)	

Kontrol grubuyla kıyaslandığında CA125 düzeylerinde gebeliğin ilk trimesterinde anlamlı bir artış olduğu saptandı. Ancak bu düzey artışının 2. trimesterde de devam ettiği gözlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubunda ve gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde serum CA125 konsantrasyonları (U/ml).

	Kontrol grubu (n = 27)	Vaka grubu (n = 26)	
		1. trimester <sup>1</sup>	2. trimester <sup>2</sup>
Median	10.3	16.6	16.3
Minimum	5.5	5.5	5.8
Maksimum	80.3	38.0	45.9

<sup>1</sup>Kontrol grubuyla kıyaslandığında 1 trimesterde CA 125 düzeyleri daha yüksek (p= 0.002)

<sup>2</sup>Birinci ve 2. trimester CA125 düzeyleri arasında anlamlı fark yok (p= 0.713)

HE4 düzeyleri kontrol grubuna göre ilk ve 2. trimesterde artmakla birlikte, bu artış anlamlı düzeyde olmadığı görüldü (Tablo 9). Her iki belirtecin ikinci ve üçüncü trimester değerleri birbirine benzer olarak bulundu.

Tablo 9. Kontrol grubunda ve gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde serum HE4 konsantrasyonları (pM).

	Kontrol grubu (n = 27)	Vaka grubu (n = 26)	
		1. trimester <sup>1</sup>	2. trimester <sup>2</sup>
Median	4102.3	4561.6	4331.4
Minimum	2310.4	1138.6	2754.2
Maksimum	5345.9	8422.9	6289.3

<sup>1</sup>Kontrol grubuyla kıyaslandığında 1 trimesterde HE4 düzeylerinde anlamlı olmayan bir artış var (p= 0.510)

<sup>2</sup>Birinci ve 2. trimester HE4 düzeyleri arasında anlamlı fark yok (p= 0.485)

Kontrol grubunun CA125 ve HE4 değerleri ile vaka grubunun 2. trimester CA125 ve HE4 değerleri karşılaştırılmış ve vaka grubunun 2. trimester CA125 değerleri de kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p 0.001) Vaka grubunun 2. trimester HE4 değerleri ile kontrol grubunun HE4 değerleri benzer bulunmuştur. (p

0.188)

Parite ile tüm grupların CA125 ve HE4 değerlerinin korelasyonu yapılmıştır ve parite ile CA125 değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönlü anlamlı korelasyon saptanmıştır.( $r= 0.311$ ,  $p= 0.023$ ) HE4 ile parite arasında ilişki saptanmamıştır.( $r= 0.00$ ,  $p= 1.00$ ).

Yaş ile grupların CA125 ve HE4 değerlerinin korelasyonu yapılmıştır ve yaşla belirteçler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

### 3. TARTIŞMA

HE4 ovaryan kanserin tanı ve takibinde kullanılabilecek bir tümör belirteci olup, CA125 ile kombinasyonu over kanserinde altın standarttır (20-24). Ancak Georgakopolous ve ark. yaptıkları immünohistokimyasal çalışmanın sonuçlarına göre HE4'ün sadece malign ovaryan tümörlerden sekrete edilmeyip, büyük ölçüde overin benign ve borderline lezyonlarından, normal over dokusundan, tubanın primer karsinomu ve normal tubal dokudan da sekrete edildiğini rapor etmişler ve bu durumun HE4'ün primer taramada kullanımını sınırlayabileceğini, ancak hastalığın rekürrensini takip etmede sensitif bir marker olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (76).

Vaka grubundaki gebelerin 1. ve 2. trimester CA125 ve HE4 değerleri kendi aralarında karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (CA125 için  $p=0.713$  ve HE4 için  $p=0.485$ ).

Çalışmamızda vaka grubunda kendi aralarında karşılaştırma yapıldığında CA125 ve HE4 değerlerinin trimesterler arasında değişmediği görülmektedir. Literatürde CA125'in gebeliğin ilk trimesterinde yükselip daha sonra düştüğünü belirten yayınlar bulunmakla birlikte (77-80), ikinci ve üçüncü trimester boyunca yüksek kaldığını belirten yayınlar da bulunmaktadır (81-83).

Moore ve ark. 1101 sağlıklı kadın ve 67 gebe ile yaptıkları çalışmada HE4 düzeylerinin trimesterler arasında değişmediğini belirtmişlerdir (24). Çalışmamıza katılan gebelerin ilk ve ikinci trimester CA125 değerleri kontrol grubunun CA125 değerlerinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. CA125 değerlerinin özellikle gebeliğin ilk trimesterinde yükseldiği belirtilmektedir (64).

Çalışmamızda HE4 düzeyinde gebe olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olup HE4' ün gebelikten etkilenmeyen bir tümör belirteci olma potansiyeli taşıdığı sonucu çıkmıştır. Moore ve ark.nın çalışmasında gebelerdeki HE4 düzeyinin gebe olmayan premenopozal kadınlardan düşük olduğu sonucu bildirilmiştir (24).

Elde ettiğimiz bir başka bulgu da CA125 düzeyinin parite ile orta derecede anlamlı pozitif korelasyon gösterip, HE4 düzeyi ile parite arasında ilişki olmadığıdır. Literatürde parite ile CA125 düzeyinin arttığını, azaldığını ve hatta değişmediğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (62, 84-86). İstatistik analiz neticesinde vaka ve kontrol grupları arasında parite açısından anlamlı fark mevcuttu ( $p=0.01$ ). Bu durumla birlikte gruplardaki olgu sayılarının azlığı, gebelik öncesi ve gebelik belirteç düzeylerinin aynı hastalarda bakılmamış olması çalışmanın zayıf yanlarını oluşturmaktadır.

Bu sonuçlarla uyumlu olarak Lowe ve ark. yaptıkları çalışmada HE4 düzeyi ile parite arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (62). Daha geniş serilerle yapılacak yeni çalışmalar parite ile HE4 arasındaki ilişkiyi daha güvenilir şekilde ortaya koyabilir.

Çalışmamızın zayıf yanları arasında gruplardaki olgu sayılarının azlığı, parite sayısının vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olması gibi durumlar sayılabilir. Ayrıca kontrol grubunda yer alan kadınlarla vaka gruplarının farklı bireylerden oluşması yerine, aynı kadınların gebelik öncesi ve gebeliğin ilk ve ilerleyen trimesterlerindeki düzeylerini ölçerek, bunların kendi aralarında karşılaştırılması, HE4'ün gebelikteki kullanım değerini daha anlamlı bir şekilde ortaya koyabilir.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak HE4 düzeyi gebelikten etkilenmeyen bir belirteç olup gebelerdeki adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında kullanım potansiyeli taşımaktadır. Bu sonuçların daha geniş kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2011;205(2):97-102.
2. Clement PB. Nonneoplastic lesions of the ovary. In: Kurmann RJ ed. Blaustein's



- Pathology of the female genital tract. New York, Springer-Verlag 2002: 699-703.
3. Grimes WH Jr, Bartholomew RA, Colvin ED, Fish JS, Lester WM. Ovarian cyst complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1954;68(2):594-605.
  4. Munnell EW. Primary ovarian cancer associated with pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1963;30:983-93.
  5. Nelson MJ, Cavalieri R, Graham D, Sanders RC. Cysts in pregnancy discovered by sonography. *J Clin Ultrasound.* 1986;14(7):509-12.
  6. Bernhard LM, Klebba PK, Gray DL, Mutch DG. Predictors of persistence of adnexal masses in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93(4):585-9.
  7. Bromley B, Benacerraf B. Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. *J Ultrasound Med.* 1997;16(7):447-52.
  8. Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, Winkel CA, Cruikshank DP, Morrison JC. Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(5):1029-34.
  9. Novak ER, Lambrou CD, Woodruff JD. Ovarian tumors in pregnancy. An ovarian tumor registry review. *Obstet Gynecol.* 1975;46(4):401-6.
  10. Platek DN, Henderson CE, Goldberg GL. The management of a persistent adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(4):1236-40.
  11. Hill LM, Connors-Beatty DJ, Nowak A, Tush B. The role of ultrasonography in the detection and management of adnexal masses during the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(3 Pt 1):703-7.
  12. Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, Semer DA, Hadi HA, Tait DL. Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):358-62.
  13. Schmeler KM, Mayo-Smith WW, Peipert JF, Weitzen S, Manuel MD, Gordinier ME. Adnexal masses in pregnancy: surgery compared with observation. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1098-103.
  14. Hong JY. Adnexal mass surgery and anesthesia during pregnancy: a 10-year retrospective review. *Int J Obstet Anesth.* 2006;15(3):212-6.
  15. Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med.* 2012;10:86.
  16. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz

- RS, Leavitt T, Griffiths CT, Parker L, Zurawski VR Jr, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883-7.
17. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol*. 2005;58(3):308-12.
  18. Look KY. Epidemiology, etiology, and screening of ovarian cancer. In: Rubin SC, Sutton GP, eds. *Ovarian Cancer*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 167–180.
  19. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM, Nikolic L, Markovic I, Atanackovic J. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(2):238-44.
  20. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):402-8.
  21. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009;100(8):1315-9.
  22. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40-6.
  23. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2010;31(2):113-9.
  24. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):349.e1-7.
  25. Whitecar MP, Turner S, Higby MK. Adnexal masses in pregnancy: a review of 130 cases undergoing surgical management. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):19-24.
  26. Condous G, Okaro E, Bourne T. The conservative management of early

- pregnancy complications: a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):420-30.
27. Schwartz N, Timor-Tritsch IE, Wang E. Adnexal masses in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52(4):570-85.
  28. Kohler MF. The adnexal mass in pregnancy. *Postgrad Obstet Gynecol.* 1994; 14: 1– 5.
  29. Fleischer AC (Çev. Kovancı E) Pelvik Kitlelerin Transabdominal Ve/Veya Transvajinal Sonografiyle Değerlendirilmesi In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (Çeviri Ed. Yüksel A) *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar, Rehber Matbaacılık, 2000: 767-790.*
  30. Yacobozi M, Nguyen D, Rakita D. Adnexal masses in pregnancy. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):55-64.
  31. Bolla D, Deseö N, Sturm A, Schöning A, Leimgruber C. Minilaparotomy a good option in specific cases: a case report of bilateral ovarian germ cell tumor. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2012;2012:589568.
  32. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, Sugimura K. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics.* 2006;26(5):1431-48.
  33. Outwater E, Schiebler ML, Owen RS, Schnall MD. Characterization of hemorrhagic adnexal lesions with MR imaging: blinded reader study. *Radiology.* 1993;186(2):489-94.
  34. Brown DL, Dudiak KM, Laing FC. Adnexal masses: US characterization and reporting. *Radiology.* 2010;254(2):342-54.
  35. Patel MD, Acord DL, Young SW. Likelihood ratio of sonographic findings in discriminating hydrosalpinx from other adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(4):1033-8.
  36. Chiang G, Levine D. Imaging of adnexal masses in pregnancy. *J Ultrasound Med.* 2004;23(6):805-19.
  37. Goff BA, Paley PJ, Koh W-J, Petersdorf SH, Douglas JG, Greer BE. Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:501–528.
  38. Marino T, Craigo SD. Managing adnexal masses in pregnancy. *Contemp Rev Obstet Gynecol* 2000;45:130-143.

39. Hermans RH, Fischer DC, van der Putten HW, van de Putte G, Einzmann T, Vos MC, Kieback DG. Adnexal masses in pregnancy. *Onkologie*. 2003;26(2):167-72.
40. Agarwal N, Parul, Kriplani A, Bhatla N, Gupta A. Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet*. 2003;267(3):148-52.
41. Ueda M, Ueki M. Ovarian tumors associated with pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996;55(1):59-65.
42. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmbhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):315-21.
43. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol*. 2007;110(1):201-14.
44. Boulay R, Podczaski E. Ovarian cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998 Jun;25(2):385-99.
45. Dgani R, Shoham Z, Atar E, Zosmer A, Lancet M. Ovarian carcinoma during pregnancy: a study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol*. 1989;33(3):326-31.
46. Aggarwal P, Kehoe S. Ovarian tumours in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;155(2):119-24.
47. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, Van Holsbeke C, Savelli L, Fruscio R, Lissoni AA, Testa AC, Veldman J, Vergote I, Van Huffel S, Bourne T, Valentin L. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*. 2010;341:c6839.
48. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of adnexal mass. Evidence Based Report/Technology Assessment No. 130. AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): AHRQ; 2006
49. Leiserowitz GS. Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(7):463-70.
50. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(1 Pt 1):81-5.
51. Zanetta G, Mariani E, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N, Mariani S. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in

- pregnancy. *BJOG*. 2003;110(6):578-83.
52. Timor-Tritsch IE, Goldstein SR. The complexity of a "complex mass" and the simplicity of a "simple cyst". *J Ultrasound Med*. 2005;24(3):255-8.
53. Ameye L, Valentin L, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Van Huffel S, Vergote I, Bourne T, Timmerman D. A scoring system to differentiate malignant from benign masses in specific ultrasound-based subgroups of adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):92-101.
54. Wheeler TC, Fleischer AC. Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 1997;16(6):425-8.
55. Arteaga-Gómez AC, Aranda-Flores C, Márquez-Acosta G, Colín-Valenzuela A. [Adnexal tumor and pregnancy: diagnosis and treatment]. *Ginecol Obstet Mex*. 2010;78(3):160-7.
56. Willmott LJ, Fruehauf JP. Targeted therapy in ovarian cancer. *J Oncol*. 2010;2010:740472.
57. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, Farias-Eisner R. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):215-23.
58. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol*. 1999;9(2):117-24.
59. Dutta S, Wang FQ, Phalen A, Fishman DA. Biomarkers for ovarian cancer detection and therapy. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(9):668-77.
60. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol*. 1994;53(1):93-7.
61. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(1 Pt 1):107-14.
62. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, Andersen MR, Scholler N, Bergan L, Thorpe J, Urban N, Drescher CW. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2480-7.
63. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, Andersen MR, Scholler N, Bergan LA, Thorpe JD, Urban N, Drescher CW. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers

- mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1365-72.
64. Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE. Evaluation and management of adnexal masses during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(3):492-505.
65. Trivedi SS, Puri M. Management of High-Risk Pregnancy: A Practical Approach Nanda S Gynecological Diseases in Pregnancy, Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd. New Delhi - 110 002, India, p.510-512.
66. CA125' in gebeliğin ilk trimesterinde 1250 units/mL ye kadar çıkabileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır. CA125. Testinterpretation. Availablefrom: URL: <http://www.clinlabnavigator.com/tests/CA125.html>.
67. He S, Bremme K, Kallner A, Blombäck M. Increased concentrations of lactate dehydrogenase in pregnancy with preeclampsia: a predictor for the birth of small-for-gestational-age infants. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39(4):234-8.
68. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, Patras J, Mahony BS, Andersen MR. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-7.
69. Montagnana M, Danese E, Giudici S, Franchi M, Guidi GC, Plebani M, Lippi G. HE4 in ovarian cancer: from discovery to clinical application. *Adv Clin Chem.* 2011;55:1-20.
70. Kirchoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991;45(2):350-7.
71. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J.* 2002;368(Pt 1):233-42.
72. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene.* 2002;21(17):2768-73.
73. Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod.* 1998;3(2):86-95.
74. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, Hassell L, Baldwin RL, Karlan BY, Hood L. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene.* 1999;238(2):375-85.
75. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL.

Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65(6):2162-9.

76. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 2003;63(13):3695-700.

77. Georgakopoulos P, Mehmood S, Akalin A, Shroyer KR. Immunohistochemical Localization of HE4 in Benign, Borderline, and Malignant Lesions of the Ovary. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31(6):517-23.

78. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. *Obstet Gynecol.* 1984;64(5):703-7.

79. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Akagi M. Evaluation of serum CA125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci.* 1986;292(1):25-9.

80. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinski JG. The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988;95(11):1190-4.

81. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T. Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):563-6.

82. Schlageter MH, Larghero J, Cassinat B, Toubert ME, Borschneck C, Rain JD. Serum carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, cancer antigen 15-3, squamous cell carcinoma, and tumor-associated trypsin inhibitor concentrations during healthy pregnancy. *Clin Chem.* 1998;44(9):1995-8.

83. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten AA, Go S, Philipi PA, van Kamp GJ, van Geijn HP, van Vugt JM. Maternal serum Ca125 and Ca15-3 antigen levels in normal and pathological pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(3):166-72.

84. Kenemans P, Bon GG, Kessler AC, Verstraeten AA, van Kamp GJ. Multicenter technical and clinical evaluation of a fully automated enzyme immunoassay for CA 125. *Clin Chem.* 1992;38(8 Pt 1):1466-71.

85. Cramer DW, Vitonis AF, Welch WR, Terry KL, Goodman A, Rueda BR, Berkowitz RS. Correlates of the preoperative level of CA125 at presentation of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):462-8.

86. Dehaghani AS, Ghiam AF, Hosseini M, Mansouri S, Ghaderi A. Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy

postmenopausal women. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(4):360-4.

87. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(5):489-93.